



(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)



1-0029518

(51)⁷ A61K 9/50; A61K 31/19; A61K 9/00

(13) B

(21) 1-2013-02851

(22) 03/02/2012

(86) PCT/FR2012/000046 03/02/2012

(87) WO/2012/107652 16/08/2012

(30) 11/00433 11/02/2011 FR

(45) 25/09/2021 402

(43) 25/02/2014 311A

(73) DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA (FR)

79 rue de Miromesnil, F-75008 Paris, France

(72) SUPLIE, Pascal (FR); LECOUSTEY, Sylvie (FR).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) HẠT CỐM CHỨA AXIT GAMMA-HYDROXYBUTYRIC VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA CÁC HẠT CỐM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hạt cốm chứa hoạt chất trên nhân rắn, hoạt chất này được chọn từ axit gama-hydroxybutric hoặc một trong số các muối được dụng của nó, hạt cốm này còn chứa, được mang trên nhân rắn này, một hoặc nhiều hợp chất có thể tạo khí, một hoặc nhiều chất pha loãng, hạt cốm này khác biệt ở chỗ, được bao bằng màng, và ở chỗ, nhân rắn chiếm từ 15% đến 50% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng hạt cốm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hạt cốm chứa axit gama-hydroxybutyric, và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit gama-hydroxybutyric (GHB hoặc natri oxybat) là một chất chuyển hóa tự nhiên có mặt trong não của động vật có vú; cấu trúc hóa học của nó gần giống với axit gama-aminobutyric (GABA), một chất dẫn truyền thần kinh, có tác động đến hệ thần kinh trung ương.

Hoạt chất này được dùng làm thuốc gây mê thông thường và làm thuốc ngủ trong điều trị chứng mất ngủ. Hiện nay, nó chuyên dùng trong các rối loạn nhất định của giấc ngủ, như chứng giữ nguyên tư thế khi ngủ ở bệnh nhân mắc chứng ngủ rũ, với tên thương mại Xyrem[®], với lượng dùng hai lần trong một buổi tối. Với chế độ dùng này, bệnh nhân sẽ dùng liều ban đầu vào thời điểm đi ngủ và phải tỉnh dậy khoảng 4 giờ sau để dùng lần thứ hai.

GHB là một chất kiềm mạnh, tan nhiều, và hút ẩm. Liều điều trị của nó rất lớn. Thực vậy, để điều trị chứng ngủ rũ, liều hằng ngày được dùng nằm trong khoảng từ 4,5 đến 9 g hoạt chất.

Hơn thế nữa, GHB thường được dùng làm thuốc giải trí với nhiều mục đích khác nhau: giải tỏa, thư giãn, dùng trong trình diễn thể hình hoặc trình diễn có quan hệ tình dục.

Toàn bộ các đặc tính nêu trên cho thấy lợi ích của dạng giải phóng hoạt chất kéo dài này. Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành theo hướng này. Tuy nhiên chế phẩm giải phóng kéo dài dùng qua đường miệng khác nhau có thể đã được biết đến trong tình trạng kỹ thuật trước nhưng chưa có chế phẩm bất kỳ trong số những chế phẩm này khắc phục được toàn bộ vấn đề phức tạp đã nêu.

US 5,594,030 mô tả dược phẩm dưới dạng hạt cốm hoặc viên nén chứa GHB trong chất nền xenluloza; các dược phẩm này tan trong thời gian từ 7 đến 8 giờ.

EP 0 635 265 mô tả dược phẩm giải phóng có kiểm soát dựa trên muối của axit

gama-hydroxybutyric bao gồm nhân, ở dạng cốm, hoặc viên nén, chứa hoạt chất được phân tán trong chất nền xenluloza. Dạng giải phóng có kiểm soát nhờ đó thu được bằng cách khuyến tán thông qua màng, nhằm giải phóng hoạt chất ở phần trên của đường tiêu hóa.

Đơn US2006/210630 mô tả dược phẩm có đặc tính giải phóng có kiểm soát GHB bao gồm nhân là các hạt chứa hoạt chất. Các hạt này sau đó được bao bằng một lớp bảo vệ, bản thân lớp bảo vệ này được bao bằng lớp thứ hai để giải phóng trong ruột.

Do đó, các hạt giải phóng tức thì hoặc được bảo vệ trong dạ dày đã được biết đến trong tình trạng kỹ thuật trước, có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp.

Công bố đơn PCT số WO2010/055260 mô tả hạt cốm chứa GHB trên nhân rắn, tùy ý với canxi cacbonat, PVP, chất tạo màu, hạt cốm này được phủ bằng một lớp hypromeloza và sau đó bằng hypromeloza phtalat.

Hạt cốm được mô tả trong đơn này cho phép làm giảm liều hàng ngày và số lần dùng hàng ngày, bằng cách tăng thời gian bán hủy khả kiến và độ sinh khả dụng của hoạt chất. Hơn thế nữa, nó tạo ra biện pháp làm giảm việc lạm dụng.

Cuối cùng, đây thực là một điểm chủ yếu, nhân rắn của hạt cốm này chiếm 11,48% trọng lượng/tổng trọng lượng hạt cốm.

Điều quan trọng cần nhắc lại là GHB có nhiều vấn đề phức tạp; thực vậy, GHB tan rất nhiều và sau khi dùng qua đường miệng, độ sinh khả dụng tuyệt đối của nó chỉ bằng 25%. Thời gian trung bình để đạt được mức mong muốn trong huyết tương nằm trong khoảng từ 30 phút tới 2 giờ, độ hấp thụ thay đổi rất nhiều theo từng đối tượng.

Việc thải bỏ chủ yếu được thực hiện bằng cơ chế chuyển hóa thành cacbon dioxit với thời gian bán hủy nằm trong khoảng từ 30 phút đến 1 giờ. Tuy nhiên, độ hấp thụ dường như bị giới hạn và thay đổi theo vùng và cụ thể, ở mức rất cao trong đường tiêu hóa (Palatini et al, European Journal of Clinical Pharmacology, 1993).

Tất cả các chế phẩm được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật trước đề cập đến dạng giải phóng kéo dài và cụ thể hơn, dạng được bảo vệ trong dạ dày, nghĩa là, việc giải phóng GHB diễn ra sau khi ra khỏi dạ dày, bằng cách sử dụng polyme phụ thuộc độ pH (polyme này tan ở độ pH bằng 5,5 hoặc 6).

Trong trường hợp này, và cũng trong trường hợp sử dụng các chất nền, sẽ tạo ra sự thay đổi thời gian hấp thụ GHB trong cơ thể. Tuy nhiên, điều này không hoàn toàn mong muốn do thời gian trương nở ở vị trí hấp thụ ưu tiên bị giới hạn và tác động giải phóng kéo dài càng lớn thì nồng độ hữu hiệu trong máu càng nhỏ.

Loại chế phẩm này không thích hợp để điều trị các bệnh lý yêu cầu có độ khả dụng của GHB *in vivo* nhanh như, tốt hơn là chứng ngủ rũ hoặc cai nghiện rượu.

Giải pháp được đề xuất trong sáng chế có khả năng giải quyết được vấn đề này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất dạng galenic mới dựa trên axit gama-hydroxybutyric hoặc một trong số các muối của nó (tốt hơn là muối natri) có thể khắc phục được những hạn chế nêu trên.

Mục đích của sáng chế là đề xuất dạng galenic mới dựa trên axit gama-hydroxybutyric hoặc một trong số các muối của nó cho phép làm tăng thời gian trương nở của hoạt chất trong dạ dày.

Sáng chế đề xuất hạt cốm chứa nhân rắn mang hoạt chất trên đó, hoạt chất này được chọn từ axit gama-hydroxybutyric hoặc một trong số các muối được dụng của nó,

Hạt cốm nêu trên còn chứa, được mang trên nhân rắn này, các hợp chất sau:

- một hoặc nhiều hợp chất có thể tạo khí,
- một hoặc vài chất pha loãng,
- chất liên kết,
- màng bao

hạt cốm này, khác biệt ở chỗ, nhân rắn chiếm từ 15% đến 50% trọng lượng/tổng trọng lượng của hạt cốm.

Thuận lợi hơn nếu hạt cốm theo sáng chế chứa:

- 15-25% nhân rắn,
- 50-60% hoạt chất,
- 5-15% chất tạo khí natri bicacbonat,

- 2-18% chất pha loãng Neusilin®,
- 3-10% chất liên kết senlac,
- 3-6% màng bao.

Sự khác biệt của hạt cốm theo sáng chế là sử dụng dạng galenic đặc biệt để làm tăng thời gian trương nở trong dạ dày. Thực vậy, đã quan sát thấy rằng tính kiềm của GHB có thể phản ứng trong môi trường dạ dày và giải phóng khí. Tác dụng này được kết hợp với việc sử dụng một lớp màng cho phép thay đổi sự khuếch tán hoạt chất tại chỗ trong dạ dày.

Do đó, tính kiềm của hoạt chất được củng cố bằng cách bổ sung các muối kiềm đã trộn với hoạt chất và đưa vào trong nhân của hoạt chất. Bằng cách nhúng các hạt cốm được tạo ra theo cách nêu trên trong chất lỏng có tính axit sẽ thu được độ cảm ứng từ dư của hạt cốm trên bề mặt của chất lỏng. Việc sử dụng hợp chất có tính kiềm (có thể tạo khí) kết hợp với lớp bao sẽ cho phép điều chỉnh phản ứng với cùng môi trường, và cuối cùng, đảm bảo thời gian trương nở được kéo dài ở vị trí hấp thụ.

Màng bao các hạt cốm theo sáng chế cho phép hoạt chất khuyến tán chậm và sau đó, phản ứng với môi trường dạ dày và cuối cùng, đảm bảo thời gian trương nở được kéo dài ở vị trí hấp thụ.

Vì vậy, sáng chế đề xuất dạng đa phần tử của hạt hoặc hạt cốm. Các hạt cốm này bao gồm nhân rắn mà bản thân nó chứa chất mang rắn hoặc không, trên đó lắng đọng hỗn hợp hoạt chất và các tá dược khác. Các tá dược này được chọn từ các hợp chất có thể tạo khí (chất kiềm) và từ các chất pha loãng. Hạt cốm thu được sau đó được bao quanh bằng một lớp màng, lớp màng này cho phép giải phóng từ từ hoạt chất và chứa chất điều chỉnh cần để duy trì dạng liều lớn dạ dày ở bề mặt. Tốt hơn, nếu màng này được chọn từ các tá dược bao phụ thuộc độ pH và được ưu tiên hơn là senlac.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm có sử dụng một số thành phần giả galenic để hạn chế việc lạm dụng thuốc. Dược phẩm này dựa trên các hạt cốm đã nêu, có dạng nguyên khối (viên nén) hoặc dạng đa hạt. Do đó, các hạt cốm theo sáng chế bao gồm một vài lớp có thành phần khác nhau, mỗi lớp có một chức năng cụ thể.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị minh họa các kết quả nghiên cứu của nghiên cứu độ tan tại mỗi thời điểm và độ tan cộng dồn của chế phẩm giải phóng tức thì.

Fig.2 là đồ thị minh họa các kết quả của nghiên cứu độ hòa tan tại mỗi thời điểm và độ tan cộng dồn của các chế phẩm giải phóng chậm.

Fig.3 là đồ thị minh họa các kết quả của nghiên cứu độ hòa tan tại mỗi thời điểm và độ tan cộng dồn của hỗn hợp gồm dạng giải phóng tức thì và dạng giải phóng chậm.

Fig.4 là đồ thị thể hiện đường cong hòa tan của nghiên cứu thứ nhất đối với các chế phẩm SMO.IR và SMO.SR so với 2 chế phẩm tham chiếu (chế phẩm tham chiếu 1=Alcover®; chế phẩm tham chiếu 2=Xyrem®), dùng ở liều lượng 1,75 g khi đối ở 12 đối tượng tình nguyện là nam giới khỏe mạnh.

Fig.5 là đồ thị thể hiện đường cong hòa tan của nghiên cứu thứ hai đối với chế phẩm SMO.MR, dùng ở liều lượng 3,0 g so với chế phẩm tham chiếu 1 = Xyrem®) dùng ở liều lượng 2,25 g khi đối ở 8 đối tượng tình nguyện là nam giới khỏe mạnh.

Fig.6A-B lần lượt là đồ thị và bảng thể hiện % hấp thụ và tỷ lệ hấp thụ tương ứng của chế phẩm vi hạt cốt thử nghiệm 4SMOI001 và chế phẩm tham chiếu Alcover ở liều 1750 mg.

Fig.7A-B lần lượt là đồ thị và bảng thể hiện % hấp thụ và tỷ lệ hấp thụ tương ứng của chế phẩm vi hạt cốt thử nghiệm 4SMOI001 và chế phẩm tham chiếu Xyrem ở liều 1750 mg.

Fig.8A-B lần lượt là đồ thị và bảng thể hiện % hấp thụ và tỷ lệ hấp thụ tương ứng của chế phẩm vi hạt cốt thử nghiệm 4SMOI001 so với chế phẩm tham chiếu Alcover và chế phẩm Xyrem ở liều 1750 mg.

Fig.9A-B lần lượt là đồ thị và bảng thể hiện % hấp thụ và tỷ lệ hấp thụ của chế phẩm vi hạt cốt thử nghiệm 4SMOI002 và chế phẩm tham chiếu Alcover ở liều 2250 mg.

Fig.10 là đồ thị và bảng thể hiện % hấp thụ và tỷ lệ hấp thụ của chế phẩm vi hạt cốt thử nghiệm 4SMOI002 so với chế phẩm tham chiếu Alcover ở liều 2250 mg.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “hạt cốt” chỉ chế phẩm chứa các hạt rắn khô, mỗi hạt tạo ra một tập hợp của các phần tử dạng bột có độ rắn đủ cho phép thao tác xử lý khác nhau.

Xét trên quan điểm vật lý, các hạt cốm này là các tập hợp phân tử của các hạt bột khác nhau ở dạng tinh thể hoặc vô định hình.

Hạt cốm theo sáng chế chủ yếu được dùng qua đường miệng, và cụ thể hơn là để được trương nở.

Hạt cốm theo sáng chế có cấu trúc đặc trưng của loại nhân-vỏ, nhân không có cùng bản chất như các hợp chất tạo ra vỏ.

Do đó, các hạt cốm này có cấu trúc nhiều lớp. Thực tế, hoạt chất được lắng đọng trên nhân và do đó, tạo ra lớp (hoặc vỏ) lắng đọng xung quanh nhân này (hoặc bám vào nhân này).

Nhân của hạt cốm cũng có thể được coi là một chất mang gắn các hạt hoạt chất trên nó. Nhân bao gồm các phân tử rắn và hoạt chất được mang bởi nhân này cũng ở dạng rắn. Do đó, sáng chế dựa trên việc phát triển dạng đa hạt dùng qua đường miệng.

Hạt cốm theo sáng chế có lớp hoạt chất. Hạt cốm theo sáng chế cũng bao gồm một hoặc nhiều chất tạo màu. Chất tạo màu sẽ được chọn theo độ tan của nó trong dung môi. Ví dụ, chất tạo màu được chọn theo độ tan của nó trong etanol và theo độ tan của nó trong nước. Thực tế là, cả hai dung môi này đều là dung môi thường được dùng để chiết hoặc làm tan hoạt chất.

Màu thu được sau đó cho phép quan sát thấy sản phẩm cộng hợp có hại trong đồ uống, ví dụ, hóa chất độc hại.

Hạt cốm theo sáng chế cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất màu kim loại. Sự có mặt của chất tạo màu và chất màu kim loại cũng cho phép quan sát việc làm tan có thể xảy ra sau khi nghiền dạng dược phẩm và tiếp theo là việc tiêu hóa có thể diễn ra. Tương tự, trong trường hợp dược phẩm ở dạng nhai, cũng quan sát thấy hiện tượng giống như vậy.

Chất tạo màu và chất màu kim loại có thể cùng được đưa vào các lớp khác nhau của hạt cốm theo sáng chế.

Thuận lợi hơn, nếu hỗn hợp ban đầu của (các) chất tạo màu được tiến hành với hoạt chất và chất màu kim loại được sử dụng trong lớp bề mặt của dược phẩm, nghĩa là lớp nhìn thấy được trên bề mặt.

Hạt cốm theo sáng chế cũng chứa, trong cấu trúc của nó, một hoặc nhiều chất tạo khí khi dạng thuốc được hydrat hóa.

Trong số các chất tạo màu cho hạt cốm theo sáng chế, tốt hơn là chất tạo

màu tan trong dung môi nước và chất tạo màu tan trong dung môi rượu.

Trong số các chất tạo màu tan trong etanol, tốt hơn là các chất tạo màu sau: đỏ trung tính, xanh bóng FDC, v.v..

Trong số các chất tạo màu tan trong nước, phẩm màu thông thường được sử dụng. Chất tạo màu được dùng trong phạm vi sáng chế tốt hơn là các chất tạo màu được liệt kê trong hướng dẫn 95/45/CE ngày 26/7/1995 đề cập chất tạo màu có thể được sử dụng trong sản xuất thực phẩm (được sửa đổi thành hướng dẫn 2006/33/CE ngày 20/3/2006). Do đó, tốt hơn là chất tạo màu từ E100 đến E180.

Chất tạo màu E131 (xanh trong) tan trong nước lẫn trong etanol cũng có thể được đề cập.

Theo phương án được ưu tiên hơn, chất tạo màu kim loại cho hạt cốm theo sáng chế dựa trên titan dioxit có mặt trên bề mặt của hạt cốm. Tốt hơn, nếu nhân rắn của hạt cốm theo sáng chế là chất mang không tan. Khi làm chất mang không tan, tốt hơn nên sử dụng rượu polyhydric, gồm, dẫn xuất của silic oxit, dẫn xuất canxi hoặc kali, các hợp chất hữu cơ như dicanxi phosphat, tricanxi phosphat và canxi cacbonat, sacaroza, dẫn xuất của xenluloza, tốt hơn là xenluloza vi tinh thể, etylxenluloza và hydroxypropylmetylxenluloza, tinh bột hoặc hỗn hợp của chúng.

Hạt cốm theo sáng chế chứa nhân rắn, tốt hơn nếu được chọn từ các chất mang không tan trong dung môi nước hoặc rượu. Việc lựa chọn các chất mang không tan để tạo ra nhân rắn của hạt cốm theo sáng chế có thể giúp tránh được việc làm tan toàn bộ hạt cốm trong trường hợp nghiền.

Nhân rắn của hạt cốm cũng có thể chứa hỗn hợp các hợp chất, tốt hơn là hỗn hợp của các chất mang không tan. Do đó, tốt hơn là hỗn hợp được tạo ra từ sacaroza và tinh bột hoặc các hợp chất vô cơ thu được từ silic oxit hoặc từ canxi.

Nhân rắn cũng có thể bao gồm các chất mang tan, trong số đó, tốt hơn là một số chất rắn nhất định loại PEG (PEG 4000 hoặc PEG 6000).

Thuật ngữ “dẫn xuất của silic oxit” chỉ silic oxit cũng như các silic oxit kết tủa thu được từ các silicat kiềm, tốt hơn là Aerosil®, hoặc ngoài ra, hoạt thạch, bentonit hoặc kaolin.

Thuật ngữ “dẫn xuất của canxi” chỉ các tá dược dạng tinh thể thu được từ canxi hydroxit, các sản phẩm không tan trong nước được dùng trong y tế làm chất pha loãng, hoặc chất độn và cũng bao gồm chất mài mòn.

Thuật ngữ "dẫn xuất của kali" chỉ, tốt hơn là, kali bicacbonat và kali clorua.

Trong số các chất mang tan không tan tạo ra nhân của hạt cốm theo sáng chế, có thể đề cập đến các dẫn xuất của magie (tốt hơn là các cacbonat hoặc oxit).

Tốt hơn, nếu đường dạng hạt cầu được dùng làm chất mang rắn tạo ra nhân của hạt cốm theo sáng chế. Các hạt cầu này bao gồm hỗn hợp của sacaroza và tinh bột.

Theo phương án được ưu tiên, hạt cốm nêu trên cũng chứa chất liên kết. Vai trò của chất liên kết là gắn các hạt với nhau, nghĩa là, để tăng cường sự kết dính giữa các hạt. Do đó, chất liên kết có khả năng đảm bảo sự kết dính tốt hoạt chất với nhân trong cốm. Do đó, chất liên kết giống hoạt chất sẽ được lắng đọng xung quanh nhân của cốm.

Các chất liên kết có thể được kể đến là hầu hết các tá dược ưa nước, mà tạo ra dung dịch nhớt: gồm arabic và gồm tragacanth, metylxenluloza và carboxymetylxenluloza, gelatin, tinh bột, maltodextrin, PEG 4000 và 6000 trong dung dịch rượu, polyvidon trong dung dịch nước hoặc rượu và cũng bao gồm dung dịch của sacaroza và của glucoza hoặc sorbitol.

Tốt hơn, nếu chất liên kết cho hạt cốm theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột, sacaroza, gồm arabic, polyvinylpyrrolidon (PVP hoặc polyvidon), hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), senlac, hydroxypropylxenluloza (HPC), xenluloza, các rượu đa chức hoặc các alginat, các glyxerit được polyglycol hóa (Gelucire®) hoặc macrogolglyxerit, tốt hơn là stearyl macrogolglyxerit, cũng bao gồm các dẫn xuất của axit acrylic cũng như hỗn hợp của chúng.

Trong số các rượu đa chức, cũng có thể đề cập đến, tốt hơn là manitol, sorbitol, maltitol hoặc xylitol.

Theo phương án cụ thể, tốt hơn nếu các chất liên kết được chọn từ nhóm bao gồm polyvinylpyrrolidon, senlac, các rượu đa chức hoặc các alginat, các glyxerit được polyglycol hóa (Gelucire) hoặc các macrogolglyxerit, tốt hơn là, các stearyl macrogol glyxerit, cũng như hỗn hợp của chúng.

Cũng có thể sử dụng chất liên kết được chọn từ các nhóm nêu trên để tạo ra những đặc tính đặc biệt, ví dụ, những tá dược này có thể hữu ích làm tá dược phụ thuộc độ pH có tác dụng liên kết như EUDRAGIT® L100 hoặc senlac. Cũng có thể ưu tiên chọn dùng glyxerit được polyglycol hóa (Gelucire®) nhờ độ kỵ nước của nó.

Theo phương án được ưu tiên, hạt cốm theo sáng chế còn chứa một hoặc nhiều

chất tạo độ đắng.

Tốt hơn, nếu chất liên kết tạo độ đắng nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm denatoni benzoat, chất chiết của cây long đởm, quinin, cafein, bruxin, qassin, propyl thiouraxil (PROP), phenylthiocarbamid (PTC), các hợp chất có vị chất như tanin, hương nho và hương cacao đắng.

Sự có mặt của các chất tạo vị đắng nêu trên (hoặc chất tăng vị đắng) (ví dụ: Bitrex® - denatoni benzoat) trong hỗn hợp ban đầu của hoạt chất làm cho việc hấp thụ bằng cách nhai tự nhiên khó khăn hoặc thậm chí là không thể, ngay cả khi đã chiết và/hoặc làm tan. Tuy nhiên, thực tế đã phát hiện thấy chất tạo vị đắng nêu trên bị hòa tan trong cùng thời điểm với hoạt chất, vì vậy việc phân tách trở nên rất khó.

Việc sử dụng chất tạo vị đắng này có khả năng ngăn ngừa việc tự ý dùng thuốc hoặc việc dùng không chính thức ở dạng “hỗn hợp đồ uống” trong hỗn hợp nước/rượu (đá viên/rượu, v.v.).

Theo phương án được ưu tiên hơn, nhân rắn của hạt cốt theo sáng chế chiếm từ 15% đến 30%, tốt hơn nếu từ 20% đến 25% trọng lượng/tổng trọng lượng của hạt cốt.

Trong số các chất pha loãng được ưu tiên, có thể kể đến các dẫn xuất của silic oxit và tốt hơn là dẫn xuất của magie aluminometasilicat.

Trong số các dẫn xuất của magie nhôm silicat, tốt hơn là sản phẩm Neusilin® có lợi thế nhờ bản chất hút ẩm rất cao của GHB.

Tốt hơn, nếu chất tạo khí được chọn từ nhóm bao gồm cacbonat và bicarbonat và tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm natri bicarbonat, natri cacbonat, natri glyxin cacbonat, kali bicarbonat, magie cacbonat và canxi cacbonat.

Theo phương án được ưu tiên, hạt cốt theo sáng chế chứa natri bicarbonat làm chất tạo khí.

Tốt hơn, nếu hoạt chất của hạt cốt theo sáng chế là muối natri của axit gama-hydroxybutyric.

Theo một phương án, hạt cốt theo sáng chế có thể chứa lớp màng bao gồm các tá dược bao để giải phóng tức thì. Do đó, các hạt cốt này được thiết kế dưới dạng hạt cốt giải phóng tức thì.

Theo phương án khác, hạt cốt theo sáng chế có thể chứa lớp màng bao gồm các tá dược bao để giải phóng tăng dần hoặc giải phóng kéo dài theo thời gian. Do

đó, các hạt cốm này được thiết kế dưới dạng hạt cốm giải phóng kéo dài tăng dần.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hỗn hợp các hạt cốm được xác định ở trên, trong đó hỗn hợp nêu trên bao gồm hai loại hạt cốm (A) và (B), hạt cốm (A) và hạt cốm (B) có động học giải phóng hoạt chất khác nhau.

Dạng galenic đặc biệt này bao gồm, ở dạng hỗn hợp, hai loại hạt cốm có động học khác nhau. Dược phẩm này cho phép thu được các kết quả *in vivo* phù hợp với kết quả quan sát được *in vitro*. Hơn thế nữa, bằng cách sử dụng dạng đa hạt, có thể làm giảm sự thay đổi rất lớn của hoạt chất đã quan sát được giữa các đối tượng, so với dạng nguyên khối.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hạt cốm giải phóng tức thì và các hạt cốm giải phóng tăng dần/giải phóng kéo dài.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa các hạt cốm giải phóng tức thì với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 50% trọng lượng, và các hạt cốm giải phóng tăng dần/giải phóng kéo dài với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 99% trọng lượng. Tốt hơn, nếu dược phẩm nêu trên chứa 25% trọng lượng hạt cốm giải phóng tức thì và 75% trọng lượng hạt cốm giải phóng tăng dần/giải phóng kéo dài.

Sáng chế cũng đề cập đến hạt cốm như được xác định ở trên hoặc dược phẩm như được xác định ở trên để sử dụng trong điều trị chứng giữ nguyên tư thế khi ngủ ở bệnh nhân mắc chứng ngủ rũ, hoặc để sử dụng trong cai nghiện rượu.

Sáng chế cũng đề cập đến hạt cốm như được xác định ở trên hoặc dược phẩm như được xác định ở trên để sử dụng trong ngăn ngừa và/hoặc điều trị rối loạn gây đau cơ và khớp, để ngăn ngừa việc tái nghiện rượu và duy trì tình trạng kiêng rượu, hoặc ngoài ra, để điều trị trạng thái lo lắng khi sử dụng rượu.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế hạt cốm như được xác định ở trên, khác biệt ở chỗ, phương pháp này bao gồm bước rắc hoạt chất lên trên nhân rắn.

Theo phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế, hoạt chất được trộn với chất tạo khí, chất pha loãng, tùy ý là chất tạo màu, và tùy ý, chất tạo màu kim loại trước bước rắc lên nhân rắn.

Phương pháp theo sáng chế cũng có thể bao gồm, sau bước rắc, bước bao hạt cốm, tốt hơn là bằng cách lắng đọng lớp mỏng chất bao ở dạng màng trên

hạt cốm, nếu cần, sau đó trộn với chất làm trơn và/hoặc chất tạo hương vị và/hoặc chất làm ngọt và/hoặc chất tạo màu hoặc chất tạo màu kim loại.

Cấu trúc của hạt cốm theo sáng chế phụ thuộc vào phương pháp tạo ra hạt cốm với cấu trúc nhân vỏ.

Bằng cách tiến hành các thử nghiệm so sánh để tạo ra các hạt cốm bằng cách phương pháp tạo hạt cốm trực tiếp với các tá dược khác nhau thường được sử dụng để tạo hạt cốm, lưu ý rằng các kết quả thu được liên quan đến hạt cốm thực tế thỏa mãn các yêu cầu, độ đắng và độ hòa tan. Tuy nhiên, hạt cốm thu được bằng phương pháp này có diện tích bề mặt riêng rất cao, cần dùng một lượng lớn polyme phủ theo kỹ thuật thông thường.

Do đó, hạt cốm theo sáng chế, khác biệt ở chỗ, có diện tích bề mặt riêng được làm giảm, ngoài ra, theo đặc tính của một khía cạnh, chúng tương đối nhẵn và có hình dáng khá đồng đều.

Bước rắc trong phương pháp tạo ra hạt cốm theo sáng chế ở trên cũng có thể bao gồm bước phun rượu hoặc dung dịch nước-rượu hoặc dung dịch nước chứa chất liên kết.

Bước phun và rắc này tốt hơn nếu được tiến hành đồng thời hoặc nối tiếp nhau.

Tốt hơn, nếu bước rắc nêu trên được tiến hành đồng thời với bước phun chất liên kết ở dạng dung dịch. Việc kết hợp hai bước này với nhau có thể đảm bảo sự kết dính tốt của hoạt chất với nhân của hạt cốm.

Do đó, ưu điểm của phương pháp theo sáng chế là sử dụng hoạt chất dưới dạng bột trên chất mang dạng hạt nêu trên (hoặc nhân của hạt cốm) bằng cách thay đổi trình tự phun chất liên kết ở dạng dung dịch.

Phương pháp theo sáng chế cũng có thể bao gồm, sau bước trước, một hoặc nhiều bước bao hạt cốm, tốt hơn là bằng cách lắng đọng theo lớp (các) chất phủ dưới dạng màng trên hạt cốm.

Do đó, diện tích bề mặt riêng nhỏ của hạt cốm theo sáng chế cho phép, trong trường hợp bao, làm giảm lượng chất bao được dùng và do đó, độ pha loãng hoạt chất trong hạt cốm được bao nêu trên nhỏ hơn. Một phương án được ưu tiên của phương pháp theo sáng chế đó là, phương pháp này bao gồm, sau bước bao, bước trộn với chất làm trơn và/hoặc hương liệu và/hoặc chất làm ngọt, bản thân hương

liệu và/hoặc chất làm ngọt được tạo ra dưới dạng hạt cốm để cuối cùng trộn với hạt cốm đã mang hoạt chất.

Tất cả các chất làm trơn, chất tạo hương vị và chất làm ngọt cũng có thể được bổ sung vào sau bước rắc nêu trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

I-Quy trình tạo hạt cốm theo sáng chế

Hoạt chất được trộn trong 15 phút với chất có thể tạo khí và chất pha loãng trong máy trộn nghịch đảo. Hỗn hợp thu được sau đó được nghiền trên máy nghiền loại Forplex F1 để thu được cỡ hạt thích hợp. Hỗn hợp hoạt chất sau đó được lắng đọng trên chất mang trung tính (nhân rắn). Hạt cốm được đặt vào máy quay thông thường, hỗn hợp được lắng đọng bằng cách rắc, hoặc bằng cách thay đổi thời gian rắc và thời gian phun dung dịch liên kết.

Vào giai đoạn cuối của bước rắc, tiến hành phun để loại bỏ các dung môi được sử dụng trong bước trước đó.

Sau đó, tiến hành bước bao. Đối với bước này, hạt cốm thu được từ bước trước được đặt trong thiết bị chứa không khí hóa lỏng loại GPCG30 và dung dịch bao (đối với màng) sau đó được phun lên khối hạt đã hóa lỏng.

Sau bước làm khô cuối cùng, phương pháp được tiến hành với pha làm trơn, bước cuối cùng của phương pháp bao gồm bao gói chúng dưới dạng thoi, túi, ống hoặc lọ.

II – Ví dụ về chế phẩm theo sáng chế

Ví dụ 1 (giải phóng tức thì)

Chế phẩm số 1	
Các nguyên liệu	%
GHB (muối hydrat)	57,60
Natri bicacbonat	8,64
Neusilin® UFL2 (chất pha loãng)	5,18
Senlac loại sấm và làm trắng (chất liên kết)	4,60
Đường dạng hạt cầu (nhân rắn)	20,57
Sepifilm LP014 (màng bảo vệ, chống ẩm)	2,90
Hoạt thạch	0,50

Khối lượng theo lý thuyết	100,0
---------------------------	-------

Ví dụ 2 (giải phóng biến đổi)

Chế phẩm số 2	
Các nguyên liệu	%
GHB (muối hydrat)	56,49
Natri bicacbonat	8,47
Neusilin® UFL2 (chất pha loãng)	5,09
Senlac đã loại sáp và làm trắng (chất liên kết)	7,12
Đường dạng hạt cầu (nhân rắn)	20,08
Sepifilm LP014 (màng bảo vệ chống ẩm)	0,76
Pharmacoat 603 (màng khuếch tán)	1,15
Hoạt thạch	0,85
Khối lượng theo lý thuyết	100,0

Ví dụ 3 (hỗn hợp 50/50)

Chế phẩm số 3	
Các nguyên liệu	%
GHB (muối hydrat)	57,04
Natri bicacbonat	8,56
Neusilin® UFL2 (chất pha loãng)	5,13
Senlac đã loại sáp và làm trắng (chất liên kết)	5,87
Đường dạng hạt cầu (nhân rắn)	20,32
Sepifilm LP014 (màng bảo vệ chống ẩm)	1,82
Pharmacoat 603 (màng khuếch tán)	0,58
Hoạt thạch	0,68
Khối lượng theo lý thuyết	100,0

Ví dụ 4 (giải phóng tức thì)

Chế phẩm số 4	
Các nguyên liệu	%
GHB (muối hydrat)	56,47
Natri bicacbonat	8,47
Neusilin® UFL2 (chất pha loãng)	5,08
Senlac đã loại sáp và làm trắng (chất liên kết)	6,56
Đường dạng hạt cầu (nhân rắn)	19,88
Lớp bao bảo vệ	3,04

Hoạt thạch	0,50
Khối lượng theo lý thuyết	100,0

Ví dụ 5 (giải phóng biến đổi)

Chế phẩm số 5	
Các nguyên liệu	%
GHB (muối hydrat)	54,75
Natri bicarbonat	8,22
Neusilin® UFL2 (chất pha loãng)	4,91
Senlac đã loại sáp và làm trắng (chất liên kết)	9,79
Đường dạng hạt cầu (nhân rắn)	19,27
Lớp bao bảo vệ	1,89
Hoạt thạch	1,18
Khối lượng theo lý thuyết	100,0

Ví dụ 6 (hỗn hợp hạt cốm 25-75)

Chế phẩm số 6	
Các nguyên liệu	%
GHB (muối hydrat)	55,17
Natri bicarbonat	8,28
Neusilin® UFL2 (chất pha loãng)	4,95
Senlac đã loại sáp và làm trắng (chất liên kết)	9,00
Đường dạng hạt cầu (nhân rắn)	19,42
Lớp bao bảo vệ	2,16
Hoạt thạch	1,02
Khối lượng theo lý thuyết	100,0
Các nguyên liệu	%

III – Nghiên cứu độ ổn định và độ tan

Phương pháp phân tích

Các chế phẩm đã nêu được thử nghiệm phân tích và độ tan của chúng được nghiên cứu để tiên liệu tập tính *in vitro* và *in vivo* của chúng. Phương pháp được tiến hành như sau:

Các chế phẩm thử nghiệm được khuấy liên tục ở tốc độ 100 vòng/phút trong dung dịch axit clohydric 0,1N ở 37°C trong thiết bị hòa tan có cánh khuấy (USP thiết bị 2). Các mẫu được lấy nhờ bộ phận lấy mẫu, ở 5, 10, 15 và 30 phút, và sau đó, được

phân tích trên HPLC.

Các kết quả của thử nghiệm hòa tan được tiến hành đối với các chế phẩm khác nhau được nêu dưới đây.

Tập tính theo thời gian của các chế phẩm cũng được nghiên cứu: dạng thanh và dạng ống được tạo ra từ các chế phẩm này và sau khi được bọc trong vỏ phong hóa, nghiên cứu ổn định được tiến hành theo các tiêu chuẩn ICH đang có hiệu lực.

Các kết quả của nghiên cứu này được nêu dưới đây.

Đối với hai dạng đóng gói ở trên, các thông số ước giá không có sự thay đổi, điều này có thể là cá biệt. Các chế phẩm này cho thấy tính ổn định tốt theo các tiêu chuẩn ICH.

III.1. Các kết quả cho chế phẩm số 1 theo ví dụ 1

Kết quả cho lọ nhỏ chứa 1,75g ở 25°C/độ ẩm tương đối 60%

Thời điểm thử	T0	T6 tháng	T12 tháng	T18 tháng
Đặc tính của hạt cốm				
Màu sắc	Hơi trắng	Hơi trắng	Hơi trắng	Hơi trắng
Hình dáng	Hình cầu	Hình cầu	Hình cầu	Hình cầu
Bề ngoài	Đồng nhất	Đồng nhất	Đồng nhất	Đồng nhất
Liều				
Lượng (g/lọ nhỏ)	1,753	1,753	1,736	1,758
%/lý thuyết	100,2	100,2	99,2	100,5
Lượng tạp chất				
Tổng (%)	< LD (giới hạn phát hiện)	< LQ (giới hạn định lượng)	< LQ	< LD
Thử nghiệm hòa tan				
Thời gian (phút)	% bị hòa tan			
5	---	88,7	90,1	87,3
10	---	92,5	97,9	94,9
15	93,5	94,6	98,6	98,2
30	97,8	97,1	99,9	99,6

Các kết quả của nghiên cứu độ ổn định đáp ứng các tiêu chuẩn ICH.

Kết quả cho lọ nhỏ chứa 1,75 g ở 40°C/độ ẩm tương đối 75%

Thời điểm thử	T0	T2 tháng	T3 tháng	T6 tháng
Đặc tính của hạt cốm				
Màu sắc	Hơi trắng	Hơi trắng	Hơi trắng	Hơi trắng
Hình dáng	Hình cầu	Hình cầu	Hình cầu	Hình cầu
Bên ngoài	Đồng nhất	Đồng nhất	Đồng nhất	Đồng nhất
Liều				
Lượng (g/lọ nhỏ)	1,753	1,765	1,753	1,723
% /lý thuyết	100,2	100,9	100,2	98,5
Lượng tạp chất				
Tổng (%)	< LD	< LQ	< LQ	< LD
Thử nghiệm hòa tan				
Thời gian (phút)	% bị hòa tan			
5	---	---	---	77,0
10	---	---	---	88,3
15	93,5	95,9	90,6	91,8
30	97,8	99,4	93,3	96,8

Các kết quả của nghiên cứu độ ổn định đáp ứng các tiêu chuẩn ICH.

III.2. Các kết quả cho chế phẩm số 3 theo ví dụ 3

Kết quả cho lọ nhỏ chứa 1,50 g ở 25°C/độ ẩm tương đối 60%

Thời điểm thử	T0	T5 tháng	T9 tháng	T12 tháng
Đặc tính của hạt cốm				
Màu sắc	Hơi trắng	Hơi trắng	Hơi trắng	Hơi trắng
Hình dáng	Hình cầu	Hình cầu	Hình cầu	Hình cầu
Bên ngoài	Đồng nhất	Đồng nhất	Đồng nhất	Đồng nhất
Liều				
Lượng (g/lọ nhỏ)	1,502	1,485	1,496	1,515
% /lý thuyết	100,1	99,0	99,7	101,0
Lượng tạp chất				
Tổng (%)	< LD	< LD	< LD	< LD
Residual các dung môi				
Etanol (ppm)	414	< LD	< LQ	< LQ
Thử nghiệm hòa tan				

Thời gian (phút)	% bị hòa tan			
5	50,8	50,4	50,2	49,4
15	55,4	56,2	56,0	54,4
60	72,5	72,8	73,4	72,0
120	85,3	87,4	88,4	87,0
180	82,1	94,6	96,1	94,5

Các kết quả của nghiên cứu độ ổn định đáp ứng các tiêu chuẩn ICH.

Kết quả cho các lọ nhỏ chứa 1,50 g ở 40°C/độ ẩm tương đối 75%

Thời điểm thử	T0	T1 tháng	T3 tháng	T7 tháng
Đặc tính của hạt cốm				
Màu sắc	Hơi trắng	Hơi trắng	Hơi trắng	Hơi trắng
Hình dáng	Hình cầu	Hình cầu	Hình cầu	Hình cầu
Bên ngoài	Đồng nhất	Đồng nhất	Đồng nhất	Đồng nhất
Liều				
Lượng (g/lọ nhỏ)	1,502	1,485	1,506	1,500
% / lý thuyết	100,1	99,0	100,3	100,0
Lượng tạp chất				
Tổng (%)	< LD	< LQ	< LQ	< LD
Các dung môi dư				
Etanol (ppm)	414	205	< LQ	< LQ
Thử nghiệm hòa tan				
Thời gian (phút)	% bị hòa tan			
5	50,8	49,2	49,0	49,3
15	55,4	55,5	56,5	55,2
60	72,5	73,0	72,3	71,0

Các kết quả của nghiên cứu độ ổn định đáp ứng các tiêu chuẩn ICH.

IV – Kết quả thử nghiệm hòa tan in vitro

- Giải phóng tức thì

Thời gian (giờ)	% bị hòa tan	
	SMO.IR A001 (Ví dụ 1)	SMO.IR A002 (Ví dụ 4)
0	0,0	0,0
0,0833	88,7	79,6
0,1667	92,5	86,0
0,25	94,6	89,2
0,5	97,1	95,1

- Giải phóng kéo dài

Thời gian (giờ)	% bị hòa tan	
	SMO.SR A001 (Ví dụ 2)	SMO.SR A002 (Ví dụ 5)
0	0,0	0,0
0,25	9,6	10,5
0,5	20,6	22,4
1	41,5	45,8
2	72,0	75,6
3	87,0	90,7
4	94,8	

- Hỗn hợp 50/50

Thời gian (giờ)	% bị hòa tan
	SMO.MR A001 (Ví dụ 3)
0	0,0
0,0833	50,8
0,25	55,4
0,5	59,0
1	72,5
2	85,3
3	82,1

Nghiên cứu mối quan hệ in vitro/in vivo được tiến hành đối với các chế phẩm thử nghiệm và chế phẩm tham chiếu. Chế phẩm thử nghiệm được phát triển trong phạm vi của sáng chế và là các vi hạt cốm như được mô tả ở trên.

Hai chế phẩm tham chiếu dùng qua đường miệng đang bán trên thị trường: ALCOVER® và XYREM®. Chúng ở dạng lỏng chứa trong lọ. Các tương đương sinh học của vi hạt cốm, so với các dung dịch được nghiên cứu trong nghiên cứu lâm sàng ở các liều sau: 1750 và 2250 mg.

Mục đích đầu tiên của nghiên cứu là để mô tả động học hấp thụ trong ruột của axit gama-hydroxybutyric ở người, sau khi dùng qua đường miệng dưới dạng dung dịch hoặc vi cốm, để xác định xem liệu profin độ tan của nó và tốc độ hòa tan *in vitro* của vi hạt cốm có ảnh hưởng đến profin nồng độ axit gama-hydroxybutyric trong huyết tương và các thông số dược động học của nó hay không.

Mục đích thứ hai là để phân tích động học hấp thụ *in vivo* của vi hạt cốm và so sánh chúng với động học hấp thụ của dung dịch dạng dùng qua đường miệng đang bán trên thị trường.

Mức độ phơi nhiễm với axit gama-hydroxybutyric (AUC_{inf}) không phụ thuộc vào liều đối với các liều được thử nghiệm (1750-2250mg), độ hấp thụ và mức độ phơi nhiễm có tỷ lệ tốt so với các liều, điều này cho phép xác định và so sánh động học hấp thụ ở cả hai liều.

Động học hấp thụ qua đường miệng được biểu hiện bằng % liều được hấp thụ cộng dồn và dưới dạng tốc độ hấp thụ theo thời gian được tính bằng phương pháp giải chấp được động học chia gian (Wagner JG, Nelson E.) cho dung dịch ALCOVER® và XYREM® và cho vi cốm, được dùng cho người tình nguyện khỏe mạnh tham gia thử nghiệm ở liều đơn vị 1,750 mg và 2,250 mg (trong hai nghiên cứu riêng biệt).

Trong trường hợp dung dịch và vi cốm, động học hấp thụ toàn thân cộng dồn của axit gama-hydroxybutyric sau đó được phân tích toán học profin của chúng bằng cách tính toán hằng số của phương trình mô tả mức hấp thụ toàn thân của axit gama-hydroxybutyric (đường cong cộng dồn và tốc độ hấp thụ theo thời gian). Mô hình hấp thụ và phương trình cũng được đưa ra.

Đối với các dung dịch được thử ở 1,750 và 2,250 mg, động học hấp thụ rất nhanh; tổng thời gian hấp thụ nhỏ hơn 1 giờ.

Thời gian cần để hấp thụ 50% liều ($T_{50\%}$) rất ngắn, từ 0,21 đến 0,28 giờ, tốc độ hấp thụ tối đa (từ 314 đến 362%/giờ) được quan sát sớm hơn, ở 0,33 giờ. Tất cả

các cơ chế hấp thụ theo động học thứ nhất; hằng số hấp thụ rất cao: từ 4,5 đến 9,3 H-1, điều này khẳng định rằng quá trình hấp thụ dung dịch gama-hydroxybutyric diễn ra rất nhanh.

Đối với vi cốm, động học hấp thụ cộng dồn, tốc độ hấp thụ theo thời gian và các thông số khác có thể giống với thông số thu được sau khi dùng cả hai dung dịch, bất kể liều; hằng số của phương trình mô tả động học hấp thụ tương tự.

Quy trình hòa tan *in vivo* của vi hạt cốm nhanh đến mức chúng không có ảnh hưởng đến profin và các thông số động học hấp thụ của axit gama-hydroxybutyric.

Động học hòa tan *in vitro* của axit gama-hydroxybutyric của vi hạt cốm rất nhanh, lớn hơn 85% liều được hòa tan trong ít hơn 5 phút trong tất cả các điều kiện pH sinh lý được thử (độ pH từ 1,2 đến 6,8) bất kể điều kiện *in vitro*.

Tốc độ hòa tan nhanh của axit gama-hydroxybutyric từ vi hạt cốm giải thích việc không có sự khác nhau về tốc độ hấp thụ *in vivo* giữa dung dịch và vi cốm.

Quá trình hòa tan của vi hạt cốm không ảnh hưởng đến động học hấp thụ của axit gama-hydroxybutyric, có thể giống với động học hấp thụ của dung dịch đang bán trên thị trường.

Các thông số hấp thụ được nghiên cứu theo phương pháp giải chấp được động học chia gian của Wagner JG., Nelson E. [J. Pharm. Sci. 1968; 53(11):1392-1403]. Phương pháp được động học này dựa trên việc tính toán diện tích dưới đường cong xây dựng từ nồng độ trung bình trong huyết tương theo thời gian và việc tính toán hệ số góc trung bình (của đường cong trung bình) của pha cuối – giai đoạn thải loại, điều này cho phép tính toán được động học trong huyết thanh ở từng thời điểm, % liều đã đi vào vòng tuần hoàn toàn thân so với tổng lượng đi vào giai đoạn cuối của quá trình hấp thụ; do đó, phương pháp này có thể xác định từ 0 đến 100% đặc tính của profin khi vào hệ thống tuần hoàn của các chế phẩm được thử nghiệm. Điều kiện để áp dụng phương pháp này được kiểm tra: hệ số góc trung bình của pha cuối – giai đoạn thải loại được tính toán bằng phương pháp hồi quy bán log trên phần tuyến tính của đường cong xây dựng từ nồng độ được chất trong huyết thanh từ 1,5 đến 4 giờ đối với vi hạt cốm tương tự như của dung dịch và tương ứng với thời gian bán hủy ($T_{1/2}$) của axit gama-hydroxybutyric trong huyết tương rất ngắn: xem bảng dưới đây.

	ALCOVER1 750	XYREM175 0	MICROG17 50	ALCOVER22 50	MICROG225 0
Độ dốc (H-1)	1,06	1,11	0,85	1,03	1,02
T1/2 (giờ)	0,65	0,62	0,81	0,68	0,68

% hấp thụ và tốc độ hấp thụ của các dạng được thử nghiệm và dạng tham chiếu được thể hiện trên các đường cong và bảng dưới đây được nêu trên Fig.6-10.

Như có thể thấy trên Fig.6A-B, động học hấp thụ của axit gama hydroxybutric (% liều và tốc độ) có cùng profin và có thể trùng nhau. Vi hạt cốt giải phóng tức thì có quá trình hấp thụ axit gama hydroxybutric không bị chậm hoặc thay đổi bất kỳ so với dung dịch tham chiếu Alcover. Quá trình hòa tan *in vivo* trong dạ dày diễn rất nhanh và hoàn toàn.

Như có thể thấy trên Fig.7A-B, động học hấp thụ của axit gama hydroxybutric (% liều và tốc độ) có cùng profin và có thể trùng nhau. Vi hạt cốt giải phóng tức thì có quá trình hấp thụ axit gama hydroxybutric không bị chậm hoặc thay đổi bất kỳ so với dung dịch tham chiếu Xyrem. Quá trình hòa tan *in vivo* trong dạ dày diễn rất nhanh và hoàn toàn.

Như có thể thấy trên Fig.8A-B, tỷ lệ R của profin hấp thụ của vi hạt cốt giải phóng tức thì 1750 mg và của dung dịch Alcover® nằm trong giá trị từ 0,8 đến 1,2.

Như có thể thấy trên Fig.9A-B, động học hấp thụ của axit gama hydroxybutric (% liều và tốc độ) có cùng profin và có thể trùng nhau. Vi hạt cốt giải phóng tức thì có quá trình hấp thụ axit gama hydroxybutric không bị chậm hoặc thay đổi bất kỳ so với dung dịch tham chiếu Alcover. Quá trình hòa tan *in vivo* trong dạ dày diễn rất nhanh và hoàn toàn.

Như có thể thấy trên Fig.10, tỷ lệ R của profin hấp thụ của vi hạt cốt giải phóng tức thì 2,250 mg và của dung dịch Alcover® nằm trong giá trị từ 0,8 đến 1,2.

Tỷ lệ R của profin hấp thụ cộng dồn trung bình của axit gama-hydroxybutric của vi hạt cốt và các dung dịch được tính vào mỗi thời điểm giữa vi hạt cốt và các dung dịch được dùng cùng liều: $R(t) = \frac{\% \text{ liều (t) sau khi dùng vi hạt}}{\% \text{ liều (t) sau khi dùng dung dịch}}$.

Các trị số tỷ lệ này thực tế nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,2 đối với toàn bộ quá trình hấp thụ (từ 1,0 đến 1,23 và từ 0,96 đến 1,0) đối với liều 1750 mg: chúng

nằm trong khoảng từ 1,3 đến 0,91 đối với cả hai liều 1750 và 2250 mg, điều này cho thấy sự hấp thụ nhanh hơn chút của vi hạt cốm ở thời điểm rất sớm của động học.

Sự hấp thụ qua đường miệng của axit gama-hydroxybutric không phụ thuộc vào quá trình hòa tan vi hạt cốm của lô 4SMOI002.

Các kết quả thu được *in vivo* khá tương đồng với các kết quả quan sát được *in vitro* cho thấy quá trình hòa tan cực nhanh (nhỏ hơn 5 giây) không thể ảnh hưởng đến sự hấp thụ ở ruột của axit gama-hydroxybutric. Do đó, phương pháp này có tính dự báo hoàn hảo.

V – Nghiên cứu độ hòa tan tại mỗi thời điểm và độ tan cộng dồn của các chế phẩm theo sáng chế

Để nghiên cứu tập tính *in vivo* của các chế phẩm này, độ hòa tan tại mỗi thời điểm của chúng được đánh giá. Do đó, % hoạt chất đã giải phóng được thử nghiệm ở thời gian T, cho phép tích lũy *in vivo* chế phẩm trong chất dịch xác định.

Động học hòa tan cộng dồn sẽ được so sánh với sự thay đổi mức hoạt chất trong huyết tương theo thời gian.

Do đó, ảnh hưởng của màng bao được nghiên cứu bằng cách so sánh sự khác nhau về độ tan giữa dạng giải phóng tức thì và dạng được bao.

Ảnh hưởng có thể nhìn thấy được loại trừ ở đây là làm giảm mức độ khuếch tán hoạt chất trong dạ dày, duy trì việc hấp thụ ưu tiên ở diện tích trên của đường tiêu hóa. Do đó, cũng quan tâm đến việc chế phẩm có tốc độ giải phóng 80% trong hai giờ.

Các kết quả nghiên cứu của nghiên cứu độ tan tại mỗi thời điểm và độ tan cộng dồn của chế phẩm giải phóng tức thì được minh họa trong Fig.1. Đường cong với hình thoi màu đen tương ứng với % hoạt chất đã hòa tan (%) theo thời gian (giờ) và đường cong với hình thoi rỗng tương ứng với tốc độ hòa tan của chế phẩm theo ví dụ 4.

Các kết quả của nghiên cứu độ hòa tan tại mỗi thời điểm và độ tan cộng dồn của các chế phẩm giải phóng chậm được minh họa trên Fig.2. Đường cong với hình tam giác màu đen tương ứng với % hoạt chất đã hòa tan theo thời gian (giờ)

và đường cong với hình tam giác rỗng tương ứng với tốc độ hòa tan của chế phẩm theo ví dụ 5.

Các kết quả của nghiên cứu độ hòa tan tại mỗi thời điểm và độ tan cộng dồn của hỗn hợp gồm dạng giải phóng tức thì và dạng giải phóng chậm được minh họa trong Fig.3. Đường cong với ô hình vuông màu đen tương ứng với % hoạt chất đã hòa tan theo thời gian (giờ) và đường cong với hình vuông màu đen tương ứng với tốc độ hòa tan của chế phẩm theo ví dụ 3.

VI – Nghiên cứu lâm sàng

Hai nghiên cứu sau được tiến hành trên người:

1. Nghiên cứu thứ 1: các chế phẩm SMO.IR và SMO.SR so với 2 chế phẩm tham chiếu (chế phẩm tham chiếu 1=Alcover®; chế phẩm tham chiếu 2=Xyrem®), dùng liều lượng 1,75 g khi đối ở 12 đối tượng tình nguyện khỏe mạnh.
2. Nghiên cứu thứ 2: chế phẩm SMO.MR, dùng ở liều lượng 3,0 g so với chế phẩm tham chiếu 1 = Xyrem® dùng ở liều lượng 2,25 g khi đối ở 8 đối tượng tình nguyện khỏe mạnh. Các thông số thu được từ hai nghiên cứu này được nêu dưới đây.

Kết quả của nghiên cứu thứ nhất

Chế phẩm	C max (µg/ml) (trung bình ± SD)	t max (giờ) (trung bình)	AUC (µg/ml.giờ) (trung bình ± độ lệch chuẩn)	t _{1/2} (giờ) (trung bình ± độ lệch chuẩn)
Tham chiếu 1(Alcover®)	50,19 ± 15,27	0,50	61 ± 31	0,55 ± 0,14
Tham chiếu 2 (Xyrem®)	55,37 ± 16,45	0,50	64 ± 31	0,57 ± 0,21
SMO.IR (Ví dụ 1)	54,47 ± 15,75	0,50	70 ± 46	0,56 ± 0,26
SMO.SR (Ví dụ 2)	31,35 ± 20,67	1,25	52 ± 39	0,56 ± 0,26

Kết quả của nghiên cứu thứ hai

Chế phẩm	C max ($\mu\text{g/ml}$) (trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn)	t max (giờ) (trung bình)	AUC ($\mu\text{g/ml.giờ}$) (trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn)	t _{1/2} (giờ) (trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn)
Tham chiếu (Xyrem [®])	61,95 $\pm$ 14,21	0,50	83 $\pm$ 30	0,53 $\pm$ 0,11
SMO.MR (Ví dụ 3)	68,52 $\pm$ 12,13	0,50	121 $\pm$ 54	0,62 $\pm$ 0,22

Đường cong hòa tan của cả hai nghiên cứu này lần lượt được minh họa trên Fig.4 và 5. Các con số này là lượng hoạt chất đã hòa tan ($\mu\text{g/giờ}$) theo thời gian (giờ).

Trong Fig.4, đường cong với ô vuông màu đen tương ứng với chế phẩm tham chiếu 1, đường cong có hình thoi màu đen tương ứng với chế phẩm tham chiếu 2, đường cong có ô vuông rỗng tương ứng với chế phẩm của ví dụ 1 và đường cong có hình tam giác màu đen tương ứng với chế phẩm của ví dụ 2.

Trong Fig.5, đường cong có hình thoi màu đen tương ứng với chế phẩm tham chiếu (Xyrem) và đường cong có ô vuông màu đen tương ứng với chế phẩm của ví dụ 3.

Chế phẩm rắn giải phóng tức thì được thử nghiệm có các thông số dược động học tương đương với các thông số của hai dạng lỏng dùng qua đường miệng được thử nghiệm; tương đương sinh học thu được giữa chế phẩm được thử nghiệm và chế phẩm tham chiếu.

Cũng lưu ý rằng chế phẩm giải phóng tức thì có phần tăng (hấp thụ) và phần giảm (thải bỏ) là tương đương nhau, điều này cho thấy có sự tuyến tính.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hạt cốm chứa nhân rắn mang hoạt chất, trong đó hoạt chất này được chọn trong số axit gamma-hydroxy butyric hoặc một trong số các muối được dụng của nó, hạt cốm này khác biệt ở chỗ, nó được tạo nên từ:

- 15-25% nhân rắn,
- 50-60% hoạt chất;
- 5-15% natri bicacbonat, chất tạo khí;
- 2-18% magie aluminometasilicat, chất pha loãng;
- 3-10% shellac, chất gắn kết;
- 3-6% màng bao.

2. Hạt cốm theo điểm 1, trong đó nhân rắn được chọn từ nhóm được tạo thành bởi các rượu polyhydric, các gôm, các dẫn xuất của silic oxit, các dẫn xuất của canxi hoặc kali, các hợp chất vô cơ như dicanxi phosphat, tricanxi phosphat và canxi cacbonat, sucroza, các dẫn xuất của xenluloza, cụ thể là xenluloza vi tinh thể, etyl xenluloza và hydroxypropyl metylxenluloza, tinh bột và các hỗn hợp của chúng.

3. Hạt cốm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó màng nêu trên được tạo nên từ các tá được bao để giải phóng tức thì.

4. Hạt cốm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó màng nêu trên được tạo nên từ các tá được bao để giải phóng duy trì.

5. Hạt cốm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, khác biệt ở chỗ, hạt cốm này còn chứa chất tạo màu.

6. Hạt cốm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, khác biệt ở chỗ, hạt cốm này còn chứa chất làm ngọt.

7. Hạt cốm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ, hạt cốm này còn chứa chất tạo hương vị.

8. Dược phẩm chứa hỗn hợp các hạt cốm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hỗn hợp nêu trên được tạo nên từ hai nhóm hạt cốm (A) và (B), các hạt cốm (A) và các hạt cốm (B) có động học giải phóng hoạt chất khác nhau.

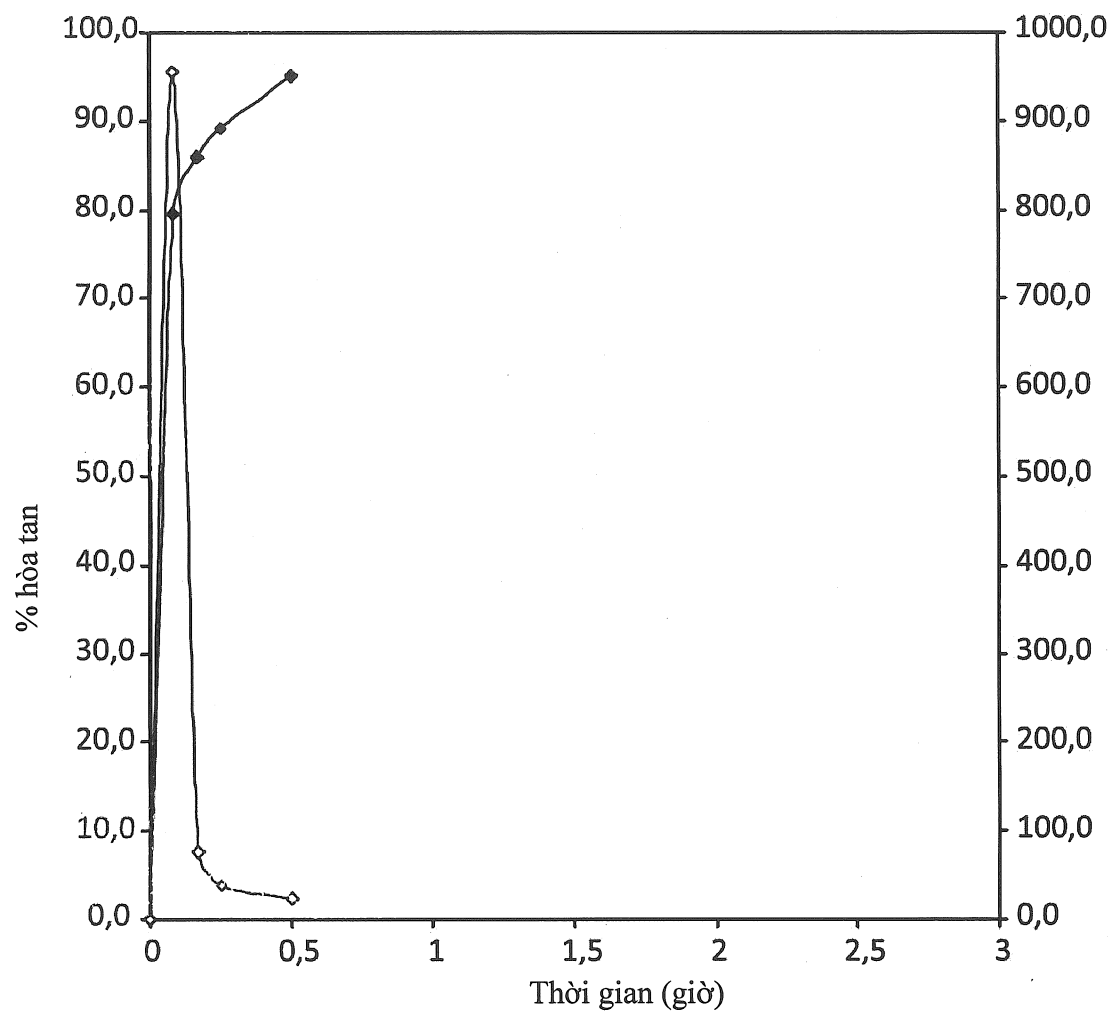
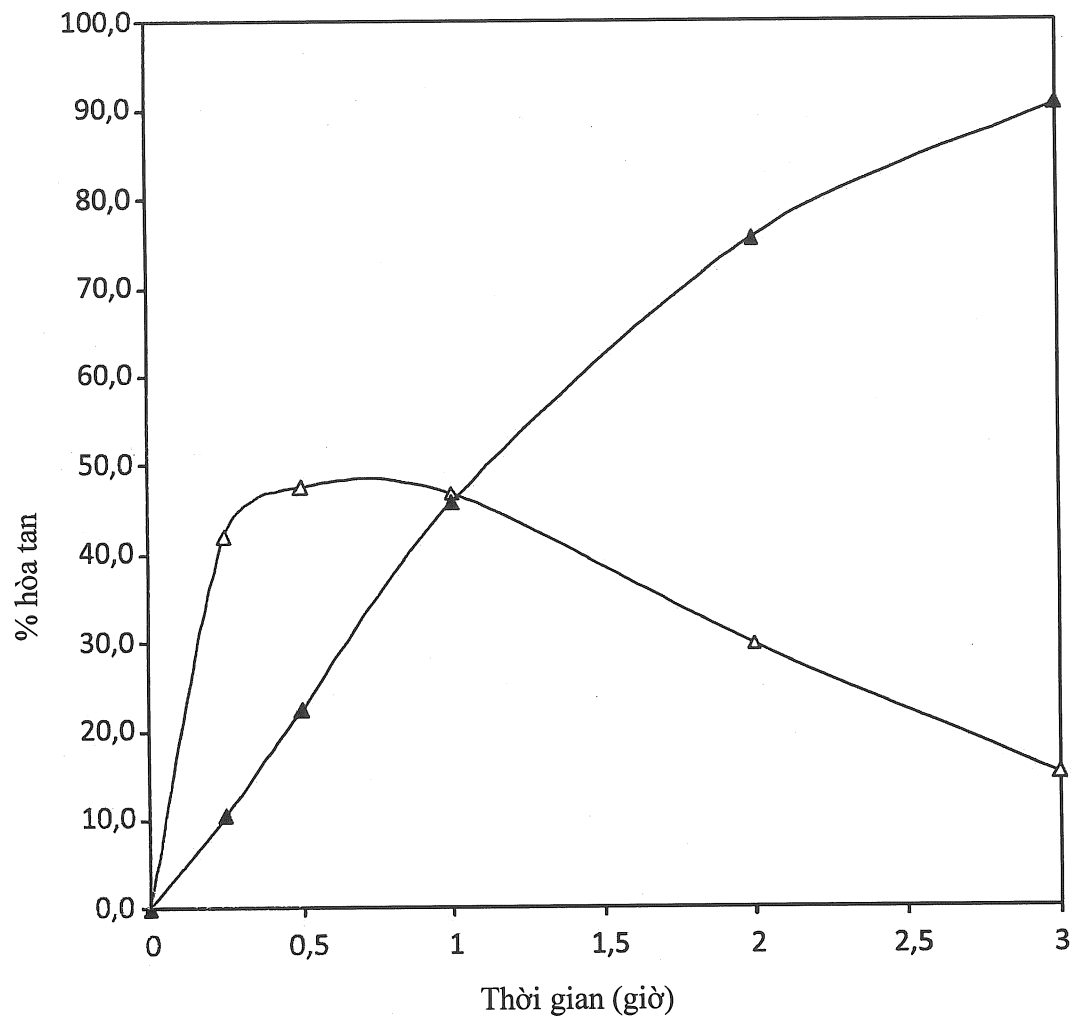


FIG.1

**FIG.2**

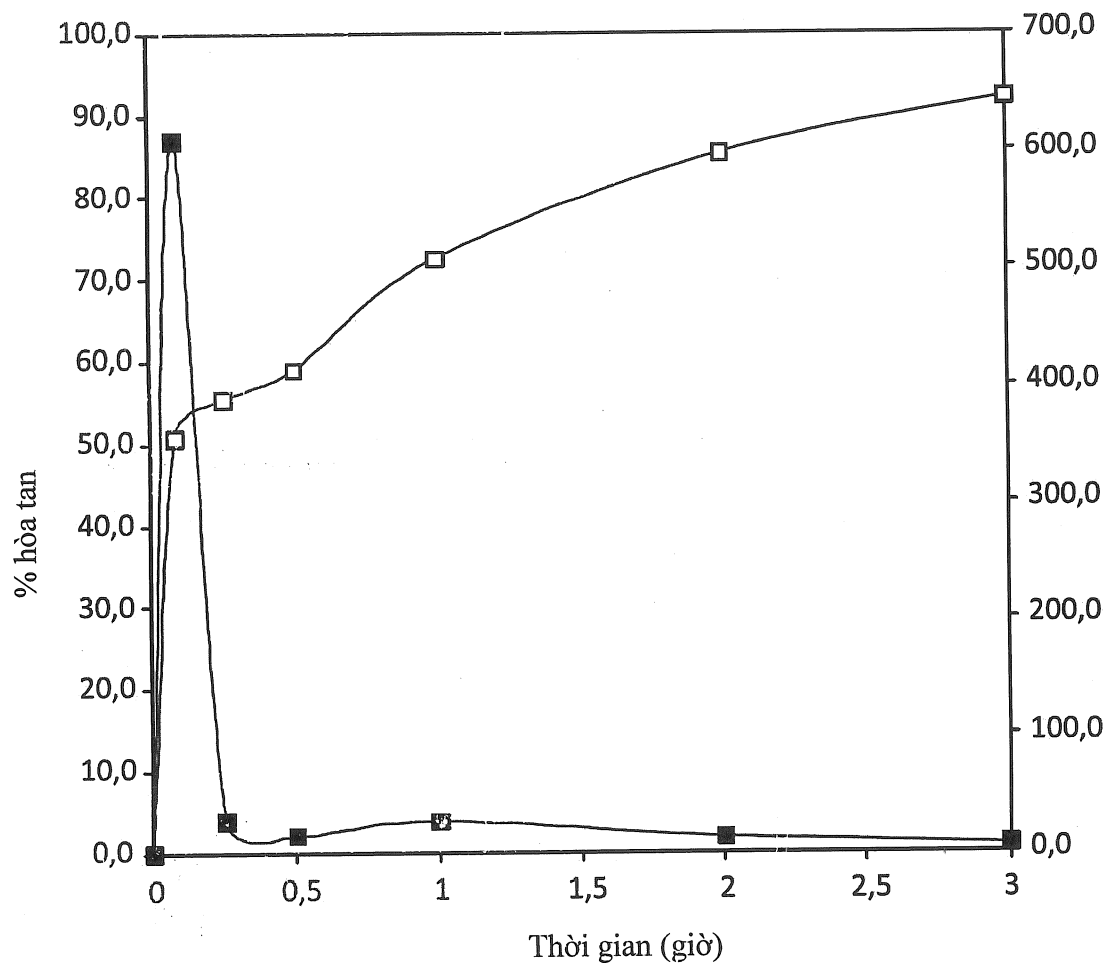


FIG.3

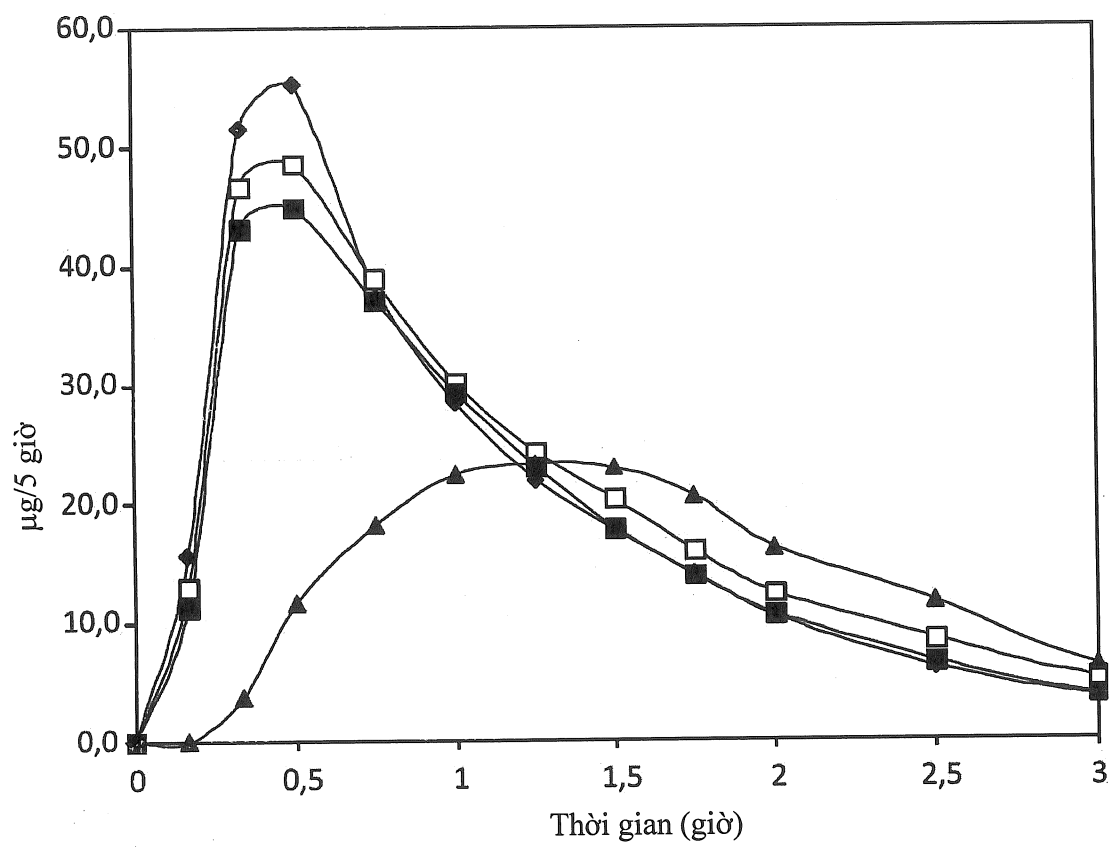


FIG.4

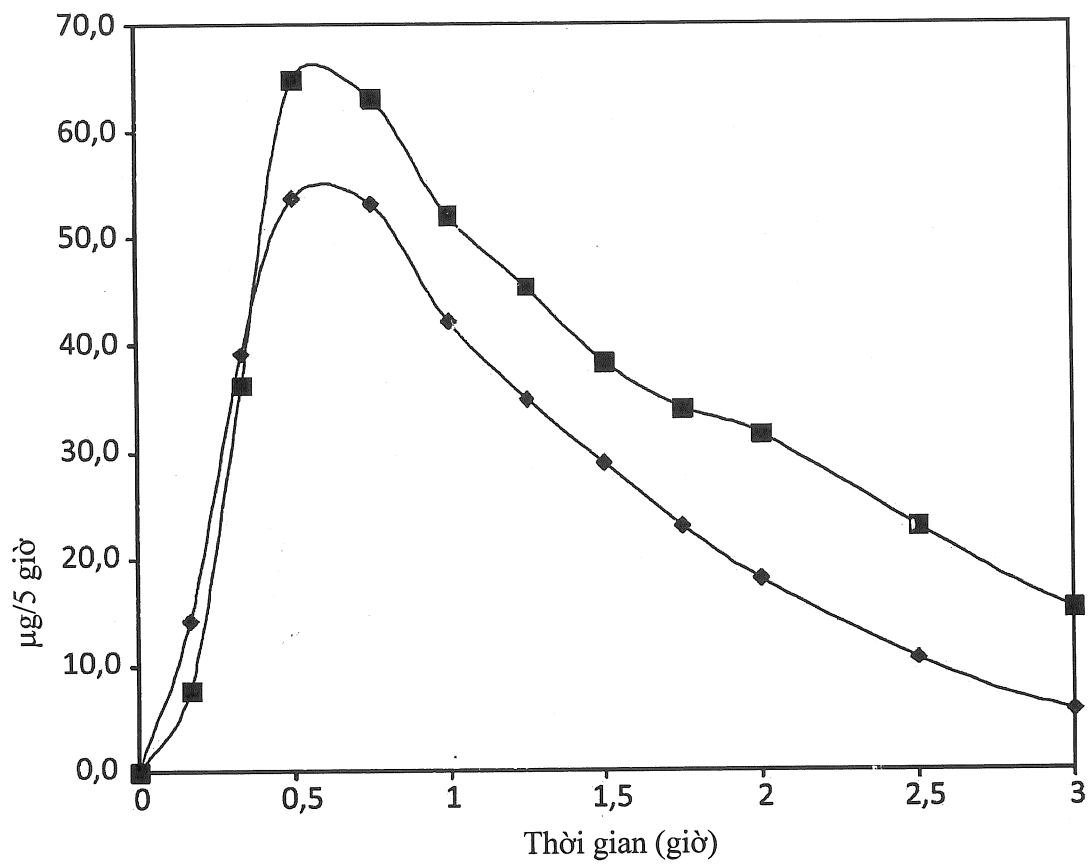


FIG.5

Liều 1,750 mg: Chế phẩm tham chiếu Alcover

FIG.6A

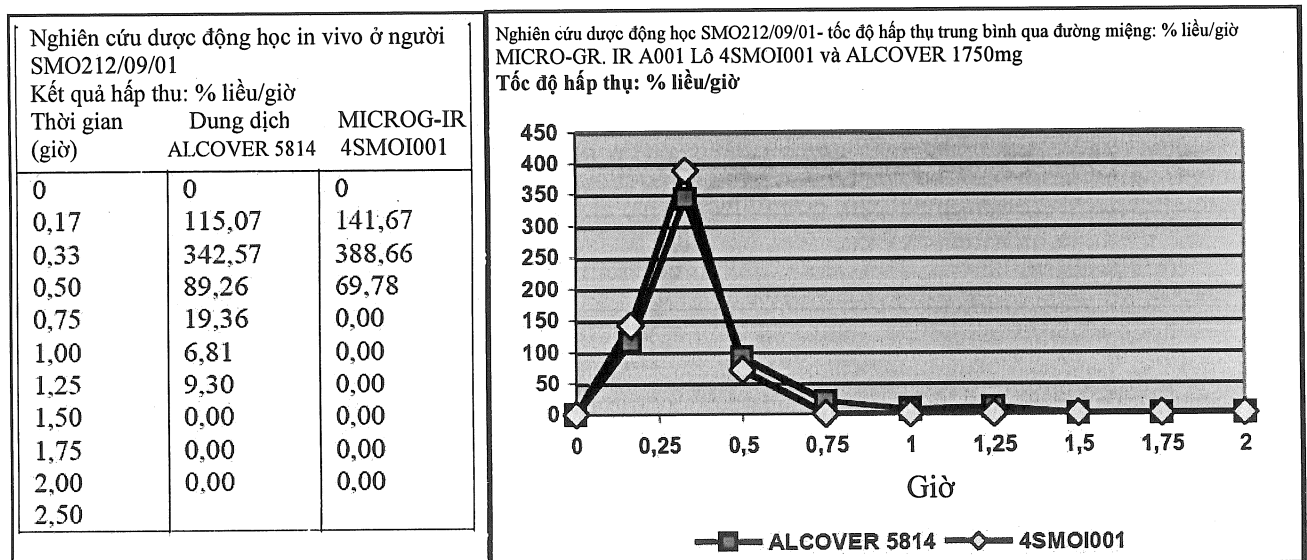
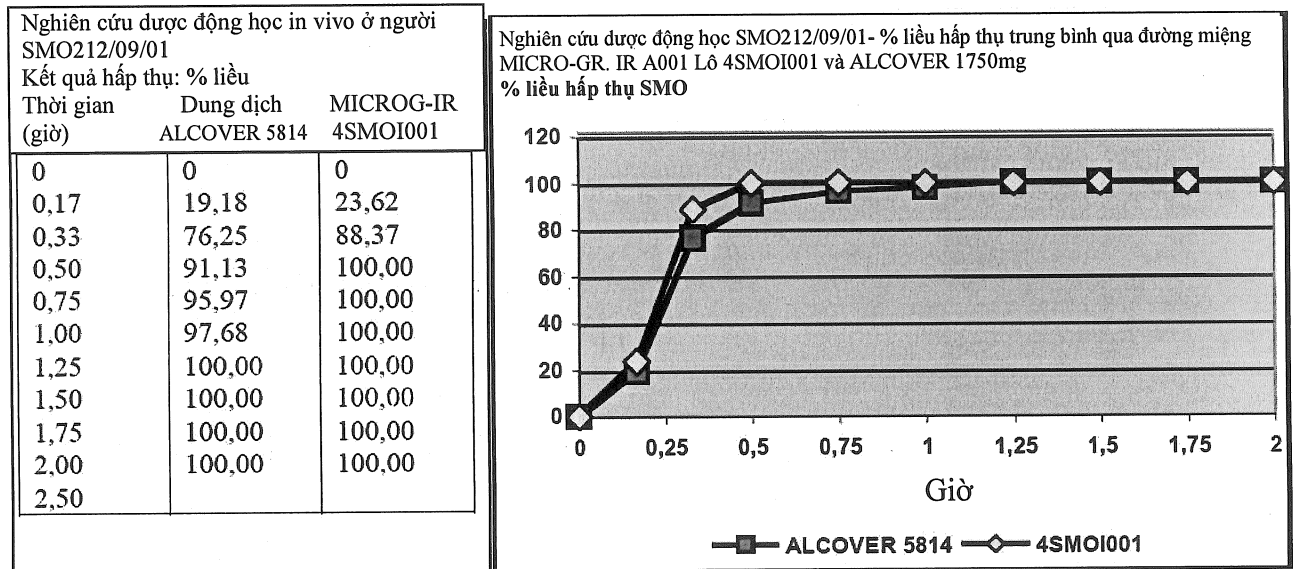


FIG.6B

Chú thích: MIRCOCG-IR: vi hạt cốm giải phóng tức thì

MICRO-GR.IR: vi hạt cốm giải phóng tức thì

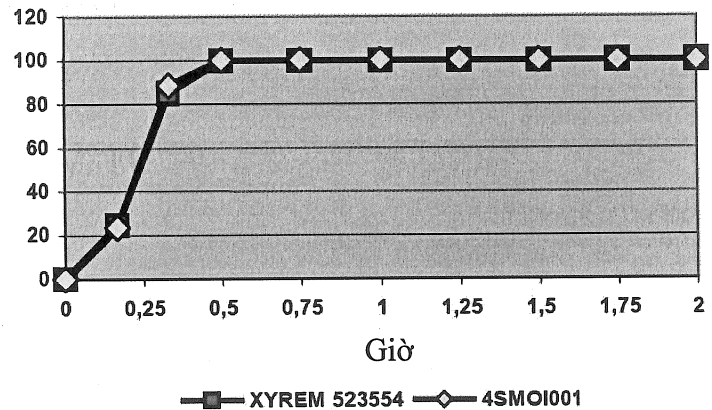
Liều 1,750 mg: Chế phẩm tham chiếu Xyrem:

FIG.7A

Nghiên cứu dược động học in vivo ở người
SMO212/09/01
Kết quả hấp thu: % liều

Thời gian (giờ)	Dung dịch XYREM 523554	MICROG-IR 4SMOI001
0	0	0
0,17	24,61	23,62
0,33	84,87	88,37
0,50	99,67	100,00
0,75	99,67	100,00
1,00	99,67	100,00
1,25	99,67	100,00
1,50	99,67	100,00
1,75	100,00	100,00
2,00	100,00	100,00
2,50		

Nghiên cứu dược động học SMO212/09/01- % liều hấp thụ trung bình qua đường miệng
MICRO-GR. IR Lô A001 4SMOI001 và XYREM 1750mg
% liều hấp thụ SMO



Nghiên cứu dược động học in vivo ở người
SMO212/09/01
Kết quả hấp thu: % liều/giờ

Thời gian (giờ)	Dung dịch XYREM 523554	MICROG-IR 4SMOI001
0	0	0
0,17	147,64	141,79
0,33	361,67	388,98
0,50	88,80	69,34
0,75	0,00	0,00
1,00	0,00	0,00
1,25	0,00	0,00
1,50	0,00	0,00
1,75	1,32	0,00
2,00	0,00	0,00
2,50		

Nghiên cứu dược động học SMO212/09/01- tốc độ hấp thụ trung bình qua đường miệng: % liều/giờ
MICRO-GR. IR Lô A001 4SMOI001 và XYREM 1750mg
Tốc độ hấp thụ: % liều/giờ

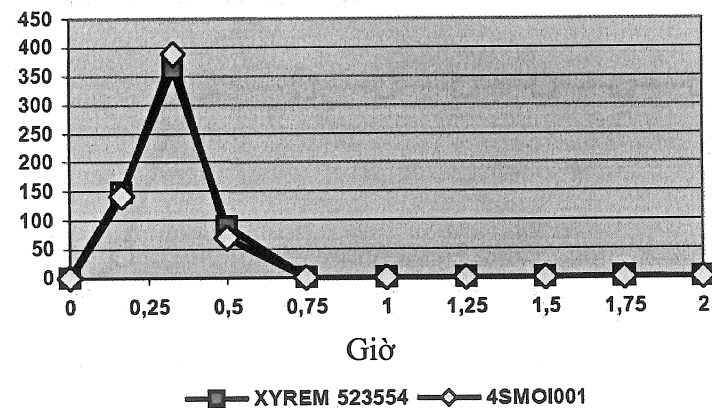


FIG.7B

Liều 1,750 mg: Chế phẩm vi cốm so với chế phẩm tham chiếu Alcover và tham chiếu

Xyrem:

FIG.8A

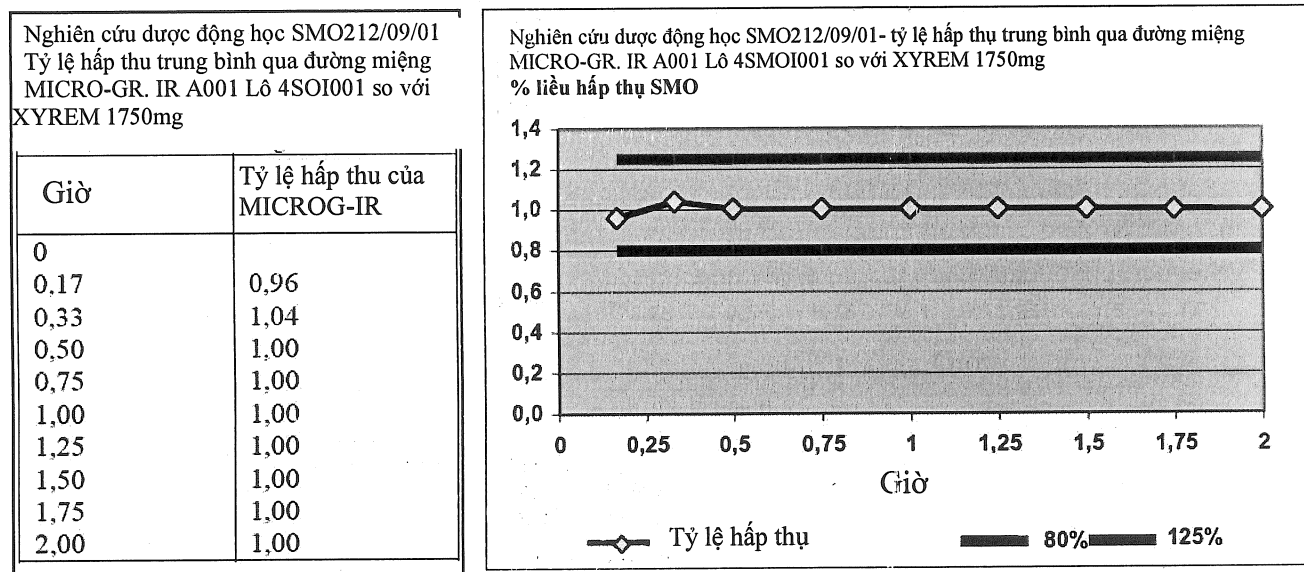
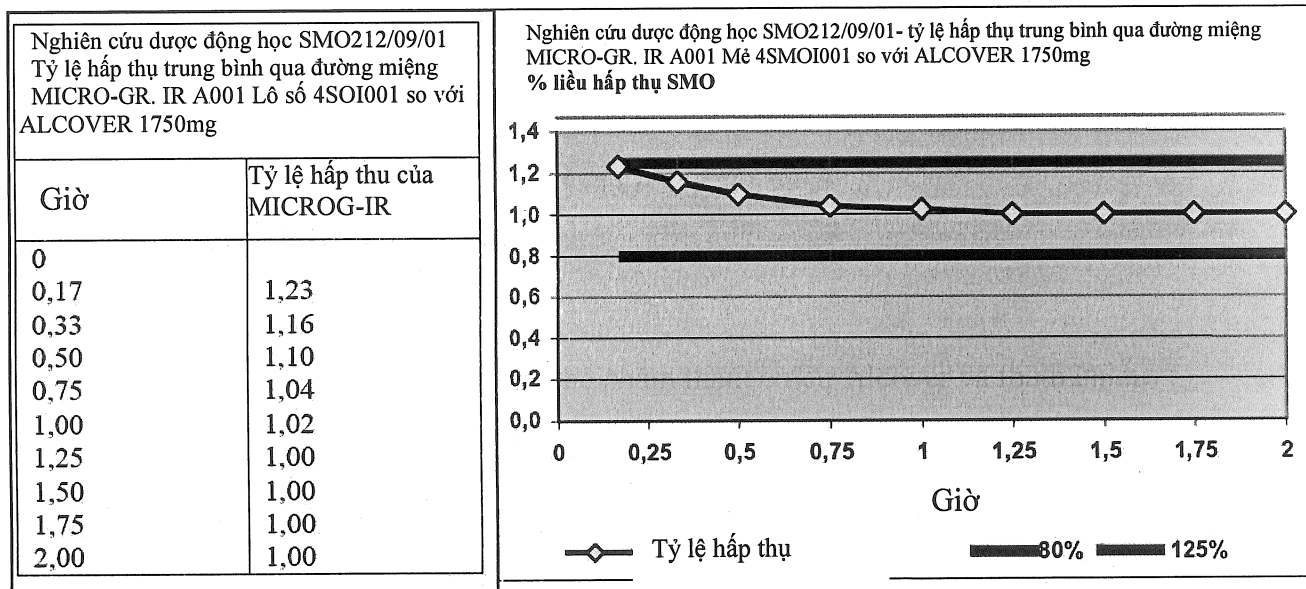


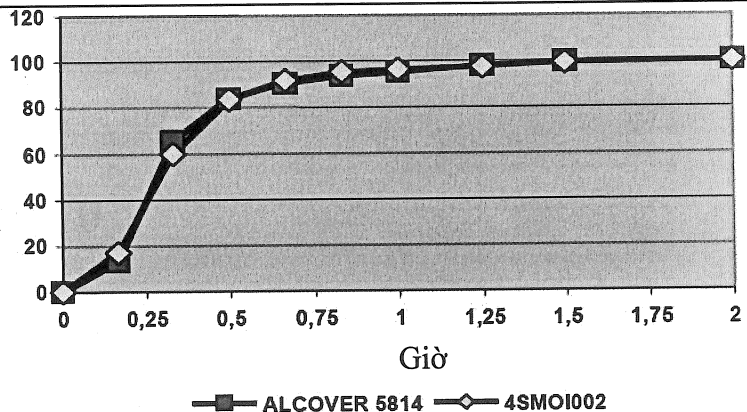
FIG.8B

Liều 2,250 mg: Chế phẩm tham chiếu Alcover

FIG.9A

Nghiên cứu dược động học in vivo ở người SMO032/10/11 Kết quả hấp thu: % liều		
Thời gian (giờ)	Dung dịch ALCOVER 5814	MICROG-IR 4SMOI002
0	0	0
0,17	13,09	17,05
0,33	65,56	59,99
0,50	83,90	83,52
0,67	90,33	91,79
0,83	93,59	95,41
1,00	95,18	96,46
1,25	97,99	97,44
1,50	99,63	99,22
2,00	100,00	100,00
2,50	100,00	100,00

Nghiên cứu dược động học SMO032/10/01- % liều hấp thụ trung bình qua đường miệng
MICRO-GR. IR A001 Mè 4SMOI002 và ALCOVER 2250mg
% liều hấp thụ SMO



Nghiên cứu dược động học in vivo ở người SMO212/09/01 Kết quả hấp thu: % liều/giờ		
Thời gian (giờ)	Dung dịch ALCOVER 5814	MICROG-IR 4SMOI001
0	0	0
0,17	115,07	141,67
0,33	342,57	388,66
0,50	89,26	69,78
0,75	19,36	0,00
1,00	6,81	0,00
1,25	9,30	0,00
1,50	0,00	0,00
1,75	0,00	0,00
2,00	0,00	0,00
2,50	0,00	0,00

Nghiên cứu dược động học SMO032/10/01- % liều/giờ hấp thụ trung bình qua đường miệng
MICRO-GR. IR A001 Mè 4SMOI002 và ALCOVER 2250mg
% liều/giờ hấp thụ

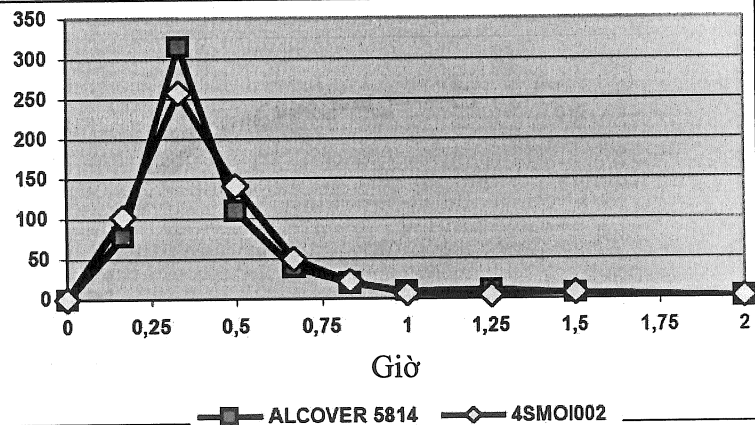


FIG.9B

FIG.10

Liều 2,250 mg: Chế phẩm vi hạt cốm so với chế phẩm tham chiếu Alcover

Nghiên cứu dược động học SMO032/10/01
Tỷ lệ hấp thu trung bình qua đường miệng
MICRO-GR. IR B001 Lô 4SOI002 so với
ALCOVER 2250mg

Giờ	Tỷ lệ hấp thu của MICRO-GR
0	
0,17	1,30
0,33	0,91
0,50	1,00
0,67	1,02
0,83	1,02
1,00	1,01
1,25	0,99
1,50	1,00
2,00	1,00

Nghiên cứu dược động học SMO032/10/01 - tỷ lệ hấp thu trung bình qua đường miệng
MICRO-GR. IR B001 Mè 4SMOI002 so với ALCOVER 2250mg
% liều hấp thụ SMO

