



(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)



1-0029544

(51)⁷ A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 9/48; (13) B
A61K 9/24

(21) 1-2016-00867

(22) 29/10/2013

(86) PCT/EP2013/072648 29/10/2013

(87) WO2015/062640 07/05/2015

(45) 25/09/2021 402

(43) 26/09/2016 342A

(73) TILLOTTS PHARMA AG (CH)

Baslerstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden, Switzerland

(72) VARUM, Felipe José Oliveira (PT); BRAVO GONZÁLEZ, Roberto Carlos (CH);
BUSER, Thomas (CH); BASIT, Abdul Waseh (GB); FREIRE, Ana Cristina (PT).

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

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

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm giải phóng chậm bao gồm nhân chứa dược chất và lớp bao giải phóng chậm để giải phóng dược chất ở ruột, trong đó quá trình giải phóng dược chất ở ruột kết được thúc đẩy bằng cách đưa lớp cách ly vào giữa nhân và lớp bao giải phóng chậm này. Lớp bao giải phóng chậm này bao gồm lớp bên trong và lớp bên ngoài. Lớp bên ngoài, này chứa polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH có ngưỡng pH ở khoảng 5 hoặc lớn hơn. Lớp bên trong này chứa polyme dễ hòa tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, polyme dễ tan này được chọn từ nhóm bao gồm polyme của axit carboxylic được trung hòa ít nhất một phần, và polyme không ion, với điều kiện là khi polyme dễ tan này là polyme không ion, thì lớp bên trong này chứa ít nhất một chất hỗ trợ được chọn từ chất đệm và bazơ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm giải phóng chậm bao gồm nhân chứa được chất và lớp bao làm chậm quá trình giải phóng được chất cho tới khi tới ruột kết. Cụ thể, sáng chế đề cập đến lớp cách ly dùng để thúc đẩy quá trình giải phóng được chất ban đầu ngay khi đến ruột.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Quá trình được chất tới ruột là đã biết và được biết đến hơn một trăm năm nay. Thông thường, đích tới của được chất 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 được chất là khác nhau phụ thuộc vào vị trí đích. Để tới được ruột kết, được chất cần phải đi qua ruột non, và do đó yêu cầu đối với lớp bao giải phóng chậm được chất ở ruột kết là không được giải phóng được chất ở ruột non.

Các sản phẩm bao để giải phóng được chất ở ruột non thường sử dụng lớp bao polyme có thể hòa tan hoặc rã theo cách phụ thuộc vào độ pH. Trong môi trường pH thấp của dạ dày, lớp bao polyme này là không hòa tan được. Tuy nhiên, khi tới ruột non, độ pH tăng tới 5 và lớn hơn thì lớp bao polyme này được hòa tan hoặc 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 bị rã hoặc hòa tan. Loại polyme thông thường này được sử dụng là Eudragit[®] L và Eudragit[®] S.

Đã biết nhiều phương pháp khác nhau để cải thiện khả năng giải phóng được chất ở ruột non bằng cách đảm bảo được quá trình giải phóng được chất xảy ra sớm hơn. US2008/0200482 là một trong số nhiều tài liệu đối chứng mô tả cách trung hòa một phần các nhóm carboxylic để làm giảm độ pH mà ở đó xuất hiện quá trình 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. Điều đó làm rã lớp bao này ở thời điểm sớm hơn khi nó di chuyển xuống từ dạ dày.

Quá trình giải phóng dược chất ở ruột kết thường cần một phương pháp khác. Ruột kết dễ mắc nhiều tình trạng bệnh lý, kể cả bệnh viêm ruột, hội chứng ruột kích thích, chứng táo bón, chứng tiêu chảy, bệnh nhiễm trùng và ung thư biểu mô. Trong các tình trạng bệnh lý này, việc đưa dược chất tới đích ruột kết sẽ làm tăng một cách tối đa hiệu quả điều trị bệnh. Ruột kết cũng có thể có tác dụng như công để dược chất đi vào hệ tuần hoàn. Các chế phẩm khác nhau đã được nghiên cứu phát triển để phân phối dược chất ở ruột kết, kể cả tiền chất làm dược chất 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 dược chất khác.

Số lượng đông đảo các vi khuẩn ở ruột kết cũng được khai thác trong quá trình nghiên cứu dạng liều phân phối dược chất tới ruột kết như các chất mang bằng cách sử dụng 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 đoạn trên của đường dạ dày-ruột một cách nguyên vẹn nhưng bị tiêu hóa khi đi vào ruột kết. Cho đến nay các chất đã được nghiên cứu bao gồm amyloza, pectin, chitosan và galactomanan.

Một ưu điểm chính của việc sử dụng polysaccharit làm cơ chất enzym vi khuẩn này để phân phối dược chất tới ruột kết là các nguyên liệu đã được dùng là loại dùng trong thực phẩm, do đó là 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 giải phóng dược chất. Ví dụ về chế phẩm như vậy có sử dụng lớp bao amyloza được mô tả trong EP0343993A (BTG International Limited).

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

Bài báo trong Journal of Controlled Release (Milojevic và các tác giả; 38; (1996); 75-84) đã thông báo kết quả nghiên cứu về việc kết hợp các loại polyme không hòa tan vào lớp bao amyloza để kiểm soát quá trình trương nở amyloza. Các loại copolyme trên cơ sở xenluloza và acrylat được đánh giá, và nhận thấy rằng etyl xenluloza (Ethocel®) có bán trên thị trường có khả năng kiểm soát quá trình trương nở

một cách hữu hiệu nhất. Lớp bao Eudragit® L100 có độ hòa tan phụ thuộc vào độ pH chỉ được sử dụng trong hệ đa lớp chứa hoạt chất sinh học được bao bằng lớp bao amyloza bên trong và tiếp đó là lớp bao Eudragit® L100 bên ngoài.

Chế phẩm tạo lớp bao khác chứa amyloza khác được mô tả trong WO99/21536A (BTG International Limited). Chế phẩm tạo lớp bao này chứa hỗn hợp gồm amyloza và polyme tạo màng không phụ thuộc vào độ pH, không hòa tan được trong nước, được tạo ra từ polyme xenluloza hoặc acrylat không hòa 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 hòa tan. Chế phẩm tạo lớp bao này cũng chứa cả chất dẻo và được áp dụng cụ thể trong việc bào chế dạng liều chứa các hoạt chất không ổn định ở nhiệt độ vượt quá 60°C, do chế phẩm này 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 chứa amyloza thủy tinh, etyl xenluloza và đibutyl sebacat.

Việc sử dụng polysacarit không phải amyloza vô định hình ở lớp bao giải phóng chậm được mô tả trong GB2367002 (British Sugar PLC). Các ví dụ bao gồm gồm guar, gồm karaya, gồm tragacant và gồm xanthan. Vi hạt của các polysacarit này được phân tán trong nền polyme tạo màng không hòa tan trong nước được tạo ra 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 dược chất và chitosan (polysacarit thu được từ kitin) để kiểm soát khả năng giải phóng của nó. Dược chất và chitosan này được trộn với nhau 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 xốp trong ruột.

WO2004/052339A (Salvona LLC) bộc lộ hệ giải phóng dược chất phụ thuộc vào độ pH là bột chảy tự do chứa các viên cầu nano ưa nước dạng rắn bao gồm được

chất được bao nang trong vi cầu nhạy với độ pH. Các viên cầu nano này được tạo ra từ được chất kết hợp với sáp, và vi cầu nhạy với độ pH này được tạo ra từ polyme nhạy với độ pH (như polyme Eudragit®) kết hợp với nguyên liệu nhạy với nước như polysacarit.

Bài viết trong European Journal of Pharmaceutical Sciences (Akhgari và các tác giả; 28; March 2006; 307-314) đã thông báo kết quả nghiên cứu về việc sử dụng một số polyme polymetacrylat nhất định, ngoài các polyme khác, để kiểm soát quá trình trương nở của inulin. Các polyme polymetacrylat đã được thử nghiệm là Eudragit® RS; Eudragit® RL; hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 chứa Eudragit® RS và Eudragit® RL; Eudragit® FS; và hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 chứa 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 đã 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 để minh họa, ngoài các loại khác, có lớp cách ly bên trong là Eudragit® L30D với lớp bên ngoài này bao gồm Eudragit® L30D và gôm 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 này, lớp bao này bao gồm ít nhất một lớp bao bên trong và lớp bao bên ngoài. Một hoặc mỗi lớp bao bên trong này là polyme tan trong ruột bắt đầu tan trong môi trường nước ở độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 6,3, và lớp bao bên ngoài này là polyme tan trong ruột bắt đầu tan trong môi trường nước ở độ pH nằm trong khoảng từ 6,8 đến 7,2. Polyme bao tan trong ruột dùng cho (các) lớp bên trong được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza axetat phtalat; xenluloza axetat trimelit; hydroxypropyl metylxenluloza phtalat; hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat; polyvinyl axetat phtalat; poly(axit metacrylic, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:1; poly(axit metacrylic, etyl acrylat) theo tỷ lệ 1:1; và các hỗn hợp tương hợp của chúng.

Tóm tắt có tiêu đề “*An investigation of combined pH- and bacterially-triggered oral colon targeted drug delivery system*” của Heini Kari thuộc Phòng

ngiên cứu Dược phẩm (the Department of Pharmaceutical Technology) chuyên ngành Dược phẩm của Trường Đại học Helsinki vào ngày 2 tháng 9 năm 2009 mô tả các viên nén có lớp bao polysacarit/Eudragit® S đã được xử lý nhiệt để giải phóng ở ruột kết và lớp bao phụ HPMC. Một vài chi tiết về viên nén này được đưa ra trong phần tóm tắt. Ví dụ, tính đồng nhất của polysacarit, tỷ lệ của polysacarit và Eudragit® S trong lớp bao và tính đồng nhất và tỷ lệ của các tá dược bất kỳ không được đưa ra. Tuy nhiên, bài báo này mô tả rằng các viên nén có các lớp bao đã được xử lý nhiệt, và nhất là lớp bao phụ HPMC, có đặc tính giải phóng dược chất “tốt hơn” so với các lớp bao hữu cơ hoàn toàn trong các thử nghiệm hòa tan thông thường với sự có mặt của một enzym. Cách thức hoặc lí do tại sao đặc tính giải phóng dược chất lại tốt hơn thì không được đưa ra một cách chi tiết, mặc dù tác giả đó chỉ suy đoán rằng lí do có thể là do cấu trúc lớp bao đồng đều hơn mà trong đó các hạt polysacarit không có mặt.

Bài báo với tiêu đề “*A novel concept in enteric coating: A double-coating system providing rapid drug release in the proximal intestine*” của Liu và các đồng tác giả (J. Cont. Rel. 133 (2009) 119-124) mô tả khả năng giải phóng của prednisolone ra khỏi viên nén có hệ bao kép bao gồm lớp bao bên trong chứa Eudragit® L 30 D-55 trung hòa một phần và axit hữu cơ, và lớp bên ngoài chứa Eudragit® L 30 D-55 tiêu chuẩn được thúc đẩy các điều kiện tương tự như đoạn trên của ruột non. Lớp bao bên trong được trung hòa đến độ pH = 5,6 với sự có mặt của 10% axit xitric hoặc axit adipic. Các viên nén này không có lớp cách ly.

Bài báo với tiêu đề “*SEM/EDX and confocal microscopy analysis of novel and conventional enteric-coated systems*” của Liu và các đồng tác giả (Int. J. Pharm. 369 (2009) 72-78) mô tả prednisolone được giải phóng một cách nhanh hơn ra khỏi các viên nén đã được bao bởi lớp bao bên trong chứa Eudragit® L 30 D-55 đã được trung hòa một phần và axit hữu cơ, và lớp bên ngoài chứa Eudragit® L 30 D-55 tiêu chuẩn, so với các viên nén bao bằng Eudragit® L 30 D-55 riêng lẻ có hoặc không có lớp bao phụ HPMC. Các viên nén bao kép này không có lớp bao phụ HPMC mặc dù các tác giả của bài báo đó cho rằng quá trình giải phóng dược chất ra khỏi viên nén có một lớp bao tan trong ruột chứa lớp bao phụ HPMC là nhanh hơn so với viên nén bao tan trong ruột không chứa lớp bao phụ.

Bài báo với tiêu đề “*A novel double-coating approach for improved pH-triggered delivery to the ileo-colonic region of the gastrointestinal tract*” của Liu và các đồng tác giả (Eur. J. Pharm. Biopharm. 74 (2010) 311-315) cũng đưa ra rằng quá trình giải phóng *in vitro* ban đầu (trong dung dịch đệm Krebs (độ pH = 7,4) sau 2 giờ trong dung dịch HCl 0,1 M) của prednisolone là nhanh hơn so với các viên nén được bao bằng hệ bao bao gồm lớp bên trong chứa Eudragit S đã được trung hòa một phần và chất đệm và lớp bên ngoài chứa Eudragit S tiêu chuẩn, so với các viên nén không có lớp bên trong. Không có viên nén nào trong bài báo này có lớp cách ly.

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất lớp cách ly dùng để thúc đẩy quá trình giải phóng được chất ở ruột đối tượng ra khỏi được phẩm giải phóng chậm dùng qua đường miệng cho đối tượng này, được phẩm này bao gồm:

nhân chứa được chất;

lớp cách ly bao nhân này; và

lớp bao bên ngoài để giải phóng được chất này ở ruột, lớp bao bên ngoài này bao gồm lớp bên ngoài và lớp bên trong,

trong đó lớp bên ngoài này chứa polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH có ngưỡng pH ở khoảng 5 hoặc lớn hơn, và

trong đó lớp bên trong này chứa polyme dễ hòa tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, polyme dễ tan này được chọn từ nhóm bao gồm polyme của axit carboxylic được trung hòa ít nhất một phần, và là polyme không ion, với điều kiện là khi polyme dễ tan này là polyme không ion, thì lớp bên trong này chứa ít nhất một chất hỗ trợ được chọn từ chất đệm và bazơ.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng việc sử dụng lớp cách ly trong các được phẩm như vậy sẽ thúc đẩy quá trình giải phóng được chất ban đầu ngay khi được

phẩm này tiếp xúc với các điều kiện về độ pH trong ruột kết. Kết quả này là hoàn toàn bất ngờ. Các tác giả sáng chế cho rằng quá trình cách ly nhằm mục đích ngăn ngừa sự ăn mòn ở các gờ của viên nén trước khi bao. Các tác giả sáng chế mong muốn có lớp khác nhằm làm chậm hơn nữa quá trình giải phóng theo hiểu biết thông thường. Tuy nhiên, các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng không phải là nhằm làm chậm quá trình giải phóng ban đầu, mà lớp cách ly thực sự đã thúc đẩy quá trình giải phóng ban đầu ngay khi viên nén bao được tiếp xúc với môi trường có độ pH ở ruột kết. Các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng không có bất kỳ một tài liệu nào có thể dự đoán được kết quả này.

Lớp cách ly cũng cải thiện độ ổn định của dược phẩm trong quá trình bảo quản bằng cách ngăn ngừa sự kìm hãm quá trình giải phóng ban đầu theo thời gian.

Theo các phương án được ưu tiên, lớp cách ly bao gồm polyme không ion tạo màng, như HPMC hoặc PVA, và thường có độ dày nằm trong khoảng từ 1 mg polyme/cm² đến 5 mg polyme/cm².

Theo một số phương án được ưu tiên, polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH là polyme tạo màng duy nhất nằm trong lớp bên ngoài. Tuy nhiên, theo các phương án được ưu tiên khác, lớp bên ngoài này có hỗn hợp của polyme tiêu hóa (hoặc “thứ nhất”) dễ bị tấn công bởi vi khuẩn ruột kết, ví dụ, polysacarit, và polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH (hoặc “thứ hai”).

Polyme dễ tan (hoặc “thứ ba”) tan được trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột thường được trung hòa một phần hoặc hoàn toàn polyme của axit carboxylic. Theo các phương án này, polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH (hoặc thứ hai) thường là polyme của axit carboxylic cùng loại với polyme của lớp bên trong nhưng không được trung hòa hoặc được trung hòa một phần với mức thấp hơn so với polyme dễ tan (hoặc thứ ba).

Dược phẩm theo các phương án của sáng chế có các đặc tính giải phóng vượt trội ở ruột kết so với các dược phẩm bao được thiết kế để giải phóng đặc hiệu vị trí ở ruột kết. Liên quan tới vấn đề này, khả năng giải phóng dược chất ra khỏi dược phẩm theo các phương án của sáng chế dường như được thúc đẩy ở ruột kết so với dược phẩm giải phóng đối chứng ở ruột kết. Các tác giả sáng chế tin rằng các dược phẩm khác nằm trong phạm vi của sáng chế cũng có các đặc tính giải phóng vượt trội so với

các lớp bao được thiết kế để giải phóng đặc hiệu vị trí ở ruột non, và cụ thể là ở đầu gần ruột non. Nói chung, đoạn ruột mà ở đó quá trình giải phóng ban đầu xảy ra có thể được kiểm soát bằng cách lựa chọn polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH.

Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, 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 tan trước lớp bên ngoài để tạo ra vùng dịch thể nằm giữa nhân và lớp bên ngoài này. Vùng dịch thể này không những giúp cho quá trình tan và/hoặc rã lớp bên ngoài từ bên trong, mà còn làm mềm và bắt đầu phá vỡ nhân sao cho khi lớp bên ngoài này bị rã, thì được chất được giải phóng ra khỏi nhân một cách nhanh chóng.

Theo một số phương án được ưu tiên, quá trình thúc đẩy tiếp theo đã được tạo ra bởi lớp cách ly là thích hợp do hàng rào xuất hiện giữa nhân có tính axit (ví dụ, nhân chứa 5ASA) và lớp bên trong có tính kiềm. Theo các phương án này, các tác giả sáng chế tin rằng lớp cách ly có khả năng ngăn cản hoặc hạn chế mức độ ảnh hưởng của được chất có tính axit nằm trong lớp bên trong có tính kiềm, không làm tổn thương và/hoặc cạnh tranh về tính kiềm mà thúc đẩy quá trình tan nhanh lớp bên ngoài.

Tốt hơn, nếu polyme tiêu hóa (hoặc thứ nhất) bao gồm ít nhất một polysaccharit được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột; amyloza; amylopectin; chitosan; chondroitin sulphat; xyclodextrin; dextran; pululan; caragenan; scleroglucan; kitin; curdulan và levan. Đặc biệt tốt hơn, nếu polyme tiêu hóa (hoặc thứ nhất) là tinh bột.

Theo các phương án được ưu tiên, polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH (hoặc thứ hai) là polyme anion, và tốt hơn nữa là copolyme anion của axit (met)acrylic và alkyl este của axit (met)acrylic.

Tốt hơn, nếu polyme dễ tan (hoặc thứ ba) của lớp bên trong là polyme anion và tốt hơn nữa là ít nhất được trung hòa một phần, tốt hơn là được trung hòa hoàn toàn, copolyme của axit (met)acrylic và alkyl este của axit (met)acrylic.

Theo một phương án được ưu tiên, polyme thứ hai này là copolyme tương tự của axit (met)acrylic và alkyl este của axit (met)acrylic là polyme thứ ba trước khi trung hòa.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề xuất được phẩm giải phóng chậm bao gồm nhân chứa được chất, lớp cách ly với nhân và lớp bao giải phóng

chậm đối với nhân đã được cách ly này, lớp bao giải phóng chậm này bao gồm lớp bên ngoài và lớp bên trong, trong đó lớp bên ngoài này chứa hỗn hợp của tinh bột và copolyme của axit (met)acrylic và C_{1-4} alkyl este của axit (met)acrylic; và lớp bên trong này bao gồm copolyme được 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 thể, ví dụ, dịch dạ dày-ruột. Quá trình trương nở này là không mong muốn do nó thường gây ra quá trình giải phóng dược chất sớm. Quá trình trương nở này được kiểm soát bằng nguyên liệu phụ thuộc vào độ pH có ngưỡng pH bằng 5 hoặc lớn hơn.

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

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

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các phương án được 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 dược chất trong dung dịch HCl 0,1N (2 giờ), tiếp đó là dung dịch đệm Krebs ở độ pH = 7,4 theo thời gian, ra khỏi viên nén 5ASA 400 mg, được bao bằng (a) lớp cách ly HPMC, lớp bên trong chứa Eudragit S trung hòa và lớp bên ngoài chứa Eudragit[®] S (Ví dụ 1), (b) được bao bằng lớp bên trong chứa Eudragit S trung hòa và lớp bên ngoài chứa Eudragit[®] S (Ví dụ đối chứng 1) và (c) được bao bằng một lớp Eudragit S (Ví dụ đối chứng 2);

Fig.2 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng dược chất trong dung dịch HCl 0,1N (2 giờ) tiếp đó là dung dịch đệm Krebs độ pH = 7,4 theo thời gian ra khỏi viên

nén 5ASA 400 mg được bao bằng lớp cách ly HPMC, lớp bên trong chứa Eudragit® S đã được trung hòa và lớp bên ngoài chứa Eudragit® S (Ví dụ 1) sau khi bảo quản ở 40°C/độ ẩm tương đối 85% trong (a) 0 ngày, (b) 15 ngày và (c) 45 ngày;

Fig.3 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng dược chất trong dung dịch HCl 0,1N (2 giờ) tiếp đó là dung dịch đệm Krebs độ pH = 7,4 theo thời gian ra khỏi viên nén 5ASA 400 mg được bao bằng lớp bên trong chứa Eudragit® S đã được trung hòa và lớp bên ngoài chứa Eudragit® S (Ví dụ đối chứng 1) sau khi bảo quản ở 40°C/độ ẩm tương đối 85% trong (a) 0 ngày, (b) 15 ngày và (c) 45 ngày;

Fig. 4 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng dược chất trong dung dịch HCl 0,1N (2 giờ) tiếp đó là dung dịch đệm Krebs độ pH = 7,4 theo thời gian ra khỏi viên nén 5ASA 800mg được bao bằng (a) lớp cách ly HPMC, lớp bên trong chứa Eudragit® S đã được trung hòa và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột:Eudragit® S (Ví dụ 2), (b) lớp cách ly PVA (Opadry AMB), lớp bên trong chứa Eudragit® S đã được trung hòa và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột:Eudragit® S (Ví dụ 3), (c) lớp bên trong chứa Eudragit® S đã được trung hòa và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột:Eudragit® S (Ví dụ đối chứng 3), (d) lớp cách ly HPMC và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột:Eudragit® S (Ví dụ đối chứng 4), (e) lớp bên ngoài chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột:Eudragit® S (Ví dụ đối chứng 5);

Fig.5 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng dược chất trong dung dịch HCl 0,1N (2 giờ) tiếp đó là dung dịch đệm Krebs độ pH = 7,4 theo thời gian ra khỏi các viên nén 5ASA 1200 mg được bao bằng lớp cách ly HPMC, lớp bên trong chứa Eudragit® S đã được trung hòa và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột:Eudragit® S, trong đó lớp cách ly có độ dày là (a) 1 mg/cm² (Ví dụ đối chứng 6) (b) 3 mg/cm² (Ví dụ 4), hoặc (c) 5 mg/cm² (Ví dụ đối chứng 7);

Fig.6 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng dược chất trong dung dịch HCl 0,1N (2 giờ) tiếp đó là dung dịch đệm Krebs độ pH = 7,4 theo thời gian ra khỏi viên nén 5ASA 800mg được bao bằng lớp bên trong chứa Eudragit® S đã được trung hòa và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột:Eudragit® S (Ví dụ đối chứng 3) trước khi bảo quản (Ban đầu) và sau khi bảo quản ở các chai HDPE đóng kín ở 40°C/độ ẩm tương đối 85% trong 1 tháng và 3 tháng;

Fig.7 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng dược chất trong dung dịch HCl 0,1N (2 giờ) tiếp đó là dung dịch đệm Krebs độ pH = 7,4 theo thời gian ra khỏi viên nén 5ASA 800mg được bao bằng lớp cách ly HPMC, lớp bên trong chứa Eudragit® S đã được trung hòa và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột:Eudragit® S (Ví dụ 2) trước khi bảo quản (ban đầu) và sau khi bảo quản ở các chai HDPE đóng kín ở 40°C/độ ẩm tương đối 85% trong 1 tháng và 3 tháng;

Fig.8 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng dược chất trong dung dịch HCl 0,1N (2 giờ) tiếp đó là dung dịch đệm Krebs độ pH = 7,4 theo thời gian ra khỏi viên nén 5ASA 800mg được bao bằng lớp cách ly HPMC, lớp bên trong chứa Eudragit® S đã được trung hòa và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 50:50 gồm tinh bột:Eudragit® S (Ví dụ 5) trước khi bảo quản (ban đầu) và sau khi bảo quản ở các chai HDPE đóng kín ở 40°C/độ ẩm tương đối 85% trong 1 tháng và 3 tháng;

Fig.9 là đồ thị minh họa quá trình giải phóng dược chất trong dung dịch HCl 0,1N (2 giờ) tiếp đó là dung dịch đệm Krebs độ pH = 7,4 theo thời gian ra khỏi viên nén 5ASA 800mg được bao bằng lớp bên trong chứa Eudragit® S đã được trung hòa và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột:Eudragit® S (Ví dụ đối chứng 3) trước khi bảo quản (Ban đầu) và sau khi bảo quản trong các chai HDPE mở ở 25°C/độ ẩm tương đối 60% trong 1 tháng và trong 3 tháng;

Fig.10 là đồ thị minh họa quá trình giải phóng dược chất trong dung dịch HCl 0,1N (2 giờ) tiếp đó là dung dịch đệm Krebs độ pH = 7,4 theo thời gian ra khỏi viên nén 5ASA 800mg được bao bằng lớp cách ly HPMC, lớp bên trong chứa Eudragit® S đã được trung hòa và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột:Eudragit® S (Ví dụ 2) trước khi bảo quản (ban đầu) và sau khi bảo quản trong các chai HDPE mở ở 25°C/độ ẩm tương đối 60% trong 1 tháng và 3 tháng;

Fig.11 là đồ thị so sánh quá trình giải phóng dược chất trong dung dịch HCl 0,1N (2 giờ) tiếp đó là dung dịch đệm Krebs độ pH = 7,4 theo thời gian ra khỏi viên nén 5ASA 800mg được bao bằng lớp cách ly HPMC, lớp bên trong chứa Eudragit® S đã được trung hòa và lớp bên ngoài chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 50:50 gồm tinh bột:Eudragit® S (Ví dụ 5) trước khi bảo quản (ban đầu) và sau khi bảo quản trong các chai HDPE mở ở 25°C/độ ẩm tương đối 60% trong 1 tháng và 3 tháng.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Lớp cách ly

Lớp cách ly thường thúc đẩy quá trình giải phóng dược chất ban đầu ở ruột ra khỏi được phẩm theo sáng chế so với dược phẩm tương đương không có lớp cách ly.

Tác giả sáng chế sử dụng thuật ngữ “thúc đẩy quá trình giải phóng” có nghĩa là làm giảm quá trình trì hoãn trước khi giải phóng dược chất ban đầu ngay khi tiếp xúc với các điều kiện trong ruột. Quá trình trì hoãn này được gọi là thời gian trễ hoặc T_{lag} .

Ứng dụng cụ thể của sáng chế là thúc đẩy quá trình giải phóng ở ruột kết. Theo các phương án của sáng chế, thời gian trễ (T_{lag}) *in vitro* trong dung dịch đệm Krebs ở độ pH = 7,4 sau 2 giờ trong dung dịch HCl 0,1M thường giảm ít nhất là 10%, tốt hơn là giảm ít nhất 20%, tốt hơn nữa là giảm ít nhất 30% và tốt nhất là giảm ít nhất 40%. Về mặt tuyệt đối, thời gian trễ (T_{lag}) *in vitro* trong dung dịch đệm Krebs ở độ pH = 7,4 sau 2 giờ trong dung dịch HCl 0,1M thường giảm ít nhất là 10 phút, tốt hơn là giảm ít nhất 20 phút, tốt hơn nữa là giảm ít nhất 30 phút, và tốt nhất là giảm ít nhất 45 phút.

Theo các phương án khác, lớp cách ly được dùng để thúc đẩy quá trình giải phóng dược chất ở ruột non, và đặc biệt là ở đầu gần ruột non, của đối tượng. Theo các phương án của sáng chế, thời gian trễ (T_{lag}) *in vitro* trong dung dịch đệm ở độ pH thích hợp (ví dụ, độ pH = 5,5 ở đầu gần ruột non hoặc độ pH nằm trong khoảng từ 6,8 đến 7,2 ở ruột hồi) sau 2 giờ trong dung dịch HCl 0,1M thường tương đương với thời gian trễ nêu trên ở độ pH = 7,4.

Tốt hơn, nếu polyme của lớp cách ly có mặt trong lớp cách ly này với tổng lượng nằm trong khoảng từ 1 mg polyme/cm² đến 5 mg polyme/cm², tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 mg polyme/cm² đến 4 mg polyme/cm², tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2,5 mg polyme/cm² đến 3,5 mg polyme/cm², và tốt nhất là khoảng 3 mg polyme/cm², do lượng lớp bao này có xu hướng cải thiện tối ưu trong việc thúc đẩy quá trình giải phóng ban đầu.

Độ dày của lớp cách ly thường nằm trong khoảng từ 5 μ m đến 100 μ m, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 μ m đến 60 μ m, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 20

µm đến 40 µm. Độ dày của lớp bao như vậy thường cải thiện tối ưu quá trình thúc đẩy giải phóng ban đầu.

Các tác giả sáng chế đã sử dụng thuật ngữ “độ dày” của lớp hoặc lớp bao, để chỉ chiều dài vuông góc nằm giữa bề mặt trong và bề mặt ngoài của lớp hoặc lớp bao này. Các trị số được đưa ra trong bản mô tả này liên quan tới độ dày của lớp hoặc lớp bao là trị số trung bình của độ dày đo được ở các điểm cắt ngang khác nhau của dạng liều đã được bao, kể cả ở các góc mà ở đó lớp hoặc lớp bao này thường mỏng hơn.

Độ dày của lớp hoặc lớp bao ở dạng phẩm dạng liều dùng qua đường miệng như viên nén, thường được đo bằng cách cho phần mặt cắt ngang của dạng phẩm dạng liều này vào kính hiển vi điện tử quét (SEM) và sau đó bằng cách sử dụng phần mềm đo của thiết bị SEM (*tức là* phần mềm đo Phenom SEM) hoặc phần mềm đo khác như MeasureIT của Olympus Soft Imaging Solutions GmbH. Tuy nhiên, SEM có thể không đủ đặc hiệu trong một số trường hợp, kể cả các trường hợp trong đó các lớp liên kề không thể phân biệt được một cách thích hợp, hoặc trong đó sai số biên thường gặp ở SEM (nằm trong khoảng từ 5 đến 10%) không thể chấp nhận được. Trong các trường hợp như vậy, độ dày của lớp bao hoặc lớp cần phân biệt có thể được xác định một cách chính xác bằng cách sử dụng kính hiển vi lực nguyên tử (AFM) hoặc thiết bị quang phổ và chụp ảnh tạo xung terahertz (TPI). Phương pháp sử dụng TPI để đo độ dày của lớp trong viên nén được mô tả trong tạp chí the Journal of Pharmacy and Pharmacology (2007), 59: 209–223.

Như nêu trên, lớp cách ly thường bao gồm ít nhất một polyme không ion. Polyme thích hợp là ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm methylxenluloza (MC); hydroxypropyl xenluloza (HPC); hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC); poly(etylen oxit) ghép với axit polyvinyl; polyvinylpyrrolidon (PVP); và rượu polyvinyl (PVA).

Theo một số phương án, lớp cách ly không nhất thiết phải chứa chất dẻo hoá. Tuy nhiên, theo các phương án khác, lớp cách ly có thể còn là ít nhất một chất dẻo hoá để khiến cho chất lượng màng tốt hơn. Các chất dẻo hóa thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng, bao gồm trietyl xitrat (TEC) và polyetylen glycol (PEG). Tổng lượng chất dẻo hoá trong lớp này thường nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 50% khối

lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 30% khối lượng. Theo một số phương án, tổng lượng chất dẻo hoá có thể là khoảng 20% khối lượng.

Theo một số phương án được ưu tiên, lớp cách ly chứa HPMC. Theo các phương án được ưu tiên khác, lớp cách ly chứa PVA.

Polyme không ion thường có mặt trong lớp cách ly làm nguyên liệu tạo màng polyme duy nhất.

Polyme dễ tiêu hóa (hoặc thứ nhất)

Polyme dễ tiêu hóa (hoặc thứ nhất) thường là polysacarit, tốt hơn là chứa nhiều đơn vị hexoza. Theo một phương án được ưu tiên, polysacarit là ít nhất một polysacarit được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột; amyloza; amylopectin; chitosan; chondroitin sulphat; xyclodextrin; dextran; pululan; caragenan; scleroglucan; kitin; curdulan và levan. Tốt hơn nữa, nếu polysacarit là tinh bột, amyloza hoặc amylopectin, tốt nhất là tinh bột.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ có khả năng xác định xem liệu polyme có dễ bị tấn công bởi vi khuẩn ruột kết hay không bằng cách sử dụng các kỹ thuật là một phần của hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, lượng định trước của nguyên liệu nhất định có thể được đưa vào thử nghiệm sử dụng enzym từ vi khuẩn tìm thấy trong ruột kết và mức thay đổi về khối lượng của nguyên liệu này theo thời gian có thể được đo.

Tốt hơn, nếu polysacarit là tinh bột. Tinh bột thường được chiết từ các nguồn tự nhiên như ngũ cốc; đậu; và củ. Các tinh bột thích hợp để dùng trong sáng chế thường là tinh bột loại dùng cho thực phẩm và bao gồm tinh bột gạo; tinh bột lúa mì; tinh bột ngũ cốc (hoặc ngô); tinh bột đậu Hà Lan; tinh bột khoai tây; tinh bột khoai lang; tinh bột bột sắn; tinh bột lúa miến; tinh bột bột cọ; và tinh bột củ dong. Việc sử dụng tinh bột ngô được minh họa bằng ví dụ dưới đây.

Tinh bột thường là hỗn hợp của hai polysacarit khác nhau, tức là amyloza và amylopectin. Các tinh bột khác nhau có thể là hai polysacarit theo tỷ lệ khác nhau. Hầu hết các tinh bột ngô có nguồn gốc tự nhiên (không bị cải biến) chứa 20% khối lượng đến 30% khối lượng amyloza với phần còn lại ít nhất về cơ bản là được tạo ra từ

amylopectin. Tinh bột thích hợp để dùng trong sáng chế thường chứa ít nhất 0,1% khối lượng, *ví dụ* ít nhất là 10% hoặc 15%, tốt hơn là ít nhất 35% khối lượng amyloza.

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

Tinh bột thích hợp để dùng trong sáng chế có thể chứa tới 100% amylopectin, thường chứa 0,1% đến 99,9% khối lượng amylopectin. Tinh bột chứa "amyloza với hàm lượng thấp", *tức là* tinh bột chứa không quá 50% khối lượng amyloza và ít nhất 50% khối lượng amylopectin, *ví dụ*, tới 75% khối lượng amylopectin và thậm chí nhiều tới mức tới 99% khối lượng amylopectin, cũng là thích hợp. Tinh bột có thể là, *ví dụ*, tinh bột ngô giống sếp không bị cải biến. Tinh bột này thường chứa khoảng 100% amylopectin.

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

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có khả năng xác định được tỷ lệ tương đối của amyloza và amylopectin trong tinh bột nhất định bất kỳ. Ví dụ, kỹ thuật quang phổ hồng ngoại gần ("NIR") có thể được sử dụng để xác định hàm lượng amyloza và amylopectin của tinh bột bằng cách sử dụng đường cong hiệu chỉnh thu được bằng NIR bằng cách sử dụng hỗn hợp đã được tạo ra trong phòng thí nghiệm với lượng đã biết của hai thành phần này. Hơn nữa, tinh bột có thể được thủy phân thành glucoza bằng cách sử dụng amyloglucosidaza. Một loạt phản ứng phosphoryl hoá và oxy hóa được xúc tác bởi các enzym tạo ra nicotinamid adenin dinucleotit phosphat khử ("NADPH"). Lượng NADPH tạo ra là hệ số tỷ lệ chứa hàm lượng glucoza ban đầu. Kit thử nghiệm thích hợp để tiến hành phương pháp này có bán trên thị trường (*ví dụ*, R-Biopharm GmbH, Đức). Phương pháp khác mà có thể được sử dụng bao gồm bước cho lớp bao được tiêu hóa bởi các enzym vi khuẩn, *ví dụ* α -amylaza, để

tạo ra axit béo mạch ngắn (“SCFA”) có thể được xác định bằng sắc ký khí-lỏng bằng cách sử dụng cột mao quản.

Tinh bột được ưu tiên có amyloza ở dạng thủy tinh của nó mặc dù amyloza ở dạng vô định hình của nó cũng có thể được sử dụng theo sáng chế.

Tinh bột được ưu tiên là tinh bột “khả dụng”, *tức là* tinh bột không cần xử lý trước khi sử dụng theo sáng chế. Ví dụ về tinh bột chứa “amyloza với hàm lượng cao” đặc biệt thích hợp bao gồm Hylon™ VII (National Starch, Đức), Eurylon™ 6 (hoặc VI) hoặc Amylo NI-460 hoặc Amylo N-400 (Roquette, Lestrem, Pháp), hoặc Amylogel 03003 (Cargill, Minneapolis, USA), toàn bộ chúng là ví dụ về tinh bột ngô chứa 50% đến 75% khối lượng amyloza.

Polyme hoà tan phụ thuộc vào độ pH (hoặc thứ hai)

Sáng chế mô tả việc sử dụng polyme hoà tan phụ thuộc vào độ pH (hoặc thứ hai) tan theo cách phụ thuộc vào độ pH. Nguyên liệu thứ hai này là polyme tạo màng nhạy với độ pH, *tức là* có “ngưỡng pH” là độ pH nhỏ hơn mức mà nó không hòa tan trong môi trường nước và bằng hoặc lớn hơn mức mà nó hòa tan được trong môi trường nước. Do đó, độ pH của môi trường xung quanh sẽ làm tan polyme thứ hai và không có (hoặc về cơ bản là không có) polyme thứ hai nào tan được dưới ngưỡng pH này. Ngay cả khi độ pH của môi trường xung quanh đạt tới (hoặc vượt qua) ngưỡng pH này, thì polyme thứ hai sẽ hòa tan được.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “không hòa tan” được dùng để chỉ 1 g polyme cần có hơn 10.000mL dung môi hoặc “môi trường xung quanh” để hòa tan ở độ pH nhất định. Ngoài ra, thuật ngữ “hòa tan” được dùng để chỉ 1 g polyme cần có ít hơn 10.000mL, tốt hơn là ít hơn 5000mL, tốt hơn nữa là ít hơn 1000mL, thậm chí tốt hơn nữa là ít hơn 100mL hoặc 10mL dung môi hoặc môi trường xung quanh để hòa tan ở độ pH nhất định.

Các tác giả sáng chế cho rằng thuật ngữ “môi trường xung quanh” có nghĩa là dịch vị và dịch ruột, hoặc dung dịch nước được thiết kế để mô phỏng dịch vị hoặc dịch ruột *in vitro*.

Độ pH thông thường của dịch vị thường nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Polyme thứ hai không hòa tan được ở độ pH nhỏ hơn 5 và hòa tan được ở độ pH khoảng 5

hoặc lớn hơn và do đó, thường không hòa tan được trong dịch vị. Nguyên liệu như vậy có thể được gọi là nguyên liệu bền với dịch vị hoặc nguyên liệu “tan trong ruột”.

Polyme thứ hai có ngưỡng pH bằng 5 hoặc lớn hơn, *ví dụ*, độ pH khoảng 5,5 hoặc lớn hơn, tốt hơn là độ pH khoảng 6 hoặc lớn hơn và tốt hơn nữa là độ pH khoảng 6,5 hoặc lớn hơn. Polyme thứ hai thường có ngưỡng pH không lớn hơn khoảng 8, *ví dụ*, độ pH không lớn hơn khoảng 7,5 và tốt hơn là độ pH không lớn hơn khoảng 7,2. Tốt hơn, nếu polyme thứ hai có ngưỡng pH nằm trong khoảng pH tìm thấy trong dịch ruột. Độ pH của dịch ruột có thể thay đổi ở mỗi người khác nhau, nhưng ở người khỏe mạnh độ pH thường nằm trong khoảng từ 5 đến 6 ở tá tràng, nằm khoảng từ 6 đến 8 ở hồng tràng, nằm khoảng từ 7 đến 8 ở ruột hồi, và nằm khoảng từ 6 đến 8 ở ruột kết.

Đối với các phương án trong đó dự định rằng quá trình giải phóng ban đầu xảy ra ở ruột non, tốt hơn nếu polyme thứ hai có ngưỡng pH khoảng 5,5, và tốt hơn nữa là có ngưỡng pH khoảng 6. Đối với các phương án trong đó dự định rằng quá trình giải phóng ban đầu xảy ra ở ruột kết, tốt hơn nếu polyme thứ hai có ngưỡng pH khoảng 6,5, và tốt hơn nữa là có ngưỡng pH khoảng 7.

Ngưỡng pH mà ở đó nguyên liệu bắt đầu hòa tan có thể được xác định bằng kỹ thuật chuẩn độ đơn giản, có thể là một phần hiệu biết thông thường đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này.

Polyme thứ hai thường là polyme tạo màng như polyme polymetacrylat, polyme xenluloza hoặc polyme trên cơ sở polyvinyl. Ví dụ về polyme xenluloza thích hợp bao gồm xenluloza axetat phtalat (CAP); xenluloza axetat trimelitat (CAT); Hydroxypropylmetylxenluloza phtalat (HPMCP) và hydroxypropylmetylxenluloza axetat suxinat (HPMC-AS). Ví dụ về polyme trên cơ sở polyvinyl thích hợp bao gồm polyvinyl axetat phtalat (PVAP).

Tốt hơn, nếu nguyên liệu thứ hai này là polyme “anion”, *tức là* polyme chứa các nhóm có khả năng ion hóa trong môi trường nước để tạo ra các anion (xem dưới đây), và tốt hơn nữa là co-polyme của axit (met)acrylic và C_{1-4} alkyl este của axit (met)acrylic, ví dụ, copolyme của axit metacrylic và metyl este của axit metacrylic. Polyme như vậy được gọi là co-polyme poly(axit metacrylic/metyl metacrylat). Ví dụ thích hợp về các co-polyme như vậy thường là anion và polymetacrylat không có tác dụng giải phóng kéo dài. Tỷ lệ giữa các nhóm axit carboxylic và các nhóm metyl este

(“tỷ lệ axit:este”) trong các co-polymer này xác định độ pH mà ở đó co-polymer 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. Phân tử lượng (“MW”) của co-polymer được ưu tiên thường nằm trong khoảng từ 120000 đến 150000 g/mol, tốt hơn là khoảng 125000 g/mol hoặc khoảng 135000 g/mol.

Tốt hơn, nếu co-polymer poly(axit metacrylic/metyl metacrylat) anion có phân tử lượng khoảng 125000 g/mol. Ví dụ thích hợp về polymer 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-polymer poly(axit metacrylic/metyl metacrylat) anion thích hợp có phân tử lượng khoảng 125000 g/mol, tỷ lệ axit:este khoảng 1:1 và ngưỡng pH khoảng 6 được bán dưới nhãn hiệu Eudragit® L. Polymer này có bán ở dạng bột (Eudragit® L 100), hoặc ở dạng dung dịch hữu cơ (12,5%) (Eudragit® L 12,5).

Ví dụ cụ thể về co-polymer poly(axit metacrylic/metyl metacrylat) anion thích hợp có phân tử lượng khoảng 125000 g/mol, tỷ lệ axit:este khoảng 1:2 và ngưỡng pH khoảng 7 được bán dưới nhãn hiệu Eudragit® S. Polymer này có sẵn ở dạng bột (Eudragit® S 100) hoặc ở dạng dung dịch hữu cơ (12,5%) (Eudragit® S 12,5).

Polymer thứ hai có thể là co-polymer của axit metacrylic và etyl acrylat. Tốt hơn, nếu poly(axit metacrylic/etyl acrylat) co-polymer có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 300000 đến 350000 g/mol, ví dụ, khoảng 320000 g/mol. Ví dụ thích hợp về các co-polymer như vậy có tỷ lệ axit:este khoảng 1:1 và ngưỡng pH khoảng 5,5.

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

Polymer thứ hai có thể là co-polymer gồm metyl acrylat, metyl metacrylat và axit metacrylic. Tốt hơn, nếu co-polymer poly(metyl acrylat/metyl metacrylat/axit metacrylic) có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 250000 đến 300000 g/mol, ví dụ, khoảng 280000 g/mol. Ví dụ thích hợp về các co-polymer 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-polymer poly(methyl acrylat/methyl metacrylat/ethyl acrylat) anion thích hợp có sẵn ở dạng phân tán trong nước (30%) và được bán dưới nhãn hiệu Eudragit® FS 30 D.

Co-polymer Eudragit® được sản xuất và/hoặc được phân bố bởi Evonik GmbH, Darmstadt, Đức.

Hỗn hợp gồm các polymer tạo màng có thể được sử dụng nếu thích hợp. Ví dụ, polymer thứ hai có thể là hỗn hợp phối trộn của ít nhất hai polymer khác nhau có ngưỡng pH khoảng 5 và lớn hơn. Tốt hơn, nếu polymer trong hỗn hợp phối trộn này là các polymer polymetacrylat khác nhau. Theo các phương án, trong đó polymer thứ hai là hỗn hợp phối trộn của hai polymer khác nhau có ngưỡng pH khoảng 5 hoặc lớn hơn, polymer có thể có mặt trong hỗn hợp phối trộn này theo tỷ lệ khối lượng polymer 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 có thể bao hàm hỗn hợp, ví dụ, hỗn hợp gồm Eudragit® L và Eudragit® S theo tỷ lệ 1:1. Ví dụ khác có thể bao gồm hỗn hợp phối trộn, ví dụ, hỗn hợp phối trộn gồm Eudragit S và Eudragit FS theo tỷ lệ 50:50.

Để tránh nghi ngờ, các thuật ngữ “hỗn hợp” và “hỗn hợp phối trộn” đề cập trong các hỗn hợp hoặc hỗn hợp phối trộn gồm các polymer tạo ra polymer thứ hai, được sử dụng thay cho nhau trong bản mô tả này.

Tuy nhiên, việc sử dụng polymer tạo màng cụ thể, ví dụ, co-polymer poly(axit metacrylic/methyl metacrylat), riêng rẽ được ưu tiên. Việc sử dụng Eudragit® S riêng rẽ làm polymer thứ hai được đặc biệt ưu tiên để giải phóng chế phẩm ở ruột kết.

Lớp bên ngoài

Theo một số phương án được ưu tiên, polymer có độ hòa tan phụ thuộc vào pH (hoặc thứ hai) có mặt trong lớp bên ngoài làm nguyên liệu tạo màng duy nhất. Theo các phương án được ưu tiên khác, polymer có độ hòa tan phụ thuộc vào pH (hoặc thứ hai) có mặt trong lớp bên ngoài ở phối trộn với polymer tiêu hóa (hoặc thứ nhất) là dễ bị tấn công bởi vi khuẩn ruột kết.

Theo các phương án trong đó lớp bên ngoài này chứa hỗn hợp gồm polyme thứ nhất và thứ hai, tỷ lệ giữa polyme thứ nhất và polyme thứ hai thường ít nhất là 1:99, ví dụ, ít nhất là 10:90 và tốt hơn nếu ít nhất là 25:75. Tỷ lệ này thường không quá 99:1, ví dụ, không quá 75:25 và tốt hơn là không quá 60:40. Theo một số phương án, tỷ lệ này có thể không quá 35:65. Theo một số phương án được 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 được 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 các phương án được đặc biệt ưu tiên, tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 40:60 đến 60:40, ví dụ, khoảng 50:50.

Tốt hơn, nếu hỗn hợp gồm polyme thứ nhất và polyme thứ hai về cơ bản là đồng nhất.

Tuỳ ý, các tá được thông thường như các tá được chọn từ chất làm mềm 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 có mặt với lượng tới 30% khối lượng của hỗn hợp cuối của chế phẩm bao bên ngoài.

Độ dày của lớp bao bên ngoài của 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 của lớp bao tỷ lệ trực tiếp với lượng polysacarit trong lớp bao. Do đó, theo các phương án trong đó lớp bao bao gồm tinh bột amyloza với hàm lượng cao và Eudragit™ S theo 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 .

Lượng bao của polyme trong lớp bao bên ngoài 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 4 mg/cm^2 đến 8 mg/cm^2 , tính theo khối lượng khô của toàn bộ polyme. Các trị số này là đặc biệt thích hợp cho các nhân có đường kính nằm trong khoảng từ 5×10^{-4} m đến 25 mm.

Polyme dễ tan (hoặc thứ ba)

Dược phẩm theo sáng chế còn có lớp bên trong nằm giữa lớp cách ly và lớp bên ngoài. Lớp bên trong này bao gồm polyme thứ ba có thể không hòa tan trong dịch

vị và hòa tan trong dịch ruột, nhưng tốt hơn là hòa 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 sử dụng thuật ngữ “dịch vị” có nghĩa là dịch thể trong dạ dày của động vật có vú, đặc biệt là người. Dịch thể này chứa đến khoảng 0,1N axit clohydric và chủ yếu là lượng kali clorua và natri clorua, và đóng vai trò quan trọng trong quá trình tiêu hóa bằng cách hoạt hóa các enzym tiêu hóa và làm biến tính các protein đã ăn. Axit dạ dày được tạo ra bởi các tế bào nằm ở dạ dày và các tế bào khác sản sinh bicarbonat có tác dụng như chất đệm để ngăn ngừa dịch vị không bị axit hóa quá mức.

Các tác giả sáng chế sử dụng thuật ngữ “dịch ruột” có nghĩa là dịch thể trong lòng mạch của ruột của động vật có vú, đặc biệt là người. Dịch ruột này là dịch nước lỏng màu vàng nhạt được tiết từ các tuyến nằm trên thành ruột. Dịch ruột này bao gồm dịch thể tìm thấy ở ruột non, *tức là* dịch thể tìm thấy ở tá tràng (hoặc “dịch ruột tá”), dịch thể tìm thấy ở hỗng tràng (hoặc “dịch ruột chay”) và dịch thể tìm thấy ở ruột hồi (hoặc “dịch ruột hồi”), và dịch thể tìm thấy ở ruột lớn, *ví dụ* “dịch ruột kết”.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có thể xác định một cách dễ dàng liệu polyme có hòa tan được trong dịch vị và/hoặc dịch ruột hay không. Nếu polyme hòa tan trong nước (hoặc dung dịch nước), ví dụ, dung dịch đậm) ở độ pH nằm trong khoảng từ 1 đến 3, tiếp đó polyme này có thể thường hòa tan được trong dịch vị. Tương tự nếu polyme hòa tan trong nước (hoặc dung dịch nước, *ví dụ*, dung dịch đậm) ở độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 8, tiếp đó polyme này có thể thường tan được trong dịch ruột. Theo cách khác, các thành phần của dịch vị và dịch ruột là đã biết và có thể được tái tạo *in vitro*. Nếu polyme hòa tan được trong dịch vị hoặc dịch ruột nhân tạo *in vitro*, thì nó có thể thường hòa tan được lần lượt trong dịch vị hoặc dịch ruột *in vivo*.

Về nguyên tắc, polyme tạo màng hòa tan trong nước được dụng bất kỳ là thích hợp để dùng làm polyme thứ ba. Mức độ hòa tan của các polyme dễ tan trong nước có thể phụ thuộc vào độ pH, *tức là* polyme thứ ba có thể là polyme nhạy với độ pH có ngưỡng pH. Theo các phương án này, ngưỡng pH của polyme thứ ba nhỏ hơn, thường ít nhất là nhỏ hơn 0,5 đơn vị pH và tốt hơn là nhỏ hơn khoảng từ 0,5 đến 3,5 đơn vị pH

so với ngưỡng pH của polyme thứ hai. Ngưỡng pH của polyme thứ ba thường nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,5.

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

Tốt hơn, nếu polyme thích hợp để dùng làm polyme thứ ba chứa các nhóm có khả năng dễ ion hóa trong môi trường nước để tạo ra các anion. Polyme như vậy đã biết trong lĩnh vực này được gọi là polyme “anion”. Polyme anion thích hợp bao gồm polyme của axit carboxylic, *tức là* polyme hoặc co-polyme chứa nhiều nhóm chức axit carboxylic có khả năng ion hóa trong môi trường nước như dịch ruột, để tạo ra các anion carboxylat.

Theo các phương án, trong đó polyme thứ ba là polyme của axit carboxylic, tốt hơn nếu polyme thứ ba ít nhất được trung hòa một phần, *tức là* ít nhất một phần, ví dụ ít nhất là 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 phương án được đặc biệt ưu tiên, tất cả các nhóm axit carboxylic trong polyme thứ ba ở dạng anion carboxylat. Polyme như vậy trong bản mô tả này được dùng để chỉ “được trung hòa hoàn toàn”.

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

Ví dụ về polyme thích hợp của axit carboxylic bao gồm xenluloza axetat phtalat (CAP), polyvinyl axetat phtalat (PVAP), hydroxypropyl metylxenluloza phtalat (HPMCP), hydroxypropyl metylxenluloza axetat suxinat (HPMC-AS), xenluloza

axetat trimelitat (CAT), gồm xanthan, alginat và senlắc. Tuy nhiên, tốt hơn nếu polyme của axit carboxylic được chọn từ 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 đặc biệt là thích hợp. Polyme như vậy được gọi 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 độ pH mà ở 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. Phân tử lượng (“MW”) của co-polyme được ưu tiên thường nằm trong khoảng từ 120000 đến 150000, tốt hơn là khoảng 125000 hoặc khoảng 135000.

Tốt hơn, nếu co-polyme đối với polyme thứ ba được thảo luận chi tiết trong phần nêu trên liên quan tới polyme thứ hai, và kể cả Eudragit[®] L; Eudragit[®] S; Eudragit[®] FS 30 D; Eudragit[®] L30D-55; và Eudragit[®] L100-55.

Ví dụ về polyme có thể được sử dụng làm polyme thứ ba ở dạng không được trung hòa (tạo ra ngưỡng pH của polyme nhỏ hơn so với ngưỡng pH của polyme thứ hai – xem trên đây) hoặc có thể được sử dụng ở dạng được trung hòa ít nhất một phần, tốt hơn nữa là dạng được trung hòa hoàn toàn.

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

Theo các phương án được ưu tiên, polyme thứ ba là co-polyme của axit (met)acrylic và C_{1-4} alkyl este của axit (met)acrylic được trung hòa ít nhất một phần, tốt hơn là được trung hòa hoàn toàn. Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, polyme thứ ba là co-polyme của axit (met)acrylic và metyl este của axit (met)acrylic được trung hòa hoàn toàn, đặc biệt là Eudragit[®] S.

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

Polyme thích hợp khác để dùng làm polyme thứ ba bao gồm polyme không ion được dụng, *tức là* polyme được dụng không được ion hóa trong môi trường nước. Theo 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 nếu lớp bên trong theo các phương án này bao gồm bazơ và, tùy ý, chất đệm. Theo các phương án được ưu tiên, lớp bên trong bao gồm cả chất đệm lẫn bazơ. Ví dụ thích hợp về chất đệm và bazơ được thảo luận dưới đây.

Ví dụ về polyme thích hợp không ion bao gồm metylxenluloza (MC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), poly(etylen oxit) ghép với axit polyvinyllic, polyvinylpyrrolidinon (PVP) và rượu polyvinyllic (PVA).

Hỗn hợp gồm các polyme tạo màng có thể được sử dụng nếu thích hợp. Các thành phần polyme trong các hỗn hợp này có thể là polyme anion, polyme không ion, hoặc hỗn hợp gồm anion và polyme không ion. Ví dụ về hỗn hợp thích hợp có thể bao gồm hỗn hợp, *ví dụ*, hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 gồm Eudragit® L và Eudragit® S, và hỗn hợp, *ví dụ*, hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 gồm Eudragit® S và HPMC. Tuy nhiên, việc sử dụng polyme tạo màng cụ thể riêng rẽ, *ví dụ*, cụ thể là co-polyme poly(axit metacrylic/metyl metacrylat) và Eudragit® S, được ưu tiên.

Bazơ

Theo các phương án được ưu tiên, lớp bên trong bao gồm ít nhất một bazơ. Vai trò của bazơ là nhằm tạo ra môi trường kiềm nằm ở phía dưới của lớp bên ngoài ngay khi dịch ruột bắt đầu thấm vào lớp bên ngoài. Không gán bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, các tác giả sáng chế tin rằng môi trường kiềm tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình hòa tan lớp bên ngoài và từ đó cũng làm rã lớp bên ngoài do độ pH của môi trường kiềm lớn hơn ngưỡng pH của polyme thứ hai, nhờ đó thúc đẩy quá trình giải phóng được chất ra khỏi chế phẩm.

Về nguyên tắc, bazơ được dụng bất kỳ có thể được sử dụng. Bazơ thường là hợp chất không phải polyme. Các 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 chấp nhận được

về mặt sinh lý như triethylamin. Thông thường, bazơ hydroxit và cụ thể là natri hydroxit được ưu tiên.

Theo các phương án trong đó polyme thứ ba là polyme của axit carboxylic được trung hòa hoàn toàn, bazơ bị giữ ở lớp bên trong thường là bazơ được sử dụng để trung hòa polyme và để điều chỉnh độ pH của chế phẩm bao bên trong để độ pH nằm trong khoảng từ 5,5 đến 10, ví dụ, độ pH nằm trong khoảng từ 7,5 đến 10 (xem dưới đây).

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

Lượng bazơ có mặt trong lớp bên trong có thể phụ thuộc ít nhất một phần vào độ pH cuối của chế phẩm bao bên trong trước khi bao mở nhân nhất định; số lượng nhân cần bao trong mẻ này; lượng chế phẩm bao bên trong được sử dụng trong quy trình bao mẻ này; và hiệu quả của quy trình bao đối với chế phẩm bao thừa.

Chất đệm

Tốt hơn, nếu lớp bao bên trong bao gồm ít nhất một chất đệm. Vai trò của chất đệm là nhằm làm tăng độ pH/khả năng đệm nằm dưới lớp bên ngoài ngay khi dịch ruột bắt đầu thấm vào lớp bên ngoài. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, các tác giả sáng chế tin rằng chất đệm tin rằng chất đệm có thể 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 ở lớp bên ngoài. Tin rằng đối với độ pH nhất định, khả năng đệm càng tốt, thì tốc độ hòa tan polyme càng nhanh. Theo các phương án trong đó bazơ có mặt trong lớp bên trong, thì chất đệm có tác dụng duy trì môi trường kiềm nằm dưới lớp bên ngoài ngay dịch ruột thấm vào lớp bên ngoài.

Chất đệm có thể là axit hữu cơ như axit carboxylic không phải polyme được dùng, ví dụ, axit carboxylic có 1 đến 16 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các axit carboxylic thích hợp được bộc lộ trong WO2008/135090A. Ví dụ về axit carboxylic như vậy là axit xitric. Các axit carboxylic có thể được sử dụng ở dạng muối carboxylat, và hỗn hợp của các 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. Đối với các kim loại trong các muối tan của kim loại, mangan, sắt, đồng, kẽm và molybden có thể được sử dụng. Tốt hơn nữa nếu, muối vô cơ được chọn từ clorua, florua, bromua, iodua, phosphat, nitrat, nitrit, sulphat và borat. Các phosphat như kali dihydro phosphat được ưu tiên hơn so với các muối đệm vô cơ và dung dịch đệm axit hữu cơ khác do khả năng đệm của chúng lớn hơn ở độ pH của dung dịch bao, ví dụ, độ pH = 8.

Chất đệm thường có mặt trong lớp bên trong với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 50% khối lượng. Theo các phương án trong đó polyme dễ tan (hoặc thứ ba) là axit polycarboxylic được trung hòa ít nhất một phần, chất đệm thường có mặt trong 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 polyme thứ ba. Theo các phương án trong đó polyme dễ tan (hoặc thứ ba) là polyme không ion, chất đệm thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 30% khối lượng, tính theo khối lượng khô của polyme thứ ba.

Lớp bên trong

Ngoài ra chất đệm và/hoặc bazơ, lớp bên trong có thể chứa các tá dược thường dùng cho màng polyme, bao gồm các tá dược được chọn từ chất dẻo hoá (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 . Lớp bên trong thường có lượng bao polyme 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 polyme thứ ba, đặc biệt là đối với các nhân có đường kính nằm trong khoảng từ 0,2 mm đến 30 mm.

Các lớp bổ sung tùy ý

Chế phẩm theo sáng chế có thể có lớp bao nằm ngoài cùng bao lớp bên ngoài. Chế phẩm này cũng có thể bao gồm lớp trung gian nằm giữa lớp ngoài và lớp trong, với điều kiện lớp trung gian này không ảnh hưởng theo hướng bất lợi tới đặc tính giải

phóng của chế phẩm. Tuy nhiên, lớp bên ngoài thường được tạo ra để tiếp xúc với lớp bên trong, nói một cách khác lớp bên ngoài này thường được áp trực tiếp lên lớp bên trong, *tức là* thường không có lớp trung gian tách riêng lớp bên trong và lớp bên ngoài này.

Nhân

“Nhân” là thể rắn trên đó lớp bên trong được áp vào. Nhân này có thể ở dạng liều thích hợp bất kỳ, ví dụ, viên nén, viên tròn, hạt, vi hạt, viên nang cứng hoặc viên nang mềm, hoặc vi nang. Theo các phương án được ưu tiên, nhân này là viên nén hoặc viên nang.

Theo các phương án trong đó nhân này là tương hợp với lớp bên trong thường có tính kiềm, hoặc tạo ra môi trường kiềm khi tiếp xúc với hơi ẩm. Các phương án như vậy có thể bao gồm các trường hợp trong đó nhân này là trung tính, hoặc ở độ pH trung tính. Tuy nhiên, theo các phương án trong đó nhân hoặc các thành phần trong nhân này là không tương hợp với lớp bên trong. Các phương án như vậy có thể bao gồm các trường hợp trong đó nhân này có tính axit, hoặc ở độ pH axit. Nhân có tính axit như vậy có thể là không tương hợp với lớp bên trong có tính kiềm và lớp cách ly có thể có lợi ích khác là ngăn ngừa quá trình tương tác không mong muốn giữa nhân và lớp bên trong.

Nhân bao gồm dược chất. Các dược chất có thể được chứa trong khối nhân này, ví dụ, trong nền của viên nén hoặc viên tròn, hoặc trong các thành phần đã được bao nang trong viên nang. Theo cách khác, dược chất có thể nằm trong lớp bao đã được bao lên nhân này, ví dụ trong đó nhân này là hạt có thể ăn như đường, *ví dụ*, trong đó nhân này ở dạng dạng hạt hoặc dạng kẹo trứng chim duy nhất. Nhân này có thể có tính “axit” do dược chất hoặc thành phần bất kỳ trong nhân này bao gồm ít nhất một nhóm có tính axit.

Nhân có thể chỉ bao gồm dược chất, hoặc phổ biến hơn là có thể bao gồm dược chất và ít nhất một tá dược được dụng. Liên quan tới vấn đề này, nhân thường là viên nén hoặc viên tròn và gồm hỗn hợp chứa dược chất với chất độn hoặc chất pha loãng, *ví dụ*, lactoza hoặc xenluloza như xenluloza dạng vi tinh thể; chất kết dính, *ví dụ*, polyvinylpyrrolidon (“PVP”) hoặc hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC); chất làm rắn, *ví dụ*, croscarmelloza natri (*ví dụ*, Ac-Di-Sol™) và Tinh bột natri glycolat (*ví*

du, Explotab™); và/hoặc chất làm trơn, ví dụ, magie stearat và bột talc. Nhân này có thể là hạt đã được nén bao gồm ít nhất một số chất trong số các chất này.

Đường kính tối thiểu của mỗi nhân thường ít nhất là 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 quá 30 mm, thường không quá 25 mm và, tốt hơn là không quá 20 mm. Theo các phương án được 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 được bao để tạo ra liều đơn lẻ chứa (các) dược chất, đặc biệt theo các phương án trong đó nhân này có kích thước “nhỏ”, ví dụ, có đường kính ít hơn 5 mm. Dạng liều đa đơn vị bao gồm nhân đã được bao có đường kính nhỏ hơn 3 mm có thể được ưu tiên.

Sáng chế có ứng dụng trong dược phẩm giải phóng dược chất 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 được bao của một chuỗi là khác so với nhân đã bao của chuỗi còn lại bởi lớp bao. Các lớp bao có thể khác nhau đối với các chuỗi khác nhau về độ dày lớp bao hoặc thành phần, ví dụ, tỷ lệ và/hoặc tính đồng nhất của các thành phần. Dược phẩm giải phóng dược chất 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 ra khỏi dược phẩm theo sáng chế thường diễn ra chậm cho tới khi đến đầu gần ruột non, thường ít nhất là đoạn giữa ruột hồi và, tốt hơn là ruột kết. Quá trình giải phóng ra khỏi các dược phẩm nhất định cũng có thể được kéo dài. Tuy nhiên, trong các dược phẩm được ưu tiên, quá trình giải phóng này diễn ra theo nhịp.

Thời gian từ khi bắt đầu tiếp xúc tới khi đạt được điều kiện thích hợp để giải phóng thuốc và bắt đầu quá trình giải phóng thuốc được gọi là “thời gian trễ”. Thời gian trễ này phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm độ dày và thành phần lớp bao và có thể thay đổi theo từng bệnh nhân. Dược phẩm theo sáng chế thường có thời gian trễ trong 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 được chất có thể đạt được không quá 5 giờ, *ví dụ*, không quá 4 giờ, sau khi tiếp xúc với các điều kiện này.

Dược phẩm thường được xác định là có tính bền với axit dạ dày nếu ít hơn 10% khối lượng được giải phóng trong môi trường axit sau 2 giờ. Dược phẩm theo sáng chế thường có ít hơn 10% khối lượng được giải phóng trong môi trường axit và có thể coi là bền với axit dạ dày. Các dược phẩm thường có ít hơn 1% khối lượng được giải phóng trong môi trường axit và, về cơ bản thường không có dược chất 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 dược chất thường nhỏ hơn 5% 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 này bao gồm hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 chứa amyloza ở hàm lượng tinh bột cao, ví dụ, Eurylon™ VII hoặc VI, và polyme polymetacrylat, ví dụ, Eudragit™ S, và tốt hơn là lớp bên trong bao gồm polyme polymetacrylat trung 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 nhau

Quá trình giải phóng dược chất ở ruột kết có thể được xem là phương pháp trong y học theo định nghĩa mở. Tuy nhiên, khi không có mặt chỉ định điều trị cụ thể, việc thúc đẩy quá trình giải phóng dược chất ban đầu ở ruột kết có thể được xem xét như là hiệu quả kỹ thuật không phải trong y học. Do đó, theo khía cạnh thứ hai, sáng chế mô tả việc sử dụng không phải trong y học lớp cách ly để thúc đẩy quá trình giải phóng dược chất ở ruột của đối tượng ra khỏi dược phẩm giải phóng chậm dùng qua đường miệng cho đối tượng này, dược phẩm này bao gồm:

nhân chứa dược chất;

lớp cách ly bao nhân này; và

lớp bao bên ngoài để giải phóng dược chất này ở ruột, lớp bao bên ngoài này bao gồm lớp bên ngoài và lớp bên trong,

trong đó lớp bên ngoài này chứa polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH có ngưỡng pH ở khoảng 5 hoặc lớn hơn, và

trong đó lớp bên trong này chứa polyme dễ hòa tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, polyme dễ tan này được chọn từ nhóm bao gồm polyme của axit carboxylic được trung hòa ít nhất một phần, và polyme không ion, với điều kiện là khi polyme dễ tan này là polyme không ion, thì lớp bên trong này chứa ít nhất một chất hỗ trợ được chọn từ chất đệm và bazơ.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến phương pháp thúc đẩy quá trình giải phóng dược chất ở ruột kết của đối tượng ra khỏi dược phẩm giải phóng chậm dùng qua đường miệng cho đối tượng này, dược phẩm này bao gồm:

nhân chứa dược chất; và

lớp bao bên ngoài để giải phóng dược chất này ở ruột, lớp bao bên ngoài này bao gồm lớp bên ngoài và lớp bên trong,

trong đó lớp bên ngoài này chứa polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH có ngưỡng pH ở khoảng 5 hoặc lớn hơn, và

trong đó lớp bên trong này chứa polyme dễ hòa tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, polyme dễ tan này được chọn từ nhóm bao gồm polyme của axit carboxylic được trung hòa ít nhất một phần, và polyme không ion, với điều kiện là khi polyme dễ tan này là polyme không ion, thì lớp bên trong này chứa ít nhất một chất hỗ trợ được chọn từ chất đệm và bazơ,

phương pháp này bao gồm bước tạo ra lớp cách ly nằm giữa nhân và lớp bao bên ngoài này.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm giải phóng chậm để dùng qua đường miệng, trong đó dược phẩm này có thể giải phóng thúc đẩy dược chất ở ruột của đối tượng, phương pháp này bao gồm:

tạo ra nhân chứa dược chất;

bao nhân này bằng lớp cách ly để tạo ra nhân đã được bao lớp cách ly;
và

bao nhân đã được bao lớp cách ly này bằng lớp bao bên ngoài để giải phóng được chất này ở ruột, lớp bao bên ngoài này bao gồm lớp bên ngoài và lớp bên trong,

trong đó lớp bên ngoài này chứa polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH có ngưỡng pH ở khoảng 5 hoặc lớn hơn, và

trong đó lớp bên trong này chứa polyme dễ hòa tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, polyme dễ tan này được chọn từ nhóm bao gồm polyme của axit carboxylic được trung hòa ít nhất một phần, và polyme không ion, với điều kiện là khi polyme dễ tan này là polyme không ion, thì lớp bên trong này chứa ít nhất một chất hỗ trợ được chọn từ chất đệm và bazơ,

Các tác giả sáng chế được phát triển một số dược phẩm mới không được bộc lộ trong lĩnh vực kỹ thuật này và chứng tỏ rằng việc thúc đẩy một cách bất ngờ quá trình giải phóng được chất ban đầu sau khi tiếp xúc với các điều kiện pH cụ thể của ruột kết. Dược phẩm quan tâm sử dụng polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH (hoặc thứ hai) làm nguyên liệu tạo màng duy nhất ở lớp bên ngoài. Do đó, theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề cập đến dược phẩm giải phóng chậm dùng qua đường miệng để phân phối được chất vào ruột của đối tượng, dược phẩm này bao gồm:

nhân chứa được chất;

lớp cách ly bao nhân này; và

lớp bao bên ngoài để giải phóng được chất này ở ruột, lớp bao bên ngoài này bao gồm lớp bên ngoài và lớp bên trong,

trong đó lớp bên ngoài này chứa nguyên liệu tạo màng gồm polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH có ngưỡng pH ở khoảng 5 hoặc lớn hơn,

trong đó lớp bên trong này chứa polyme dễ hòa tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, polyme dễ tan này được chọn từ nhóm bao gồm polyme của axit carboxylic được trung hòa ít nhất một phần, và polyme không ion, với điều kiện là khi polyme dễ tan này là polyme không ion, thì lớp bên trong này chứa ít nhất một chất hỗ

trợ được chọn từ chất đệm và bazơ. Quá trình giải phóng dược chất ở ruột kết ra khỏi các dược phẩm này thường được thúc đẩy Như nêu trên.

Ngoài ra, theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề cập đến dược phẩm giải phóng chậm dùng qua đường miệng để phân phối dược chất vào ruột của đối tượng, dược phẩm này bao gồm:

nhân chứa dược chất;

lớp cách ly bao nhân này; và

lớp bao bên ngoài để giải phóng dược chất này ở ruột, lớp bao bên ngoài này bao gồm lớp bên ngoài và lớp bên trong,

trong đó lớp bên ngoài này chứa polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH có ngưỡng pH ở khoảng 5 hoặc lớn hơn,

trong đó lớp bên trong này chứa polyme dễ hòa tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, polyme dễ tan này được chọn từ nhóm bao gồm polyme của axit carboxylic được trung hòa ít nhất một phần, và polyme không ion, với điều kiện là khi polyme dễ tan này là polyme không ion, thì lớp bên trong này chứa ít nhất một chất hỗ trợ được chọn từ chất đệm và bazơ, và

trong đó quá trình giải phóng dược chất này trong ruột được thúc đẩy.

Như nêu trên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng việc sử dụng lớp cách ly cũng cải thiện độ ổn định của dược phẩm trong quá trình bảo quản. Về mặt này, theo theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề cập đến việc sử dụng lớp cách ly để ngăn ngừa kìm hãm quá trình giải phóng dược chất ở ruột của đối tượng ra khỏi dược phẩm giải phóng chậm dùng qua đường miệng cho đối tượng này sau khi bảo quản, dược phẩm này bao gồm:

nhân chứa dược chất;

lớp cách ly bao nhân này; và

lớp bao bên ngoài để giải phóng dược chất này ở ruột, lớp bao bên ngoài này bao gồm lớp bên ngoài và lớp bên trong,

trong đó lớp bên ngoài này chứa polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH có ngưỡng pH ở khoảng 5 hoặc lớn hơn, và

trong đó lớp bên trong này chứa polyme dễ hòa tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, polyme dễ tan này được chọn từ nhóm bao gồm polyme của axit carboxylic được trung hòa ít nhất một phần, và polyme không ion, với điều kiện là khi polyme dễ tan này là polyme không ion, thì lớp bên trong này chứa ít nhất một chất hỗ trợ được chọn từ chất đệm và bazơ.

Đối với dược phẩm giải phóng ở ruột kết, thời gian trễ (T_{lag}) *in vitro* trong dung dịch đệm Krebs ở độ pH = 7,4 sau 2 giờ trong dung dịch HCl 0,1M thường tăng không quá 5% sau khi bảo quản. Về mặt tuyệt đối, thời gian trễ (T_{lag}) *in vitro* trong dung dịch đệm Krebs ở độ pH = 7,4 sau 2 giờ trong dung dịch HCl 0,1M thường tăng không quá 10 phút và tốt hơn là không quá 5 phút sau khi bảo quản.

Hiệu quả thường thu được sau khi bảo quản trong đồ chứa polyetylen có tỷ trọng cao (HDPE) kín trong ít nhất 1 tháng ở 40°C/độ ẩm tương đối 85% và/hoặc sau khi bảo quản trong đồ chứa HDPE kín trong ít nhất 3 tháng ở 25°C/độ ẩm tương đối 60%, và hiệu quả này đặc biệt thu được đáng kể khi lớp cách ly chứa HPMC. Ngoài ra hoặc theo cách khác, tốt hơn nếu lớp bên ngoài bao gồm polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH trong hỗn hợp với polyme tiêu hóa dễ bị tấn công bởi vi khuẩn ruột kết.

Theo khía cạnh từ thứ hai đến thứ bảy của sáng chế, dược phẩm có thể là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã được xác định liên quan tới khía cạnh thứ nhất.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ nêu trên để dùng trong phương pháp điều trị bệnh cho người hoặc động vật.

Nhân bao gồm ít nhất một dược chất. Dược 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 dược chất có thể được dùng trong một dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế được tạo ra để dùng cho nhiều loại dược chất. Các dược chất thích hợp kể cả các dược chất đã biết để dùng trong ruột bằng cách sử dụng dược phẩm dùng qua đường miệng giải phóng chậm đã biết. Sáng chế có thể được sử dụng để dùng các dược chất có tác dụng tại chỗ hoặc tác dụng toàn thân.

Dược phẩm theo sáng chế có ứng dụng cụ thể để dùng dược chất trong đường ruột bao gồm ít nhất một nhóm axit như nhóm axit carboxylic. Các dược chất như vậy

có thể là dược chất có tính axit hoặc thuốc lưỡng tính. Ví dụ về dược chất như vậy là axit 5-aminosalixylic (5ASA hoặc mesalazin).

Việc xác định dược chất trong dược phẩm rõ ràng là phụ thuộc vào tình trạng bệnh lý cần điều trị. Liên quan tới vấn đề này, dược 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, dược phẩm có thể bao gồm ít nhất một dược chất 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, dược 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 dược dụng 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, dược phẩm này có thể bao gồm chất kháng viêm 5ASA.

Để điều trị hoặc phòng ngừa IBS, chứng táo bón, chứng tiêu chảy hoặc nhiễm trùng, dược 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 dược dụng và/hoặc muối của dược chất cũng có thể được sử dụng trong dược phẩm. Ví dụ về muối thích hợp của prednisolon là methyl 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 công cho được chất đi vào hệ tuần hoàn thông qua ruột kết. Tác dụng này là đặc biệt có lợi đối với các được chất 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 khắc.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp đưa được chất tới ruột kết bao gồm bước dùng được phẩm nêu trên cho bệnh nhân.

Vẫn theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng được phẩm như được xác định trên đây trong việc sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa IBD (đặc biệt là bệnh viêm ruột kết mạn loét); IBS; chứng táo bón; chứng tiêu chảy; nhiễm trùng; và ung thư.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng ít nhất một được chất được chọn từ các chất kháng viêm và các steroid trong sản xuất thuốc bao gồm được phẩm Như 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 được phẩm Như 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 được phẩm Như nêu trên để sử dụng trong phòng ngừa ung thư ruột kết hoặc ung thư ruột kết và ruột thẳng.

Theo khía cạnh khác nữa, 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 được phẩm Như nêu trên.

Được phẩm thường bao gồm lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của được chất hoặc từng được chất có thể nằm trong khoảng từ 0,01% đến 99% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của được 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, được phẩm liều “thấp” thường bao gồm không lớn hơn khoảng 20% khối lượng được chất, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng, ví dụ, khoảng 5% khối lượng được chất. Được phẩm liều “cao” thường bao gồm ít nhất 40% khối lượng được chất, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 45% đến 85% khối lượng, ví dụ, bằng khoảng 50% khối lượng hoặc khoảng 80% khối lượng.

Phương pháp

Theo các phương án được ưu tiên, phương pháp sản xuất được phẩm giải phóng chậm dùng qua đường miệng để phân phối được chất tới ruột kết thường bao gồm các bước:

tạo ra nhân bao gồm được chất;

bao nhân này bằng lớp cách ly để tạo ra nhân đã được cách ly;

bao nhân đã được cách ly này bằng cách sử dụng chế phẩm bao bên trong bao gồm polyme dễ tan (hoặc thứ ba) như được xác định trên đây, trong hệ dung môi để tạo ra nhân đã được bao bên trong;

bao nhân đã được bao bên trong này bằng chế phẩm bao bên ngoài bao gồm polyme hoà tan phụ thuộc vào độ pH (hoặc thứ hai) có ngưỡng pH khoảng 5 hoặc lớn hơn trong hệ dung môi màu, để tạo ra nhân đã được bao bên ngoài,

trong đó khi polyme dễ tan (hoặc thứ ba) này là polyme không ion, thì chế phẩm bao bên trong bao gồm ít nhất một chất hỗ trợ được chọn từ nhóm bao gồm chất đệm và bazơ.

Tốt hơn, nếu lớp bao bên ngoài bao gồm cả polyme dễ tiêu hóa (hoặc thứ nhất) và hệ dung môi của chế phẩm bao bên trong tốt hơn là nước.

Theo các phương án khi polyme thứ ba là ít nhất một polyme được trung hòa một phần của axit carboxylic, thì phương pháp này thường bao gồm bước phân tán polyme của axit carboxylic trong dung môi, tùy ý bằng chất đệm, và bổ sung bazơ vào ít nhất một polyme của axit carboxylic được trung hòa một phần để tạo ra chế phẩm bao bên trong. Theo các phương án được ưu tiên, lượng bazơ được bổ sung là ít nhất đủ để trung hòa hoàn toàn polyme của axit carboxylic.

Theo các phương án khi polyme thứ ba là polyme không ion, thì tốt hơn nếu độ pH của chế phẩm bao bên trong được điều chỉnh trước khi bao ít nhất là 0,5 đơn vị cao hơn ngưỡng pH của polyme thứ hai.

Tốt hơn, nếu độ pH của chế phẩm bao bên trong được điều chỉnh đến khoảng từ 5,5 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 bên ngoài có thể được dùng bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong WO2007/122374A.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Nguyên liệu

Axit 5-aminosalixylic (mesalazine EP) được mua từ Cambrex Karlskoga AB, Karlskoga, Thụy điển. Lactosa (Viên néntose 80) được mua từ Meggle, Hamburg, Đức. Tinh bột natri glycolat (Explotab™) được mua từ JRS Pharma, Rosenberg, Đức. Bột talc được mua từ Luzenac Deutschland GmbH, Düsseldorf, Đức. Polyvinylpyrrolidon (PVP) được mua từ ISP Global Technologies, Köln, Đức. Magie stearat được mua từ Peter Greven GmbH, Bad Münstereifel, Đức. Eudragit® S 100, Eudragit® L 30 D-55 và Eudragit® FS 30 D were all được mua từ Evonik GmbH, Darmstadt, Đức. Tinh bột ngô (NI-460 và Eurylon VI hoặc 6) được mua từ Roquette, Lestrem, Pháp. Tất cả polysorbat 80, butan-1-ol và natri hydroxit đều được mua từ Sigma-Aldrich, Buchs, Thụy sĩ. Tất cả kali dihydro phosphat, glyxeryl monostearat (GMS), trietyl xitrat (TEC) và dung dịch amoniac (25%) đều được mua từ VWR International LTD, Poole, UK.

Điều chế nhân viên nén 5ASA 400 mg

Nhân viên nén 5ASA 400 mg hình chữ nhật có kích thước 14,5 x 5,7 mm được điều chế bằng cách tạo hạt tầng sôi, sau đó trộn và nén. Mỗi viên nén chứa 76,9% khối lượng 5ASA (400 mg; dược chất); 14,7% khối lượng lactosa (chất độn); 1,7% khối lượng PVP (chất kết dính); 3,5% khối lượng tinh bột natri glycolat (chất làm rã); và 2% khối lượng bột talc và 1,2% khối lượng magie stearat (chất làm trơn).

Nhân viên nén thu được được bao như được thảo luận dưới đây trong Ví dụ 1 & 2 và trong Ví dụ so sánh 1 đến 5.

Điều chế nhân viên nén 5ASA 800 mg

Viên nén 800 mg hình chữ nhật có kích thước 8 x 17 mm được điều chế bằng cách tạo hạt, sau đó trộn và nén. Mỗi viên nén chứa 800 mg 5ASA (dược chất) và bổ sung các tá dược, bao gồm lactosa (chất độn); PVP (chất kết dính); tinh bột natri glycolat (chất làm rã); và bột talc và magie stearat (chất làm trơn).

Nhân viên nén thu được được bao như được thảo luận dưới đây trong Ví dụ 8 đến 11 và trong Ví dụ so sánh 7 đến 11.

Điều chế nhân viên nén 5ASA 1200 mg

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

Nhân viên nén thu được được bao như được thảo luận dưới đây trong Ví dụ 3 đến 7 và trong Ví dụ đối chứng 6.

Ví dụ 1 (viên nén 5ASA 400 mg có lớp cách ly HPMC/lớp bên trong Eudragit® S đã được trung hòa/lớp bên ngoài Eudragit® S)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được tạo ra từ hỗn hợp chứa HPMC và 10% trietyl xitrat (TEC), tính theo khối lượng polyme khô.

HPMC được hoà tan trong nước trong điều kiện khuấy từ và sau đó TEC được bổ sung để tạo ra chế phẩm bao. Chế phẩm bao này được phun lên nhân 5ASA 400 mg bằng cách sử dụng máy bao phun tầng sôi để thu được lượng bao là 3 mg polyme/cm².

Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 3,1 g/phút/kg nhân viên nén, áp suất phun bụi 0,2 bar (2,9 psi), và nhiệt độ khí vào 40°C.

Lớp bên trong

Lớp bên trong được dùng cho viên nén đã bao chứa lớp cách ly từ chế phẩm nước chứa Eudragit® S 100, trong đó độ pH được điều chỉnh đến 8. Thành phần của lớp bên trong còn 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 dung dịch NaOH 1M cho tới khi đạt tới độ pH = 8.

Kali dihydro phosphat và trietyl xitrat được hòa tan trong nước cất, sau đó thể phân tán Eudragit® S 100 được bổ sung trong điều kiện khuấy cơ học. Sau đó, độ pH

được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch NaOH 1M và dung dịch này được cho phối trộn trong 1 giờ.

Nhũ tương GMS được tạo ra ở nồng độ 10% khối lượng. Polysorbat 80 (40% tính theo khối lượng GMS) được hoà tan trong nước cất, tiếp đó là phân tán GMS. Sau đó, chế phẩm 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 đến nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khuấy trộn.

Nhũ tương GMS được bổ sung vào dung dịch Eudragit® S đã được trung hòa để tạo ra lớp bên trong chế phẩm bao mà đã được bao lên viên nén bao chứa lớp cách ly bằng cách sử dụng máy bao phun tầng sôi cho tới khi lượng bao đạt được 5 mg polyme/cm² để tạo ra viên nén bao chứa lớp bên trong.

Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 20mL/phút/kg viên nén, áp suất phun bụi 0,2 bar (2,9 psi) và nhiệt độ khí vào 40°C.

Lớp bên ngoài

Lớp bao bên ngoài được sử dụng từ dung dịch hữu cơ Eudragit® S 100. 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).

Trietyl xitrat được hoà tan trong etanol 96%, tiếp đó là Eudragit® S 100 trong điều kiện khuấy cơ học và được tiếp tục phối trộn trong 1 giờ.

Nhũ tương GMS được tạo ra ở nồng độ 10% khối lượng. Polysorbat 80 (40% tính theo khối lượng GMS) được hoà tan trong nước cất, tiếp đó là phân tán GMS. Sau 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 đến nhiệt độ trong phòng 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 viên nén bao chứa lớp bên trong bằng cách sử dụng máy bao phun tầng sôi để thu được lượng bao là 5 mg Eudragit® S polyme/cm².

Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 16mL/phút/kg viên nén, áp suất phun bụi 0,2 bar (2,9 psi) và nhiệt độ khí vào 40°C.

Ví dụ 2 (viên nén 5ASA 800 mg chứa lớp cách ly HPMC/lớp bên trong Eudragit® S đã trung hòa/lớp bên ngoài chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột: Eudragit® S)

Lớp cách ly

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

Polyme được hoà tan trong nước trong điều kiện khuấy từ và sau đó PEG 6000 được bổ sung. Chế phẩm cuối được phun lên nhân 5ASA 800 mg bằng cách sử dụng máy bao dạng đĩa cân đục lỗ để thu được lượng bao là 3 mg polyme/cm² để tạo ra viên nén bao chứa lớp cách ly. Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 2,4 g/phút/kg nhân viên nén, áp suất phun bụi 0,7 bar (101,53 psi), và thể tích khí vào 15 m³/giờ/Kg viên nén và nhiệt độ sản phẩm 34°C.

Lớp bên trong

Lớp bên trong được sử dụng bằng cách dùng chế phẩm nước chứa Eudragit® S 100, trong đó độ pH được điều chỉnh đến 8. Thành phần của lớp trung gian còn bao gồm 70% trietyl xitrat (tính theo khối lượng polyme khô), 1% 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 trong nước cất, tiếp đó là phân tán the Eudragit® S 100 trong điều kiện khuấy cơ học. Sau đó, độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch NaOH 1M và cho phối trộn trong 1 giờ.

Nhũ tương GMS được tạo ra ở nồng độ của 10% khối lượng. Polysorbat 80 (40% tính theo khối lượng GMS) được hoà tan trong nước cất, tiếp đó là phân tán GMS. Sau đó, chế phẩm 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 đến nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khuấy trộn.

Nhũ tương GMS được bổ sung vào dung dịch Eudragit® S đã được trung hòa và chế phẩm cuối được bao lên viên nén bao chứa lớp cách ly bằng cách sử dụng máy bao dạng đĩa cân đục lỗ cho tới khi lượng bao đạt tới 5 mg polyme/cm² để tạo ra viên

nén bao chứa lớp bên trong. Tổng hàm lượng chất rắn của dung dịch bao là 10%. Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 3,1 g/phút/kg viên nén, áp suất phun bụi 0,6 bar (8,7 psi), thể tích khí vào 15 m³/giờ/Kg viên nén và nhiệt độ sản phẩm 26,5°C.

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài được dùng bằng cách sử dụng 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 này được điều 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 sau đó được để nguội trong điều kiện khuấy qua đêm. Dung dịch Eudragit® S 100 hữu cơ được điều chế bằng cách hoà tan Eudragit® S 100 trong etanol 96% trong điều kiện khuấy 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 tỷ lệ của tinh bột : Eudragit® S là 30 : 70. Hỗn hợp này được trộn trong 2 giờ, 20% trietyl xitrat (tính theo tổng khối lượng polyme) và 5% glyxeryl monostearat (GMS, tính theo tổng khối lượng polyme) được bổ sung và được tiếp tục phối trộn trong 2 giờ nữa.

13,18% sắt oxit màu đỏ (tính theo khối lượng polyme Eudragit®) và 2,27% sắt oxit màu vàng (tính theo polyme khối lượng Eudragit®) được tạo huyền phù trong etanol trong điều kiện làm đồng nhất với lực trượt cao và huyền phù này được bổ sung vào tinh bột và Eudragit® hỗn hợp và được trộn trong 30 phút nữa.

GMS được bổ sung ở dạng nhũ tương được tạo ra ở nồng độ của 5% khối lượng. Polysorbat 80 (40% tính theo khối lượng RMS) được hoà tan trong nước cất, tiếp đó là phân tán RMS. Sau 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 đến nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khuấy trộn.

Chế phẩm cuối được bao lên viên nén bao chứa lớp bên trong bằng cách sử dụng máy bao dạng đĩa cân đục lỗ cho tới khi thu được lớp bao có 5 mg Eudragit® polyme/cm². Các thông số bao phun là như sau: tốc độ phun 8,0 g/phút/kg viên nén, áp

suất phun bụi 0,4 bar (5,8 psi), thể tích khí vào 100 m³/giờ/Kg viên nén và nhiệt độ sản phẩm 34,5°C.

Ví dụ 3 (viên nén 5ASA 800 mg có lớp cách ly chứa PVA/lớp bên trong Eudragit[®] S đã được trung hòa /lớp bên ngoài là hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột/ Eudragit[®] S)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được tạo ra bằng cách sử dụng Opadry[®] AMB (sản phẩm trên cơ sở rượu polyvinyllic).

Polyme được hoà tan trong nước trong điều kiện khuấy từ và được trộn trong 45 phút. Chế phẩm cuối được phun lên nhân 5ASA 800 mg bằng cách sử dụng máy bao dạng đĩa cân để thu được lượng bao là 3,61 mg Opadry[®]/cm². Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 7,0 g/phút/kg nhân viên nén, áp suất phun bụi 0,6 bar (8,7 psi), thể tích khí vào 75 m³/giờ trên một 1 kg nhân viên nén và nhiệt độ sản phẩm 42°C.

Lớp bên trong

Lớp bên trong được điều chế theo Ví dụ 2.

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài được điều chế theo Ví dụ 2

Ví dụ 4 (viên nén 5ASA 1200 mg có lớp cách ly gồm HPMC (3 mg/cm²)/lớp bên trong Eudragit[®] S đã được trung hòa /lớp bên ngoài là hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột : Eudragit[®] S)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được điều chế theo Ví dụ 2. Chế phẩm cuối được phun lên nhân 5ASA 1200 mg bằng cách sử dụng máy bao dạng đĩa cân đực lỗ để thu được lượng bao là 3 mg polyme/cm² để tạo ra viên nén bao chứa lớp cách ly. Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 2,33 g/phút trên 1kg nhân của viên nén, áp suất phun bụi 0,7 bar (101,53 psi), thể tích khí vào 16,3 m³/giờ trên một 1 kg nhân viên nén và nhiệt độ sản phẩm là 33°C.

Lớp bên trong

Lớp bao bên trong được điều chế theo Ví dụ 2. Chế phẩm cuối được bao lên viên nén bao chứa lớp cách ly bằng cách sử dụng máy bao dạng đĩa cân đục lỗ cho tới khi lượng bao đạt tới 5 mg polyme/cm². Tổng hàm lượng chất rắn dung dịch bao xấp xỉ 10%.

Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 2,9 g/phút/kg viên nén, áp suất phun bụi 0,6 bar (8,7 psi), và thể tích khí vào 16,3 m³/giờ/Kg viên nén và nhiệt độ sản phẩm 33°C.

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài được điều chế theo Ví dụ 2. Chế phẩm cuối được bao lên viên nén bao chứa lớp bên trong bằng cách sử dụng máy bao dạng đĩa cân đục lỗ cho tới khi thu được lớp bao có 5 mg Eudragit[®] S polyme/cm². Các thông số bao phun là như sau: tốc độ phun 3,1 g/phút/kg viên nén, áp suất phun bụi 0,4 bar (5,8 psi), thể tích khí vào 21,7 m³/giờ/Kg viên nén và nhiệt độ sản phẩm là 34°C.

Ví Dụ 5 (viên nén 5ASA 800 mg with lớp cách ly of HPMC/lớp bên trong of được trung hòa Eudragit[®] S/lớp bên ngoài of a hỗn hợp theo tỷ lệ 50:50 gồm tinh bột/Eudragit[®] S)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được điều chế theo Ví dụ 2.

Lớp bên trong

Lớp bên trong được điều chế theo Ví dụ 2

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài được sử dụng từ hỗn hợp chứa thể phân tán tinh bột nước và dung dịch Eudragit[®] S 100 hữu cơ.

Thể phân tán tinh bột trong nước được điều chế bằng cách phân tán tinh bột ngô vào butan-1-ol, tiếp đó là nước, trong điều kiện khuấy từ. Tỷ lệ giữa tinh bột ngô:butan-1-ol:nước là 1:1:9,53. Thể phân tán thu được được gia nhiệt cho tới sôi và sau đó làm lạnh trong điều kiện khuấy qua đêm. % hàm lượng chất rắn của chế phẩm đã làm lạnh được tính toán theo khối lượng cuối của thể phân tán này (coi như quá trình bay hơi xảy ra khi gia nhiệt).

Dung dịch Eudragit® S 100 hữu cơ được điều chế bằng cách hoà tan Eudragit® S 100 trong etanol 96% trong điều kiện khuấy tốc độ cao. Dung dịch cuối chứa khoảng 6% polyme rắn.

Thế phân tán tinh bột được bổ sung từng giọt vào dung dịch Eudragit® S 100 để thu được tỷ lệ tinh bột:Eudragit® S là 50:50. Hỗn hợp này được trộn trong 2 giờ, 20% trietyl xitrat (tính theo tổng khối lượng polyme) và 5% glyxeryl monostearat (GMS, tính theo tổng khối lượng polyme) được bổ sung và tiếp tục trộn trong 2 giờ nữa.

13,18% sắt oxit màu đỏ (tính theo Eudragit® polyme khối lượng) và 2,27% sắt oxit màu vàng (tính theo Eudragit® polyme khối lượng) được tạo huyền phù trong etanol trong điều kiện làm đồng nhất với lực trượt cao và huyền phù này được bổ sung vào tinh bột và hỗn hợp Eudragit và tiếp tục trộn trong 30 phút nữa.

GMS được bổ sung ở dạng nhũ tương được tạo ra ở nồng độ 5% khối lượng. Polysorbat 80 (40% tính theo khối lượng GMS) được hoà tan trong nước cất, tiếp đó là phân tán GMS. Sau đó, thế phân tán này 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 đến nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khuấy trộn. Chế phẩm cuối được bao lên viên nén bao chứa lớp bên trong bằng cách sử dụng máy bao dạng đĩa cân đục lỗ cho tới khi thu được lớp bao có 5 mg Eudragit® S polyme/cm². Các thông số bao phun là như sau: tốc độ phun 8,0 g/phút/kg viên nén, áp suất phun bụi 0,4 bar (5,8 psi), thể tích khí vào 100 m³/giờ/Kg viên nén và nhiệt độ sản phẩm 35,5°C.

Ví dụ đối chứng 1 (viên nén 5ASA 400 mg có lớp bên trong Eudragit® S đã được trung hòa/lớp bên ngoài Eudragit® S)

Lớp bên trong

Lớp bên trong được điều chế theo Ví dụ 1.

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài được điều chế theo Ví dụ 1

Ví dụ đối chứng 2 (viên nén 5ASA 400 mg có một lớp Eudragit® S)

Một lớp Eudragit S được điều chế theo Ví dụ 1 và được dùng trực tiếp lên nhân viên nén 5ASA 400 mg (không cách ly và không có lớp bên trong).

Ví dụ đối chứng 3 (viên nén 5ASA 800 mg có lớp bên trong Eudragit[®] S đã được trung hòa/lớp bên ngoài là hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột:Eudragit[®] S)

Lớp bên trong

Lớp bên trong được điều chế theo Ví dụ 2.

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài được điều chế theo Ví dụ 2.

Ví dụ đối chứng 4 (viên nén 5ASA 800 mg có lớp cách ly HPMC/lớp bên ngoài là hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột: Eudragit[®] S)

Lớp cách ly

Lớp cách ly được điều chế theo Ví dụ 2

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài được điều chế theo Ví dụ 2

Ví dụ đối chứng 5 (viên nén 5ASA 800 mg có một lớp là hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột/ Eudragit[®] S)

Một lớp là hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột/ Eudragit[®] S được điều chế theo Ví dụ 2, và được dùng trực tiếp lên nhân viên nén 5ASA 800 mg (không có lớp cách ly và không có lớp bên trong).

Ví dụ đối chứng 6 (viên nén 5ASA 1200 mg có lớp cách ly HPMC (1 mg/cm²)/lớp bên trong Eudragit[®] S đã được trung hòa/lớp bên ngoài là hỗn hợp theo tỷ lệ 30:70 gồm tinh bột:Eudragit[®] S)

Lớp cách ly

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

Polyme HPMC được hoà tan trong nước trong điều kiện khuấy từ và sau đó PEG 6000 được bổ sung. Chế phẩm cuối được phun lên nhân 5ASA 1200 mg bằng

cách sử dụng máy bao dạng đĩa cân đục lỗ để thu được lượng bao là 1 mg polyme/cm² để tạo ra viên nén bao chứa lớp cách ly.

Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 9,75 g/phút trên 1 kg nhân của viên nén, áp suất phun bụi 0,7 bar (101,53 psi), thể tích khí vào 75 m³/giờ/kg viên nén và nhiệt độ sản phẩm 32°C.

Lớp bên trong

Lớp bên trong được điều chế theo Ví dụ 4

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài được tạo ra theo Ví dụ 4.

Ví dụ đối chứng 7 (viên nén 5ASA 1200 mg chứa lớp cách ly HPMC (5 mg/cm²)/lớp bên trong gồm Eudragit® S đã được trung hòa/lớp bên ngoài gồm hỗn hợp chứa tinh bột:Eudragit® S theo tỷ lệ 30:70)

Lớp cách ly

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

Polyme HPMC được hoà tan vào nước trong điều kiện khuấy từ và sau đó PEG 6000 được bổ sung. Chế phẩm cuối được phun lên nhân 5ASA 1200 mg bằng cách sử dụng máy bao dạng đĩa cân để thu được lượng bao là 5 mg polyme/cm² để tạo ra viên nén bao chứa lớp cách ly.

Lớp bên trong

Lớp bên trong được điều chế theo Ví dụ 4.

Lớp bên ngoài

Lớp bên ngoài được điều chế theo Ví dụ 4.

Các thông số bao là như sau: tốc độ phun 5,75 g/phút trên 1kg nhân của viên nén, áp suất phun bụi 0,7 bar (101,53 psi), thể tích khí vào 75 m³/giờ trên một 1 kg nhân viên nén và nhiệt độ sản phẩm 32°C.

Thử nghiệm về sự giải phóng dược chất – biểu thị ảnh hưởng của độ pH

Các nghiên cứu hòa tan *in vitro* được tiến hành trên thiết bị loại II theo Dược điển Mỹ (USP) bằng cách sử dụng tốc độ quay mái chèo là 50 vòng/phút và nhiệt độ môi trường là $37 \pm 0,5$ °C. Trước tiên, các viên nén được thử nghiệm trong dung dịch HCl 0,1M trong 2 giờ, tiếp đó là 8 giờ trong dung dịch đệm Krebs (độ pH = 7,4). Độ pH của dung dịch đệm được làm ổn định ở $7,4 \pm 0,05$ bằng cách cho tiếp xúc liên tục với 5% CO₂/95% O₂. Việc đo mức độ hấp thụ được thực hiện cách nhau 5 phút, với bước sóng hấp thụ là 301 nm trong dung dịch HCl và 330 nm trong dung dịch đệm Krebs. Thành phần tính theo lít của dung dịch đệm Krebs là 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 tiến hành đo ở các khoảng thời gian 30 hoặc 60 phút như được thể hiện trên các hình vẽ.

Bảo quản

Khả năng giải phóng dược chất được thử nghiệm trước khi bảo quản (Ban đầu) và sau khi bảo quản trong các điều kiện khác nhau ở các thời điểm 1 tháng và 3 tháng. Các điều kiện bảo quản được minh họa bằng ví dụ trong bản mô tả này là (i) mở các chai HDPE ở 25°C/độ ẩm tương đối (relative humidity - RH) 60%; (ii) đóng các chai HDPE ở 25°C/độ ẩm tương đối 60%; (iii) mở các chai HDPE ở 40°C/độ ẩm tương đối 85%; và (iv) đóng các chai HDPE ở 40°C/độ ẩm tương đối 85%.

Kết quả

Các kết quả được thể hiện trên Fig.1 rõ ràng biểu thị rằng quá trình giải phóng dược chất ban đầu diễn ra nhanh chóng (*tức là* T_{lag} giảm) so với viên nén 5ASA 400 mg đã được bao bằng lớp cách ly HPMC, lớp bên trong là Eudragit S trung hòa và lớp bên ngoài là Eudragit S (Ví dụ 1), chỉ khác là lớp cách ly không có mặt (Ví dụ đối chứng 1) hoặc cả lớp cách ly lẫn lớp bên trong không có mặt (Ví dụ đối chứng 2).

Các kết quả được thể hiện trên Fig.2 đến Fig.3 chứng tỏ rằng quá trình giải phóng dược chất về cơ bản là không bị ảnh hưởng sau khi bảo quản (ở 40°C/độ ẩm tương đối 85%) sau 45 ngày so với các viên nén đã được bao bằng lớp cách ly HPMC, lớp bên trong là Eudragit S trung hòa và lớp bên ngoài là Eudragit S (Ví dụ 1) so với viên nén tương tự không có lớp cách ly (Ví dụ đối chứng 1). Rõ ràng là, việc sử dụng lớp cách ly HPMC có thể cải thiện được độ ổn định của viên nén trong quá trình bảo quản.

Các kết quả được thể hiện trên Fig.5 chứng tỏ rằng quá trình giải phóng ban đầu diễn ra nhanh hơn so với các viên nén 5ASA 1200 mg đã được bao bằng lớp cách ly HPMC, lớp bên trong là Eudragit S trung hòa và lớp bên ngoài là hỗn hợp gồm tinh bột:Eudragit S theo tỷ lệ 30:70 khi lớp cách ly có độ dày là 3 mg polyme/cm² (Ví dụ 4), chỉ khác là lớp cách ly có độ dày là 1 mg polyme/cm² (Ví dụ đối chứng 6) hoặc 5 mg polyme/cm² (Ví dụ đối chứng 7)), mặc dù cần lưu ý rằng quá trình giải phóng ban đầu được thúc đẩy trong mỗi trường hợp này.

Quay trở lại các Fig.4 đến Fig.11, các kết quả chứng tỏ rằng sự có mặt của lớp cách ly HPMC (Ví dụ 2) sẽ khiến cho quá trình giải phóng được chất diễn ra nhanh hơn so sánh với viên nén chỉ được bao bằng lớp bên trong là Eudragit S trung hòa và lớp bên ngoài là hỗn hợp gồm tinh bột:Eudragit S theo tỷ lệ 30:70 (Ví dụ đối chứng 3). Ngoài ra, khi không có mặt lớp giữa (Ví dụ đối chứng 4), lớp cách ly sẽ góp phần làm chậm quá trình giải phóng được chất hơn so với một lớp chứa hỗn hợp gồm tinh bột:Eudragit S theo tỷ lệ 30:70 (Ví dụ đối chứng 5). Kết quả này chứng tỏ rằng quá trình giải phóng được chất không chắc được cải thiện nếu lớp cách ly có mặt giữa nhân và lớp bên trong có tính kiềm.

Ngoài ra, khi sử dụng lớp cách ly là PVA, quá trình giải phóng được chất thực sự được thúc đẩy nhanh hơn so với chế phẩm chỉ có một lớp bên trong (Ví dụ 3, Ví dụ đối chứng 3 và Ví dụ đối chứng 9). Khi không có mặt lớp cách ly (Ví dụ đối chứng 3), sau 1 tháng bảo quản ở 40°C/độ ẩm tương đối 85%, quá trình giải phóng được chất thậm chí còn diễn ra chậm hơn nếu viên nén được bảo quản trong các chai HDPE đóng kín. Tuy nhiên, sự có mặt của lớp cách ly HPMC (Ví dụ 2) sẽ tránh làm trì hoãn quá trình giải phóng được chất sau 1 tháng ở 40°C/độ ẩm tương đối 85% đối với các viên nén được bảo quản trong các chai HDPE đóng kín. Các quan sát tương tự cũng thu được khi lớp bên ngoài là hỗn hợp của tinh bột và Eudragit S theo tỷ lệ 50:50 (Ví dụ 5).

Ở 25°C/độ ẩm tương đối 60%, ngay cả trong các điều kiện mở chai, không có sự thay đổi đáng kể về quá trình giải phóng được chất khi có mặt lớp cách ly (Ví dụ 2 và Ví dụ 5), trong khi đó khi không có mặt lớp cách ly (Ví dụ đối chứng 3), các viên nén đã được bảo quản trong điều kiện mở xảy ra quá trình giải phóng chậm sau 1 tháng.

Do đó, có thể nhận thấy rằng được phẩm giải phóng chậm theo sáng chế là vượt trội hơn một cách đáng kể so với được phẩm đối chứng.

Trong khi sáng chế đã được mô tả có dựa vào phương án được ưu tiên, cần phải hiểu rằng các cải biến khác nhau có thể nằm trong 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 quy định cụ thể khác, từ ‘hoặc’ được sử dụng với nghĩa toán tử mà trở về trị số thực khi một trong số hai điều kiện hoặc cả hai điều kiện được đáp ứng, đối lập với toán tử ‘hoặc loại trừ’ chỉ cần một trong số các điều kiện được đáp ứng. Từ ‘bao gồm’ được sử dụng với nghĩa ‘kể cả’ chứ không phải là với nghĩa ‘cấu thành bởi’. Tất cả các tài liệu nêu trên được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Kiến thức của các tài liệu đã được công bố bất kỳ trong bản mô tả này không được đưa vào hoặc thể hiện mà việc đề cập chúng là kiến thức thông thường ở Úc hoặc ở một nơi khác vào ngày nộp đơn này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp bào chế dược phẩm giải phóng chậm để dùng qua đường miệng, phương pháp này bao gồm các bước:

tạo ra nhân chứa dược chất;

bao nhân này bằng lớp cách ly để tạo ra nhân đã được cách ly; và

bao nhân đã được cách ly này bằng lớp bao bên ngoài để giải phóng dược chất ở ruột, lớp bao bên ngoài này bao gồm lớp bên ngoài và lớp bên trong,

trong đó lớp bên ngoài này chứa polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH có ngưỡng pH ở khoảng 5 hoặc lớn hơn, và

trong đó lớp bên trong này chứa polyme dễ hòa tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, polyme dễ tan này được chọn từ nhóm bao gồm polyme của axit carboxylic được trung hòa ít nhất một phần, và polyme không ion, với điều kiện là khi polyme dễ tan này là polyme không ion, thì lớp bên trong này chứa ít nhất một chất hỗ trợ được chọn từ chất đệm và bazơ, và

trong đó, dược phẩm này tạo ra sự giải phóng thúc đẩy dược chất ở ruột của đối tượng so với chế phẩm tương đương mà trong đó lớp cách ly này không có mặt.

2. Dược phẩm giải phóng chậm để dùng qua đường miệng để phân phối dược chất vào ruột của đối tượng, dược phẩm này bao gồm:

nhân chứa dược chất;

lớp cách ly bao nhân này; và

lớp bao bên ngoài để giải phóng dược chất ở ruột, lớp bao bên ngoài này bao gồm lớp bên ngoài và lớp bên trong,

trong đó lớp bên ngoài này chứa nguyên liệu tạo màng là polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH có ngưỡng pH ở khoảng 5 hoặc lớn hơn,

trong đó lớp bên trong này chứa polyme dễ hòa tan trong dịch ruột hoặc dịch dạ dày-ruột, polyme dễ tan này được chọn từ nhóm bao gồm polyme của axit carboxylic được trung hòa ít nhất một phần, và polyme không ion, với điều kiện là khi polyme dễ tan

này là polyme không ion, thì lớp bên trong này chứa ít nhất một chất bổ trợ được chọn từ chất đệm và bazơ.

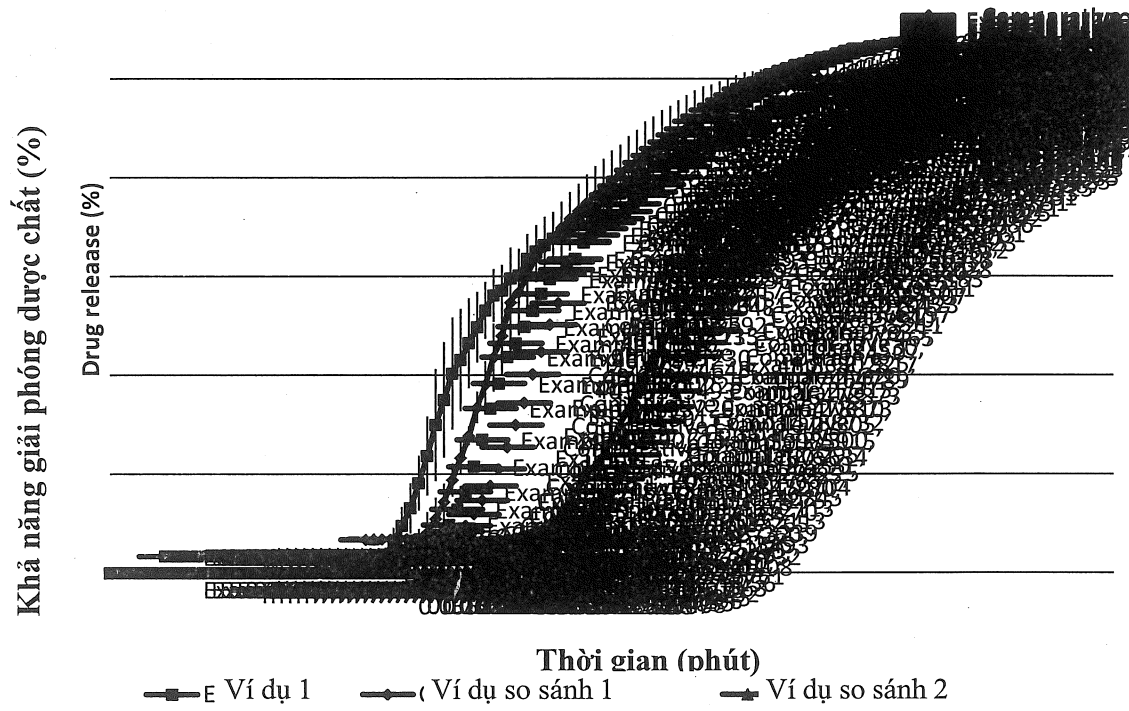


Fig.1

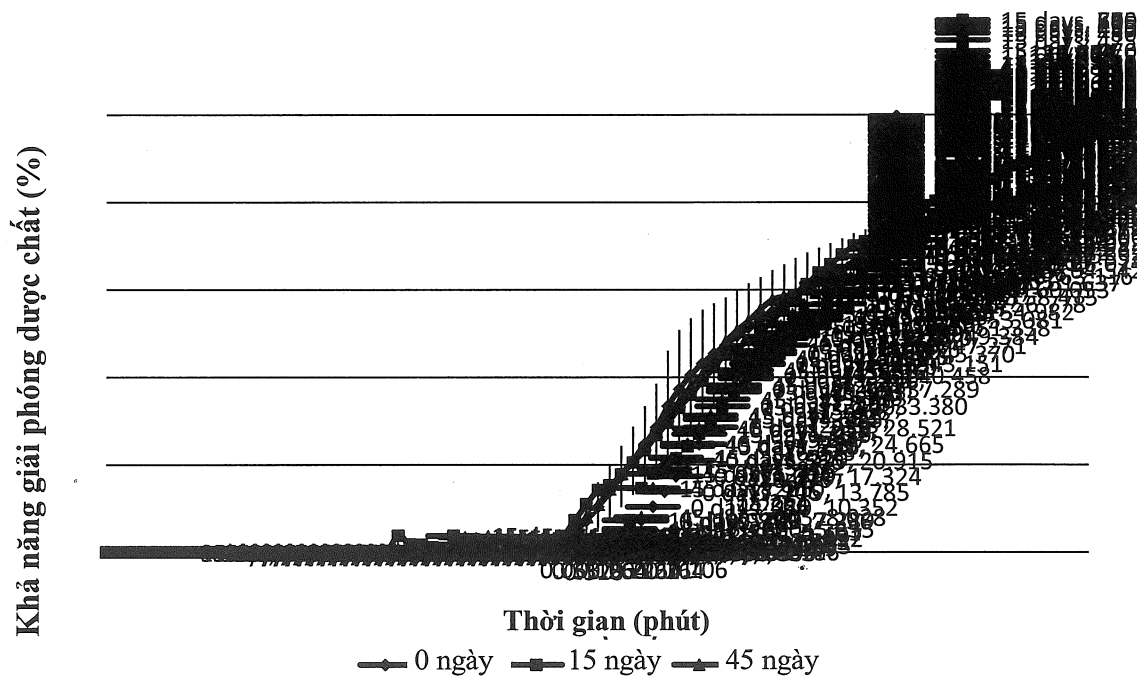


Fig.2

Khả năng giải phóng dược chất (%)

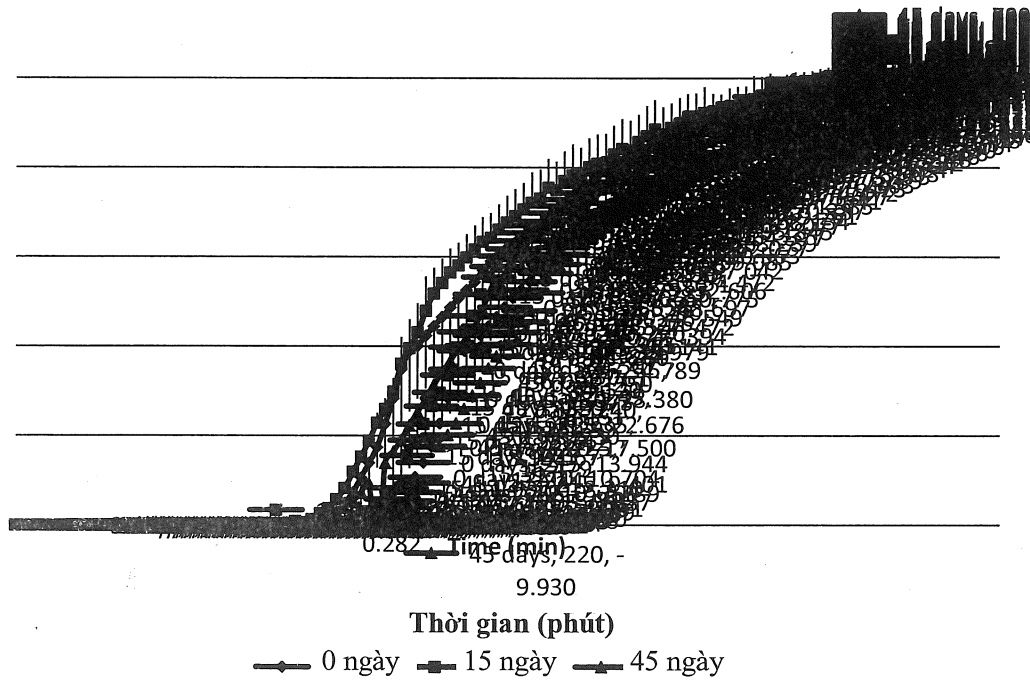


Fig.3

Khả năng hòa tan trong dung dịch đệm Krebs

Khả năng giải phóng dược chất (%)

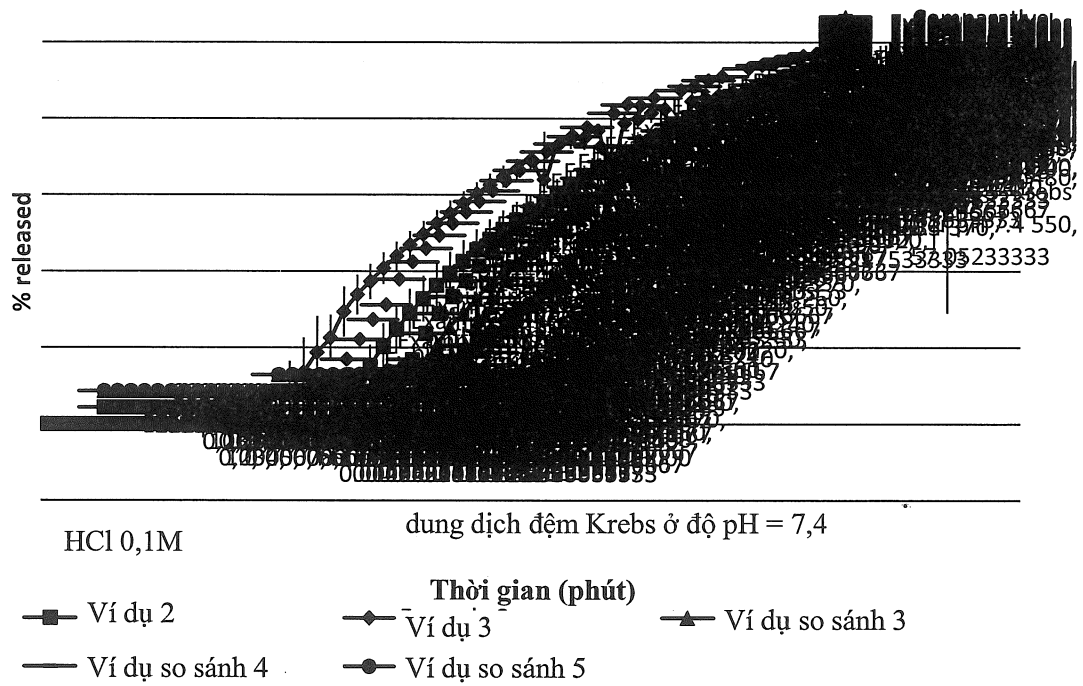


Fig.4

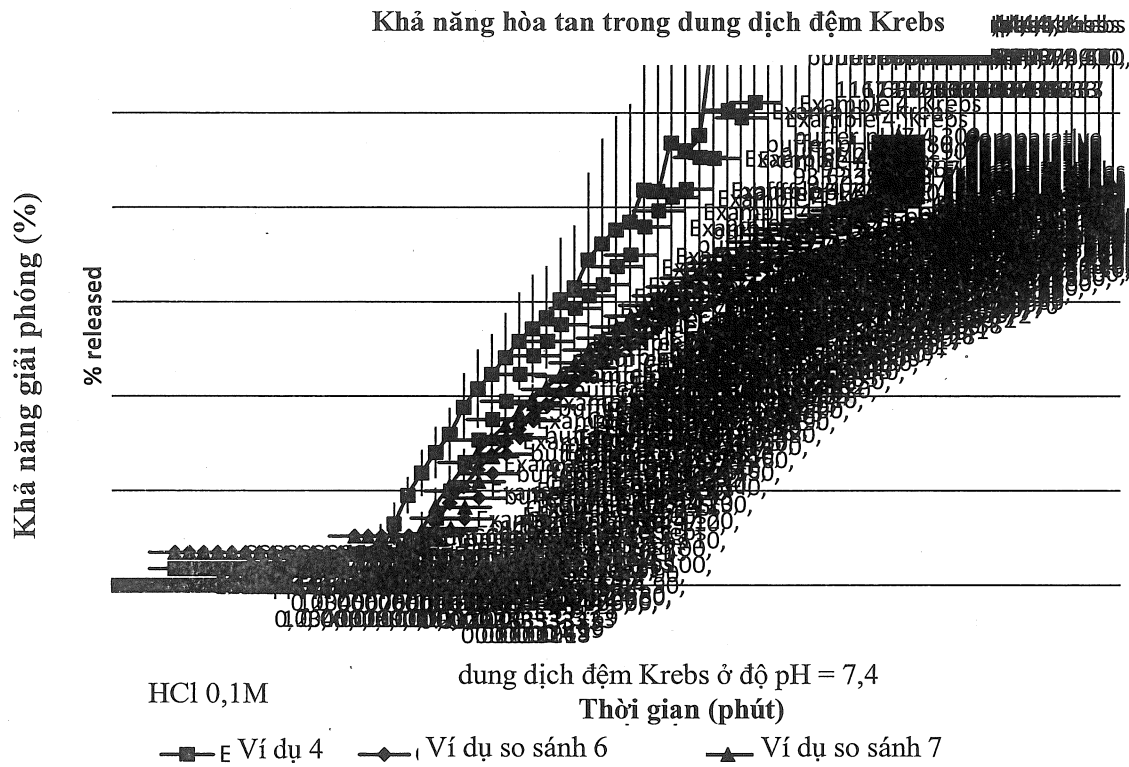


Fig.5

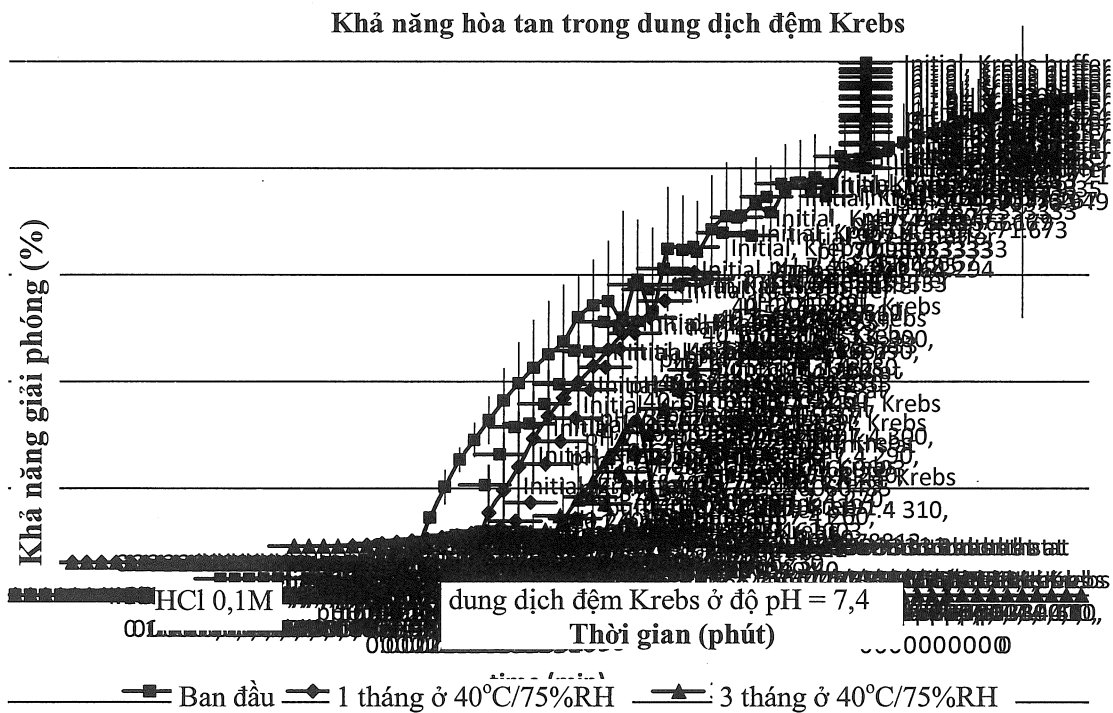


Fig.6

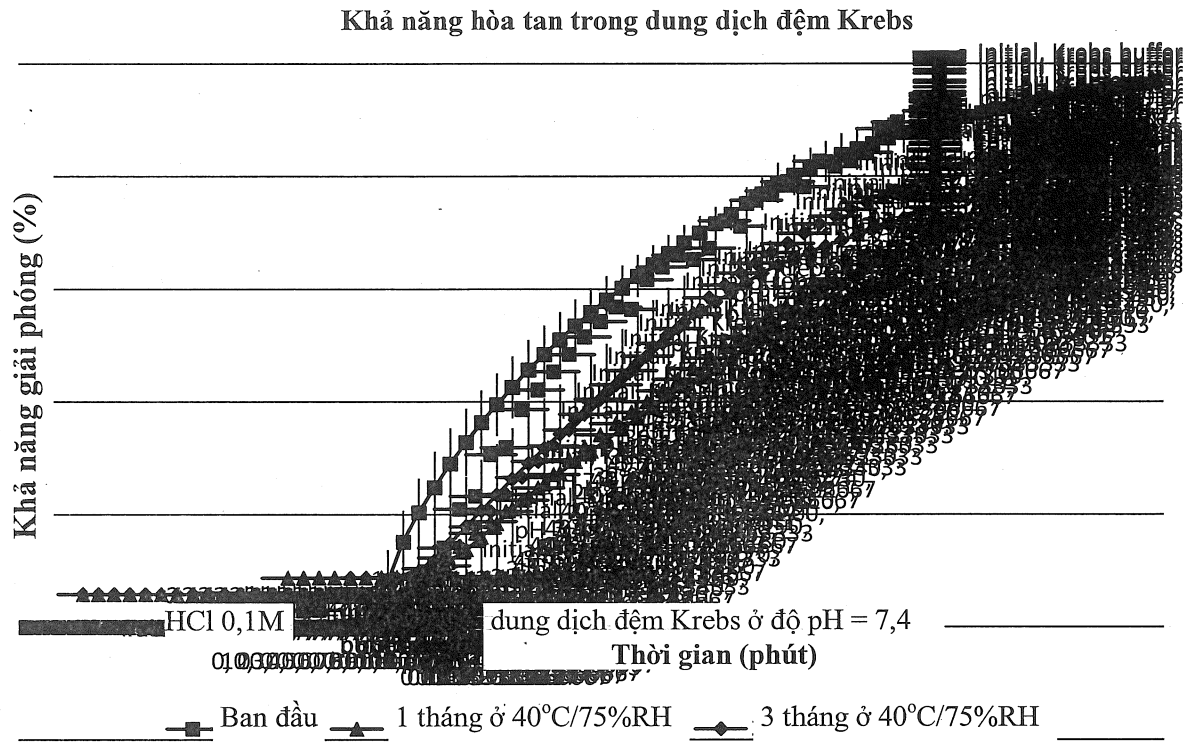


Fig.7

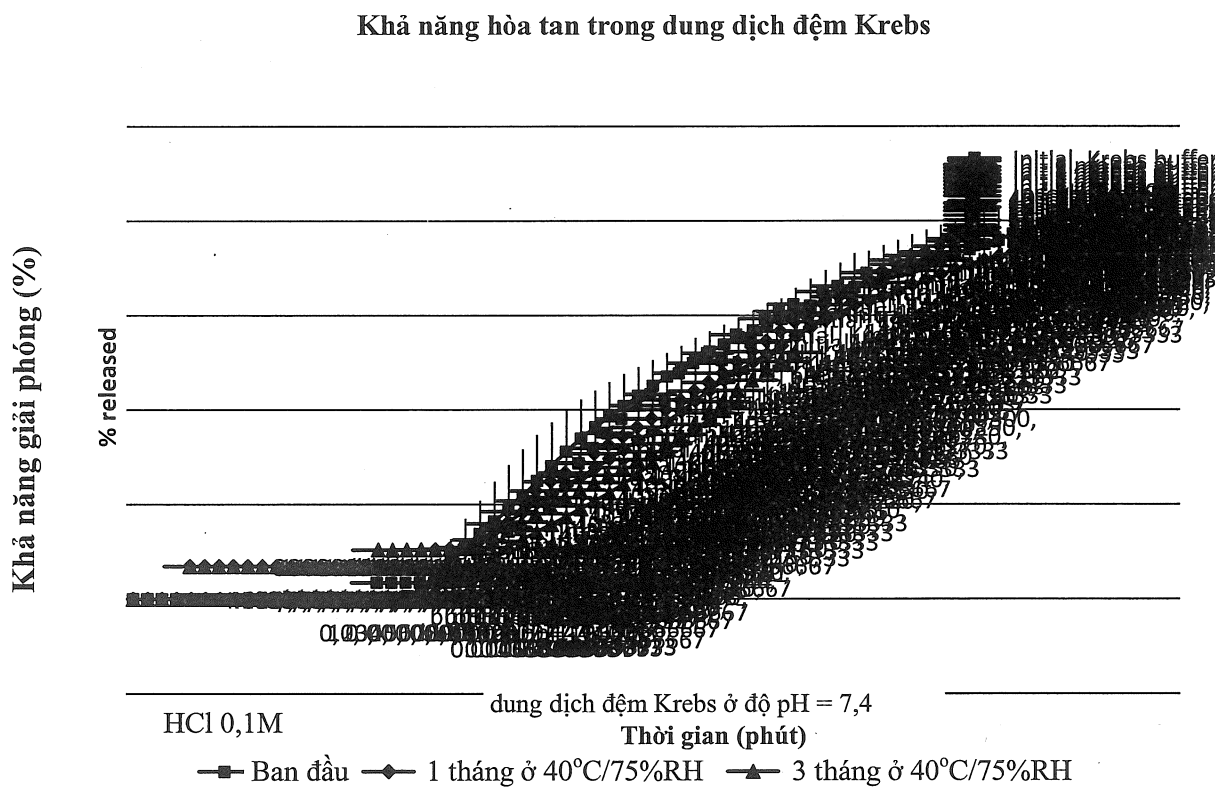


Fig.8

Khả năng hòa tan trong dung dịch đệm Krebs

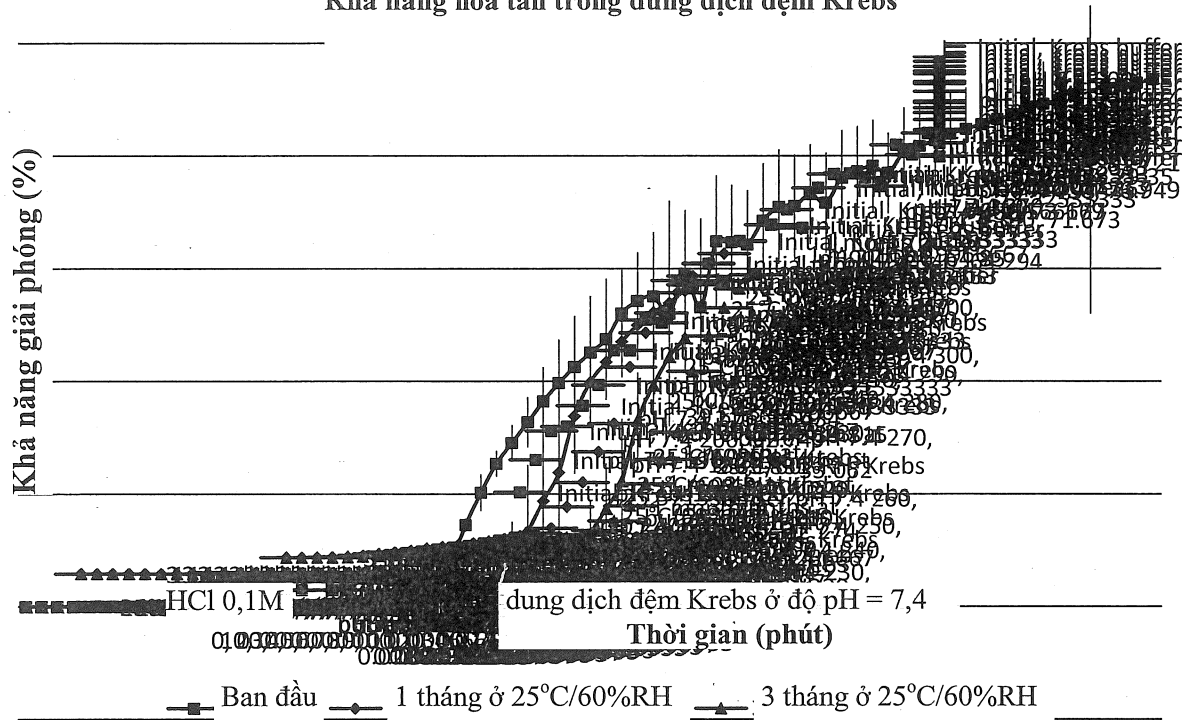


Fig. 9

Khả năng hòa tan trong dung dịch đệm Krebs

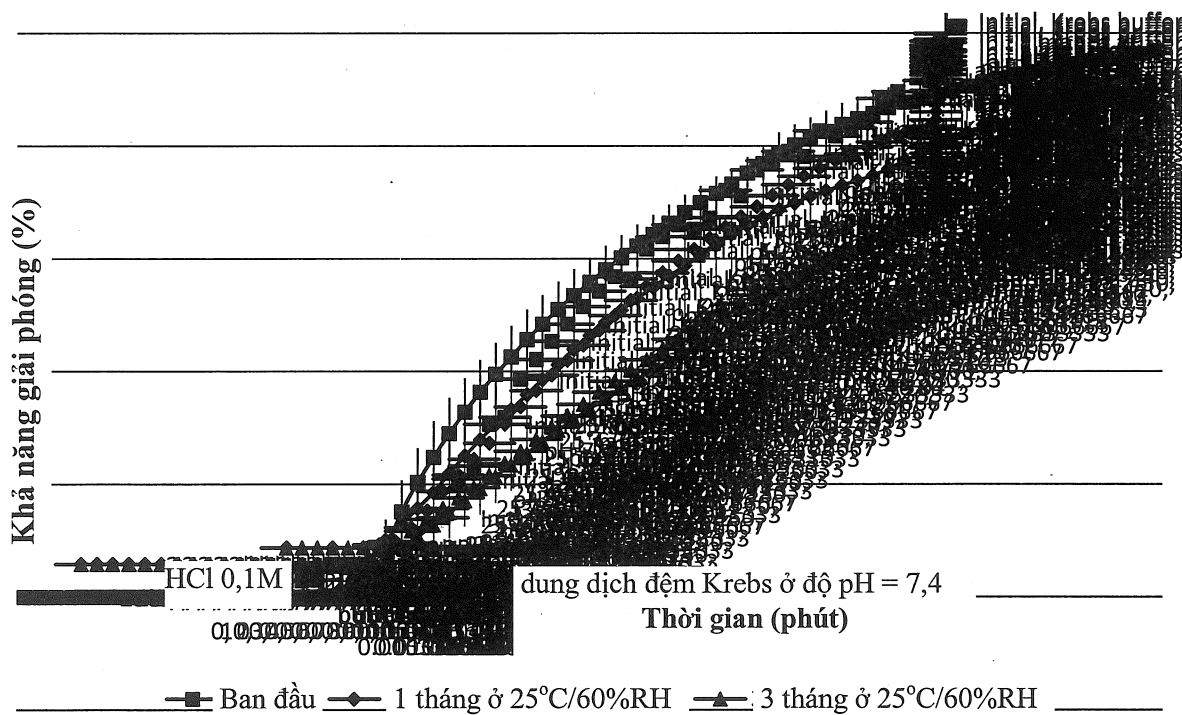


Fig.10

Khả năng hòa tan trong dung dịch đệm Krebs

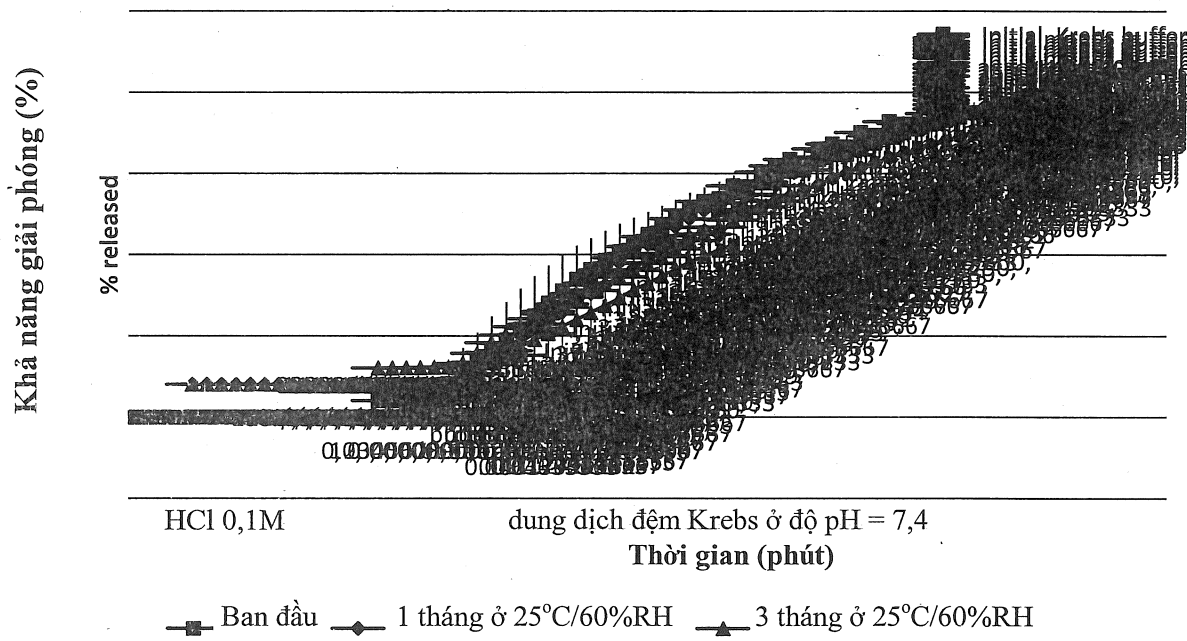


Fig.11