



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0029741

(51)⁷ A61K 31/155; A61P 3/10; A61K 9/24; (13) B
A61K 31/4985; A61K 47/38

(21) 1-2017-02805

(22) 22/12/2015

(86) PCT/KR2015/014096 22/12/2015

(87) WO 2016/105084 30/06/2016

(30) 10-2014-0186677 23/12/2014 KR

(45) 25/10/2021 403

(43) 25/09/2017 354A

(73) HANDOK INC. (KR)

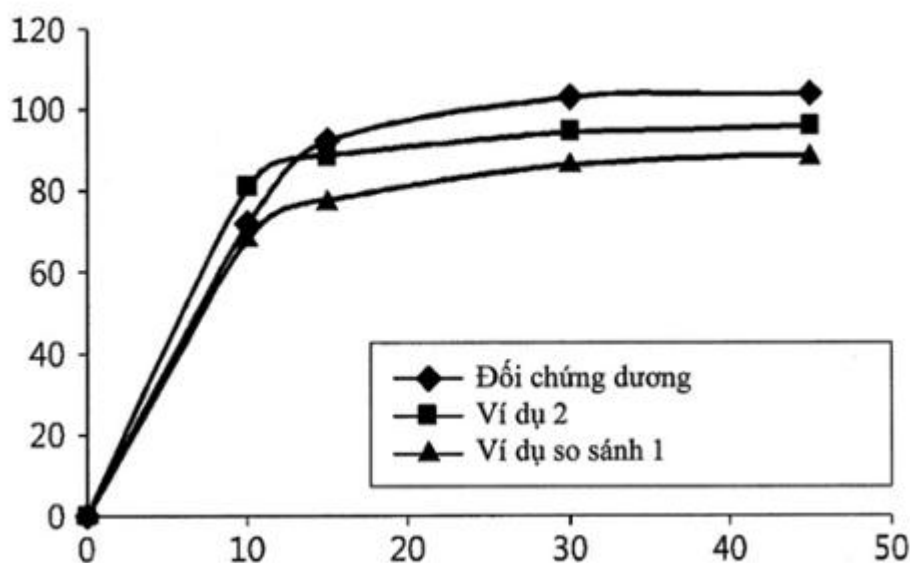
132, Teheran-ro, Gangnam-gu, Seoul 06235, Republic of Korea

(72) HONG, Eon-Pyo (KR); KIM, Dong-Wook (KR); HONG, Hye-Suk (KR); PAI, Jin-Keon (US).

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

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường, chứa metformin và chất ức chế dipeptidyl peptidaza 4 (DPP-IV). Dược phẩm theo sáng chế có thể ngăn cách sự tiếp xúc giữa chất ức chế DPP-IV và metformin, do đó thời hạn sử dụng của dược phẩm tăng lên và lượng cũng như loại tạp chất có trong dược phẩm giảm đi. Hơn nữa, chất ức chế DPP-IV có thể được giải phóng nhanh và việc giải phóng kéo dài của metformin có thể được kiểm soát.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường, và cụ thể hơn là, dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường chứa metformin và chất ức chế enzyme, enzyme này đóng vai trò quan trọng trong cơ chế gây bệnh đái tháo đường, được gọi là dipeptidyl peptidaza 4 (sau đây gọi là DPP-IV).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chất ức chế DPP-IV và metformin là các dược chất dùng để điều trị bệnh đái tháo đường đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực.

Đã biết rằng mỗi dược chất tạo ra hiệu quả điều trị bệnh đái tháo đường bằng các cơ chế khác nhau, và hỗn hợp hai loại dược chất sẽ tạo ra hiệu quả tốt trong việc điều trị bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường (Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2013:6 187-95).

Ngoài ra, công bố đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 2014-0021049 và 2008-0056171 bộc lộ dược phẩm chứa chất ức chế DPP-IV và metformin và phương pháp bào chế dược phẩm này.

Tuy nhiên, khi hai loại dược chất được sử dụng cùng nhau, ảnh hưởng của từng loại dược chất này đến độ ổn định và đặc tính giải phóng của loại dược chất còn lại là chưa được nghiên cứu.

Trong khi phát triển thuốc kết hợp chất ức chế DPP-IV/metformin, các tác giả sáng chế đã khám phá ra thực tế rằng khi chất ức chế DPP-IV tiếp xúc với metformin trong một chế phẩm, sự tương tác giữa chúng ảnh hưởng đến độ ổn định của chất ức chế DPP-IV. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã khám phá ra thực tế rằng lượng hoặc tỷ lệ sử dụng lớp phân cách để hạn chế việc tiếp xúc giữa metformin và chất ức chế DPP-IV ảnh hưởng đến độ ổn định của chất ức chế DPP-IV.

Dược chất theo thời gian thường bị phân hủy hoặc có thể tạo ra sản phẩm phụ có

hại cho bệnh nhân. Theo đó, việc phát triển chế phẩm có thể giảm thiểu việc tạo thành của tạp chất không chấp nhận được trong dược phẩm mà không bị phân hủy trong quá trình bảo quản lâu dài là rất cần thiết trong lĩnh vực liên quan đến sáng chế, đặc biệt là trong lĩnh vực liên quan đến sản xuất sản phẩm thuốc kết hợp.

Ngoài ra, khi phát triển sản phẩm thuốc kết hợp, các dược chất nên giải phóng ở tốc độ thích hợp sao cho chúng được hấp thụ vào cơ thể, nhưng vì mỗi hợp chất có các đặc tính lý hóa khác nhau, nên việc phát triển chế phẩm kết hợp thường gặp khó khăn. Ngay cả khi đã phát triển được chế phẩm có đặc tính giải phóng mong muốn nhưng vẫn có các vấn đề về chi phí hoặc dung môi dư thừa, khiến cho khả năng sử dụng trở nên khó khăn.

Trong các trường hợp này, các tác giả sáng chế cố gắng phát triển dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường chứa chất ức chế DPP-IV và metformin ở dạng liều làm tăng độ ổn định của chất ức chế DPP-IV và có đặc tính giải phóng mong muốn, và hoàn thiện sáng chế.

Tài liệu tình trạng kỹ thuật

(Tài liệu sáng chế 1) Công bố đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 2008-0056171

(Tài liệu sáng chế 2) Công bố đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 2014-0021049

(Tài liệu không phải sáng chế 1) Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2013:6 187-95

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường chứa metformin và chất ức chế DPP-IV, có độ ổn định cao.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường, có đặc

tính giải phóng mong muốn.

Giải pháp kỹ thuật

Để đạt mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường chứa metformin và chất ức chế DPP-IV, trong đó được phẩm này chứa lớp phân cách để hạn chế sự tiếp xúc giữa metformin và chất ức chế DPP-IV.

Hiệu quả có lợi

Do được phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo sáng chế có thể hạn chế hạn chế sự tiếp xúc giữa chất ức chế DPP-IV và metformin, nên chúng có các ưu điểm như thời hạn sử dụng của chế phẩm được kéo dài, và không chỉ loại mà còn lượng tạp chất giảm đi. Hơn nữa, còn có các ưu điểm như có thể giải phóng nhanh chất ức chế DPP-IV và được phẩm này có thể đồng thời thay đổi đặc tính giải phóng kéo dài metformin.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là biểu đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm giải phóng chất ức chế DPP-IV (teneligliptin) của đối chứng dương, ví dụ 2, và ví dụ so sánh 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết.

Sáng chế đề xuất được phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường chứa metformin; và chất ức chế DPP-IV, trong đó được phẩm chứa lớp phân cách để hạn chế sự tiếp xúc giữa metformin và chất ức chế DPP-IV.

Metformin là dược chất nhóm biguanit dùng để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2, và làm tăng độ nhạy insulin ngoại vi. Ngoài ra, metformin làm giảm sự hấp thụ glucoza đường ruột, ức chế sự sản xuất glucoza ở gan, và liên quan đến việc ức chế quá trình oxy hóa axit béo. Liều thông thường cho bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường là từ 250mg đến 1000mg.

Chất ức chế dipeptidyl peptidaza-IV (sau đây DPP-IV) đã được biết đến là có hiệu quả trong điều trị bệnh đái tháo đường, đặc biệt là bệnh đái tháo đường typ 2, và liều thông thường là 25 đến 100mg.

Cơ chế của chất ức chế DPP-IV như sau:

Hormon incretin được tiết ra sau khi ăn, và peptit-1 giống glucagon (sau đây, GLP-1) và peptit ức chế dạ dày (sau đây, GIP) hiện nay được biết là hormon incretin. Incretin làm tăng sự tiết insulin phụ thuộc vào mức đường huyết. DPP-IV bất hoạt incretin *in vivo*. Do đó, chất ức chế DPP-IV có hiệu quả điều trị bệnh đái tháo đường bằng cách ngăn ngừa mức insulin huyết thanh giảm.

Thuật ngữ "metformin" như được sử dụng ở đây bao gồm metformin hoặc muối được dụng của nó, dạng tinh thể của nó, hydrat, solvat, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó.

Ngoài ra, thuật ngữ "chất ức chế DPP-IV" như được sử dụng ở đây bao gồm chất ức chế DPP-IV hoặc muối được dụng của nó, dạng tinh thể của nó, hydrat, solvat, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó.

Ngoài ra, thuật ngữ "chất ức chế DPP-IV" như được sử dụng ở đây bao gồm sản phẩm chuyển hóa hoạt hóa và tiền dược chất của nó, ví dụ, sản phẩm chuyển hóa hoạt hóa và tiền dược chất của chất ức chế DPP-IV. "Sản phẩm chuyển hóa" là dẫn xuất có hoạt tính của chất ức chế DPP-IV được tạo ra bằng cách chuyển hóa chất ức chế DPP-IV, và "tiền dược chất" là hợp chất được chuyển hóa thành chất ức chế DPP-IV, hoặc được chuyển hóa thành cùng (các) sản phẩm chuyển hóa như chất ức chế DPP-IV.

Chất ức chế DPP-IV đã được biết đến trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất ức chế DPP-IV bao gồm sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, anagliptin, teneligliptin, alogliptin, gemigliptin, và dutogliptin, và chất ức chế DPP-IV được ưu tiên nhất theo sáng chế là teneligliptin.

Ưu điểm của teneligliptin là teneligliptin tạo ra tác dụng làm giảm mức đường huyết tới mức mong muốn chỉ bằng cách sử dụng một lần mỗi ngày.

Theo sáng chế, "muối được dụng" chỉ muối được tạo ra sử dụng axit hữu cơ hoặc vô cơ hoặc bazơ không độc hoặc ít độc. Muối của axit hữu cơ bao gồm, ví dụ, format, axetat, propionat, lactat, butyrat, isobutytrat, trifloaxetat, malat, maleat, malonat, fumarat, suxinat, monoamit suxinat, glutamat, tartrat, oxalat, xitrat, glycolat, glucuronat, ascorbat, benzoat, phtalat, salixylat, anthranilat, dicloaxetat, aminooxyaxetat, benzensulfonat, p-toluensulfonat và metanesulfonat, và muối của axit vô cơ bao gồm, ví dụ, hydroclorat, bromat, sulfat, phosphat, nitrat, cacbonat, và borat. Tốt hơn là, muối được dụng này có thể ở dạng hydroclorat hoặc axetat, và tốt nhất là hydroclorat.

Muối cộng axit được tạo ra bằng phương pháp điều chế muối thông thường, bao gồm a) trộn trực tiếp hợp chất với axit, b) hòa tan một trong số hợp chất và axit trong dung môi hoặc dung môi chứa nước và trộn chúng, hoặc c) đưa hợp chất vào trong axit trong dung môi hoặc dung môi chứa nước và trộn chúng.

Ngoài ra, muối thay thế bao gồm gamma-amino butyrat, gabapentin, pregabalin, nicotinat, adipat, hemi-malonat, xysteinat, axetylzysteinat, metionat, arginat, lyxinat, ornithinat, và aspartat.

Muối cộng bazơ được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của natri, kali, canxi, amoni, magie hoặc amino hữu cơ.

Tương tác dược học trực tiếp giữa chất ức chế DPP-IV và metformin hiện chưa được biết đến. Các tác giả sáng chế lần đầu đã phát hiện ra rằng độ ổn định của dược chất có thể bị ảnh hưởng do sự khác biệt về các đặc tính lý hóa giữa hai loại dược chất này.

Cụ thể là, các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng độ ổn định của chất ức chế DPP-IV giảm đi đáng kể khi chất ức chế DPP-IV và metformin tiếp xúc vật lý với nhau, khi so với trường hợp chúng không tiếp xúc vật lý với nhau.

Theo một phương án của sáng chế, sau khi bào chế ra dược phẩm chứa chất ức chế DPP-IV và metformin, kết quả của việc xác định độ ổn định của hai thành phần có hoạt tính, là lượng tạp chất thấp hơn nhiều so với lượng tạp chất được xác định trong

trường hợp trong đó hai thành phần có hoạt tính được phân cách vật lý bằng lớp phân cách so với trường hợp trong đó hai thành phần có hoạt tính không phân cách. Ngoài ra, thời hạn sử dụng được dự đoán rằng sẽ được kéo dài đến 300% hoặc lớn hơn khi so sánh với đối chứng (xem ví dụ thử nghiệm 1).

Theo đó, trong trường hợp chất ức chế DPP-IV và metformin được kết hợp trong một chế phẩm, sự có mặt của lớp phân cách là cần thiết để hạn chế sự tiếp xúc về mặt vật lý giữa hai thành phần để đảm bảo độ ổn định.

"Lớp phân cách" chỉ phương tiện có thể hạn chế sự tiếp xúc giữa chất ức chế DPP-IV và metformin, và dạng của nó bao hàm tất cả các phương tiện có sẵn cho dạng liều dùng đường miệng trong lĩnh vực này, ví dụ, màng, vách ngăn, và lớp bao.

Tốt hơn là, khi được phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo sáng chế được bào chế ở dạng liều dùng đường miệng, thì dạng liều dùng đường miệng này sẽ bao gồm chế phẩm chứa lớp bên trong chứa metformin, lớp bên ngoài chứa chất ức chế DPP-IV, và lớp giữa giữa lớp bên trong và lớp bên ngoài để hạn chế sự tiếp xúc giữa hai thành phần.

Trong trường hợp nêu trên, chế phẩm này không chỉ có tác dụng làm tăng độ ổn định của chất ức chế DPP-IV mà còn có ưu điểm mong muốn về đặc tính giải phóng, bằng cách hạn chế sự tiếp xúc vật lý giữa metformin và chất ức chế DPP-IV.

Ví dụ, metformin được hấp thụ chậm ở dạ dày ruột và hấp thụ không hoàn toàn, và sự hấp thụ thường xảy ra chủ yếu ở phần trên của ruột non. Metformin đã được biết là có thời gian bán hủy trong máu là 2~6 giờ. Độ hòa tan của nó là rất cao, nhưng metformin thường không được hấp thụ hoàn toàn và thời gian bán hủy của nó là ngắn. Do đó, cần có chế phẩm giải phóng kéo dài để giải phóng được chất này một cách từ từ, và để đạt được mục đích này, việc kết hợp nó vào phía trong của chế phẩm sẽ có lợi hơn khi giải phóng nó so với việc kết hợp nó vào phía ngoài.

Theo một phương án của sáng chế, sau khi bào chế được phẩm chứa chất ức chế DPP-IV và metformin, kết quả của việc xác định tốc độ giải phóng của chất ức chế DPP-IV trong đó cần tác động nhanh, là tốc độ giải phóng đạt được cao hơn nhiều khi

hai thành phần có hoạt tính được phân cách bằng lớp phân cách so với trường hợp hai thành phần có hoạt tính không được phân cách (xem ví dụ thử nghiệm 2).

Theo đó, trong trường hợp chất ức chế DPP-IV và metformin được bào chế trong dạng liều, lớp phân cách sẽ cần đến để hạn chế sự tiếp xúc giữa hai để thu được đặc tính giải phóng mong muốn.

Tốt hơn là, lớp bên trong chứa metformin có thể còn bao gồm polyme có thể trương nở để giải phóng kéo dài.

Polyme có thể trương nở có thể là ít nhất một trong số các loại polyme được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylmetylxenluloza độ nhớt cao, hydroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, carboxymetylxenluloza liên kết ngang và các dẫn xuất của nó, metyloxenluloza, etyloxenluloza và muối hoặc dẫn xuất của nó, polyme carboxy vinyl, rượu polyvinyl, polyetylen oxit (PEO), polyme polymetacrylat, và dẫn xuất được dụng của xenluloza có thể phân hủy sinh học.

Polyme có thể trương nở có hiệu quả trong việc tạo ra đặc tính giải phóng mong muốn cho metformin nằm ở lớp bên trong.

Polyme có thể trương nở tốt hơn là có độ nhớt nằm trong khoảng từ 1000 đến 200000centipoa (cp), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4000 đến 200000centipoa (cp) để thu được các đặc tính giải phóng tốt.

Trong bản mô tả này, độ nhớt của tất cả các polyme được xác định trong dung dịch nước 2% khối lượng sử dụng nhớt kế thường được sử dụng trong lĩnh vực.

Khi độ nhớt của polyme có thể trương nở thấp hơn 1000centipoa hoặc cao hơn 200000centipoa, thì sẽ khó để thu được đặc tính giải phóng mong muốn do đặc tính được động học của metformin.

Ngoài ra, dẫn xuất xenluloza có độ nhớt cao tốt hơn là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 50% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm theo sáng chế để thu được đặc tính giải phóng mong muốn. Trọng lượng của chế phẩm là trọng lượng khô.

Khi polyme có thể trương nở là ít hơn 20% khối lượng hoặc nhiều hơn 50% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm theo sáng chế, thì sẽ khó để thu được đặc tính giải phóng mong muốn do đặc tính dược động học của metformin.

Lớp bên trong có thể còn chứa tá dược được dụng đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực này. Ví dụ, lớp bên trong có thể còn chứa chất độn, chất phân rã, chất làm trơn, và chất liên kết thường được sử dụng trong lĩnh vực nhưng phải tuân theo nguyên tắc của sáng chế.

Trong trường hợp dược chất là chất ức chế DPP-IV, vì tác động nhanh là cần thiết, nên khi dược phẩm theo sáng chế được bào chế để dùng đường miệng, thì tốt hơn là kết hợp nó vào phía ngoài.

Lớp bên ngoài chứa chất ức chế DPP-IV có thể còn chứa ít nhất một chất cải biến đặc tính giải phóng được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), carboxymetylxenluloza (CMC), xenluloza vi tinh thể (MCC), rượu polyvinyllic, metyloxenluloza (MC), hydroxypropylxenluloza (HPC), xenlulozaaxetat phtalat (CAP), hydroxypropylmetylxenluloza phtalat (HPMCP), hydroxypropylmetylxenluloza axetat suxinat (HPMCAS), và polyme polymetacrylat.

Lớp bên ngoài có thể còn chứa tá dược được dụng đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực này. Ví dụ, lớp bên ngoài có thể còn bao gồm chất độn, chất phân rã, chất làm trơn, và chất liên kết thường được sử dụng trong lĩnh vực nhưng phải tuân theo nguyên tắc của sáng chế.

Lớp giữa hạn chế sự tiếp xúc giữa chất ức chế DPP-IV và metformin có thể còn chứa ít nhất một polyme chứa nước được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), carboxymetylxenluloza (CMC), rượu polyvinyllic, và hydroxypropylxenluloza (HPC). Lớp giữa có thể còn chứa chất làm dẻo, chất làm trơn, chất trợ bao, và chất độn thường được sử dụng trong lĩnh vực nhưng phải tuân theo nguyên tắc của sáng chế.

Lớp giữa tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 2 đến 5% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo sáng chế. Trọng

lượng của chế phẩm là trọng lượng khô.

Theo một phương án của sáng chế, khi lớp giữa có lượng ít hơn 2% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm theo sáng chế, chất ức chế DPP-IV và metformin không được phân cách hoàn toàn, dẫn đến làm giảm độ ổn định của chất ức chế DPP-IV, và khi lớp giữa có lượng cao hơn 5% khối lượng, độ ổn định của chất ức chế DPP-IV cũng giảm đi.

Dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng liều dùng đường miệng hoặc không dùng đường miệng, nhưng dạng liều dùng đường miệng là mong muốn hơn. Ưu điểm của dạng liều dùng đường miệng là đơn giản và sử dụng thông thường, cải thiện sự tuân thủ chế độ điều trị của bệnh nhân, và tiết kiệm chi phí sản xuất và quản lý.

Dược phẩm có thể được dùng đường miệng bao gồm tất cả các dạng dùng đường miệng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, viên nén, hạt, viên nhỏ, hạt, bột, huyền phù, viên nang, viên tròn nhỏ và bột, và viên nén bao gồm viên nén không bao, viên nén bao phim, viên nén bao đường, viên nén bao một lớp tan trong ruột, viên nén nhiều lớp, viên nén có thể nhai, viên nén đặt dưới lưỡi, và viên nén đặt trong miệng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường, bao gồm các bước i) tạo ra lớp bên trong chứa metformin; ii) tạo ra lớp giữa bằng cách bao lên bề mặt của lớp bên trong bằng ít nhất một polyme chứa nước được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), carboxymetylxenluloza (CMC), và hydroxypropylxenluloza (HPC); và iii) tạo ra lớp bên ngoài chứa chất ức chế DPP-IV trên bề mặt của lớp giữa, và tốt hơn là, phương pháp bào chế dược phẩm này được tiến hành theo quy trình nêu trong phần mô tả liên quan đến dược phẩm.

Sau đây, sáng chế sẽ được giải thích cụ thể bằng các ví dụ được mô tả chi tiết. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ từ 1 đến 3 – Bào chế được phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường (bao viên nén để dùng đường miệng) theo sáng chế

a. Tạo ra lớp bên trong metformin

Lớp bên trong của ví dụ từ 1 đến 3 được tạo ra dựa trên các thành phần và lượng được liệt kê trong bảng 1.

[Bảng 1]

Thành phần	Lượng (mg)
Metformin hydroclorua	1000
Hydroxypropylmetylxenluloza (100000cp)	313
Carboxymetylxenluloza natri	50
Polyvinylpyrrolidon K-30	40
Magie stearat	15

Cụ thể là, metformin hydroclorua, hydroxypropylmetylxenluloza 100000centipoa (cp) (được xác định trong dung dịch nước 2% khối lượng), carboxymetylxenluloza natri và polyvinylpyrrolidon K-30 được trộn đều trong máy trộn, lượng nước định trước được bổ sung để thu được hạt ướt, và các hạt thu được bằng cách chuyển các hạt ướt qua rây có 14 mắt lưới được làm khô trong máy sấy tầng sôi. Magie stearat được bổ sung vào các hạt đã khô, và chúng được trộn để thu được các hạt có độ chảy và độ tương thích cao. Tiếp theo, lớp bên trong metformin (viên nén không được bao) thu được theo phương pháp tạo viên nén thông thường.

b. Tạo ra lớp giữa

Dung dịch bao để tạo ra lớp giữa nhằm hạn chế sự tiếp xúc giữa metformin và chất ức chế DPP-IV được tạo ra dựa trên các thành phần và lượng được liệt kê trong bảng 2.

[Bảng 2]

Thành phần	Lượng (mg)		
	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3
Hydroxypropylmetylxenluloza 4,5cp	35,7	47,6	59,6
Polyetylenglycol	6,8	9,1	11,3
Nước tinh khiết	297,8	397,0	496,3

Cụ thể là, polyetylenglycol và nước tinh khiết được trộn với nhau, và hydroxypropylmetylxenluloza (4,5cp) được bổ sung vào dung dịch nước polyetylenglycol được tạo ra, và được trộn đến khi thu được dung dịch bao thuốc đồng nhất. Dung dịch bao được tạo ra được phun lên lớp bên trong chứa metformin được tạo ra ở 1-a, để tạo ra lớp giữa.

c. Hoàn thiện lớp bên ngoài của chất ức chế DPP-IV và được phẩm theo sáng chế

Dung dịch bao để tạo ra lớp bên ngoài của ví dụ từ 1 đến 3 được tạo ra dựa trên các thành phần và lượng được liệt kê trong bảng 3.

[Bảng 3]

Thành phần	Lượng (mg)
Hydroxypropylmetylxenluloza (4,5cp)	50
Polyetylenglycol	10
Teneligliptin	31
Nước tinh khiết	630

Cụ thể là, teneligliptin, polyetylenglycol, và hydroxypropylmetylxenluloza

(4,5cp) được phân tán đồng đều trong nước tinh khiết, và được trộn đến khi thu được dung dịch bao thuốc đồng nhất. Dung dịch bao được tạo ra được phun lên viên nén có lớp bên trong và lớp giữa trong máy bao, và được làm khô để tạo ra được phẩm theo sáng chế.

Ví dụ so sánh 1

Viên nén được tạo ra theo cùng các thành phần và phương pháp như ví dụ từ 1 đến 3, ngoại trừ lớp giữa không được tạo ra (thiếu lớp giữa).

Ví dụ so sánh 2 và 3

Chế phẩm được bào chế theo cùng các thành phần và phương pháp như ví dụ từ 1 đến 3, ngoại trừ lượng bao cho lớp giữa được điều chỉnh như được thể hiện trong bảng 4 sau đây.

[Bảng 4]

Thành phần	Lượng (mg)	
	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3
Hydroxypropylmetylxenluloza 4,5cp	23,8	71,5
Polyetylenglycol	4,8	13,6
Nước tinh khiết	198,5	595,6

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm độ ổn định (các điều kiện khắc nghiệt)

Thử nghiệm so sánh độ ổn định được tiến hành dưới các điều kiện khắc nghiệt theo phương pháp thử nghiệm độ ổn định được mô tả bởi Hội nghị quốc tế về hài hòa (International Conference of Harmonization-ICH). Các phép đo được thực hiện ở nhiệt độ là 60°C và độ ẩm tương đối là 75% trong thời gian 3 ngày, và kết quả của chúng được thể hiện trong bảng 5 sau đây.

[Bảng 5]

Đối tượng	Lượng bao cho lớp giữa (%) khối lượng)	Ngày	Không biết	Tạp chất-6	Tạp chất C	Thời hạn sử dụng dự kiến (tháng)
Ví dụ so sánh 1	0	0	0	0	0,052	6
		3	1,222	0,588	0,368	
Ví dụ so sánh 2	1,8	0	0	0	0,052	18
		3	0,522	0,195	0,29	
Ví dụ 1	2,7	0	0	0	0,052	24
		3	0,458	0,183	0,252	
Ví dụ 2	3,6	0	0	0	0,052	28
		3	0,385	0,155	0,226	
Ví dụ 3	4,4	0	0	0	0,052	24
		3	0,358	0,201	0,253	
Ví dụ so sánh 3	5,3	0	0	0	0,052	18
		3	0,388	0,2	0,291	

Như được thấy từ bảng 5 trên đây, có thể thấy rằng hàm lượng tạp chất là cao hơn và thời hạn sử dụng dự kiến dưới các điều kiện khắc nghiệt là ngắn hơn nhiều khi không có lớp giữa (ví dụ so sánh 1) so với khi có lớp giữa (ví dụ từ 1 đến 3, ví dụ so sánh 1 và 2). Ngoài ra, từ ví dụ so sánh 2 và 3 thể hiện hàm lượng tạp chất cao hơn ví dụ từ 1 đến 3 và thời hạn sử dụng dự kiến ít hơn 24 tháng, có thể thấy rằng lượng

lớp giữa ảnh hưởng lớn đến độ ổn định của chất ức chế DPP-IV.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm giải phóng của chất ức chế DPP-IV

Trong dược phẩm chứa chất ức chế DPP-IV và metformin, ảnh hưởng của lớp phân cách lên đặc tính giải phóng của DPP-IV được xác định.

Mỗi ví dụ trong ví dụ 2 và ví dụ so sánh 1 được thử nghiệm trong 900ml nước muối đệm Tris, pH 9,0, ở 37°C và 50rpm theo phương pháp thử nghiệm hòa tan (Phương pháp II) được mô tả trong USP, phần thải được thu ở khoảng thời gian cố định, và hàm lượng teneligliptin được xác định theo sắc ký lỏng áp lực cao được mô tả trong USP. Với đối chứng dương, viên nén Tenelia 20mg được sử dụng.

Kết quả được thể hiện trong bảng 6 sau đây, và phần mô tả chi tiết được thể hiện trong FIG. 1.

[Bảng 6]

Thời gian (phút)	Tốc độ giải phóng của teneligliptin		
	Đối chứng dương (%)	Ví dụ 2 (%)	Ví dụ so sánh 1 (%)
10	71,6	81,1	68,7
15	92,2	88,7	78,2
30	103,3	94,2	86,8
45	103,8	95,6	88,9

Như được thấy từ bảng 6 trên đây, ví dụ 2 với lớp giữa phân tách hai thành phần có hoạt tính teneligliptin và metformin thể hiện đặc tính giải phóng gần như giống với đối chứng dương, trong khi ví dụ so sánh 1 không có lớp giữa thể hiện đặc tính khác với đối chứng dương. Để xác định khách quan hơn, trên cơ sở kết quả theo bảng 6, yếu tố tương tự (f₂) được tính theo tiêu chuẩn thử nghiệm tương đương được học đưa ra bởi Bộ An toàn thực phẩm và thuốc (khi yếu tố tương tự lớn hơn 50, sự tương đương

được thừa nhận), và kết quả được thể hiện trong bảng 7 sau đây.

[Bảng 7]

	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 1
Yếu tố tương tự (f2)	54,9	43,9
Kết quả	tương đương	không tương đương

Như được thấy từ bảng trên, có thể thấy rằng ví dụ 2 được phát hiện là tương đương với đối chứng dương, trong khi ví dụ so sánh 1 được phát hiện là không tương đương.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường, chứa:

metformin; và teneligliptin,

trong đó dược phẩm này chứa lớp phân cách để hạn chế sự tiếp xúc giữa metformin và teneligliptin, và lớp phân cách này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 5% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm.

2. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo điểm 1, trong đó metformin được đưa vào lớp bên trong, teneligliptin được đưa vào lớp bên ngoài, và lớp phân cách tạo ra lớp giữa xen giữa lớp bên trong và lớp bên ngoài.

3. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo điểm 2, trong đó lớp bên trong còn chứa polyme có thể trương nở, và polyme có thể trương nở này là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, carboxymetylxenluloza liên kết ngang và dẫn xuất của nó, metylxenluloza, etylxenluloza và muối hoặc dẫn xuất của nó, polyme carboxy vinyl, rượu polyvinyl, polyetylen oxit (PEO), polyme polymetacrylat, và dẫn xuất được dụng của xenluloza có thể phân hủy sinh học.

4. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo điểm 3, trong đó polyme có thể trương nở là polyme có độ nhớt nằm trong khoảng từ 1000 đến 200000centipoa (cp).

5. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo điểm 4, trong đó polyme có thể trương nở là polyme có độ nhớt nằm trong khoảng từ 4000 đến 200000centipoa (cp).

6. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo điểm 3, trong đó polyme có thể trương nở có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 50% khối lượng trên tổng khối lượng của dược phẩm.

7. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo điểm 2, trong đó lớp bên ngoài còn chứa ít nhất một chất cải biến giải phóng được chọn từ nhóm bao gồm

hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), carboxymetylxenluloza (CMC), xenluloza vi tinh thể (MCC), rượu polyvinyllic, metylxenluloza (MC), hydroxypropylxenluloza (HPC), xenlulozaaxetat phtalat (CAP), hydroxypropylmetylxenluloza phtalat (HPMCP), hydroxypropylmetylxenluloza axetat suxinat (HPMCAS), và polyme polymetacrylat.

8. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo điểm 2, trong đó lớp giữa là ít nhất một polyme chứa nước được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), carboxymetylxenluloza (CMC), rượu polyvinyllic, và hydroxypropylxenluloza (HPC).

9. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo điểm 1, trong đó dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường để dùng đường miệng.

10. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo điểm 1, trong đó metformin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 250mg đến 1000mg.

11. Dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường theo điểm 1, trong đó teneligliptin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 25 mg đến 100mg.

12. Phương pháp bào chế dược phẩm dùng để điều trị bệnh đái tháo đường, bao gồm:

i) tạo ra lớp bên trong chứa metformin;

ii) tạo ra lớp giữa bằng cách bao bề mặt của lớp bên trong với ít nhất một polyme chứa nước được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), carboxymetylxenluloza (CMC), polyetylen glycol và hydroxypropylxenluloza (HPC); và

iii) tạo ra lớp bên ngoài chứa teneligliptin trên bề mặt của lớp giữa.

FIG. 1

