



(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)



1-0030139

(51)⁷ A61K 9/70; A61K 47/30; A61K 47/38

(13) B

(21) 1-2015-04344

(22) 11/04/2014

(86) PCT/KR2014/003160 11/04/2014

(87) WO 2014/168455 16/10/2014

(30) 10-2013-0040084 11/04/2013 KR

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/02/2016 335A

(73) CTC BIO, INC. (KR)

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

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

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

(54) MÀNG CHỨA TADALAFIL Ở DẠNG BAZƠ TỰ DO VÀ CHỨA POLYME GỐC POLYETYLEN GLYCOL VÀ/HOẶC POLYME GỐC VINYL PYROLIDON LÀM CHẤT LÀM ỔN ĐỊNH PHÂN TÁN, DUNG DỊCH TẠO MÀNG NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT MÀNG NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến màng để sử dụng qua đường miệng, chứa tadalafil dạng bazơ tự do và phương pháp sản xuất màng này. Màng này có thể được tối ưu hóa độ ổn định phân tán tadalafil dạng bazơ tự do trong màng bằng cách thêm chất ổn định phân tán với lượng nhỏ mà không có mùi hoặc hương vị đặc biệt mà có thể xuất hiện khi các chất ổn định phân tán khác đã biết trong lĩnh vực được sử dụng, và khả năng xuất hiện hiện tượng kết tụ lại của các hạt tadalafil dạng bazơ tự do là cực thấp, và lượng bọt khí sinh ra có thể giảm đáng kể trong quy trình sản xuất.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

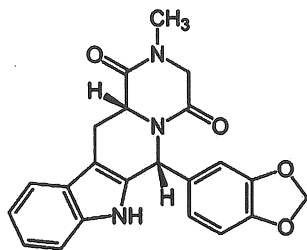
Sáng chế đề cập đến chế phẩm màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do làm hoạt chất và phương pháp sản xuất màng này. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do có sự đồng nhất hàm lượng và sự đồng nhất phân tán và phương pháp sản xuất màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do có sự đồng nhất hàm lượng và sự đồng nhất phân tán.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hoạt chất của Cialis®, là tadalafil, được sử dụng để điều trị chứng loạn chức năng cương dương ở nam giới. Thông tin dùng cho việc kê đơn của Cialis® mô tả sản phẩm này là viên nén có hình dạng quả hạnh để sử dụng qua đường miệng, được bao bằng màng chứa tadalafil và các thành phần không có hoạt tính sau: natri croscarmellose, hydroxypropyl xenluloza, hypromellose, sắt oxit, lactose monohydrat, magie stearat, xenluloza vi tinh thể, natri lauryl sulfat, bột talc, titan dioxide và triaxetin (xem <http://pi.lilly.com/us/ cialis-pi.pdf>).

Danh pháp hóa học của tadalafil là (6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion.

Tadalafil(CAS# 171596-29-5) có cấu trúc được biểu diễn như dưới đây:



Tadalafil là chất rắn về cơ bản không tan trong nước, và được biết là tan ít trong một số dung môi hữu cơ như metanol, etanol và axeton. Patent Mỹ số

6,841,167 bộc lộ "có độ hòa tan trong nước là khoảng 2 μg mỗi 1 mililit (mL) nước ở 25°C".

Khi tadalafil được tạo ra ở trạng thái hòa tan không đủ hoặc ở trạng thái phân tán hoặc huyền phù, sự tách lớp của dung dịch tạo màng và sự không đồng nhất của hoạt chất có thể xảy ra do tính kỵ nước mạnh. Sự tách lớp và sự không đồng nhất này xảy ra trong các quá trình điều chế dung dịch tạo màng, và phân phối dung dịch tạo màng để bao viên, và sấy sau khi bao.

Trong nỗ lực nhằm khắc phục độ hòa tan trong nước kém do tính kỵ nước mạnh của tadalafil, nhiều công nghệ đã được áp dụng. Patent Mỹ số 6,841,167 báo cáo được phẩm chứa hỗn hợp chứa tadalafil ở dạng "thuốc tự do" và chất pha loãng, chất làm trơn, chất liên kết ưa nước và chất gây rã. Patent Mỹ số 6,821,975 cũng bộc lộ dạng "hạt thuốc tự do" của tadalafil "chứa các hạt hợp chất trong đó ít nhất 90% các hạt có kích cỡ hạt nhỏ hơn khoảng 40 micron", làm giới hạn kích cỡ hạt tadalafil.

Tuy nhiên, tất cả các phương pháp này đều tập trung vào việc cải thiện độ hòa tan của tadalafil, và cần nỗ lực nhằm khắc phục tính chất kỵ nước mạnh của tadalafil.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Sáng chế đề xuất dung dịch tạo màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do trong đó chất ổn định phân tán có lượng nhỏ hơn so với hợp chất thường được sử dụng làm chất ổn định phân tán, chất ổn định phân tán này được chọn để cho phép phân tán đều trong màng mà không có hiện tượng kết tụ lại, hơn là về cơ bản hòa tan tadalafil dạng bazơ tự do, và màng, và phương pháp sản xuất màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do bằng cách sử dụng chất ổn định phân tán.

Giải pháp kỹ thuật

Để đạt được mục đích này, sáng chế đề xuất màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do trong đó polyme gốc polyetylen glycol, polyme gốc vinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng được chứa trong chế phẩm màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do làm chất ổn định phân tán, và dung dịch tạo màng của nó, và phương pháp sản xuất nó.

Cụ thể hơn là, sáng chế đề xuất màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do trong đó chế phẩm màng bao gồm tadalafil dạng bazơ tự do làm hoạt chất, và polyme gốc polyetylen glycol, polyme gốc vinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng làm chất ổn định phân tán.

Sáng chế cũng đề xuất dung dịch tạo màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do bao gồm tadalafil dạng bazơ tự do làm hoạt chất, và polyme gốc polyetylen glycol, polyme gốc vinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng làm chất ổn định phân tán.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tadalafil dạng bazơ tự do rất khó tạo màng ở trạng thái dung dịch nước do tính kỵ nước mạnh. Vì vậy, thay vì khắc phục tính kỵ nước mạnh của tadalafil dạng bazơ tự do, sáng chế dự định tận dụng nó. Sáng chế dựa vào các phát hiện rằng màng chứa hàm lượng tadalafil dạng bazơ tự do mong muốn có độ dày và kích cỡ thích hợp cho việc điều chỉnh liều đơn lẻ cũng như các tính chất mong muốn có thể thu được bằng cách phân tán (hoặc tạo huyền phù) tadalafil dạng bazơ tự do trong dung dịch polyme dựa vào tính kỵ nước mạnh của tadalafil dạng bazơ tự do, hơn là về cơ bản hòa tan tadalafil dạng bazơ tự do trong dung dịch polyme.

Cụ thể là, khi polyme gốc polyetylen glycol, polyme gốc vinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng được sử dụng làm chất ổn định phân tán để phân tán (hoặc tạo huyền phù) tadalafil dạng bazơ tự do, thì thậm chí là lượng nhỏ cũng có thể tối ưu hóa độ ổn định phân tán của tadalafil dạng bazơ tự do trong màng và loại bỏ hoặc làm giảm khả năng xuất hiện hiện tượng kết tụ lại của các hạt tadalafil dạng bazơ tự do sau khi dung dịch tạo màng được điều chế, cũng như làm giảm đáng kể lượng bọt khí sinh ra trong quy trình sản xuất. Ngoài ra, sáng chế dựa vào các phát hiện là sự vượt trội nằm ở chỗ là không có mùi hoặc hương vị đặc biệt xuất hiện khi các chất ổn định phân tán (và/hoặc chất hoạt động bề mặt) khác đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, natri lauryl sulfat (SLS) được sử dụng.

Theo sáng chế, màng cũng có thể được gọi là dải, màng hòa tan qua đường miệng (orally dissolving film - ODF), hoặc màng phân rã qua đường miệng (orally disintegrating film - ODF), và là chế phẩm được dính vào và hòa tan trong khoang miệng, chính xác là, ở trên lưỡi hoặc màng niêm mạc miệng, hoặc dưới lưỡi. Chế

phẩm màng theo sáng chế có các ưu điểm là có thể dùng liều mà không cần nước uống và thuận tiện để mang đi.

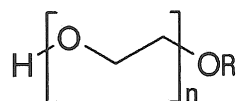
Như được sử dụng trong bản mô tả này, "phân tán (hoặc tạo huyền phù) hơn là về cơ bản hòa tan" là 15% khối lượng hoặc ít hơn, tốt hơn là 10% khối lượng hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là 7% khối lượng hoặc ít hơn, càng tốt hơn là 4% khối lượng hoặc ít hơn, tốt nhất là 2% khối lượng hoặc ít hơn của tổng tadalafil dạng bazơ tự do được hòa tan trong dung dịch polyme.

Ở chế phẩm màng theo sáng chế, vì tadalafil dạng bazơ tự do về cơ bản không hòa tan, nên nó không tương tác với polyme tạo màng, và đây được dự đoán rằng là một trong các yếu tố khiến màng thu được có các tính chất mong muốn, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở lý thuyết này.

Theo sáng chế, khác biệt ở chỗ polyme gốc polyetylen glycol và/hoặc polyme gốc vinylpyrrolidon được sử dụng làm chất ổn định phân tán để phân tán đều tadalafil dạng bazơ tự do trong màng. Khi polyme gốc polyetylen glycol và/hoặc polyme gốc vinylpyrrolidon được sử dụng làm chất ổn định phân tán, không chỉ có tác dụng là tối ưu hóa độ ổn định phân tán trong màng khi không hòa tan tadalafil dạng bazơ tự do, mà còn loại trừ hoặc giảm khả năng xuất hiện hiện tượng kết tụ lại của các hạt tadalafil sau khi dung dịch màng được điều chế.

Theo sáng chế, polyme gốc polyetylen glycol là homopolyme hoặc copolyme của monome được biểu hiện bằng công thức hóa học 1 sau đây:

[Công thức hóa học 1]



trong đó R là hydro hoặc nhóm alkyl có 1 – 6 nguyên tử cacbon, và nhóm alkyl là hydrocacbon béo thấp no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ví dụ, các nhóm methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, s-butyl, isobutyl, t-butyl và n-pentyl, và tốt nhất là, R là hydro. Khi R là hydro trong công thức ở trên, monome được biểu hiện bằng công thức hóa học ở trên là polyetylen glycol (PEG).

'n' là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 300, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 100, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 50, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 11 đến 35.

Homopolyme của monome được biểu hiện bằng công thức hóa học 1 ở trên là polyme được tạo riêng biệt từ monome biểu hiện bằng công thức hóa học 1 ở trên, và copolyme của monome được biểu hiện bằng công thức hóa học 1 ở trên là polyme bao gồm monome được biểu hiện bằng công thức hóa học 1 ở trên và monome khác có thể được đồng trùng hợp với monome này.

Theo sáng chế, monome được biểu hiện bằng công thức hóa học 1 ở trên và monome mong muốn khác có thể được đồng trùng hợp với monome này gồm gốc rượu vinyl, và polyme gốc rượu vinyl bao gồm, ví dụ, rượu polyvinyl, polyvinyl axetat, rượu etylen vinyl, tốt nhất là rượu polyvinyl.

Theo sáng chế, ví dụ tốt nhất của monome được biểu hiện bằng công thức hóa học 1 ở trên là polyetylen glycol, và trong trường hợp này, polyme gốc polyetylen glycol có thể là polyetylen glycol homopolyme hoặc polyetylen glycol copolyme. Ví dụ tốt nhất của polyetylen glycol copolyme cũng là rượu polyvinyl - polyetylen glycol.

Polyme gốc polyetylen glycol có thể có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 200 g/mol và 10.000.000 g/mol, nhưng trong trường hợp homopolyme, phân tử lượng có thể tốt hơn là nằm trong khoảng từ 200 g/mol và 35.000 g/mol, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 200 g/mol và 10.000 g/mol, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 200 g/mol và 600 g/mol. Khi polyme gốc polyetylen glycol có phân tử lượng ít hơn 200 g/mol hoặc nhiều hơn 35.000 g/mol được sử dụng, sẽ khó tối ưu hóa độ ổn định phân tán của tadalafil dạng bazơ tự do, và khả năng kết tụ lại sẽ xảy ra là cao. Ví dụ, theo một phương án cụ thể, polyetylenoxit (PEO) có cấu trúc hóa học tương tự như polyme gốc polyetylen glycol nhưng phân tử lượng tương đối cao được sử dụng làm chất ổn định phân tán, không thể phân tán tadalafil dạng bazơ tự do ổn định và hiệu quả, đối lập với trường hợp polyme gốc polyetylen glycol được sử dụng làm chất ổn định phân tán.

Polyme gốc polyetylen glycol tồn tại ở dạng lỏng hoặc rắn ở điều kiện phòng

(25°C), và khi phân tử lượng cao hơn hoặc bằng 700 g/mol, nó là chất rắn ở dạng vảy hoặc bột ở điều kiện phòng (25°C) và nhiệt độ nóng chảy tăng theo tỷ lệ với khối lượng phân tử, và khi phân tử lượng nhỏ hơn 700 g/mol, nó là chất lỏng ở điều kiện phòng (25°C). Với polyme gốc polyetylenglycol, theo sáng chế, polyme gốc polyetylenglycol dạng lỏng tốt hơn là được sử dụng làm chất ổn định phân tán, và polyme gốc polyetylenglycol dạng rắn có thể được sử dụng sau khi trở thành dạng lỏng bằng cách đun ở nhiệt độ cao hơn hoặc bằng nhiệt độ nóng chảy. Polyme gốc polyetylenglycol ở trạng thái lỏng hoặc thay đổi sang trạng thái lỏng có thể phân tán đều tadalafil dạng bazơ tự do trong dung dịch lỏng mà không có dung môi hữu cơ độc lập.

Theo sáng chế, polyme gốc vinylpyrrolidon là homopolyme hoặc copolyme chứa N-vinyl-2-pyrrolidon là monome. Vinylpyrrolidon homopolyme là polyme được tạo chỉ từ N-vinyl-2-pyrrolidon, và vinylpyrrolidon copolyme là polyme bao gồm N-vinyl-2-pyrrolidon và monome khác có thể được đồng trùng hợp với N-vinyl-2-pyrrolidon.

Theo sáng chế, monome khác mà có thể được đồng trùng hợp với N-vinyl-2-pyrrolidon là polyme gốc vinyl axetat, và polyme gốc vinyl axetat tốt nhất là vinyl axetat.

Theo sáng chế, polyme gốc vinylpyrrolidon tốt hơn là bao gồm, ví dụ, polyvinylpyrrolidon hoặc copolyme vinylpyrrolidon-vinyl axetat.

Theo sáng chế, polyme gốc vinylpyrrolidon và/hoặc polyme gốc polyetylenglycol làm chất ổn định phân tán có thể có lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 20% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,3% khối lượng đến 10% khối lượng, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của màng đã được sấy. Ví dụ, khi polyme gốc vinylpyrrolidon và/hoặc polyme gốc polyetylenglycol làm chất ổn định phân tán có nhỏ hơn 0,1% khối lượng, không thể xuất hiện hiện tượng kết tụ lại của các hạt tadalafil dạng bazơ tự do trong màng thu được và sự phân tán đều tadalafil dạng bazơ tự do, và khi polyme gốc vinylpyrrolidon và/hoặc polyme gốc polyetylenglycol làm chất ổn định phân tán có nhiều hơn 20% khối lượng, sẽ không kinh tế và hương

vị và mùi đặc biệt có thể xuất hiện bằng cách thêm lượng dư polyme gốc vinylpyrrolidon và/hoặc polyme gốc polyetylen glycol.

Theo sáng chế, bằng việc sử dụng polyme gốc vinylpyrrolidon và/hoặc polyme gốc polyetylen glycol làm chất ổn định phân tán, lượng chất phụ gia khác được sử dụng có thể giảm, ví dụ, chất phụ gia được thêm vào để phân tán tadalafil dạng bazơ tự do giữa các chuỗi polyme ổn định nhiều hơn huyền phù đơn của bazơ tự do của tadalafil trong dung dịch polyme, để giảm sự kết tụ các hạt tadalafil dạng bazơ tự do, hoặc để ức chế sự tách lớp. Ví dụ, tổng lượng sử dụng chất ổn định phân tán, chất dẻo hóa, và chất hoạt động bề mặt cần để tạo màng có thể giảm. Vì vậy, tổng hàm lượng của chất ổn định phân tán, chất dẻo hóa, và chất hoạt động bề mặt có thể nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 90% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 70% khối lượng, càng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 50% khối lượng, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 15% khối lượng tính theo tổng khối lượng của màng đã được sấy. Hàm lượng của polyme gốc vinylpyrrolidon và/hoặc polyme gốc polyetylen glycol làm chất ổn định phân tán cũng có thể nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 90% khối lượng, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 20% khối lượng tính theo tổng khối lượng của chất hoạt động bề mặt, chất dẻo hóa, và chất ổn định phân tán được sử dụng để tạo màng. Khi hàm lượng nhỏ hơn 5% khối lượng hoặc lớn hơn 90% khối lượng, rất khó để phân tán ổn định tadalafil dạng bazơ tự do. Chất dẻo hóa được chứa trong dung dịch tạo màng theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ví dụ, glyxerin, sorbitol, propylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất hoạt động bề mặt và/hoặc chất ổn định phân tán cũng được chứa trong dung dịch tạo màng theo sáng chế gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ví dụ, polysorbat, polyoxyetylenalkylete, dầu thầu dầu polyoxyetylen, polyoxyethylenstearat, docusatnatri, natri lauryl sulfat, sorbitaneste, hoặc hỗn hợp của chúng.

Sáng chế được đặc trưng bởi việc tạo ra chế phẩm màng được tối ưu hóa độ ổn định phân tán bằng cách phân tán (tạo huyền phù) tadalafil dạng bazơ tự do trong dung dịch polyme dựa vào tính kỵ nước mạnh của tadalafil dạng bazơ tự do thay vì về cơ bản hòa tan tadalafil dạng bazơ tự do trong dung dịch polyme. Vì vậy, tốt hơn là 90% khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là 95% khối lượng hoặc nhiều hơn,

và càng tốt hơn là 98% khối lượng hoặc nhiều hơn dung môi là nước để ngăn tadalafil dạng bazơ tự do bị hòa tan. Tính đến các khía cạnh khác nhau như chiều dày và tỷ lệ sấy khô của màng khi sử dụng dung dịch tạo màng, và độ nhớt của dung dịch tạo màng, lượng dung môi được sử dụng trong việc tạo ra màng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,7 phần khối lượng đến 4 phần khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,3 phần khối lượng đến 3,3 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của nguyên liệu cấu tử màng còn lại sau khi sấy khô.

Khi polyme sử dụng để tạo màng được sử dụng theo sáng chế, với mục đích của sáng chế, ưu tiên hơn sử dụng polyme có độ nhớt là 15 cp hoặc nhỏ hơn (tốt hơn là nằm trong khoảng 1 cp và 15 cp) khi tính ở 2% khối lượng dung dịch lỏng. Đó là, khi polyme này được sử dụng, ưu tiên hơn về quy trình sản xuất như đã nêu trên đây và tính chất của màng thu được, và ngoài ra, có ưu điểm của sự phân rã nhanh chóng trong khoang miệng. Tốt hơn nữa là, ví dụ về polyme là 15 cp hoặc nhỏ hơn bao gồm pullulan, hydroxypropyl xenluloza hàm lượng thấp, hydroxypropyl methylxenluloza hàm lượng thấp.

Tuy nhiên, với mục đích khác của sáng chế (ví dụ, để tăng độ bền của màng), ưu tiên hơn sử dụng lượng nhỏ polyme độ nhớt cao có độ nhớt là 50 cp hoặc hơn (tốt hơn là nằm trong khoảng 50 cp và 10.000 cp) khi tính ở 2% khối lượng dung dịch lỏng (cùng với polyme là 15 cp hoặc nhỏ hơn), và trong trường hợp này, hàm lượng của polyme độ nhớt cao là 50 cp hoặc hơn tốt hơn là 20% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 10% khối lượng hoặc nhỏ hơn, càng tốt hơn là 5% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và tốt nhất là 3% khối lượng hoặc nhỏ hơn tính theo tổng khối lượng màng sau khi sấy khô. Tốt hơn nữa là, ví dụ về polyme 50cp hoặc hơn bao gồm gồm xanthan, propylen glycol alginat, natri alginat, axit alginic, hydroxypropyl methylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, guar gum, và carboxymetyl xenluloza natri. Polyme sử dụng để tạo màng theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ví dụ, pullulan, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl methylxenluloza, gồm xanthan, pullulan, natri alginat, propylen glycol alginat, povidon, poloxame, rượu polyvinyl, axit alginic, carrageenan, carbome, carboxymetyl xenluloza canxi, carboxymetyl xenluloza natri, gelatin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Do đó, theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất màng hoặc dung dịch tạo

màng bao gồm tadalafil dạng bazơ tự do, polyme gốc vinylpyrrolidon và/hoặc polyme gốc polyetylen glycol làm chất ổn định phân tán, và hydroxypropyl xenluloza, và với hỗn hợp này, các đối tượng của sáng chế có thể đạt được hiệu quả hơn. Tốt hơn nữa là, sáng chế đề xuất màng bao gồm 10% khối lượng đến 30% khối lượng là tadalafil dạng bazơ tự do, 0,2% khối lượng đến 20% khối lượng là polyme gốc vinylpyrrolidon và/hoặc polyme gốc polyetylen glycol làm chất ổn định phân tán, và 20% khối lượng đến 80% khối lượng là hydroxypropyl xenluloza, dựa vào tổng khối lượng màng đã được sấy.

Cũng theo sáng chế, dung dịch tạo màng có thể gồm chất tạo ngọt, mùi thơm, hoặc chất tạo màu.

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do theo đó màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do được tạo ra bằng cách sấy khô dung dịch polyme có tadalafil dạng bazơ tự do phân tán trong đó bằng cách thêm polyme gốc vinylpyrrolidon và/hoặc polyme gốc polyetylen glycol làm chất ổn định phân tán.

Màng theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sấy khô dung dịch polyme trong đó tadalafil dạng bazơ tự do phân tán bằng cách thêm polyme gốc vinylpyrrolidon và/hoặc polyme gốc polyetylen glycol làm chất ổn định phân tán. Tốt hơn nữa là, màng được tạo ra bằng cách sấy khô dung dịch tạo màng chứa polyme được hòa tan theo sáng chế trong đó nước nhiều hơn hoặc bằng 90% khối lượng dung môi được sử dụng và 10% khối lượng đến 30% khối lượng là tadalafil dạng bazơ tự do phân tán sử dụng 0,2% khối lượng đến 20% khối lượng là chất ổn định phân tán dựa vào tổng khối lượng màng đã được sấy, và hàm lượng polyme có thể nằm trong khoảng từ 20% khối lượng đến 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng màng đã sấy. Càng tốt hơn là, màng theo sáng chế ngoài ra có thể gồm chất dẻo hóa, chất hoạt động bề mặt và/hoặc chất ổn định phân tán cũng như polyme gốc vinylpyrrolidon và/hoặc chất ổn định phân tán polyme gốc polyetylen glycol, và tổng hàm lượng polyme gốc vinylpyrrolidon và/hoặc chất ổn định phân tán polyme gốc polyetylen glycol, và chất dẻo hóa, chất hoạt động bề mặt, và/hoặc chất ổn định phân tán có thể nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 90% khối lượng tính theo tổng khối lượng màng đã được sấy.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Theo sáng chế, màng có thể được đề xuất có độ ổn định phân tán của tadalafil dạng bazơ tự do trong màng được tối ưu hóa bằng cách thêm lượng nhỏ polyme gốc polyetylenglycol làm chất ổn định phân tán không có mùi hoặc hương vị đặc biệt mà có thể xuất hiện khi các chất ổn định phân tán khác đã biết trong lĩnh vực được sử dụng, và khả năng xuất hiện hiện tượng kết tụ lại của các hạt tadalafil dạng bazơ tự do là cực thấp, và lượng bọt khí sinh ra có thể giảm đáng kể trong quy trình sản xuất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các phương án thực hiện sáng chế sẽ được mô tả chi tiết nhằm giúp hiểu rõ sáng chế. Tuy nhiên, sáng chế có thể được thể hiện ở các dạng khác nhau và không cần được hiểu là bị giới hạn ở các phương án được nêu dưới đây. Thay vào đó, các phương án này được đề xuất sao cho sáng chế sẽ truyền đạt hoàn toàn phạm vi của sáng chế tới người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

< Điều chế chế phẩm màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do >

Chế phẩm màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do thu được như sau. Chất dẻo hóa, chất phụ gia, chất tạo ngọt, chất hoạt động bề mặt, và chất ổn định phân tán được thêm vào nước tinh khiết, và được khuấy để hòa tan hoặc phân tán trong nước tinh khiết, và tadalafil dạng bazơ tự do được thêm vào. Sau đó, quá trình đồng nhất hóa được tiến hành sử dụng bộ đồng nhất hóa (Ultra turrax T-25, IKA). Polyme được thêm vào, và quá trình đồng nhất hóa được tiến hành sử dụng cùng bộ đồng nhất hóa. Sau đó, khí được loại bỏ khỏi dung dịch tạo màng ở 45°C trong điều kiện chân không, và sau khi làm mát về nhiệt độ phòng, quá trình phủ được tiến hành với chiều dày tối ưu lên màng polyetylen (PE). Sau đó, quá trình sấy khô được tiến hành ở 80°C để tạo chế phẩm màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do.

<Các ví dụ thử nghiệm 1 - 14. So sánh về độ ổn định phân tán dựa vào loại chất ổn định phân tán được thêm vào>

Màng được tạo ra bằng phương pháp giống như phương pháp "điều chế chế phẩm màng chứa tadalafil dạng bazơ tự do" được mô tả ở trên, biến đổi các thành phần được chứa trong màng và hàm lượng của chúng như được thể hiện ở bảng 1 sau

đây, và kết quả đo độ ổn định phân tán của tadalafil dạng bazơ tự do trong màng được thể hiện ở % RSD (relative standard deviation - độ lệch chuẩn tương đối).

% RSD được xác định bằng cách cắt màng khối thu được với kích cỡ và diện tích xác định, và đo việc tadalafil dạng bazơ tự do phân tán đều như thế nào qua việc phân tích hàm lượng tadalafil dạng bazơ tự do được chứa trong từng màng được tạo ra.

[Bảng 1]

	VÍ DỤ ĐỐI CHỨNG			VÍ DỤ										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
TADALAFIL	17,1	17,1	17,1	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7
HYDROXYPROPYL XENULOZA	43,0	60,2	53,0	51,8	51,8	51,8	51,8	51,8	51,8	51,8	51,8	51,8	51,8	51,8
POLYETYLEN GLYCOL				2,5										
POLYETYLEN OXIT					2,5									
POLYVINYLPIRROLIDON (POVIDON)						2,5								
COPOLYME RƯỢU POLYVINYL - POLYETYLENGLYCOL							2,5							
HYDROXYETYL XENULOZA								2,5						
HYDROXYETYL METHYL XENULOZA									2,5					
ĐẦU THẦU DẦU POLYOXYETYLEN										2,5				
POLYOXYETYLEN STEARAT											2,5			
TRIETYL XITRAT												2,5		
COPOLYME VINYLPIRROLIDON - VINYL AXETAT													2,5	
POLYOXYETYLENALKYLETE														
GLYXERIN	11,2	11,2	11,2	10,9	10,9	10,9	10,9	10,9	10,9	10,9	10,9	10,9	10,9	10,9
TITAN OXIT	21,9	9,7	13,1	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3
SUCRALOZA	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
POLYSORBAT 80	5,8	0,8	4,5	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
TỔNG	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
HÀM LƯỢNG %RSD	3,9	4,3	4,5	0,5	3,9	0,9	0,9	3,7	3,2	2,9	3,2	2,9	1,1	4,0
DUNG MÔI	đến 100%													

Kết quả là, như có thể thấy ở bảng 1 trên đây, khi polyme gốc polyetylenglycol được bao gồm làm chất ổn định phân tán, có độ ổn định phân tán tốt, và khi polyetylen glycol được sử dụng làm chất ổn định phân tán (ví dụ 4), % RSD được tìm thấy là 0,5, và khi copolyme rượu polyvinyl - polyetylen glycol được sử dụng làm chất ổn định phân tán (ví dụ 7), % RSD được tìm thấy là 0,9. Khi polyme gốc vinylpyrrolidon cũng được sử dụng làm chất ổn định phân tán, có độ ổn định phân tán tốt, và khi polyvinylpyrrolidon được sử dụng làm chất ổn định phân tán (ví dụ 6), % RSD được tìm thấy là 0,9, và khi copolyme vinylpyrrolidon-vinyl axetat được sử dụng làm chất ổn định phân tán (ví dụ 13), % RSD được tìm thấy là 1,1. Các kết quả này thể hiện % RSD thấp hơn đáng kể trường hợp mà chất ổn định phân tán không được chứa (tức là, các ví dụ đối chứng 1 - 3) và trường hợp mà các hợp chất khác polyme gốc polyetylenglycol hoặc polyme gốc vinylpyrrolidon được bao gồm làm chất ổn định phân tán (tức là, các ví dụ 5, 8 - 12, 14). Vì vậy, khi polyme gốc polyetylenglycol hoặc polyme gốc vinylpyrrolidon được sử dụng làm chất ổn định phân tán, dẫn đến sự phân tán ổn định của tadalafil dạng bazơ tự do trong màng và kết quả là độ ổn định tốt, từ đó được kỳ vọng rằng sẽ không xuất hiện sự tách lớp hoặc hiện tượng kết tụ lại tăng dần.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Theo sáng chế, màng có thể được tối ưu hóa độ ổn định phân tán của tadalafil dạng bazơ tự do trong màng bằng cách thêm một lượng nhỏ polyme gốc polyetylenglycol làm chất ổn định phân tán mà không có mùi hoặc hương vị đặc biệt có thể xuất hiện khi các chất ổn định phân tán khác đã biết trong lĩnh vực được sử dụng, và khả năng xuất hiện hiện tượng kết tụ lại của các hạt tadalafil dạng bazơ tự do là cực thấp, và lượng bọt khí sinh ra có thể giảm đáng kể trong quy trình sản xuất.

Yêu cầu bảo hộ

1. Màng chứa tadalafil ở dạng bazơ tự do, trong đó chế phẩm màng chứa tadalafil ở dạng bazơ tự do làm hoạt chất chứa:

- tadalafil;
- hydroxypropyl xenluloza làm polyme tạo màng; và
- polyme gốc polyetylen glycol, polyme gốc vinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng làm chất ổn định phân tán,

trong đó:

- chất ổn định phân tán này nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 20% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của màng đã được sấy;

- polyme gốc polyetylen glycol là polyetylen glycol hoặc copolyme rượu polyvinyl - polyetylen glycol, và polyme gốc vinylpyrrolidon là polyvinylpyrrolidon hoặc copolyme vinylpyrrolidon-vinyl axetat; và

- 2% khối lượng hoặc ít hơn của tổng tadalafil ở dạng bazơ tự do được hòa tan.

2. Màng chứa tadalafil ở dạng bazơ tự do theo điểm 1, trong đó polyetylen glycol có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 200 g/mol đến 10000 g/mol.

3. Dung dịch tạo màng chứa tadalafil ở dạng bazơ tự do, chứa:

- tadalafil ở dạng bazơ tự do làm hoạt chất;
- hydroxypropyl xenluloza làm polyme tạo màng; và
- polyme gốc polyetylen glycol, polyme gốc vinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng làm chất ổn định phân tán,

trong đó:

- chất ổn định phân tán này nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 20%

khối lượng dựa trên tổng khối lượng của màng đã được sấy;

- polyme gốc polyetylenglycol là polyetylen glycol hoặc copolyme rượu polyvinyl - polyetylen glycol, và polyme gốc vinylpyrrolidon là polyvinylpyrrolidon hoặc copolyme vinylpyrrolidon-vinyl axetat; và

- 2% khối lượng hoặc ít hơn của tổng tadalafil ở dạng bazơ tự do được hòa tan.

4. Dung dịch tạo màng chứa tadalafil ở dạng bazơ tự do theo điểm 3, trong đó 90% hoặc hơn của dung dịch tạo màng này là nước.

5. Phương pháp sản xuất màng chứa tadalafil ở dạng bazơ tự do, phương pháp này bao gồm:

- chuẩn bị dung dịch polyme với tadalafil ở dạng bazơ tự do, polyme tạo màng, và chất ổn định phân tán;

- trộn hoặc đồng nhất hóa dung dịch polyme này; và

- sấy dung dịch polyme này trong đó tadalafil ở dạng bazơ tự do được phân tán,

trong đó:

- 2% khối lượng hoặc ít hơn của tổng tadalafil ở dạng bazơ tự do được hòa tan;

- chất ổn định phân tán được chọn từ polyme gốc polyetylenglycol, polyme gốc vinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng;

- polyme gốc polyetylenglycol là polyetylen glycol hoặc copolyme rượu polyvinyl - polyetylen glycol, và polyme gốc vinylpyrrolidon là polyvinylpyrrolidon hoặc copolyme vinylpyrrolidon-vinyl axetat;

- polyme tạo màng chứa hydroxypropyl xenluloza; và

- chất ổn định phân tán nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 20% khối

lượng dựa trên tổng khối lượng của màng đã được sấy.

6. Phương pháp sản xuất màng chứa tadalafil ở dạng bazơ tự do theo điểm 5, trong đó 90% khối lượng hoặc hơn của dung môi được sử dụng trong việc sản xuất màng là nước.