



(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)



1-0030563

(51)⁷ A61K 31/616; A61K 47/12; A61K 47/32; A61K 47/38; A61P 9/12; A61P 1/04; A61P 29/00; A61P 7/02; A61P 9/00; A61K 31/4439; A61K 9/30 (13) B

(21) 1-2018-00743

(22) 28/07/2016

(86) PCT/JP2016/072109 28/07/2016

(87) WO 2017/018473 A1 02/02/2017

(30) 2015-151336 30/07/2015 JP

(45) 25/12/2021 405

(43) 25/05/2018 362A

(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan

(72) MAEDA, Arisa (JP); SUGIYAMA, Yuichi (JP); UCHIYAMA, Yoshihiro (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) VIÊN NÉN VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VIÊN NÉN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén có tính ổn định cao của các thành phần hoạt tính (chất ngăn chặn axit cạnh tranh kali và axit axetylsalixylic) và thể hiện các tác dụng dược lý của các thành phần hoạt tính một cách ổn định và nhanh chóng sau khi sử dụng.

Sáng chế đề cập đến viên nén chứa lõi bên trong và lớp bên ngoài, trong khi lõi bên trong là viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic, và lớp bên ngoài chứa chất ngăn chặn axit cạnh tranh kali không có lớp phủ ruột. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất viên nén nêu trên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén chứa chất ngăn chặn axit cạnh tranh kali (sau đây được gọi tắt là “P-CAB”) và axit axetylsalixylic làm các thành phần hoạt tính. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến viên nén có tính ổn định của các thành phần hoạt tính nêu trên tốt hơn, và thể hiện các tác dụng dược lý một cách ổn định và nhanh chóng sau khi sử dụng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đôi khi thấy rằng axit axetylsalixylic liều lượng thấp được sử dụng để ngăn chặn chứng huyết khối và/hoặc chứng nghẽn mạch (điều trị kháng tiểu bản) trong các bệnh về mạch não và bệnh về hệ tuần hoàn gây ra bệnh loét dạ dày hoặc bệnh loét tá tràng. Do việc ngừng sử dụng axit axetylsalixylic có thể dẫn đến chứng huyết khối và/hoặc chứng nghẽn mạch, nên điều này được coi là quan trọng khi tiếp tục sử dụng axit axetylsalixylic liều lượng thấp trong khi ngăn chặn sự khởi phát của bệnh loét.

Trong khi axit axetylsalixylic cũng được biết đến như là thuốc chống viêm không steroid (NSAID), và được sử dụng chủ yếu để điều trị cơn đau, cơn sốt và chứng viêm, thuốc chống viêm không steroid có thể gây ra bệnh loét dạ dày hoặc bệnh loét tá tràng. Cụ thể, trong điều trị viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp và bệnh tương tự, việc ngừng sử dụng thuốc chống viêm không steroid có thể gặp khó khăn, do ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống (QOL). Do đó, điều này được coi là quan trọng khi tiếp tục sử dụng thuốc chống viêm không steroid trong khi ngăn chặn sự khởi đầu của bệnh loét.

Mặt khác, do các chất ức chế bơm proton của hợp chất benzimidazol như lansoprazol, omeprazol và chất tương tự (sau đây được gọi tắt là “PPI”) có hoạt động ức chế sự tiết axit dạ dày, hoạt động bảo vệ niêm mạc dạ dày và bệnh tương tự, và do đó, được sử dụng một cách rộng rãi làm các thuốc điều trị bệnh loét cơ quan tiêu hóa và bệnh tương tự. Trong những năm gần đây, các chất ngăn chặn axit cạnh tranh kali đã được chú ý đến như các thuốc mà ngăn chặn một cách hiệu quả

sự tiết axit dạ dày, và cải thiện tính không ổn định dưới các điều kiện axit, nhiều tác dụng khác nhau dựa vào các sự chuyển hóa enzym đa hình và sự tương tác giữa các thuốc, mà là các vấn đề về chất ức chế bơm proton đã biết. Cụ thể, đối với các được phẩm vonoprazan, ở Nhật Bản, hiệu quả của “sự ức chế tái phát bệnh loét dạ dày hoặc bệnh loét tá tràng bằng cách sử dụng axit axetylsalixylic liều lượng thấp” và “sự ngăn chặn tái phát bệnh loét dạ dày hoặc bệnh loét tá tràng bằng cách sử dụng thuốc chống viêm không steroid” được chấp nhận và các tác dụng lâm sàng đã được chứng minh là ngăn chặn được sự khởi phát bệnh loét dạ dày hoặc bệnh loét tá tràng bằng cách sử dụng axit axetylsalixylic.

Tài liệu sáng chế 1 (WO 97/25064) mô tả dạng được phẩm dùng qua đường miệng chứa chất ức chế bơm proton dễ bị ảnh hưởng bởi axit được bảo vệ với lớp phủ tan trong ruột, ít nhất là một loại thuốc chống viêm không steroid, và tá được được dùng nếu muốn, mà khác biệt bởi dạng đơn vị liều dùng cố định.

Tài liệu sáng chế 2 (WO 2007/064274) mô tả dạng được phẩm dùng qua đường miệng chứa các thành phần hoạt tính là chất ức chế bơm proton dễ bị ảnh hưởng bởi axit cùng với axit axetyl salixylic hoặc dẫn xuất của nó và còn có tá được được dùng tùy ý, mà khác biệt ở chỗ dạng liều dùng là dạng liều dùng kết hợp cố định dùng qua đường miệng chứa nhóm các đơn vị vật lý riêng biệt chứa chất ức chế bơm proton dễ bị ảnh hưởng bởi axit và một hoặc nhiều các đơn vị vật lý riêng biệt khác chứa axit axetyl salixylic hoặc dẫn xuất của nó, và trong đó ít nhất chất ức chế bơm proton được bảo vệ bởi lớp phủ tan trong ruột.

Tài liệu sáng chế 3 (WO 2005/076987) mô tả được phẩm chứa: (a) lượng trị liệu hữu hiệu của ít nhất một chất ức chế bơm proton không bền trong axit; (b) ít nhất một chất đệm với lượng đủ để làm tăng độ pH của dịch dạ dày đến độ pH mà ngăn chặn sự suy thoái axit của ít nhất một số chất ức chế bơm proton trong dịch dạ dày; và (c) lượng hữu hiệu của ít nhất một thuốc chống viêm không steroid.

Tài liệu sáng chế 4 (WO 2002/098352) mô tả được phẩm dạng liều đơn phù hợp để dùng qua đường miệng cho bệnh nhân, chứa: (a) chất ức chế axit có mặt với lượng hữu hiệu để làm tăng độ pH dạ dày của bệnh nhân đến ít nhất là 3,5 khi sử dụng một hoặc nhiều dạng liều đơn nêu trên; (b) thuốc chống viêm không

steroit với lượng hữu hiệu để làm giảm hoặc loại bỏ cơn đau hoặc chứng viêm của bệnh nhân khi sử dụng một hoặc nhiều dạng liều đơn nêu trên; và trong đó dạng liều đơn nêu trên tạo ra sự giải phóng phối hợp của chất ức chế axit nêu trên sau khi dùng thuốc chống viêm không steroit nêu trên, tức là, chất ức chế axit được giải phóng sớm hơn, độ pH trong dạ dày được tăng lên ít nhất là 3,5 và thuốc chống viêm không steroit được bao phủ bởi lớp phủ tan trong ruột được giải phóng.

Tài liệu sáng chế 5 (WO 2013/081177) mô tả viên nén được phủ khô có lõi bên trong và lớp bên ngoài, trong khi lõi bên trong là viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic và lớp bên ngoài là hạt mịn trong ruột chứa chất ức chế bơm proton.

Ngoài ra, vonoprazan và axit axetylsalixylic đã có sẵn trên thị trường dưới dạng thuốc đơn lẻ. Tuy nhiên, các viên nén chứa cả hai P-CAB như vonoprazan và chất tương tự và axit axetylsalixylic là chưa được biết đến.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 97/25064

Tài liệu sáng chế 2: WO 2007/064274

Tài liệu sáng chế 3: WO 2005/076987

Tài liệu sáng chế 4: WO 2002/098352

Tài liệu sáng chế 5: WO 2013/081177

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Trên quan điểm về sự hữu ích lâm sàng cao, dược phẩm chứa cả hai P-CAB và axit axetylsalixylic làm các thành phần hoạt tính (thuốc kết hợp, còn được gọi là thuốc đa hợp) được đề xuất. Tuy nhiên, việc sử dụng thực tế của dược phẩm chứa nhiều thành phần hoạt tính không dễ khi so sánh với các dược phẩm chứa thành phần hoạt tính duy nhất. Ví dụ, thành phần của dược phẩm cần được kiểm soát sao cho tỷ lệ hòa tan của thành phần hoạt tính được tối ưu hóa khi sử dụng

được phẩm trong thực tế, do tỷ lệ hòa tan của thành phần hoạt tính từ được phẩm có thể ảnh hưởng đến vấn đề hiệu quả theo thời gian sau khi sử dụng. Tuy nhiên, trong trường hợp của thuốc kết hợp, tỷ lệ hòa tan của mỗi thành phần hoạt tính cần được tối ưu hóa, và khó thu được được phẩm như vậy. Ngoài ra, cần ngăn chặn các tác dụng phụ được gây ra bởi sự tương tác của nhiều thành phần hoạt tính có trong thuốc kết hợp, ví dụ, sự suy thoái của sự bảo quản hoặc tính ổn định hóa học (sự phân hủy qua thời gian và sự giảm hoạt tính của các thành phần hoạt tính và chất tương tự), sự giảm tính ổn định hòa tan (sự thay đổi của mẫu hòa tan thành phần hoạt tính qua thời gian và tương tự) và tác dụng phụ tương tự.

Ngoài ra, sự phát triển viên nén mà có thể được thực hiện dễ dàng trong khi duy trì sự thuận tiện trong quá trình xử lý, là các ưu điểm của viên nén, được mong muốn cùng với sự lão hóa của dân số và/hoặc sự thay đổi môi trường sống.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng để nỗ lực giải quyết các vấn đề nêu trên và phát hiện ra rằng viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic làm lõi bên trong và chứa P-CAB trong lớp bên ngoài của nó thể hiện tính ổn định cao của các thành phần hoạt tính (axit axetylsalixylic và P-CAB), và các tác dụng dược lý của các thành phần hoạt tính được thể hiện một cách ổn định và nhanh chóng sau khi sử dụng, dẫn đến hoàn thành sáng chế.

Tức là, sáng chế đề xuất như sau:

- [1] Viên nén chứa lõi bên trong và lớp bên ngoài, trong khi lõi bên trong là viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic, và lớp bên ngoài chứa chất ngăn chặn axit cạnh tranh kali không có lớp phủ ruột,
- [2] Viên nén theo mục [1], trong đó chất ngăn chặn axit cạnh tranh kali là 1-[5-(2-flophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrol-3-yl]-N-metylmethanamin (vonoprazan) hoặc muối của nó,
- [3] Viên nén theo mục [1], trong đó hàm lượng axit axetylsalixylic là từ 70mg đến 120mg trên một viên nén,
- [4] Viên nén theo mục [1], trong đó viên nén này bao gồm lớp trung gian ở giữa lõi

bên trong và lớp bên ngoài,

[5] Viên nén theo mục [4], trong đó lớp trung gian chứa polyme tan trong nước,

[6] Viên nén theo mục [5], trong đó polyme tan trong nước là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylxenluloza, rượu (poly)vinyl và hydroxypropylmetylxenluloza,

[7] Viên nén theo mục [1], trong đó lớp bên ngoài còn chứa axit hữu cơ,

[8] Viên nén theo mục [7], trong đó axit hữu cơ là axit fumaric,

[9] Viên nén theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] còn chứa lớp phủ ở phía bên ngoài của lớp bên ngoài,

[10] Viên nén theo mục [9], trong đó lớp phủ chứa polyme tan trong nước,

[11] Viên nén theo mục [10], trong đó polyme tan trong nước là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylxenluloza, rượu (poly)vinyl và hydroxypropylmetylxenluloza,

[12] Viên nén theo mục [1], trong đó lớp phủ tan trong ruột ở lõi bên trong chứa copolyme LD của axit metacrylic và copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat,

[13] Viên nén theo mục [12], trong đó tỷ lệ hàm lượng của copolyme LD của axit metacrylic và copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat (copolyme LD của axit metacrylic:copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat) là 85:15 đến 95:5 theo tỷ lệ trọng lượng, và

[14] Phương pháp sản xuất viên nén theo điểm [1] bao gồm bước phun dung dịch hoặc dịch huyền phù chứa chất ngăn chặn axit cạnh tranh kali lên viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic (khi viên nén được phủ tan trong ruột nêu trên còn chứa lớp trung gian, viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic và sau khi phủ lớp trung gian).

Hiệu quả của sáng chế

Do viên nén của sáng chế chứa (1) P-CAB có tác dụng ngăn chặn sự tiết axit mạnh và (2) axit axetylsalixylic hữu ích làm thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh về mạch não và bệnh về hệ tuần hoàn, ví dụ, chất ức chế chứng huyết

khối và/hoặc chứng nghẽn mạch đối với chứng đau thắt ngực (chứng đau thắt ngực ổn định mãn tính, chứng đau thắt ngực không ổn định), chứng nhồi máu cơ tim; thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng rối loạn mạch máu não do thiếu máu cục bộ (chứng đột quỵ do thiếu máu tạm thời (TIA), chứng nhồi máu não); chất ức chế chứng huyết khối và/hoặc chứng nghẽn mạch sử dụng sau phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (CABG) hoặc nong động mạch vành dưới da (PTCA); hoặc thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh Kawasaki (bao gồm di chứng tim mạch do bệnh Kawasaki), viên nén theo sáng chế có thể được sử dụng theo mục đích điều trị bệnh loét dạ dày hoặc bệnh loét tá tràng hoặc ngăn chặn sự khởi phát của các bệnh này, trong khi tiếp tục sử dụng axit axetylsalixylic.

Ngoài ra, do axit axetylsalixylic có thể cũng được sử dụng như một loại thuốc chống viêm không steroid chủ yếu để điều trị cơn đau, cơn sốt và chứng viêm, viên nén theo sáng chế có thể được sử dụng theo mục đích điều trị bệnh loét dạ dày hoặc bệnh loét tá tràng hoặc ngăn chặn sự khởi phát của các bệnh này, trong khi tiếp tục sử dụng thuốc chống viêm không steroid.

Viên nén theo sáng chế có thể được dùng dễ dàng trong khi duy trì sự thuận tiện trong quá trình xử lý.

Ngoài ra, viên nén theo sáng chế ưu việt hơn về tính ổn định bảo quản và tính hòa tan của các thành phần hoạt tính (axit axetylsalixylic và P-CAB), và tác dụng dược lý của thành phần hoạt tính được thể hiện một cách ổn định và nhanh chóng sau khi sử dụng viên nén theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết như sau.

Viên nén theo sáng chế có lõi bên trong và lớp bên ngoài và khác biệt ở chỗ lõi bên trong là “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic” và lớp bên ngoài chứa “P-CAB không có lớp phủ tan trong ruột”.

(1) “Viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic”

“Viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic” trong viên nén theo sáng chế chứa 1) axit axetylsalixylic, 2) chất phụ gia được bổ sung tùy ý, và 3)

thành phần phủ tan trong ruột và tạo thành lõi bên trong của viên nén.

“Viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic” có thể được tạo ra bằng cách trộn 1) axit axetylsalixylic và 2) chất phụ gia được bổ sung tùy ý và nén hỗn hợp để tạo ra “lõi viên nén chứa axit axetylsalixylic”, và phủ lõi này với 3) thành phần phủ tan trong ruột.

Axit axetylsalixylic có thể được tạo ra bởi phương pháp sản xuất đã biết, ví dụ, bằng cách cho phenol phản ứng với cacbon dioxit và natri hydroxit dưới nhiệt độ cao và áp suất cao để tạo ra muối dinatri của axit salixylic, trung hòa hỗn hợp với axit sulfuric loãng, cho hỗn hợp phản ứng với anhydrit axetic để axetyl hóa và tương tự và được sử dụng. Ngoài ra, các sản phẩm được tạo ra bởi mỗi công ty khác cũng có thể được sử dụng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “phủ” không bị giới hạn ở việc bao phủ toàn bộ bề mặt của đối tượng cần được phủ (lõi viên nén chứa axit axetylsalixylic). Nó cũng có nghĩa là không chỉ phủ một phần, phủ khi đối tượng cần được phủ hấp phụ hoặc hấp thu thành phần phủ tan trong ruột hoặc phủ lõi viên nén lõi bên trong, mà còn phủ thành phần hoạt tính đơn của axit axetylsalixylic hoặc các hạt mịn hoặc các hạt chứa chất tương tự để tạo ra viên nén được phủ tan trong ruột.

Hàm lượng axit axetylsalixylic trong viên nén theo sáng chế thường nằm trong khoảng 70mg đến khoảng 400mg trên một viên nén. Để làm thuốc chống viêm không steroid, hàm lượng axit axetylsalixylic trong viên nén theo sáng chế thường nằm trong khoảng 250mg đến khoảng 400mg trên một viên nén khi chủ yếu nhằm điều trị cơn đau, cơn sốt hoặc chứng viêm.

Mặt khác, khi chủ yếu nhằm ngăn chặn chứng huyết khối và/hoặc chứng nghẽn mạch (điều trị kháng tiểu bản) và bệnh tương tự ở các bệnh về mạch não và các bệnh về hệ tuần hoàn, hàm lượng axit axetylsalixylic trong viên nén theo sáng chế thường nằm trong khoảng 70mg đến 120mg (tốt hơn là khoảng 100mg) trên một viên nén.

Ngoài ra, hàm lượng axit axetylsalixylic thường nằm trong khoảng 10% đến khoảng 60% trọng lượng so với tổng lượng của viên nén theo sáng chế (ví dụ, viên nén sau cùng chứa lớp bên ngoài và tương tự).

Để làm “chất phụ gia được bổ sung tùy ý” nêu trên, tá dược, chất phân rã, chất hóa lỏng, chất kết dính, chất hoạt động bề mặt, chất bôi trơn và chất tương tự được sử dụng.

Các ví dụ về “tá dược” nêu trên bao gồm lactoza, sucroza, D-manitol, tinh bột, tinh bột ngô, xenluloza tinh thể, axit silixic khan nhẹ và chất tương tự. Một loại trong số các tá dược này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại của nó có thể được sử dụng trong kết hợp. Hàm lượng “tá dược” thường nằm trong khoảng từ 5 đến 30% trọng lượng, khoảng ưu tiên là từ 10 đến 20% trọng lượng, so với tổng lượng của “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic”.

Các ví dụ về “chất phân rã” nêu trên bao gồm carmeloza, croscarnel, carmeloza, xenluloza tinh thể, tinh bột biến tính, gelatin, hydroxypropylxenluloza được thế thấp và chất tương tự. Một loại trong số đó có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại của nó có thể được sử dụng trong kết hợp. Cụ thể, từ khía cạnh về đặc tính phân rã của viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic và sự cải thiện tính ổn định của axit axetylsalixylic, carmeloza là được ưu tiên sử dụng. Hàm lượng “chất phân rã” thường nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 20% trọng lượng, khoảng ưu tiên là từ khoảng 1 đến khoảng 10% trọng lượng, so với tổng lượng của “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic”.

Các ví dụ về “chất hóa lỏng” nêu trên bao gồm axit silixic khan nhẹ, silic dioxit được hydrat hóa, bột talc, axit stearic và chất tương tự. Một loại trong số đó có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại của nó có thể được sử dụng trong kết hợp. Hàm lượng “chất hóa lỏng” thường nằm trong khoảng từ 0 đến 10% trọng lượng so với tổng lượng của “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic”.

Các ví dụ về “chất kết dính” nêu trên bao gồm hydroxypropylxenluloza, tinh bột ngô, hydroxypropylmetylxenluloza, xenluloza tinh thể, tinh bột biến tính, polyvinylpyrrolidon, bột gôm arabic, gelatin, pululan, hydroxypropylxenluloza được thế thấp và chất tương tự. Một loại trong số đó có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại của nó có thể được sử dụng trong kết hợp. Hàm lượng

“chất kết dính” thường nằm trong khoảng từ 0 đến khoảng 10% trọng lượng so với tổng lượng của “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic”.

Các ví dụ về “chất hoạt động bề mặt” nêu trên bao gồm natri lauryl sulfat, polyoxyetylen-polyoxypropylen-glycol, polysorbat 80 và chất tương tự. Một loại trong số đó có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại của nó có thể được sử dụng trong kết hợp.

Các ví dụ về “chất bôi trơn” nêu trên bao gồm dầu được hydro hóa, natri lauryl sulfat, axit stearic, polysorbat 80 và chất tương tự. Một loại trong số đó có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại của nó có thể được sử dụng trong kết hợp.

Ở đây, do các chất bôi trơn như axit stearic, magiê stearat, canxi stearat, natri stearyl fumarat và chất tương tự thể hiện tính tương thích kém với axit axetylsalixylic, lõi viên nén lõi bên trong của viên nén theo sáng chế mà ưu tiên là không chứa các chất bôi trơn nêu trên như axit stearic, magiê stearat và chất tương tự.

Để làm chất phụ gia nêu trên, tá dược, chất phân rã, chất kết dính và chất tương tự được ưu tiên để sử dụng.

Quy trình trộn axit axetylsalixylic và chất phụ gia được thực hiện đồng nhất bằng cách sử dụng bột axit axetylsalixylic, hoặc sản phẩm trộn từ trước của axit axetylsalixylic và tá dược (ví dụ, sản phẩm hạt nghiền khô của axit axetylsalixylic và tinh bột ngô (axit axetylsalixylic : tinh bột ngô = 90:10 (tỷ lệ trọng lượng))). Để tránh sự cố khi nén và độ chảy kém, có mong đợi rằng trộn đồng nhất sản phẩm hạt nghiền axit axetylsalixylic có kích cỡ hạt lớn và độ chảy ưu việt hơn so với các chất phụ gia khác và viên nén tương tự để tạo ra lõi viên nén chứa axit axetylsalixylic.

“Quy trình trộn” của axit axetylsalixylic và chất phụ gia được thực hiện bằng phương pháp trộn thường được sử dụng, ví dụ, trộn, nhào, nghiền hạt và tương tự. “Quy trình trộn” được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị như máy nghiền hạt đứng VG10 (được sản xuất bởi POWREX), máy nhào phổ thông (được sản xuất bởi HATA TEKKOSHO CO., LTD.), máy nghiền hạt tăng sôi LAB-1,

FD-3S, FD-WSG-60 (được sản xuất bởi POWREX), máy trộn loại V, máy nhào trộn và thiết bị tương tự.

“Quy trình nén” được thực hiện bằng cách nén từng viên đơn lẻ sử dụng Autograph (được sản xuất bởi Shimadzu Corporation) và thiết bị tương tự, hoặc máy nén xoay (được sản xuất bởi Kikusui Seisakusho Ltd., hoặc được sản xuất bởi HATA TEKKOSHO CO., LTD.) và thiết bị tương tự.

Để làm “thành phần phủ tan trong ruột” để phủ “lõi viên nén chứa axit axetylsalixylic”, các nền polyme trong ruột phân tán trong nước như xenluloza axetat phtalat (CAP (tên thương mại; Aquateric được sản xuất bởi FMC) và chất tương tự), hydroxypropylmetylxenlulozaphtalat (HP-55 (tên thương mại; được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) và chất tương tự), hydroxymetylxenlulozaaxetatsucxinat, copolyme của axit metacrylic (ví dụ, copolyme LD của axit metacrylic (Eudragit L30D-55 (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik), Kollicoat MAE30DP (tên thương mại; được sản xuất bởi BASF), POLYQUID PA30 (tên thương mại; được sản xuất bởi Sanyo Chemical Industries, Ltd.) và chất tương tự) và chất tương tự), cacboxymetyletyloxenluloza, sen-lắc và chất tương tự; chất đệm có tác dụng lâu dài như copolyme metacrylat (ví dụ, copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat (Eudragit NE30D (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik) và chất tương tự), copolyme aminoalkylmetacrylat RS (Eudragit RL30D (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik), Eudragit RS30D (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik) và chất tương tự) và chất tương tự) và chất tương tự; các polyme tan trong nước như polyme tan trong nước tan trong etanol (ví dụ, dẫn xuất xenluloza như hydroxypropylxenluloza (sau đây đôi khi được gọi là HPC) và chất tương tự, polyvinylpyrrolidon và chất tương tự), polyme tan trong nước nhưng không tan trong etanol (ví dụ, dẫn xuất xenluloza như hydroxypropylmetylxenluloza (sau đây đôi khi được gọi là HPMC), metyloxenluloza, natri carmelloza và chất tương tự, natri polyacrylat, rượu (poly)vinyl, natri alginat, gôm gù và chất tương tự) và chất tương tự; các chất làm mềm dẻo như trietyl xitrat, polyetylen glycol, monoglyxerit được axetylat hóa, triaxetin, dầu thầu dầu và chất tương tự, và chất tương tự được sử dụng. Một loại trong số đó có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại của nó có thể được

sử dụng trong kết hợp.

Để làm “nền polyme đường ruột phân tán nước” nêu trên, copolyme của axit metacrylic như copolyme LD của axit metacrylic và chất tương tự được ưu tiên. Hàm lượng “nền polyme đường ruột phân tán nước” thường nằm trong khoảng từ 3 đến 20% trọng lượng so với tổng lượng của “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic”.

Để làm “chất đệm có tác dụng lâu dài” nêu trên, copolyme metacrylat như copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat và chất tương tự được ưu tiên. Hàm lượng “chất đệm có tác dụng lâu dài” thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,3 đến khoảng 1,0% trọng lượng so với tổng lượng của “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic”. Hàm lượng “chất đệm có tác dụng lâu dài” thường nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 30 phần trọng lượng, khoảng ưu tiên là khoảng 5 đến khoảng 15 phần trọng lượng, trên 100 phần trọng lượng của nền polyme tan trong ruột phân tán trong nước.

Để làm “chất làm mềm dẻo” nêu trên, trietyl xitrat và chất tương tự được ưu tiên. Hàm lượng “chất làm mềm dẻo” thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 3,0% trọng lượng so với tổng lượng của “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic”. Hàm lượng “chất làm mềm dẻo” được ưu tiên nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến khoảng 30 phần trọng lượng trên 100 phần trọng lượng của nền polyme tan trong ruột phân tán trong nước.

Để làm thành phần phủ tan trong ruột tạo thành lớp phủ tan trong ruột của “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic”, chất phủ chứa nền polyme tan trong ruột phân tán trong nước và chất đệm có tác dụng lâu dài là được ưu tiên để sử dụng. Cụ thể, chất phủ của hỗn hợp của copolyme axit metacrylic như copolyme axit metacrylic LD và chất tương tự, và copolyme metacrylat như copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat và chất tương tự tại tỷ lệ nhất định được mong muốn sử dụng.

Ví dụ, tỷ lệ chứa được ưu tiên của copolyme axit metacrylic như copolyme LD của axit metacrylic và chất tương tự, và copolyme metacrylat như copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat và chất tương tự (copolyme của axit metacrylic (cụ

thể là copolyme LD của axit metacrylic) : copolyme metacrylat (cụ thể là copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat)) được ưu tiên nằm trong khoảng từ khoảng 85:15 đến khoảng 95:5, cụ thể là khoảng 9:1, theo tỷ lệ trọng lượng.

“Thành phần phủ tan trong ruột” nêu trên có thể chứa nhiều chất phụ gia khác nhau như chất hoạt động bề mặt, chất bôi trơn, chất điều chỉnh độ pH và chất tương tự khác ngoài nền polyme tan trong ruột phân tán trong nước nêu trên, chất đệm có tác dụng lâu dài, polyme tan trong nước và chất làm mềm dẻo.

Các ví dụ về “chất hoạt động bề mặt” nêu trên bao gồm polysorbat (ví dụ, polysorbat 80), copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen, natri lauryl sulfat và chất tương tự, được ưu tiên là polysorbat và natri lauryl sulfat. Hàm lượng “chất hoạt động bề mặt” thường nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 5% trọng lượng so với tổng lượng của thành phần phủ tan trong ruột.

Các ví dụ về “chất bôi trơn” nêu trên bao gồm bột talc, glyxerol monostearat và chất tương tự, được ưu tiên là glyxerol monostearat. Hàm lượng “chất bôi trơn” thường nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 30% trọng lượng so với tổng lượng của các thành phần phủ tan trong ruột.

Các ví dụ về “chất điều chỉnh độ pH” nêu trên bao gồm xitric anhydrit. Hàm lượng “chất điều chỉnh độ pH” thường nằm trong khoảng từ 0 đến khoảng 2% trọng lượng so với tổng lượng của các thành phần phủ tan trong ruột.

Tỷ lệ thành phần phủ tan trong ruột so với “lõi viên nén chứa axit axetylsalixylic” có thể được chọn nằm trong phạm vi có thể kiểm soát độ kháng axit của axit axetylsalixylic và đặc tính hòa tan. Ví dụ, thường nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến khoảng 30 phần trọng lượng, khoảng ưu tiên là từ khoảng 5 đến khoảng 20 phần trọng lượng, trên 100 phần trọng lượng của lõi viên nén nêu trên.

“Lớp phủ ruột” được tạo thành trên “lõi viên nén chứa axit axetylsalixylic” có thể được tạo thành với nhiều lớp, và sự kết hợp nhiều lớp phủ khác ngoài lớp phủ tan trong ruột như lớp phủ để phủ lót và tương tự có thể được chọn một cách thích hợp khi cần.

“Viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic” nêu trên có

thể được tạo ra bằng cách phủ “lõi viên nén chứa axit axetylsalixylic” với “thành phần phủ tan trong ruột” bởi phương pháp phủ đã biết.

Trong khi phương pháp phủ nêu trên không bị giới hạn cụ thể, ví dụ, có thể được thực hiện bằng cách phun dung dịch phủ chứa các thành phần phủ tan trong ruột trên lõi viên nén bằng cách sử dụng máy phủ như máy phủ màng và thiết bị tương tự.

Để làm dung dịch phủ nêu trên để phủ trong ruột, ví dụ, hỗn hợp của các thành phần phủ tan trong ruột như nền polyme tan trong ruột phân tán trong nước nêu trên, chất đệm có tác dụng lâu dài, polyme tan trong nước, chất làm mềm dẻo, chất hoạt động bề mặt, chất bôi trơn, chất điều chỉnh độ pH và chất tương tự được sử dụng. Hỗn hợp có thể là dung dịch hoặc chất làm phân tán, và có thể được điều chế bằng cách sử dụng nước hoặc dung môi hữu cơ như etanol và chất tương tự, hoặc dung dịch trộn của chúng. Nồng độ của các thành phần polyme như nền polyme tan trong ruột phân tán trong nước, chất đệm có tác dụng lâu dài và polyme tan trong nước và chất tương tự trong hỗn hợp thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 50% trọng lượng, khoảng ưu tiên là từ khoảng 5 đến khoảng 30% trọng lượng.

Ngoài ra, viên nén theo sáng chế tùy chọn có lớp trung gian giữa lõi bên trong và lớp bên ngoài. “Lớp trung gian” là lớp phủ được tạo thành khi cần ở bên ngoài của lớp phủ tan trong ruột của “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic” lõi bên trong.

Trong viên nén theo sáng chế, lớp trung gian nêu trên chứa polyme tan trong nước.

Các ví dụ về “polyme tan trong nước” có trong lớp trung gian bao gồm polyme tan trong nước tan trong etanol (ví dụ, dẫn xuất xenluloza như hydroxypropylxenluloza (HPC) và chất tương tự, polyvinylpyrrolidon và chất tương tự), polyme tan trong nước nhưng không tan trong etanol (ví dụ, dẫn xuất xenluloza như hydroxypropylmethylxenluloza (HPMC), methylxenluloza, natri carmeloza và chất tương tự, natri polyacrylat, rượu (poly)vinyl, natri alginat, gôm gua và chất tương tự) và chất tương tự. Một loại trong số đó các polyme tan trong

nước có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại của nó có thể được sử dụng trong kết hợp.

Đối với mục đích của sáng chế, để làm polyme tan trong nước có trong lớp trung gian, một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylxenluloza, rượu (poly)vinyl và hydroxypropylmetylxenluloza được ưu tiên sử dụng.

Hàm lượng “polyme tan trong nước” trong lớp trung gian thường nằm trong khoảng từ khoảng 70 đến khoảng 95% trọng lượng.

Trong viên nén theo sáng chế, lớp trung gian có thể chứa chất bôi trơn và chất tương tự ngoài “polyme tan trong nước” nêu trên.

Các ví dụ về “chất bôi trơn” nêu trên bao gồm bột talc, magiê stearat, este axit béo sucroza, este axit béo glyxerol, polyetylen glycol, axit stearic, dầu được hydro hóa và chất tương tự.

Hàm lượng chất bôi trơn trong lớp trung gian thường nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 30% trọng lượng.

Lớp trung gian có thể được phủ ở bên ngoài của lớp phủ tan trong ruột của “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic” lõi bên trong bằng phương pháp phủ thông thường. Ví dụ, phương pháp phun dung dịch phủ màng chứa polyme tan trong nước nêu trên và chất bôi trơn trên bề mặt của viên nén được phủ tan trong ruột bằng cách sử dụng máy phủ màng, phương pháp phun để phủ bằng phương pháp phủ tầng sôi và phương pháp tương tự, và chất tương tự có thể được sử dụng.

Khi viên nén theo sáng chế có “lớp trung gian” giữa lõi bên trong và lớp bên ngoài, tác dụng chống ẩm của lõi bên trong được gia cường và do đó, sự cải thiện tính ổn định bảo quản của dược phẩm được mong đợi.

Trong bản mô tả sáng chế, “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic” và “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic có lớp trung gian” đôi khi được gọi là “lõi bên trong viên nén”.

(2) “Lớp bên ngoài chứa P-CAB không có lớp phủ tan trong ruột”

(2)-1: Chất ngăn chặn axit cạnh tranh kali (P-CAB)

Theo sáng chế, để làm P-CAB, khác với các chất ức chế bơm proton (PPI) trước, hợp chất ổn định axit, ức chế đảo ngược H^+, K^+ -ATPaza (bơm proton) ở giai đoạn cuối cùng của sự tiết axit trong các tế bào thành dạ dày theo cách cạnh tranh với ion kali mà không cần kích hoạt bằng axit, và thể hiện hoạt động ngăn chặn tiết axit, hoặc muối của nó có thể được đề cập.

Để làm hợp chất này, hợp chất sau đây có thể được đề cập.

[A] Các hợp chất được mô tả trong WO 2006/036024, WO 2007/026916, WO 2008/108380, WO 2010/024451 và WO 2010/110378, ví dụ,

1-{5-(2-flophenyl)-1-[(6-metylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrol-3-yl}-N-metylmetanamin, 1-[4-flo-5-phenyl-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrol-3-yl]-N-metylmetanamin,

N-metyl-1-[5-(4-metyl-3-thienyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrol-3-yl]metanamin,

1-[5-(2-flopyridin-3-yl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrol-3-yl]-N-metylmetanamin,

1-[5-(2-flophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrol-3-yl]-N-metylmetanamin (vonoprazan),

N-metyl-1-[5-(2-metylphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrol-3-yl]metanamin,

1-{4-flo-5-(2-flopyridin-3-yl)-1-[(4-metylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrol-3-yl}-N-metylmetanamin,

1-{4-flo-5-(2-flopyridin-3-yl)-1-[(5-floropyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrol-3-yl}-N-metylmetanamin,

1-{4-flo-5-(2-flopyridin-3-yl)-1-[(4-metoxypyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-pyrol-3-yl}-N-metylmetanamin,

1-{4-flo-5-(2-flopyridin-3-yl)-1-[(5-flopyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrol-3-yl}-N-metylmetanamin,

1-{4-flo-5-(2-flopyridin-3-yl)-1-[(6-methylpyridin-3-yl)sulfonyl]-1H-pyrol-3-yl}-N-metylmétanamin,

1-{5-[(4-flophenyl)sulfonyl]-1-(2-flopyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-metylmétanamin,

1-{1-(2-flopyridin-3-yl)-5-[(4-metoxypheyl)sulfonyl]-1H-pyrazol-3-yl}-N-metylmétanamin,

1-{1-(2-flopyridin-3-yl)-5-[(3-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrazol-3-yl}-N-metylmétanamin,

3-({1-(2-flopyridin-3-yl)-3-[(methylamino)methyl]-1H-pyrazol-5-yl}sulfonyl)benzonitril,

hoặc muối của nó (sau đây nhóm gồm các hợp chất này được gọi tắt là “nhóm A”);

[B] 5,6-dimetyl-2-(4-flophenylamino)-4-(1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)pyrimidin (revaprazan (YH1885)) hoặc muối của nó;

[C] hợp chất được mô tả trong EP-A-1784404, ví dụ,

1-benzyl-7-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2,3-dimetyl-1H-pyrol[2,3-c]pyridin,

1-(3-flobenzyl)-7-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2,3-dimetyl-1H-pyrol[2,3-c]pyridin,

YH4808,

hoặc muối của nó;

[D] các hợp chất được mô tả trong EP-A-2452680 hoặc patent Hoa Kỳ số 8648080, ví dụ,

(S)-(-)-4-[(5,7-diflo-3,4-dihydro-2H-cromen-4-yl)oxy]-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-6-carboxamit,

(-)-1-(2-metoxymetyl)-N,N,2-trimetyl-8-phenyl-1,6,7,8-tetrahydrocromeno [7,8-d]imidazol-5-carboxamit,

8-[{2,6-dimethylbenzyl}amino]-N-[2-hydroxymetyl]-2,3-dimetylimidazo[1,2-

a]pyridin-6-carboxamit,

7-{[(4S)-5,7-diflo-3,4-dihydro-2H-cromen-4-yl]oxy}-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-5-carboxamit (tegoprazan (RQ-4)),

RQ-774,

hoặc muối của nó;

[E] 7-(4-flobenzyloxy)-2,3-dimetyl-1-{[(1S,2S)-2-metylxcyclopropyl]metyl}-1H-pyrol[2,3-d]pyridazin (CS-526) hoặc muối của nó, và chất tương tự.

Trong số những hợp chất đã đề cập ở trên, 1-[5-(2-flophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrol-3-yl]-N-metylmetanamin (vonoprazan), 5,6-dimetyl-2-(4-flophenylamino)-4-(1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)pyrimidin (revaprazan (YH1885)), YH4808, 7-{[(4S)-5,7-diflo-3,4-dihydro-2H-cromen-4-yl]oxy}-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-5-carboxamit (tegoprazan (RQ-4)), RQ-774, 7-(4-flobenzyloxy)-2,3-dimetyl-1-{[(1S,2S)-2-metylxcyclopropyl]metyl}-1H-pyrol[2,3-d]pyridazin (CS-526) hoặc muối của nó được ưu tiên, cụ thể, 1-[5-(2-flophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrol-3-yl]-N-metylmetanamin (vonoprazan) hoặc muối của nó (cụ thể, vonoprazan fumarat) được ưu tiên.

Các ví dụ về “muối” nêu trên bao gồm các muối kim loại, muối amoni, các muối với các bazơ hữu cơ, các muối với các axit vô cơ, các muối với các axit hữu cơ, các muối với bazơ hoặc các axit amino có tính axit và chất tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về muối sắt bao gồm các muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali và chất tương tự; các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magiê, muối bari và chất tương tự; muối nhôm và chất tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về các muối với các bazơ hữu cơ bao gồm các muối với trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, 2,6-lutidin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, xyclohexylamin, dixyclohexylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin và chất tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về các muối với các axit vô cơ bao gồm các muối với axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và chất tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về các muối với các axit hữu cơ bao gồm các muối với axit adipic, axit ascorbic, axit benzoic, axit oleic, axit succinic, axit axetic, axit tatric, axit sorbic, axit fumaric, axit lactic, axit maleic, axit malonic, anhydrit xitric, anhydrit maleic, axit phtalic, anhydrit phtalic, axit malic, axit formic, axit trifloaxetic, axit oxalic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và chất tương tự.

Các ví dụ ưu tiên về các muối với các axit amin có tính bazơ bao gồm các muối với arginin, lysin, ornithin và chất tương tự, và các ví dụ ưu tiên về các muối với các axit amin có tính axit bao gồm các muối với axit aspartic, axit glutamic và chất tương tự.

(2)-2: “Lớp bên ngoài chứa P-CAB không có lớp phủ ruột”

P-CAB được đề cập ở trên là ổn định với axit. Để nhanh chóng thu được tác dụng của nó, P-CAB có trong lớp bên ngoài được ưu tiên là không có lớp phủ tan trong ruột trong viên nén theo sáng chế.

Trong viên nén theo sáng chế, P-CAB không có lớp phủ tan trong ruột nhưng có trong lớp bên ngoài. “Lớp bên ngoài” được tạo thành bên ngoài viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic ở lõi bên trong (khi lớp trung gian có mặt giữa lõi bên trong và lớp bên ngoài, nó được tạo thành bên ngoài lớp trung gian). Lớp bên ngoài có thể chứa chất phụ gia bên cạnh P-CAB.

Hàm lượng P-CAB thường nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 70% trọng lượng, khoảng ưu tiên là từ khoảng 3 đến khoảng 70% trọng lượng, trong “lớp bên ngoài”, và khoảng thông thường là từ khoảng 3 đến khoảng 20% trọng lượng, khoảng ưu tiên là từ khoảng 5 đến khoảng 10% trọng lượng, so với tổng lượng của viên nén theo sáng chế.

Các ví dụ về “chất phụ gia” nêu trên bao gồm “tá dược” như rượu đường tan trong nước và chất tương tự.

“Rượu đường tan trong nước” nêu trên có nghĩa là rượu đường mà yêu cầu, khi 1g rượu đường được bổ sung vào nước và được hòa tan trong khoảng 30 phút bằng cách lắc mạnh hỗn hợp trong 30 giây ở 20°C trong mỗi 5 phút, thì chỉ cần ít

hơn 30mL nước cho sự hòa tan.

Các ví dụ về “rượu đường tan trong nước” bao gồm sorbitol, manitol, maltitol, các saccharit tinh bột được khử, xylitol, paratinoza được khử, erytritol và chất tương tự. Một loại trong số đó có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại (được ưu tiên là 2 đến 3 loại) của nó có thể cũng được sử dụng dưới dạng hỗn hợp ở tỷ lệ thích hợp.

Để làm “rượu đường tan trong nước”, manitol, xylitol, erytritol có thể được ưu tiên sử dụng, manitol và erytritol cũng được ưu tiên sử dụng, và manitol (cụ thể là D-manitol) có thể được ưu tiên sử dụng. Để làm erytritol, chất này thường được tạo ra bằng cách lên men với nấm men và tương tự sử dụng glucoza làm nguyên liệu khởi đầu, và có kích thước hạt là 50 mesh hoặc thấp hơn được sử dụng. Erytritol có thể thu được dưới dạng thương phẩm có sẵn trên thị trường (được sản xuất bởi B Food Science Co., Ltd.).

Các ví dụ về “tá dược” nêu trên bao gồm rượu đường tan trong nước và, ví dụ, xenluloza tinh thể, natri cacboxymetylxenluloza, lactoza, sucroza, tinh bột, bột ngô, axit silixic khan nhẹ, magiê alumino metasilicat và chất tương tự. Một loại trong số các tá dược này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại của nó có thể được sử dụng trong kết hợp.

Hàm lượng “tá dược” nêu trên trong “lớp bên ngoài” thường nằm trong khoảng từ khoảng 30 đến khoảng 90% trọng lượng.

Trong viên nén theo sáng chế, lớp bên ngoài có thể chứa chất điều chỉnh độ pH làm chất phụ gia theo loại của P-CAB. Khi cần, chất kết dính, chất bôi trơn, chất che chắn ánh sáng, chất tạo màu, chất phân rã, chất làm nhẹ, chất tạo ngọt, hương liệu và chất tương tự có thể được chứa trong đó.

Các ví dụ về “chất điều chỉnh độ pH” nêu trên bao gồm axit hữu cơ và chất tương tự.

“Axit hữu cơ” nêu trên tốt hơn là được chứa khi P-CAB là muối axit hữu cơ và chất tương tự của hợp chất được lấy ví dụ cho “nhóm A”, và hợp chất ái nhân cao có nhóm amino bậc một hoặc bậc hai.

Các ví dụ về axit hữu cơ bao gồm axit adipic, axit ascorbic, axit benzoic, axit oleic, axit succinic, axit axetic, axit tatric, axit sorbic, axit fumaric, axit lactic, axit maleic, axit malonic, anhydrit xitric, anhydrit maleic, anhydrit phtalic, axit malic và chất tương tự. Các axit hữu cơ, các axit cacboxylic như axit fumaric, axit sorbic, axit maleic, axit oleic, axit succinic, axit tatric và chất tương tự được ưu tiên để sử dụng, và axit fumaric, axit succinic, axit tatric và chất tương tự được ưu tiên hơn, và axit fumaric được ưu tiên đặc biệt.

Trong các hợp chất P-CAB có nhóm amino bậc một hoặc bậc hai, các axit hữu cơ này có thể ngăn chặn phản ứng của nhóm amino với hợp chất α hoặc β cacbonyl không no, mà qua đó góp phần vào sự ổn định được phẩm.

Một loại trong số đó các axit hữu cơ có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại của nó có thể được sử dụng trong kết hợp.

Trong viên nén theo sáng chế, khi lớp bên ngoài chứa axit hữu cơ, hàm lượng axit hữu cơ trong lớp bên ngoài thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1,0% trọng lượng, được ưu tiên là từ 0,01 đến 0,5% trọng lượng.

Ngoài ra, tỷ lệ hàm lượng (tỷ lệ trọng lượng) của axit hữu cơ đối với P-CAB được mong đợi là P-CAB : axit hữu cơ = 1 : 0,001 đến 1 : 0,01.

Các ví dụ về “chất kết dính” nêu trên bao gồm hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmethylxenluloza, xenluloza tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, polyvinylpyrrolidon, bột gôm arabic, gelatin, pululan, hydroxypropylxenluloza được thể thấp và chất tương tự.

Hàm lượng “chất kết dính” nêu trên trong lớp bên ngoài thường nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 15% trọng lượng.

Các ví dụ về “chất bôi trơn” nêu trên bao gồm bột talc, magiê stearat, este axit béo sucroza, este axit béo glyxerol, polyetylen glycol, axit stearic, dầu được hydro hóa và chất tương tự.

Hàm lượng “chất bôi trơn” nêu trên trong lớp bên ngoài thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 3% trọng lượng.

Các ví dụ về “chất che chắn ánh sáng” nêu trên bao gồm titan oxit (TiO_2)

và chất tương tự.

Hàm lượng “chất che chắn ánh sáng” nêu trên trong lớp bên ngoài thường nằm trong khoảng từ khoảng 0 đến khoảng 3% trọng lượng.

Các ví dụ về “chất tạo màu” nêu trên bao gồm các chất màu thực phẩm như Food Color Yellow No. 5, Food Color Red No. 2, Food Color Blue No. 2 và chất tương tự; các chất màu hồ thực phẩm; các chất tạo màu như sắt oxit màu vàng, sắt oxit màu đỏ và chất tương tự, và chất tương tự.

Hàm lượng “chất tạo màu” nêu trên trong lớp bên ngoài thường nằm trong khoảng từ khoảng 0 đến khoảng 3% trọng lượng.

Để làm “chất phân rã” nêu trên, chất phân rã thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm có thể được sử dụng. Các ví dụ của nó bao gồm (1) crospovidon (ví dụ, Kollidon CL-F (được sản xuất bởi BASF)), (2) chất phân rã được gọi là chất siêu phân rã như croscarmelloza natri (được sản xuất bởi FMC-Asahi Kasei Corporation), canxi carmelloza (được sản xuất bởi GOTOKU CHEMICAL CO., LTD.) và chất tương tự, (3) natri cacboxymetyl tinh bột (ví dụ, được sản xuất bởi Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), (4) hydroxypropylxenluloza được thể thấp (ví dụ, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), (5) bột ngô và chất tương tự.

Để làm “crospovidon”, polyme liên kết ngang bất kỳ có tên hóa học homopolyme 1-etenyl-2-pyrolidinon có thể được sử dụng bao gồm polyvinyl polypyrrolidon (PVPP) và homopolyme 1-vinyl-2-pyrolidinon. Các ví dụ cụ thể của nó bao gồm Kollidon CL (được sản xuất bởi BASF), Kollidon CL-F (được sản xuất bởi BASF), Polyplasdon XL (được sản xuất bởi ISP), Polyplasdon XL-10 (được sản xuất bởi ISP), Polyplasdon INF-10 (được sản xuất bởi ISP) và chất tương tự.

Hàm lượng “chất phân rã” nêu trên trong lớp bên ngoài thường nằm trong khoảng từ 0 đến khoảng 15% trọng lượng.

Các ví dụ về “chất làm nhẹ” nêu trên bao gồm axit xitric (anhydrit xitric), axit tatric, axit malic và chất tương tự.

Các ví dụ về “chất tạo ngọt” nêu trên bao gồm sacarin natri, dikali glyxyrhizinat, aspartam, stevia, thaumatin và chất tương tự.

“Hương liệu” nêu trên có thể là các chất đệm tổng hợp và các chất đệm tự nhiên bất kỳ và, ví dụ, chanh, chanh tây, cam, tinh dầu bạc hà, dâu tây và tương tự có thể được đề cập.

Trong viên nén theo sáng chế, “lớp bên ngoài” được ưu tiên là chế phẩm chứa P-CAB; một hoặc hai loại tá dược được chọn từ nhóm bao gồm rượu đường tan trong nước như manitol, erytritol và chất tương tự, xenluloza tinh thể và cacboxymetylxenluloza; chất kết dính như hydroxypropylxenluloza và chất tương tự; và chất bôi trơn như magiê stearat và chất tương tự. Khi cần, chất điều chỉnh độ pH như axit fumaric và chất tương tự có thể được chứa trong đó.

Để truyền chức năng che chắn và/hoặc chức năng chống ẩm, hoặc để che đi vị đắng, viên nén theo sáng chế còn tùy chọn có “lớp phủ” ở bên ngoài của lớp bên ngoài (sau đây “lớp phủ” đôi khi còn được gọi là “lớp bao phủ”).

Lớp bao phủ chứa một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm polyme tan trong nước và chất bôi trơn.

Các ví dụ về “polyme tan trong nước” nêu trên bao gồm polyme tan trong nước và etanol (ví dụ, dẫn xuất xenluloza như hydroxypropylxenluloza (HPC) và chất tương tự, polyvinylpyrrolidon và chất tương tự), polyme tan trong nước nhưng không tan trong etanol (ví dụ, dẫn xuất xenluloza như hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), metyloxenluloza, natri carmelloza và chất tương tự, natri polyacrylat, rượu (poly)vinyl, natri alginat, gôm gua và chất tương tự) và chất tương tự. Một loại trong số đó các polyme tan trong nước có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại của nó có thể được sử dụng trong kết hợp.

Để làm polyme tan trong nước, một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylxenluloza, rượu (poly)vinyl và hydroxypropylmetylxenluloza được ưu tiên.

Hàm lượng “polyme tan trong nước” nêu trên trong lớp bao phủ thường nằm trong khoảng từ khoảng 30 đến khoảng 90% trọng lượng.

Các ví dụ về “chất bôi trơn” nêu trên bao gồm bột talc, magiê stearat, este axit béo sucroza, este axit béo glyxerol, polyetylen glycol, axit stearic, dầu được hydro hóa và chất tương tự.

Hàm lượng “chất bôi trơn” nêu trên trong lớp bao phủ thường nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 40% trọng lượng.

Lớp bao phủ có thể còn chứa chất che chắn ánh sáng như titan oxit (TiO_2) và chất tương tự; chất hoạt động bề mặt như natri lauryl sulfat, polysorbat (ví dụ, polysorbat 80), copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen và chất tương tự; và chất phân tán như este axit béo glyxerol và chất tương tự.

Cụ thể, từ các khía cạnh về sự cải thiện đặc tính che chắn và khả năng che đi vị đắng của viên nén, viên nén theo sáng chế được ưu tiên có lớp bao phủ, và lớp bao phủ ưu tiên chứa polyme tan trong nước và chất che chắn ánh sáng nêu trên.

Lớp bao phủ được tạo thành bằng cách sử dụng dung dịch bao phủ thu được bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù polyme tan trong nước, chất bôi trơn và chất tương tự trong dung môi như nước và chất tương tự trên lớp bên ngoài của viên nén theo sáng chế bằng phương pháp phủ thông thường (ví dụ, phương pháp phun dung dịch phủ trên bề mặt lớp bên ngoài của viên nén theo sáng chế bằng cách sử dụng máy phủ màng, phương pháp phun để phủ bằng phương pháp phủ tầng sôi và phương pháp tương tự).

(3) Phương pháp sản xuất viên nén theo sáng chế

Viên nén theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách phủ “viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic” lõi bên trong với lớp trung gian nếu muốn, và phun dung dịch hoặc dịch huyền phù chứa P-CAB bằng phương pháp đã biết.

“Dung dịch hoặc dịch huyền phù chứa P-CAB” được điều chế bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù cho P-CAB và tá dược như rượu đường tan trong nước và chất tương tự, và chất phụ gia như chất điều chỉnh độ pH, chất kết dính, chất bôi trơn, chất che chắn ánh sáng và chất tương tự nếu muốn trong dung môi như nước và chất tương tự, và được sử dụng làm dung dịch phủ cho lớp bên ngoài. Dung

dịch phủ nêu trên có thể được phun trên lõi bên trong viên nén (viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic, hoặc viên nén nêu trên được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic và còn được phủ với lớp trung gian) bằng phương pháp thông thường (ví dụ, phương pháp phun trên bề mặt viên nén bằng cách sử dụng máy phủ màng, quy trình phun phủ bao gồm phương pháp phủ tầng sôi và phương pháp tương tự, và tương tự). Hơn nữa, lớp phủ của lớp bao phủ nêu trên có thể được tạo ra ở phía bên ngoài của lớp bên ngoài, nếu cần.

Ngoài ra, viên nén theo sáng chế cũng có thể được sản xuất bằng cách trộn P-CAB và chất phụ gia như tá dược và chất tương tự, bổ sung, nếu muốn, chất phụ gia khác như chất kết dính và chất tương tự, nghiền hạt hỗn hợp để tạo ra bột nghiền hạt lớp bên ngoài, sau đó trộn với thành phần hỗn hợp lớp bên ngoài như tá dược khác và chất tương tự để tạo ra lớp bên ngoài bột được trộn, và quy trình nén lớp bên ngoài bột được trộn với lõi bên trong viên nén (viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic hoặc viên nén nêu trên được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic mà trong đó lớp trung gian còn được phủ).

Ví dụ, chất phụ gia như chất kết dính, chất điều chỉnh độ pH và chất tương tự là được hòa tan và được tạo huyền phù trong dung môi như nước và chất tương tự để điều chế dung dịch phủ, mà được phun lên hỗn hợp của P-CAB, và tá dược như rượu đường tan trong nước, xenluloza tinh thể và chất tương tự, và hỗn hợp được nghiền hạt để tạo ra bột nghiền hạt lớp bên ngoài. Sau đó, bột nghiền hạt lớp bên ngoài nêu trên, và thành phần cấu thành lớp bên ngoài khác như tá dược như xenluloza tinh thể và chất tương tự, chất bôi trơn và chất tương tự được trộn để tạo ra lớp bên ngoài bột được trộn. Sau đó, lõi bên trong viên nén (viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic, hoặc viên nén được phủ tan trong ruột nêu trên chứa axit axetylsalixylic trong đó lớp trung gian còn được phủ), và lớp bên ngoài nêu trên được trộn bột được nén phủ khô, nhờ đó viên nén theo sáng chế có thể được sản xuất.

Viên nén thu được bởi quy trình nén có thể còn được phủ với lớp bao phủ nêu trên, khi cần, ở bên ngoài của lớp bên ngoài.

“Quy trình trộn” nêu trên trong bước sản xuất nêu trên được thực hiện bằng

phương pháp trộn thường được sử dụng. “Quy trình trộn” được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị như máy nghiền hạt đứng VG10 (được sản xuất bởi POWREX), máy nghiền hạt tăng sôi LAB-1, FD-3S, FD-WSG-60 (tất cả được sản xuất bởi POWREX), FLO-5 M (được sản xuất bởi Freund Corporation), máy trộn kiểu V, máy nhào trộn và thiết bị tương tự.

Để sản xuất bột nghiền hạt lớp bên ngoài, phương pháp nghiền hạt như phương pháp nghiền hạt nhào trộn (ví dụ, phương pháp nghiền hạt nhào trộn ly tâm), phương pháp nghiền ướt, phương pháp nghiền hạt bằng cách khuấy và phương pháp tương tự được sử dụng.

“Quy trình nén được phủ khô” được thực hiện bằng cách nén từng viên đơn lẻ sử dụng Autograph (được sản xuất bởi Shimadzu Corporation) và thiết bị tương tự, hoặc máy nén phủ khô nén quay (được sản xuất bởi Kikusui Seisakusho Ltd., hoặc được sản xuất bởi HATA TEKKOSHO CO., LTD.) và thiết bị tương tự.

Sau khi nén, “quy trình sấy khô” có thể được thực hiện, nếu cần. Đối với quy trình sấy khô, phương pháp bất kỳ được sử dụng đối với quy trình sấy khô các được phẩm thông thường có thể được sử dụng, ví dụ, quy trình sấy chân không, quy trình sấy tăng sôi và quy trình tương tự.

Viên nén theo sáng chế là hữu ích làm thuốc sử dụng kết hợp P-CAB và axit axetylsalixylic an toàn và có mức độ độc thấp hơn.

Viên nén theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng đối với động vật có vú (ví dụ, người, khỉ, cừu, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột cống, chuột nhắt và tương tự) với mục đích ngăn chặn chứng huyết khối và/hoặc chứng nghẽn mạch trong các bệnh về mạch não và bệnh về hệ tuần hoàn, điều trị và phòng ngừa bệnh loét gây ra bởi các thuốc chống viêm không steroid; và tương tự.

Viên nén theo sáng chế chứa P-CAB. Do đó, nó thể hiện tác dụng chống loét, tác dụng ức chế sự tiết axit dạ dày, tác dụng bảo vệ niêm mạc, tác dụng hỗ trợ diệt trừ *Helicobacter pylori* và tác dụng tương tự khác tốt hơn.

Đối với sự diệt trừ hoặc hỗ trợ diệt trừ *Helicobacter pylori*, viên nén theo sáng chế, thuốc kháng sinh penixilin (ví dụ, amoxixilin và tương tự) và thuốc

kháng sinh erytromyxin (ví dụ, claritromyxin và tương tự) có thể được sử dụng kết hợp.

Do viên nén theo sáng chế chứa axit axetylsalixylic, nên hữu ích làm thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh về mạch não và bệnh về hệ tuần hoàn, ví dụ, thuốc ức chế chứng huyết khối và/hoặc chứng nghẽn mạch cho chứng đau thắt ngực (chứng đau thắt ngực ổn định mãn tính, chứng đau thắt ngực không ổn định), chứng nhồi máu cơ tim; thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng rối loạn mạch máu não do thiếu máu cục bộ (chứng đột quỵ do thiếu máu tạm thời (TIA), chứng nhồi máu não); thuốc ức chế chứng huyết khối và/hoặc chứng nghẽn mạch sử dụng sau phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (CABG) hoặc nong động mạch vành dưới da (PTCA); hoặc thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh Kawasaki (bao gồm di chứng tim mạch do bệnh Kawasaki).

Do đó, viên nén theo sáng chế có thể được sử dụng theo mục đích điều trị bệnh loét dạ dày hoặc bệnh loét tá tràng hoặc ngăn chặn sự khởi phát của chúng, trong khi tiếp tục sử dụng axit axetylsalixylic. Khi phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh này được mong muốn, khoảng 10mg đến khoảng 40mg P-CAB được sử dụng trên ngày, và từ khoảng 70mg đến khoảng 120mg axit axetylsalixylic được sử dụng trên ngày (liều lượng thấp).

Ngoài ra, axit axetylsalixylic có thể cũng được sử dụng như một loại thuốc chống viêm không steroid chủ yếu để điều trị cơn đau, cơn sốt và chứng viêm. Thuốc chống viêm không steroid đôi khi gây ra bệnh loét dạ dày hoặc bệnh loét tá tràng. Cụ thể, trong quá trình điều trị viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp và bệnh tương tự, việc ngừng sử dụng thuốc chống viêm không steroid đôi khi gặp khó khăn do chất lượng cuộc sống (QOL) của các bệnh nhân giảm đáng kể. Trong những trường hợp này, viên nén theo sáng chế có thể được sử dụng với mục đích điều trị bệnh loét dạ dày hoặc bệnh loét tá tràng hoặc ngăn chặn sự khởi phát của chúng, trong khi tiếp tục sử dụng thuốc chống viêm không steroid.

Khi sự điều trị được mong đợi, khoảng 10mg đến khoảng 40mg P-CAB được sử dụng trên ngày, và khoảng 240mg đến khoảng 400mg axit axetylsalixylic được sử dụng trên ngày.

Liều hàng ngày của viên nén theo sáng chế được xác định một cách phù hợp theo mức độ của các triệu chứng, loài động vật, tuổi, giới tính, trọng lượng cơ thể của đối tượng sử dụng, thời gian và khoảng cách mỗi lần sử dụng, loại thành phần hoạt tính và chất tương tự, và không bị giới hạn cụ thể. Viên nén theo sáng chế có thể được sử dụng một lần trên ngày hoặc chia thành 2-3 liều.

Ngoài ra, viên nén theo sáng chế có đặc tính hòa tan và tính ổn định bảo quản của thành phần hoạt tính (axit axetylsalixylic và P-CAB) tốt hơn.

Cụ thể, trong viên nén theo sáng chế, sự tiếp xúc với nước trong axit axetylsalixylic làm thành phần hoạt tính được ngăn chặn. Vì vậy, sự thủy phân của nó bị ngăn chặn và thành phần hoạt tính thể hiện tính ổn định bảo quản cao.

Trong khi axit axetylsalixylic đôi khi thể hiện hiệu suất phối trộn kém với P-CAB, viên nén theo sáng chế còn có thể cải thiện tính ổn định bằng cách tạo thành lớp trung gian giữa lõi bên trong và lớp bên ngoài và/hoặc lớp bao phủ trên lớp bên ngoài.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong khi sáng chế được giải thích chi tiết hơn qua các ví dụ dưới đây, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ 1

Axit axetylsalixylic (sản phẩm nghiền hạt: được sản xuất bởi Novacyl Rhodine 3118) (45045g), tinh bột ngô (4905g), xenluloza tinh thể (CEOLUS PH-101 (tên thương mại; được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation)) (2925g) và carmelloza (2925g) được cân và trộn trong máy nhào trộn. Sau đó, hỗn hợp này được nén bằng máy nén xoay (được sản xuất bởi Kikusui Seisakusho Ltd.) sử dụng mũi đột hình tròn R ϕ 7,0mm để tạo ra lõi các viên nén (trọng lượng viên nén 124mg) của lõi bên trong.

Dung dịch nước polysorbat 80 20% trọng lượng (960g) được hòa tan trong 21940g nước, được gia nhiệt tới 70°C, glyxerol monostearat (488g) được bổ sung, và hỗn hợp được phân tán bởi máy phân tán để tạo ra chất làm phân tán glyxerol monostearat. Tiếp tục bổ sung vào đó copolyme LD của axit metacrylic (Eudragit

L30D-55 (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik)) (24290g) (lượng chất rắn 7287g), copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat (Eudragit NE30D (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik)) (2696g) (lượng chất rắn 808,8g), anhydrit xitric (8g) và trietyl xitrat (1616g) và hỗn hợp được trộn để tạo ra dung dịch phủ tan trong ruột. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), lõi các viên nén (60760g) được phủ với dung dịch phủ tan trong ruột nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp phủ tan trong ruột là 13mg trên một viên nén để tạo ra các viên nén phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic (trọng lượng viên nén 137mg).

Hydroxypropylxenluloza (189,0g) được hòa tan trong 1188g nước, bột talc (21,0g) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy bằng máy khuấy để tạo ra dung dịch phủ lớp trung gian. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), các viên nén phủ tan trong ruột (2740g) chứa axit axetylsalixylic được phủ với dung dịch phủ lớp trung gian nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp trung gian là 7,0mg trên một viên nén để tạo ra lõi bên trong các viên nén (trọng lượng viên nén 144,0mg).

D-manitol (1215g), axit fumaric (3,3g) và hydroxypropylxenluloza (90,0g) được hòa tan trong 11450g nước, vonoprazan fumarat (402,0g) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy bằng máy khuấy để tạo ra dung dịch phủ chứa vonoprazan fumarat. Sử dụng DRIACOATER (POWREX CORPORATION), lõi bên trong các viên nén (2880g) được phủ với dung dịch phủ nêu trên chứa vonoprazan fumarat với lượng thành phần chất rắn của lớp bên ngoài là 57,0mg trên một viên nén để tạo ra các viên nén phủ khô (trọng lượng viên nén 201mg).

Hydroxypropylmetylxenluloza (135,0g) và bột talc được khử trùng (27,0g) được hòa tan trong 1458g nước, titan oxit (18,0g) được bổ sung và hỗn hợp được phân tán bởi máy phân tán để tạo ra dung dịch bao phủ. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), các viên nén phủ khô (3980g) được phủ với dung dịch phủ nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp bao phủ là 6,0mg trên một viên nén để tạo ra các viên nén theo sáng chế có lớp bao phủ (trọng lượng viên nén 207mg).

Ví dụ 2

Axit axetylsalixylic (sản phẩm nghiền hạt: được sản xuất bởi Novacyl Rhodine 3118) (57000g), tinh bột ngô (6270g), xenluloza tinh thể (CEOLUS PH-101 (tên thương mại; được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation)) (3705g) và carmelloza (3705g) được cân và trộn trong máy nhào trộn. Sau đó được nén bằng máy nén xoay (được sản xuất bởi Kikusui Seisakusho Ltd.) sử dụng mũi đột hình tròn R ϕ 6,5mm để tạo ra lõi các viên nén (trọng lượng viên nén 124mg) là lõi bên trong.

Dung dịch nước polysorbat 80 20% trọng lượng (960g) được hòa tan trong 21940g nước, được gia nhiệt tới 70°C, glyxerol monostearat (488g) được bổ sung, và hỗn hợp được phân tán bởi máy phân tán để tạo ra chất làm phân tán glyxerol monostearat. Tiếp tục bổ sung vào đó copolyme LD của axit metacrylic (Eudragit L30D-55 (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik)) (24290g) (lượng chất rắn 7287g), copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat (Eudragit NE30D (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik)) (2696g) (lượng chất rắn 808,8g), anhydrit xitric (8g) và trietyl xitrat (1616g) và hỗn hợp được trộn để tạo ra dung dịch phủ tan trong ruột. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), lõi các viên nén (8680g) được phủ với dung dịch phủ tan trong ruột nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp phủ tan trong ruột là 13mg trên một viên nén để tạo ra các viên nén phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic (trọng lượng viên nén 137mg).

Hydroxypropylxenluloza (603,0g) được hòa tan trong 3790g nước, bột talc (67,0g) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy bằng máy khuấy để tạo ra dung dịch phủ lớp trung gian. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), các viên nén phủ tan trong ruột (9590g) chứa axit axetylsalixylic được phủ với dung dịch phủ lớp trung gian nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp trung gian là 6,7mg trên một viên nén để tạo ra lõi bên trong các viên nén (trọng lượng viên nén 143,7mg).

Hydroxypropylxenluloza (1350g) và axit fumaric (16,5g) được hòa tan trong 21150g nước để tạo ra dung dịch nước hydroxypropylxenluloza 6% trọng lượng chứa axit fumaric. Vonoprazan fumarat (960,9g), D-manitol (15450g), xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-1000 (tên thương mại; được sản xuất bởi Asahi

Kasei Corporation)) (2160g) và natri carboxymetyl tinh bột (1080g) được cân và 6% trọng lượng dung dịch dạng nước hydroxypropylxenluloza (10808g) chứa axit fumaric được phun trong máy nghiền hạt tầng sôi (được sản xuất bởi POWREX, FD-WGS-30) để tạo ra bột nghiền hạt. Xenluloza tinh thể (CEOLUS KG-1000 (tên thương mại; được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation)) (1050g), magiê stearat (210g) và bột nghiền hạt nêu trên (19740g) được trộn bằng máy nhào trộn để tạo ra lớp bên ngoài bột được trộn.

Lõi bên trong viên nén nêu trên (3593g) và lớp bên ngoài bột được trộn nêu trên (7500g) được nén phủ khô (tốc độ vòng quay 15 vòng/phút, áp suất nén 8kN) bằng máy phủ khô nén xoay (được sản xuất bởi HATA TEKKOSHO CO., LTD.) sử dụng mũi đột tròn R đường kính 10mm. Các viên nén phủ khô có trọng lượng viên nén là 443,7mg trên viên nén (thành phần trọng lượng; lõi bên trong viên nén 143,7mg, lớp bên ngoài 300mg) thu được.

Hydroxypropylmetylxenluloza (471,2g) và bột talc được khử trùng (64,0g) được hòa tan trong 5377g nước, titan oxit (116,8g) được bổ sung và hỗn hợp được phân tán bởi máy phân tán để tạo ra dung dịch bao phủ. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), các viên nén phủ khô nêu trên (8874g) được phủ với dung dịch phủ nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp bao phủ là 16,3mg trên một viên nén để tạo ra các viên nén theo sáng chế có lớp bao phủ (trọng lượng viên nén 460mg).

Ví dụ 3

Axit axetylsalixylic (sản phẩm nghiền hạt: được sản xuất bởi Novacyl Rhodine 3118) (45045g), tinh bột ngô (4905g), xenluloza tinh thể (CEOLUS PH-101 (tên thương mại; được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation)) (2925g) và carmelloza (2925g) được cân và trộn trong máy nhào trộn. Sau đó được nén bằng máy nén xoay (được sản xuất bởi Kikusui Seisakusho Ltd.) sử dụng mũi đột tròn R ϕ 7,0mm để tạo ra lõi các viên nén (trọng lượng viên nén 124mg) là lõi bên trong.

Dung dịch nước polysorbat 80 20% trọng lượng (960g) được hòa tan trong 21940g nước, được gia nhiệt tới 70°C, glyxerol monostearat (488g) được bổ sung, và hỗn hợp được phân tán bởi máy phân tán để tạo ra chất làm phân tán glyxerol

monostearat. Tiếp tục bổ sung vào đó copolyme LD của axit metacrylic (Eudragit L30D-55 (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik)) (24290g) (lượng chất rắn 7287g), copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat (Eudragit NE30D (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik)) (2696g) (lượng chất rắn 808,8g), anhydrit xitric (8g) và trietyl xitrat (1616g) và hỗn hợp được trộn để tạo ra dung dịch phủ tan trong ruột. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), lõi các viên nén (60760g) được phủ với dung dịch phủ tan trong ruột nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp phủ tan trong ruột là 13mg trên một viên nén để tạo ra các viên nén phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic (trọng lượng viên nén 137mg).

Hydroxypropylxenluloza (189,0g) được hòa tan trong 1188g nước, bột talc (21,0g) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy bằng máy khuấy để tạo ra dung dịch phủ lớp trung gian. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), các viên nén phủ tan trong ruột (2740g) chứa axit axetylsalixylic được phủ với dung dịch phủ lớp trung gian nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp trung gian là 7,0mg trên một viên nén để tạo ra lõi bên trong các viên nén (trọng lượng viên nén 144,0mg).

D-manitol (1218g) và hydroxypropylxenluloza (90,0g) được hòa tan trong 11450g nước, vonoprazan fumarat (402,0g) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy bằng máy khuấy để tạo ra dung dịch phủ chứa vonoprazan fumarat. Sử dụng DRIACOATER (POWREX CORPORATION), lõi bên trong các viên nén nêu trên (2880g) được phủ với dung dịch phủ nêu trên chứa vonoprazan fumarat với lượng thành phần chất rắn của lớp bên ngoài là 57,0mg trên một viên nén để tạo ra các viên nén phủ khô (trọng lượng viên nén 201mg).

Hydroxypropylmetylxenluloza (135,0g) và bột talc được khử trùng (27,0g) được hòa tan trong 1458g nước, titan oxit (18,0g) được bổ sung và hỗn hợp được phân tán bởi máy phân tán để tạo ra dung dịch bao phủ. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), các viên nén phủ khô nêu trên (3980g) được phủ với dung dịch phủ nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp bao phủ là 6,0mg trên một viên nén để tạo ra các viên nén theo sáng chế có lớp bao phủ (trọng lượng viên nén 207mg).

Ví dụ 4

Axit axetylsalixylic (sản phẩm nghiền hạt: được sản xuất bởi Novacyl Rhodine 3118) (45045g), tinh bột ngô (4905g), xenluloza tinh thể (CEOLUS PH-101 (tên thương mại; được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation)) (2925g) và carmelloza (2925g) được cân và trộn trong máy nhào trộn. Sau đó được nén bằng máy nén xoay (được sản xuất bởi Kikusui Seisakusho Ltd.) sử dụng mũi đột tròn R ϕ 7,0mm để tạo ra lõi các viên nén (trọng lượng viên nén 124mg) là lõi bên trong.

Dung dịch nước polysorbat 80 20% trọng lượng (960g) được hòa tan trong 21940g nước, được gia nhiệt tới 70°C, glyxerol monostearat (488g) được bổ sung, và hỗn hợp được phân tán bởi máy phân tán để tạo ra chất làm phân tán glyxerol monostearat. Tiếp tục bổ sung vào đó copolyme LD của axit metacrylic (Eudragit L30D-55 (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik)) (24290g) (lượng chất rắn 7287g), copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat (Eudragit NE30D (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik)) (2696g) (lượng chất rắn 808,8g), anhydrit xitric (8g) và trietyl xitrat (1616g) và hỗn hợp được trộn để tạo ra dung dịch phủ tan trong ruột. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), lõi các viên nén (60760g) được phủ với dung dịch phủ tan trong ruột nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp phủ tan trong ruột là 13mg trên một viên nén để tạo ra các viên nén phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic (trọng lượng viên nén 137mg).

Hydroxypropylmetylxenluloza (189,0g) được hòa tan trong 1188g nước, bột talc (21,0g) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy bằng máy khuấy để tạo ra dung dịch phủ lớp trung gian. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), các viên nén phủ tan trong ruột (2740g) chứa axit axetylsalixylic được phủ với dung dịch phủ lớp trung gian nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp trung gian là 7,0mg trên một viên nén để tạo ra lõi bên trong các viên nén (trọng lượng viên nén 144,0mg).

D-manitol (1218g) và hydroxypropylxenluloza (90,0g) được hòa tan trong 11450g nước, vonoprazan fumarat (402,0g) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy bằng máy khuấy để tạo ra dung dịch phủ chứa vonoprazan fumarat. Sử dụng DRIACOATER (POWREX CORPORATION), lõi bên trong các viên nén nêu

trên (2880g) được phủ với dung dịch phủ nêu trên chứa vonoprazan fumarat với lượng thành phần chất rắn của lớp bên ngoài là 57,0mg trên một viên nén để tạo ra các viên nén phủ khô (trọng lượng viên nén 201mg).

Hydroxypropylmethylxenluloza (135,0g) và bột talc được khử trùng (27,0g) được hòa tan trong 1458g nước, titan oxit (18,0g) được bổ sung và hỗn hợp được phân tán bởi máy phân tán để tạo ra dung dịch bao phủ. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), các viên nén phủ khô nêu trên (3980g) được phủ với dung dịch phủ nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp bao phủ là 6,0mg trên một viên nén để tạo ra các viên nén theo sáng chế có lớp bao phủ (trọng lượng viên nén 207mg).

Ví dụ 5

Axit axetylsalixylic (sản phẩm nghiền hạt: được sản xuất bởi Novacyl Rhodine 3118) (45045g), tinh bột ngô (4905g), xenluloza tinh thể (CEOLUS PH-101 (tên thương mại; được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation)) (2925g) và carmelloza (2925g) được cân và trộn trong máy nhào trộn. Sau đó, hỗn hợp này được nén bằng máy nén xoay (được sản xuất bởi Kikusui Seisakusho Ltd.) sử dụng mũi đột tròn R ϕ 7,0mm để tạo ra lõi các viên nén (trọng lượng viên nén 124mg) là lõi bên trong.

Dung dịch nước polysorbat 80 20% trọng lượng (960g) được hòa tan trong 21940g nước, được gia nhiệt tới 70°C, glyxerol monostearat (488g) được bổ sung, và hỗn hợp được phân tán bởi máy phân tán để tạo ra chất làm phân tán glyxerol monostearat. Tiếp tục bổ sung vào đó copolyme LD của axit metacrylic (Eudragit L30D-55 (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik)) (24290g) (lượng chất rắn 7287g), copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat (Eudragit NE30D (tên thương mại; được sản xuất bởi Evonik)) (2696g) (lượng chất rắn 808,8g), anhydrit xitric (8g) và trietyl xitrat (1616g) và hỗn hợp được trộn để tạo ra dung dịch phủ tan trong ruột. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), lõi các viên nén (60760g) được phủ với dung dịch phủ tan trong ruột nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp phủ tan trong ruột là 13mg trên một viên nén để tạo ra lõi bên trong các viên nén (trọng lượng viên nén 137mg).

D-manitol (1215g), axit fumaric (3,3g) và hydroxypropylxenluloza (90,0g) được hòa tan trong 11450g nước, vonoprazan fumarat (402,0g) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy bằng máy khuấy để tạo ra dung dịch phủ chứa vonoprazan fumarat. Sử dụng DRIACOATER (POWREX CORPORATION), lõi bên trong các viên nén nêu trên (2740g) được phủ với dung dịch phủ nêu trên chứa vonoprazan fumarat với lượng thành phần chất rắn của lớp bên ngoài là 57,0mg trên một viên nén để tạo ra các viên nén phủ khô (trọng lượng viên nén 194mg).

Rượu (poly)vinyl (592g), bột talc được khử trùng (496g), titan oxit (400g), natri lauryl sulfat (48g) và este axit béo glyxerol (64g) được bổ sung vào 9070g nước, và hỗn hợp được hòa tan bằng cách khuấy để tạo ra dung dịch bao phủ. Sử dụng DRIACOATER (được sản xuất bởi POWREX), các viên nén phủ khô nêu trên (3840g) được phủ với dung dịch phủ nêu trên với lượng thành phần chất rắn của lớp bao phủ là 16,0mg trên một viên nén để tạo ra các viên nén theo sáng chế có lớp bao phủ (trọng lượng viên nén 210mg).

Thành phần của các dược phẩm của các ví dụ 1 đến 5 được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5
Tên thành phần	lượng thành phần	lượng thành phần	lượng thành phần	lượng thành phần	lượng thành phần
	(mg trên viên nén)	(mg trên viên nén)	(mg trên viên nén)	(mg trên viên nén)	(mg trên viên nén)
Axit axetylsalixylic (Rhodine 3118)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tinh bột ngô	11,0	11,0	11,0	11,0	11,0
Xenluloza tinh thể (PH-101)	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
Carmeloza	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
Tổng lượng lõi viên nén trong lõi bên trong (mg)	124,0	124,0	124,0	124,0	124,0
Copolymer LD của axit metacrylic (thành phần chất rắn) (Eudragit L30D-55)	9,11	9,11	9,11	9,11	9,11

Copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat (thành phần chất rắn) (Eudragit NE30D)	1,01	1,01	1,01	1,01	1,01
Polysorbat 80	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
Glyxerol monostearat	0,61	0,61	0,61	0,61	0,61
Anhydrit xitric	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Trietyl xitrat	2,02	2,02	2,02	2,02	2,02
Tổng lượng viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic (mg)	137,0	137,0	137,0	137,0	137,0
Hydroxypropyl-xenluloza	6,30	6,03	6,30		
Hydroxypropyl-metylxenluloza				6,30	
Bột talc được khử trùng	0,70	0,67	0,70	0,70	
Tổng lượng lõi bên trong viên nén (mg)	144,0	143,7	144,0	144,0	137,0
Vonoprazan fumarat	13,36	13,36	13,36	13,36	13,36
Hydroxypropyl-xenluloza	3,00	9,00	3,00	3,00	3,00
D-manitol	40,53	214,53	40,64	40,64	40,53
Axit fumaric	0,11	0,11			0,11
Xenluloza tinh thể (KG-1000)		45,00			
Natri cacboxymetyl tinh bột		15,00			
Magiê stearat		3,00			
Tổng lượng viên nén được phủ khô (mg)	201,0	443,7	201,0	201,0	194,0
Hydroxypropyl-metylxenluloza	4,5	11,78	4,5	4,5	
Bột talc được khử trùng	0,9	1,60	0,9	0,9	4,96
Titan oxit	0,6	2,92	0,6	0,6	4,00
Rượu (poly)vinyl					5,92
Natri lauryl sulfat					0,48
Este axit béo glyxerol					0,64
Tổng	207,0	460,0	207,0	207,0	210,0

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Như được mô tả ở trên, viên nén theo sáng chế là hữu ích làm thuốc sử dụng kết hợp P-CAB và axit axetylsalixylic.

Viên nén theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh loét dạ dày hoặc bệnh loét tá tràng, hoặc ngăn chặn sự khởi phát của các bệnh này trong khi tiếp tục sử dụng axit axetylsalixylic để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh về mạch não và các bệnh về hệ tuần hoàn, hoặc để điều trị cơn đau, cơn sốt, chứng viêm.

Đơn này dựa vào đơn sáng chế số 2015-151336 nộp tại Nhật Bản, nội dung của đơn Nhật Bản nêu trên được kết hợp vào bản mô tả này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén chứa lõi bên trong và lớp bên ngoài, trong đó lõi bên trong là viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic, và lớp bên ngoài chứa chất ngăn chặn axit cạnh tranh kali (P-CAB) trong đó lớp bên ngoài không có lớp phủ tan trong ruột, và

trong đó lớp bên ngoài còn chứa axit fumaric và

trong đó tỷ lệ hàm lượng của P-CAB và axit fumaric (P-CAB : axit fumaric) là 1 : 0,001 đến 1 : 0,01 theo tỷ lệ trọng lượng.

2. Viên nén theo điểm 1, trong đó chất ngăn chặn axit cạnh tranh kali là 1-[5-(2-flophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrol-3-yl]-N-metylmethanamin (vonoprazan) hoặc muối của nó.

3. Viên nén theo điểm 1, trong đó hàm lượng axit axetylsalixylic là từ 70mg đến 120mg trên một viên nén.

4. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén này chứa lớp trung gian nằm giữa lõi bên trong và lớp bên ngoài.

5. Viên nén theo điểm 4, trong đó lớp trung gian chứa polyme tan trong nước.

6. Viên nén theo điểm 5, trong đó polyme tan trong nước là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylxenluloza, rượu poly(vinyl) và hydroxypropylmetylxenluloza.

7. Viên nén theo điểm 1 còn chứa lớp phủ ở phần bên ngoài của lớp bên ngoài.

8. Viên nén theo điểm 7, trong đó lớp phủ bao gồm polyme tan trong nước.

9. Viên nén theo điểm 8, trong đó polyme tan trong nước là một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylxenluloza, rượu poly(vinyl) và hydroxypropylmetylxenluloza.

10. Viên nén theo điểm 1, trong đó lớp phủ tan trong ruột ở lõi bên trong chứa copolyme LD của axit metacrylic và copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat.

11. Viên nén theo điểm 10, trong đó tỷ lệ hàm lượng của copolyme LD của axit metacrylic và copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat (copolyme LD của axit

metacrylic:copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat) là 85:15 đến 95:5 theo tỷ lệ trọng lượng.

12. Phương pháp sản xuất viên nén theo điểm 1 bao gồm bước phun dung dịch hoặc huyền phù chứa chất ngăn chặn axit cạnh tranh kali lên viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic.

13. Phương pháp sản xuất viên nén theo điểm 4 bao gồm bước phủ lớp trung gian lên viên nén được phủ tan trong ruột chứa axit axetylsalixylic và sau đó, phun dung dịch hoặc huyền phù chứa chất ngăn chặn axit cạnh tranh kali lên lớp trung gian này.