



(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)



1-0030696

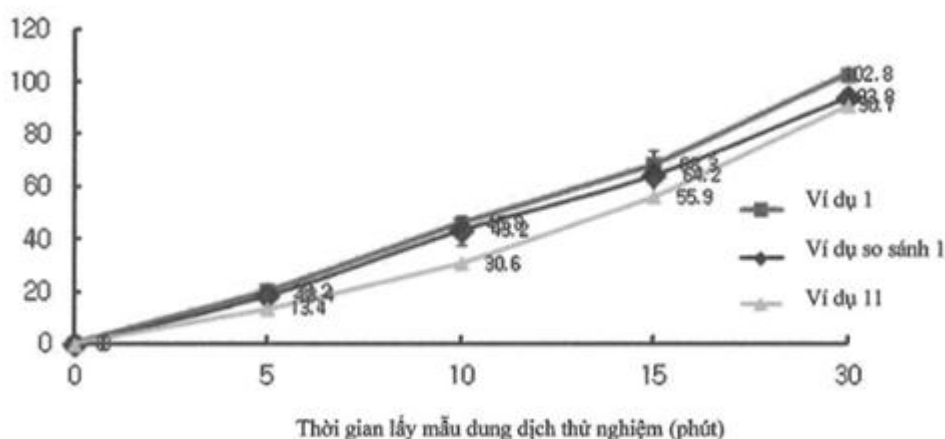
(51)⁷ A61K 9/28; C09D 129/04; A61K
31/661; A61K 9/20

(13) B

- (21) 1-2018-05580 (22) 24/05/2017
(86) PCT/KR2017/005391 24/05/2017 (87) WO 2017/204548 A1 30/11/2017
(30) 10-2016-0064394 25/05/2016 KR
(45) 25/01/2022 406 (43) 25/02/2019 371A
(73) KOREA PRIME PHARM CO., LTD. (KR)
211, Jungang-ro, Dong-gu, Gwangju 61473, Republic of Korea
(72) KIM, Dae Ik (KR); SHIN, Woo Cheoul (KR); PARK, Yang Sin (KR).
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Trần & Trần (TRAN & TRAN CO., LTD.)

(54) VIÊN NÉN KHÔNG HÚT ÂM CHỨA CHOLIN ALFOSCAT VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ VIÊN NÉN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén được bao màng chứa cholin alfoscat và phương pháp bảo chế viên nén được bao màng này. Viên nén được bao màng theo sáng chế được bảo chế bằng cách ép cholin alfoscat chảy rữa thành các viên nén chưa được bao và bao chất tạo màng cụ thể lên từng viên nén chưa được bao để tạo ra lớp được bao màng. Dược phẩm chứa cholin alfoscat theo sáng chế được bảo chế mà không cần thêm bước xử lý bổ sung, không giống như viên nang mềm, viên nén và/hoặc viên nén được bao màng hiện có. Viên nén được bao màng theo sáng chế có tính ổn định trong quá trình bảo quản và tiện lợi để uống.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén không hút ẩm chứa cholin alfoscerat và phương pháp bào chế viên nén này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cholin alfoscerat có tính hữu hiệu trong việc cải thiện khả năng nhận thức và các chức năng não bộ và điều trị các chứng suy giảm tri giác và các rối loạn ở não bộ. Cụ thể, cholin alfoscerat là thuốc điều trị cho các triệu chứng thứ phát và các hội chứng tâm thần thực tổn biến chất hoặc thoái hóa do tổn thương mạch não gây ra. Cholin alfoscerat cũng có thể được dùng để điều trị các rối loạn về nhận thức do tuổi già, như chứng trí nhớ giảm, chứng lú lẫn, rối loạn định hướng và rối loạn cảm giác, và chứng kém tập trung; các thay đổi về cảm xúc và hành vi, như chứng tâm thần không ổn định và dễ kích thích; và chứng giả trầm cảm tuổi già. Vì các nguyên nhân này, cholin alfoscerat chủ yếu được kê đơn cho người bệnh lớn tuổi.

Tuy nhiên, người bệnh lớn tuổi gặp khó khăn trong việc nuốt sẽ cảm thấy bất tiện khi sử dụng chế phẩm viên nang mềm chứa cholin alfoscerat lỏng. Trong các hoàn cảnh như vậy, các chế phẩm dạng rắn chứa cholin alfoscerat ở dạng viên nén đã được phát triển hoặc hiện đang được phát triển để đem lại cảm giác dễ chịu hơn khi sử dụng thuốc.

Các phương pháp đã biết để bào chế các chế phẩm dạng rắn chứa cholin alfoscerat ở dạng viên nén để tạo ra cảm giác dễ chịu hơn khi sử dụng thuốc có thể được hiểu rõ khi tham khảo Tài liệu sáng chế 1 và 2.

Bằng độc quyền sáng chế Hàn Quốc số 10-1172699 B1 (Tài liệu sáng chế 1) bộc lộ được phẩm chứa cholin alfoscerat mà có thể được bào chế thành dạng rắn bằng cách hấp phụ cholin alfoscerat lỏng vào magie nhôm silicat và phương pháp bào chế được phẩm này. Tuy nhiên, chế phẩm này không giải quyết được các vấn đề do cholin alfoscerat ẩm gây ra, dẫn đến khả năng ổn định khi bảo quản kém.

Ngoài ra, Bằng độc quyền sáng chế Hàn Quốc số 10-1556568 B1 (Tài liệu

sáng chế 2) bọc lõi viên nén được bao màng bao gồm lớp được bao màng thứ nhất chứa hydroxypropyl metylxenluloza và lớp được bao màng thứ hai chứa rượu polyvinyl trên viên nén chứa cholin alfoscerat dùng làm hoạt chất và magie aluminometasilicat dùng làm tá dược và phương pháp bào chế viên nén được bao màng này. Tuy nhiên, việc bào chế chế phẩm này đòi hỏi hai quá trình bao riêng biệt để giải quyết các vấn đề do cholin alfoscerat ẩm gây ra, điều này kéo theo thời gian sản xuất dài và chi phí sản xuất đáng kể. Một vấn đề nữa của chế phẩm này là tính chất không đều của các lớp bao. Các lớp bao không đều dẫn đến tốc độ hòa tan thấp và sự hòa tan không đều của hoạt chất. Thể tích tăng của chế phẩm gây ra cảm giác khó chịu khi uống thuốc.

(Tài liệu sáng chế 1) KR 10-1172699 B1 (03.08.2012)

(Tài liệu sáng chế 2) KR 10-1556568 B1 (23.09. 2015)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Cholin alfoscerat tồn tại ở hai dạng: dạng lỏng và dạng bột. Vì cả hai dạng này đều rất dính và ẩm, chất hấp phụ cần được sử dụng để tạo viên nén cholin alfoscerat. Tuy nhiên, việc sử dụng chất hấp phụ và chất phụ gia để làm giảm tính dính của cholin alfoscerat vẫn không đủ khả năng để khắc phục các bất lợi do cholin alfoscerat ẩm gây ra.

Các tác giả sáng chế đã tìm được các nồng độ của chất tạo màng và dung dịch bao mà ở đó, giải pháp cho các vấn đề mà sự chảy rữa của cholin alfoscerat gây ra, khiến cho không thể thực hiện lớp bao trực tiếp hệ nước trên viên nén cholin alfoscerat, có thể được tạo ra. Dựa trên phát hiện này, mục đích của sáng chế là đề xuất giải pháp cho các vấn đề được mô tả ở trên bằng cách bào chế cholin alfoscerat lỏng thành dạng rắn nhờ lớp bao trực tiếp hệ nước.

Cách thức giải quyết vấn đề

Sáng chế đã được thực hiện khi xem xét các vấn đề của lĩnh vực kỹ thuật đã biết và đề xuất viên nén được bao màng bao gồm: viên nén chưa được bao chứa cholin alfoscerat dùng làm hoạt chất và magie aluminometasilicat dùng làm tá dược; và lớp bao không hút ẩm chứa rượu polyvinyl được tạo ra trên viên nén chưa được bao này.

Theo sáng chế, lớp bao không hút ẩm chứa rượu polyvinyl với lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 40% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của lớp bao này.

Theo sáng chế, lớp bao không hút ẩm còn bao gồm copolyme axit metacrylic với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của lớp bao này.

Theo sáng chế, lớp bao không hút ẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 6% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén được bao màng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế viên nén được bao màng, bao gồm các bước: (a) trộn cholin alfoscerat dùng làm hoạt chất và một hoặc nhiều tá dược được dụng, bao gồm magie aluminometasilicat, và tạo hạt ướt cho hỗn hợp này; (b) trộn hạt thu được với một hoặc nhiều chất phụ gia được dụng và ép hỗn hợp thành các viên nén chưa được bao; (c) hòa tan chất nền bao chứa rượu polyvinyl với lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 40% theo trọng lượng so với tổng trọng lượng của chất nền bao trong dung môi nước không chứa rượu để điều chế dung dịch bao có nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 30% (theo trọng lượng); và (d) tạo ra lớp bao không hút ẩm trên mỗi viên nén chưa được bao bằng cách bao bằng dung dịch bao với lượng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 6,0% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén được bao màng thành phẩm.

Trong phương pháp theo sáng chế, dung môi nước không chứa rượu là nước.

Trong phương pháp theo sáng chế, dung dịch bao được bao phun lên các viên nén chưa được bao.

Hiệu quả của sáng chế

Viên nén cholin alfoscerat được bao màng theo sáng chế có thể được bào chế dựa vào lớp bao trực tiếp hệ nước. Phương pháp theo sáng chế loại bỏ sự cần thiết phải thực hiện bước xử lý bổ sung, không giống như các phương pháp hiện có để bào chế viên nang mềm, viên nén và/hoặc viên nén được bao màng. Viên nén được bao màng theo sáng chế có tính ổn định trong quá trình bảo quản và tiện lợi để uống.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 so sánh tốc độ hòa tan của cholin alfoscerat khỏi viên nén được bao màng được bào chế ở ví dụ 1 và 11 với tốc độ hòa tan của cholin alfoscerat của viên nén được bao hai lớp có bán trên thị trường (bao gồm lớp được bao thứ nhất trên cơ sở dầu và lớp được bao thứ hai có hệ nước) của ví dụ so sánh 1 (Gliatamin Tab., Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.) trong môi trường có độ pH bằng 1,2.

Fig.2 thể hiện trạng thái chất nền bao có bị kết tủa trong nước tinh khiết, etanol, và các dung môi hỗn hợp của chúng theo các tỷ lệ khác nhau hay không.

Fig.3 thể hiện các kết quả thử nghiệm đối với độ ổn định của viên nén được bao màng được bào chế ở ví dụ 1 và các ví dụ 6-9 và viên nén được bao hai lớp có bán trên thị trường của ví dụ so sánh 1 trong các điều kiện tăng tốc (40 ± 2 °C/độ ẩm tương đối $75\% \pm 5\%$).

Mô tả chi tiết sáng chế

Giờ đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến viên nén được bao màng bao gồm: viên nén chưa được bao chứa cholin alfoscerat dùng làm hoạt chất và magie aluminometasilicat dùng làm tá dược; và lớp bao không hút ẩm chứa rượu polyvinyl được tạo ra trên viên nén chưa được bao này.

Chế phẩm dạng rắn chứa cholin alfoscerat tạo ra cảm giác dễ chịu hơn khi uống thuốc so với chế phẩm dạng lỏng chứa cholin alfoscerat nhưng lại đòi hỏi lớp bao không hút ẩm vì tính hút ẩm của nó có thể gây ra các vấn đề liên quan đến độ ổn định khi bảo quản.

Lớp bao không hút ẩm được tạo ra ở trạng thái tiếp xúc trực tiếp với bề mặt của viên nén chưa được bao. Theo lĩnh vực kỹ thuật đã biết, nguyên liệu nền như hydroxypropyl methylxenluloza được bao lên các viên nén chưa được bao và sau đó, các lớp bao không hút ẩm được tạo ra trên nguyên liệu đó. Trong trường hợp này, các vấn đề có thể phát sinh liên quan đến quá trình bào chế như thời gian sản xuất dài và chi phí sản xuất cao, tốc độ hòa tan thấp và độ lệch về độ hòa tan lớn giữa các viên nén riêng rẽ khiến cho khó hy vọng có được các tác dụng sử dụng giống nhau, và thể tích tăng của viên nén có thể gây ra cảm giác khó chịu khi uống thuốc, điều này sẽ trở nên rõ ràng hơn từ các ví dụ và ví dụ thử nghiệm sau đây.

Tốt hơn, nếu lớp bao không hút ẩm bao gồm rượu polyvinyl với lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 40% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của lớp bao này. Sự có mặt của rượu polyvinyl với lượng nhỏ hơn giới hạn dưới được xác định ở trên có thể làm cho tính chất không hút ẩm của lớp bao trở nên không thích hợp. Trong khi đó, sự có mặt của rượu polyvinyl với lượng vượt quá giới hạn trên được xác định ở trên có thể làm cho bề mặt của lớp bao trở nên không bằng phẳng và có thể ảnh hưởng tiêu cực đến sự hòa tan của hoạt chất.

Lớp bao không hút ẩm có thể còn bao gồm copolyme axit metacrylic với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% theo trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 8% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của lớp bao này. Trong khoảng này, copolyme axit metacrylic có thể giải quyết đáng kể các vấn đề liên quan đến sự chảy rữa của cholin alfoscerat trong lớp bao hệ nước. Tuy nhiên, sự có mặt của copolyme axit metacrylic với lượng vượt quá giới hạn trên được xác định ở trên có thể có ảnh hưởng tiêu cực đến sự hòa tan của hoạt chất và có thể ảnh hưởng bất lợi đến tính hút ẩm của viên nén được bao.

Lớp bao không hút ẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 6% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén được bao màng. Sự có mặt của lớp bao không hút ẩm với lượng nhỏ hơn giới hạn dưới được xác định ở trên có thể làm cho lớp bao này trở nên không ổn định trong quá trình bảo quản. Trong khi đó, sự có mặt của lớp bao không hút ẩm với lượng vượt quá giới hạn trên được xác định ở trên có thể có ảnh hưởng tiêu cực đến sự hòa tan của hoạt chất và thể tích tăng quá mức có thể gây ra cảm giác khó chịu khi uống thuốc.

Hoạt chất cholin alfoscerat có thể được sử dụng với lượng hữu hiệu để điều trị, ví dụ, 200 mg hoặc 400 mg cho một viên nén nhưng không nhất thiết bị giới hạn ở đó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế viên nén được bao màng, bao gồm các bước: (a) trộn cholin alfoscerat dùng làm hoạt chất và một hoặc nhiều tá dược được dụng, bao gồm magie aluminometasilicat, và tạo hạt ướt cho hỗn hợp này; (b) trộn hạt thu được với một hoặc nhiều chất phụ gia được dụng và ép hỗn hợp thành các viên nén chưa được bao; (c) hòa tan chất nền bao chứa rượu polyvinyl với lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 40% theo trọng lượng so với tổng trọng lượng của chất nền bao trong dung môi nước không chứa rượu để

điều chế dung dịch bao có nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 30% (theo trọng lượng); và (d) tạo ra lớp bao không hút ẩm trên mỗi viên nén chưa được bao bằng cách bao bằng dung dịch bao với lượng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 6,0% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén được bao màng thành phẩm.

Ở bước (a), tốt hơn là magie aluminometasilicat được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,55 đến 0,65 phần theo trọng lượng, dựa trên 1 phần cholin alfoscerat. Nếu magie aluminometasilicat được sử dụng với lượng nhỏ hơn giới hạn dưới được xác định ở trên, thì chế phẩm thành phẩm trở nên không ổn định bởi các yếu tố bên ngoài như độ ẩm. Trong khi đó, nếu magie aluminometasilicat được sử dụng với lượng vượt quá giới hạn trên được xác định ở trên, thì không thể hy vọng có được mức độ đóng góp đáng kể vào độ ổn định của chế phẩm thành phẩm và kích thước viên nén tăng có thể gây ra cảm giác khó chịu khi uống thuốc. Ở bước (a), hỗn hợp có thể bao gồm các tá dược khác mà thường được sử dụng để tạo hạt trong lĩnh vực này. Ví dụ về tá dược bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie aluminometasilicat, hydroxypropyl xenluloza có mức độ thể thấp, và xenluloza vi tinh thể. Theo một phương án, hỗn hợp có thể bao gồm cholin alfoscerat với lượng 1 phần theo trọng lượng, magie aluminometasilicat với lượng nằm trong khoảng từ 0,55 đến 0,65 phần theo trọng lượng, hydroxypropyl xenluloza có mức độ thể thấp với lượng nằm trong khoảng từ 0,08 đến 0,12 phần theo trọng lượng, và xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 0,07 đến 0,1 phần theo trọng lượng. Theo phương án khác, hỗn hợp có thể bao gồm cholin alfoscerat với lượng 400 mg, magie aluminometasilicat với lượng 250 mg, hydroxypropyl xenluloza có mức độ thể thấp với lượng 40 mg, và xenluloza vi tinh thể với lượng 35 mg cho một viên nén được bao màng.

Ở bước (a), quá trình tạo hạt ướt có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị tạo hạt mà thường được sử dụng trong lĩnh vực này, ví dụ, thiết bị trộn có tốc độ cắt cao. Quá trình tạo hạt ướt có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi thích hợp (ví dụ, nước, etanol hoặc dung môi hỗn hợp của chúng) để trộn hỗn hợp. Theo cách khác, quá trình tạo hạt ướt có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch chứa chất kết dính trong dung môi. Hạt thu được (*nghĩa là* hạt ướt) có thể được sấy bằng cách sử dụng thiết bị sấy thông thường, ví dụ, thiết bị sấy tuần hoàn nước nóng hoặc thiết bị sấy tầng sôi. Tốt hơn, nếu hàm lượng nước trong hạt đã sấy

nằm trong khoảng từ 1,0% đến 2,0% theo trọng lượng. Nếu cần, hạt có thể được rây để thu được phân bố cỡ hạt đồng đều.

Ở bước (b), hạt được trộn với một hoặc nhiều chất phụ gia được dụng và hỗn hợp được ép thành các viên nén chưa được bao. Ví dụ về chất phụ gia được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie aluminometasilicat, xenluloza vi tinh thể, lactoza hydrat, hydroxypropyl xenluloza có mức độ thể thấp, crospovidon, và magie stearat. Loại và lượng chất phụ gia được sử dụng có thể được xác định một cách thích hợp để thu được mẫu hình hòa tan tương đương với mẫu hình hòa tan của viên nang mềm có bán trên thị trường.

Ở bước (c), chất nền bao trên cơ sở rượu polyvinyl (hoặc Opadry 200F620010) được hòa tan trong nước (ví dụ, nước tinh khiết) để điều chế dung dịch bao có nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 30%, tốt hơn là từ 15 đến 25%, cụ thể tốt hơn là 20%. Ở bước (d), dung dịch bao được bao lên các viên nén chưa được bao. Dung dịch bao này được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 6,0% theo trọng lượng, tốt hơn là từ 2,0 to 3,5% theo trọng lượng, tốt nhất là 3,0% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén được bao màng.

Theo lĩnh vực kỹ thuật đã biết, lớp bao trên cơ sở dầu được phủ lên viên nén chứa cholin alfoscerat dùng làm hoạt chất hoặc ít nhất là lớp bao trung gian được tạo ra từ trước trên viên nén và sau đó lớp bao hệ nước được phủ lên viên nén vì sự khó khăn trong việc phủ lớp bao trực tiếp hệ nước lên viên nén.

Các tác giả sáng chế đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng các viên nén chưa được bao chứa cholin alfoscerat dùng làm hoạt chất có thể được bao trực tiếp bằng dung dịch bao được điều chế bằng cách hòa tan chất nền bao chứa rượu polyvinyl với lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 40% theo trọng lượng so với tổng trọng lượng của chất nền bao này trong dung môi nước không chứa rượu sao cho nồng độ của dung dịch bao nằm trong khoảng từ 10 đến 30% (theo trọng lượng), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 15 đến 25% (theo trọng lượng), tốt nhất là 20% (theo trọng lượng), dựa trên trọng lượng của dung môi nước không chứa rượu. Thông thường, rượu được sử dụng rộng rãi làm dung môi hoặc đồng dung môi nhằm mục đích cải thiện độ tan của chất nền bao do tính ưa nước và độ tan trong chất béo của nó. Tuy nhiên, tốt hơn là tránh sử dụng rượu trong phương pháp theo sáng chế. Như có thể được thấy từ Fig.2, chất nền bao chứa rượu polyvinyl ở nồng độ cao bằng ít nhất là

35% theo trọng lượng bị kết tủa trong dung môi rượu. Sự kết tủa này khiến cho việc bao đều bằng chất nền bao trở nên khó khăn. Vì vậy, tốt hơn là dung môi là nước không chứa rượu, tốt hơn nữa là nước tinh khiết (100%) (ví dụ, nước tinh khiết hoặc nước cất).

Nếu nồng độ của dung dịch bao thấp hơn 10%, thì không thể giải quyết được vấn đề tính hút ẩm của hoạt chất do lớp bao trực tiếp hệ nước gây ra. Trong khi đó, nếu nồng độ của dung dịch bao cao hơn 30%, thì dung dịch bao này không được phun dễ dàng, và không tạo ra màng bao đồng đều.

Không có sự giới hạn cụ thể nào về phương pháp bao dung dịch bao lên các viên nén chưa được bao. Phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này đều có thể được sử dụng để tạo ra màng bao và các ví dụ không mang tính chất giới hạn về chúng bao gồm phương pháp bao nhúng và phương pháp bao phun. Khi cân nhắc về độ đồng đều của màng bao và vấn đề tính hút ẩm của cholin alfoscerat, phương pháp bao phun cần thời gian ngắn hơn nên có lợi hơn so với phương pháp bao nhúng, trong đó viên nén chưa được bao được nhúng hoàn toàn vào dung môi.

Sáng chế sẽ được giải thích cụ thể hơn dựa vào các ví dụ sau đây. Tuy nhiên, lưu ý rằng các ví dụ này được cung cấp chỉ với mục đích minh họa và không được dự định là làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

- Bào chế viên nén chưa được bao: Các viên nén chưa được bao được bào chế để có thành phần được thể hiện ở bảng 1. Cụ thể, cholin alfoscerat và magie aluminometasilicat được trộn với nhau trong thiết bị trộn tốc độ cao để hấp phụ cholin alfoscerat vào magie aluminometasilicat, và sau đó xenluloza vi tinh thể và nước tinh khiết ở dạng dung môi được thêm vào. Hỗn hợp được trộn, sấy, rây, và tạo hạt. Hạt được trộn với lactoza hydrat, crospovidon, hydroxypropyl xenluloza có mức độ thể thấp, và magie stearat. Hỗn hợp được ép để tạo ra các viên nén chưa được bao.

- Tạo lớp bao: Chất nền bao chứa rượu polyvinyl với lượng 35% trọng lượng được điều chế để có thành phần được thể hiện ở bảng 2. Chất nền bao được hòa tan trong nước để điều chế dung dịch bao có nồng độ 20% (theo trọng lượng). Dung dịch bao này được bao phun lên từng viên nén chưa được bao để tạo ra viên

nén được bao không hút ẩm thành phẩm.

[Bảng 1]

Nguyên liệu thô	Mô tả	Lượng	Đơn vị	%
Cholin alfoscerat	KP	400,0	mg	48,2
Magie aluminometasilicat	KP	250,0	mg	30,2
Xenluloza vi tinh thể	KP	35,0	mg	4,2
Lactoza hydrat	KP	10,0	mg	1,2
Hydroxypropyl xenluloza có mức độ thể thấp	KP	40,0	mg	4,8
Crospovidon	NF	55,0	mg	6,6
Magie stearat	KP	15,0	mg	1,8
Chất nền bao		24,2	mg	3,0
Tổng		829,2	mg	100,0

[Bảng 2]

Lượng tiêu chuẩn	Nguyên liệu thô	Loại ứng dụng	Lượng	Đơn vị
100	Rượu polyvinyl	Chất bao	35,000	% trọng lượng
100	Bột talc	Chất trợ tạo màng	23,880	% trọng lượng
100	Titan oxit	Chất tạo màu (chất màu)	16,460	% trọng lượng
100	Polyetylen glycol 3350	Chất trợ tạo màng	12,000	% trọng lượng
100	Sắt oxit màu vàng	Chất tạo màu (chất màu)	8,500	% trọng lượng
100	Copolyme axit metacrylic loại C	Chất bao	4,000	% trọng lượng
100	Natri bicacbonat	Chất trợ tạo màng	0,120	% trọng lượng
100	Sắt oxit màu đen	Chất tạo màu (chất màu)	0,030	% trọng lượng
100	Sắt oxit màu đỏ	Chất tạo màu (chất màu)	0,010	% trọng lượng

Ví dụ 2

Viên nén được bao không hút ẩm được bào chế theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ dung dịch bao nồng độ 10% (theo trọng lượng) được điều chế bằng cách hòa tan chất nền bao (Opadry 85F15458) chứa rượu polyvinyl với lượng 40% trọng lượng so với tổng trọng lượng của chất nền bao này trong nước.

Ví dụ 3

Viên nén được bao không hút ẩm được bào chế theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ nồng độ của dung dịch bao được thay đổi thành 30% (theo trọng lượng).

Ví dụ 4

Phương pháp theo ví dụ 1 được lặp lại, ngoại trừ nồng độ của dung dịch bao được thay đổi thành 8,5% (theo trọng lượng). Tuy nhiên, bề mặt của các viên nén chưa được bao bị hòa tan bởi dung dịch bao, và kết quả là, các viên nén chưa được bao này không thể được bao bằng dung dịch bao này.

Ví dụ 5

Phương pháp theo ví dụ 1 được lặp lại, ngoại trừ nồng độ của dung dịch bao được thay đổi thành 33% (theo trọng lượng). Tuy nhiên, dung dịch bao không được phun dễ dàng khỏi vòi phun, do đó không thích hợp để bao phun. Do vậy, phương pháp bao nhúng được sử dụng nhưng các bề mặt được bao lại tương đối không nhẵn và đều. Khi các viên nén chưa được bao được nhúng trong dung dịch bao trong thời gian ≥ 5 giây, bề mặt của các viên nén chưa được bao bị hòa tan.

Ví dụ 6

Viên nén được bao không hút ẩm được bào chế theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ lượng dung dịch bao được điều chỉnh sao cho chất nền bao có mặt với lượng bằng 0,6% trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén được bao màng.

Ví dụ 7

Viên nén được bao không hút ẩm được bào chế theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ lượng dung dịch bao được điều chỉnh sao cho chất nền bao có mặt với lượng bằng 1,2% trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén được bao màng.

Ví dụ 8

Viên nén được bao không hút ẩm được bào chế theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ lượng dung dịch bao được điều chỉnh sao cho chất nền bao có mặt với lượng bằng 1,9% trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén được bao màng.

Ví dụ 9

Viên nén được bao không hút ẩm được bào chế theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ lượng dung dịch bao được điều chỉnh sao cho chất nền bao có mặt với lượng bằng 2,5% trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén được bao màng.

Ví dụ 10

Viên nén được bao không hút ẩm được bào chế theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ lượng dung dịch bao được điều chỉnh sao cho chất nền bao có mặt với lượng bằng 6% trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén được bao màng.

Ví dụ 11

Viên nén được bao không hút ẩm được bào chế theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ lượng dung dịch bao được điều chỉnh sao cho chất nền bao có mặt với lượng bằng 7% trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén được bao màng.

Ví dụ so sánh 1

Gliatamin TabTM có bán trên thị trường từ Daewoong Bio Inc. được sử dụng.

Ví dụ so sánh 2

Viên nén được bao không hút ẩm được bào chế theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ chất nền bao trên cơ sở hydroxypropyl methylxenluloza (OpadryTM 03B4403) được sử dụng và lớp bao trên cơ sở dầu được thực hiện thay vì lớp bao hệ nước vì bề mặt của các viên nén chưa được bao bị hòa tan bằng dung dịch bao,

hiện cho không thể bao các viên nén chưa được bao.

Ví dụ so sánh 3

Viên nén được bao không hút ẩm được bào chế theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ chất nền bao trên cơ sở hydroxypropyl methylxenluloza (Opadry™ 03F665008) được sử dụng và lớp bao trên cơ sở dầu được thực hiện thay vì lớp bao hệ nước vì bề mặt của các viên nén chưa được bao được hòa tan bằng dung dịch bao, khiến cho không thể bao các viên nén chưa được bao.

Ví dụ so sánh 4

Viên nén được bao không hút ẩm được bào chế theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ chất nền bao trên cơ sở copolyme axit metacrylic (Acrylease™ 93A18597) được sử dụng.

Ví dụ thử nghiệm

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm về độ ổn định của viên nén được bao màng trên cơ sở HPMC và viên nén được bao màng trên cơ sở PVA

Sau khi viên nén được bào chế ở ví dụ 1 và các ví dụ so sánh 2-4 được để yên ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%, hình thức bên ngoài của chúng được quan sát. Kết quả là, nước tạo ra trên bề mặt của các viên nén, cho thấy sự chảy rữa và tính hút ẩm của các viên nén này. Mức độ thích hợp được đánh giá đối với các chất bao dạng màng để đánh giá liệu sự chảy rữa/tính hút ẩm có thể được ngăn chặn hay không. Cụ thể, sự đánh giá được tập trung vào khả năng sử dụng của lớp bao hệ nước, đặc biệt là lớp bao trực tiếp hệ nước, mà được coi là thân thiện môi trường và an toàn.

Các kết quả được thể hiện ở bảng 3.

[Bảng 3]

Sau khi bảo quản trong các điều kiện tăng tốc ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /độ ẩm tương đối $75\% \pm 5\%$)				
Thời gian	Viên nén được bao màng trên cơ sở HPMC		Viên nén được bao màng trên cơ sở PVA	Viên nén được bao màng trên cơ sở copolyme axit metacrylic
	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 4
1 giờ	●			
2 giờ		●		
3 giờ				
18 giờ				●

**●: Bị rã

Viên nén được bao màng trên cơ sở HPMC của ví dụ so sánh 2 và ví dụ so sánh 3 bị rã trong thời gian lần lượt là 1 giờ và 2 giờ sau khi bảo quản trong các điều kiện tăng tốc (40°C /độ ẩm tương đối 75%), kết quả là hình thức bên ngoài của viên nén được bao màng bị biến dạng. Hình thức bên ngoài của viên nén được bao màng trên cơ sở copolyme axit metacrylic của ví dụ so sánh 4 bị biến dạng trong thời gian 18 giờ. Ngược lại, không quan sát thấy có sự biến đổi về hình thức bên ngoài của viên nén được bao màng trên cơ sở PVA của ví dụ 1 trong thời gian 18 giờ. Nghĩa là, viên nén được bao màng hệ nước trên cơ sở PVA ổn định hơn so với viên nén được bao màng trên cơ sở HPMC và dầu và viên nén được bao màng hệ nước trên cơ sở copolyme axit metacrylic. Cụ thể, các kết quả này kết luận rằng lớp bao hệ nước đảm bảo tốc độ hòa tan cao hơn và độ lệch về độ hòa tan nhỏ hơn.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm về sự hòa tan của chất nền bao trên cơ sở PVA ở dạng bột rắn trong các dung môi khác nhau

Fig.2 thể hiện việc liệu chất nền bao trên cơ sở PVA có bị kết tủa trong nước tinh khiết, etanol, và các dung môi hỗn hợp của chúng theo các tỷ lệ khác nhau hay không. Không quan sát thấy sự kết tủa đáng kể của chất nền bao ở dạng bột trong nước tinh khiết (100%). Ngược lại, sự kết tủa được quan sát thấy ngay cả trong các dung môi chứa rượu với lượng nhỏ. Các kết quả này có thể dẫn tới kết luận rằng rượu ảnh hưởng tiêu cực đến độ tan của chất nền bao.

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm về độ ổn định của viên nén được bao sau khi bao

viên nén chưa được bao bằng các lượng khác nhau của dung dịch bao chứa hợp phần chính là rượu polyvinyl trong chất nền bao

Sau khi bao bằng các lượng khác nhau (0,6-3,0% (theo trọng lượng)) của dung dịch bao có nồng độ 20% sử dụng chất nền bao trên cơ sở PVA, độ ổn định của viên nén được bao ở nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian dài, và trong các điều kiện tăng tốc được thử nghiệm. Các kết quả được thể hiện ở bảng 4-6.

(1) Đánh giá độ ổn định bảo quản ở nhiệt độ trong phòng

Sau khi bao bằng các lượng khác nhau của dung dịch bao chứa rượu polyvinyl được thể hiện ở bảng 4, viên nén được bao được để yên ở nhiệt độ ở nhiệt độ trong phòng.

Hình thức bên ngoài của viên nén được bao của ví dụ 6 và 7 trong đó chất nền bao có mặt với lượng nhỏ hơn 1,5% bị biến dạng lần lượt trong thời gian 30 ngày và 40 ngày. Hình thức bên ngoài của viên nén được bao hai lớp (trên cơ sở dầu/hệ nước) của ví dụ so sánh 1 cũng bị biến dạng trong 40 ngày. Các kết quả này thể hiện độ ổn định kém trong thời gian bảo quản dài của viên nén được bao của ví dụ 6 và 7 và ví dụ so sánh 1 ở nhiệt độ trong phòng. Viên nén được bao của ví dụ 1, 8, và 9 có hình thức bên ngoài ổn định, cụ thể là thậm chí sau khi bảo quản trong 3 tháng, so với viên nén được bao hai lớp.

[Bảng 4]

Sau khi bảo quản ở nhiệt độ trong phòng						
Thời gian để hở	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1
	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Gliatamin Tab.
	Lượng dung dịch đã bao là 0,6%	Lượng dung dịch đã bao là 1,2%	Lượng dung dịch đã bao là 1,9%	Lượng dung dịch đã bao là 2,5%	Lượng dung dịch đã bao là 3,0%	
30 ngày	●					
40 ngày		●				●
3 tháng	Không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể					

**●: Bị vỡ

(2) Đánh giá độ ổn định sau khi bảo quản trong thời gian dài

Sau khi bao bằng các lượng khác nhau của dung dịch bao chứa rượu polyvinyl mà được thể hiện ở bảng 5, độ ổn định của viên nén được bao sau khi bảo

quản trong thời gian dài được đánh giá. Kết quả là, hình thức bên ngoài của viên nén được bao của ví dụ 6 và 7 trong đó chất nền bao có mặt với lượng nhỏ hơn 1,5% bị biến dạng trong thời gian lần lượt bằng 20 giờ và 44 giờ. Hình thức bên ngoài của viên nén được bao hai lớp (trên cơ sở dầu/hệ nước) của ví dụ so sánh 1 cũng bị biến dạng trong thời gian 5 ngày. Viên nén được bao của ví dụ 1, 8 và 9 được quan sát thấy là có hình thức bên ngoài ổn định hơn, cụ thể là thậm chí sau khi bảo quản trong 12 tháng, so với viên nén được bao hai lớp.

[Bảng 5]

Sau khi bảo quản ở nhiệt độ 25 °C±2°C/độ ẩm tương đối 60%±5% trong khoảng thời gian dài						
Thời gian để thử	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1
	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Gliatamin Tab.
	Lượng dung dịch đã bao là 0,6%	Lượng dung dịch đã bao là 1,2%	Lượng dung dịch đã bao là 1,9%	Lượng dung dịch đã bao là 2,5%	Lượng dung dịch đã bao là 3,0%	
20 giờ	●					
44 giờ		●				
52 giờ						
5 ngày						●
12 tháng	Không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể					

**●: Bị vỡ

(3) Đánh giá độ ổn định sau khi bảo quản trong các điều kiện tăng tốc

Sau khi bao bằng các lượng khác nhau của dung dịch bao chứa rượu polyvinyl mà được thể hiện ở bảng 6, độ ổn định của viên nén được bao sau khi bảo quản trong các điều kiện tăng tốc được đánh giá. Kết quả là, hình thức bên ngoài của viên nén được bao của ví dụ 6 và 7 trong đó chất nền bao có mặt với lượng nhỏ hơn 1,5% bị biến dạng trong thời gian lần lượt là 5 giờ và 20 giờ. Hình thức bên ngoài của viên nén được bao hai lớp (trên cơ sở dầu/hệ nước) của ví dụ so sánh 1 cũng bị biến dạng trong thời gian 20 giờ. Viên nén được bao của ví dụ 1, 8, và 9 được quan sát thấy là có hình thức bên ngoài ổn định hơn so với viên nén được bao hai lớp. Cụ thể, viên nén được bao màng của ví dụ 1 và 9 vẫn ổn định thậm chí sau khi bảo quản trong 3 tháng.

[Bảng 6]

Sau khi bảo quản trong các điều kiện tăng tốc ($40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ /độ ẩm tương đối $75\%\pm 5\%$)						
Thời gian để hở	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1
	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Chất nền bao trên cơ sở PVA	Gliatamin Tab.
	Lượng dung dịch đã bao là 0,6%	Lượng dung dịch đã bao là 1,2%	Lượng dung dịch đã bao là 1,9%	Lượng dung dịch đã bao là 2,5%	Lượng dung dịch đã bao là 3,0%	
5 giờ	●					
20 giờ		●				●
24 giờ			●			
3 tháng	Không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể					

**●: Bị rã

Kết quả thử nghiệm đối với độ ổn định của viên nén được bao sau khi bảo quản trong các điều kiện tăng tốc ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$ /độ ẩm tương đối $75\%\pm 5\%$) trong thời gian 20 giờ được thể hiện trên Fig.3.

Ví dụ thử nghiệm 4: So sánh tốc độ hòa tan khối viên nén được bao màng theo sáng chế với tốc độ hòa tan khối viên nén được bao hai lớp có bán trên thị trường

Thử nghiệm hòa tan so sánh được tiến hành trên viên nén của ví dụ 1 và 11 mà độ ổn định của chúng đã được chứng minh và chế phẩm có bán trên thị trường (Gliatamin Tab., Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.) mà đã được cấp bằng sáng chế ở Hàn Quốc (Bằng độc quyền sáng chế Hàn Quốc số 10-1556568), trong môi trường có độ pH bằng 1,2, vốn là môi trường tiêu chuẩn cho các thử nghiệm tương đương bào chế Hàn Quốc. Các kết quả được thể hiện ở bảng 7. Để so sánh mẫu hình hòa tan và tốc độ hòa tan, dữ liệu ở bảng 7 được vẽ đồ thị trên Fig. 1.

[Bảng 7]

Môi trường	Nhóm thử nghiệm	Tốc độ hòa tan trung bình (%) (giá trị trung bình $\pm$ độ lệch tiêu chuẩn)			
		5 phút	10 phút	15 phút	30 phút
pH 1,2	Ví dụ 1	18,5 $\pm$ 2,4	43,3 $\pm$ 6,9	65,1 $\pm$ 9,4	98,5 $\pm$ 4
	Ví dụ 11	13,4 $\pm$ 4,1	30,6 $\pm$ 8,4	55,9 $\pm$ 9,7	90,7 $\pm$ 5,9
	Ví dụ so sánh 1	18,4 $\pm$ 4,4	43,2 $\pm$ 8,4	64,2 $\pm$ 10,1	93,8 $\pm$ 7,7

Tốc độ hòa tan cuối cùng khối viên nén được bao của ví dụ 1 trong 30 phút

là cao hơn với độ lệch tiêu chuẩn thấp hơn (khoảng ~3,7%) so với viên nén được bao hai lớp đã được cấp bằng sáng chế của ví dụ so sánh 1. Kết cấu được bao hai lớp của viên nén được cấp bằng sáng chế và việc sử dụng dung môi hữu cơ khi bào chế viên nén được cấp bằng sáng chế dẫn đến độ đồng đều kém của lớp bao, điều này là nguyên nhân gây ra độ lệch cao hơn và tốc độ hòa tan thấp hơn, và sự tạo ra lớp bao đơn bởi lớp bao hệ nước ở viên nén được bao màng của ví dụ 1 giải thích cho độ lệch thấp hơn và tốc độ hòa tan cao hơn.

Ngoài ra, viên nén được bao màng của ví dụ 11, mà được bào chế bằng cách bao bằng dung dịch bao chứa rượu polyvinyl với lượng > 6,0% trọng lượng so với tổng trọng lượng của viên nén được bao màng, thể hiện tốc độ hòa tan thấp hơn so với viên nén của ví dụ so sánh 1, như được thể hiện ở Bảng 7 và Fig.1.

Ví dụ thử nghiệm 5: So sánh trọng lượng của viên nén được bao màng theo sáng chế với trọng lượng của viên nén được bao hai lớp có bán trên thị trường

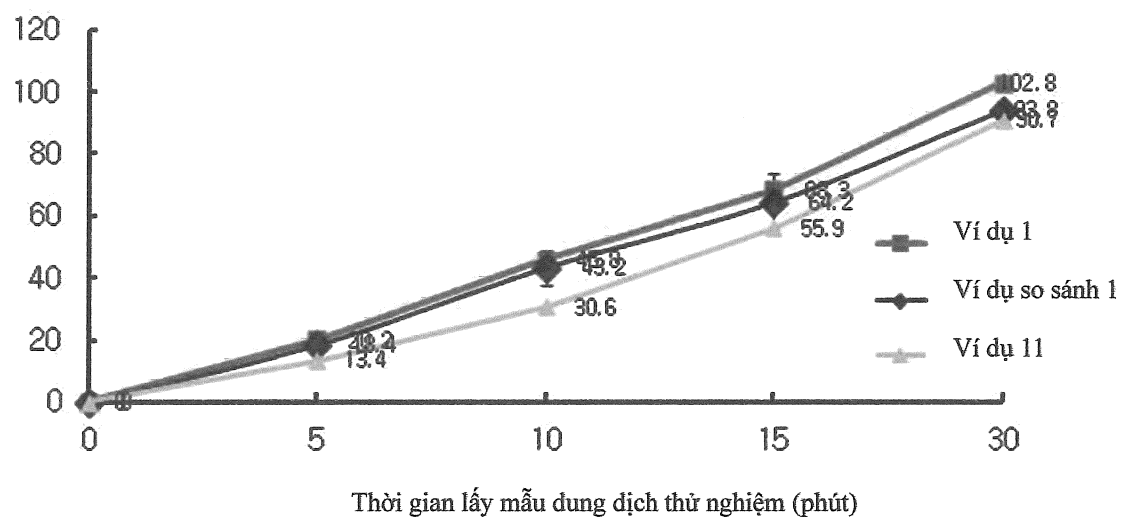
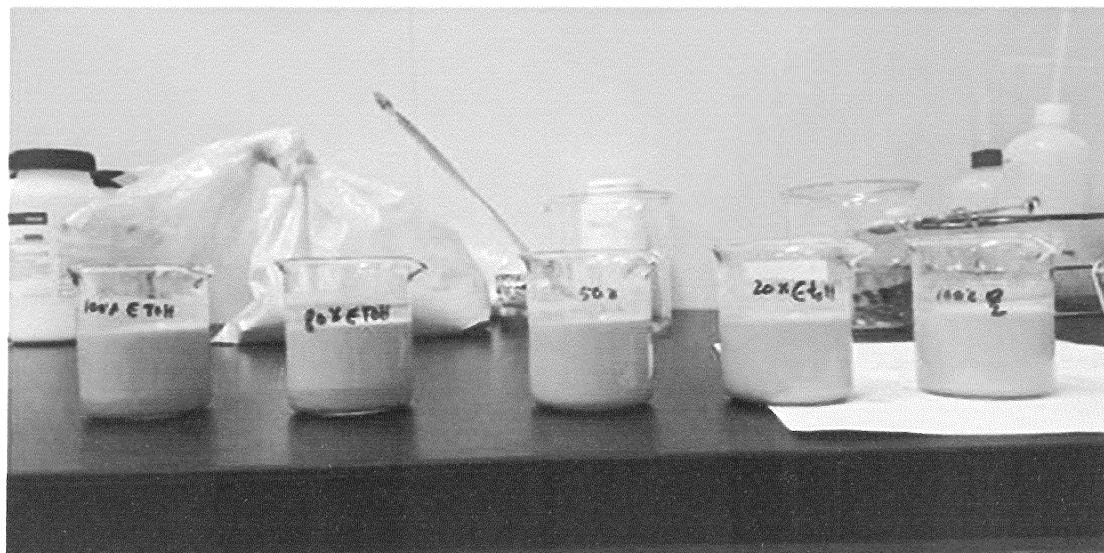
Viên nén	Trọng lượng
Ví dụ 1	~ 829,2 mg
Ví dụ so sánh 1	~ 856 mg

Trọng lượng của viên nén được bao một lớp chứa cholin alfoscerat của ví dụ 1 được so sánh với viên nén được bao hai lớp chứa cholin alfoscerat có bán trên thị trường của ví dụ so sánh 1. Thông thường, sự khác biệt nhỏ về thể tích của viên nén cũng gây ra các cảm giác khác nhau đáng kể khi được sử dụng qua đường miệng. Trọng lượng của hai viên nén khác nhau khoảng ~26 mg. Cảm giác dễ chịu hơn của viên nén được bao một lớp khi uống thuốc được giải thích bởi sự khác nhau về thể tích.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén được bao màng bao gồm: viên nén chưa được bao chứa cholin alfoscerat dùng làm hoạt chất và magie aluminometasilicat dùng làm tá dược; và lớp bao không hút ẩm chứa rượu polyvinyl được tạo ra trên viên nén chưa được bao này, trong đó lớp bao không hút ẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 6% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén được bao màng này.
2. Viên nén được bao màng theo điểm 1, trong đó lớp bao không hút ẩm chứa rượu polyvinyl với lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 40% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của lớp bao này.
3. Viên nén được bao màng theo điểm 2, trong đó lớp bao không hút ẩm còn chứa copolyme axit metacrylic với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của lớp bao này.
4. Phương pháp bào chế viên nén được bao màng, trong đó phương pháp này bao gồm các bước: (a) trộn cholin alfoscerat dùng làm hoạt chất và một hoặc nhiều tá dược được dụng, bao gồm magie aluminometasilicat, và tạo hạt ướt cho hỗn hợp này; (b) trộn hạt thu được với một hoặc nhiều chất phụ gia được dụng và ép hỗn hợp thành các viên nén chưa được bao; (c) hòa tan chất nền bao chứa rượu polyvinyl với lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 40% theo trọng lượng so với tổng trọng lượng của chất nền bao này trong dung môi nước không chứa rượu để điều chế dung dịch bao có nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 30% (theo trọng lượng); và (d) tạo ra lớp bao không hút ẩm trên mỗi viên nén chưa được bao bằng cách bao bằng dung dịch bao với lượng nằm trong khoảng từ 1,5 đến 6,0% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của viên nén được bao màng thành phẩm.

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó dung môi nước không chứa rượu là nước.
6. Phương pháp theo điểm 4, trong đó dung dịch bao được bao phun lên các viên nén chưa được bao.

Fig.1**Fig.2****Fig.3**