



(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)



1-0032018

(51)⁷ A61K 9/14; A61K 9/00; A61K 31/41; (13) B
A61K 47/26

(21) 1-2018-00756

(22) 25/07/2016

(86) PCT/KR2016/008087 25/07/2016

(87) WO 2017/022997 09/02/2017

(30) 10-2015-0108860 31/07/2015 KR

(45) 25/05/2022 410

(43) 25/07/2018 364A

(73) KUHNIL PHARM. CO., LTD. (KR)

33 Georimak-gil, Jiksan-eup Seobuk-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do 31032,
Republic of Korea

(72) KU, Jeong (KR); KIM, Eunhye (KR).

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

(54) BỘT CHỨA DEFERASIROX VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến bột và phương pháp điều chế chúng, bột này có chứa từ 20% theo khối lượng đến 45% theo khối lượng của dược phẩm kết hợp của lactoza và sucroza so với tổng khối lượng của bột, và bao gồm, làm thành phần hoạt tính, deferasirox hoặc muối dược dụng của chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến bột dùng qua đường miệng bao gồm deferasirox làm thành phần hoạt tính và phương pháp điều chế chúng, và cụ thể hơn, bột chứa deferasirox dùng qua đường miệng bao gồm lượng đủ của thành phần hoạt tính, được dùng rất thuận tiện, có ít vấn đề về tác dụng phụ và độ ổn định, và có độ sinh khả dụng tốt và tính chất của hạt bột tốt, và phương pháp điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

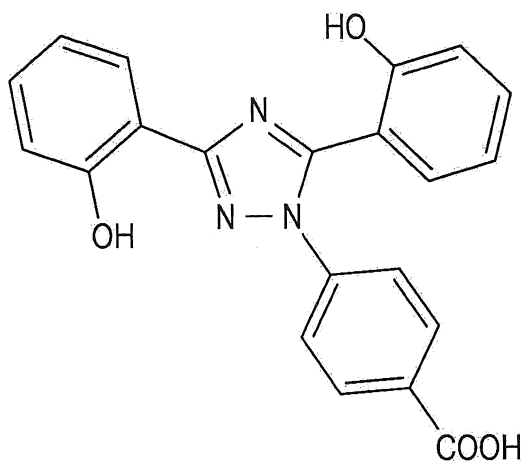
Deferasirox, là chất cang hóa sắt hoạt tính dùng qua đường miệng được kê đơn trong việc điều trị quá tải sắt, là thuốc được sử dụng để điều trị rối loạn quá tải sắt, mà là loại thông thường nhất của quá tải sắt, hoặc là được kê đơn trong điều trị sự quá tải sắt trong chứng thiếu máu phụ thuộc truyền máu đòi hỏi truyền máu với lượng lớn (ví dụ, bệnh thiếu máu tan máu thể nặng, bệnh thiếu máu tan máu thể trung gian, và bệnh hồng cầu hình liềm).

Rối loạn quá tải sắt, là dạng thông thường nhất của bệnh quá tải sắt, là rối loạn di truyền làm cho cơ thể hấp thụ và dự trữ quá nhiều sắt. Lượng dư thừa của sắt tích tụ trong các cơ quan và làm tổn hại chúng. Nếu không điều trị, bệnh có thể làm cho các cơ quan bị hư hỏng.

Bệnh nhân mắc chứng thiếu máu phụ thuộc truyền máu đòi hỏi liệu pháp cang hóa để loại bỏ sắt đã tích lũy ra khỏi cơ thể do sự truyền lượng lớn máu.

Deferasirox có cấu trúc được biểu diễn bằng Công thức 1 dưới đây, và muối của chúng và các dạng tinh thể của chúng được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 1:

Công thức 1



Thông thường, liều lượng hàng ngày của deferasirox được kê đơn để điều trị bệnh thiếu máu tan máu là lớn, ví dụ, từ 5 mg/kg (khối lượng cơ thể)/ngày đến 40 mg/kg (khối lượng cơ thể)/ngày đối với người trưởng thành hoặc trẻ em. Do liều lượng cao như vậy, khi viên nén đơn lẻ chứa liều lượng hàng ngày được điều chế, kích thước của viên nén quá lớn để cho người trưởng thành hoặc trẻ em nuốt, do đó không cho phép tạo chế phẩm của viên nén thông thường. Để giải quyết vấn đề này, viên nén phân tán deferasirox để dùng qua đường miệng mà có chứa liều lượng hàng ngày và được dùng thuận tiện cho người trưởng thành và trẻ em đã được phát triển (Tài liệu sáng chế 2). Hàm lượng chất phụ gia dược phẩm trong viên nén phân tán là rất cao dựa trên tổng khối lượng của viên nén.

Viên nén phân tán hiện có trên thị trường dưới tên sản phẩm là viên nén phân tán Exjade® 125 mg, 250 mg, và 500 mg (NOVARTIS), và tổng khối lượng của viên nén chứa 500 mg axit tự do deferasirox là 1.700 mg, trong đó tỉ lệ phần trăm của chất phụ gia là rất cao. Mặc dù các chất phụ gia được dùng được sử dụng, người nhạy cảm có thể trải qua tác dụng phụ do các chất phụ gia này, chẳng hạn như khó tiêu hóa, ví dụ, chướng bụng, đầy hơi, và tác dụng phụ tương tự, và do đó tốt hơn nếu sử dụng chất phụ gia với lượng nhỏ.

Ngoài ra, đã xác nhận rằng, khi viên nén phân tán được điều chế thành huyền phù trong pha lỏng (ví dụ, nước) nhằm mục đích tiêu hóa, sự ổn định của thành phần hoạt tính của chúng là không tốt, và, khi bệnh nhân tiêu hóa huyền phù được điều chế để dùng sau một khoảng thời gian nhất định, thì không tiêu hóa trực tiếp dạng huyền phù này, do nhiều điều kiện khác nhau, hiệu quả đủ của chúng không thể thu được do độ ổn định thấp của thành phần hoạt tính (xem Tài liệu sáng chế 3). Thực vậy, trong xã hội hiện đại bận rộn, việc uống viên nén phân tán sau khi hòa tan chúng bị quên mất hoặc

có khuynh hướng bị trì hoãn để giải quyết công việc khẩn cấp hơn.

Ngoài ra, deferasirox có khả năng tan trong nước cao, và do đó, khi deferasirox được dùng qua đường miệng, điều quan trọng là đảm bảo tốc độ hòa tan nhanh để có đủ độ sinh khả dụng.

Tài liệu thuộc tình trạng kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1 WO97/49395

Tài liệu sáng chế 2 WO04/035026

Tài liệu sáng chế 3 WO12/003987

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

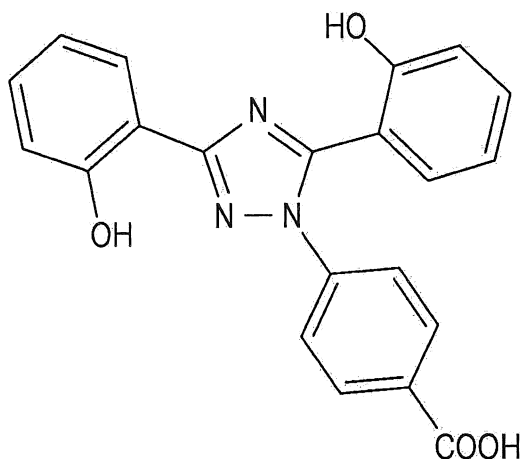
Mục đích của sáng chế là đề xuất bột deferasirox mà có thể bao gồm liều lượng hữu hiệu hàng ngày của deferasirox, được dùng rất thuận tiện, làm giảm vấn đề về tác dụng phụ do chất phụ gia bởi vì tỉ lệ phần trăm của chất phụ gia không cao, và đảm bảo sự ổn định và hiệu quả của thuốc.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phương pháp điều chế bột deferasirox.

Giải pháp kỹ thuật

Khía cạnh của sáng chế đề xuất bột có chứa từ 20% theo khối lượng đến 45% theo khối lượng của dược phẩm kết hợp của lactoza và sucroza so với tổng khối lượng của bột, và chứa, làm thành phần hoạt tính, hợp chất được biểu diễn bởi Công thức 1 dưới đây hoặc muối dược dụng của chúng:

Công thức 1



Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phương pháp điều chế bột theo một khía cạnh của phát minh, bao gồm các bước:

cân nguyên liệu thô bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi Công thức 1 ở trên hoặc muối được dụng của chúng làm thành phần hoạt tính, lactoza, và sucroza; và

trộn, nhào, tạo hạt, và nghiền nguyên liệu thô đã được cân.

Hiệu quả có thể đạt được của sáng chế

Bột deferasirox theo sáng chế có thể được dùng trực tiếp hoặc được dùng dưới dạng huyền phù trong pha lỏng, và do đó có thể chứa liều lượng hàng ngày của deferasirox mà đòi hỏi độ mạnh liều lượng cao và được dùng rất thuận tiện bởi vì không có vấn đề về làm tắc cổ họng như viên nén khi nuốt. Ngoài ra, bột deferasirox bao gồm tỉ lệ phần trăm chất phụ gia thấp hơn tỉ lệ phần trăm của chất phụ gia của viên nén phân tán có trên thị trường thông thường, và do đó có thể làm giảm tác dụng phụ do chất phụ gia. Ngoài ra, bột deferasirox có thể được tiêu hóa trực tiếp mà không cần được tạo huyền phù trong pha lỏng, không giống viên nén phân tán có trên thị trường, và do đó vấn đề về sự hư hại của độ ổn định thuốc mà có thể xảy ra do sự điều chế huyền phù và để lại huyền phù không được sử dụng. Ngoài ra, bột deferasirox theo sáng chế có thể thể hiện cùng tốc độ hòa tan như viên nén phân tán có trên thị trường và có thể được điều chế dưới dạng bột có các tính chất tốt.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

HÌNH 1 là biểu đồ thể hiện kết quả thử nghiệm hòa tan so sánh theo thời gian của các bột chứa deferasirox được điều chế bằng cách thay đổi loại chất độn và Exjade làm đối chứng.

HÌNH 2 là biểu đồ thể hiện kết quả thử nghiệm hòa tan so sánh theo thời gian của bột chứa deferasirox được điều chế để chứa, làm chất độn, được phẩm kết hợp của lactoza và sucroza ở các tỷ lệ khác nhau và Exjade làm đối chứng.

HÌNH 3 là biểu đồ thể hiện kết quả thử nghiệm hòa tan so sánh theo thời gian của bột deferasirox được điều chế để chứa, làm chất độn, được phẩm kết hợp của lactoza và xenluloza vi kết tinh ở các tỷ lệ khác nhau và Exjade làm đối chứng.

HÌNH 4 là biểu đồ thể hiện kết quả thử nghiệm hòa tan so sánh theo thời gian của các bột deferasirox được điều chế bằng cách thay đổi loại chất hoạt động bề mặt và Exjade làm đối chứng.

HÌNH 5 là biểu đồ thể hiện kết quả thử nghiệm hòa tan so sánh theo thời gian của các bột deferasirox được điều chế bằng cách thay đổi hàm lượng Tween 80 làm chất hoạt động bề mặt và Exjade làm đối chứng.

HÌNH 6 là biểu đồ thể hiện kết quả thử nghiệm hòa tan so sánh theo thời gian của bột deferasirox được điều chế bằng cách thay đổi hàm lượng natri lauryl sulfat làm chất hoạt động bề mặt và Exjade làm đối chứng.

HÌNH 7 là biểu đồ thể hiện kết quả thử nghiệm hòa tan so sánh theo thời gian của bột deferasirox được điều chế bằng cách sử dụng máy nghiền tốc độ cao hoặc máy ép đùn và Exjade làm đối chứng.

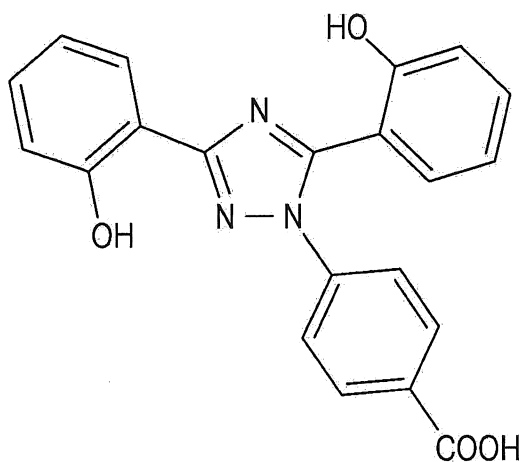
Mô tả chi tiết sáng chế

Tất cả các thuật ngữ kỹ thuật dùng trong sáng chế được dùng theo nghĩa thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế thuộc về trừ khi có chỉ dẫn khác. Ngoài ra, phương pháp hoặc mẫu được ưu tiên được mô tả trong bản mô tả sáng chế, nhưng các phương pháp hoặc mẫu tương tự hoặc tương đương cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Nội dung của tất cả các tài liệu công bố được mô tả trong bản mô tả sáng chế này được kết hợp ở đây bằng cách tham khảo đến toàn bộ chúng.

Phương án của sáng chế đề xuất:

bột có chứa từ 20% theo khối lượng đến 45% theo khối lượng của dược phẩm kết hợp của lactoza và sucroza so với tổng khối lượng của bột, và chứa, làm thành phần hoạt tính, hợp chất được biểu diễn bởi Công thức 1 dưới đây hoặc muối dược dụng của chúng:

Công thức 1



Tên gốc của hợp chất có Công thức 1 là deferasirox, và hợp chất có Công thức 1, muối của chúng, và dạng tinh thể của chúng được bộc lộ trong Công Bố Đơn Sáng Chế Quốc Tế Số WO97/49395 được kết hợp trong bản mô tả này chỉ để tham khảo. Theo một phương án, hợp chất có Công thức 1 có dạng tinh thể được mô tả trong Ví dụ 5 của WO97/49395.

Trong bột, dược phẩm kết hợp của lactoza và sucroza đóng vai trò làm chất độn, và nó được xác nhận rằng, khi so sánh với trường hợp mà các loại chất độn khác được sử dụng, tốc độ hòa tan của thành phần hoạt tính là cao đáng kể và tương đương với tốc độ hòa tan của thành phần hoạt tính của viên nén phân tán có trên thị trường (xem HÌNH 1). Theo một phương án, chất độn có thể được bao gồm với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 20% theo khối lượng đến khoảng 45% theo khối lượng, cụ thể hơn, từ 25% theo khối lượng đến 42% theo khối lượng, so với tổng khối lượng của bột. Trong trường hợp bao gồm lactoza và xenluloza vì tinh thể thay vì dược phẩm kết hợp của lactoza và sucroza, mô hình tăng dần của tốc độ hòa tan được thể hiện dưới dạng tỉ lệ phần trăm của lactoza tăng lên, nhưng tốc độ hòa tan thấp hơn rõ rệt được thể hiện khi so sánh với viên nén phân tán deferasirox có trên thị trường (xem HÌNH 3).

Tỷ lệ kết hợp của lactoza với sucroza thường không bị giới hạn cụ thể, và có thể nằm trong khoảng, ví dụ, từ khoảng 1:4 đến khoảng 4:1 trên cơ sở tỷ lệ khối lượng. Đã xác nhận rằng, trong khoảng tỷ lệ trên, tốc độ hòa tan của thành phần hoạt tính được thay đổi mạnh theo sự thay đổi của tỉ lệ phần trăm của sucroza (xem HÌNH 2), nhưng đã xác nhận rằng, vì các vấn đề, như sự phát sinh của lượng lớn của bột mịn và dạng tương tự, xảy ra khi tỉ lệ phần trăm của sucroza thấp, khi tỉ lệ phần trăm của sucroza

tăng lên, các tính chất của hạt cấu thành bột được tăng cường. Do đó, theo một phương án, tỷ lệ kết hợp của lactoza với sucroza có thể nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4, cụ thể hơn, từ 1:2,5 đến 1:3,5 trên cơ sở tỷ lệ khối lượng.

Lactoza này là lactoza, lactoza monohydrat, lactoza monohydrat (200 mesh), hoặc lactoza được sấy phun.

Bột có thể chứa lượng hữu hiệu làm được phẩm của chất cang hóa sắt, và có thể bao gồm thành phần hoạt tính với lượng bằng, cụ thể là, từ khoảng 35% theo khối lượng đến 50% theo khối lượng, cụ thể hơn, từ khoảng 35% theo khối lượng đến khoảng 42% theo khối lượng, so với tổng khối lượng của bột. Bột có chứa tỉ lệ phần trăm cao của thành phần hoạt tính so với tổng khối lượng của chế phẩm và có thể thể hiện tốc độ hòa tan tương đương với tốc độ hòa tan của viên nén phân tán deferasirox có trên thị trường hiện nay, do đó thể hiện hiệu quả tương đương. Ngoài ra, bột có chứa tỉ lệ phần trăm thấp hơn của chất phụ gia có mặt trong chế phẩm so với tỉ lệ phần trăm của chất phụ gia của viên nén phân tán deferasirox có trên thị trường hiện nay (Exjade®: 30% theo khối lượng hoặc ít hơn của thành phần hoạt tính), và do đó tác dụng phụ do chất phụ gia có thể được giảm đi.

Bột có thể còn chứa chất phụ gia khác đã biết mà có thể thường được sử dụng trong chế phẩm của bột, và, cụ thể là, có thể còn chứa tác nhân làm phân rã, chất liên kết, chất hoạt động bề mặt, hoặc dạng kết hợp tùy ý của chúng.

Tác nhân làm phân rã có thể là tác nhân làm phân rã đã biết bất kỳ mà có thể được sử dụng trong chế phẩm của bột trong lĩnh vực, và, theo một phương án, có thể được chọn từ nhóm gồm có crospovidon, croscarmellose natri, natri tinh bột glycolat, hydroxypropylxenluloza được thể thấp, và dạng kết hợp của chúng. Lượng tác nhân làm phân rã có thể nằm trong khoảng từ 15% theo khối lượng đến khoảng 30% theo khối lượng so với tổng khối lượng của bột.

Chất liên kết có thể là chất liên kết đã biết bất kỳ mà có thể được sử dụng trong chế phẩm của bột trong lĩnh vực, và, theo một phương án, có thể được chọn từ nhóm gồm có polyvinylpyrrolidon (ví dụ, PVP K30), hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, axit silixic khan, natri carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol 6000, polypropylen glycol, este axit béo glyxerin, canxi cacbonat, và sự kết hợp chúng. Lượng chất liên kết có thể nằm trong khoảng từ 1,5% theo khối lượng

đến khoảng 5% theo khối lượng so với tổng khối lượng của bột.

Chất hoạt động bề mặt có thể là chất hoạt động bề mặt đã biết bất kỳ mà có thể được sử dụng trong chế phẩm của bột trong lĩnh vực, và, theo một phương án, có thể được chọn từ nhóm gồm có natri lauryl sulfat (SLS), este axit béo polyoxyetylen (Tween®, ví dụ, Tween 80), và dạng kết hợp của chúng. Lượng chất hoạt động bề mặt có thể nằm trong khoảng từ 0,2% theo khối lượng đến khoảng 10% theo khối lượng, cụ thể là, từ khoảng 0,2% theo khối lượng đến khoảng 1,5% theo khối lượng, và cụ thể hơn, từ khoảng 0,2% theo khối lượng đến khoảng 0,5% theo khối lượng, so với tổng khối lượng của bột.

Chất hoạt động bề mặt hoạt động như là chất làm hòa tan trong bột.

Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt là natri lauryl sulfat.

Theo kết quả của thí nghiệm, trường hợp natri lauryl sulfat được sử dụng làm chất hoạt động bề mặt thể hiện tốc độ hòa tan cao hơn đáng kể so với trường hợp Tween 80 được sử dụng làm chất hoạt động bề mặt (xem HÌNH 4). Theo kết quả của thí nghiệm, Tween 80 thể hiện mô hình tăng dần của tốc độ hòa tan khi lượng của chúng trong bột tăng lên, trong khi thể hiện tốc độ hòa tan thấp hơn rõ rệt so với tốc độ hòa tan của viên nén phân tán deferasirox có trên thị trường (xem HÌNH 5).

Lượng natri lauryl sulfat có thể được chọn một cách thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực từ các lượng mà làm cho natri lauryl sulfat có thể có chức năng như là chất làm hòa tan, và có thể nằm trong khoảng từ 0,2% theo khối lượng đến khoảng 10% theo khối lượng, cụ thể hơn, từ 0,2% theo khối lượng đến 1,5% theo khối lượng, so với tổng khối lượng của bột. Theo kết quả của thí nghiệm, tốc độ hòa tan của thành phần hoạt tính được thấy là khó thay đổi theo sự thay đổi của lượng natri lauryl sulfat và tốc độ hòa tan tương đương đối với tốc độ hòa tan của đối chứng được thể hiện ngay cả khi 0,5% theo khối lượng của natri lauryl sulfat được sử dụng (xem HÌNH 6). Vì chất hoạt động bề mặt có vấn đề về tác dụng phụ, lượng chất hoạt động bề mặt có thể được giảm đi khi xem xét các kết quả thí nghiệm ở trên. Theo một phương án, natri lauryl sulfat có thể được bao gồm với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% theo khối lượng đến 0,5% theo khối lượng so với tổng khối lượng của bột. Như vậy, do sự bao gồm của chúng trong lượng nhỏ, bột có thể bao gồm khoảng 6 mg hoặc ít hơn của natri lauryl sulfat so với 500 mg của axit tự do làm thành phần hoạt tính, và do đó lượng chất hoạt

động bề mặt được làm giảm đáng kể so với thành phần hoạt tính khi so với viên nén phân tán deferasirox có trên thị trường thông thường (viên nén Exjade 500 mg chứa khoảng 8,4 mg SLS). Theo đó, vấn đề về sự phát sinh của tác dụng phụ do chất hoạt động bề mặt có thể được làm giảm.

Theo một phương án, bột có chứa crospovidon làm tác nhân làm phân rã, polyvinylpyrrolidon làm chất liên kết, và natri lauryl sulfat làm chất hoạt động bề mặt.

Theo một phương án, bột có thể bao gồm từ 15% theo khối lượng đến 55% theo khối lượng thành phần hoạt tính, từ 5% theo khối lượng đến 24% theo khối lượng lactoza hydrat, từ 7% theo khối lượng đến 30% theo khối lượng sucroza, từ 15% theo khối lượng đến 30% theo khối lượng crospovidon, từ 1,5% theo khối lượng đến 5% theo khối lượng của polyvinylpyrrolidon, và từ 0,5% theo khối lượng đến 10% theo khối lượng natri lauryl sulfat.

Theo phương án khác, bột có thể bao gồm từ 35% theo khối lượng đến 55% theo khối lượng thành phần hoạt tính, từ 5% theo khối lượng đến 24% theo khối lượng lactoza hydrat, từ 7% theo khối lượng đến 30% theo khối lượng sucroza, từ 15% theo khối lượng đến 30% theo khối lượng crospovidon, từ 1,5% theo khối lượng đến 5% theo khối lượng của polyvinylpyrrolidon, và từ 0,2% theo khối lượng đến 1,5% theo khối lượng natri lauryl sulfat. Bột này có lợi thế là bột có chứa tỉ lệ phần trăm cao của thành phần hoạt tính so với tổng khối lượng của chế phẩm và có thể thể hiện tốc độ hòa tan tương đương với tốc độ hòa tan của viên nén phân tán deferasirox có trên thị trường hiện nay, do đó thể hiện hiệu quả tương đương với hiệu quả của chúng, và bao gồm tỉ lệ phần trăm thấp hơn của chất phụ gia được bao gồm trong chế phẩm so với tỉ lệ phần trăm của chất phụ gia của viên nén phân tán deferasirox có trên thị trường hiện nay, do đó làm giảm tác dụng phụ do chất phụ gia. Ngoài ra, bột có chứa lượng nhỏ natri lauryl sulfat, và do đó bao gồm lượng nhỏ của chất hoạt động bề mặt và, theo đó, vấn đề về tác dụng phụ do chất hoạt động bề mặt có thể được làm giảm.

Bột có thể có chứa liều lượng hàng ngày cần thiết để điều trị bệnh rối loạn quá tải sắt hoặc quá tải sắt của chứng thiếu máu phụ thuộc truyền máu trong mỗi dạng liều lượng đơn vị. Liều lượng hàng ngày có thể thay đổi theo bệnh cụ thể, tuổi, giới tính, khối lượng cơ thể, và dạng tương tự, và có thể nằm trong khoảng từ, ví dụ, 5 mg/kg (khối lượng cơ thể) đến 40 mg/kg (khối lượng cơ thể), cụ thể hơn là, khoảng 30 mg/kg.

Theo một phương án, bột có thể chứa chứa axit tự do làm thành phần hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 100 mg đến khoảng 1.500 mg, cụ thể hơn, từ khoảng 100 mg đến khoảng 1.000 mg, trong mỗi dạng liều lượng đơn vị.

Theo một phương án, bột có chứa thành phần hoạt tính ở dạng của axit tự do với lượng bằng khoảng 125 mg, khoảng 250 mg, khoảng 500 mg, hoặc khoảng 1.000 mg trong mỗi dạng liều lượng đơn vị.

Bột có chứa lượng tương đối nhỏ của chất phụ gia so với chất phụ gia trong viên nén phân tán có trên thị trường thông thường, và có thể bao gồm thành phần hoạt tính với lượng lên đến 1.000 mg trong mỗi dạng liều lượng đơn vị, do tính chất dược của bản thân bột mà không có khó khăn trong việc hấp thụ không giống như viên nén lớn. Ví dụ, bệnh nhân có khối lượng cơ thể 35 kg hoặc lớn hơn cần tiêu hóa 1.000 mg hoặc lớn hơn của thành phần hoạt tính, và do đó cần uống hai viên nén Exjade 500 mg như là viên nén phân tán có trên thị trường, nhưng điều có lợi là bột theo sáng chế có thể được dùng chỉ ở dạng liều lượng đơn vị đơn lẻ.

Bột có thể dùng trực tiếp qua đường miệng hoặc được dùng dưới dạng bột để tạo huyền phù mà được tạo huyền phù trong pha lỏng (ví dụ, nước) để sử dụng.

Phương án khác của sáng chế đề xuất

phương pháp điều chế bột, bao gồm bước: cân nguyên liệu thô bao gồm thành phần hoạt tính, lactoza hydrat, và sucroza; và

trộn, nhào, tạo hạt, và nghiền nguyên liệu thô đã được cân.

Phần mô tả chi tiết của bột theo phương án của sáng chế có thể được áp dụng trực tiếp cho phần mô tả chi tiết của phương pháp điều chế bột.

Phương pháp điều chế bột sử dụng máy trộn tốc độ cao, mà được biết đến trong lĩnh vực, có thể được áp dụng cho các quy trình trộn, nhào, tạo hạt, và nghiền được thực hiện bằng cách sử dụng máy trộn tốc độ cao.

Theo kết quả thí nghiệm, khi các quy trình trộn, nhào, tạo hạt, và nghiền được thực hiện bằng cách sử dụng máy trộn tốc độ cao, tốc độ hòa tan của thành phần hoạt tính tốt hơn đáng kể so với tốc độ hòa tan của thành phần hoạt tính trong trường hợp máy ép đùn được sử dụng (xem HÌNH 7).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn có tham chiếu đến các ví dụ dưới đây. Tuy nhiên, các ví dụ này được cung cấp chỉ nhằm mục đích minh họa và không được dự định để làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các Ví dụ từ 1 đến 6 và các Ví dụ Tham khảo từ 1 đến 9: Điều chế Bột theo Các biến Khác nhau

Bột Deferasirox được điều chế theo thành phần được thể hiện trong các Bảng từ 1 đến 3 dưới đây.

Các thành phần theo mỗi ví dụ và ví dụ tham khảo được thể hiện trong các Bảng từ 1 đến 3 dưới đây được cân trên cơ sở phần khối lượng, và sau đó đặt vào trong máy trộn tốc độ cao và được đưa đi trộn, nhào, tạo hạt, và nghiền ở trong đó, sau đó trộn trong máy trộn trống quay, bằng cách đó hoàn thành việc điều chế của bột deferasirox. Bột deferasirox theo Ví dụ Tham khảo 8 được điều chế theo cùng phương thức như được mô tả ở trên, ngoại trừ máy ép đùn được sử dụng thay vì máy trộn tốc độ cao.

Bảng 1

	Tên Thành Phần	Tỷ lệ của lactoza hydrat: MCC			Lượng Tween 80		
		Ví dụ Tham khảo 1	Ví dụ Tham khảo 2	Ví dụ Tham khảo 3	Ví dụ Tham khảo 4	Ví dụ Tham khảo 5	Ví dụ Tham khảo 6
Thành phần chính	Deferasirox	37,74	37,74	37,74	37,74	37,74	37,74
Chất độn	Lactoza hydrat	7,7	15,415	23,13	24,45	25,95	27,45
	Xenluloza vi tinh thể (MCC 101)	23,13	15,415	7,7	8,15	8,65	9,15
	Sucroza						
	Prosolv HD90						
Tác nhân làm phân rã	Crospovidon	18,87	18,87	18,87	18,87	18,87	18,87
Chất liên kết	PVP K30	3,77	3,77	3,77	3,77	3,77	3,77
Chất làm hòa tan	Natri lauryl sulfat (SLS)						
	Tween 80	8,79	8,79	8,79	7,02	5,02	3,02

Tổng	100	100	100	100	100	100
------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Bảng 2

	Tên Thành Phần	Loại thiết bị		Loại chất độn	
		Ví dụ Tham khảo 7 (Máy trộn tốc độ cao)	Ví dụ Tham khảo 8 (Máy ép đùn)	Ví dụ 1	Ví dụ Tham khảo 9
Thành phần chính	Deferasirox		37,74	37,74	37,74
Chất độn	Lactosa hydrat	23,13	23,13	23,13	23,13
	Xenluloza vi tinh thể (MCC 101)	7,7	7,7		
	Sucroza			7,7	
	Prosolv HD90				7,7
Tác nhân làm phân rã	Crospovidon	18,87	18,87	18,87	18,87
Chất liên kết	PVP K30	3,77	3,77	3,77	3,77
Chất làm hòa tan	Natri lauryl sulfat (SLS)	8,79	8,79	8,79	8,79
	Tween 80				
Tổng		100	100	100	100

Bảng 3

	Tên Thành Phần	Tỷ lệ của lactoza hydrat: sucroza		Lượng SLS		
		Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6
Thành phần chính	Deferasirox	37,74	37,74	37,7	37,7	37,7
Chất độn	Lactosa hydrat	15,415	7,7	8,7	9,3	9,8
	Xenluloza vi tinh thể (MCC 101)					
	Sucroza	15,415	23,13	26	27,9	29,4
	Prosolv HD90					
Tác nhân làm phân rã	Crospovidon	18,87	18,87	18,8	18,8	18,8

Chất liên kết	PVP K30	3,77	3,77	3,8	3,8	3,8
Chất làm hòa tan	Natri lauryl sulfat (SLS)	8,79	8,79	5	2,5	0,5
	Tween 80					
Tổng		100	100	100		100

Ví dụ Thí nghiệm 1: Đánh giá Độ hòa tan

Đánh giá độ hòa tan được thực hiện trên mỗi loại bột deferasirox của các Ví dụ từ 1 đến 6 và các Ví dụ Tham khảo từ 1 đến 9 được điều chế theo các Bảng từ 1 đến 3 ở trên. Thử nghiệm hòa tan được thực hiện trên mỗi bột ở các điều kiện thử nghiệm sau đây, và tốc độ hòa tan trung bình (% theo khối lượng) được tính toán. Kết quả của chúng được thể hiện trong các Bảng từ 4 đến 9 dưới đây theo loại chất độn (Bảng 4), tỷ lệ của lactoza hydrat với sucroza làm chất độn (Bảng 5), tỷ lệ của lactoza hydrat với xenluloza vi tinh thể (MCC) làm chất độn (Bảng 6), loại chất hoạt động bề mặt (Bảng 7), lượng Tween 80 (Bảng 8), lượng SLS (Bảng 9), và loại thiết bị (Bảng 10), và đồ thị của tốc độ hòa tan được minh họa trong các hình vẽ từ HÌNH 1 đến HÌNH 6.

<Điều Kiện Thử Nghiệm Hòa Tan>

Phương pháp thử nghiệm hòa tan: Phương pháp thử nghiệm hòa tan 2 (phương pháp Paddle) trong Dược điển Hàn Quốc

Môi trường hoà tan: môi trường độ pH 6,8 + 1% Tween 20

Lượng môi trường hòa tan: 900 ml

Nhiệt độ của môi trường hòa tan: 37,5 °C

Tốc độ Paddle: 50 vòng/phút

Số lượng mẫu thử nghiệm: 6

Thời gian thu mẫu: 10 phút, 20 phút, 30 phút, 45 phút, và 60 phút

Bảng 4

Thời gian hòa tan	Loại chất độn			Đối chứng
	Ví dụ tham khảo 7	Ví dụ 1	Ví dụ tham khảo 9	Exjade
	Lactoza + MCC	Lactoza + Sucroza	Lactoza + Prosolv HD90	
0	0	0	0	0

10	65,81	81,27	78,87	85,64
20	78,78	85,58	81,83	87,37
30	83,91	86,59	85,41	87,93
45	88,24	86,23	86,49	87,75
60	88,73	86,52	87,76	88,86

Bảng 5

Thời gian hòa tan	Tỷ lệ lactoza hydrat:sucroza			Đối chứng
	Ví dụ 1 (1:3)	Ví dụ 2 (1:1)	Ví dụ 3 (3:1)	Exjade
0	0	0	0	0
10	81,27	81,23	81,34	85,64
20	85,58	82,67	83,17	87,37
30	86,59	83,8	88,18	87,93
45	86,23	84,33	84,72	87,75
60	86,52	85,19	87,41	88,86

Bảng 6

Thời gian hòa tan	Tỷ lệ lactoza hydrat:MCC			Đối chứng
	Ví dụ tham khảo 1 (1:3)	Ví dụ tham khảo 2 (1:1)	Ví dụ tham khảo 3 (3:1)	Exjade
0	0	0	0	0
10	46,16	50,47	55,61	85,64
20	67,4	68,44	69,97	87,37
30	77,69	78,31	78,03	87,93
45	78,97	79,9	80,6	87,75
60	79,38	79,56	81,49	88,86

Bảng 7

Thời gian hòa tan	Loại chất độn		Đối chứng
	Ví dụ Tham khảo 3	Ví dụ Tham khảo 7	Exjade
	Tween	SLS	
0	0	0	0
10	55,61	65,81	85,64
20	69,97	78,78	87,37
30	78,03	83,91	87,93
45	80,6	88,24	87,75
60	81,49	88,73	88,86

Bảng 8

Thời gian hòa tan	Lượng Tween 80				Đối chứng
	Ví dụ Tham khảo 3 (8,79%)	Ví dụ Tham khảo 4 (7,02%)	Ví dụ Tham khảo 5 (5,02%)	Ví dụ Tham khảo 6 (3,02%)	Exjade
0	0	0	0	0	0
10	55,61	50,58	47,7	42,78	85,64
20	69,97	65,69	65,54	60,92	87,37
30	78,03	77,92	78,357	78,88	87,93
45	80,6	82,08	81,01	81,43	87,75
60	81,49	80,16	80,28	80,78	88,86

Bảng 9

Thời gian hòa tan	Lượng SLS				Đối chứng
	Ví dụ 1 (8,79%)	Ví dụ 4 (5%)	Ví dụ 5 (2,5%)	Ví dụ 6 (0,5%)	Exjade
0	0	0	0	0	0
10	81,27	83,24	83,95	84,26	85,64
20	85,58	85,25	86,8	86,67	87,37
30	86,59	86,82	86,32	86,26	87,93
45	86,23	86,33	85,51	87,48	87,75
60	86,52	86,19	87,3	87,92	88,86

Bảng 10

Thời gian hòa tan	Loại thiết bị		Đối chứng
	Ví dụ Tham khảo 7 (máy trộn tốc độ cao)	Ví dụ Tham khảo 8 (máy ép đùn)	Exjade
0	0	0	0
10	65,81	32,24	85,64
20	78,78	44,91	87,37
30	83,91	52,94	87,93
45	88,24	58,21	87,75
60	88,73	65,65	88,86

Theo HÌNH 1 và Bảng 4, trong số các chất độn, dược phẩm kết hợp của lactoza và sucroza thể hiện tốc độ hòa tan cao nhất so với dược phẩm kết hợp của lactoza và xenluloza vi tinh thể (vi tinh thể Xenluloza - MCC) và dược phẩm kết hợp của lactoza và xenluloza vi tinh thể (Prosolv HD90) đã silic hóa, và thể hiện tốc độ hòa tan gần như tương đương với tốc độ hòa tan của Exjade.

Theo HÌNH 2 và Bảng 5, cho thấy gần như không có sự khác biệt giữa các tốc độ

hòa tan theo tỷ lệ của lactoza với sucroza.

Theo HÌNH 3 và Bảng 6, cho thấy rằng các trường hợp của tỉ lệ khác nhau của lactoza với xenluloza vi tinh thể về cơ bản không đạt đến tốc độ hòa tan của Exjade.

Theo HÌNH 4 và Bảng 7, cho thấy rằng bột có chứa natri lauryl sulfat (SLS) làm chất hoạt động bề mặt thể hiện tốc độ hòa tan cao đáng kể so với trường hợp bột chứa Tween 80.

Theo HÌNH 5 và Bảng 8, cho thấy rằng các trường hợp của các tỉ lệ phần trăm khác nhau của Tween 80 về cơ bản không đạt đến tốc độ hòa tan của Exjade.

Theo HÌNH 6 và Bảng 9, cho thấy rằng gần như không có sự khác biệt giữa các tốc độ hòa tan theo tỉ lệ phần trăm của SLS.

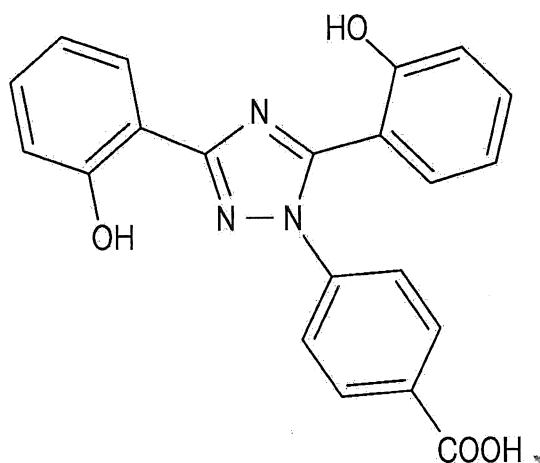
Theo HÌNH 7 và Bảng 10, trường hợp bột được điều chế bằng cách sử dụng máy trộn tốc độ cao thể hiện tốc độ hòa tan cao đáng kể so với trường hợp bột được điều chế bằng cách sử dụng máy ép đùn.

Sáng chế được mô tả có tham chiếu đến các phương án ví dụ của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế thuộc về cần hiểu rằng sáng chế có thể có nhiều phương án ở các dạng cải biến khác nhau mà không nằm ngoài đặc điểm cơ bản của chúng. Do đó, các phương án được mô tả trong bản mô tả này cần được xem xét chỉ theo nghĩa minh họa và không nhằm mục đích làm giới hạn sáng chế. Phạm vi của sáng chế được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây chứ không phải là bởi phần mô tả trên đây, và tất cả các thay đổi hoặc dạng cải biến tương đương với nó cần được hiểu là thuộc phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Bột có chứa từ 25 % theo khối lượng đến 45 % theo khối lượng được phẩm kết hợp của lactoza và sucroza so với tổng khối lượng của bột làm chất độn duy nhất, và chứa, làm thành phần hoạt tính, từ 35 % theo khối lượng đến 40 % theo khối lượng hợp chất được biểu diễn bởi Công thức 1 dưới đây hoặc muối được dụng của chúng, và từ 0,2 % theo khối lượng đến 10 % theo khối lượng natri lauryl sulfat so với tổng khối lượng của bột:

Công thức 1



2. Bột theo điểm 1, trong đó được phẩm kết hợp của lactoza và sucroza được bao gồm với lượng từ 25 % theo khối lượng đến 42 % theo khối lượng.
3. Bột theo điểm 1, trong đó được phẩm kết hợp của lactoza và sucroza được bao gồm ở tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:4.
4. Bột theo điểm 3, trong đó được phẩm kết hợp của lactoza và sucroza được bao gồm ở tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,5.
5. Bột theo điểm 1, còn chứa chất phụ gia được phẩm được chọn từ nhóm gồm có tác nhân làm phân rã, chất liên kết, chất hoạt động bề mặt, và dạng kết hợp của chúng.
6. Bột theo điểm 5, trong đó tác nhân làm phân rã được chọn từ nhóm gồm có crospovidon, croscarmellose natri, natri tinh bột glycolat, hydroxypropylxenluloza được thể thấp, và dạng kết hợp của chúng,

chất liên kết được chọn từ nhóm gồm có polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, axit silixic khan nhẹ, nhôm silicat, canxi silicat, canxi hydro photphat, canxi cacbonat, và dạng kết hợp của chúng,

và

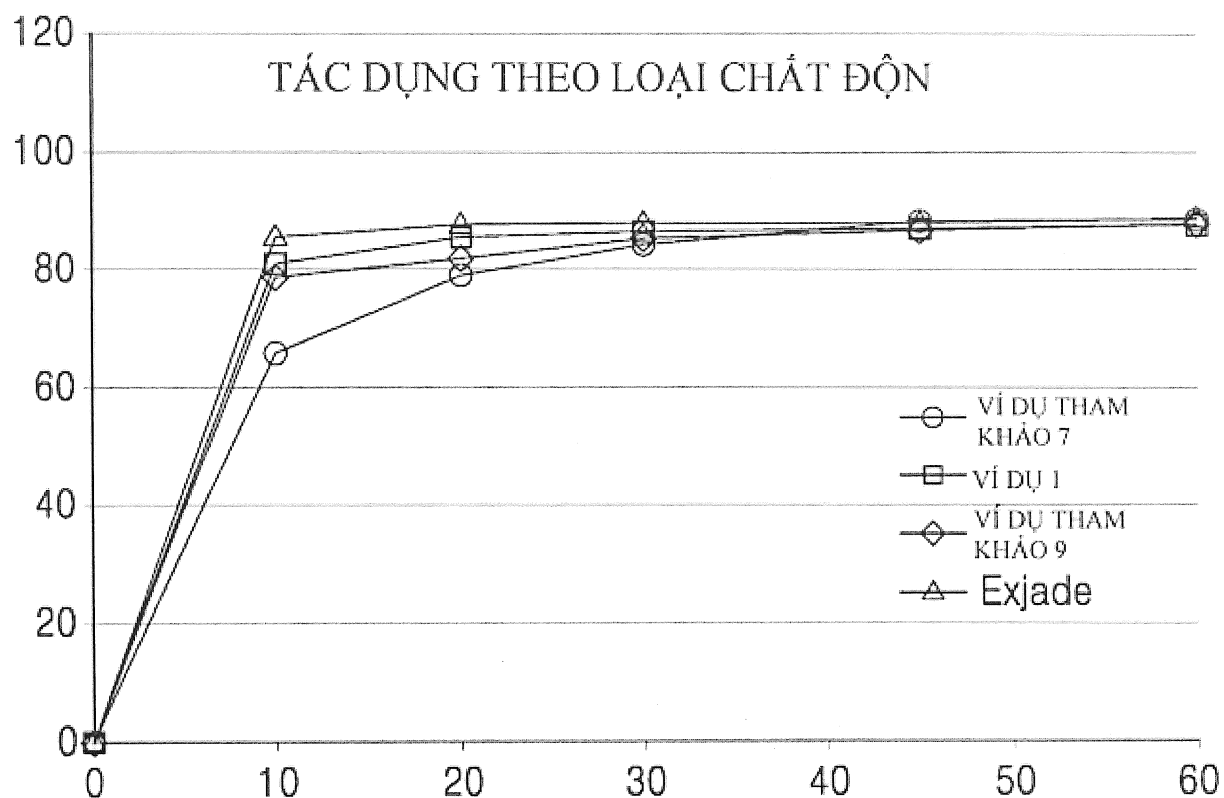
chất hoạt động bề mặt là este axit béo polyoxyetylen.

7. Bột theo điểm 1, trong đó natri lauryl sulfat được bao gồm với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 % theo khối lượng đến 0,5 % theo khối lượng so với tổng khối lượng của bột.
8. Bột theo điểm 5, trong đó tác nhân làm phân rã là crospovidon, chất liên kết là polyvinylpyrrolidon.
9. Bột theo điểm 8, trong đó bột này có chứa từ 5% theo khối lượng đến 24% theo khối lượng của lactoza hydrat, từ 7% theo khối lượng đến 30% theo khối lượng của sucroza, từ 15% theo khối lượng đến 30% theo khối lượng của crospovidon, từ 1,5% theo khối lượng đến 5% theo khối lượng của polyvinylpyrrolidon, và từ 0,2% theo khối lượng đến 1,5% theo khối lượng của natri lauryl sulfat.
10. Bột theo điểm 1, trong đó bột này có chứa axit tự do làm thành phần hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 100 mg đến 1.000 mg.
11. Phương pháp điều chế bột theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, phương pháp này bao gồm bước:

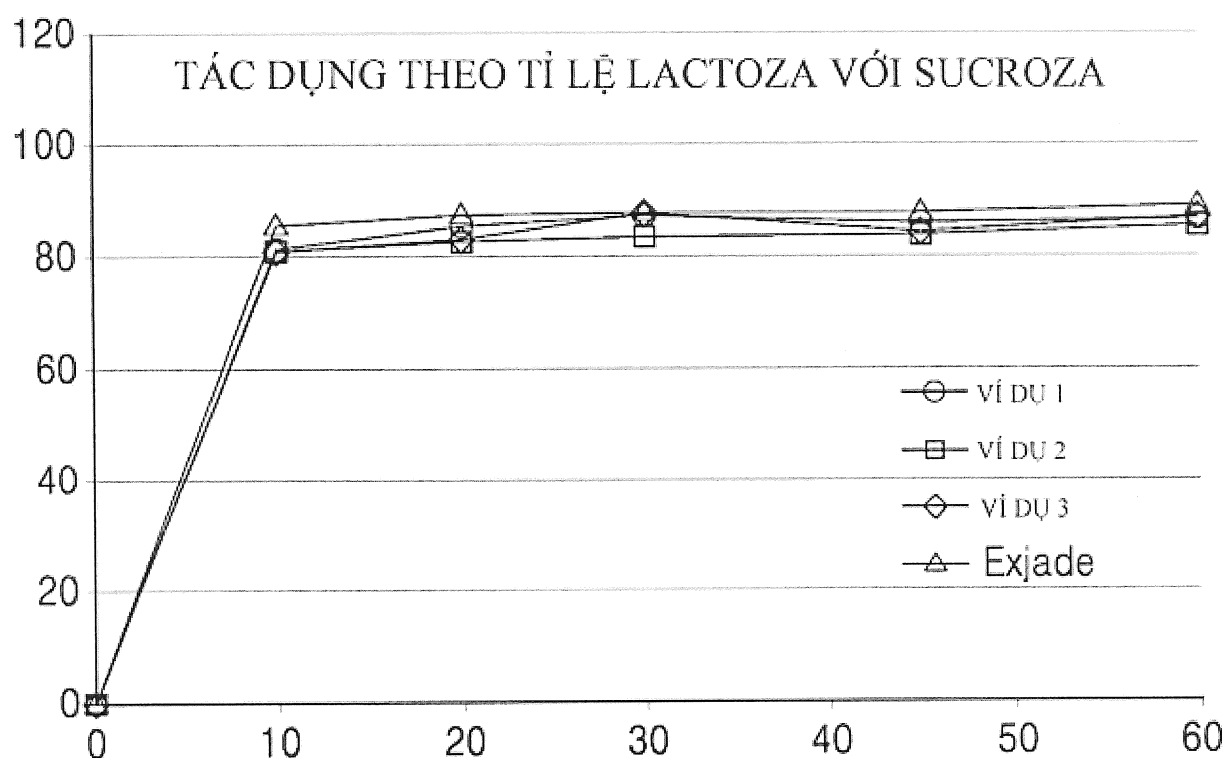
cân nguyên liệu thô chứa thành phần hoạt tính, lactoza, sucroza, và natri lauryl sulfat; và

trộn, nhào, tạo hạt, và nghiền nguyên liệu thô đã được cân.
12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó trộn, nhào, tạo hạt, và nghiền được thực hiện bằng cách sử dụng máy trộn tốc độ cao.

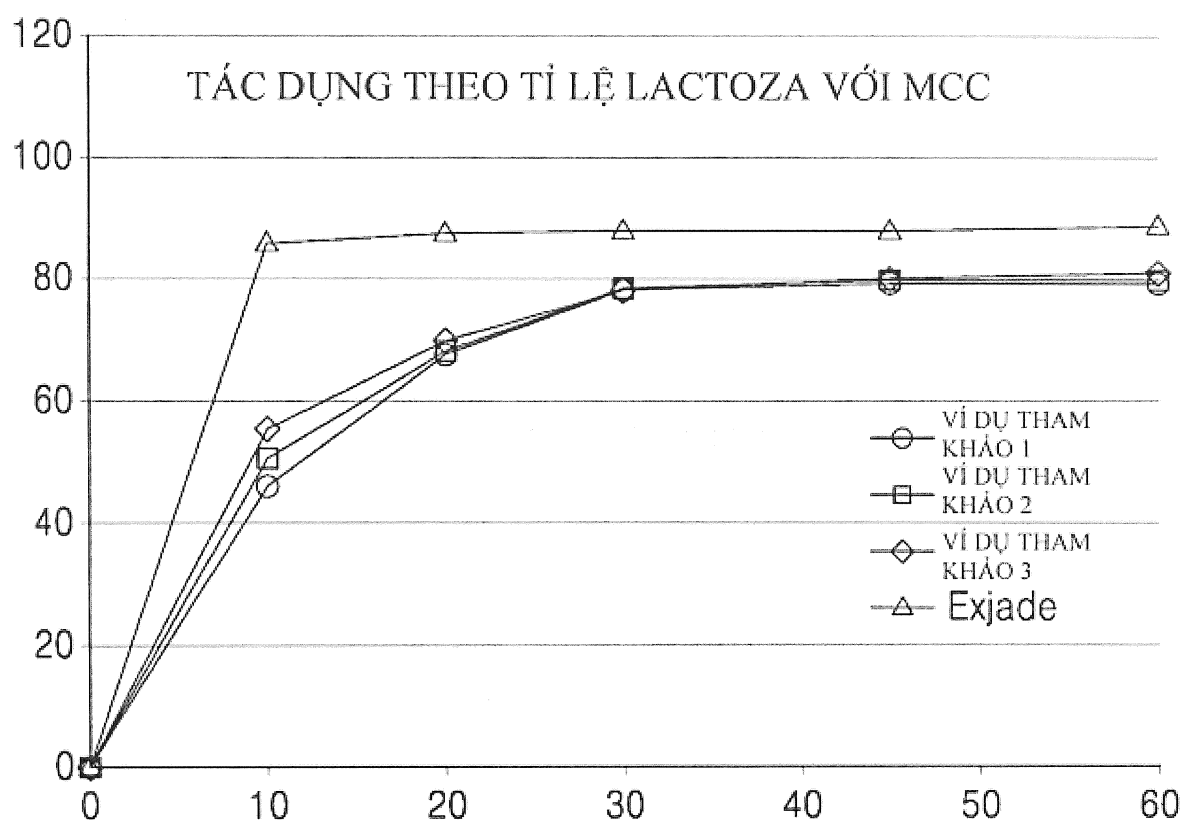
HÌNH 1



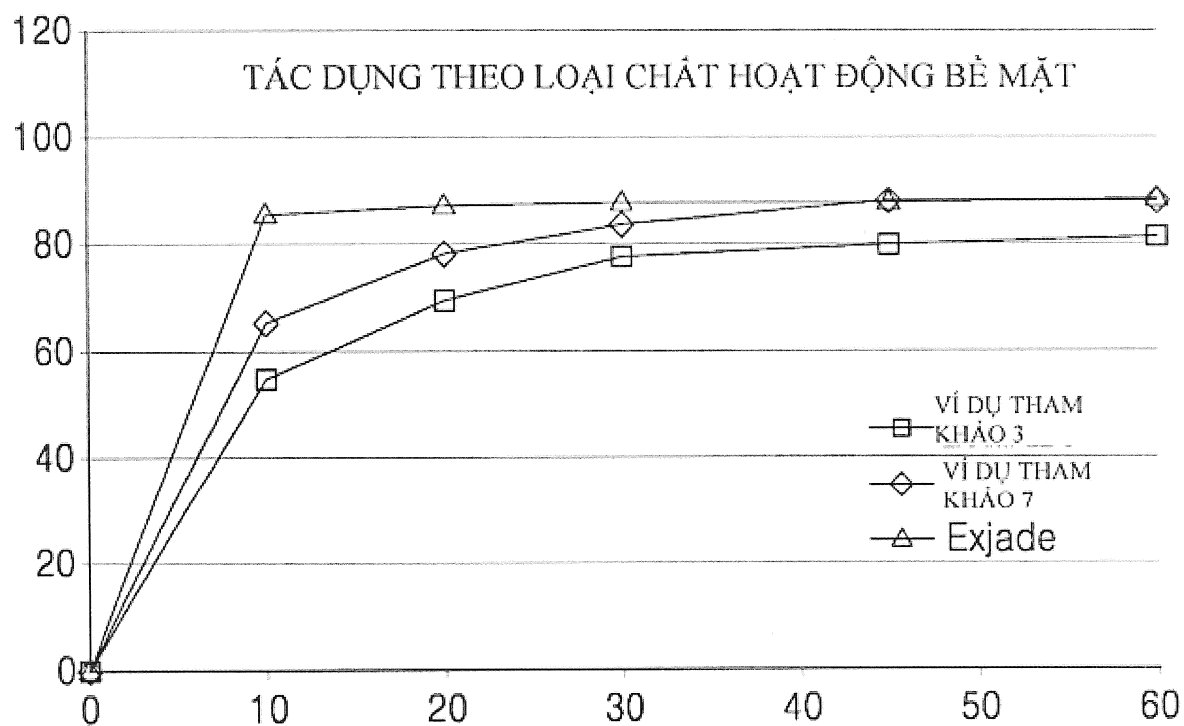
HÌNH 2



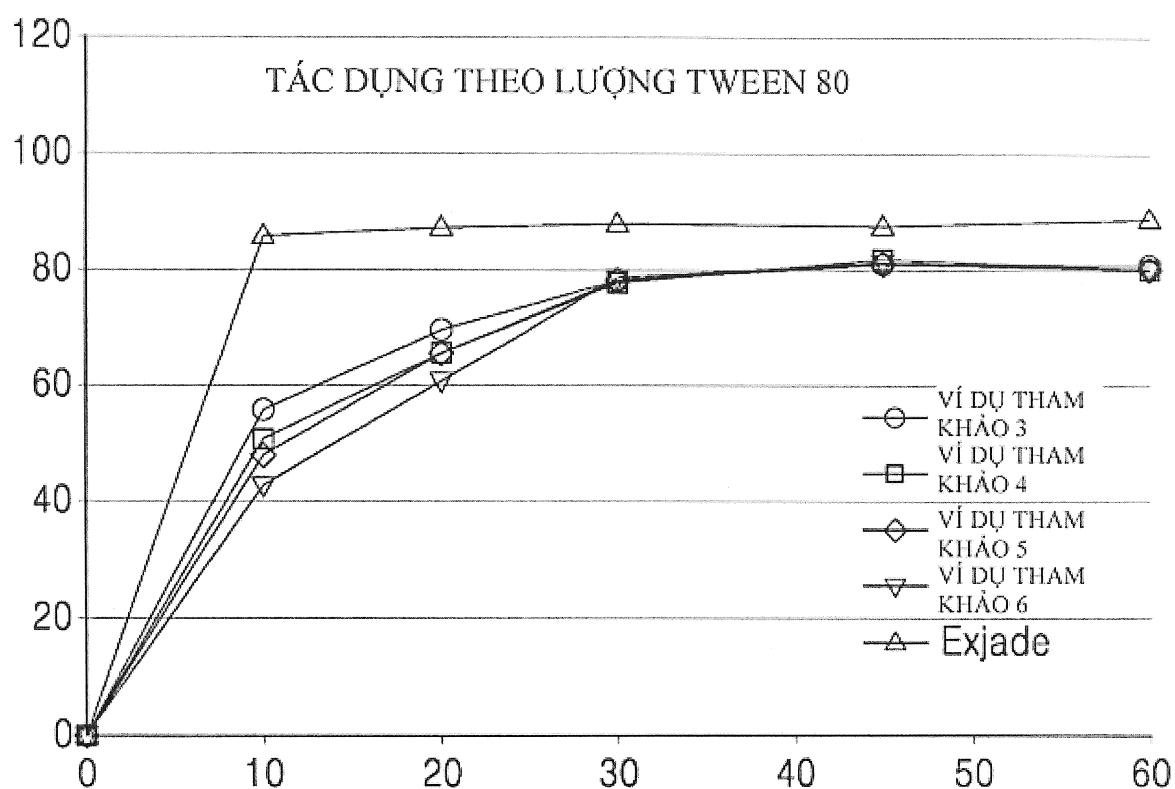
HÌNH 3



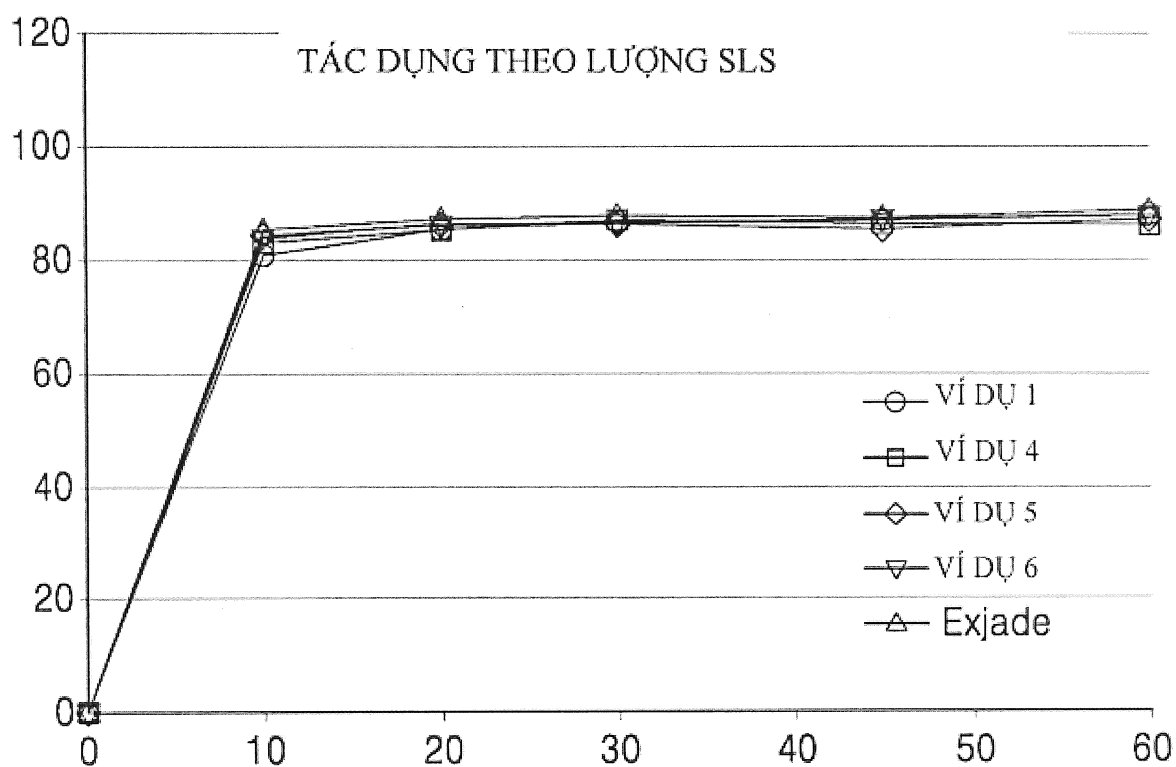
HÌNH 4



HÌNH 5



HÌNH 6



HÌNH 7

