



(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)



1-0032238

(51)⁸ A61K 47/14; A61K 9/48

(13) B

(21) 1-2017-02426

(22) 05/02/2016

(86) PCT/EP2016/052458 05/02/2016

(87) WO2016/124724 11/08/2016

(30) 15382042.8 06/02/2015 EP

(45) 25/06/2022 411

(43) 27/11/2017 356A

(73) FAES FARMA, S.A. (ES)

Autonomía, 10, E-48940 Leioa - Vizcaya, Spain

(72) SUÑÉ NEGRE, Josep María (ES); ORTEGA AZPITARTE, Ignacio (ES); DEL
ARENAL BARRIOS, Pepa (ES); HERNÁNDEZ HERRERO, Gonzalo (ES).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) VIÊN NANG MỀM CHỨA CALCIFEDIOL VÀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ VIÊN
NANG NÀY

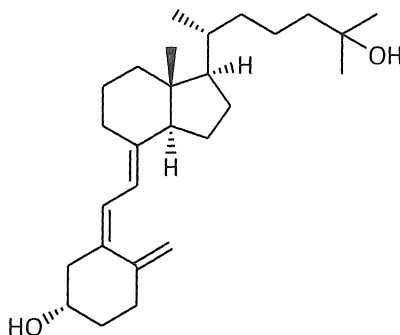
(57) Sáng chế đề cập đến viên nang mềm calcifediol, dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh liên quan đến thiếu hụt vitamin D, như chứng thiếu hụt vitamin D, chứng mất khoáng như chứng giảm canxi huyết và chứng giảm phosphat huyết, bệnh loạn dưỡng xương thận, bệnh còi xương, chứng loãng xương, chứng giảm mật độ xương, bệnh viêm xương-khớp, bệnh thoái hóa xương-khớp, chứng nhuyễn xương, chứng giảm năng tuyến cận giáp, và bệnh viêm ruột, và quy trình bào chế chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nang mềm calcifediol, dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh liên quan đến chứng thiếu hụt vitamin D, và quy trình sản xuất chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Calcifediol, còn được gọi là calcidiol, 25-hydroxycholecalciferol, 25-hydroxyvitamin D₃ (được viết tắt là 25(OH)D₃) hoặc (6*R*)-6-[(1*R*,3*aR*,4*E*,7*aR*)-4-[(2*Z*)-2-[(5*S*)-5-hydroxy-2-metylidene-xyclohexyliden]etylidene]-7*a*-metyl-2,3,3*a*,5,6,7-hexahydro-1*H*-inden-1-yl]-2-metyl-heptan-2-ol, có công thức cấu trúc hóa học sau.



Calcifediol được dùng để điều trị các bệnh liên quan đến chứng thiếu hụt vitamin D.

Calcifediol có tính ưa chất béo mạnh và có độ hòa tan trong nước kém. Do các đặc tính hóa lý này, nên rất khó bào chế calcifediol trong thành phần dược tính giải phóng tức thì để dùng qua đường miệng có độ sinh khả dụng qua đường miệng thích hợp.

Độ hòa tan, khả năng hòa tan và độ thấm qua dạ dày-ruột là các thông số cơ bản để kiểm soát tốc độ và mức độ hấp thu dược chất và độ sinh khả dụng của nó. Độ hòa tan trong nước của dược chất là tính chất cơ bản đóng vai trò quan trọng trong quá trình hấp thu dược chất sau khi dùng qua đường miệng. Độ sinh khả dụng

qua đường miệng của dược chất phụ thuộc vào một vài thông số như độ hòa tan trong nước, độ thấm của dược chất, tốc độ hòa tan, quá trình chuyển hóa qua gan lần đầu và độ nhạy với cơ chế thoát ra. Tuy nhiên, đối với các dược chất có độ hòa tan trong nước kém, yếu tố hạn chế với độ sinh khả dụng *in vivo* sau khi dùng qua đường miệng là độ hòa tan trong nước và khả năng hòa tan trong dịch vị-dịch ruột.

Do đó, loại thành phần dược tính dùng qua đường miệng có ảnh hưởng trực tiếp đến độ sinh khả dụng của các dược chất tan trong nước kém. Cụ thể, độ sinh khả dụng của các chế phẩm dùng qua đường miệng giảm dần theo thứ tự sau: dung dịch > huyền phù > nhũ tương > viên nang > viên nén > viên nén bao.

Thành phần dược tính chứa calcifediol giải phóng tức thì để dùng qua đường miệng đã biết có độ sinh khả dụng thích hợp là thành phần dược tính có nhãn hiệu Hydroferol® (Faes Farma), trong đó calcifediol được tạo ra dưới dạng dung dịch trong triglyxerit mạch trung bình và chất chống oxy hoá. Một ví dụ về thành phần dược tính như vậy là dung dịch được cấu thành từ calcifediol (0,266 mg; 15,960 IU calcifediol), triglyxerit mạch trung bình (1,5mL) và α -tocopherol axetat (0,266; vitamin E axetat).

Độ sinh khả dụng qua đường miệng của một số dược chất kỵ nước, như cyclosporin A (Gursoy, R.N., Benita, S., *Biomedicine Pharmacotherapy*, 2004, 58, 173-182) được cải thiện bằng cách sử dụng hệ phân phối dược chất tự nhũ hóa (self-emulsifying drug delivery systems - SEDDS). Các hệ này là hỗn hợp đẳng hướng của dầu, chất hoạt động bề mặt, dung môi và chất đồng dung môi/chất hoạt động bề mặt, có khả năng tạo ra nhanh chóng và dầu mịn tự phát trong nhũ tương trong nước, vì nhũ tương hoặc nhũ tương dạng nano khi được đưa vào pha nước trong điều kiện khuấy nhẹ. Do đó, SEDDS dễ được phân tán trong đường dạ dày-ruột, trong đó nhu động của dạ dày và ruột non tạo ra sự đảo trộn cần thiết cho quá trình nhũ hóa. Hiệu quả của quá trình hấp thu qua đường miệng của dược chất từ SEDDS phụ thuộc vào nhiều thông số liên quan đến thành phần, như nồng độ của chất hoạt động bề mặt, tỷ lệ dầu/chất hoạt động bề mặt, độ phân cực của nhũ tương, cỡ giọt và điện tích trong số nhiều thông số khác. Do đó, chỉ những dạng kết hợp của các tá dược rất cụ thể mới tạo ra hệ tự nhũ hóa có hiệu quả. Mặc dù nhiều nghiên cứu đã được thực hiện, nhưng chỉ có một vài sản phẩm chứa dược chất có thể được bào chế

làm SEDDS (chứa dược chất và hỗn hợp gồm dầu, chất hoạt động bề mặt, dung môi và chất đồng dung môi/chất hoạt động bề mặt) mới thấy được mức độ khó khăn của dược chất kỵ nước tạo ra các chế phẩm như vậy.

Các loại chế phẩm dùng qua đường miệng chứa calcifediol khác được mô tả, như chế phẩm giải phóng có kiểm soát chứa calcifediol (WO 2007/092755), trong đó hoạt chất được tạo ra trong nền sáp gắn kết giải phóng với dược chất. Tuy nhiên, sự có mặt của sáp này hoặc các hợp phần khác mà gắn kết giải phóng với dược chất không cho phép tạo ra calcifediol giải phóng tức thì.

Do đó, cần phải tìm ra chế phẩm dùng qua đường miệng chứa calcifediol giải phóng tức thì có độ sinh khả dụng cải thiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chế phẩm dùng qua đường miệng chứa calcifediol giải phóng tức thì có độ sinh khả dụng cải thiện hơn so với chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng chứa calcifediol giải phóng tức thì đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (tức là, Hidroferol®).

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất viên nang mềm chứa:

a) vỏ nang mềm; và

b) thành phần dược tính chứa:

- calcifediol,
- hợp phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm triglyxerit mạch trung bình, isopropyl myristat, rượu alkylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon, rượu alkenylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon, rượu từ mỡ lông cừu và hỗn hợp của chúng, và
- dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol, rượu benzylic và hỗn hợp của chúng;

trong đó vỏ nang mềm này bao nang thành phần dược tính và trong đó thành phần dược tính này không chứa sáp ong.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nang mềm như được xác định trên đây, để dùng trong y tế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nang mềm như được xác định

trên đây, để dùng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chứng thiếu hụt vitamin D, chứng mất khoáng như chứng giảm canxi huyết và chứng giảm phosphat huyết, bệnh loạn dưỡng xương thận, bệnh còi xương, chứng loãng xương, chứng giảm mật độ xương, bệnh viêm xương-khớp, bệnh thoái hóa xương-khớp, chứng nhuyễn xương, chứng giảm năng tuyến cận giáp, và bệnh viêm ruột.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng viên nang mềm như được xác định trên đây, trong sản xuất thuốc dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chứng thiếu hụt vitamin D, chứng mất khoáng như chứng giảm canxi huyết và chứng giảm phosphat huyết, bệnh loạn dưỡng xương thận, bệnh còi xương, chứng loãng xương, chứng giảm mật độ xương, bệnh viêm xương-khớp, bệnh thoái hóa xương-khớp, chứng nhuyễn xương, chứng giảm năng tuyến cận giáp, và bệnh viêm ruột.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chứng thiếu hụt vitamin D, chứng mất khoáng như chứng giảm canxi huyết và chứng giảm phosphat huyết, bệnh loạn dưỡng xương thận, bệnh còi xương, chứng loãng xương, chứng giảm mật độ xương, bệnh viêm xương-khớp, bệnh thoái hóa xương-khớp, chứng nhuyễn xương, chứng giảm năng tuyến cận giáp, và bệnh viêm ruột, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân có nhu cầu cần điều trị bệnh này viên nang mềm như được mô tả trên đây.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình bào chế viên nang mềm như được xác định trên đây, quy trình này bao gồm các bước:

- a) chuẩn bị hỗn hợp chứa calcifediol; hợp phần dầu; và dung môi hữu cơ được dụng; và tùy ý ion canxi, ion sắt, vitamin B12, vitamin B9, axit levomefolic hoặc muối được dụng của chúng, axit béo không bão hòa thiết yếu và/hoặc bisphosphonat;
- b) chuẩn bị hỗn hợp chứa gelatin; chất dẻo hoá; nước; và tùy ý chất cản quang được dụng và/hoặc chất tạo màu được dụng;
- c) tạo vỏ từ hỗn hợp thu được từ bước b);
- d) nạp hỗn hợp thu được từ bước a) vào vỏ này, và

e) làm khô viên nang thu được ở bước d).

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện đồ thị thời gian-nồng độ thu được trong ví dụ 3, tức là sau khi dùng viên nang mềm calcifediol theo sáng chế (hình tam giác) hoặc ống thuốc tiêm chứa calcifediol đối chứng (hình tròn).

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, các thuật ngữ sau có nghĩa được nêu một cách chi tiết dưới đây:

Thuật ngữ “ AUC_{0-72} ” được dùng để chỉ diện tích dưới đường cong (theo hóa học được gọi là tích phân) trong đồ thị về nồng độ của dược chất trong huyết tương theo thời gian, bắt đầu ở thời điểm dược chất được dùng (0 giờ) và kết thúc sau 72 giờ.

Thuật ngữ “ C_{max} ” được dùng để chỉ nồng độ huyết thanh tối đa (hoặc pic) thu được sau khi dùng calcifediol.

Thuật ngữ “rượu alkylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon” được dùng để chỉ gốc mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh được cấu thành bởi nguyên tử cacbon và hydro, chứa nhóm bão hòa, có 14 và 18 nguyên tử cacbon và mà được gắn vào nhóm hydroxyl (OH) bởi liên kết đơn, bao gồm ví dụ rượu myristylic (14 nguyên tử C), rượu xetylic (16 nguyên tử C), rượu stearylic (18 nguyên tử C), rượu xetostearylic (hỗn hợp chứa thành phần chính là rượu xetylic và stearylic).

Thuật ngữ “rượu alkenylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon” được dùng để chỉ gốc mạch hydrocacbon thẳng hoặc phân nhánh được cấu thành bởi nguyên tử cacbon và hydro, chứa một, hai hoặc ba nhóm không bão hòa, có 14 và 18 nguyên tử cacbon và mà được gắn vào nhóm hydroxyl (OH) bởi liên kết đơn, bao gồm ví dụ rượu oleylic (18 nguyên tử C).

Thuật ngữ “triglyxerit mạch trung bình” hoặc “MCT” được dùng để chỉ trieste của glyxerol và axit béo C_6 - C_{12} , Ví dụ về các axit béo này là axit caproic (6 nguyên tử C), axit caprylic (8 nguyên tử C), axit capric (10 nguyên tử C) và axit lauric (12 nguyên tử C). Ba axit béo của MCT có thể là giống nhau hoặc khác nhau,

tốt hơn là có hai axit béo khác nhau. Triglycerit mạch trung bình được ưu tiên là triglycerit của axit caprylic/axit capric (có nhãn hiệu là Miglyol® 812 hoặc 810).

Thuật ngữ “axit béo không bão hòa thiết yếu” được dùng để chỉ mạch hydrocacbon thẳng có nhóm carboxyl ở một đầu có một hoặc nhiều liên kết đôi ($C=C$), tốt hơn là một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu liên kết đôi, trong đó liên kết đôi thứ nhất nằm ở liên kết cacbon-cacbon thứ ba từ đầu CH_3 tận cùng của chuỗi cacbon (axit béo omega-3), ở liên kết cacbon-cacbon thứ sáu từ đầu CH_3 tận cùng của chuỗi cacbon (axit béo omega-6), hoặc ở liên kết cacbon-cacbon thứ chín từ đầu CH_3 tận cùng của chuỗi cacbon (axit béo omega-9). Ví dụ về các axit béo không bão hòa thiết yếu là axit béo omega-3, như axit α -linolenic (ALA), axit eicosapentaenoic (EPA), và axit docosahexaenoic (DHA), axit hexadecatrienoic (HTA), axit stearidonic (SDA), axit eicosatrienoic (ETE), axit eicosatetranoic (ETA), axit heneicosapentaenoic (HPA), axit docosapentaenic (DPA), axit tetracosapentaenoic và axit tetracosahexaenoic và hỗn hợp của chúng; các axit béo omega-6, như axit linoleic (LA), axit γ -linolenic (GLA), axit calendic, axit eicosadienoic, axit dihomogamma-linolenic (DGLA), axit arachidonic (AA), axit docosadienoic, axit adrenic, axit docosapentaenoic, axit tetracosatetraenoic, axit tetracosapentaenoic, và hỗn hợp của chúng; các axit béo omega-9, như axit oleic, axit elaidic, axit gondoic, axit mead, axit erucic và axit nervonic, và hỗn hợp của chúng. Các axit béo omega-3 được ưu tiên là axit α -linolenic (ALA), axit eicosapentaenoic (EPA), axit docosahexaenoic (DHA) và hỗn hợp của chúng. Các axit béo omega-6 được ưu tiên là axit linoleic (LA), axit γ -linolenic (GLA), axit dihomogamma-linolenic (DGLA), axit arachidonic (AA), và hỗn hợp của chúng. Các axit béo omega-9 được ưu tiên là axit oleic và axit erucic, còn tốt hơn nữa là axit oleic.

Thuật ngữ “được dụng” được dùng để chỉ phân tử và chế phẩm có thể dụng nạp được về mặt sinh lý và thường không tạo ra phản ứng dị ứng hoặc phản ứng không mong muốn tương tự, như đau dạ dày, chóng mặt và phản ứng tương tự, khi được dụng cho người hoặc động vật. Tốt hơn, nếu trong bản mô tả này, thuật ngữ “được dụng” có nghĩa được phê chuẩn bởi Cơ quan quản lý liên bang hoặc Nhà nước hoặc được nêu trong Dược điển Mỹ hoặc dược điển đã biết khác để dụng cho các động vật, và cụ thể hơn ở người.

Thuật ngữ “muối được dùng” được dùng để chỉ muối cộng axit, muối cộng bazơ hoặc muối kim loại, và chúng có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này, ví dụ, được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với tỷ lượng của base hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ hoặc trong hỗn hợp chứa hai loại này. Nói chung, môi trường không phải là nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol hoặc axetonitril được ưu tiên. Ví dụ về muối cộng axit bao gồm các muối khoáng cộng axit như, ví dụ, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, sulphat, nitrat, phosphat, và các muối cộng axit hữu cơ như, ví dụ, axetat, maleat, fumarat, xitrat, oxalat, suxinat, tartrat, malat, mandelat, metansulphonat và p-toluenulphonat. Ví dụ về muối cộng của kiềm bao gồm muối vô cơ như, ví dụ, amoni, và muối hữu cơ của kiềm như, ví dụ, etylendiamin, etanolamin, N,N-dialkylentanolamin, trietanolamin, glucamin và muối aminoaxit của bazơ. Ví dụ về muối kim loại bao gồm, ví dụ, các muối natri, kali, canxi, magie, nhôm và lithi.

Thuật ngữ “polyetylen glycol” hoặc “PEG” được dùng để chỉ oligome hoặc polyme của etylen oxit có phân tử lượng trung bình nằm trong khoảng từ 150 đến 650 dalton, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 150 đến 550 dalton, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 150 đến 450 dalton. Polyetylen glycol còn được gọi là PEG, tiếp đó là số thể hiện phân tử lượng trung bình của nó, ví dụ, PEG 200 được dùng để chỉ polyetylen glycol có phân tử lượng trung bình bằng 200 dalton. Polyetylen glycol được ưu tiên là PEG 200, PEG 400, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là PEG200, PEG400, và hỗn hợp của chúng.

Thuật ngữ “viên nang mềm” là đã biết trong lĩnh vực này và được dùng để chỉ viên nang có vỏ nang mềm, đối lập với viên nang cứng được tạo ra từ vỏ cứng. Nói chung, vỏ nang mềm được làm bằng gelatin, nước và chất dẻo hoá trong các hỗn hợp khác nhau tạo ra tính đàn hồi và độ mềm cho thành viên (vỏ). Viên nang mềm thường được tạo ra trong một mảnh, đối lập với viên nang cứng được tạo ra từ vỏ trong hai mảnh lắp vào nhau.

Thuật ngữ “chất hoạt động bề mặt” được dùng để chỉ các hợp chất lưỡng tính, tức là chúng chứa cả nhóm kỵ nước (đuôi) và nhóm ưa nước (đầu), do đó, chất

hoạt động bề mặt chứa cả thành phần không tan trong nước (hoặc tan trong dầu), tức là đuôi, và thành phần tan trong nước, tức là đầu. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt là các sản phẩm polyoxyetylen của dầu thực vật được hydro hóa, polyoxyetylen-sorbitan-este của axit béo, và chất tương tự, ví dụ, dầu thầu dầu được hydro hóa bởi polyoxyetylen (50) được thương mại hóa với nhãn hiệu Nikkol® (Nikkol HCO-50), dầu thầu dầu được hydro hóa bởi polyoxyetylen (40) (Nikkol HCO-40), dầu thầu dầu được hydro hóa bởi polyoxyetylen (60) (Nikkol HCO-60); polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat (polysorbat 20) được thương mại hóa với nhãn hiệu Tween® (Tween 20), polysorbat 21 (Tween 21), polysorbat 40 (Tween 40), polysorbat 60 (Tween 60), polysorbat 80 (Tween 80), polysorbat 81 (Tween 81); sorbitan monooleat (Span 80); polyoxy-35-dầu thầu dầu (Cremophor® EL); glyxerit được polyoxyetylát (Labrafil® M2125 Cs), oleic glyxerit được polyoxyetylát (Labrafil® M1944 Cs); caprylocaproyl polyoxyl-8-glyxerit (Labrasol®); D- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 suxinat (TPGS).

Thuật ngữ “sáp” được dùng để chỉ loại hợp chất hoá học là chất dẻo (có thể dát mỏng) ở nhiệt độ gần bằng nhiệt độ trong phòng. Về đặc điểm, chúng chảy ở nhiệt độ trên 45°C để tạo ra chất lỏng có độ nhớt thấp. Sáp ong không tan trong nước nhưng lại tan trong dung môi hữu cơ, không phân cực. Sáp ong có thể chứa các este của axit carboxylic và rượu mạch dài hoặc hỗn hợp của các hydrocacbon được thế, như axit béo mạch dài và rượu bậc một (các hydrocacbon này được thế có chuỗi hydrocacbon bao gồm hơn 20 nguyên tử cacbon). Sáp ong tổng hợp là hydrocacbon mạch dài không có nhóm chức. Ví dụ về sáp ong là sáp tổng hợp, sáp vi tinh thể, sáp parafin, sáp cacauba, sáp ong, sáp Trung Quốc (sáp côn trùng), sáp selac, (sáp cánh kiến đỏ), sáp cá nhà táng, mỡ lông cừu (sáp lông cừu), sáp ouricuri, sáp candelilla, sáp cò giấy, sáp khoáng, và sáp Montan.

Viên nang mềm

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến viên nang mềm chứa:

- a) vỏ nang mềm; và
- b) thành phần được tính chứa:
 - calcifediol,

- hợp phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm triglyxerit mạch trung bình, isopropyl myristat, rượu alkylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon, rượu alkenylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon, rượu từ mỡ lông cừu và hỗn hợp của chúng, và
 - dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol, rượu benzylic và hỗn hợp của chúng;
- trong đó vỏ nang mềm này bao nang thành phần được tính và trong đó thành phần được tính này không chứa sáp ong.

Tốt hơn, nếu sáng chế đề cập đến viên nang mềm chứa:

a) vỏ nang mềm; và

b) thành phần được tính chứa:

- calcifediol,
 - hợp phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm triglyxerit mạch trung bình, isopropyl myristat, rượu alkenylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon, và hỗn hợp của chúng, và
 - dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol, rượu benzylic và hỗn hợp của chúng;
- trong đó vỏ nang mềm này bao nang thành phần được tính và trong đó thành phần được tính này không chứa sáp ong.

Theo một phương án, vỏ nang mềm bao gồm gelatin và chất dẻo hoá được chọn từ nhóm bao gồm glyxerol, sorbitol, propylen glycol, polyetylen glycol, dibutyl sebacat, dietyl phtalat, dimetyl phtalat, triaxetin, tributyl xitrat, trietyl xitrat, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn là chất dẻo hoá được chọn từ nhóm bao gồm glyxerol, sorbitol, và hỗn hợp của chúng.

Gelatin được dùng để tạo ra vỏ của viên nang mềm là gelatin được phê chuẩn bởi nhà chức trách địa phương để dùng trong dược phẩm hoặc dinh dưỡng. Các gelatin này có hai loại chính khác nhau là kiềm (loại B) hoặc axit (Loại A) có độ bền gel trung bình (Bloom trung bình, như 150-200 Bloom). Cả hai loại này có thể được sử dụng kết hợp hoặc riêng rẽ. Tốt hơn, nếu dạng kết hợp của gelatin loại A và gelatin loại B được sử dụng. Ví dụ về gelatin loại B là gelatin của xương được vôi

hóa và gelatin của da được vô hóa. Ví dụ về gelatin loại A là gelatin từ da lợn, gelatin của da có tính axit và gelatin từ cá.

Theo phương án khác, vỏ nang mềm bao gồm:

- 40 đến 80% khối lượng gelatin,
- 10 đến 50% khối lượng chất dẻo hóa được chọn từ nhóm bao gồm glyxerol, sorbitol, propylen glycol, polyetylen glycol, dibutyl sebacat, dietyl phtalat, dimetyl phtalat, triaxetin, tributyl xitrat, trietyl xitrat, và hỗn hợp của chúng, tốt hơn được chọn từ nhóm bao gồm glyxerol, sorbitol và hỗn hợp của chúng,

lượng tính theo khối lượng được biểu thị theo tổng khối lượng của vỏ nang mềm.

Theo phương án cụ thể, vỏ nang mềm bao gồm:

- 40 đến 80% khối lượng gelatin,
- 10 đến 30% khối lượng glyxerol, và
- 5 đến 15% khối lượng sorbitol,

lượng tính theo khối lượng được biểu thị theo tổng khối lượng của vỏ này.

Theo phương án cụ thể khác, vỏ nang mềm bao gồm:

- 60 đến 70% khối lượng gelatin,
- 15 đến 25% khối lượng glyxerol, và
- 5 đến 15% khối lượng sorbitol,

lượng tính theo khối lượng được biểu thị theo tổng khối lượng của vỏ này.

Theo một phương án, vỏ nang mềm còn bao gồm chất cản quang được dụng và/hoặc chất tạo màu được dụng. Chất cản quang được bổ sung vào vỏ nang mềm để làm cho vỏ đục và từ đó bảo vệ viên nang mềm khi nạp, tức là thành phần được tính, khỏi ánh sáng. Các chất cản quang thích hợp đã biết trong lĩnh vực này và bao gồm titan dioxit, bột talc, và chất tương tự. Chất tạo màu được bổ sung vào vỏ nang mềm để làm cho vỏ có màu sắc mong muốn. Các chất tạo màu thích hợp đã biết trong lĩnh vực này và bao gồm chất màu vàng hoàng hôn FCF (E-110), chất màu đỏ son chàm (E-132), erythrosin (E-127), quinolin màu vàng (E-104), và chất tương tự.

Cụ thể, vỏ nang mềm không được đưa vào quy trình tạo liên kết ngang bất kỳ.

Thành phần được tính được bao nang bởi vỏ nang mềm bao gồm calcifediol; hợp phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm triglyxerit mạch trung bình, isopropyl myristat, rượu alkylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon, rượu alkenylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon, rượu từ mỡ lông cừu và hỗn hợp của chúng; và dung môi hữu cơ được dụng được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol, rượu benzylic và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn, nếu thành phần được tính này được bao nang bởi vỏ nang mềm bao gồm calcifediol; hợp phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm triglyxerit mạch trung bình, isopropyl myristat, rượu alkenylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon, và hỗn hợp của chúng; và dung môi hữu cơ được dụng được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol, rượu benzylic và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế bao gồm:

- 0,001 đến 0,2% khối lượng calcifediol,
- 80 đến 99,9% khối lượng hợp phần dầu, và
- 0,3 đến 6% khối lượng dung môi hữu cơ được dụng;

lượng tính theo khối lượng được biểu thị theo tổng khối lượng của calcifediol, hợp phần dầu và dung môi hữu cơ được dụng có mặt trong thành phần được tính này.

Theo một phương án, hợp phần dầu được chọn từ triglyxerit mạch trung bình, isopropyl myristat, rượu alkenylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, hợp phần dầu được chọn từ triglyxerit mạch trung bình và isopropyl myristat, tốt hơn là triglyxerit mạch trung bình, tốt hơn nữa là triglyxerit mạch trung bình này là triglyxerit của axit caprylic/capric.

Theo phương án khác, dung môi hữu cơ được dụng được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là etanol.

Theo một phương án, hợp phần dầu là triglyxerit mạch trung bình, tốt hơn là triglyxerit của axit caprylic/capric và/hoặc dung môi hữu cơ được dụng được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là etanol.

Theo phương án cụ thể, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế bao gồm:

- 0,001 đến 0,2% khối lượng calcifediol,
- 80 đến 99,9% khối lượng hợp phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm triglyxerit mạch trung bình (tốt hơn là triglyxerit của axit caprylic/capric) và isopropyl myristat, tốt hơn là triglyxerit mạch trung bình (như triglyxerit của axit caprylic/capric), và
- 0,3 đến 6% khối lượng dung môi hữu cơ được dụng được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là etanol,

lượng tính theo khối lượng được biểu thị theo tổng khối lượng của calcifediol, hợp phần dầu và dung môi hữu cơ được dụng có mặt trong thành phần được tính.

Theo phương án cụ thể, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế bao gồm:

- 0,001 đến 0,1% khối lượng calcifediol,
- 80 đến 99,9% khối lượng hợp phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm triglyxerit mạch trung bình (tốt hơn là triglyxerit của axit caprylic/capric) và isopropyl myristat, tốt hơn là triglyxerit mạch trung bình (như triglyxerit của axit caprylic/capric), và
- 0,5 đến 5% khối lượng dung môi hữu cơ được dụng được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là etanol,

lượng tính theo khối lượng được biểu thị theo tổng khối lượng của calcifediol, hợp phần dầu và dung môi hữu cơ được dụng có mặt trong thành phần được tính.

Theo phương án cụ thể khác, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế bao gồm:

- 0,001 đến 0,1% khối lượng calcifediol,
- 95 đến 99,9% khối lượng hợp phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm triglyxerit mạch trung bình (tốt hơn là triglyxerit của axit caprylic/capric) và isopropyl myristat, tốt hơn là triglyxerit mạch trung bình (như triglyxerit của axit caprylic/capric), và

- 0,5 đến 1,5% khối lượng dung môi hữu cơ được dụng được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là etanol,

lượng tính theo khối lượng được biểu thị theo tổng khối lượng của calcifediol, hợp phần dầu và dung môi hữu cơ được dụng có mặt trong thành phần được tính.

Theo phương án cụ thể khác, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế bao gồm:

- 0,01 đến 0,1% khối lượng calcifediol,
- 95 đến 99,9% khối lượng hợp phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm triglyxerit mạch trung bình (tốt hơn là triglyxerit của axit caprylic/capric) và isopropyl myristat, tốt hơn là triglyxerit mạch trung bình (như triglyxerit của axit caprylic/capric), và
- 0,5 đến 1,5% khối lượng dung môi hữu cơ được dụng được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là etanol,

lượng tính theo khối lượng được biểu thị theo tổng khối lượng của calcifediol, hợp phần dầu và dung môi hữu cơ được dụng có mặt trong thành phần được tính.

Theo phương án cụ thể, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế bao gồm:

- 0,01 đến 0,5 mg calcifediol,
- 400 đến 500 mg hợp phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm triglyxerit mạch trung bình (tốt hơn là triglyxerit của axit caprylic/capric) và isopropyl myristat, tốt hơn là triglyxerit mạch trung bình (như triglyxerit của axit caprylic/capric), và
- 2 đến 20 mg dung môi hữu cơ được dụng được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là etanol.

Theo phương án cụ thể khác, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế bao gồm:

- 0,01 đến 0,5 mg calcifediol,
- 400 đến 500 mg triglyxerit của axit caprylic/capric, và

- 4 đến 6 mg etanol, 5 đến 10 mg polyetylen glycol, và/hoặc 2 đến 8 mg propylen glycol, tốt hơn là 4 đến 6 mg etanol.

Theo phương án cụ thể khác, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế bao gồm:

- 0,2 đến 0,4 mg calcifediol,
- 400 đến 500 mg isopropyl myristat, và
- 4 đến 6 mg etanol.

Theo phương án cụ thể khác, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế bao gồm:

- 0,2 đến 0,4 mg calcifediol,
- 400 đến 500 mg isopropyl myristat,
- 3 đến 6 mg etanol, và
- 10 đến 25 mg polyetylen glycol hoặc propylen glycol.

Theo phương án khác, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế còn bao gồm canxi hoặc dẫn xuất được dụng của nó, tốt hơn là ion canxi (Ca^{2+}). Canxi và dẫn xuất được dụng của nó được dùng để chỉ nguồn được dụng bất kỳ của canxi hoặc ion canxi, như muối canxi được dụng, canxi hydroxit và hydroxyapatit. Ví dụ về muối canxi được dụng này là canxi cacbonat, clorua, clorua hexahydrat, xitrat, format, glyxinat, bisglyxinat, glucoheptonat, gluconat, gluconolactat, glutamat, glyxerophosphat, hydrogenophosphat, lactat, lactobionat, lactophosphat, levulinat, oleat, phosphat monobazơ hoặc tribazơ, pidolat, sulfat. Tốt hơn, nếu canxi hoặc ion canxi được tạo ra dưới dạng canxi glyxinat, canxi bisglyxinat, canxi hydroxit hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nữa, nếu canxi hoặc ion canxi được tạo ra dưới dạng canxi glyxinat, canxi bisglyxinat, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế bao gồm canxi hoặc dẫn xuất được dụng của nó; sắt hoặc dẫn xuất được dụng của nó; vitamin B12; vitamin B9 (còn gọi là axit folic hoặc folat); axit levomefolic hoặc muối được dụng của chúng; và/hoặc axit béo không bão hòa thiết yếu hoặc hỗn hợp của chúng.

Sắt và dẫn xuất của nó được dùng để chỉ nguồn được dụng bất kỳ của sắt, như ion sắt (Fe^{2+} và/hoặc Fe^{3+}), có thể được tạo ra dưới dạng muối sắt được dụng;

và sắt nguyên tố, mà có thể được tạo ra dưới dạng metaloprotein hoặc dưới dạng phức hợp phối trí, trong đó sắt (Fe(III) hoặc Fe(II)) được phối trí bởi tâm nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh nằm trong các gốc axit amin của protein hoặc hợp chất hữu cơ được dụng khác. Ví dụ về muối sắt được dụng này là muối sắt (II) và muối sắt (III), tốt hơn là như sắt (III) amoni xitrat, sắt (III) phosphat, sắt (III) pyrophosphat, ferritin, ferrocholinat, sắt (II) ascorbat, sắt (II) aspartat, sắt (II) clorua, sắt (II) sulfat, sắt (II) tartrat, sắt (II) fumarat, sắt (II) gluconat, sắt (II) gluceptat, sắt (II) glyxin sulfat, sắt (II) lactat, sắt (II) oxalat và sắt (II) suxinat. Ví dụ về sắt metaloprotein hoặc phức hợp phối trí này là phức hợp sắt glyxinat, phức hợp sắt glucoza, phức hợp sắt fructoza, phức hợp sắt polymaltoza, và phức hợp sắt sucroza.

Theo phương án cụ thể, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế bao gồm:

- calcifediol,
- triglyxerit mạch trung bình, tốt hơn là triglyxerit của axit caprylic/capric,
- etanol, và
- canxi hoặc dẫn xuất được dụng của nó.

Theo phương án cụ thể khác, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế bao gồm:

- calcifediol,
- triglyxerit mạch trung bình, tốt hơn là triglyxerit của axit caprylic/capric,
- etanol,
- canxi hoặc dẫn xuất được dụng của nó,
- sắt hoặc dẫn xuất được dụng của nó,
- vitamin B12,
- vitamin B9, axit levomefolic hoặc muối được dụng của chúng, và
- axit béo không bão hòa thiết yếu.

Theo một phương án, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế còn bao gồm bisphosphonat. Bisphosphonat đã biết trong lĩnh vực này là nhóm được chất có tác dụng ngăn ngừa sự hao hụt khối lượng xương và có hai nhóm phosphonat. Tốt hơn, nếu bisphosphonat được chọn từ nhóm bao gồm axit alendronic, axit risedronic, axit ibandronic, axit clodronic, axit tiludronic, axit

etidronic, axit pamidronic, axit zoledronic và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là bisphosphonat được chọn từ nhóm bao gồm axit alendronic, axit ibandronic và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, thành phần được tính của viên nang mềm chứa nhỏ hơn 10% nước. Tốt hơn là nhỏ hơn 5%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2,5%, còn tốt hơn nữa là 1%, và tốt nhất là nhỏ hơn 0,5% nước.

Theo phương án cụ thể, thành phần được tính của viên nang mềm theo sáng chế bao gồm:

- calcifediol,
- triglyxerit mạch trung bình, tốt hơn là triglyxerit của axit caprylic/capric,
- etanol, và
- bisphosphonat, tốt hơn là axit alendronic, axit ibandronic hoặc hỗn hợp của chúng.

Bất ngờ là, viên nang mềm theo sáng chế tạo ra SEDDS khi không có mặt chất hoạt động bề mặt, đã biết là một trong số các thành phần thiết yếu của hai loại hệ này. Do đó, theo một phương án được ưu tiên, viên nang mềm theo sáng chế không có chất hoạt động bề mặt.

Theo một phương án được ưu tiên khác, viên nang mềm không có polyme xenluloza. Ví dụ về polyme xenluloza là metylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl etylxenluloza, và natri carboxymetylxenluloza.

Thành phần được tính được bao nang trong viên nang mềm theo sáng chế có thể còn bao gồm tá dược được dụng. Thuật ngữ “tá dược được dụng” được dùng để chỉ chất dẫn thuốc, chất pha loãng, hoặc chất hỗ trợ mà được dùng với hoạt chất. Tá dược được dụng thông thường là đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, các tá dược được dụng thích hợp được mô tả trong “Remington's Pharmaceutical Sciences” của E.W. Martin, xuất bản lần thứ 21, 2005.

Cụ thể, thành phần được tính được bao nang trong viên nang mềm theo sáng chế là chế phẩm lỏng.

Lượng calcifediol trong viên nang mềm theo sáng chế tốt hơn là bao gồm calcifediol với lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 180.000 IU.

Theo một phương án, viên nang mềm theo sáng chế tạo ra $C_{\max}$ của calcifediol lớn hơn ít nhất 1,2 lần so với $C_{\max}$ với lượng tương đương của calcifediol được dùng ở chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng chứa calcifediol, triglyxerit mạch trung bình và α -tocopherol axetat, tốt hơn là lớn hơn ít nhất 1,25 lần, tốt hơn nữa là lớn hơn ít nhất 1,3 lần, tốt hơn nữa là lớn hơn 1,35 lần.

Theo phương án khác, viên nang mềm theo sáng chế tạo ra AUC_{0-72} lớn hơn ít nhất 1,2 lần so với AUC_{0-72} với lượng tương đương của calcifediol được dùng dưới dạng chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng chứa calcifediol, triglyxerit mạch trung bình và α -tocopherol axetat, tốt hơn là lớn hơn ít nhất 1,25 lần.

Theo phương án khác, viên nang mềm theo sáng chế tạo ra $C_{\max}$ của calcifediol lớn hơn ít nhất 1,2 lần so với $C_{\max}$ với lượng tương đương của calcifediol được dùng dưới dạng chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng chứa calcifediol, triglyxerit mạch trung bình và α -tocopherol axetat, tốt hơn là lớn hơn ít nhất 1,25 lần, tốt hơn nữa là lớn hơn ít nhất 1,3 lần, tốt hơn nữa là lớn hơn 1,35 lần; và AUC_{0-72} lớn hơn ít nhất 1,2 lần so với AUC_{0-72} với lượng tương đương của calcifediol được dùng dưới dạng chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng chứa calcifediol, triglyxerit mạch trung bình và α -tocopherol axetat, tốt hơn là lớn hơn ít nhất 1,25 lần.

$C_{\max}$ và AUC_{0-72} được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn trong lĩnh vực kỹ thuật này, theo Directive 2001/20/EC. Cụ thể, các thông số này được xác định bằng cách dùng calcifediol, lấy mẫu máu (3mL) ở thời điểm nền (ví dụ, trị số trung bình thu được ở -0,5 h, -0,25 h và 0 h) và sau khi dùng calcifediol (ví dụ, ở 2, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 8, 10, 12, 24, 48 và 72 h). Nồng độ của calcifediol trong huyết tương trong máu mẫu được xác định bằng HPLC-MS; $C_{\max}$ tương ứng với nồng độ calcifediol tối đa quan sát được, và AUC_{0-72} được xác định bằng cách tích hợp diện tích dưới đồ thị của nồng độ dược chất trong huyết tương theo thời gian bằng các phương pháp toán học thông thường, như theo nguyên tắc hình thang.

Chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng đối chứng chứa calcifediol, triglyxerit mạch trung bình và α -tocopherol axetat được bán trên thị trường bởi Faes Farma với tên Hidroferol®, trong đó calcifediol được tạo ra dưới dạng ống tiêm chứa dung

dịch được cấu thành bởi calcifediol (như 0,266 mg; 15,960 IU calcifediol; hoặc lượng tương đương với calcifediol trong viên nang mềm theo sáng chế), triglycerit mạch trung bình (1,5mL) và α -tocopherol axetat (0,266 mg; vitamin E axetat). Sự có mặt của khoảng liều tuyến tính của calcifediol (nằm trong khoảng từ 0,105 mg đến 0,700 mg) (Haddad JG Jr, Rojanasathit S. Acute administration of 25-hydroxycholecalciferol in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976; 42(2):284-90, cho phép liều nghiên cứu là 0,532 mg (2x0,266 mg) để tách riêng thích hợp về thời gian tiếp xúc đảm bảo rằng sự so sánh là nhạy để phát hiện sự khác nhau giữa các chế phẩm.

Sử dụng viên nang mềm trong y tế

Calcifediol được mô tả dùng để điều trị các bệnh liên quan đến chứng thiếu hụt vitamin D.

Do đó, theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến viên nang mềm như được xác định trên đây để dùng trong y tế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến viên nang mềm như được xác định trên đây, để dùng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chứng thiếu hụt vitamin D, chứng mất khoáng như chứng giảm canxi huyết và chứng giảm phosphat huyết, bệnh loạn dưỡng xương thận, bệnh còi xương, chứng loãng xương, chứng giảm mật độ xương, bệnh viêm xương-khớp, bệnh thoái hóa xương-khớp, chứng nhuyễn xương, chứng giảm năng tuyến cận giáp, và bệnh viêm ruột.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến viên nang mềm như được xác định trên đây, để dùng trong sản xuất thuốc dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chứng thiếu hụt vitamin D, chứng mất khoáng như chứng giảm canxi huyết và chứng giảm phosphat huyết, bệnh loạn dưỡng xương thận, bệnh còi xương, chứng loãng xương, chứng giảm mật độ xương, bệnh viêm xương-khớp, bệnh thoái hóa xương-khớp, chứng nhuyễn xương, chứng giảm năng tuyến cận giáp, và bệnh viêm ruột.

Hơn nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chứng thiếu hụt vitamin D, chứng mất khoáng như chứng

giảm canxi huyết và chứng giảm phosphat huyết, bệnh loạn dưỡng xương thận, bệnh còi xương, chứng loãng xương, chứng giảm mật độ xương, bệnh viêm xương-khớp, bệnh thoái hóa xương-khớp, chứng nhuyễn xương, chứng giảm năng tuyến cận giáp, và bệnh viêm ruột, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân có nhu cầu cần điều trị bệnh này dùng viên nang mềm như được mô tả trên đây.

Thuật ngữ “điều trị” hoặc “để điều trị” trong bản mô tả này có nghĩa là việc dùng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế để cải thiện hoặc đẩy lùi bệnh hoặc một hoặc nhiều triệu chứng kèm theo bệnh này. “Điều trị” cũng bao hàm việc cải thiện hoặc đẩy lùi di chứng sinh lý của bệnh.

Thuật ngữ “cải thiện” trong bản mô tả theo sáng chế này được hiểu là sự cải tiến bất kỳ về tình trạng của bệnh nhân cần điều trị.

Thuật ngữ “ngăn ngừa” hoặc “để ngăn ngừa” được dùng để chỉ sự giảm nguy cơ mắc phải hoặc phát triển bệnh hoặc rối loạn nhất định, hoặc làm giảm hoặc ức chế sự tái phát của bệnh hoặc rối loạn.

Cụ thể, viên nang mềm để sử dụng như được xác định trên đây là để dùng ba tháng một lần, hai tháng một lần, một tháng một lần, ba tuần một lần, hai tuần một lần, một tuần một lần, hoặc mỗi ngày một lần. Tốt hơn, nếu viên nang mềm để dùng ba tháng một lần chứa 24000 IU đến 16000 IU calcifediol. Tốt hơn, nếu viên nang mềm để dùng hai tháng một lần bao gồm chứa 24000 IU đến 16000 IU calcifediol. Tốt hơn, nếu viên nang mềm để dùng một tháng một lần chứa 24000 IU đến 16000 IU calcifediol. Tốt hơn, nếu viên nang mềm để dùng ba tuần một lần chứa 16000 IU đến 14000 IU calcifediol. Tốt hơn, nếu viên nang mềm để dùng hai tuần một lần bao gồm from 14000 IU đến 12000 IU calcifediol. Tốt hơn, nếu viên nang mềm để dùng một tuần một lần chứa 10000 IU đến 8000 IU calcifediol, tốt hơn nữa là 9000 IU calcifediol. Tốt hơn, nếu viên nang mềm để dùng mỗi ngày một lần chứa 1000 IU đến 400 IU calcifediol.

Cụ thể, viên nang mềm để sử dụng như được xác định trên đây, trong đó thành phần được tính chứa trong viên nang mềm này còn bao gồm bisphosphonat; tốt hơn là bisphosphonat được chọn từ nhóm bao gồm axit alendronic, axit risedronic, axit ibandronic, axit clodronic, axit tiludronic, axit etidronic, axit pamidronic, axit zoledronic và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là bisphosphonat

được chọn từ nhóm bao gồm axit alendronic, axit ibandronic và hỗn hợp của chúng. Viên nang mềm này để sử dụng như được xác định trên đây, để dùng một tháng một lần hoặc một tuần một lần. Tốt hơn, nếu viên nang mềm để dùng một tháng một lần chứa 24000 IU đến 16000 IU calcifediol và 150 mg axit ibandronic. Tốt hơn, nếu viên nang mềm để dùng một tuần một lần chứa 2800 IU đến 5600 IU calcifediol và 70 mg axit alendronic. Viên nang mềm này là đặc biệt hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh viêm xương-khớp và/hoặc bệnh viêm khớp.

Quy trình bào chế viên nang mềm

Viên nang mềm theo sáng chế có thể được bào chế bằng quy trình sản xuất thông thường bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để bào chế viên nang mềm (như mô tả ví dụ trong Gurava reddy, R. et al., *Int. J. Adv. Pharm. Gen. Res.*, 2013, 1, 20-29), như bằng quy trình quay-chết.

Cụ thể, khía cạnh khác theo sáng chế đề cập đến quy trình tạo ra viên nang mềm như được xác định trên đây, quy trình này bao gồm các bước:

- a) chuẩn bị hỗn hợp chứa calcifediol; hợp phần dầu; và dung môi hữu cơ được dụng; và tùy ý canxi hoặc dẫn xuất được dụng của nó, sắt hoặc dẫn xuất được dụng của nó, vitamin B12, vitamin B9, axit levomefolic hoặc muối được dụng của chúng, axit béo không bão hòa thiết yếu và/hoặc bisphosphonat;
- b) chuẩn bị hỗn hợp chứa gelatin; chất dẻo hoá; nước; và tùy ý chất cản quang được dụng và/hoặc chất tạo màu được dụng;
- c) tạo vỏ từ hỗn hợp thu được từ bước b);
- d) nạp hỗn hợp thu được từ bước a) vào vỏ này, và
- e) làm khô viên nang thu được ở bước d).

Bước a) bao gồm việc chuẩn bị hỗn hợp chứa các thành phần sẽ có mặt trong thành phần được tính được bao nang bởi vỏ nang mềm, tức là calcifediol, hợp phần dầu, và dung môi hữu cơ được dụng. Tốt hơn, nếu hỗn hợp này là dung dịch. Ngoài ra, nếu các thành phần khác có mặt trong thành phần được tính này, như canxi hoặc dẫn xuất được dụng của nó, sắt hoặc dẫn xuất được dụng của nó, vitamin B12, vitamin B9, axit levomefolic hoặc muối được dụng của chúng, axit béo không bão hòa thiết yếu, và/hoặc bisphosphonat, thì các thành phần này cũng được bao gồm

trong hỗn hợp thu được từ bước a). Tốt hơn, nếu hỗn hợp này được điều chế bằng cách hoà tan calcifediol vào dung môi hữu cơ được dụng và sau đó bổ sung dung dịch thu được này vào hợp phần dầu, thành phần bổ sung bất kỳ sẽ có mặt trong thành phần được tính cũng được bổ sung vào hợp phần phần dầu. Tốt hơn, nếu bước a) được thực hiện trong môi trường khí trơ như trong điều kiện khí nitơ.

Bước b) bao gồm việc điều chế hỗn hợp nước chứa các thành phần sẽ tạo ra vỏ nang mềm, tức là gelatin và chất dẻo hoá; và thành phần bổ sung bất kỳ có thể có mặt như chất cản quang được dụng và/hoặc chất tạo màu được dụng. Tốt hơn, nếu hỗn hợp này là dung dịch.

Bước a) có thể được thực hiện trước bước b), bước b) có thể được thực hiện trước bước a), hoặc bước a) và b) có thể được thực hiện đồng thời.

Bước c) bao gồm việc tạo vỏ từ hỗn hợp thu được từ bước b), và bước d) bao gồm việc nạp hỗn hợp thu được từ bước a) vào vỏ này. Tốt hơn, nếu bước c) và d) được thực hiện đồng thời, ví dụ bằng cách sử dụng kỹ thuật quay chết mà bắt đầu bằng sự tạo ra hai màng được dẻo hóa được gọi là các dải từ hỗn hợp thu được từ bước b), mỗi dải này sau đó được cho đi qua dao cắt và được nối với dải còn lại tại điểm trong đó hai trục quay gặp nhau đồng thời nạp hỗn hợp thu được từ bước a). Theo phương án cụ thể, bước c) và/hoặc bước d) được thực hiện trong các điều kiện độ ẩm tương đối (RH) được kiểm soát, như RH nằm trong khoảng từ 20% đến 40%, tốt hơn là RH nằm trong khoảng từ 25% đến 35%, tốt hơn nữa là 30% RH. Cuối cùng, bước e) bao gồm việc làm khô viên nang thu được ở bước trước, thường giảm xuống khoảng 6% nước dư, ví dụ, trong thiết bị sấy trộn đảo và thiết bị sấy lò. Theo phương án cụ thể, bước e) được thực hiện trong các điều kiện độ ẩm tương đối (RH) được kiểm soát, như RH nằm trong khoảng từ 10% đến 30%, tốt hơn là RH nằm trong khoảng từ 15% đến 25%, tốt hơn nữa là 22% RH.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa cụ thể hơn bằng cách ví dụ dưới đây. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng sáng chế không làm giới hạn phạm vi của sáng chế bởi các ví dụ này theo cách bất kỳ.

Ví dụ 1. Viên nang mềm calcifediol**a) Vỏ nang mềm**

Gelatin (loại A/B, Gelita)	147,937 mg
Sorbitol (70% thể tích/thể tích)	31,302 mg
Glixerol	46,096 mg
Titan dioxit	3,098 mg
Chất màu vàng hoàng hôn E-110	0,958 mg
Nước*	q.s.

* được làm bay hơi khi làm khô viên nang

b) Thành phần được tính**- Thành phần được tính 1**

Calcifediol	0,266 mg
Mygliol® 812*	494,5 mg
Etanol tuyệt đối	4,98-5,24 mg

* triglyxerit của axit caprylic/capric

- Thành phần được tính 2:

Calcifediol	0,266 mg
Mygliol® 812*	400-480 mg
Etanol tuyệt đối	3-6 mg
PEG400	5-10 mg

* triglyxerit của axit caprylic/capric

- Thành phần được tính 3:

Calcifediol	0,266 mg
Isopropyl myristat	400-480 mg
Etanol tuyệt đối	3-6 mg

- Thành phần được tính 4:

Calcifediol	0,266 mg
Mygliol® 812*	400-480 mg
Propylen glycol	2-8 mg

* triglycerit của axit caprylic/capric

Bào chế viên nang mềm:

1. Calcifediol được hoà tan vào dung môi hữu cơ được dụng.
2. Dung dịch thu được ở bước 1 được bổ sung vào hợp phần dầu trong điều kiện khí nitơ.
3. Hỗn hợp chứa các hợp phần vỏ nang mềm được điều chế bằng cách cung cấp nước, gia nhiệt ở 75°C, bổ sung glyxerol và sorbitol, gia nhiệt ở 75°C, bổ sung gelatin, phối trộn trong chân không và gia nhiệt, bổ sung chất màu vàng hoàng hôn và titan dioxit, và phối trộn.
4. Hỗn hợp thu được ở bước 2 được phân liều trong viên nang mềm bằng cách tạo ra vỏ nang mềm với hỗn hợp thu được từ bước 3.

Ví dụ 2. Chế phẩm calcifediol đối chứng

Chế phẩm calcifediol đối chứng là Hidroferol® (Faes Farma), là dung dịch chứa calcifediol được đóng gói trong ống tiêm bao gồm:

Calcifediol	0,266 mg
α -tocopherol axetat (Vitamin E axetat)	0,266 mg
Massocare® MCT*	1,5mL

* triglycerit của axit caprylic/capric

Ví dụ 3. Nghiên cứu dược động học

Phương pháp HPLC

Mô tả chung:

Phương pháp này bao gồm quy trình chiết lỏng-lỏng với n-pentan và sau đó tạo dẫn xuất với 4-phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion (PTAD). Calcifediol và chất

chuẩn nội được xác định bằng sắc ký pha đảo hiệu năng cao được kết hợp với bộ dò phổ khối nối tiếp (LC/MS/MS).

Thiết bị

Hệ thống dụng cụ:

Hệ sắc ký lỏng môđun được tạo ra từ: phần lấy mẫu tự động HTC (CTC-PAL), bơm đôi áp suất cao (Dây Agilent 1200), bơm áp suất cao (Dây Perkin Elmer 200), bộ dò quang phổ khối API 4000 (MDS Sciex), thiết bị nung cột (CROCO-CIL) và van chuyển 10 khe (VICI).

Việc thu thập dữ liệu và tích hợp dữ liệu được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm MDS Sciex Analyst phiên bản 1.4.2.

Điều kiện sắc ký:

Việc tách được thực hiện trên cột pha đảo (Unison UK-C18, 2 x 50 mm, 3 μ m, do Imtakt cung cấp). Pha động A là metylamin 1 mM, 0,1% axit formic được điều chế trong nước và pha động B là metylamin 1 mM, 0,1% axit formic được điều chế trong metanol. Việc tách sắc ký được thực hiện theo gradien ở 40°C với tốc độ chảy nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,00mL/phút.

Điều kiện dò:

- calcifediol 607,5 $\rightarrow$ 298,0 amu
- calcifediol-d6 (Chất chuẩn nội) 613,5 $\rightarrow$ 298,0 amu

Phương pháp chiết:

100 μ L dung dịch hoạt động bởi chất chuẩn nội được chuyển vào ống chứa 100 μ L huyết tương từ mỗi mẫu (mẫu nghiên cứu, chất chuẩn hiệu chuẩn hoặc mẫu đối chứng chất lượng) và sau đó nó được chiết bằng n-pentan. Sau đó, nó được tạo dẫn xuất với PTAD.

Nghiên cứu dược động học

Nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, hai giai đoạn, hai dãy, hai giai đoạn, xuyên chéo để so sánh độ sinh khả dụng của viên nang mềm trong ví dụ 1 bao gồm thành phần được tính 1 (viên nang mềm calcifediol) so với chế phẩm calcifediol đối chứng trong ví dụ 2 (ống tiêm calcifediol) sau khi dùng một liều cho người tình nguyện khỏe mạnh trong điều kiện nhịn dạ dày được thực hiện.

72 người tình nguyện (38 nam và 34 nữ) có độ tuổi từ 18 đến 35 được phân bổ ngẫu nhiên vào hai nhóm, các nhóm A và B. Trong giai đoạn thứ nhất (P1: 6 ngày) nhóm A được nhận hai ống tiêm calcifediol, trong đó nhóm B được nhận hai viên nang mềm calcifediol. Sau giai đoạn rửa kéo dài ít nhất 105 ngày, nhóm A được nhận hai viên nang mềm calcifediol và nhóm B được nhận hai ống tiêm calcifediol trong giai đoạn thứ hai P2 (8 ngày). Hai người tình nguyện từ bỏ nghiên cứu trước giai đoạn thứ hai P2 vì lí do cá nhân. Cuối cùng, 70 người tình nguyện (36 nam và 34 nữ) kết thúc nghiên cứu này.

$C_{\max}$ và AUC_{0-72} được xác định bằng cách đo nồng độ của calcifediol trong huyết tương trong mẫu máu bằng cách sử dụng HPLC-MS như được mô tả trên đây. Mẫu máu (3mL) được lấy ra ở thời điểm nền (trị số trung bình thu được ở -0,5 h, -0,25 h và 0 h) và sau khi dùng chế phẩm calcifediol, ở dạng viên nang mềm hoặc ống tiêm, ở các thời điểm 2, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 8, 10, 12, 24, 48 và 72 h). Đồ thị nồng độ thời gian-huyết tương được thể hiện trên Fig.1. $C_{\max}$ và AUC_{0-72} thu được từ đồ thị nồng độ thời gian-huyết tương bằng cách sử dụng phần mềm WinNonlin 6.3 (Pharsight Corporation, Cary USA). Các kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây là trị số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD).

Thông số	Ống tiêm calcifediol	Viên nang mềm calcifediol
$C_{\max}$ (ng/ml)	41,46 $\pm$ 15,42	56,44 $\pm$ 18,15
AUC_{0-72} (ng/ml·giờ)	1877,05 $\pm$ 596,56	2382,02 $\pm$ 665,43

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nang mềm chứa:

a) vỏ nang mềm, trong đó vỏ nang mềm này bao gồm:

- 40 đến 80% khối lượng gelatin,
- 10 đến 50% khối lượng chất dẻo hóa được chọn từ nhóm bao gồm glyxerol, sorbitol, propylen glycol, polyetylen glycol, dibutyl sebacat, dietyl phtalat, dimetyl phtalat, triaxetin, tributyl xitrat, trietyl xitrat, và hỗn hợp của chúng,

lượng tính theo khối lượng được biểu thị theo tổng khối lượng của vỏ nang mềm, và

b) thành phần được tính chứa:

- calcifediol,
- hợp phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm triglyxerit mạch trung bình, isopropyl myristat, rượu alkylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon, rượu alkenylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon, rượu từ mỡ lông cừu và hỗn hợp của chúng, và
- dung môi hữu cơ được dụng được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol, rượu benzylic và hỗn hợp của chúng;

trong đó vỏ nang mềm này bao nang thành phần được tính và trong đó thành phần được tính này không chứa sáp ong.

2. Viên nang mềm theo điểm 1, trong đó thành phần được tính bao gồm:

- 0,001% đến 0,2% khối lượng calcifediol,
- 80% đến 99,9% khối lượng hợp phần dầu, và
- 0,3% đến 6% khối lượng dung môi hữu cơ được dụng;

lượng tính theo khối lượng được biểu thị theo tổng khối lượng của calcifediol, hợp phần dầu và dung môi hữu cơ được dụng có mặt trong thành phần được tính.

3. Viên nang mềm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm triglyxerit mạch trung bình, isopropyl myristat, rượu alkenylic có 14 đến 18 nguyên tử cacbon, và hỗn hợp của chúng.

4. Viên nang mềm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp phần dầu là triglyxerit mạch trung bình, tốt hơn là triglyxerit của axit caprylic/capric, và/hoặc trong đó dung môi hữu cơ được dụng được chọn từ nhóm bao gồm etanol, isopropanol, propylen glycol, polyetylen glycol và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là etanol.
5. Viên nang mềm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó viên nang mềm này không có chất hoạt động bề mặt.
6. Viên nang mềm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần được tính còn chứa canxi hoặc dẫn xuất được dụng của nó.
7. Viên nang mềm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần được tính còn chứa sắt hoặc dẫn xuất được dụng của nó, vitamin B12, vitamin B9, axit levomefolic hoặc muối được dụng của chúng, và/hoặc axit béo không bão hòa thiết yếu, hoặc hỗn hợp của chúng.
8. Viên nang mềm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần được tính còn chứa bisphosphonat.
9. Viên nang mềm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó vỏ nang mềm còn chứa chất cản quang được dụng và/hoặc chất tạo màu được dụng.
10. Viên nang mềm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó viên nang mềm này chứa calcifediol với lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 180000 IU.
11. Quy trình bào chế viên nang mềm như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, quy trình này bao gồm các bước:
 - a) chuẩn bị hỗn hợp chứa calcifediol; hợp phần dầu; và dung môi hữu cơ được dụng; và tùy ý canxi hoặc dẫn xuất được dụng của nó, sắt hoặc dẫn xuất được dụng

- dụng của nó, vitamin B12, vitamin B9, axit levomefolic hoặc muối được dụng của nó, axit béo không bão hòa thiết yếu, và/hoặc bisphosphonat;
- b) chuẩn bị hỗn hợp chứa gelatin; chất dẻo hoá; nước; và tùy ý chất cản quang được dụng và/hoặc chất tạo màu được dụng;
- c) tạo vỏ từ hỗn hợp thu được từ bước b);
- d) nạp hỗn hợp thu được từ bước a) vào vỏ này, và
- e) làm khô viên nang thu được ở bước d).

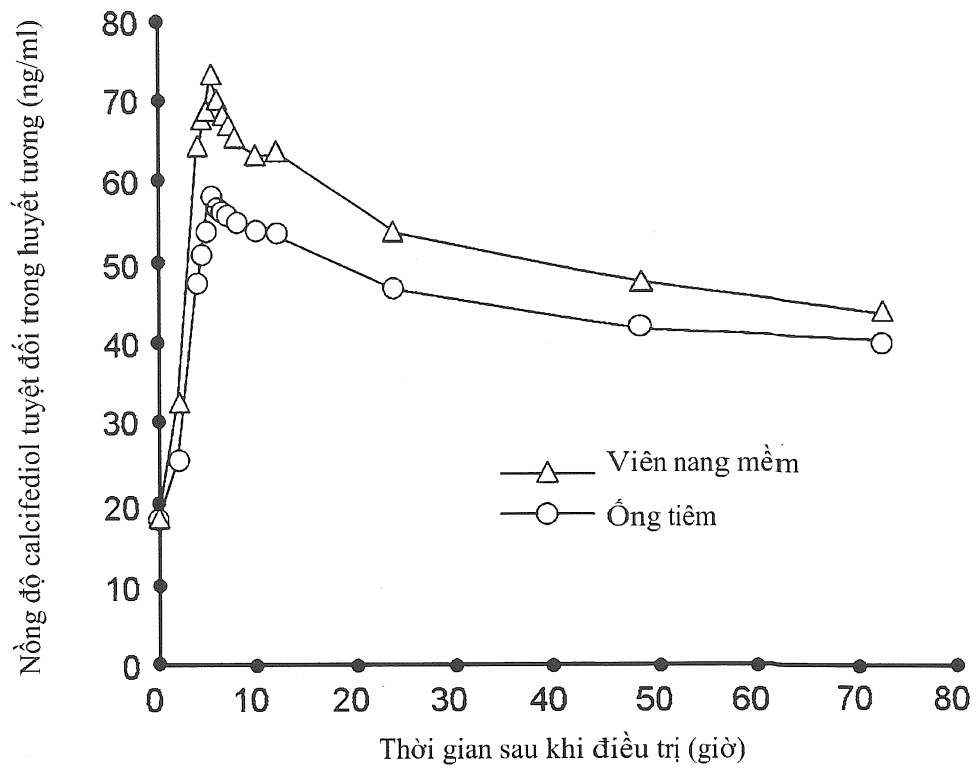


FIG.1