



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0032918

(51)⁷ A61K 9/70; A61P 15/10; A61K 31/4985; (13) B
A61K 47/34

(21) 1-2017-00884

(22) 31/08/2015

(86) PCT/KR2015/009151 31/08/2015

(87) WO2016/036093 10/03/2016

(30) 10-2014-0115985 02/09/2014 KR

(45) 25/08/2022 413

(43) 25/07/2017 352A

(73) SEOUL PHARMA. CO., LTD. (KR)

#603, Sihwa Industrial Complex 1 La, 59, Gyeongje-ro, Siheung-si, Gyeonggi-do
15093, Republic of Korea

(72) CHO, Yong Hee (KR); JANG, Won Young (KR); UM, Jin Hee (KR); CHOE, Dong
Woon (KR); KIM, Hyun Soo (KR); KIM, Jung Hoon (KR).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) CHẾ PHẨM DÙNG ĐỂ BẢO CHẾ TẮM MỎNG PHÂN TÁN QUA ĐƯỜNG
MIỆNG CHỨA TADALAFIL, PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ TẮM MỎNG NÀY VÀ
TẮM MỎNG ĐƯỢC SẢN XUẤT BẰNG PHƯƠNG PHÁP NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng để bảo chế tẩm mỏng phân tán qua đường miệng chứa tadalafil hoặc muối dược dụng của nó, chất hoạt động bề mặt, chất làm dẻo và chất tạo ngọt, phương pháp bảo chế và tẩm mỏng này. Tẩm mỏng phân tán qua đường miệng theo sáng chế cải thiện tỷ lệ hòa tan của tadalafil với quy trình xử lý đơn giản, có độ ổn định tốt nhờ tạo thành các hợp chất hạn chế không phụ thuộc vào việc đóng gói sản phẩm. Tẩm mỏng cũng có ưu điểm như ngăn chặn tình trạng rách tẩm mỏng, bảo vệ độ dẻo và dầu từ chế phẩm dạng tẩm mỏng có thể đảm bảo không bị rò rỉ khi tẩm mỏng chứa polyetylen glycol 400 dưới dạng chất làm dẻo.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng để bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng chứa tadalafil hoặc muối được dụng của nó, chất hoạt động bề mặt, chất làm dẻo và chất tạo ngọt. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế tấm mỏng này và tấm mỏng được sản xuất bằng phương pháp này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Có nhiều dạng bào chế phân tán được qua đường miệng như dạng viên nén, dạng viên nhai, viên ngậm dưới lưỡi, viên nang và các chế phẩm dạng lỏng để sử dụng qua đường miệng. Trong các dạng bào chế này, dạng viên nén và viên nang có nhược điểm là khó được hấp thụ khi sử dụng, chế phẩm dạng lỏng có nhược điểm thiếu ổn định với ánh sáng và khó lấy chính xác liều lượng khi sử dụng. Do đó, yêu cầu đặt ra là cần có dạng bào chế dễ sử dụng.

Gần đây, một số chế phẩm có hệ phân phối thuốc khác đã được công bố, trong đó viên nén phân tán qua đường miệng (ODT) vốn là dạng bào chế rắn phân tán qua đường miệng. Tuy nhiên, hạn chế của ODT là thường không phân rã hoàn toàn và liên tục trong một thời gian ngắn và thường cần sử dụng kèm với nước.

Tấm mỏng phân tán qua đường miệng được đề cập rộng rãi gần đây là dạng bào chế nhằm mục đích khắc phục những hạn chế của các dạng bào chế khác đã được trình bày trên đây. Dạng bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng có những ưu điểm mà các chế phẩm dạng rắn, dạng dịch lỏng và ODT trước đây không có. Dạng bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng hữu ích cho người cao tuổi cũng như trẻ em vốn gặp phải những phiền toái đối với viên nén hoặc viên nang, người khuyết tật, bệnh nhân liệt giường và những người bận rộn vì dạng tấm mỏng này có thể được sử dụng mà không cần nước, và được đánh giá là loại có cách thức phân rã thuốc tiến bộ nhất so với bất kỳ chế phẩm nào trước đây.

Cụ thể, ưu điểm của tấm mỏng phân tán qua đường miệng là thuốc tránh được sự chuyển hóa ở gan vì thuốc được hấp thụ qua niêm mạc miệng, trong khi các loại thuốc thông thường được hấp thụ qua đường tiêu hóa không tránh được sự chuyển hóa ở gan. Do đó, tác giả sáng chế đã nỗ lực nghiên cứu để sản xuất được phẩm dạng tấm mỏng phân tán qua đường miệng để cải thiện tính chất của tấm mỏng và khả năng tuân thủ sử dụng thuốc theo đúng liệu trình của bệnh nhân.

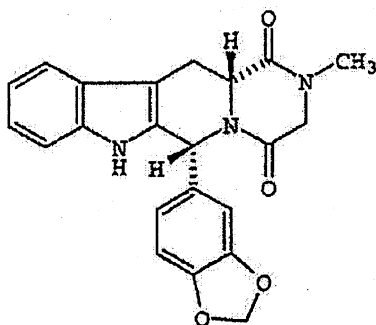
Mặc dù tấm mỏng phân tán qua đường miệng có đặc tính tốt, nhưng tỷ lệ hòa tan và nồng độ ban đầu của thuốc thấp so với viên nén thông thường hoặc ODT, và điểm hạn chế này cản trở sự phát triển của thuốc generic có tương đương sinh học và thuốc điều chỉnh gia tăng.

Cụ thể, do đặc tính của tấm mỏng phân tán qua đường miệng, các chất phân tử lớn như metylxenluloza hydropropyl, pullulan, polyvinyl axetat, polyetylen oxit, gelatin và axit alginic được sử dụng nhiều làm chất tạo tấm mỏng dưới dạng chế phẩm tạo màng của tấm mỏng phân tán thuốc. Chất tạo tấm mỏng thường chiếm 10-90% trọng lượng so với hàm lượng chất rắn tổng số để biểu hiện đặc tính tốt trong chế phẩm tạo màng, nhưng các chất phân tử lớn này cản trở sự phát triển của chế phẩm do đặc tính giảm dần tốc độ phân rã và tỷ lệ hòa tan theo sự gia tăng hàm lượng thuốc trong trường hợp thành phần có hoạt tính dược lý là chất khó tan trong nước.

Ngoài ra, việc hạn chế phụ gia có hại cho cơ thể hoặc các hợp chất không cần thiết ngoài thành phần chính (thành phần hoạt tính) trong chế phẩm có ý nghĩa quan trọng trong kiểm soát chất lượng dược phẩm. Các tạp chất có lẫn trong dược phẩm là tạp chất vô cơ, dung môi dư, nước và các hợp chất có liên quan khác (nguyên liệu thô dùng để tổng hợp dược chất), các sản phẩm trung gian và chất tiêu độc được tạo ra trong quá trình bảo quản, và các chất này khó được tách khỏi thành phần chính do sự tương đồng về cấu trúc giữa tạp chất và thành phần chính. Do đó, việc ngăn chặn sự phát sinh các hợp chất có liên quan trong quá trình phân phối hoặc bảo quản cũng như trong bước bào chế dược phẩm là yếu tố quan trọng trong đánh giá sự phát triển của dược phẩm.

Tadalafil, thành phần hoạt tính của Cialis®, đã được biết là có hiệu quả trị liệu bệnh liệt dương ở nam giới. Tên hóa học của tadalafil là (6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion. Cấu trúc hóa học của tadalafil (CAS# 171596-29-5) như dưới đây:

Tadalafil là chất rắn về cơ bản không tan trong nước và hòa tan kém trong một số dung môi hữu cơ như metanol, etanol và axeton và các dung môi hữu cơ khác. Patent Mỹ số 6,841,167 bộc lộ rằng tadalafil có độ hòa tan trong nước khoảng 2µg/ml nước ở nhiệt độ 25°C.



Do đó, việc kiểm soát tỷ lệ hòa tan của thuốc có vai trò quan trọng đối với hiệu quả hấp thụ tadalafil vốn có độ hòa tan trong nước thấp và gặp khó khăn về mặt kỹ thuật để sử dụng tadalafil ở dạng bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng vì dạng bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng có tỷ lệ hòa tan thấp.

Như đã giải thích trên đây, cần có chế phẩm có hiệu quả cải thiện tỷ lệ hòa tan của thuốc và đồng thời hạn chế các hợp chất có liên quan trong quá trình sản xuất tấm mỏng phân tán qua đường miệng xuất hiện gần đây, nhất là tấm mỏng phân tán qua đường miệng có chứa thành phần hoạt tính là tadalafil hòa tan kém trong nước.

Ngoài ra, việc sản xuất quy mô lớn là yêu cầu cần thiết để thương mại hóa nhưng thường làm giảm giá trị sản phẩm do tấm mỏng bị rách, dẻo quá mức và rò rỉ các phụ gia lỏng của tấm mỏng lên bề mặt tấm mỏng trong quá trình phân phối. Hiện tượng rách tấm mỏng, độ dẻo và rò rỉ dầu là những hạn chế cần được khắc phục để đáp ứng yêu cầu thương mại hóa sản phẩm.

Thông tin được đề cập trên đây chỉ nhằm mục đích làm rõ tình trạng kỹ thuật của sáng chế, do đó có thể bao gồm thông tin không nằm trong tình trạng kỹ thuật trước đó mà là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng tỷ lệ hòa tan của tadalafil trong chế phẩm dạng tấm mỏng có thể được cải thiện rõ rệt mà không cần quy trình xử lý phức tạp, thông qua việc điều chỉnh thích hợp các thành phần cấu thành và các hợp chất liên quan có thể được hạn chế, nhờ đó có thể cải thiện tỷ lệ hòa tan của thuốc và giảm thiểu sự phát sinh các hợp chất có liên quan, và nhờ đó hoàn thành sáng chế. Các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng giá trị sản phẩm có thể được nâng cao nhờ duy trì sự ổn định bảo quản của tấm mỏng trong quá trình phân phối, ngăn chặn hiện tượng rách, độ dẻo có thể được đảm bảo và sự rò rỉ dầu có thể được ngăn chặn nhờ điều chỉnh một cách thích hợp các thành phần cấu thành, và theo đó hoàn thành sáng chế.

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng để bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng chứa tadalafil hoặc muối dược dụng của nó, chất hoạt động bề mặt, chất làm dẻo và chất tạo ngọt, tấm mỏng phân tán qua đường miệng và phương pháp bào chế tấm mỏng này.

Để đạt được mục đích nêu trên, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng để bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng chứa tadalafil hoặc muối dược dụng của nó, chất hoạt động bề mặt, chất làm dẻo và chất tạo ngọt.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất tấm mỏng phân tán qua đường miệng được bào chế bằng cách làm khô các thành phần nêu trên.

Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất phương pháp bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng bao gồm (a) chuẩn bị dung dịch khuấy trộn bằng cách bổ sung và khuấy trộn tadalafil hoặc muối dược dụng của nó, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính, chất làm dẻo, chất làm rắn và chất tạo ngọt vào dung môi; (b) chuẩn bị dung dịch tạo tấm mỏng bằng cách làm đồng nhất hoặc phân nhỏ dung dịch khuấy trộn nhờ thiết bị làm

đồng nhất, và khuấy trộn đồng thời với việc bổ sung chất tạo tấm mỏng; (c) tạo tấm mỏng bằng cách làm khô dung dịch tạo tấm mỏng.

Tấm mỏng phân tán qua đường miệng theo sáng chế có độ ổn định vượt trội so với viên nén Cialis đã có bởi vì tấm mỏng phân tán qua đường miệng theo sáng chế có thể cải thiện tỷ lệ hòa tan của tadalafil mà không cần quy trình xử lý phức tạp, và sự tạo ra các hợp chất có liên quan được hạn chế không phụ thuộc vào việc sản phẩm có được đóng gói hay không. Ngoài ra, các đặc tính ưu việt của tấm mỏng bao gồm ngăn chặn hiện tượng rách tấm mỏng, đảm bảo độ dẻo và ngăn chặn sự rò rỉ dầu từ chế phẩm dạng tấm mỏng có thể được duy trì khi tấm mỏng chứa hàm lượng nhất định polyetylen glycol 400 làm chất làm dẻo.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng để bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng chứa tadalafil hoặc muối được dụng của nó, chất hoạt động bề mặt, chất làm dẻo và chất làm ngọt.

Chế phẩm dùng để điều chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng theo sáng chế có ưu điểm trong sản xuất tấm mỏng phân tán qua đường miệng, cụ thể là, chế phẩm theo sáng chế có tỷ lệ hòa tan tadalafil được cải thiện và các hợp chất có liên quan được hạn chế không phụ thuộc vào việc sản phẩm có được đóng gói hay không mà không cần quy trình xử lý phức tạp.

Chế phẩm dùng để bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng theo sáng chế có độ ổn định trong bảo quản cao vì nó được thiết kế để ngăn chặn tấm mỏng tadalafil bị rách hoặc suy giảm độ dẻo và rò rỉ dầu trong quá trình phân phối.

“Tadalafil” là một chất ức chế photphodiesteraza (PDE) 5 và “tadalafil” theo sáng chế không chỉ bao gồm tadalafil mà còn bao gồm solvat và hydrat của tadalafil.

“Muối được dụng” là muối được điều chế với axit hoặc bazơ không độc hoặc ít độc. Muối cộng bazơ được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối lithi, natri, kali, canxi, amoni, magie và muối amin hữu cơ.

Muối cộng axit được dùng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối được tạo thành bởi axit propionic, axit isobutyric, axit oxalic, axit malic, axit malonic, axit benzoic, axit succinic, axit suberic, axit fumaric, axit mandelic, axit phthalic, axit benzen sulfonic, axit p-tolyl sulfonic, axit citric, axit tartaric, axit metan sulfonic, axit clohydric, axit bromic, axit nitric, axit cacbonic, axit monohydro cacbonic, axit phosphoric, axit monohydro phosphoric, axit dihydrophosphoric, axit sulfuric, axit monohydro sulfuric, axit iohidric, và axit phosphorơ, v.v.. Muối được dùng cũng bao gồm muối với axit amin như, nhưng không giới hạn ở, alginat và các muối tương tự của axit hữu cơ như axit glucuronic và axit galacturonic.

“Tấm mỏng phân tán qua đường miệng (ODF)” còn được gọi là mảnh hoặc tấm mỏng hòa tan dùng qua đường miệng, tấm mỏng này là chế phẩm dạng tấm mỏng có thể được hấp thụ nhờ sự hòa tan hoặc phân tán từ từ qua đường miệng. Tấm mỏng thường được đặt trên lưỡi để được hòa tan nhưng tấm mỏng cũng có thể được sử dụng là tấm mỏng dính vào vòm miệng, vùng dưới lưỡi hoặc khoang má. Chế phẩm dạng tấm mỏng theo sáng chế có ưu điểm là có thể được sử dụng mà không cần nước.

Chất hoạt động bề mặt có thể là một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion hóa, chất hoạt động bề mặt cation, chất hoạt động bề mặt anion và chất hoạt động bề mặt ion lưỡng tính. Tốt hơn là, chất hoạt động bề mặt là một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm natri lauryl sulfat (SLS), este của glyxerin và axit béo, este của sucroza và axit béo, lexitin, lexitin được cải biến bằng enzym, polysorbat, este của sorbitan và axit béo, và este của sucraloza và axit béo, và tốt hơn là, chất hoạt động bề mặt có thể là natri lauryl sulfat và/hoặc polysorbat. Polysorbat 20 (monolaurat), 40 (monopanmitat), 60 (monostearat), 65 (tristearat) và 80 (monooleat) có thể sử dụng làm polysorbat mà không bị giới hạn, nhưng polysorbat 20 là tốt nhất.

Ngoài ra, chất làm dẻo không ảnh hưởng đến tính chất vật lý của tấm mỏng có thể được sử dụng làm chất làm dẻo mà không bị giới hạn, nhưng tốt hơn là, một hoặc nhiều chất làm dẻo được chọn từ nhóm bao gồm glyxerin, glyxerol oleat, axit béo mạch trung bình, polyetylen glycol, propylen glycol, propylen glycol monocaprylat,

propylen glycol dicaprylat, sacarit, rượu đường và triaxetin, và tốt nhất, chất làm dẻo có thể là glyxerin hoặc polyetylen glycol.

Ngoài ra, chất tạo ngọt có thể là một hoặc nhiều chất tạo ngọt được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch sorbitol, sucraloza, natri clorua, manitol, aspartam, muối axesulfam, muối sacarin, neotam, muối xiclamat, thaumatin, chiết phẩm La Hán Quả (lou han guo), chiết phẩm cam thảo (glycyrrhiza), và tốt hơn nếu chất tạo ngọt là dung dịch sorbitol.

Ngoài ra, tốt nhất, chất hoạt động bề mặt có thể là natri lauryl sulfat và hoặc polysorbat 20, chất làm dẻo có thể là glyxerin và/hoặc polyetylen glycol, và chất tạo ngọt có thể là dung dịch sorbitol đối với chế phẩm để bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng.

Chất hoạt động bề mặt có thể chiếm 1-30% trọng lượng, tốt hơn là 1-20% trọng lượng, và tốt hơn là 1-10% trọng lượng so với tổng trọng lượng các thành phần rắn của tấm mỏng.

Bên cạnh đó, chất làm dẻo có thể chiếm 1-25% trọng lượng, tốt hơn là 1-20% trọng lượng, và tốt hơn là 1-15% trọng lượng so với tổng trọng lượng các thành phần rắn của tấm mỏng.

Đặc biệt, nếu chất làm dẻo là polyetylen glycol 400, thì tốt hơn là chất làm dẻo chiếm 1-7% trọng lượng so với tổng trọng lượng các thành phần rắn của tấm mỏng.

Thêm vào đó, chất tạo ngọt có thể chiếm 1-50% trọng lượng, tốt hơn là 1-40% trọng lượng, và tốt hơn là 1-30% trọng lượng so với tổng trọng lượng các thành phần rắn của tấm mỏng.

“Tổng trọng lượng các thành phần rắn của tấm mỏng” là tổng trọng lượng của các thành phần rắn bao gồm chất hoạt động bề mặt, tadalafil, chất kết dính, chất làm dẻo, chất làm rắn, chất tạo ngọt, thành phần tạo mùi và chất tạo màu ngoài các chất khác mà là chế phẩm dùng để bào chế tấm mỏng phân tán tadalafil qua đường miệng, trong đó loại trừ các dung môi.

Khi thay đổi hàm lượng thành phần hoạt tính tadalafil đến 10 và 20mg, tổng trọng lượng các thành phần rắn của tấm mỏng thay đổi thì khối lượng của chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và chất tạo ngọt so với tổng trọng lượng các thành phần rắn của tấm mỏng có thể thay đổi nhưng vẫn đảm bảo theo phần trăm khối lượng đã trình bày trên đây.

Chế phẩm dùng để bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng theo sáng chế còn có thể bao gồm thêm một cách có chọn lọc các chất phụ gia khác nhau, chất kết dính, chất kiểm soát pH, thành phần tạo mùi thơm, chất tạo màu, dầu, chất làm ẩm, chất làm rắn và chất làm trơn ngoài các chất khác thường được sử dụng để bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng.

Chất phụ gia là chất phụ gia được dụng và có thể bao gồm chất đệm và chất pha loãng, và có thể bao gồm chất tạo tấm mỏng để bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng. Các chất phân tử lớn khác nhau như pullulan, gelatin, pectin, pectin độ nhớt thấp, hydroxypropyl methylxenluloza, hydroxypropyl methylxenluloza độ nhớt thấp, hydroxyethylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, carboxymethylxenluloza, polyvinyl pyrrolidon, rượu polyvinyl, axit polyacrylic, đồng polyme methyl metacrylat, polyme carboxyvinyl, polyetylen glycol, axit alginate, axit alginate độ nhớt thấp, natri alginate, tinh bột, casein, protein váng sữa phân tách (whey protein isolate), protein đậu tương phân tách, zein, levan, elsina, gluten, gôm acacia, gôm xanthan, gôm gellan và thạch agar có thể được sử dụng làm chất tạo tấm mỏng mà không bị giới hạn, nhưng tốt hơn là pullulan.

Chất kiểm soát pH có thể là kali dihydro phosphat, natri hydroxit, natri hydro cacbonat, natri phosphat, amoni hydroxit, natri stannat, trietanolamin, axit citric, axit clohydric, natri xitrat, và hỗn hợp của chúng, và tốt hơn là kali dihydro phosphat và/hoặc natri hydroxit có thể được sử dụng. Chất kiểm soát pH có thể được bổ sung và điều chỉnh pH của tấm mỏng đến giá trị thích hợp.

Thành phần tạo mùi thơm có thể là thành phần tạo mùi thơm tự nhiên, thành phần tạo mùi thơm tổng hợp hoặc hỗn hợp của chúng mà không bị giới hạn, và tốt hơn nếu thành phần tạo mùi thơm là chiết phẩm từ lá, hoa, và quả của cây và dầu thực

vật. Ngoài ra, thành phần tạo mùi thơm tổng hợp có thể là hương thơm trái cây tổng hợp như hương chanh, hương cam, hương nho, và hương dâu tây, và hương thơm tổng hợp như vani, cà phê, cacao, lá thông, nhân sâm, hồng sâm và cam, quýt.

Chất tạo màu có thể là titan oxit, sắt oxit vàng, sắt oxit đỏ, riboflavin, beta-caroten, anthoxyan, carmin, chất đỏ son, chất đỏ chàm, màu lam sáng và màu vàng tối.

Dầu có thể là dầu rum, dầu thầu dầu, dầu dừa, dầu hạt bông, dầu hạt cải, dầu cá trích, dầu quả cọ, dầu cọ, dầu lạc, dầu đậu nành, dầu hạt nho, dầu hạt lanh, dầu cám, dầu cây thông, dầu vùng, dầu hướng dương, dầu rum hydro hóa và hỗn hợp của chúng.

Chất làm rắn có thể là natri croscarmeloza, tinh bột, tinh bột biến tính, methyl xenluloza, canxicarboxymethylxenluloza, natri carboxymethylxenluloza, hydropropyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, keo silic dioxit, tinh bột hồ hóa, bunn, xenluloza, bột xenluloza, natri alginat, axit alginic, gồm guar, magie nhôm silicat, kali polacrilin hoặc hỗn hợp của chúng.

Chất làm trơn có thể là bột talc ($\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$), axit stearic, magie stearat, keo silic dioxit, natri stearyl fumarat, glyxeryl behenat, và glyxeryl distearat.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất tấm mỏng phân tán qua đường miệng được sản xuất bằng cách sấy khô các chế phẩm dùng để bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng chứa tadalafil hoặc muối được dụng của nó, chất hoạt động bề mặt, chất làm dẻo và chất tạo ngọt.

Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất phương pháp bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng bao gồm các bước: (a) chuẩn bị dung dịch khuấy trộn bằng cách bổ sung và khuấy trộn tadalafil hoặc muối được dụng của nó, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính, chất làm dẻo, chất làm rắn và chất tạo ngọt vào dung môi; (b) chuẩn bị dung dịch tạo tấm mỏng bằng cách làm đồng nhất hoặc phân nhỏ dung dịch khuấy trộn nhờ thiết bị làm đồng nhất, và khuấy trộn đồng thời với bổ sung chất tạo tấm mỏng; (c) tạo tấm mỏng bằng cách sấy khô dung dịch tạo tấm mỏng.

Dung môi ở bước (a) có thể là một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước tinh khiết, rượu, alkyl axetat, dimetyl formamit, dimetyl sulfoxit, axeton, anisol, axit axetic, butyl metyl ete, etyl ete, etyl format, axit formic, pentan, heptan, metyl etyl keton và metyl isobutyl keton.

Chất hoạt động bề mặt ở bước (a) có thể là một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm natri lauryl sulfat, este của glyxerin và axit béo, este của sucroza và axit béo, lexitin, lexitin được cải biến bằng enzym, polysorbat, este của sorbitan và axit béo và este của sucroza và axit béo; và chất làm dẻo ở bước (a) có thể là một hoặc nhiều chất làm dẻo được chọn từ nhóm bao gồm glyxerin, glyxerol oleat, axit béo mạch trung bình, polyetylen glycol, propylen glycol, propylen glycol monocaprylat, propylen glycol dicaprylat, sacarit, rượu đường và triaxetin; và chất tạo ngọt ở bước (a) có thể là một hoặc nhiều chất tạo ngọt được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch sorbitol, sucraloza, natri clorua, manitol, aspartam, muối axesulfam, muối sacarin, neotam, muối xiclat, thaumatin, chiết phẩm La Hán Quả, chiết phẩm cam thảo. Tốt nhất, chất hoạt động bề mặt có thể là natri lauryl sulfat và/hoặc polysorbat, chất làm dẻo có thể là glyxerin và/hoặc polyetylen glycol và chất tạo ngọt có thể là dung dịch sorbitol.

Chất tạo tẩm mỏng ở bước (b) có thể là các chất phân tử lớn khác nhau như, nhưng không giới hạn ở, pullulan, gelatin, pectin, pectin độ nhớt thấp, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza độ nhớt thấp, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, carboxymetylxenluloza, polyvinyl pyrrolidon, rượu polyvinyl, axit polyacrylic, đồng polyme metyl metacrylat, polyme carboxyvinyl, polyetylen glycol, axit alginic, axit alginic độ nhớt thấp, natri alginat, tinh bột, casein, protein váng sữa phân tách (whey protein isolate), protein đậu tương phân tách, zein, levan, elsina, gluten, gồm acaxia, carrageenan, gồm arabic, gồm guar, gồm carob (locust bean gum), gồm xanthan, gồm gellan và thạch agar, nhưng tốt hơn là pullulan.

Đối với phương pháp bào chế tẩm mỏng phân tán qua đường miệng, tỷ lệ hòa tan của tadalafil giảm khi độ nhớt của dung dịch tạo tẩm mỏng tăng quá mức và tẩm mỏng được tạo thành không mịn khi độ nhớt giảm quá mức, do đó khó khăn nằm ở công đoạn bào chế tẩm mỏng.

Ngoài ra, theo phương pháp bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng, tỷ lệ hòa tan tadalafil có thể giảm nếu không sử dụng thiết bị làm đồng nhất, do đó tốt hơn là sử dụng thiết bị làm đồng nhất để đồng nhất hóa dung dịch tạo tấm mỏng.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất tấm mỏng phân tán qua đường miệng được sản xuất bằng phương pháp bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng.

Tấm mỏng phân tán qua đường miệng được sản xuất bằng phương pháp bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng theo sáng chế có ưu điểm làm tăng đáng kể tỷ lệ hòa tan tadalafil qua đường miệng và hạn chế sự phát sinh các hợp chất có liên quan mà không cần đóng gói sản phẩm.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị chứng rối loạn chức năng tình dục bằng cách sử dụng tấm mỏng phân tán qua đường miệng được sản xuất bằng cách làm khô các chế phẩm dùng để bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng chứa tadalafil hoặc muối dược dụng của nó, chất hoạt động bề mặt, chất làm dẻo, và chất tạo ngọt.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị chứng rối loạn chức năng tình dục tốt hơn là bằng cách sử dụng tấm mỏng phân tán qua đường miệng được sản xuất bằng cách làm khô các thành phần của tấm mỏng phân tán qua đường miệng chứa tadalafil hoặc muối dược dụng của nó, natri lauryl sulfat và polysorbat hoặc hỗn hợp của nó dưới dạng chất hoạt động bề mặt; glycerin và polyetylen glycol hoặc hỗn hợp của nó dưới dạng chất làm dẻo; và dung dịch sorbitol dưới dạng chất tạo ngọt.

Chứng rối loạn chức năng tình dục được điều trị tốt hơn là bệnh liệt dương. Tấm mỏng phân tán qua đường miệng có thể được sử dụng cho đối tượng với một lượng hiệu quả để phòng ngừa hoặc điều trị chứng rối loạn chức năng tình dục.

Sáng chế đề xuất việc sử dụng tấm mỏng phân tán qua đường miệng được sản xuất bằng cách làm khô các chế phẩm dùng để bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng chứa tadalafil hoặc muối dược dụng của nó, chất hoạt động bề mặt, chất làm dẻo và chất tạo ngọt để điều trị chứng rối loạn chức năng tình dục.

Tốt hơn là, sáng chế đề xuất việc sử dụng tấm mỏng phân tán qua đường miệng được sản xuất bằng cách làm khô các chế phẩm dùng để bào chế tấm mỏng phân tán

qua đường miệng chứa tadalafil hoặc muối được dụng của nó, natri lauryl sulfat và polysorbat hoặc hỗn hợp của nó dưới dạng chất hoạt động bề mặt; glyxerin và polyetylen glycol hoặc hỗn hợp của nó dưới dạng chất làm dẻo; và dung dịch sorbitol dưới dạng chất tạo ngọt.

Tốt hơn là, chứng rối loạn chức năng tình dục được điều trị là bệnh liệt dương.

Các trị số được đưa ra theo phương án thực hiện cần được hiểu là bao gồm khoảng tương đương trừ khi có quy định khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả đầy đủ hơn sau đây cùng với các ví dụ và ví dụ so sánh kèm theo. Tuy nhiên, sáng chế có thể được thực hiện theo nhiều dạng khác nhau, và sáng chế cần phải được hiểu là không bị giới hạn bởi các phương án thực hiện này.

Ví dụ bào chế 1:

Phương pháp sau đây được tiến hành để sản xuất tấm mỏng phân tán qua đường miệng chứa tadalafil làm thành phần hoạt tính. Máy khuấy (cụ thể là IKA® EuroStar Digital) được sử dụng để sản xuất và được khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 300 đến 1000 vòng/phút.

2g natri lauryl sulfat (tức là SLS, chất hoạt động bề mặt) được bổ sung vào 200g nước tinh khiết trong bình chứa chuẩn bị 1 và được hòa tan hoàn toàn nhờ quá trình khuấy. 20g tadalafil được bổ sung vào dung dịch đã hòa tan hoàn toàn và được phân tán hoàn toàn nhờ quá trình khuấy tiếp theo. 7g polysorbat 20, 7g polyetylen glycol 400, 7g glyxerin đậm đặc (PALMERA G995) và 7g dung dịch sorbitol được bổ sung vào bán thành phẩm đã bào chế và được khuấy lại. 6g natri croscarmeloza, 12g xenluloza vi tinh thể, 4g sucraloza và 2g titan oxit được bổ sung vào và hỗn hợp lại được khuấy.

Cho 2g L-menthol (thành phần tạo mùi thơm) vào cốc thủy tinh (bình chứa chuẩn bị 2) và được trộn với 20g nước tinh khiết được làm ấm trên 50°C để hòa tan và được thêm vào bình chứa chuẩn bị 1.

25g pullulan được bổ sung và được khuấy cho đến khi hòa tan hoàn toàn, dung dịch trở thành dung dịch đồng nhất và được sử dụng làm dung dịch tạo tấm mỏng sau khi ủ qua đêm.

Tấm mỏng chứa tadalafil thu được bằng cách đổ dung dịch tạo tấm mỏng đã chuẩn bị lên tấm mỏng polyetylen terephthalat (PET), đổ khuôn dung dịch tạo tấm mỏng bằng thiết bị tráng tấm mỏng (Công ty TNHH Yasuda SEIKI Seisakusho), sấy dung dịch tạo tấm mỏng ở nhiệt độ trên 50°C và tách dung dịch tạo tấm mỏng khỏi tấm mỏng PET.

Các thành phần được sử dụng để bào chế tấm mỏng theo sáng chế, và hàm lượng cũng như tỷ lệ hàm lượng các thành phần được trình bày trên bảng 1 dưới đây. Tỷ lệ được tính toán theo khối lượng của từng thành phần so với tổng trọng lượng của các thành phần rắn, trong đó khối lượng nước tinh khiết dưới dạng dung môi được loại trừ, và trong trường hợp chế phẩm bao gồm 10 mg tadalafil, hàm lượng được quyết định bởi việc duy trì tỷ lệ khối lượng của từng thành phần so với tổng trọng lượng của các thành phần rắn.

Bảng 1

Thành phần	20mg thành phần/tấm	đơn vị	10mg thành phần/tấm	đơn vị
Tadalafil (thành phần nguyên chất)	20,00	mg	10,00	mg
Xenluloza vi tinh thể(AvicelPH102)	12,00	mg	6,00	mg
Sucraloza	4,00	mg	2,00	mg
Polyetylen Glycol 400	7,00	mg	3,50	mg
Glyxerin đậm đặc (PALMERA G995)	7,00	mg	3,50	mg
Dung dịch sorbitol	7,00	mg	3,50	mg
Polysorbat 20	7,00	mg	3,50	mg

Natri Lauryl Sulfat	2,00	mg	1,00	mg
Pullulan	24,00	mg	12,00	mg
Natri Croscarmellose	6,00	mg	3,00	mg
L-Menthol	2,00	mg	1,00	mg
Titan Oxit	2,00	mg	1,00	mg
Nước tinh khiết	220,00	mg	110,00	mg
Tổng trọng lượng các thành phần rắn	100,00	mg	50,00	mg

Ví dụ so sánh

Bào chế các ví dụ so sánh 1-4

Tất cả các thành phần cấu thành khác là giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ: glycerin được loại trừ trong ví dụ so sánh 1, dung dịch sorbitol được loại trừ trong ví dụ so sánh 2, polysorbate 20 (Tween 20) được loại trừ trong ví dụ so sánh 3, và natri lauryl sulfat được loại trừ trong ví dụ so sánh 4, và tấm mỏng phân tán qua đường miệng được sản xuất bởi quy trình giống như quy trình sản xuất ví dụ 1.

Tỷ lệ thành phần của từng thành phần được giữ nguyên ngoại trừ pullulan so với tổng trọng lượng thành phần rắn được duy trì giống như chế phẩm chứa 20mg của tadalafil trong ví dụ 1.

Tấm mỏng phân tán qua đường miệng được sản xuất với các thành phần và quy trình giống nhau được sử dụng trong các ví dụ thử nghiệm sau đây.

Các ví dụ thử nghiệm

1. Phân tích tỷ lệ hòa tan

Tỷ lệ hòa tan của tấm mỏng phân tán qua đường miệng được sản xuất trong ví dụ 1 và các ví dụ so sánh 1-4 đã được xác định và so sánh với nhau. Phương pháp và điều kiện xác định tỷ lệ hòa tan được thiết lập như dưới đây theo phương pháp kiểm nghiệm được phê chuẩn bởi Bộ an toàn thực phẩm và dược phẩm Hàn Quốc.

- Chuẩn bị dịch lỏng thử nghiệm: Một tấm tấm mỏng được kiểm tra với 100 ml natri dodecyl sulfat (SDS) 0,5% làm dịch lỏng thử nghiệm bằng cách sử dụng máy lắc ở 50 vòng/phút trong khoảng nhiệt độ $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ theo phương pháp thứ hai của bộ kiểm nghiệm hòa tan trong Dược điển Hàn Quốc. 10ml dung dịch rửa giải thu được ở 10, 30 và 60 phút sau khi bắt đầu kiểm tra độ hòa tan và được sử dụng làm dung dịch kiểm tra bằng cách lọc để thu được dịch rửa giải bằng bộ lọc màng $0,45\mu\text{m}$.

- Chuẩn bị dung dịch chuẩn: 20mg tadalafil tiêu chuẩn tham chiếu được đo chính xác bằng bình định mức 100ml, được hòa tan bằng dung dịch pha loãng (hỗn hợp nước:axetonitril tỷ lệ 50:50), được đổ đầy đến vạch đo và được trộn lẫn. ml dung dịch được lấy chính xác và được đổ vào bình định mức rồi bổ sung dung dịch thử nghiệm bằng cách đổ đầy đến vạch của bình định mức và khuấy trộn, dung dịch này được sử dụng làm dung dịch chuẩn (0,02mg/ml).

- Tiến hành: Kiểm tra với 50 μl dịch lỏng kiểm tra và dung dịch chuẩn theo phương pháp sắc ký lỏng theo bộ kiểm nghiệm tổng quát trong Dược điển Hàn Quốc, và diện tích đỉnh As và At tương ứng với tadalafil của dung dịch chuẩn và dịch lỏng kiểm tra được tính toán.

Điều kiện tiến hành

Bộ phát hiện: Quang phổ kế tia cực tím (chiều dài bước sóng: 225nm)

Cột: ZORBAX SB-C8 (4,6mm x 5cm, 3,5 μm) hoặc cột tương đương.

Pha động: Hỗn hợp metanol:nước (50:50)

Tốc độ dòng: 2,0ml/phút

Nhiệt độ cột: 40°C

- Phù hợp của hệ thống

- Hệ số đối xứng đỉnh của tadalafil là 1,5 hoặc nhỏ hơn khi thử nghiệm với 50 μl dung dịch chuẩn trong điều kiện như đã trình bày trên đây.

- Độ lệch chuẩn tương đối đối với diện tích đỉnh của tadalafil là 2,0% hoặc nhỏ hơn khi thực hiện 6 lần việc thử nghiệm theo chu kỳ với 50 μ l dung dịch chuẩn trong điều kiện như đã trình bày trên đây.

- Công thức

- Tỷ lệ hòa tan ở thời điểm 10 phút đối với lượng được chỉ định tadalafil trên một tấm mỏng (%) =

$$\frac{At}{As} \times \frac{Ws}{20} \times P$$

At: Diện tích đỉnh tadalafil trong dịch lỏng thử nghiệm

As: Diện tích đỉnh tadalafil trong dung dịch chuẩn

Ws: lượng tadalafil chuẩn tham chiếu thu được (reference standard tadalafil) (mg)

20: Lượng chỉ định của tadalafil trên một tấm mỏng (mg)

P: Độ tinh khiết của tadalafil chuẩn tham chiếu (%)

- Tỷ lệ hòa tan ở 30 phút đối với lượng được chỉ định tadalafil trên một tấm mỏng (%) =

$$(Q_{10} \times \frac{v}{V}) + [\frac{At}{As} \times \frac{Ws \times 0.001}{20} \times (V - v) \times P]$$

Q₁₀: Tỷ lệ hòa tan ở thời điểm 10 phút đối với lượng chỉ định tadalafil trên một tấm mỏng (%)

v: Thể tích dịch rửa giải thu được từ quy trình thử nghiệm độ hòa tan ở thời điểm 10 phút (ml)

V: Thể tích dịch rửa giải, 1000 ml

At: Diện tích đỉnh tadalafil trong dịch lỏng thử nghiệm

As: Diện tích đỉnh tadalafil trong dung dịch chuẩn

Ws: lượng thu được của tadalafil chuẩn tham chiếu (mg)

0,001: tỷ lệ pha loãng dung dịch chuẩn (5/(100×50))

20: Lượng chỉ định của tadalafil trên một tấm mỏng (mg)

P: Độ tinh khiết của tadalafil chuẩn tham chiếu (%)

- Tỷ lệ hòa tan ở thời điểm 60 phút đối với lượng chỉ định tadalafil trên một tấm mỏng (%) =

$$(Q_{10} \times \frac{v_1}{V}) + (Q_{30} \times \frac{v_2}{V - v_1}) + [\frac{At}{As} \times \frac{Ws \times 0.001}{20} \times (V - (v_1 + v_2)) \times P]$$

Q₁₀: Tỷ lệ hòa tan ở thời điểm 10 phút đối với lượng chỉ định tadalafil trên một tấm mỏng (%)

Q₃₀: Tỷ lệ hòa tan ở thời điểm 30 phút đối với lượng chỉ định tadalafil trên một tấm mỏng (%)

v₁: Thể tích dịch rửa giải thu được từ quy trình thử nghiệm độ hòa tan ở thời điểm 10 phút (ml)

v₂: Thể tích dịch rửa giải thu được từ quy trình kiểm tra độ hòa tan ở thời điểm 30 phút (ml)

V: Thể tích dịch rửa giải, 1000 ml

At: Diện tích đỉnh tadalafil trong dịch lỏng thử nghiệm

As: Diện tích đỉnh tadalafil trong dung dịch chuẩn

Ws: lượng thu được của tadalafil chuẩn tham chiếu (mg)

0,001: tỷ lệ pha loãng dung dịch chuẩn (5/(100×50))

20: Lượng được chỉ định của tadalafil trên một tấm mỏng (mg)

P: Độ tinh khiết của tadalafil chuẩn tham chiếu (%)

Kết quả kiểm tra độ hòa tan được trình bày trên bảng 2 dưới đây

Bảng 2

Thành phần		Nhóm đối chứng	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4
Tadalafil			20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Xenluloza vi tinh thể (Avicel PH102)		Viên nén Cialis (Số lô C043597)	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Sucraloza			4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Polyetylen Glycol 400			7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Glyxerin đậm đặc (PALMERA G995)			7,00	0,00	7,00	7,00	7,00
Dung dịch Sorbitol			7,00	7,00	0,00	7,00	7,00
Polysorbat 20			7,00	7,00	7,00	0,00	7,00
Natri Lauryl Sulfat			2,00	2,00	2,00	2,00	0,00
Pullulan			24,00	31,00	31,00	31,00	26,00
Natri Croscarmeloza			6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
L-Menthol			2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Titan Oxit			2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Tổng trọng lượng (mg)			100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Tỷ lệ hòa tan (%)	10 phút	70,5	71,8	60,0	35,2	56,4	51,4
	30 phút	95,8	96,3	78,0	56,8	74,7	60,4
	60 phút	99,8	100,1	83,0	63,2	80,8	71,5

Như được trình bày trên bảng 2, viên nén Cialis và tấm mỏng phân tán chứa tadalafil qua đường miệng theo sáng chế (ví dụ 1) có tỷ lệ hòa tan tốt, cụ thể là 70% trở lên ở thời điểm 10 phút, 95% trở lên ở thời điểm 30 phút và 100% ở thời điểm 60 phút, nhưng ở các ví dụ so sánh 1-4, trong đó các thành phần cụ thể như natri lauryl sulfat, polysorbat 20 (T20), glyxerin, dung dịch sorbitol và các thành phần khác được loại trừ, tỷ lệ hòa tan giảm đáng kể, cụ thể là 60% hoặc thấp hơn ở thời điểm 10 phút, 80% hoặc thấp hơn ở thời điểm 30 phút và 85% hoặc thấp hơn ở thời điểm 60 phút. Nói cách khác, cần hiểu rằng ví dụ hòa tan mong muốn nhất được thể hiện khi glyxerin, sorbitol, polysorbat 20 và natri lauryl sulfat được trộn tương ứng hoặc chính xác.

2. Phân tích các hợp chất có liên quan

Kiểm nghiệm phân tích các hợp chất có liên quan được thực hiện để khẳng định độ ổn định của tấm mỏng phân tán qua đường miệng trong ví dụ 1. Phương pháp và các điều kiện để phân tích các hợp chất có liên quan được thiết lập sau đây theo phương pháp kiểm nghiệm được phê chuẩn bởi Bộ an toàn thực phẩm và dược phẩm Hàn Quốc.

- Chuẩn bị dịch lỏng thử nghiệm: Thả 20 tấm mỏng vào bình định mức 200ml, làm phân rã tấm mỏng bằng cách khuấy trộn với 80ml nước trong 15 phút, bổ sung 80ml axetonitril và nghiền bằng sóng âm trong 5 phút, đổ đầy đến vạch của bình định mức bằng dịch pha loãng (hỗn hợp axetonitril:nước (50:50)) và trộn đều. 10ml dung dịch được lấy chính xác và được rót vào bình định mức 100ml, đổ đầy đến vạch bình định mức bằng dịch pha loãng và được sử dụng làm dịch lỏng kiểm tra bằng cách lọc dung dịch hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,45µm.

- Chuẩn bị dung dịch chuẩn: 20 mg tadalafil chuẩn tham chiếu được cân chính xác và được đổ vào bình định mức 100ml, được hòa tan bằng dịch pha loãng và được sử dụng làm dung dịch chuẩn (0,2mg/ml) bằng cách rót đầy đến vạch bình định mức và khuấy trộn.

- Chuẩn bị dung dịch phù hợp hệ thống: Để chuyển hóa tadalafil thành 6R và 12aS (tức là đồng phân không đối quang), lấy 25ml dung dịch chuẩn và đổ vào cốc

thủy tinh 100ml, bổ sung 0,25ml dung dịch natri hydroxit 5 mol/l và khuấy trộn, ủ trong 30 phút. Dung dịch này được sử dụng làm dung dịch phù hợp hệ thống thông qua sự trung hòa đến pH 7,0 bằng cách sử dụng axit trifloroaxetic. Thời gian lưu tương đối là 1,0 đối với tadalafil và 1,2 đối với dạng 6R, 12aS.- Dung dịch phát hiện: 50 μ l dung dịch chuẩn được lấy chính xác và được đổ vào bình định mức 100ml và được sử dụng làm dung dịch phát hiện (0,1 μ l/ml) bằng cách đổ dịch pha loãng đầy đến vạch bình định mức.

- Tiến hành: Kiểm tra với 10 μ l dịch lỏng thử nghiệm, dung dịch chuẩn và dung dịch phù hợp hệ thống theo phương pháp sắc ký lỏng của bộ kiểm nghiệm tổng quát nêu trong Dược điển Hàn Quốc và tính toán diện tích đỉnh As và At của tadalafil trong dung dịch chuẩn và dịch lỏng kiểm tra.

Điều kiện tiến hành

Thiết bị phát hiện: Quang phổ kế tia cực tím (chiều dài bước sóng: 285nm)

Cột: ZORBAX SB-C8 (4,6mm x 5cm, 3,5 μ m) hoặc cột tương đương.

Pha động: Hỗn hợp axetonitril:nước:trifloroaxetic (35:65:0,1)

Tốc độ dòng: 1,0ml/phút

Nhiệt độ cột: 35°C

- Phù hợp hệ thống

- Độ phân giải của tadalafil và 6R, 12aS (tức là đồng phân không đối quang) lớn hơn 3,0 khi kiểm tra với 10 μ l dung dịch phù hợp hệ thống trong điều kiện nêu trên.

- Độ lệch chuẩn tương đối đối với diện tích đỉnh của tadalafil là 2,0% hoặc thấp hơn và của hệ số đối xứng không quá 2,0 khi thực hiện 6 lần việc kiểm tra theo chu kỳ với 10 μ l dung dịch chuẩn dưới điều kiện như đã trình bày trên đây.

- Tỷ lệ tín hiệu so với nhiễu nền (S/N) của dung dịch phát hiện lớn hơn 10.

- Công thức

$$\text{Hợp chất có liên quan riêng rẽ (\%)} = \frac{A_t}{A_s} \times 100$$

A_t : Diện tích đỉnh của hợp chất có liên quan riêng rẽ trong dịch lỏng thử nghiệm

A_s : Diện tích đỉnh tổng số của hợp chất có liên quan riêng rẽ và tadalafil trong dịch lỏng thử nghiệm

* Các giá trị dưới 0,05% (giới hạn định lượng, tương đương với 0,1 µg/ml) đã được loại trừ.

Trong phân tích các hợp chất có liên quan, độ ổn định không phải là vấn đề đáng lo ngại khi mỗi chất có liên quan riêng rẽ không quá 0,2% và tổng số các hợp chất có liên quan không quá 0,3%. Để phân tích các hợp chất có liên quan cụ thể hơn, bảo quản các tấm mỏng phân tán qua đường miệng đã đóng gói hoặc không đóng gói của ví dụ 1 trong lò ở nhiệt độ 80°C và sau đó phân tích các hợp chất có liên quan như được trình bày trên đây. Viên nén Cialis là dạng thương mại hóa của viên nén tadalafil được sử dụng làm nhóm đối chứng và được kiểm tra ở trạng thái đóng gói hoặc không đóng gói dưới các điều kiện giống nhau. Việc phân tích các hợp chất có liên quan đã được tiến hành 3 lần trong 15 ngày và kết quả phân tích được trình bày trên bảng 3 và bảng 4.

Bảng 3: Sự phát sinh các hợp chất có liên quan ở trạng thái đóng gói

		Ban đầu	Ngày 1	Ngày 3	Ngày 9	Ngày 15
Ví dụ 1	Tadalafil (%)	99,85	99,95	99,94	99,89	99,84
	Tổng số các hợp chất có liên quan (%)	0,01	0,01	0,03	0,06	0,11
Cialis	Tadalafil (%)	99,92	99,76	99,56	99,39	99,33
	Tổng số các hợp chất có liên quan (%)	0,07	0,20	0,38	0,56	0,6

Bảng 4: Sự tạo ra các hợp chất có liên quan ở trạng thái không đóng gói

		Ban đầu	Ngày 1	Ngày 3	Ngày 7	Ngày 11	Ngày 15
Ví dụ 1	Tadalafil (%)	99,94	99,96	99,95	99,92	99,89	99,77
	Tổng số các hợp chất có liên quan (%)	0,00	0,01	0,01	0,03	0,05	0,12
Cialis	Tadalafil (%)	99,92	99,90	99,87	99,81	99,74	99,68
	Tổng số các hợp chất có liên quan (%)	0,04	0,07	0,10	0,15	0,20	0,23

Như được trình bày trên bảng 3 và 4, kết quả khẳng định rằng tấm mỏng phân tán tadalafil qua đường miệng của ví dụ 1 là chế phẩm có độ ổn định vượt trội, kết quả cho thấy tổng số các hợp chất có liên quan đã phát sinh thấp hơn ngưỡng 0,3% thậm chí là sau 15 ngày đối với cả trạng thái đóng gói và không đóng gói. Ngược lại, nhóm đối chứng dạng viên nén Cialis không đáp ứng được tiêu chí ổn định bởi vì tổng số các hợp chất có liên quan tăng lên đến 0,6% sau 15 ngày ở trạng thái đóng gói. Do đó, tấm mỏng phân tán tadalafil qua đường miệng của ví dụ 1 được chứng minh là chế phẩm có hiệu quả để khắc phục vấn đề thiếu ổn định của dạng viên nén Cialis đã có.

3. Phân tích khả năng duy trì đặc tính

Việc duy trì đặc tính trong quá trình phân phối sau sản xuất là yêu cầu quan trọng đối với tấm mỏng phân tán tadalafil qua đường miệng được sử dụng bằng cách hòa tan qua đường miệng. Việc duy trì đặc tính càng trở nên quan trọng do diện tích bề mặt và chiều dày mỏng của tấm mỏng phân tán qua đường miệng so với viên nén hoặc viên nang làm cho tấm mỏng dễ bị rách hoặc dẻo quá mức. Ngoài ra, do sử dụng nhiều phụ gia lỏng, nên độ dày tấm mỏng trở nên mỏng hơn khi nước và một số thành phần bay hơi và sự rò rỉ của các phụ gia lỏng ra bề mặt xảy ra. Để khắc phục những điểm hạn chế vừa nêu, việc duy trì đặc tính đã được theo dõi thông qua sự thay đổi lượng polyetylen glycol 400 (chất làm dẻo PEG 400).

Cụ thể hơn, trong bào chế tấm mỏng phân tán tadalafil qua đường miệng, chỉ thay đổi hàm lượng polyetylen glycol 400 từ 1-9% so với tổng trọng lượng và theo dõi sự khác nhau về sự rò rỉ dầu, hiện tượng rách và độ dẻo của tấm mỏng. Các tấm mỏng bào chế được trình bày là các ví dụ 1-5 và ví dụ so sánh 5. Theo dõi 64 ngày ở trạng thái bảo quản trong buồng bảo quản được cố định ở 80°C.

Bảng 5: Đặc tính của tấm mỏng trước và sau khi bảo quản trong khoang 80°C

Thành phần	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 1	Ví dụ 5	Ví dụ so sánh 5
Tadalafil	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Xenluloza vi tinh thể (Avicel PH102)	12,00	12,00	12,00	12,00	0,00	12,00
Sucraloza	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Polyetylen Glycol 400	1,00	3,00	5,00	7,00	7,00	9,00
Glyxerin đậm đặc (PALMERA G995)	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Dung dịch sorbitol	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Polysorbat 20	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Natri Lauryl Sulfat	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Pullulan	30,00	28,00	26,00	24,00	36,00	22,00
Natri Croscarmeloza	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
L-Menthol	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Titan oxit	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Tổng trọng lượng	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Bảo quản (ngày)		Theo dõi dấu sự rò rỉ ở trạng thái bảo quản của tấm mỏng					
Ban đầu	Theo dõi	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy
1	Theo dõi	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Có thấy
4	Theo dõi	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Có thấy
8	Theo dõi	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Có thấy
15	Theo dõi	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Có thấy
36	Theo dõi	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Khô
64	Theo dõi	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Không thấy	Khô

Theo kết quả được trình bày trên bảng 5, không có sự rò rỉ dầu ở chế phẩm dạng tấm mỏng khi sử dụng polyetylen glycol 400 trong khoảng tỷ lệ 1,0-7,0% so với tổng trọng lượng. Tuy nhiên, khi hàm lượng polyetylen glycol 400 tăng lên 9% (cụ thể là ở ví dụ so sánh 5), sự rò rỉ dầu đã xảy ra từ ngày bắt đầu và khô từ ngày thứ 36, kết quả được xác nhận nhờ quan sát vết mờ còn lại trên bề mặt tấm mỏng.

Ngoài việc theo dõi có hay không có đặc tính ưu việt đối với hiện tượng rò rỉ dầu của tấm mỏng phân tán tadalafil qua đường miệng được bào chế, độ dẻo và hiện tượng rách cũng được theo dõi và kết quả được trình bày trên bảng 6 dưới đây.

Bảng 6

Bảo quản (ngày)	Hiện tượng rách (B) và độ dẻo (F) của tấm mỏng									
	Ví dụ 2		Ví dụ 3		Ví dụ 4		Ví dụ 1		Ví dụ 5	
	B	F	B	F	B	F	B	F	B	F
Ban đầu	X	○	X	○	X	○	X	○	X	○
1	X	○	X	○	X	○	X	○	X	○
4	X	○	X	○	X	○	X	○	X	○
8	X	○	X	○	X	○	X	○	X	○
15	X	○	X	○	X	○	X	○	X	○
36	△	△	X	○	X	○	X	○	X	○
64	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
X: Không rách, △: Rách rải rác, ○: Rách										
X: Độ dẻo thấp, △: Độ dẻo trung bình, ○: Độ dẻo cao										

Như được trình bày trên bảng 6, tất cả chế phẩm dạng tấm mỏng tadalafil theo sáng chế thể hiện độ bền và độ dẻo thỏa đáng trong điều kiện bảo quản lâu dài. Do đó, có thể khẳng định rằng tấm mỏng phân tán tadalafil qua đường miệng chứa 1-7% trọng lượng polyetylen glycol 400 so với tổng trọng lượng của tấm mỏng có thể duy trì đặc tính tấm mỏng ưu việt trong thời gian dài, cụ thể là không bị rách, độ dẻo hợp lý và không bị rò rỉ dầu.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng để bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng chứa tadalafil hoặc muối được dụng của nó, chất hoạt động bề mặt, chất làm dẻo và chất tạo ngọt, trong đó chất hoạt động bề mặt là natri lauryl sulfat (SLS) và polysorbat, chất làm dẻo là glyxerin và polyetylen glycol, và chất tạo ngọt là dung dịch sorbitol.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt chiếm 1-10% trọng lượng so với tổng trọng lượng các thành phần rắn của tấm mỏng.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất làm dẻo là glyxerin và polyetylen glycol 400.

4. Chế phẩm theo điểm 3, trong đó polyetylen glycol 400 chiếm 1-7% trọng lượng so với tổng trọng lượng các thành phần rắn của tấm mỏng.

5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chất tạo ngọt chiếm 1-30% trọng lượng so với tổng trọng lượng các thành phần rắn của tấm mỏng.

6. Tấm mỏng phân tán qua đường miệng được sản xuất bằng cách làm khô chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

7. Phương pháp bào chế tấm mỏng phân tán qua đường miệng bao gồm các bước:

(a) chuẩn bị dung dịch khuấy trộn bằng cách bổ sung và khuấy trộn tadalafil hoặc muối được dụng của nó, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính, chất làm dẻo, chất làm rải và chất tạo ngọt vào dung môi;

(b) chuẩn bị dung dịch tạo tấm mỏng bằng cách làm đồng nhất hoặc phân nhỏ dung dịch khuấy trộn bằng thiết bị làm đồng nhất, và khuấy trộn đồng thời với bổ sung chất tạo tấm mỏng;

(c) tạo tấm mỏng bằng cách làm khô dung dịch tạo tấm mỏng;

trong đó chất hoạt động bề mặt là natri lauryl sulfat (SLS) và polysorbat, chất làm dẻo là glyxerin và polyetylen glycol, và chất tạo ngọt là dung dịch sorbitol.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó polyetylen glycol chiếm 1-7% trọng lượng so với tổng trọng lượng các thành phần rắn của tấm mỏng.