



(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)



1-0033065

(51)⁷ A61K 9/20; A61P 35/00; A61P 29/00

(13) B

(21) 1-2015-04105

(22) 16/04/2014

(86) PCT/IB2014/001201 16/04/2014

(87) WO 2014/170755 23/10/2014

(30) 61/812,514 16/04/2013 US; EP 13194505.7 26/11/2013 EP

(45) 25/08/2022 413

(43) 25/04/2016 337A

(73) MURRAY AND POOLE ENTERPRISES LIMITED (GB)

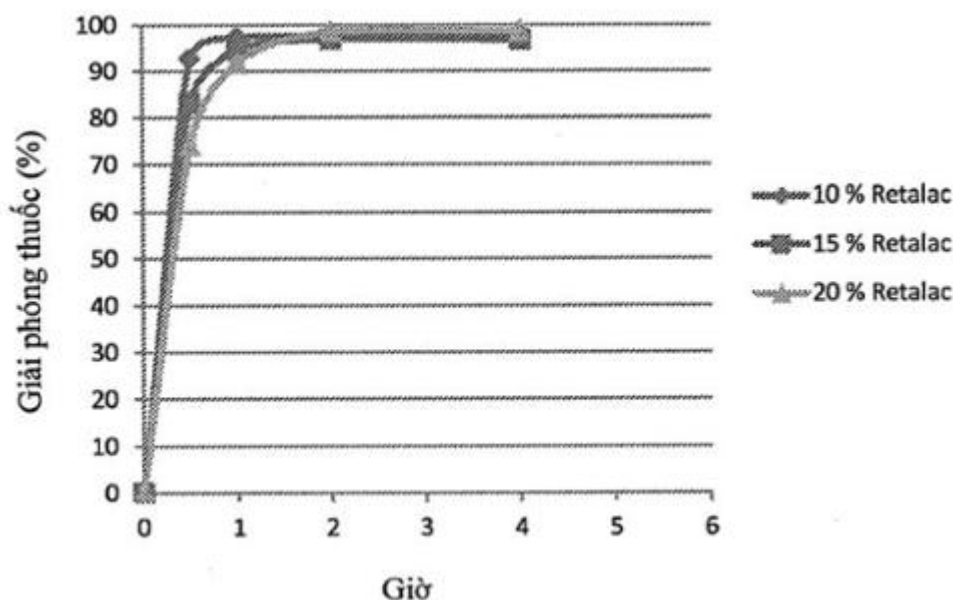
Suites 41/42, Victoria House, 26 Main Street, Gibraltar, United Kingdom

(72) RIEL, Susanne (AT).

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

(54) CHẾ PHẨM GIẢI PHÓNG KÉO DÀI CHỨA COLCHIXIN VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ VIÊN NÉN CHỨA COLCHIXIN

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa colchixin để dùng qua đường miệng một lần một ngày. Chế phẩm chứa thành phần giải phóng kéo dài và tùy ý thành phần giải phóng tức thì, chế phẩm chứa nó có thể được điều chỉnh một cách chọn lọc, theo thứ tự, để giải phóng hoạt chất theo profin giải phóng mong muốn hoặc được xác định trước. Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm theo sáng chế để sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tim mạch và/hoặc bệnh viêm ở đối tượng là động vật có vú.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hóa sinh. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến chế phẩm cải biến chứa colchixin được đặc trưng bởi sự giải phóng kéo dài của hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Colchixin, tên hóa học là $(-)-N-[(7S, 12aS)-1,2,3,10\text{-tetrametoxi-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydrobenzo}[a]\text{heptalen-7-yl}]\text{-axetamit}$, là alkaloit được tìm thấy trong dịch chiết của *Colchicum autumnale*, *Gloriosa superba*, và các loại thực vật khác. Nó là chất làm đứt gãy vi ống được sử dụng trong điều trị các tình trạng bệnh mà có thể được điều trị, được làm nhẹ hoặc được ngăn ngừa bằng điều trị chống viêm.

Colchixin được nhận biết như là phương pháp điều trị bệnh hiệu quả các cơn bộc phát cấp tính của bệnh viêm khớp thống phong, sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình (familial Mediterranean fever - FMF), bệnh Behçet. Colchixin còn được sử dụng để điều trị nhiều chứng rối loạn viêm để gây xơ hóa. Gần đây, colchixin được cho là có hiệu quả trong điều trị các bệnh tim mạch.

Cụ thể, colchixin được cho là phương án lựa chọn điều trị đầu tiên đối với chứng viêm màng ngoài tim tái phát (chỉ định loại I) và tùy ý đối với chứng viêm màng ngoài tim cấp tính (chỉ định loại IIa) trong các hướng dẫn của châu Âu 2004 về quản lý bệnh màng ngoài tim (Maisch *et al.*, *Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases*, Eur Heart J., 2004, 25, 916-928).

Imazio *et al.* (*Circulation*, 2005, 112 (13), 2012-2016) cho thấy rằng colchixin hữu hiệu để điều trị và ngăn ngừa chứng viêm màng ngoài tim tái phát trong nghiên cứu được thiết kế theo kiểu nhả mở ngẫu nhiên, theo thời gian, gồm 120 người bệnh mắc giai đoạn đầu chứng viêm màng ngoài tim cấp tính (hội chứng sau xé màng tim do virus, tự phát, và các bệnh về mô liên kết), được chỉ định ngẫu nhiên để áp dụng phương pháp điều trị thông thường bằng aspirin hoặc phương pháp điều trị thông thường cộng thêm colchixin (1,0 đến 2,0 mg trong ngày đầu tiên và

sau đó là 0,5 đến 1,0 mg/ngày trong 3 tháng). Điểm kết thúc sơ cấp là tỷ lệ tái phát, được giảm đáng kể từ 32,3% xuống 10,7% sau 18 tháng trong nhóm colchixin ($p=0,004$).

Ngoài ra, nhóm tương tự thể hiện rằng colchixin có thể là hữu hiệu sau khi phương pháp điều trị thông thường không giải quyết được chứng viêm màng ngoài tim cấp tính (Imazio *et al.*, *Arch Intern Med*, 2005, 165 (17), 1987-91). Trong nghiên cứu thiết kế nhãn mờ, ngẫu nhiên, theo thời gian, 84 người bệnh liên tiếp mắc giai đoạn đầu của chứng viêm màng ngoài tim tái phát được chỉ định ngẫu nhiên nhận phương pháp điều trị thông thường chỉ với aspirin hoặc phương pháp điều trị thông thường cộng thêm colchixin (1,0-2,0 mg trong ngày đầu tiên và sau đó 0,5-1,0 mg/d trong 6 tháng). Điểm kết thúc sơ cấp là tỷ lệ tái phát, được giảm đáng kể trong nhóm colchixin (tỷ lệ thực ở 18 tháng là 24,0% so với 50,6% khi dùng phương pháp điều trị thông thường).

Cũng được chỉ ra rằng colchixin là hữu hiệu để ngăn ngừa thứ cấp chứng viêm màng ngoài tim tái phát (Imazio *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 2011, 155 (7), 409-14). Colchixin cũng được cho là làm giảm các phản ứng sau xẻ màng ngoài tim được biểu lộ là chứng viêm màng ngoài tim (Imazio *et al.*, *Am. Heart J.*, 2011, 162 (3), 527-532; Meurin và Tabet, *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2011, 104 (8-9), 425-427).

Colchixin để điều trị hội chứng sau xẻ màng ngoài tim (PPS) được thử nghiệm lần đầu tiên trong thử nghiệm ngẫu nhiên, nhãn mờ sơ bộ theo thời gian của colchixin (1,5 mg/ngày) so với thuốc vờ (giả dược) bắt đầu ở ngày thứ ba sau phẫu thuật ở 163 người bệnh trải qua phẫu thuật tim (Finkelstein *et al.*, *Herz*, 2002 27, 791-194).

Tính hiệu quả của colchixin để ngăn chặn PPS còn được thể hiện ở thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm trong đó 360 người bệnh (độ tuổi trung bình là 65,7+12,3 tuổi, 66% nam giới), 180 người trong mỗi nhánh điều trị, được chọn ngẫu nhiên để nhận thuốc vờ hoặc colchixin (1,0 mg hai lần một ngày trong ngày đầu tiên sau đó là liều duy trì 0,5 mg hai lần một ngày trong 1 tháng ở những người bệnh có cân nặng ≥ 70 kg, và nửa liều đối với người bệnh < 70 kg hoặc không dung nạp liều cao nhất) vào ngày thứ ba sau phẫu thuật (Imazio *et al.*, *European Heart Journal*, 2010, 31, 2749-2754).

Trong một thử nghiệm khác, tính hiệu quả của colchixin được thể hiện ở bệnh tim mạch. Trong thử nghiệm lâm sàng này với thiết kế điểm cuối mù với người theo dõi, ngẫu nhiên, theo thời gian, 532 người bệnh mắc bệnh mạch vành ổn định nhận aspirin và/hoặc clopidogrel (93%) và statin (95%) được chỉ định ngẫu nhiên dùng colchixin 0,5 mg/ngày hoặc không dùng colchixin và được theo dõi trong thời gian trung bình là 3 năm (Nidorf *et al.*, *JACC*, 2013, 61 (4), 404-410). Nghiên cứu này chỉ ra rằng việc sử dụng colchixin 0,5 mg/ngày ngoài statin và các phương pháp điều trị bệnh ngăn ngừa thứ cấp tiêu chuẩn khác có vẻ hữu hiệu trong việc ngăn chặn các biến cố về tim mạch ở người bệnh mắc bệnh mạch vành ổn định.

Để điều trị bệnh gút, liều colchixin được khuyến dùng (COLCRYS®) là 1,8 mg/ngày trong một hoặc nhiều liều trong một giờ. Đối với người lớn mắc bệnh gút, việc điều trị được bắt đầu với liều là 1,2 mg khi có dấu hiệu đầu tiên của triệu chứng sau đó là 0,6 mg sau một giờ. (Physician's Desk Reference, 68th ed., (2014)).

COLCRYS® là chế phẩm giải phóng tức thì. Tác dụng bất lợi có liên quan đến việc sử dụng COLCRYS® gồm, nhưng không giới hạn ở, buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, rụng tóc, đau yếu, kích thích thần kinh, thiếu máu nghiêm trọng, lượng bạch cầu thấp, và tiểu cầu thấp (Physician's Desk Reference, 68th ed., (2014)).

Sáng chế giải quyết nhu cầu này và các nhu cầu khác bằng cách đề xuất chế phẩm colchixin cải biến đặc trưng bởi sự giải phóng kéo dài hoạt chất. Sáng chế còn đề xuất dạng liều dùng một lần một ngày hữu hiệu của colchixin hoặc muối của chúng, có thể cải thiện mức độ tuân thủ của người bệnh và cũng có thể làm giảm một vài trong số các tác dụng phụ của colchixin so với liều hiện nay hoặc liều hằng ngày cao hơn của chế phẩm colchixin giải phóng tức thì.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo các khía cạnh của sáng chế được minh họa trong bản mô tả, sáng chế đề xuất chế phẩm giải phóng kéo dài chứa colchixin dưới dạng hoạt chất, chế phẩm chứa colchixin hoặc muối được dùng của chúng; chất làm chậm; và ít nhất một tá dược được dùng.

Theo các khía cạnh của sáng chế được minh họa trong bản mô tả, sáng chế đề xuất chế phẩm giải phóng kéo dài chứa colchixin để sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh tim mạch cho đối tượng.

Theo các khía cạnh của sáng chế được minh họa trong bản mô tả, sáng chế đề xuất chế phẩm giải phóng kéo dài ở lượng hữu hiệu dùng để điều trị bệnh để sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh viêm cho đối tượng.

Theo các khía cạnh của sáng chế được minh họa trong bản mô tả, sáng chế đề xuất quy trình bào chế viên nén colchixin giải phóng kéo dài bao gồm bước tạo chất tạo hạt bằng cách hòa tan từ 0,25% đến 0,75% khối lượng của chế phẩm colchixin tổng số; bổ sung chất độn và chất kết dính vào bước A, và tạo hạt ướt; sấy hạt ướt trong bước B; trộn hạt đã sấy từ bước C với chất làm chậm, chất độn, chất trượt và chất bôi trơn; và nén hạt thành phẩm từ bước D thành viên nén.

Theo các khía cạnh của sáng chế được minh họa trong bản mô tả, sáng chế đề xuất chế phẩm trị liệu giải phóng kéo dài được nén và được tạo hình chứa colchixin và tá dược được kết hợp vào chất nền, đặc trưng bởi sự giải phóng gia tăng tương đối đều, chậm và kéo dài của colchixin khi sử dụng, trong đó tá dược bao gồm Hypromellose, và trong đó tổng lượng tá dược là hữu hiệu để liên kết với colchixin trong chất nền rắn giải phóng kéo dài và không dưới 99 phần trăm khối lượng của chế phẩm được nén và được tạo hình.

Theo các khía cạnh của sáng chế được minh họa trong bản mô tả, sáng chế đề xuất viên nén giải phóng kéo dài chứa colchixin được nén và được tạo hình được tạo ra bằng cách tạo hạt ướt lượng vừa đủ của colchixin để bao gồm từ khoảng 0,25 đến khoảng 0,75 phần trăm của chế phẩm tổng số với tá dược trong đó tá dược này chứa các thành phần sau: Lactose monohydrat từ khoảng 10 đến khoảng 80 phần trăm của chế phẩm tổng số, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ từ khoảng 5 đến khoảng 50 phần trăm của chế phẩm tổng số, Hypromellose 6mPa*s từ khoảng 1 đến khoảng 30 phần trăm của chế phẩm tổng số, nước được tinh chế (vừa đủ, q.s.), Retalac từ khoảng 5 đến khoảng 40 phần trăm của chế phẩm tổng số, bột talc từ khoảng 0,5 đến khoảng 5 phần trăm của chế phẩm tổng số, và axit stearic từ khoảng 0,5 đến khoảng 5 phần trăm của chế phẩm tổng số.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện profin hòa tan của chế phẩm giải phóng kéo dài chứa colchixin lần lượt chứa 10%, 15% và 20%, chất làm chậm được nêu làm ví dụ.

FIG. 2 thể hiện profin hòa tan của chế phẩm giải phóng kéo dài chứa colchixin chứa 30% chất làm chậm được nêu làm ví dụ và độ cứng của viên nén lần lượt là 50N và 130N.

FIG. 3 thể hiện profin hòa tan của chế phẩm giải phóng kéo dài chứa colchixin theo FIG. 1 và 2.

FIG. 4 thể hiện profin hòa tan của chế phẩm giải phóng kéo dài chứa colchixin chứa 0% chất làm chậm được nêu làm ví dụ.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Các định nghĩa

Nhằm mục đích của sáng chế, thuật ngữ “colchixin” bao gồm colchixin hoặc muối được dụng bất kỳ của chúng.

“Dược dụng” nghĩa là nhìn chung là an toàn, không độc và được mong muốn về mặt sinh học cũng như là mặt khác và bao gồm dạng chấp nhận được để sử dụng trong lĩnh vực thú y cũng như sử dụng dược cho người.

“Muối được dụng” bao gồm dẫn xuất của colchixin, trong đó colchixin được cải biến bằng cách tạo ra muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của chúng, và còn dùng để chỉ solvat được dụng, bao gồm hydrat, và đồng tinh thể của hợp chất này và các muối này. Các ví dụ về muối được dụng gồm, nhưng không giới hạn ở, muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ của gốc bazơ như amin; muối cộng kiềm hoặc hữu cơ của gốc axit; và các muối tương tự, và hỗn hợp chứa một hoặc nhiều muối nói trên. Muối được dụng bao gồm muối không độc và muối amoni bậc bốn của colchixin. Ví dụ, muối axit không độc bao gồm các muối có nguồn gốc từ axit vô cơ như axit clohydric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric và axit tương tự; muối vô cơ chấp nhận được khác bao gồm muối kim loại như muối natri, muối kali, muối xêsi, và muối tương tự; và muối kim loại kiềm thổ, như muối canxi, muối magie, và muối tương tự, và hỗn hợp chứa một hoặc nhiều muối nêu trên. Muối hữu cơ được dụng bao gồm muối được điều chế từ các axit hữu cơ như axit axetic, propionic,

succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pantoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, mesylic, esylic, besylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, metanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, isethionic, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ trong đó n là 0-4, và axit tương tự; muối amin hữu cơ như muối triethylamin, muối pyridin, muối picolin, muối ethanolamin, muối triethanolamin, muối dicyclohexylamin, muối N,N'-dibenzylethylenediamin, và muối tương tự; và muối của axit amin như arginat, asparaginat, glutamat, và muối tương tự; và hỗn hợp chứa một hoặc nhiều muối nêu trên; muối amin hữu cơ như muối triethylamin, muối pyridin, muối picolin, muối ethanolamin, muối triethanolamin, muối dicyclohexylamin, muối N,N'-dibenzylethylenediamin, và muối tương tự; và muối axit amin như arginat, asparaginat, glutamat, và muối tương tự; và hỗn hợp chứa một hoặc nhiều muối trên. Tất cả các dạng của các dẫn xuất colchixin này đều được bao gồm trong bản mô tả, bao gồm tất cả dạng kết tinh, vô định hình và đa hình. Muối colchixin cụ thể bao gồm colchixin hydro clorua, colchixin dihydro clorua, và đồng tinh thể, hydrat hoặc solvat của nó.

“Các thông số dược động học” mô tả đặc điểm *in vivo* của hoạt chất (hoặc chất chuyển hóa hoặc chất chỉ thị thay thế cho hoạt chất) theo thời gian, như nồng độ trong huyết tương (C), C_{max} , C_n , C_{24} , T_{max} , và AUC. “ C_{max} ” là nồng độ hoạt chất trong huyết tương được xác định ở thời điểm nồng độ lớn nhất, hoặc đỉnh. “ C_{min} ” là nồng độ hoạt chất trong huyết tương được xác định ở thời điểm nồng độ nhỏ nhất. “ C_n ” là nồng độ hoạt chất trong huyết tương được xác định ở thời điểm khoảng n giờ sau khi sử dụng. “ C_{24} ” là nồng độ hoạt chất trong huyết tương được xác định ở thời điểm ở khoảng 24 giờ sau khi sử dụng. Thuật ngữ “ T_{max} ” dùng để chỉ thời gian tại đó nồng độ hoạt chất trong huyết tương xác định là cao nhất sau khi sử dụng hoạt chất. “AUC” là diện tích dưới đường cong của đồ thị nồng độ hoạt chất xác định trong huyết tương theo thời gian, được xác định từ một thời điểm đến một thời điểm khác. Ví dụ, AUC_{0-t} là diện tích dưới đường cong của nồng độ trong huyết tương theo thời gian từ thời điểm 0 đến thời điểm t , trong đó t có thể là thời điểm cuối có nồng độ huyết tương có thể xác định được cho từng chế phẩm. $\text{AUC}_{0-\infty}$

hoặc AUC_{0-INF} là diện tích dưới đường cong được tính của nồng độ huyết tương theo thời gian từ thời điểm 0 đến thời điểm không xác định. Trong các nghiên cứu trạng thái ổn định, AUC_{0-τ} là diện tích dưới đường cong của nồng độ huyết tương theo khoảng dừng dùng liều (tức là từ thời điểm 0 đến thời điểm τ (tau), trong đó tau là chiều dài khoảng dừng dùng liều. Các thông số dược động học khác là thông số Ke hoặc Kel, hằng số tốc độ thải trừ cuối được tính từ đồ thị dạng bán lôgarit (semi-log) của đường cong nồng độ huyết tương theo thời gian; chu kỳ bán thải cuối t_{1/2}, được tính là 0,693/Kel; CL/F biểu thị độ thanh thải toàn bộ cơ thể rõ rệt sau khi sử dụng, được tính là liều tổng/AUC_∞ tổng; và Varea/F biểu thể tích phân bố tổng rõ rệt sau khi sử dụng, được tính là liều tổng/(AUC_∞ tổng×Kel).

“Tính hiệu quả” chỉ khả năng tạo ra tác dụng điều trị bệnh ở người bệnh của hoạt chất được dùng cho người bệnh.

“Độ sinh khả dụng” chỉ mức độ hoặc tỷ lệ tại đó hoạt chất được hấp thụ vào hệ vật sống hoặc được làm cho khả dụng ở vị trí hoạt tính sinh lý. Với các hoạt chất được dự định là cần được hấp thụ vào dòng máu, số liệu về độ sinh khả dụng đối với chế phẩm nhất định có thể đưa ra ước tính về tỷ lệ tương đối của liều sử dụng mà được hấp thụ vào vòng tuần hoàn toàn thân. “Độ sinh khả dụng” có thể được đặc trưng bởi một hoặc nhiều thông số dược động học.

“Dạng liều lượng” chỉ đơn vị sử dụng của hoạt chất. Các ví dụ về dạng liều lượng bao gồm viên nén, viên nang, dạng tiêm, huyền phù, chất lỏng, nhũ tương, kem, thuốc mỡ, thuốc đạn, dạng xông, dạng dùng qua da, và dạng tương tự.

“Chế phẩm giải phóng tức thì” dùng để chỉ chế phẩm giải phóng nhiều hơn hoặc bằng khoảng 80% được chất trong ít hơn hoặc bằng khoảng 30 phút.

Nhằm mục đích của đơn, chất làm tăng cường (“chất tăng cường”) được xác định là hoạt chất không có được tính làm cải thiện năng lực trị liệu của chế phẩm.

“Sự giải phóng kéo dài” trong bản mô tả được xác định là sự giải phóng được chất theo cách liên tục trong khoảng thời gian kéo dài.

“Khoảng thời gian kéo dài” chỉ khoảng thời gian liên tục lâu hơn khoảng 1 giờ, lâu hơn khoảng 4 giờ, lâu hơn khoảng 8 giờ, lâu hơn khoảng 12 giờ, lâu hơn khoảng 16 giờ, hoặc lên đến hơn 24 giờ.

Như được sử dụng trong bản mô tả, trừ khi có quy định khác, “tốc độ giải phóng” hoặc “tỷ lệ giải phóng” hoặc “tốc độ hòa tan” thuốc dùng để chỉ lượng thuốc được giải phóng từ dạng liều lượng mỗi thời gian đơn vị, ví dụ, số miligam thuốc được giải phóng mỗi giờ (mg/hr) hoặc phần trăm của toàn bộ liều thuốc được giải phóng mỗi giờ. Tốc độ giải phóng thuốc đối với dạng liều lượng thường được xác định là tốc độ giải phóng thuốc *in vitro*, tức là, lượng thuốc được giải phóng từ dạng liều lượng mỗi thời gian đơn vị được xác định trong các điều kiện thích hợp và trong chất lưu thích hợp. Tốc độ giải phóng được nói đến trong bản mô tả được xác định bằng cách đặt dạng liều lượng cần thử nghiệm vào môi trường trong bể hòa tan thích hợp. Các phân mẫu môi trường, được tập hợp ở các khoảng thời gian được đặt trước, sau đó được tiêm vào hệ thống sắc ký có gắn bộ dò thích hợp để định lượng lượng thuốc được giải phóng trong các khoảng thời gian thử nghiệm.

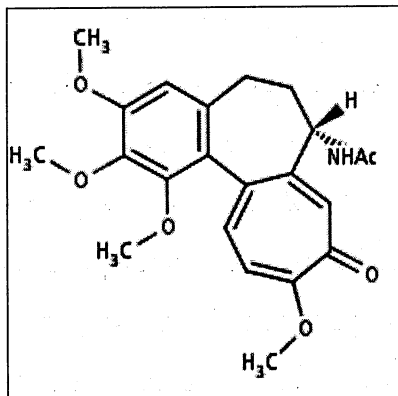
Tác dụng phụ được xác định trong bản mô tả là tác dụng thứ cấp và thường bất lợi của thuốc.

Thuật ngữ như "điều trị" hoặc "việc điều trị" hoặc “để điều trị” hoặc "làm nhẹ" hoặc “để làm nhẹ” đều chỉ 1) các phương pháp điều trị bệnh để chữa, làm chậm, làm giảm nhẹ các triệu chứng, làm đảo ngược, và/hoặc tạm dừng sự tiến triển của tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn được chẩn đoán và 2) phương pháp phòng hoặc ngăn ngừa mà ngăn và/hoặc làm chậm sự phát triển tình trạng bệnh hoặc rối loạn đích. Do đó, đối tượng cần điều trị bao gồm đối tượng đã mắc rối loạn này; đối tượng dễ bị mắc rối loạn; và đối tượng mà ở đối tượng này rối loạn cần được ngăn ngừa. Các kết quả thử nghiệm có lợi hoặc mong muốn gồm, nhưng không giới hạn ở, làm nhẹ triệu chứng, làm giảm mức độ bệnh, làm ổn định (tức là, không làm xấu đi) tình trạng bệnh, trì hoãn hoặc làm chậm tiến triển bệnh, cải thiện hoặc làm giảm bớt tình trạng bệnh, và làm thuyên giảm (một phần hoặc toàn bộ), ở mức độ phát hiện được hoặc không phát hiện được. "Điều trị" còn có thể mang nghĩa là thời gian sống sót kéo dài hơn so với thời gian sống sót dự kiến nếu không nhận điều trị. Đối tượng cần điều trị bao gồm các đối tượng đã mắc tình trạng bệnh hoặc rối loạn cũng như các đối tượng dễ bị mắc tình trạng bệnh hoặc rối loạn hoặc đối tượng mà ở đối tượng này tình trạng bệnh hoặc rối loạn cần được ngăn ngừa.

"Đối tượng" hoặc "cá thể" hoặc "động vật" hoặc "người bệnh" hoặc "động vật có vú" nghĩa là đối tượng bất kỳ, cụ thể là động vật có vú, mà việc chẩn đoán, tiên lượng, hoặc trị liệu cho đối tượng này là mong muốn. Động vật có vú bao gồm người, động vật nuôi trong nhà, động vật trang trại, và động vật trong vườn thú, động vật thể thao, hoặc thú nuôi như chó, mèo, chuột lang, thỏ, chuột cống, chuột nhắt, ngựa, gia súc, bò, gấu, v.v.. Nghĩa của thuật ngữ “tế bào nhân chuẩn”, “động vật”, “động vật có vú”, v.v., được biết rõ trong lĩnh vực và có thể, ví dụ, được suy luận từ Wehner und Gehring (1995; Thieme Verlag). Trong ngữ cảnh của sáng chế, cũng được dự tính rằng chế phẩm được nêu trong bản mô tả được sử dụng để điều trị cho động vật là quan trọng về mặt kinh tế, nông nghiệp hoặc khoa học. Các sinh vật quan trọng về mặt khoa học gồm, nhưng không giới hạn ở, chuột nhắt, chuột cống, và thỏ. Các ví dụ không giới hạn về động vật quan trọng về mặt nông nghiệp là cừu, gia súc và lợn, trong khi, ví dụ, mèo và chó được xem là động vật quan trọng về mặt kinh tế. Theo một phương án, đối tượng/người bệnh là động vật có vú; theo phương án khác, đối tượng/người bệnh là người hoặc động vật có vú không phải người (như, ví dụ, chuột lang, chuột túi má, chuột cống, chuột nhắt, thỏ, chó, mèo, ngựa, khỉ, khỉ không đuôi, khỉ đuôi sóc, khỉ đầu chó, gorila, tinh tinh, đười ươi, vượn, cừu, gia súc, hoặc lợn); tốt nhất là, đối tượng/người bệnh là người.

II. Colchixin

Dưới đây, colchixin được sử dụng theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết. Cấu trúc hóa học của colchixin (*ChemID 2012*) là như sau:



Tên hóa học của colchixin là: N[5,6,7,9-tetrahydro-1,2,3,10-tetramethoxy 9-oxobenzo[a]heptalen-7-yl],(S)-acetamid; công thức phân tử: $C_{22}H_{25}NO_6$; số CAS: 64-86-8.

Colchixin là thuốc chống viêm có lịch sử lâu đời trong ngành thuốc dùng cho người, được sử dụng để điều trị triệu chứng của bệnh viêm, nổi bật nhất là bệnh gút. Nó là sản phẩm tự nhiên có thể được chiết từ hai cây thuộc họ loa kèn, *Colchicum autumnale* và *Gloriosa superba*. Colchixin là alkaloid ba vòng và có khối lượng phân tử là 399.437. Hoạt chất colchixin cũng như chế phẩm viên nén của nó được liệt kê trong nhiều dược điển quốc gia và quốc tế như Dược điển Hoa Kỳ (United States Pharmacopeia - USP).

Tác dụng tích cực của nguồn thực vật của nó trong việc điều trị bệnh thấp khớp và sự sung tẩy được mô tả lần đầu vào khoảng năm 1500 trước công nguyên ở Ai Cập. Sử dụng của nó ở bệnh gút được mô tả lần đầu vào khoảng 1500 năm trước (Graham và Roberts, 1953, *Ann Rheum Dis* 12(1): 16-9). Ngày nay, giá trị trị liệu của colchixin được thiết lập ở nhiều bệnh viêm và được thông qua bởi FDA để phòng ngừa và điều trị các cơn bộc phát bệnh gút cấp tính và sốt Địa Trung Hải có tính gia đình (familial Mediterranean fever - FMF). Các bệnh quan trọng được thiết lập khác, mặc dù không nhãn, là, trong số các bệnh khác, bệnh Behçet và viêm màng ngoài tim tái phát. Trong tất cả các chỉ định đã biết, nó thường được sử dụng qua đường miệng dưới dạng viên nén rắn ở nồng độ 0,5-0,6mg/viên nén (ví dụ châu Âu và Mỹ, theo thứ tự). Cơ chế tác dụng trong trị liệu được của colchixin trong nhiều chứng rối loạn chưa được hiểu đầy đủ, mặc dù đã biết rằng thuốc tích lũy ưu tiên trong các bạch cầu, cụ thể là bạch cầu trung tính mà là quan trọng đối với tác dụng điều trị bệnh của nó. Ba tương tác chính của colchixin với protein cụ thể điều biến được động học của nó: tubulin, cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), và P-glycoprotein. Giả định rằng hầu hết các tác dụng điều trị bệnh của thuốc có liên quan đến khả năng liên kết với β -tubulin của nó, do đó ức chế sự tự lắp ráp và polyme hóa các vi ống. Tính sẵn có của tubulin là cần thiết với một vài chức năng của tế bào như sự phân bào có tơ. Do đó, colchixin có chức năng hữu hiệu như là "chất gây độc nguyên phân" hoặc chất gây độc thoi. Bằng cách ức chế sự tự lắp ráp vi ống, colchixin can

thiệp vào nhiều chức năng của tế bào liên quan đến đáp ứng miễn dịch như sự điều biến quá trình sản xuất chemokin chemokin và prostanoid và ức chế bạch cầu trung tính và các phân tử dính tế bào nội mô. Cuối cùng, nó làm giảm sự mất hạt bạch cầu trung tính, hóa ứng động và thực bào, nhờ vậy làm giảm sự bắt đầu và khuếch đại chứng viêm. Colchixin còn ức chế sự kết tủa tinh thể axit uric (quá trình quan trọng với sự phát sinh bệnh gút), được tăng cường bởi độ pH thấp trong các mô, có thể là bằng cách ức chế quá trình oxy hóa glucoza và sau đó là khử axit lactic trong bạch cầu (Imazio, Brucato *et al.* 2009, *Eur Heart J*, 30(5): 532-9; Cocco, Chu *et al.* 2010, *Eur J Intern Med*, 21(6): 503-8; Stanton, Gernert *et al.* 2011, *Med Res Rev*, 31(3): 443-81). Để giải quyết chứng viêm màng ngoài tim, colchixin thể hiện tác dụng điều trị bệnh của nó bằng cách ức chế chứng viêm màng ngoài tim cấp tính. Tuy nhiên, cơ chế tế bào và cơ chế phân tử chính xác về cách colchixin làm dịu cơn đau và chứng viêm ở viêm màng ngoài tim cấp tính và ngăn sự tái phát chưa được hiểu đầy đủ.

Colchixin trong ngữ cảnh của sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch và/hoặc bệnh viêm.

III. Chế phẩm giải phóng kéo dài

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm colchixin giải phóng kéo dài để sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh tim mạch và/hoặc rối loạn viêm cho đối tượng trong đó colchixin được giải phóng từ chế phẩm ở tốc độ được kéo dài theo profin giải phóng mong muốn hoặc được xác định trước. Sự giải phóng này đạt được bằng sự kết hợp vào chế phẩm thành phần giải phóng kéo dài và tùy ý thành phần giải phóng tức thì. Chế phẩm colchixin theo sáng chế có thể được tạo chế phẩm ở dạng liều lượng được chọn từ viên nén, viên tròn, viên nang, viên bọc, viên ngậm dẹt, gói, viên nhện, túi nhỏ, thuốc kẹo, hoặc dạng khác bất kỳ thích hợp để dùng qua đường miệng.

Theo sáng chế, colchixin như được nêu trong bản mô tả (tức là, không kể những dạng khác, ở dạng chế phẩm (dược phẩm)) được dùng ở dạng chế phẩm giải phóng kéo dài. Các cụm từ khác như “dạng bào chế” hoặc “chế phẩm” “giải phóng kéo dài”, “giải phóng có kiểm soát”, “giải phóng cải biến” hoặc “giải phóng trì hoãn”

trong bản mô tả được hiểu là có cùng nghĩa như “chế phẩm giải phóng kéo dài”. Các chế phẩm này về nguyên tắc có thể ở dạng bất kỳ mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực có thể biết và bao gồm dạng được để dùng qua đường miệng (rắn, bán rắn, lỏng), qua da (miếng dán da), dưới lưỡi, ngoài đường tiêu hóa (tiêm), đường mắt (thuốc nhỏ mắt, gel hoặc thuốc mỡ) hoặc qua trực tràng (thuốc đạn), miễn là đảm bảo sự giải phóng kéo dài.

Theo sáng chế, chế phẩm giải phóng kéo dài bao gồm tất cả các dạng được mà tạo ra profin giải phóng thuốc ổn định làm cho dược chất luôn có trong giai đoạn thời gian kéo dài sau khi cho người bệnh sử dụng. Giai đoạn thời gian kéo dài này có thể nằm trong khoảng 10, 20, 30, 40, 50 hoặc 60 phút và khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 hoặc 24 giờ. Sự giải phóng kéo dài còn có thể được xác định về mặt chức năng như giải phóng hơn 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 hoặc 99 phần trăm (%) colchixin sau khoảng 10, 20, 30, 40, 50 hoặc 60 phút và khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 hoặc 24 giờ. Sự giải phóng kéo dài như được sử dụng trong bản mô tả còn có thể được xác định là làm cho colchixin luôn có sẵn với người bệnh không tính đến sự hấp thụ, vì một số colchixin có thể không bao giờ được hấp thụ ở người bệnh. Dạng liều lượng giải phóng kéo dài có thể được thiết kế dễ dàng với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật như được nêu trong bản mô tả để nhận được sự phân phối và sự giải phóng kéo dài của colchixin đến gan và/hoặc cả ruột non và ruột già, chỉ đến ruột non, hoặc chỉ đến ruột già.

Theo một số phương án, chế phẩm giải phóng kéo dài có thể là không phụ thuộc vào pH. Điều này cho phép chế phẩm này được hòa tan trong hầu hết các môi trường bất kỳ. Theo phương án khác, chế phẩm giải phóng kéo dài có thể phụ thuộc vào pH. Điều này cho phép sự giải phóng được thực hiện ở vị trí dự đoán chung nhất định ở ống ruột dưới xa hơn vị trí sẽ được thực hiện nếu không có các thay đổi ở quá trình giải phóng tri hoãn. Phương pháp tri hoãn sự giải phóng là, ví dụ, bao. Lớp bao bất kỳ cần được dùng với độ dày đủ để toàn bộ lớp bao không hòa tan trong dịch dạ dày ruột ở pH dưới khoảng 5, nhưng hòa tan ở pH lớn hơn và bằng khoảng 5. Được mong đợi là polyme dạng anion bất kỳ biểu hiện profin tính tan phụ thuộc pH có thể

được sử dụng làm lớp bao ở ruột khi thực hiện sáng chế để nhận sự phân phối đến ống dạ dày ruột dưới. Polyme và hỗn hợp tương thích của nó có thể được sử dụng để cung cấp lớp bao cho sự giải phóng trì hoãn hoặc giải phóng kéo dài của hoạt chất, và một vài trong số các tính chất của nó, gồm, nhưng không giới hạn ở: sen-lắc, còn được gọi là nhựa cánh kiến đỏ tinh khiết, sản phẩm tinh chế thu được từ sự tiết nhựa ở côn trùng. Lớp bao này tan ở môi trường có độ pH > 7.

Theo một số phương án, chế phẩm giải phóng kéo dài có thể bị ảnh hưởng bởi sự có mặt của rượu trong cơ thể. Sự có mặt của rượu trong cơ thể người bệnh có thể làm tăng sự hòa tan của chế phẩm và có thể gây sự giải phóng tức thì toàn bộ liều. Tác dụng này được biết như là “tăng vọt liều” và phụ thuộc vào tính tan của nguyên liệu trong rượu. Với chế phẩm giải phóng kéo dài chứa liều cao để giải phóng kéo dài trong thời gian 24 giờ, ví dụ, tác dụng này có thể gây lo lắng về độ an toàn và thậm chí có thể đe dọa đến tính mạng.

Để thu được tốc độ giải phóng đồng nhất hoặc liên tục, chế phẩm giải phóng kéo dài có thể được điều chế bằng cách sử dụng chất nền ưa nước giải phóng theo thời gian. Chất nền ưa nước giải phóng theo thời gian là đã biết trong lĩnh vực chế phẩm thuốc. Ví dụ, chất nền ưa nước này là hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC) hoặc hypromeloza. Chất nền ưa nước mang lại sự giải phóng ban đầu của sản phẩm thuốc trong pha ban đầu được khơi mào chủ yếu bằng sự trương phòng nhanh bề mặt viên nén chất nền, được kết hợp với quá trình ăn mòn dẫn đến sự giải phóng tức thì của dược chất phân bố gần bề mặt của viên nén. Theo một phương án, khoảng 50%, khoảng 45%, khoảng 40%, khoảng 35%, khoảng 30%, khoảng 25%, khoảng 20%, khoảng 15%, hoặc khoảng 10% dược chất có thể được giải phóng tức thì phụ thuộc vào profin giải phóng mong muốn. Theo một phương án, ít nhất khoảng 20% dược chất có thể được giải phóng tức thì. Theo phương án khác, ít nhất khoảng 20% dược chất có thể được giải phóng trong khoảng 30 phút đầu. Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "khoảng" hoặc “xấp xỉ” dùng để chỉ mức dao động 10% so với giá trị quy định (ví dụ, 50%, 45%, 40%, v.v.), hoặc trong trường hợp là khoảng giá trị, chỉ mức dao động 10% so với cả giới hạn trên và giới hạn dưới của khoảng này. Ví dụ, “khoảng 50%” dùng để chỉ khoảng từ 45% đến 55%. Trong khi bắt đầu trương

bề mặt viên nén, sự tạo thành gel của chất nền ưa nước bắt đầu. Sự tạo gel này ngăn không cho lõi của viên nén tan ra và phân hủy ngay, nhờ đó cho phép phần chính của dược chất hòa tan chậm theo thời gian trong cấu trúc gel này và khuếch tán vào dung dịch theo quy tắc của định luật Fick. Bản thân sự khuếch tán này có thể được khơi mào trong phương pháp tạo chế phẩm bởi nồng độ của hypromeloza và độ nhớt của gel được tạo thành, được xác định theo khối lượng phân tử của hypromeloza. Do đó, profin giải phóng thuốc có thể được cải biến bằng cách thay đổi mức độ nhớt khác nhau của hypromeloza hoặc hỗn hợp của nó. Tất cả các thông số về chế phẩm và quy trình tương ứng nhằm đạt profin giải phóng dự đoán là kiến thức thông thường và có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng các kỹ thuật phát triển hiện nay, ví dụ, sàng lọc chế phẩm, các thiết kế thử nghiệm thống kê.

Theo một phương án, chất chịu trách nhiệm cho sự giải phóng kéo dài của chế phẩm giải phóng có kiểm soát còn có thể trộn với chất kết dính. Chất kết dính được bổ sung để tăng sức bền cơ học của các hạt và viên nén trong quá trình hình thành. Chất kết dính có thể được bổ sung vào chế phẩm theo nhiều cách khác nhau: (1) ở dạng bột khô, mà được trộn với thành phần khác trước khi kết tụ ướt, (2) ở dạng dung dịch, được sử dụng làm chất lỏng kết tụ trong quá trình kết tụ ướt, và được gọi là chất kết dính dung dịch, và (3) ở dạng bột khô, mà được trộn với thành phần khác trước khi nén. Ở dạng này, chất kết dính được nhắc đến như là chất kết dính khô. Chất kết dính dung dịch là phương thức kết hợp phổ biến chất kết dính vào hạt. Theo phương án nhất định, chất kết dính được sử dụng trong chế phẩm là ở dạng chất kết dính bột khô. Các ví dụ không giới hạn về chất kết dính hữu ích đối với lõi bao gồm dầu thực vật được hydro hóa, dầu thầu dầu, parafin, rượu béo bậc cao, axit béo bậc cao, axit béo mạch dài, este của axit béo, nguyên liệu giống sáp như rượu béo, este của axit béo, glyxerit của axit béo, chất béo được hydro hóa, hydrocacbon, sáp thường, axit stearic, rượu stearyllic, polyme kỵ nước và ưa nước có khung hydrocacbon, và hỗn hợp của chúng. Các ví dụ cụ thể về chất kết dính polyme tan trong nước bao gồm tinh bột biến đổi, gelatin, polyvinylpyrrolidon, dẫn xuất xenluloza (như, ví dụ, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) và hydroxypropyl xenluloza (HPC)), rượu polyvinyllic và hỗn hợp của chúng. Theo một

phương án, chất kết dính là HPMC. Theo phương án khác, chất kết dính là hypromelosa 6mPa*s. Theo một phương án, chất kết dính có thể có mặt với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 30% khối lượng chế phẩm.

Theo phương án khác của sáng chế, chế phẩm giải phóng kéo dài có thể chứa chất phân rã. Chất phân rã dùng để chỉ chất được sử dụng trong dược phẩm dạng viên nén, làm cho chúng phân rã và giải phóng dược chất của chúng ngay khi tiếp xúc với hơi ẩm. Theo một phương án, chất phân rã có thể là tan trong nước để hỗ trợ sự phân rã của viên nén trong dạ dày. Các ví dụ không giới hạn về chất phân rã để sử dụng trong chế phẩm bao gồm sucroza, lactoza, cụ thể là lactoza monohydrat, trehaloza, maltoza, manitol và sorbitol, croscarmelloza natri, crospovidon, axit alginic, natri alginat, DVB axit metacrylic, PVP liên kết ngang, xenluloza vi tinh thể, kali polacrilin, natri tinh bột glycolat, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ và hỗn hợp của chúng. Theo ít nhất một phương án, chất phân rã được chọn từ xenluloza vi tinh thể (ví dụ Avicel PH101), polyvinylpyrrolidon liên kết ngang (ví dụ KOLLIDON® CL), natri carboxymetylxenluloza liên kết ngang (ví dụ AC-DI-SOL(TM)), tinh bột hoặc dẫn xuất tinh bột như natri tinh bột glycolat (ví dụ EXPLOTAB®), hoặc các kết hợp với tinh bột (ví dụ PRIMOJEL(TM)), nhựa trao đổi ion trương nở được, như AMBERLITE(TM) IRP 88, formaldehyt-casein (ví dụ, ESMA SPRENG(TM)), và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác của sáng chế, chế phẩm giải phóng kéo dài có thể chứa chất độn hoặc chất đệm. Chất độn dùng để chỉ chất trơ được sử dụng làm chất đệm để tạo ra khối, tính chất chảy, và tính chất nén mong muốn trong quá trình bào chế viên nén. Các ví dụ không giới hạn về chất độn để sử dụng trong chế phẩm chứa sucroza, lactoza, cụ thể lactoza monohydrat, trehaloza, maltoza, manitol và sorbitol, croscarmelloza natri, crospovidon, axit alginic, natri alginat, DVB axit metacrylic, PVP liên kết ngang, xenluloza vi tinh thể, kali polacrilin, natri tinh bột glycolat, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, lactoza monohydrat được bao gồm dưới dạng chất độn với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 80%, tốt hơn là khoảng 59% khối lượng viên nén. Theo một phương án,

trình bột được gelatin hóa sơ bộ được bao gồm dưới dạng chất độn với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 50%, tốt hơn là khoảng 7,5% khối lượng viên nén.

Theo phương án khác, chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể chứa chất làm chậm giải phóng để duy trì tốc độ giải phóng đồng nhất của thuốc. Các ví dụ về chất làm chậm gồm, nhưng không giới hạn ở, xenluloza ete, este của xenluloza, copolyme axit acrylic, sáp, gôm, este của axit béo glyxeryl và este của axit béo với sucroza. Theo một phương án, chất làm chậm là RETALAC® (Meggle), hỗn hợp kết tụ phun gồm 50 phần là lactoza monohydrat và 50 phần là hypromeloza. Độ nhớt của hypromeloza được sử dụng trong bản mô tả có thể nằm trong khoảng từ 6 mPa*s đến 100.000 mPa*s. Theo một phương án, độ nhớt của hypromeloza được sử dụng là 4000 mPa*s. Việc điều chỉnh lượng chất làm chậm trong chế phẩm có thể làm thay đổi tốc độ giải phóng của thuốc. Theo một phương án, chất làm chậm của chế phẩm theo sáng chế giải phóng colchixin theo cách liên tục và đồng nhất và được điều chỉnh theo cách sao cho khoảng 80% hoạt chất được giải phóng *in vitro* trong khoảng thời gian định trước. Bằng cách đưa ra ví dụ, và không mang nghĩa làm giới hạn phạm vi của sáng chế, khoảng thời gian này có thể là không dài hơn 24 giờ, không dài hơn 16 giờ, không dài hơn 12 giờ, không dài hơn 8 giờ, không dài hơn 6 giờ, không dài hơn 4 giờ, không dài hơn 3,5 giờ, hoặc không dài hơn 1,5 giờ phụ thuộc vào thuộc tính mong muốn của sản phẩm cuối. Hiểu rằng tốc độ giải phóng có thể thay đổi dựa vào việc thử nghiệm được thực hiện *in vitro* hay *in vivo*. Do đó, nếu tốc độ giải phóng mong muốn nằm trong khoảng từ 1,5 đến 3,5 giờ *in vitro* hoặc nằm trong khoảng từ 1,5 đến 6 giờ *in vitro*, tốc độ giải phóng trong điều kiện *in vivo*, phụ thuộc vào các điều kiện thử nghiệm, cuối cùng có thể lại khác. Theo một phương án, chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế giải phóng colchixin theo cách liên tục và đồng nhất sao cho khoảng 80% hoạt chất được giải phóng *in vitro* trong khoảng thời gian từ 1,5 đến 3,5 giờ.

Theo phương án khác, chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể chứa chất trượt. Chất trượt có thể được sử dụng để cải thiện tính chất chảy của bột trước và trong khi tạo viên nén và làm giảm hiện tượng đóng bánh. Chất trượt thích hợp bao gồm silic dioxit dạng keo, magie trisilicat, xenluloza được tạo bột, bột talc, canxi

phosphat ba lần và chất tương tự. Theo một phương án, bột talc được bao gồm ở dạng chất trượt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 5%, tốt hơn là khoảng 1% khối lượng viên nén.

Theo phương án khác, chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể chứa chất bôi trơn. Chất bôi trơn có thể được bổ sung vào dược phẩm để làm giảm ma sát bất kỳ xuất hiện giữa chất rắn và thành khuôn trong quá trình sản xuất viên nén. Ma sát cao trong quá trình tạo viên nén có thể gây ra một loạt các vấn đề, bao gồm chất lượng viên nén không tương xứng (bong mặt hoặc thậm chí làm vỡ viên nén trong quá trình đẩy ra, và các vết xước dọc trên rìa của viên nén) và thậm chí có thể làm dừng quá trình sản xuất. Do đó, chất bôi trơn được bổ sung vào chế phẩm viên nén nhất định theo sáng chế gồm các phương án nhất định về chế phẩm được mô tả trong bản mô tả. Các ví dụ không giới hạn về chất bôi trơn hữu ích đối với lõi bao gồm glyxeryl behenat, axit stearic, dầu thực vật được hydro hóa (như dầu hạt bông được hydro hóa (STEROTEX®), dầu đậu nành được hydro hóa (STEROTEX® HM) và dầu đậu nành & sáp thầu dầu được hydro hóa (STEROTEX® K)), rượu stearylic, leuxin, polyetylen glycol (MW 1450, thích hợp 4000, và cao hơn), magie stearat, glyxeryl monostearat, polyetylen glycol, polyme etylen oxit (ví dụ, có sẵn dưới tên thương mại đã được đăng ký CARBOWAX® từ Union Carbide, Inc., Danbury, Conn.), natri lauryl sulfat, magie lauryl sulfat, natri oleat, natri stearyl fumarat, DL-leuxin, silic dioxit dạng keo, hỗn hợp của chúng và các chất khác như đã biết trong lĩnh vực. Theo một phương án, axit stearic được bao gồm ở dạng chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 5%, tốt hơn là khoảng 1% khối lượng viên nén.

Chất làm ngọt cũng có thể được sử dụng trong lớp bao che mùi vị của phương án nhất định của dạng liều lượng chất nền bao gồm glucoza (sirô bắp), dextroza, đường nghịch đảo, fructoza, và hỗn hợp của chúng (khi không được sử dụng làm chất mang); saccharin và các muối khác nhau của nó, như muối natri; chất làm ngọt dipeptit như aspartame; hợp chất dihydrochalcon, glycyrrhizin; Stevia Rebaudiana (Stevioside); dẫn xuất clo hoặc sucroza như sucraloza; và rượu đường như sorbitol, manitol, xylitol, và chất tương tự. Cũng được bao gồm là sản phẩm thủy phân của

trinh bột được hydro hóa và chất làm ngọt tổng hợp như 3,6-dihydro-6-metyl-1-1-1,2,3-oxathiazin-4-1-2,2-dioxit, cụ thể là muối kali (acesulfame-K), và các muối natri và canxi của chúng. Chất làm ngọt có thể được sử dụng một mình hoặc trong hỗn hợp bất kỳ của nó.

Chế phẩm giải phóng có kiểm soát theo sáng chế còn có thể chứa một hoặc nhiều tá dược được dùng như chất hỗ trợ tạo hạt hoặc chất tạo hạt, chất tạo màu, chất tạo hương vị, chất điều chỉnh pH, chất chống dính, chất trượt và tá dược tương tự thường được sử dụng trong dược phẩm. Theo một phương án, tốt hơn là tá dược tạo màu có thể được bổ sung để làm tăng sự thay đổi thị giác ngăn việc sử dụng quá mức. Nó có thể tạo màu đồng thời cho chất lỏng hoặc hạt hoặc tạo màu cho chất lỏng độc lập với hạt. Trong số các tá dược tạo màu thích hợp, các chất sau có thể được trích dẫn: indigotin, axit carminic rệp son, cam vàng S, đỏ allura AC, oxit sắt, curcumin, riboflavin, tartrazin, vàng quinolin, azorubin, amaranth, carmin, erythrosin, đỏ 2G, xanh nước biển patented V, xanh nước biển lấp lánh FCF, sắc tố xanh lục, phức đồng của sắc tố xanh lục, xanh lá S, caramen, đen lấp lánh BN, carbo medicinalis vegetabilis, nâu FK và HT, carotenoid, chất chiết Annatto, chất chiết paprika, lycopene, lutein, canthaxanthin, đỏ rễ củ cải, anthoxyan, canxi cacbonat, titan dioxit, nhôm, bạc, vàng hoặc litholrubin BK hoặc tá dược tạo màu thích hợp bất kỳ khác để dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, chế phẩm giải phóng kéo dài có thể được bao lớp bao. Lớp bao có thể có nhiều chức năng. Theo một số phương án, lớp bao có thể được sử dụng, ví dụ, để đạt được sự giải phóng trì hoãn, kháng axit, giải phóng nhắm đích trong ống GI dưới, tránh vị khó chịu trong miệng. Theo một số phương án, lớp bao có thể được sử dụng để bảo vệ API/viên nén khỏi ánh sáng và tạo ra độ bền cơ học tốt hơn. Dĩ nhiên, cần hiểu rằng lớp bao có thể có chức năng khác và người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực hiểu được mục đích của việc bao viên nén.

Dược phẩm và/hoặc hạt chất mang dạng rắn có thể được bao bằng một hoặc nhiều lớp bao tan trong ruột, lớp bao bịt kín, lớp bao dạng màng, lớp bao chắn, lớp bao nén, lớp bao phân rã nhanh, hoặc lớp bao phân hủy được bởi enzym. Nhiều lớp bao có thể được áp dụng cho tính năng mong muốn. Hơn nữa, một hoặc nhiều hoạt

tính có thể được cung cấp cho sự giải phóng tức thì, giải phóng theo nhịp, giải phóng có kiểm soát, giải phóng kéo dài, giải phóng trì hoãn, giải phóng nhằm đích, giải phóng đồng bộ hóa, hoặc giải phóng nhằm đích trì hoãn. Trong thực tế, chế phẩm có thể bao gồm hỗn hợp các chất được tính thông thường (ví dụ, pseudophedrin) và vitamin (ví dụ, Vitamin C), khoáng chất (Ca, Mg, Zn, K) hoặc các chất bổ sung khác (ví dụ, St. John's Wort, echinaceae, axit amin). Để kiểm soát sự giải phóng/hấp thụ, chất mang dạng rắn có thể được tạo thành từ các loại và hàm lượng thành phần hoặc độ dày lớp bao khác nhau, có hoặc không có thành phần hoạt tính. Các chất mang rắn khác nhau như vậy có thể được trộn ở dạng liều lượng để nhận được tính năng mong muốn. Chế phẩm lỏng có thể được phân phối đến, và được làm cho phù hợp để phân phối qua đường miệng, mũi, má, mắt, niệu đạo, qua niêm mạc, trong âm đạo, khu trú hoặc qua trực tràng, mặc dù phân phối qua đường miệng được sử dụng nhiều nhất.

Khi được tạo chế phẩm với vi hạt hoặc hạt nano, profin giải phóng thuốc có thể dễ dàng được làm cho phù hợp bằng cách thêm lớp bao, ví dụ, lớp bao gelatin cứng hoặc mềm, lớp bao tinh bột, lớp bao nhựa hoặc polyme và/hoặc lớp bao xenluloza. Mặc dù không bị giới hạn ở vi hạt hoặc hạt nano (như trong, ví dụ, viên vi nang hoặc viên nang dạng nano), các dạng liều lượng này còn có thể được bao với, ví dụ, lớp bao bít kín, lớp bao tan trong ruột, lớp bao giải phóng kéo dài, hoặc lớp bao giải phóng nhằm đích trì hoãn. Thuật ngữ "lớp bao tan trong ruột" như được sử dụng trong bản mô tả chỉ hỗn hợp tá dược được dụng mà được sử dụng, được kết hợp với, được trộn với hoặc theo cách khác được bổ sung vào chất mang hoặc chế phẩm. Lớp bao có thể được đặt vào chất hoạt tính mà được nén, được đúc hoặc được ép đùn và còn có thể bao gồm: gelatin, và/hoặc viên tròn nhỏ, viên, hạt cốm hoặc hạt của chất mang hoặc chế phẩm. Lớp bao có thể được áp dụng nhờ sự phân tán trong nước hoặc sau khi hòa tan trong dung môi thích hợp. Chất mang có thể có hoặc không có khả năng phân hủy sinh học hoàn toàn hoặc một phần.

Theo một phương án, polyme polymetacrylat acrylic có thể được dùng làm polyme bao. Theo ít nhất một phương án, lớp bao là sơn nhựa acrylic được sử dụng ở dạng phân tán trong nước, như chất có bán trên thị trường từ Rohm Pharma dưới

tên thương mại là EUDRAGIT® hoặc từ BASF dưới tên thương mại là KOLLICOAT®. Theo phương án ưu tiên hơn, EUDRAGIT® E100 được sử dụng làm lớp bao polyme, mà là copolyme dạng cation dựa trên dimethylaminoethyl metacrylat và este metacrylic trung tính có khối lượng phân tử trung bình là khoảng 150.000. Lớp bao polyme khác nhau của các phương án nhất định có thể được trộn cùng nhau ở tỷ lệ mong muốn bất kỳ để thu được lớp bao sau cùng có profin hòa tan thuốc mong muốn. Phương pháp bao có thể gồm bước phun dung dịch polyme lên viên nén, trong máy bao dạng chảo hoặc thiết bị bao tầng sôi. Dung môi có thể là dung môi hữu cơ hoặc nước, phụ thuộc vào bản chất của polyme được sử dụng. Theo phương án ưu tiên, dung môi là rượu. Các phương pháp bao là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Chế phẩm theo sáng chế còn có thể được tạo chế phẩm dưới dạng dạng liều lượng dùng qua đường miệng giải phóng trì hoãn có lớp bao tan trong ruột, tức là, ở dạng liều lượng dùng qua đường miệng của dược phẩm được nêu trong bản mô tả sử dụng lớp bao tan trong ruột để giải phóng hiệu quả trong ống dạ dày ruột dưới. Dạng liều lượng tan trong ruột thường bao gồm vi hạt, vi hạt cốm, viên tròn cỡ micro hoặc vi viên của hoạt chất và/hoặc các thành phần chế phẩm, mà bản thân chúng đã được bao hoặc chưa được bao. Dạng liều lượng tan trong ruột dùng qua đường miệng còn có thể là viên nang (được bao hoặc chưa được bao) chứa viên tròn, hạt hoặc hạt cốm của chất mang rắn hoặc chế phẩm, mà bản thân chúng đã được bao hoặc chưa được bao.

Chất mang để sử dụng với sáng chế bao gồm chất nền hoặc polyme thấm được và bán thấm được kiểm soát đặc điểm giải phóng của chế phẩm. Các polyme này bao gồm, ví dụ, xenluloza axylat, axetat, và các polyme bán thấm khác như các polyme được mô tả trong patent Mỹ số 4,285,987 (được kết hợp bằng cách tham khảo), cũng như các polyme thấm chọn lọc được tạo thành bởi sự đồng kết tủa polycation và polyanion như được bộc lộ trong patent Mỹ số 3,173,876; 3,276,586; 3,541,005; 3,541,006 và 3,546,142 (các phần liên quan được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Các chất mang khác để sử dụng với sáng chế bao gồm, ví dụ, tinh bột, tinh bột biến đổi, và dẫn xuất tinh bột, gồm, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, gồm xanthan, axit alginic, các alginat khác, benitoniit, veegum, aga, nhựa guar, gồm đậu locust, gồm arabic, quince psyllium, hạt lanh, gồm okra, arabinoglactin, pectin, tragacanth, scleroglucan, dextran, amyloza, amylopectin, dextrin, v.v., polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, nhựa trao đổi ion, như kali polymetacrylat, carrageenan (và dẫn xuất), gồm karaya, gồm sinh tổng hợp, v.v.. Các polyme hữu ích khác bao gồm: polycacbonat (polyeste mạch thẳng của axit cacbonic); vật liệu vi lỗ (bisphenol, poly(vinylclorua) vi lỗ, polyamit vi lỗ, copolyme modacrylic vi lỗ, styren-acrylic vi lỗ và copolyme của nó); polysulfon xốp, poly(vinyliden) được halogen hóa, polycloete, polyme axetal, polyeste được điều chế bởi quá trình este hóa axit dicarboxylic hoặc anhydrit với alkylen polyol, poly(alkylensulfua), nhựa phenol, polyeste, polyme xốp không đối xứng, polyme olefin liên kết ngang, homopolyme vi lỗ ưa nước, copolyme hoặc interpolyme có mật độ khối giảm, và các vật liệu tương tự khác, poly(uretan), poly(uretan) kéo dài mạch liên kết ngang, poly(imit), poly(benzimidazol), collodion, protein tái tạo, poly(vinylpyrrolidon) liên kết ngang bán rắn.

Các chất phụ gia bổ sung và lượng của chúng, và việc chọn lọc nguyên liệu hoặc các nguyên liệu bao chính sẽ phụ thuộc vào các tính chất sau: độ pH ở vị trí đích, mong muốn tạo thành viên nén phụ thuộc pH hoặc không phụ thuộc pH, tính tan trong rượu, độ bền hòa tan và phân rã trong dạ dày; tính không thấm với dịch dạ dày và thuốc/chất mang/enzym khi ở trong dạ dày; khả năng hòa tan hoặc phân rã nhanh ở vị trí ruột đích; độ ổn định về mặt vật lý và hóa học trong quá trình bảo quản; tính không độc; sử dụng dễ dàng dưới dạng lớp bao (cơ chất thân thiện); và có tính kinh tế khi sử dụng.

Tiếp theo, các chế phẩm khác, không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, minh họa sáng chế được mô tả sau đây. Viên nén hoặc viên nang hoặc dạng tương tự giải phóng có kiểm soát gồm colchixin làm lõi được bao lớp giải phóng tức thì. Viên nén hoặc viên nang hoặc dạng tương tự có lớp kép giải phóng có kiểm soát gồm lớp giải phóng kéo dài và lớp giải phóng tức thì. Viên nén giải phóng có kiểm

soát có nhiều hơn hai lớp gồm (i) một hoặc hơn hai lớp chất kiểm soát sự giải phóng kéo dài và (ii) một hoặc hơn hai lớp giải phóng tức thì.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm chứa colchixin còn được bao ít nhất một lớp trung gian giải phóng kéo dài của lớp trung gian tan ít để kiểm soát sự giải phóng colchixin.

Theo truyền thống, dạng liều lượng giải phóng tức thì colchixin (đa số là viên nén, cả dạng tiêm hoặc dung dịch dùng qua đường miệng) được sử dụng trong điều trị bệnh gút hoặc FMF. Trên phạm vi thế giới, tất cả các dược phẩm được thông qua chứa colchixin chỉ được chấp thuận với bệnh gút và/hoặc FMF và là viên nén giải phóng tức thì. Colchixin có thể được sử dụng trong việc ngăn ngừa các bệnh viêm nhất định khác như viêm màng ngoài tim, PPS và, gần đây nhất là, người bệnh có bệnh tim mạch vành ổn định. Sự khác nhau giữa điều trị và ngăn ngừa đối với colchixin là ở chỗ trong điều trị, bệnh hiển nhiên và/hoặc chứng viêm đang tiếp diễn cần được điều trị. Do đó cần lượng lớn colchixin, mà thường đi kèm tác dụng phụ không mong muốn, phổ biến nhất là các tổn thương ở dạ dày ruột. Trong việc ngăn ngừa, nó không phải ức chế chứng viêm đang có mà tốt hơn là ức chế sự bộc phát của chứng viêm. Do đó, lượng colchixin thấp hơn và ổn định hơn theo cách giả sử là cần và có lợi. Như được mô tả trong sáng chế, việc này đạt được bằng cách sử dụng colchixin được tạo chế phẩm dưới dạng chế phẩm giải phóng kéo dài, như được nêu ở trên.

Trong điều trị bệnh viêm cấp tính như FMF hoặc bệnh gút, liều cao và lượng huyết thanh cao là cần thiết và mong muốn để ức chế chứng viêm. Do đó, viên nén thông thường có sự giải phóng nhanh và chu kỳ bán thải trong huyết tương tương đối thấp là thích hợp. Tuy nhiên, trong trường hợp ngăn ngừa bệnh tim mạch, lượng thấp hơn có thể đủ để ức chế hoạt tính bạch cầu trung tính. Hệ giải phóng kéo dài tạo thuận lợi cho lượng ổn định hơn của colchixin và làm giảm sự phát sinh các biến cố bất lợi.

Ưu điểm của colchixin được sử dụng ở dạng giải phóng kéo dài là, ví dụ, kéo thẳng đường cong lượng huyết thanh (lượng pic thấp hơn nhưng rộng hơn) làm giảm sự phát sinh các biến cố bất lợi nghiêm trọng liên quan đến độc tính colchixin, cả

trong trường hợp các tương tác thuốc có thể có. Nhiều độc tính liên quan đến colchixin đến từ thực tế là một hoặc cả hai con đường tiết (gan và thận) bị làm giảm hoạt tính, do các thuốc khác hoặc do bệnh (ví dụ suy thận nhẹ). Trong trường hợp sự hấp thụ thuốc chậm hơn và kéo dài (giải phóng kéo dài), cơ thể cũng có nhiều thời gian hơn để tiết colchixin từ hệ. Trong trường hợp này, ít có khả năng rằng lượng colchixin đạt đến lượng gây độc trong trường hợp việc tiết có khiếm khuyết (do sự tương tác thuốc hoặc bệnh). Ngoài ra, việc dùng colchixin ở dạng giải phóng kéo dài chống lại sự tăng vọt liều, do đó việc hòa tan chế phẩm không bị ảnh hưởng đáng kể bởi rượu.

Ngoài ra, việc kéo dài giải phóng sẽ kéo dài thời gian trong đó colchixin có mặt trong máu ở lượng trị liệu. Điều này dẫn đến sự ức chế hiệu quả hơn tiến triển bệnh và, do đó, cải thiện kết quả lâm sàng.

Hơn nữa, để sử dụng trong phòng bệnh như được nêu trong bản mô tả, colchixin không phải đi sâu vào mô (giống như với bệnh gút), nó có thể có hoạt tính trực tiếp trong hệ máu (trong các mạch) ở đó nó tác dụng lên các mảng và cụ thể là lên tế bào máu viêm (bạch cầu trung tính). Điều này có nghĩa là, ít colchixin tổng hơn và lượng huyết thanh thấp hơn có thể có tính trị liệu. Lượng colchixin nhanh và cao, ví dụ, khi dùng để điều trị cơn gút cấp tính, có thể tránh được. Do đó, lượng colchixin thấp hơn, ví dụ, khoảng 0,1 đến khoảng 0,75mg chế phẩm giải phóng kéo dài như được nêu ở trên (hoặc thậm chí liều ít thường xuyên hơn), có thể đủ để nhận được kết quả lâm sàng mong muốn.

Trong trường hợp thông thường, phần lớn colchixin được hấp thụ từ ruột non và phần lớn là đi qua gan (một số còn được tiết vào nước tiểu qua thận). Ở đó nó được chuyển hóa nhưng hầu hết phần lớn colchixin đi qua gan là chưa được chuyển hóa. Điều này có nghĩa là, nó đi qua gan vào mật và từ đó nó được tiết vào ruột già (ruột kết). Ở đó nó có thể được tái hấp thụ vào cơ thể dẫn đến pic thứ hai đặc trưng (chiếm khoảng 50% colchixin được hấp thụ tổng và được cho là chịu trách nhiệm cho các vấn đề ở dạ dày ruột, như tiêu chảy). Nếu colchixin được tạo chế phẩm ở dạng chế phẩm giải phóng kéo dài như được nêu ở trên, sự giải phóng kéo dài colchixin dẫn đến sự tái hấp thụ chậm. Điều này dẫn đến sự chuyển hóa hoàn toàn

hơn của colchixin trong gan (do nó ít phải làm việc với colchixin ở một thời điểm) và, do đó, ít tái tuần hoàn colchixin chưa được chuyển hóa. Kết quả là điều này làm giảm sự phát sinh các vấn đề ở dạ dày ruột. Colchixin được dùng ở dạng giải phóng kéo dài theo sáng chế còn có thể có lợi đối với tác dụng phụ/tác dụng bất lợi đã biết khác liên quan đến việc điều trị bằng/dùng colchixin (người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực biết tác dụng bất lợi có thể xảy ra khi dùng colchixin hoặc điều trị bằng colchixin). Do đó, sử dụng colchixin ở dạng giải phóng kéo dài, như được nêu ở trên, dẫn đến tăng độ an toàn và lợi ích an toàn.

IV. Phương pháp điều chế chế phẩm giải phóng kéo dài

Sáng chế còn bao gồm phương pháp điều chế chế phẩm colchixin, chứa thành phần giải phóng kéo dài, và tùy ý thành phần giải phóng tức thì, trong đó colchixin được giải phóng từ chế phẩm ở tốc độ được kéo dài theo profin giải phóng mong muốn hoặc định trước.

Theo một phương án, chế phẩm colchixin được nêu trong sáng chế là ở dạng viên nén. Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “viên nén” là dạng liều lượng được nén có hình dạng hoặc kích thước bất kỳ. Viên nén được nêu trong bản mô tả có thể thu được từ chế phẩm chứa colchixin và tá dược được dụng. Chế phẩm colchixin bất kỳ có thể ở dạng gồm dạng liều lượng bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực, cụ thể là, dạng liều lượng dùng qua đường miệng bất kỳ, ví dụ viên nang.

Theo khía cạnh đầu tiên của sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm giải phóng có kiểm soát để sử dụng ở dạng liều lượng dùng qua đường miệng. Chế phẩm này bao gồm hỗn hợp chứa hypromelozơ dưới dạng chất nền ưa nước, hữu hiệu để mang lại sự giải phóng được chất có kiểm soát.

Hệ chất nền là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ở hệ chất nền thông thường, thuốc được phân tán đồng nhất trong polyme kết hợp với tá dược thông thường. Hỗn hợp này thường được nén dưới áp suất để tạo ra viên nén. API được giải phóng khỏi viên nén bằng cách khuếch tán và ăn mòn. Hệ chất nền được mô tả chi tiết bởi (i) Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D. L. Wise, Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. (2000), và (ii) Treatise on Controlled Drug Delivery, Fundamentals, Optimization, Applications, Ed. A. Kydonieus, Marcel

Dekker, Inc. New York, N.Y. (1992), nội dung của cả hai tài liệu này được kết hợp bằng cách tham khảo.

Khi viên nén được bọc lộ trong môi trường nước, như trong ống dạ dày ruột, bề mặt viên nén bị ướt và polyme bắt đầu hydrat hóa một phần tạo thành lớp gel bên ngoài. Lớp gel bên ngoài này dần bị hydrat hoàn toàn và bắt đầu ăn mòn vào chất lỏng nước. Nước tiếp tục thấm đến lõi của viên nén cho phép lớp gel khác tạo thành bên dưới lớp gel bên ngoài đang tan. Các lớp gel đồng tâm liên tiếp này giải phóng đồng nhất kéo dài API bằng cách khuếch tán từ lớp gel và bọc lộ qua sự ăn mòn viên nén. Trong trường hợp của hỗn hợp theo sáng chế, khi được bao gồm trong chất nền viên nén được nén, hypromelozơ cung cấp cấu trúc trương nở được ưa nước có khả năng đóng vai trò làm lớp gel. Theo cách này, thuốc giải phóng được kiểm soát.

Theo một phương án, chế phẩm colchixin theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách tạo hạt ướt hoặc khô cho chế phẩm colchixin, trộn hạt thu được với tá dược, và sau đó nén chế phẩm thành viên nén.

Theo một phương án, phương pháp tạo hạt ướt được sử dụng để điều chế hạt ướt chứa colchixin. Chất lỏng tạo hạt được sử dụng trong quy trình tạo hạt ướt. Cả hai chất lỏng nền nước và không phải nền nước có thể được sử dụng làm chất lỏng tạo hạt. Theo một phương án, chất lỏng tạo hạt là chất lỏng nước, hoặc cụ thể hơn, nước được tinh chế hoặc được khử ion. Lượng chất lỏng tạo hạt được sử dụng có thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố, ví dụ, kiểu chất lỏng tạo hạt, lượng chất lỏng tạo hạt được sử dụng, loại tá dược được sử dụng, bản chất của hoạt chất, và lượng nạp hoạt chất.

Theo một phương án, hạt colchixin và tá dược thích hợp được trộn với chất lỏng tạo hạt trong giai đoạn đủ dài để tạo thuận lợi cho việc phân bố tốt tất cả các vật liệu khởi đầu và độ đồng nhất hàm lượng tốt. Tạo hạt ướt thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 35°C, hoặc cụ thể hơn, nhiệt độ trong phòng (khoảng 25°C). Sau khi tạo hạt ướt, hạt được sấy ở nhiệt độ tăng để tạo ra hạt khô. Theo một phương án, bước sấy khô có thể được thực hiện trong giai đoạn đủ lâu cho đến khi đạt được hàm lượng hơi ẩm còn lại mong muốn. Theo một phương án, quá trình này có thể ở khoảng 45°C trong khoảng từ 12 đến 48 giờ. Cần được

hiều rằng toàn bộ thời gian để thực hiện quá trình tạo hạt có thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố, gồm, nhưng không giới hạn ở, dung môi được sử dụng, quy mô mẻ, các thiết bị được sử dụng, v.v..

Thiết bị bất kỳ có thể được sử dụng để cho chất lỏng tạo hạt tiếp xúc với colchixin và tá dược với điều kiện đạt được sự phân bố đồng nhất của chất lỏng tạo hạt. Ví dụ, việc sản xuất quy mô nhỏ có thể đạt được bằng cách trộn và làm ướt colchixin và tá dược trong cối hoặc bát bằng thép không gỉ, trong khi với lượng lớn hơn, máy trộn chữ V có thanh khuấy đại, máy trộn hành tinh, máy tạo hạt quay, máy tạo hạt cắt tốc độ cao, và thiết bị tạo hạt tầng sôi có thể được sử dụng. Theo một phương án, máy tạo hạt là máy tạo hạt cắt tốc độ cao.

Theo một phương án, phương pháp sản xuất chế phẩm colchixin gồm bước tạo hạt ướt colchixin với tá dược được dụng và chất lỏng tạo hạt để thu được hạt ướt, và trộn hạt này trong bước tiếp theo với tá dược thứ hai để thu được chế phẩm colchixin. Theo một phương án, tá dược được dụng gồm chất kết dính và chất độn. Theo một phương án, chất kết dính có thể là hypromelosa. Theo một phương án, chất độn có thể là lactoza monohydrat và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ. Theo phương án khác, nước được tinh chế được sử dụng dưới dạng chất lỏng tạo hạt. Theo một phương án, tá dược thứ hai được trộn với hạt có thể là chất độn. Theo một phương án, chất độn có thể là lactoza monohydrat. Chế phẩm colchixin có thể chứa từ khoảng 0,1% khối lượng đến 10% khối lượng, hoặc cụ thể hơn, từ khoảng 0,25% khối lượng đến 0,75% khối lượng colchixin, tính theo tổng khối lượng của chế phẩm colchixin.

Theo một phương án, phương pháp sản xuất chế phẩm gồm bước tạo hạt ướt colchixin với tá dược được dụng để thu được hạt ướt, và trộn hạt với chất độn để thu được chế phẩm colchixin. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước sấy khô hỗn hợp. Theo phương án khác, hạt ướt được sấy khô để thu được hạt khô, và sau đó hạt được sấy được trộn với chất kết dính, chất độn, hoặc cả hai để thu được chế phẩm. Theo phương án khác, hạt đã sấy khô có thể được nghiền để thu được hạt được nghiền trước khi trộn hạt sấy khô đã nghiền với chất kết dính, chất độn, hoặc cả hai. Phương pháp này còn có thể bao gồm bước trộn chế phẩm colchixin với chất

trượt, chất bôi trơn, hoặc cả hai để thu được hỗn hợp hoặc nén hỗn hợp để thu được viên nén. Theo một phương án, chất trượt có thể là bột talc. Theo phương án khác, chất bôi trơn có thể là axit stearic. Phương pháp này có thể còn bao gồm bước bao viên nén.

Theo phương án khác, phương pháp sản xuất viên nén colchixin gồm bước tạo hạt ướt colchixin với tá dược được dùng để thu được hạt ướt; sấy hạt ướt để thu được hạt được sấy; nghiền hạt đã sấy khô để thu được hạt nghiền; trộn hạt đã nghiền với chất độn để thu được chế phẩm; trộn chế phẩm với chất trượt, chất bôi trơn, hoặc cả hai để thu được hỗn hợp; và nén hỗn hợp để thu được viên nén colchixin theo sáng chế.

Theo một số phương án, hạt ướt được sấy khô để thu được hạt sấy khô trước khi trộn với tá dược thứ hai, ví dụ chất độn. Hạt ướt có thể được sấy khô bằng phương pháp thích hợp bất kỳ để loại chất lỏng tạo hạt và tạo thành hạt được sấy chứa colchixin và tá dược được dùng. Điều kiện và thời gian sấy khô phụ thuộc vào các yếu tố như chất lỏng được sử dụng và khối lượng hạt được tạo hạt. Các ví dụ về phương pháp sấy khô thích hợp gồm, nhưng không giới hạn ở, sấy khô dạng khay, sấy khô bằng dòng không khí cưỡng bức, sấy khô bằng vi sóng, sấy khô bằng chân không và sấy khô tầng sôi.

Sau khi sấy khô, hạt được sấy có thể được trộn trực tiếp với tá dược, ví dụ, chất độn, chất kết dính, hoặc chất bôi trơn, để xử lý thêm. Theo cách khác, hạt được sấy có thể tùy ý được cho qua các bước xử lý bổ sung trước khi trộn với tá dược. Ví dụ, hạt được sấy có thể được định cỡ để làm giảm cỡ hạt trước khi trộn với tá dược. Các quy trình định cỡ được lấy làm ví dụ bao gồm nghiền hoặc sàng lọc. Thiết bị thích hợp bất kỳ để làm giảm cỡ hạt có thể được sử dụng trong sáng chế.

Tá dược thích hợp có thể được bổ sung bên ngoài hạt và được trộn với hạt để tạo thành chế phẩm colchixin. Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “bên ngoài hạt” hoặc “theo cách bên ngoài hạt” nghĩa là nguyên liệu tham khảo, ví dụ, tá dược thích hợp, được thêm vào hoặc được bổ sung làm thành phần khô sau khi tạo hạt ướt. Theo một phương án, chất độn, chất kết dính, chất trượt và chất bôi trơn được bổ sung bên ngoài hạt vào hạt và được trộn để tạo thành hỗn hợp. Hỗn hợp có

thể được bao trực tiếp vào trong vỏ viên nang, ví dụ, vỏ gelatin cứng, để tạo thành chế phẩm viên nang. Theo cách khác, hỗn hợp có thể được nén thành viên nén. Theo một số phương án, hạt là hạt được sấy hoặc hạt được sấy, được nghiền.

Bước trộn có thể được tiến hành trong thời gian đủ để tạo ra hỗn hợp hoặc hỗn hợp pha trộn đồng nhất. Việc trộn có thể được thực hiện bằng cách pha trộn, ém, lắc, trộn đảo, lăn, hoặc bằng phương pháp bất kỳ khác để nhận được hỗn hợp đồng nhất. Theo một số phương án, các thành phần cần được trộn được kết hợp dưới điều kiện cắt thấp trong thiết bị thích hợp, như máy trộn chữ V, máy trộn vận tải, máy trộn đôi dạng nón hoặc thiết bị bất kỳ khác có khả năng hoạt động trong các điều kiện cắt thấp.

Hỗn hợp hoặc hỗn hợp pha trộn đồng nhất sau đó được nén bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp bất kỳ trong công nghiệp. Lực cơ học sẽ xác định tính chất vật lý của viên nén, nhất là độ bền nén của viên nén thu được. Độ bền cơ học tương tác với sự trương phồng ban đầu của viên nén và tốc độ pha loãng của lõi viên nén. Tác dụng này được biết rõ trong lĩnh vực và có thể được điều chỉnh và được kiểm soát trong suốt thời hạn sử dụng của sản phẩm. Đối với chế phẩm giải phóng kéo dài chứa colchixin theo sáng chế, độ bền nén được sử dụng có thể nằm trong khoảng từ 30N đến 130N. Theo một phương án, độ bền nén có thể vào khoảng 100N. Theo phương án khác, độ bền nén có thể vào khoảng 100N +/- 15N.

Viên nén colchixin được bào chế từ phương pháp nêu trên thể hiện tính chất vật lý chấp nhận được gồm độ bền và độ cứng tốt. Theo hướng dẫn của EP và USP, viên nén colchixin được bộc lộ trong bản mô tả có độ bền nằm trong khoảng từ 0% đến thấp hơn khoảng 1%.

Viên nén colchixin có thể được bao. Việc bao viên nén có thể được thực hiện bằng quy trình đã biết bất kỳ. Lớp bao đối với viên nén colchixin được bộc lộ trong bản mô tả có thể là lớp bao thích hợp bất kỳ, như, ví dụ, lớp bao hoạt động hoặc không hoạt động, hoặc lớp bao đa chức năng hoặc không mang chức năng. “Lớp bao chức năng” chỉ lớp bao gồm lớp bao làm biến đổi tính chất giải phóng của toàn bộ chế phẩm, ví dụ, lớp bao giải phóng kéo dài. “Lớp bao không mang chức năng” mang nghĩa bao gồm lớp bao không phải lớp bao chức năng, ví dụ, lớp bao mỹ phẩm.

Lớp bao không mang chức năng có thể có tác động nhất định đến sự giải phóng hoạt chất do sự hòa tan ban đầu, hydrat hóa, sự làm thủng lớp bao, v.v., nhưng sẽ không được xem là lệch đáng kể so với chế phẩm không được bao.

Theo một phương án, chế phẩm colchixin chứa colchixin, chất kết dính, chất độn, chất làm chậm, chất trượt, và chất bôi trơn. Theo một phương án, chế phẩm colchixin chứa khoảng từ 0,25 đến khoảng 0,75 mg colchixin; khoảng từ 10 đến khoảng 80 mg lactoza monohydrat; từ khoảng 5 đến khoảng 50 mg tinh bột được gelatin hóa sơ bộ; từ khoảng 1 đến khoảng 30 mg hypromeloza 6mPa*s; từ khoảng 5 đến khoảng 40 mg retalac (hợp chất lactoza monohydrat và hypromeloza 4000mPa*s 50/50% trọng lượng/trọng lượng); từ khoảng 0,5 đến khoảng 5 mg bột talc; và từ khoảng 0,5 đến khoảng 5 mg axit stearic 50. Theo một phương án, chế phẩm colchixin chứa khoảng 0,5 mg colchixin, khoảng 59 mg lactoza monohydrat; khoảng 7,5 mg tinh bột được gelatin hóa sơ bộ; khoảng 1 mg hypromeloza 6mPa*s; khoảng 30 mg retalac (hợp chất gồm lactoza monohydrat và hypromeloza 4000mPa*s 50/50% trọng lượng/trọng lượng); khoảng 1 mg bột talc; và khoảng 1 mg axit stearic 50. Dạng liều lượng colchixin có khối lượng tổng là khoảng 100 mg. Chế phẩm colchixin có thể ở dạng viên nén.

V. Phương pháp điều trị sử dụng Colchixin giải phóng kéo dài

Sáng chế còn thể hiện chế phẩm colchixin với lượng hữu hiệu dùng để điều trị bệnh theo sáng chế để sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh tim mạch và/hoặc chứng rối loạn viêm cho đối tượng, trong đó colchixin được giải phóng từ chế phẩm ở tốc độ chậm theo profin giải phóng mong muốn hoặc định trước. Chế phẩm theo sáng chế mang tính linh hoạt để điều chỉnh có chọn lọc được động học của chế phẩm được dùng phụ thuộc vào bản chất của tình trạng và nhu cầu của người bệnh do thiết kế mới của chế phẩm colchixin chứa thành phần giải phóng kéo dài và thành phần giải phóng tức thì tùy ý, và profin giải phóng của cả hai thành phần có thể được cải biến có chọn lọc trong quá trình sản xuất như được mô tả ở trên để tuân theo profin giải phóng định trước.

Theo một phương án, việc điều trị bao gồm bước áp dụng hoặc dùng cho người bệnh chế phẩm colchixin được nêu trong bản mô tả, mà người bệnh mang, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh tim mạch và/hoặc rối loạn viêm. Theo phương án

khác, việc điều trị còn dự tính để bao gồm bước áp dụng hoặc dùng cho người bệnh được phẩm chứa chế phẩm colchixin, mà người bệnh mang, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh tim mạch và/hoặc rối loạn viêm.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “bệnh tim mạch” dùng để chỉ bệnh bất kỳ có liên quan tới tim và/hoặc hệ mạch (tất cả các mạch máu bao gồm động mạch, mao mạch và tĩnh mạch). Thuật ngữ này bao gồm tất cả các bệnh được liệt kê trong chương IX “Diseases of the circulatory system (I00-I99)” của Bảng phân loại thống kê quốc tế về bệnh tật và các vấn đề sức khỏe có liên quan được hiệu đính lần thứ 10 (ICD-10) phiên bản 2010, bởi Tổ chức Y tế Thế giới.

Cụ thể hơn là, tất cả các bệnh của nhóm ICD-10 này liên quan tới a) viêm phần bất kỳ của tim hoặc mạch máu cũng như b) thiếu máu cục bộ/xơ vữa động mạch/sự dày lên của mạch máu bất kỳ của hệ tuần hoàn.

Colchixin được nêu trong bản mô tả là để dùng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa rối loạn viêm bất kỳ liên quan tới mô tim được chọn từ ICD-10 phần I00-I99. Cụ thể hơn là, chúng bao gồm viêm màng ngoài tim cấp tính và tái phát cũng như biến chứng sau phẫu thuật liên quan tới viêm màng ngoài tim (hội chứng sau khi mở tim, hội chứng sau xẻ màng ngoài tim, tràn dịch màng ngoài tim). Các bệnh viêm tim khác được kiểm soát là dạng bất kỳ của viêm cơ tim, viêm màng trong tim và rung tâm nhĩ.

Cơ chế tác dụng được đề xuất trong chỉ định bệnh này là sự ức chế tính không ổn định của mảng bằng cách ức chế bạch cầu trung tính. Trong bệnh mạch vành ổn định, chất béo tích lũy ở mạch máu và tạo thành mảng ổn định. Mảng này có thể trở thành đối tượng tấn công của bạch cầu trung tính. Điều này có thể gây ra sự bất ổn của mảng và sau đó dẫn đến sự đứt vỡ mảng và các biến cố lâm sàng. Do đó, colchixin được nêu trong bản mô tả dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh bất kỳ của hệ tim mạch liên quan tới thiếu máu cục bộ, xơ vữa động mạch và/hoặc sự dày lên của mạch máu (động mạch, mao mạch, tĩnh mạch) do sự tạo thành mảng với nguy cơ của các biến cố lâm sàng do sự bất ổn mảng. Được yêu cầu bảo hộ là tất cả các bệnh được phân loại trong ICD-10 phần I00-I99 đáp ứng yêu cầu bất kỳ trong số các yêu cầu này. Các ví dụ là bệnh mạch vành ổn định, xơ vữa động mạch của hệ

mạch tim, và xơ vữa động mạch của hệ mạch ngoại biên, phình động mạch chủ bụng (AAA) và chứng vữa động mạch cảnh và chứng vữa động mạch vùng xương chậu, đùi/thận (ví dụ I25, I70).

Trong ngữ cảnh của sáng chế, biến cố tim mạch cấp tính ở người bệnh mắc bệnh tim mạch ổn định tốt hơn nếu là biến cố tim mạch ở người bệnh mắc bệnh mạch vành ổn định. Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “bệnh mạch vành ổn định” và “bệnh tim mạch vành ổn định” có cùng một nghĩa và được sử dụng thay thế cho nhau. Cả hai thuật ngữ bao gồm tình trạng y tế của bệnh động mạch vành ổn định (SCAD). “Ổn định” trong ngữ cảnh thuật ngữ “bệnh tim mạch ổn định”, “bệnh mạch vành ổn định” hoặc “bệnh tim mạch vành ổn định” được định nghĩa là tình trạng bất kỳ của bệnh tim mạch được chẩn đoán khi không có biến cố tim mạch cấp tính. Do đó, ví dụ, bệnh mạch vành ổn định chỉ ra các pha phát triển khác nhau của bệnh mạch vành, ngoại trừ các tình huống trong đó, huyết khối động mạch vành chiếm ưu thế trong sự biểu hiện lâm sàng (hội chứng mạch vành cấp tính).

Colchixin trong ngữ cảnh của sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch. Bệnh tim mạch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh tim như được mô tả, ví dụ, trong Robbins và Cotran, Pathologic Basis of Disease, Eighth Edition, Saunders Elsevier. Bệnh tim mạch dùng để chỉ nhóm các bệnh của hệ tuần hoàn bao gồm tim, máu và mạch bạch huyết. Cụ thể, bệnh tim mạch có thể bao gồm bệnh về mạch liên quan tới xơ vữa động mạch, sự tạo thành hoặc bố trí mảng. Bệnh tim mạch phổ biến nhất là bệnh tim mạch vành và đột quy. Các ví dụ không giới hạn về bệnh tim mạch có thể được ngăn ngừa hoặc được điều trị bằng phương pháp theo sáng chế bao gồm bệnh tim mạch vành (bệnh của mạch máu cung cấp cho cơ tim), bệnh mạch máu não (bệnh của mạch máu cung cấp cho não), bệnh động mạch ngoại biên (bệnh của mạch máu cung cấp cho tay và chân), bệnh tim do thấp (làm hư hại tới cơ tim và van tim từ sốt thấp khớp, gây ra bởi vi khuẩn streptococcus), bệnh tim bẩm sinh (dị tật của cấu trúc tim tồn tại từ khi sinh ra), huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi (các cục máu đông trong tĩnh mạch của chân, có thể sự loại khỏi và di chuyển tới tim và phổi), chứng tăng lipid (mức chất béo trong máu dư thừa, như LDL), huyết áp cao, bệnh động mạch vành, xơ vữa

động mạch, bệnh thiếu máu cục bộ, phình động mạch chủ bụng, chứng vữa động mạch cảnh và chứng vữa động mạch vùng xương chậu, đùi/thận, suy tim, khiếm khuyết nhịp tim, bệnh cứng động mạch, đau tim và đột quy. Đau tim và đột quy thường là các biến cố cấp tính và chủ yếu gây ra bởi sự tắc nghẽn mà ngăn máu chảy tới tim hoặc não. Lí do phổ biến nhất cho điều này là sự tích tụ của chất béo đặt trong thành trong của mạch máu cung cấp cho tim hoặc não. Đột quy có thể còn do sự chảy máu ở mạch máu trong não hoặc từ các cục máu đông.

Cụ thể, trong ngữ cảnh của sáng chế, colchixin có thể được sử dụng để ngăn chặn viêm màng ngoài tim cấp tính, viêm màng ngoài tim tái phát, viêm màng ngoài tim tái phát ở người bệnh với bệnh sử về viêm màng ngoài tim, hội chứng sau xẻ màng ngoài tim (PPS), PPS ở người bệnh trải qua phẫu thuật tim, và các biến cố tim mạch ở người bệnh với bệnh mạch vành ổn định (ở tim) (các biến cố tim mạch có thể là các biến cố tim mạch cấp tính).

Viêm màng ngoài tim là bệnh viêm liên quan tới màng ngoài của tim, túi cơ đàn hồi hai vách mỏng, bao quanh tim. Do viêm, dẫn đến kích thích và sưng màng ngoài của tim. Điều này làm cho túi cơ cọ xát vào tim gây ra đau ngực, triệu chứng phổ biến nhất của chứng viêm màng ngoài tim. Viêm màng ngoài tim là dạng phổ biến nhất đối với rối loạn viêm của tim, mặc dù rất hiếm trên cơ sở tập hợp. Viêm màng ngoài tim rất không đồng nhất về nguồn gốc, biểu hiện lâm sàng và giai đoạn của triệu chứng của nó. Nó có thể hoặc xảy ra dưới dạng các vấn đề lâm sàng độc lập hoặc dưới dạng biểu hiện bệnh toàn thân. Trong hầu hết các trường hợp (90%), viêm màng ngoài tim là nguyên nhân tự phát (tự nhiên, không rõ) nhưng có thể còn xảy ra thứ cấp tới lây nhiễm toàn thân, chứng nhồi máu cơ tim cấp tính hoặc bệnh tự miễn. Hội chứng sau xẻ màng ngoài tim (PPS) có thể là biến chứng khó chịu sau phẫu thuật tim xảy ra vài ngày đến vài tuần sau phẫu thuật. Tỷ lệ mắc dự đoán của hội chứng này có phạm vi tương đối rộng từ 10 đến 40% người bệnh trải qua phẫu thuật tim (Prince và Cunhe, 1997, *Heart Lung*, 26:165).

Các ví dụ không giới hạn về các biến cố tim mạch (cấp tính) là tổn thương ở thành động mạch xơ vữa, hội chứng mạch vành cấp tính, tim ngừng đập ngoài bệnh viện, hoặc đột quy do thiếu máu cục bộ không xuất phát từ tim. Các biến cố khác

nữa được mô tả, ví dụ, trong Robbins và Cotran, Pathologic Basis of Disease, Eighth Edition, Saunders Elsevier.

Theo một phương án, chế phẩm colchixin theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm khác với các bệnh được nhắc tới ở trên. Theo một phương án, bệnh viêm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh gút, sốt Địa Trung Hải có tính gia đình, bệnh Behcet, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác và bệnh Alzheimer.

Người bệnh/đối tượng mắc bệnh được mô tả ở trên và/hoặc thích hợp để điều trị với colchixin theo sáng chế có thể được chẩn đoán bằng các quy trình truyền thống và/hoặc thông thường. Người có hiểu biết biết rõ về chúng. Chẩn đoán còn được mô tả, ví dụ, trong Robbins và Cotran, Pathologic Basis of Disease, Eighth Edition, Saunders Elsevier.

Theo một phương án, chế phẩm colchixin được nêu trong bản mô tả là hữu dụng để điều trị bệnh tim mạch và/hoặc chứng rối loạn viêm khác nhau. Theo một số phương án, điều trị bệnh tim mạch và/hoặc rối loạn viêm được dự định bao gồm khắc phục, tiến triển, cải thiện, giảm bớt tính nghiêm trọng, hoặc giảm thời gian mắc bệnh, của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng, hoặc thông số hoặc triệu chứng bất kỳ của chúng. Theo một phương án theo sáng chế, thuật ngữ “rối loạn”, “bệnh”, hoặc “tình trạng bệnh” được hiểu là bệnh tim mạch và/hoặc rối loạn viêm như được mô tả ở trên. Trong ngữ cảnh của sáng chế, “sự cải thiện” chỉ, không giới hạn ở, tác dụng có lợi quan sát được bất kỳ.

Theo sáng chế, chế phẩm colchixin trong bản mô tả có thể được sử dụng để thúc đẩy phản ứng trị liệu tích cực đối với bệnh tim mạch và/hoặc rối loạn viêm. “Phản ứng trị liệu tích cực” đối với bệnh tim mạch và/hoặc rối loạn viêm được dự định bao gồm sự cải thiện ở bệnh có thể được ghi nhận bởi, ví dụ, sự khởi phát bị trì hoãn của triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc tình trạng, giảm tính nghiêm trọng của một số hoặc tất cả triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc tình trạng, sự tiến triển chậm hơn của bệnh hoặc tình trạng, sự cải thiện sức khỏe tổng quát hoặc sự khỏe mạnh của đối tượng, hoặc bởi các thông số khác được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực này mà là đặc hiệu cho bệnh cụ thể.

Theo phương án khác, chế phẩm colchixin được nêu trong bản mô tả là hữu dụng để ngăn ngừa các bệnh tim mạch và/hoặc các chứng rối loạn viêm khác nhau. Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “ngăn ngừa” được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực này. Ví dụ, người bệnh/đối tượng bị nghi ngờ là dễ bị mắc rối loạn hoặc bệnh được nêu trong bản mô tả có thể, cụ thể, có lợi từ việc ngăn ngừa rối loạn hoặc bệnh. Đối tượng/người bệnh có thể miễn cảm hoặc có xu hướng mắc rối loạn hoặc bệnh, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xu hướng di truyền. Xu hướng này có thể được xác định bởi các thử nghiệm tiêu chuẩn, sử dụng, ví dụ, chỉ thị di truyền hoặc dấu hiệu kiểu hình. Cần hiểu rằng rối loạn hoặc bệnh để được ngăn ngừa theo sáng chế chưa được chẩn đoán hoặc không thể chẩn đoán được ở người bệnh/đối tượng (ví dụ, người bệnh/đối tượng không thể hiện triệu chứng lâm sàng hoặc bệnh lý bất kỳ). Do đó, thuật ngữ “ngăn ngừa” bao gồm sử dụng hợp chất theo sáng chế trước khi triệu chứng lâm sàng và/hoặc bệnh lý bất kỳ được chẩn đoán hoặc được xác định hoặc có thể được chẩn đoán hoặc được xác định bởi bác sĩ. Ngăn ngừa bao gồm, không có giới hạn, để tránh bệnh hoặc tình trạng xảy ra ở người bệnh và/hoặc đối tượng mà có thể dễ mắc bệnh nhưng chưa trải qua hoặc biểu hiện triệu chứng của bệnh (điều trị dự phòng).

Colchixin theo sáng chế có thể còn được sử dụng kết hợp với liệu pháp thông thường với bệnh bất kỳ trong số các bệnh được bộc lộ trong bản mô tả này. Các liệu pháp thông thường này được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực này và người có hiểu biết các liệu pháp bất kỳ này. Colchixin được nêu trong bản mô tả có thể còn được sử dụng kết hợp với statin tương thích với colchixin. Nói chung, các ví dụ không giới hạn về statin là atorvastatin (Lipitor[®], Torvast[®]), fluvastatin (Lescol[®]), lovastatin (Mevacor[®], Altacor[®], Altoprev[®]), pitavastatin (Livalo[®], Pitava[®]), pravastatin (Pravachol[®], Selektine[®], Lipostat[®]), rosuvastatin (Crestor[®]) và simvastatin (Zocor[®], Lipex[®]). Liên quan đến sáng chế, statin tương thích với colchixin được sử dụng. Tốt hơn là, trong ngữ cảnh của sáng chế, sự kết hợp của chế phẩm theo sáng chế với statin tương thích với colchixin được hoàn thành với liên kết với bệnh tim mạch vành ổn định. Các statin này tốt hơn là các statin mà, do bản chất của cơ chế tác động, sự chuyển hóa và/hoặc sự thanh thải của chúng, không,

hoặc chỉ với mức nhỏ, can thiệp vào cơ chế tác động, sự chuyển hóa và/hoặc sự thanh thải của colchixin và do đó làm giảm nguy cơ, tính nghiêm trọng và/hoặc tỷ lệ mắc bệnh của các biến cố nghiêm trọng liên quan tới thuốc khi kết hợp với colchixin.

Theo một phương án, sử dụng colchixin trong hỗn hợp cố định (trong cùng một dược phẩm) hoặc không cố định (dược phẩm khác). “Hỗn hợp cố định” được hiểu nghĩa là hỗn hợp có các hoạt chất được kết hợp ở liều lượng cố định trong cùng một chất dẫn thuốc (công thức đơn) phân phối chúng cùng với nhau tới điểm áp dụng. Hỗn hợp cố định có thể nghĩa là, ví dụ, trong một viên nén, dung dịch, kem, viên nang, gel, thuốc mỡ, thuốc cao, miếng dán, thuốc đạn hoặc hệ thống phân phối qua da. “Hỗn hợp không cố định” như được sử dụng trong bản mô tả được hiểu nghĩa là các hoạt chất/các thành phần là trong nhiều hơn một chất dẫn thuốc (ví dụ viên nén, dung dịch, kem, viên nang, gel, thuốc mỡ, thuốc cao, miếng dán, thuốc đạn hoặc hệ thống phân phối qua da). Mỗi chất dẫn thuốc có thể chứa dược phẩm hoặc thành phần hoạt tính mong muốn. Ví dụ, hỗn hợp không cố định được ưu tiên được nêu trong bản mô tả nghĩa là một chất dẫn thuốc chứa colchixin, được nêu trong bản mô tả, và chất dẫn thuốc khác chứa statin tương thích với colchixin, được nêu trong bản mô tả. Các ví dụ về colchixin được nêu trong bản mô tả trong hỗn hợp cố định hoặc hỗn hợp không cố định bao hàm colchixin kết hợp với một hoặc nhiều statin tương thích với colchixin được chọn từ nhóm bao gồm atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin và pravastatin. Cụ thể là, colchixin được nêu trong bản mô tả trong hỗn hợp cố định hoặc hỗn hợp không cố định được hiểu nghĩa là colchixin kết hợp với atorvastatin. Cụ thể là, colchixin được nêu trong bản mô tả trong hỗn hợp cố định hoặc hỗn hợp không cố định được hiểu nghĩa là colchixin kết hợp với rosuvastatin. Cụ thể là, colchixin được nêu trong bản mô tả trong hỗn hợp cố định hoặc hỗn hợp không cố định được hiểu nghĩa là colchixin kết hợp với simvastatin. Cụ thể là, colchixin được nêu trong bản mô tả trong hỗn hợp cố định hoặc hỗn hợp không cố định được hiểu nghĩa là colchixin kết hợp với pravastatin.

Theo một số phương án, colchixin được nêu trong bản mô tả có thể được sử dụng kết hợp với statin và chất khác, như ezetimib/simvastatin. Colchixin được nêu

trong bản mô tả có thể được sử dụng kết hợp với thuốc khác, ví dụ, được sử dụng trong y học và được biết đến với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực (ví dụ kháng sinh, NSAID (thuốc chống viêm không phải dạng steroid), corticosteroid).

VI. Phương pháp sử dụng

Phương pháp sản xuất và sử dụng chế phẩm colchixin theo sáng chế cho đối tượng có nhu cầu được biết đến rộng rãi bởi hoặc được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan. Đường dùng chế phẩm colchixin có thể, ví dụ, qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách hít vào hoặc khu trú. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa như được sử dụng trong bản mô tả bao gồm, ví dụ, dùng qua đường trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, trong cơ, dưới da, qua trực tràng, hoặc trong âm đạo.

Colchixin khi được sử dụng làm chế phẩm trong ngữ cảnh của sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều chất mang được dùng và do đó có thể được điều chế dưới dạng chế phẩm khu trú, để nó được dùng. Chất mang được dùng có thể bao gồm nước muối, nước vô trùng, chất lỏng kéo dài, dung dịch nước muối đậm, dung dịch dextroza, dung dịch malto dextrin, glyxerol, etanol và hỗn hợp của một hoặc nhiều chất đó, và còn có thể chứa tá dược như chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất chống vi khuẩn hoặc chất tương tự, nếu cần. Hơn nữa, chất pha loãng, chất phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và chất bôi trơn có thể được bổ sung khi sản xuất chế phẩm theo sáng chế, ví dụ, ở dạng chế phẩm dùng kh trú như thuốc mỡ, thuốc xức ngoài da, kem, gel, nhũ tương dùng qua da, huyền phù dùng qua da, miếng dán hoặc dạng phun.

Ví dụ không giới hạn về cách dùng hợp chất và hoặc chế phẩm theo sáng chế bao gồm viên nén được bao và không được bao, viên nang gelatin mềm, viên nang gelatin cứng, viên thuốc hình thoi, viên ngậm, dung dịch, nhũ tương, huyền phù, si-rô, cồn ngọt, bột và hạt để hoàn nguyên, bột và hạt phân tán, gôm y tế, viên nén để nhai và viên nén dạng sủi. Chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dược phẩm bất kỳ dùng qua đường miệng (ví dụ, dạng rắn, bán rắn, dạng lỏng), dùng qua da (ví dụ, miếng dán da), dùng dưới lưỡi, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, tiêm), dùng đường mắt (ví dụ, thuốc nhỏ mắt, gel hoặc thuốc mỡ) hoặc qua trực tràng (ví dụ,

thuốc đạn). Theo một phương án, chế phẩm được bào chế chế phẩm viên nén, viên nang, thuốc đạn, miếng dán da hoặc dưới lưỡi.

Dược phẩm được sử dụng theo sáng chế chứa chất mang dược dụng, bao gồm, ví dụ, chất trao đổi ion, alumin, nhôm stearat, lexitin, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit một phần của axit béo bão hòa của thực vật, nước, muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silic dioxit dạng keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, chất gốc xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol, và mỡ lỏng cừu.

Dược phẩm nhất định được sử dụng trong sáng chế có thể được dùng qua đường miệng ở dạng liều lượng có thể chấp nhận được bao gồm, ví dụ, viên nang, viên nén, huyền phù hoặc dung dịch chứa nước. Dược phẩm nhất định còn có thể được dùng bằng dạng phun khí dung hoặc hít qua mũi. Chế phẩm này có thể được sản xuất dưới dạng dung dịch trong nước muối, sử dụng rượu benzylic hoặc chất bảo quản thích hợp khác, chất kích thích hấp thụ để tăng cường độ sinh khả dụng, và/hoặc các chất hòa tan hoặc phân tán thông thường khác.

Lượng chế phẩm colchixin để được kết hợp với vật liệu chất mang để sản xuất dạng liều lượng đơn sẽ khác nhau phụ thuộc vào vật chủ được điều trị và phương thức dùng cụ thể. Chế phẩm có thể được dùng dưới dạng liều đơn, liều đa hoặc trong khoảng thời gian truyền được thiết đặt. Phác đồ liều lượng còn có thể được điều chỉnh để cung cấp đáp ứng mong muốn tối ưu (ví dụ, đáp ứng trị liệu hoặc phòng bệnh).

Trong một số trường hợp, chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa. Chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch, huyền phù, và nhũ tương vô trùng chứa nước hoặc không chứa nước. Các ví dụ về dung môi không chứa nước là propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu ô liu, và este hữu cơ tiêm được như etyl oleat. Chất mang chứa nước bao gồm, ví dụ, nước, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù dạng rượu/nước, bao gồm môi trường nước muối và dung dịch đệm. Trong đối tượng sáng chế, chất mang dược dụng chứa,

nhưng không giới hạn ở, từ 0,01 đến 0,1 M và tốt hơn là 0,05 M dung dịch đệm phosphat hoặc 0,8% nước muối. Chất dẫn thuốc dùng ngoài đường tiêu hóa phổ biến khác bao gồm dung dịch natri phosphat, dextroza Ringer, dextroza và natri clorua, Ringer lactat hóa, hoặc dầu cố định. Chất dẫn thuốc trong tĩnh mạch bao gồm chất làm đầy dạng chất lỏng và dinh dưỡng, chất làm đầy dạng điện phân, như các chất gốc dextroza Ringer, và các chất tương tự. Chất bảo quản và tá dược khác cũng có thể có mặt như, ví dụ, chất kháng vi sinh vật, chất chống oxy hóa, chất chelat hóa, và khí trơ và các chất tương tự.

Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể là liều đơn nhanh, truyền hoặc nạp liều nhanh với liều duy trì sau đó. Các chế phẩm này có thể được dùng trong khoảng thời gian cố định cụ thể hoặc thay đổi, ví dụ, một lần mỗi ngày, hoặc ở dạng "khi cần".

Chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng ở phạm vi liều lượng khác nhau phụ thuộc vào cân nặng, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe, chế độ ăn của người bệnh, thời gian dùng, phương pháp dùng, tốc độ bài tiết và tính nghiêm trọng của bệnh. Hợp chất theo sáng chế như chính hợp chất đó trong cách sử dụng của chúng là chất mang tính dược hoặc làm dược phẩm có thể được dùng cho người bệnh và/hoặc đối tượng với liều thích hợp. Phác đồ liều lượng sẽ được xác định bởi bác sĩ và các nhân tố lâm sàng. Như được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực y học, liều lượng cho mỗi người bệnh phụ thuộc vào nhiều nhân tố, bao gồm kích thước của người bệnh, diện tích bề mặt cơ thể, tuổi, hợp chất cụ thể được dùng, giới tính, thời gian và đường dùng, sức khỏe chung, và thuốc khác được dùng cùng lúc. Thông thường, phác đồ dùng thường xuyên của dược phẩm trong bản mô tả nêu ra nên được, ví dụ, trong phạm vi như được mô tả ở dưới. Tiến trình có thể được theo dõi bằng đánh giá định kỳ.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng với liều đơn hoặc với 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 liều, nếu muốn. Chế phẩm có thể được dùng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 lần mỗi ngày. Tốt hơn là, colchixin theo sáng chế được dùng một lần mỗi ngày. Tốt hơn nữa là, colchixin theo sáng chế được dùng một lần mỗi ngày ở dạng liều đơn.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng thường xuyên trong khoảng thời gian dài. Theo một phương án, chế phẩm có thể được dùng thường xuyên trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều năm. Theo phương án khác, chế phẩm có thể được dùng thường xuyên trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 hoặc nhiều tháng. Theo phương án khác, chế phẩm có thể được dùng thường xuyên trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc nhiều tuần. Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “thường xuyên” dùng để chỉ việc dùng chế phẩm số lần thường xuyên hoặc ngắt quãng trong một khoảng thời gian. Ví dụ, chế phẩm có thể được dùng cho người bệnh một lần mỗi ngày trong 3 năm. Theo phương án khác, chế phẩm có thể được dùng cho người bệnh một lần mỗi ngày trong 5 năm. Cần thấy rằng tần suất dùng có thể khác nhau dựa trên nhiều nhân tố, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tính nghiêm trọng của bệnh, sức khỏe tổng quát của người bệnh, thuốc bổ sung bất kỳ mà người bệnh đang dùng, và điều trị có phải là phòng bệnh hay không. Cũng cần thấy rằng tần suất dùng có thể được điều chỉnh ở điểm bất kỳ.

Lượng/nồng độ/liều của chế phẩm theo sáng chế có thể nằm trong khoảng 0,1mg và 5,0mg, 0,1mg và 2,0mg, 0,1mg đến 1,5mg, 0,1mg đến 1,0mg, 0,1mg đến 0,75mg, 0,1mg đến 0,5mg, 0,25mg đến 5,0mg, 0,25mg đến 2,0mg, 0,25mg đến 1,5mg, 0,25mg đến 1,0mg, 0,25mg đến 0,75mg hoặc 0,25mg đến 0,5mg. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế được dùng với liều hằng ngày colchixin nằm trong phạm vi khoảng 0,1mg và khoảng 0,75mg hoặc nằm trong phạm vi khoảng 0,1mg và khoảng 0,5mg. Theo phương án khác, chế phẩm theo sáng chế được dùng với liều hằng ngày colchixin nằm trong phạm vi khoảng 0,25mg đến khoảng 0,75mg hoặc nằm trong phạm vi khoảng 0,25mg đến khoảng 0,5mg. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế được dùng với liều hằng ngày khoảng 0,5mg colchixin.

Theo phương án được ưu tiên, lượng/nồng độ colchixin như được sử dụng trong bản mô tả có thể được dùng vào ngày dùng đầu tiên với liều (nồng độ/lượng) cao hơn so với việc dùng colchixin ở các ngày dùng tiếp theo (dùng duy trì/liều dùng duy trì). Nói cách khác liều giảm đi này (liều duy trì) có thể bắt đầu sau 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 ngày của lần dùng liều cao hơn đầu tiên. Trong trường hợp quá trình điều trị là quá trình bất kỳ như được mô tả ở trên, liều/lượng/nồng độ colchixin cao

hơn (ví dụ ở ngày dùng đầu tiên) có thể là bất kỳ như được mô tả ở trên, với điều kiện liều duy trì (liều/lượng/nồng độ colchixin vào các ngày sau ngày liều/lượng/nồng độ cao hơn) là thấp hơn liều/lượng/nồng độ colchixin ban đầu (ví dụ vào ngày dùng đầu tiên). Tốt hơn là, chế phẩm theo sáng chế được dùng với liều colchixin nằm trong phạm vi khoảng 1,0 mg đến khoảng 2,0 mg vào ngày dùng đầu tiên (tốt hơn là dưới dạng liều đơn) và liều colchixin duy trì vào các ngày dùng tiếp theo là nằm trong phạm vi khoảng 0,5 mg đến khoảng 1,0 mg.

Để phù hợp với phạm vi của sáng chế, chế phẩm colchixin theo sáng chế có thể được dùng cho người hoặc động vật khác theo phương pháp điều trị nêu trên với lượng đủ để tạo ra tác dụng điều trị bệnh. Chế phẩm colchixin có thể được dùng cho người hoặc động vật khác với dạng liều lượng thông thường được tạo ra bằng cách kết hợp chế phẩm colchixin theo sáng chế với chất mang được dụng hoặc chất pha loãng thông thường theo các kỹ thuật được biết đến. Nó sẽ được công nhận bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này rằng dạng và tính chất của chất mang hoặc chất pha loãng được dụng được quyết định bởi lượng hoạt chất được kết hợp với nó, đường dùng và các thay đổi được biết đến rộng rãi khác.

Thuật ngữ "liều hoặc lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" hoặc "lượng hữu hiệu" là chỉ lượng chế phẩm colchixin mà khi được dùng đem lại đáp ứng trị liệu tích cực đối với điều trị người bệnh mang bệnh đang được điều trị, ví dụ, sự cải thiện bệnh có thể được ghi nhận bởi, ví dụ, sự khởi phát bị trì hoãn của triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc tình trạng, sự giảm đi tính nghiêm trọng của một số hoặc tất cả triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc tình trạng, tiến triển chậm hơn của bệnh hoặc tình trạng, sự cải thiện về sức khỏe tổng quát hoặc sự khỏe mạnh của đối tượng, hoặc bởi các thông số khác được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực này mà là đặc hiệu cho bệnh cụ thể.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm colchixin để sử dụng để điều trị bệnh tim mạch và/hoặc rối loạn viêm cho đối tượng, trong đó được phẩm được sử dụng cho đối tượng đã được điều trị sơ bộ hoặc đang được điều trị đồng thời với ít nhất một liệu pháp khác. Thuật ngữ "được điều trị sơ bộ" hoặc "điều trị sơ bộ" để chỉ đối tượng được nhận một hoặc nhiều liệu pháp khác trước khi nhận được phẩm chứa chế phẩm colchixin. "Được điều trị sơ bộ" hoặc "điều trị sơ bộ" bao gồm đối tượng đã được điều

trị với ít nhất một liệu pháp khác trong vòng 2 năm, trong vòng 18 tháng, trong vòng 1 năm, trong vòng 6 tháng, trong vòng 2 tháng, trong vòng 6 tuần, trong vòng 1 tháng, trong vòng 4 tuần, trong vòng 3 tuần, trong vòng 2 tuần, trong vòng 1 tuần, trong vòng 6 ngày, trong vòng 5 ngày, trong vòng 4 ngày, trong vòng 3 ngày, trong vòng 2 ngày, hoặc thậm chí trong vòng 1 ngày trước khi bắt đầu điều trị với được phẩm chứa chế phẩm colchixin. Thuật ngữ "cùng lúc" hoặc "đồng thời" là để chỉ đối tượng được nhận một hoặc nhiều liệu pháp khác trong khi cùng lúc nhận được phẩm chứa chế phẩm colchixin. Không cần thiết rằng đối tượng là đối tượng đáp ứng với điều trị sơ bộ bằng liệu pháp hoặc các liệu pháp trước đây hoặc đối tượng đáp ứng với liệu pháp hoặc các liệu pháp đồng thời. Do đó, đối tượng nhận được phẩm chứa chế phẩm colchixin có thể đáp ứng, hoặc có thể không đáp ứng, với điều trị sơ bộ bằng liệu pháp trước đó, hoặc với một hoặc nhiều liệu pháp trước đó mà điều trị sơ bộ bao gồm nhiều liệu pháp.

Tất cả các tài liệu được viện dẫn ở trên, cũng như tất cả các tài liệu được viện dẫn trong bản mô tả, được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng.

Mặc dù sáng chế được giải thích và được mô tả cụ thể ở trên, giải thích và mô tả đó được coi là lấy làm ví dụ hoặc minh họa và không bị giới hạn. Các thay đổi và cải biến được hiểu rằng có thể được tạo ra bởi người có hiểu biết trung bình trong phạm vi và nội dung của yêu cầu bảo hộ sau. Cụ thể, sáng chế bao hàm các phương án khác với sự kết hợp bất kỳ các dấu hiệu từ các phương án khác nhau được mô tả ở trên và ở dưới.

Sáng chế được mô tả hơn nữa bởi các ví dụ minh họa không giới hạn sau mà mang lại sự hiểu tốt hơn sáng chế và nhiều ưu điểm của nó. Các ví dụ sau được gồm để giải thích các phương án được ưu tiên của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này cần hiểu rằng các kỹ thuật được bộc lộ trong các ví dụ sau thể hiện các kỹ thuật được sử dụng trong sáng chế để hoạt động tốt trong thực hành theo sáng chế, và do đó có thể được coi là cấu thành các chế độ được ưu tiên cho thực hành. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này nên, trong phạm vi sáng chế này, hiểu rằng rằng nhiều thay đổi có thể được tạo ra trong các phương án cụ thể

được bộc lộ và vẫn thu được kết quả tương tự hoặc giống mà không tách rời khỏi nội dung và phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Viên nén colchixin giải phóng kéo dài

Ví dụ này minh họa viên nén colchixin giải phóng kéo dài. Viên nén này sử dụng các thành phần và nồng độ được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Thành phần	mg/viên nén	% Viên nén	Chức năng
Colchixin	0,500	0,5	Hoạt chất dược phẩm (API)
Lactosa monohydrat	59,00	59,0	Chất độn
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ	7,50	7,5	Chất độn
Hypromelosa 6mPa*s	1,000	1,0	Chất kết dính
Nước tinh khiết ¹	vừa đủ	vừa đủ	Chất pha loãng đối với API và chất kết dính
Lactosa monohydrat	10,00	10,00	Chất độn
Retalac (Hợp chất gồm Lactosa monohydrat và Hypromelosa 4000mPa*s 50/50 % khối lượng)	20,00	20,00	Chất làm chậm
Bột talc	1,00	1,0	Chất trượt
Axit stearic 50	1,00	1,0	Chất bôi trơn
Tổng khối lượng viên nén [mg]:	100,00		¹ được loại bỏ trong quy trình

Các nồng độ nêu trên có thể được biến đổi để thay đổi một số tính chất của chế phẩm, ví dụ, profin hòa tan. Bảng 2 thể hiện khoảng của mỗi thành phần.

Thành phần	Khoảng	Chức năng
Colchixin	0,5-0,75	Hoạt chất dược phẩm (API)
Lactosa monohydrat	10-80	Chất độn

Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ	5-50	Chất độn
Hypromelosa 6mPa*s	1-30	Chất kết dính
Nước tinh khiết ¹	vừa đủ	Chất pha loãng đối với API và chất kết dính
Lactosa monohydrat	10-30	Chất độn
Retalac (Hợp chất gồm Lactosa monohydrat và Hypromelosa 4000mPa*s 50/50 % khối lượng)	5-40	Chất làm chậm
Bột talc	0,5-5	Chất trượt
Axit stearic 50	0,5-5	Chất bôi trơn
Tổng khối lượng viên nén[mg]:		¹ được loại bỏ trong quy trình

Ví dụ 2: Phương pháp sản xuất viên nén colchixin giải phóng kéo dài

Các thành phần nêu trên được sử dụng để sản xuất viên nén theo các bước sau:

Tạo viên: Bước tạo viên được thực hiện trong máy trộn Kenwood. Colchixin và Hypromelosa 6Mpa*s trước tiên được cân và hòa tan riêng rẽ trong nước tinh khiết. Dung dịch chứa hypromelosa 6Mpa*s được rót vào trong máy trộn chứa lactosa trong 1,5 phút sau đó trộn trong 3 phút. Tiếp theo, phun colchixin hòa tan với chất độn (ví dụ, lactosa monohydrat) đồng thời trộn liên tục trong khoảng thời gian 15 phút. Các bước này được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng. Viên ướt được đi qua sàng tay 1,0mm. Sau đó, làm khô trong lò (Haeraeus) ở 45°C trong 26 giờ để hàm lượng nước còn lại 0,53 %, và đi qua sàng lắc 0,8mm (Erweka AR 400). Kiểm tra các thông số mật độ (Engelmann). Mật độ khối 0,53g/ml, mật độ khối nén 0,67 g/ml, tỷ lệ Hausner 1,26. Lưu biến học: Thời gian chảy 4 giây; Góc bờ dốc 23,8 °.

Trộn đều: Sau quy trình tạo viên, trộn viên này với chất độn (ví dụ, lactosa monohydrat), chất làm chậm (ví dụ, Retalac), và các tá dược khác (ví dụ, chất tăng cường chảy, chất trượt và/hoặc chất bôi trơn) để hỗ trợ quy trình nén viên nén. Nhằm mục đích này, các thành phần này được đặt thủ công qua sàng 0,8 mm và trộn với viên nén trong máy trộn lập phương (Erweka) trong 10 phút. Theo một phương án,

chất trượt được sử dụng có thể là bột talc. Theo một phương án khác, chất bôi trơn được sử dụng có thể là axit stearic. Sau đó, viên này được trộn đều bằng máy trộn thích hợp.

Nén viên nén: Để tạo thành viên nén, cần có lực nén. Lực nén cơ học sẽ xác định tính chất vật lý của viên nén, đặc biệt là độ bền nghiền nát (độ bền nén) của viên nén thu được. Độ bền cơ học tương tác với độ phồng ban đầu của viên nén và tốc độ pha loãng của lõi viên nén. Tác động này đã được biết rõ trong lĩnh vực và có thể được điều chỉnh và kiểm soát trong suốt vòng đời của sản phẩm.

Thực hiện tạo viên nén trên máy dập viên Korsch (EK 0) với công cụ tạo viên nén tròn, hai mặt lõm, đường kính 6mm. Độ cứng trung bình của viên nén là xấp xỉ 100N +/- 15 N. Viên nén có khối lượng khoảng 100mg, độ vỡ là không đo được. Độ bền vỡ và độ cứng được đo bằng Erweka Multicheck. Độ vỡ được đo bằng máy đo độ vỡ Erweka và cân phân tích Mettler. Đo kích thước bằng thước cặp Mitutoyo.

Ví dụ 3: Đo profin hòa tan của chế phẩm colchixin giải phóng kéo dài

Độ hòa tan của chế phẩm giải phóng kéo dài chứa colchixin được đo ở các thời điểm khác nhau. Chế phẩm được hòa tan trong 500ml nước ở 37°C và được khuấy liên tục trong khoảng thời gian 6 giờ. Mẫu được rút ra ở một số thời điểm để nghiên cứu động học của quá trình hòa tan được chất trong hệ thống chất nền ưa nước. Hàm lượng colchixin trong mẫu được phân tích bằng cách sử dụng phép phân tích HPLC.

Một số mẻ được thí nghiệm để xác định profin hòa tan tối ưu cho chế phẩm giải phóng kéo dài. Việc giải phóng có thể được thay đổi bằng cả nồng độ hypromeloza hoặc bằng cách sử dụng mức độ nhớt khác nhau của hypromeloza (ví dụ 1000mPa hoặc 10000mPa). Trong mẻ được thí nghiệm dưới đây, mức độ nhớt được duy trì không đổi, tuy nhiên, nồng độ hypromeloza 4000mPa trong viên nén được thay đổi.

Bảng 3 dưới đây tóm tắt một số chế phẩm được thí nghiệm.

Tên nguyên liệu	Khối lượng [%]	Khối lượng cho mỗi viên nén [mg]	Mỗi mẻ [g]	-0,5 %	+0,5%
-----------------	----------------	----------------------------------	------------	--------	-------

<i>Tạo viên nhờ hơi nước (stem granulate): (thông thường để trộn 3 Viên nén)</i>					
PE Colchixin	0,500	0,500	7,50	7,46	7,54
Lactosa monohydrat EP	59,000	59,000	885,00	880,6	889,4
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ USP	7,500	7,500	112,50	111,94	113,06
FB Hypromelosa 6mPa*s EP/JP/USP	1,000	1,000	15,00	14,93	15,08
Nước tinh khiết * cho Colchixin	0,000	4,000	60,00	59,70	60,30
Nước tinh khiết * cho Hypromelosa	0,000	8,300	124,50	123,88	125,1
<i>Mê 1: Trộn tạo viên nén Retalac 10% (độ bền nén = 100N):</i>					
Lactosa monohydrat EP (Chất độn bổ sung 100mg cho mỗi viên nén)	20,000	20,000	80,0	79,6	80,4
PE Retalac (50% Lactosa / 50% Hypromelosa 4000mPas)	10,000	10,000	40,00	39,8	40,2
Bột talc EP/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Axit stearic 50 EP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
<i>Tổng khối lượng viên nén:</i>	100,000	100,000			
<i>Mê 2: Trộn tạo viên nén Retalac 15% (độ bền nén = 100N):</i>					
Lactosa monohydrat EP (Chất độn bổ sung 100mg mỗi viên nén)	15,000	15,000	60,00	59,7	60,3
PE Retalac (Lactosa 50%/ Hypromelosa 50% 4000mPas)	15,000	15,000	60,00	59,7	60,3
Bột talc EP/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Axit stearic 50 EP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
<i>Tổng khối lượng viên nén:</i>	100,000	100,000			
<i>Mê 3: Trộn tạo viên nén Retalac 20% (độ bền nén = 100N):</i>					
Lactosa monohydrat EP (Chất độn bổ sung 100mg mỗi viên nén)	10,000	10,000	40,00	79,6	80,4
PE Retalac (50% Lactosa/ 50% Hypromelosa 4000mPas)	20,000	20,000	80,00	79,6	80,4
Bột talc EP/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Axit stearic 50 EP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02

<i>Tổng khối lượng viên nén:</i>	100,000	100,000			
<i>Mê 4: Trộn tạo viên nén Retalac 30% (độ bền nén = 50N và 130N):</i>					
Lactosa monohydrat EP (Chất độn bổ sung 100mg mỗi viên nén)	0,000	0,000	00,00	0,0	0,0
PE Retalac (50% Lactosa/ 50% Hypromelosa 4000mPas)	30,000	30,000	120,00	119,40	120,60
Bột talc EP/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Axit stearic 50 EP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
<i>Tổng khối lượng viên nén:</i>	100,000	100,000			
<i>Mê 5: Trộn tạo viên nén Retalac 0% (độ bền nén = 100N):</i>					
Lactosa monohydrat EP (Chất độn bổ sung 100mg mỗi viên nén)	30,000	30,000	120,00	119,40	120,60
PE Retalac (50% Lactosa/ 50% Hypromelosa 4000mPas)	0,000	00,000	00,00	0,0	0,0
Bột talc EP/JP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
Axit stearic 50 EP	1,000	1,000	4,00	3,98	4,02
<i>Tổng khối lượng viên nén:</i>	100,000	100,000			

Profin hòa tan của một số mê được nêu trong các bảng từ bảng 4 đến bảng 6 và các hình vẽ từ FIG. 1 đến FIG. 4. Cụ thể, profin hòa tan đối với Mê 1-3 được tổng hợp trong Bảng 4 và FIG. 1. Profin cho Mê 1 cho thấy giải phóng xấp xỉ 92% trong khoảng 30 phút, sau đó giải phóng ổn định. Hòa tan hoàn toàn xảy ra sau 2 giờ. Mê 2 cho thấy giải phóng xấp xỉ 83% trong khoảng 30 phút, sau đó giải phóng ổn định. Hòa tan hoàn toàn xảy ra sau 2 giờ. Mê 3 thể hiện giải phóng xấp xỉ 74% trong khoảng 30 phút, sau đó giải phóng hoàn toàn. Hòa tan hoàn toàn xảy ra sau 2 giờ.

Bảng 4		Giờ	Giờ	Giờ	Giờ	Giờ
Nồng độ chất làm chậm	Mẫu	0	0,5	1	2	4
Retalac 10%	1.		90,6	98,1	99,1	98,9
	2.		93,7	97,6	97,5	97,6
	3.		98,6	99,3	99,5	99,8
	4.		93,7	97,5	98,1	98,2
	5.		89,9	93,7	93,7	93,8
	6.		89,6	97,2	97,5	97,6
	Trung bình	0	92,7	97,2	97,6	97,7

Retalac 15%	1.		75,1	89,2	95,9	96,0
	2.		74,5	91,3	95,0	94,9
	3.		85,7	99,1	100,3	100,2
	4.		86,9	98,2	100,1	99,3
	5.		84,7	93,9	94,6	94,3
	6.		90,7	96,0	95,7	96,1
	Trung bình	0	82,9	94,6	96,9	96,8
Retalac 20%	1.		68,1	87,7	97,8	97,8
	2.		62,0	83,2	95,2	96,3
	3.		85,4	95,2	98,2	98,3
	4.		76,6	94,7	97,2	96,9
	5.		71,8	94,5	103,5	103,1
	6.		80,6	95,4	99,0	98,9
	Trung bình	0	74,1	91,8	98,5	98,6

Profin hòa tan của Mẻ 4 được tổng hợp trong bảng 5 và FIG. 2. Mẻ 4A thể hiện sự giải phóng xấp xỉ 30% trong khoảng 30 phút, sau đó giải phóng ổn định. Hòa tan hoàn toàn xảy ra sau 6 giờ. Mẻ 4B thể hiện sự giải phóng 23% trong khoảng 30 phút, sau đó giải phóng ổn định. Hòa tan hoàn toàn xảy ra trong thời gian 6 giờ. Trong ví dụ này, sự khác nhau về độ cứng của viên nén tạo ra sự khác biệt trong tốc độ giải phóng. FIG. 3 thể hiện profin hòa tan của Mẻ 1-4.

Bảng 5		Giờ	Giờ	Giờ	Giờ	Giờ
Nồng độ chất làm chậm	Mẫu	0,5	1	2	4	6
(A) Retalac 30% Độ cứng 50N	Số 1	30,5	47,1	70,7	96,5	96,9
	Số 2	34,5	49,3	70,6	95	98
	Số 3	27,8	42,6	64,6	90,9	95,8
		30,9	46,3	68,6	94,1	96,9
(B) Retalac 30% Độ cứng 130N	Số 4	22,5	37,1	54,9	81,2	92,5
	Số 5	25,9	42	67,1	94,5	108,7
	Số 6	23,3	36,5	57,8	87,9	101,8
		23,9	38,5	59,9	87,9	101,0

Profin hòa tan của Mẻ 5 được tổng hợp trong Bảng 6 và FIG. 4. Mẻ 6 thể hiện kiểu giải phóng tức thì của chế phẩm. Profin cho Mẻ 5 thể hiện sự giải phóng 90% trong vòng 5 phút. Hòa tan hoàn toàn xảy ra trong 2 giờ.

Bảng 6		phút	phút	phút	phút	phút	phút	phút
Nồng độ chất làm chậm	Mẫu	0	5	15	30	45	60	120
Retalac 0%	1.		92,2	96,8	96,8	96,9	97,2	
	2.		96,7	100,6	99,9	100,3	100,7	
	3.		94,7	100,8	100,5	100,9	101,1	
	4.		86,5	92,7	92,9	93,1	93,3	
	5.		85,6	91	91,7	91,4	91,8	
	6.		84,5	88,1	87,1	87,1	87,5	
	Trung bình	0	90,0	95,0	94,8	95,0	95,0	100

Như được đề cập ở trên, profin giải phóng của chế phẩm giải phóng kéo dài có thể thay đổi thành giải phóng đích đặc hiệu hoặc mong muốn bằng cách điều chỉnh lượng chất làm chậm (nghĩa là, Retalac) cũng như độ cứng của viên nén. Việc giải phóng phụ thuộc vào các yếu tố, bao gồm sự ăn mòn lớp bên ngoài của colchixin (nghĩa là, phần giải phóng tức thì) cũng như sự khuếch tán của lớp trong colchixin (nghĩa là, phần giải phóng kéo dài). Do phần trăm colchixin trong chế phẩm giải phóng kéo dài là thấp và viên nén nhỏ, sự cân bằng này giữa ăn mòn và khuếch tán là rất nhạy và phải được tinh chỉnh để đạt được profin hòa tan rất riêng.

Ví dụ 4: Đo profin hòa tan của chế phẩm colchixin giải phóng kéo dài trong etanol

Để đánh giá tiềm năng tăng vọt liều, hoặc hòa tan của chế phẩm trong rượu, sự hòa tan của chế phẩm giải phóng kéo dài chứa colchixin trong etanol được đo ở các thời điểm khác nhau. Chế phẩm được hòa tan trong 500ml của ba dung dịch etanol 5%, 20% và 40% ở 37°C và được khuấy liên tục trong khoảng thời gian 6 giờ. Mẫu được rút ra ở một số thời điểm để nghiên cứu động học của quá trình hòa tan của chất thuốc trong hệ thống chất nền ưa nước. Hàm lượng colchixin trong mẫu được phân tích bằng cách sử dụng phép phân tích HPLC.

Ví dụ 5: Tác dụng trị liệu của chế phẩm colchixin giải phóng kéo dài

Tác dụng trị liệu của chế phẩm giải phóng kéo dài chứa colchixin được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng là nghiên cứu đa liều, ngẫu nhiên, chéo nhóm, nghiên cứu này sẽ đánh giá độ sinh khả dụng của khoảng 3 chế phẩm giải phóng kéo dài 0,5mg khác nhau (ví dụ sản phẩm thử nghiệm 1,2,3) của colchixin so với chế phẩm giải phóng tức thì 0,5 mg (sản phẩm đối chứng), được sử dụng cho các tình nguyện viên khỏe mạnh. Mục đích ban đầu của nghiên cứu là đánh giá dược động học (PK) của thuốc thử nghiệm và thuốc đối chứng trong máu cũng như trong bạch cầu trung tính hoặc bạch cầu.

Mục đích nghiên cứu: Mục đích ban đầu của nghiên cứu này là so sánh dược động học của sản phẩm thử nghiệm so với sản phẩm đối chứng chứa colchixin trong tình nguyện viên khỏe mạnh. Cụ thể, mức colchixin trong máu (ở đây dùng để chỉ PK huyết), bạch cầu trung tính hoặc bạch cầu (ở đây dùng để chỉ bạch cầu trung tính PK) sẽ được đánh giá trên việc điều trị với sản phẩm thử nghiệm và sản phẩm đối chứng.

Giả thuyết được thử nghiệm là dùng lượng bằng nhau của colchixin ở dạng viên nén giải phóng kéo dài dẫn đến mức pic thấp hơn (C_{max}), trong khi duy trì độ sinh khả dụng tuyệt đối ngang bằng (diện tích dưới đường cong, AUC). Nồng độ colchixin trong bạch cầu trung tính được đo vì đã được thừa nhận chung rằng bạch cầu trung tính hoàn nguyên 60-70% bạch cầu, đóng vai trò chính trong các đáp ứng chống viêm nói chung và được cho là đóng vai trò lớn trong nhiều bệnh mà colchixin được sử dụng để điều trị. Do đó, để đạt được mục đích của thử nghiệm này, bạch cầu hoặc bạch cầu trung tính có thể được phân tích. Do đó, thuật ngữ bạch cầu trung tính như được sử dụng ở đây cũng dùng để chỉ, nếu được sử dụng, bạch cầu. Vì colchixin được biết là tích tụ một cách có ưu tiên trong bạch cầu trung tính và ức chế nhiều chức năng tiền viêm của chúng, chúng được cho là đích chính của liệu pháp colchixin. Do đó, đặc biệt quan tâm muốn biết liệu nồng độ tương tự của colchixin đã đạt được ở bạch cầu trung tính được phân lập hoặc ở bạch cầu hay không, điều này có thể mang lại thông tin về tính tương đương sinh học tiềm năng. Do đó, máu được rút ra ở các thời điểm khác nhau trong quá trình nghiên cứu để kiểm tra nồng độ colchixin trong máu và bạch cầu trung tính.

Thiết kế nghiên cứu chung: Nghiên cứu này được thiết kế dưới dạng nghiên cứu ngẫu nhiên, chéo nhóm. Sẽ có 3 nhóm bệnh nhân ($n = 3 \times$ ít nhất 8). Nhóm 1 sẽ tiếp nhận thuốc thử nghiệm hoặc thuốc đối chứng trong khoảng thời gian từ 8 đến 14 ngày. Sau giai đoạn ngưng thuốc, họ sẽ tiếp nhận thuốc thử nghiệm 1 trong khoảng thời gian từ 8 đến 14 ngày. Nhóm 2 sẽ tiếp nhận thuốc đối chứng trong cùng một thời điểm. Sau giai đoạn ngưng thuốc, họ sẽ tiếp nhận thuốc thử nghiệm 2 trong cùng một thời điểm. Nhóm 3 sẽ tiếp nhận thuốc đối chứng trong cùng một thời điểm. Sau giai đoạn ngưng thuốc, họ sẽ tiếp nhận thuốc thử nghiệm 3 trong cùng một thời điểm. Đối tượng tham gia nghiên cứu được điều trị trên cơ sở nội trú trong thời gian 24 giờ đầu tiên và trên cơ sở ngoại trú cho thời gian còn lại. Khoảng thời gian thải trừ nằm giữa hai thử nghiệm đủ dài.

Đối tượng tham gia: Sẽ có 3 nhóm bệnh nhân ($n = 3 \times$ ít nhất 8). Đối với mỗi thuốc thử nghiệm, tình nguyện viên khỏe mạnh sẽ được nhận ngẫu nhiên một thuốc trong lượt đầu tiên. Sau giai đoạn thải trừ đủ, cùng đối tượng này sẽ được nhận thuốc đối chứng.

Khoảng thời gian nghiên cứu: Thuốc nghiên cứu được sử dụng ở liều đơn/ngày trong khoảng thời gian từ 8 đến 14 ngày liên tiếp. Nghiên cứu bao gồm PK máu 24 giờ (sự thu thập số liệu tần suất lớn). PK bạch cầu trung tính được phân tích trong khoảng thời gian cho phép xác định một cách thuyết phục mức colchixin trong bạch cầu trung tính trong khoảng thời gian thử nghiệm.

Chế độ điều trị bệnh: Dưới đây là ví dụ về chế độ điều trị bệnh.

	Chu kỳ 1	Thời gian ngưng thuốc	Chu kỳ 2
Nhóm 1	14 ngày Đối chứng hoặc thử nghiệm 1	14 ngày	14 ngày Thử nghiệm 1 hoặc đối chứng
Nhóm 2	14 ngày Đối chứng hoặc thử nghiệm 2	14 ngày	14 ngày Thử nghiệm 2 hoặc đối chứng
Nhóm 3	14 ngày Đối chứng hoặc thử nghiệm 3	14 ngày	14 ngày Thử nghiệm 3 hoặc đối chứng

Kỹ thuật nghiên cứu và phép phân tích số liệu: Kỹ thuật hóa học phân tích (HPLC) hoặc kỹ thuật miễn dịch học (thử nghiệm miễn dịch phóng xạ) có thể được sử dụng để đánh giá colchixin và tùy ý, sản phẩm chuyển hóa của nó. Số liệu thu được được phân tích bằng phần mềm thống kê và quản lý số liệu thích hợp.

Tập hợp đối tượng: Tập hợp nghiên cứu gồm nam tình nguyện viên khỏe mạnh. Để kết luận nghiên cứu, bệnh nhân phải từ 25 - 40 tuổi; cân nặng không ít hơn 60kg và không nhiều hơn 120kg; khỏe mạnh; không có các bệnh kết hợp cạnh tranh chính hoặc không chống chỉ định với liệu pháp colchixin; sẵn sàng ký ưng thuận và được chia ngẫu nhiên trong nghiên cứu. Bệnh nhân có các tiêu chuẩn sau sẽ bị loại trừ: đang điều trị với chống viêm/ức chế miễn dịch khác; điều trị với thuốc được biết là có tương tác với colchixin; suy thận/gan; đã biết là quá mẫn với colchixin.

Phác đồ điều trị: Uống thuốc 1 lần mỗi ngày vào buổi sáng.

Sơ đồ thu thập số liệu: Đối với PK máu, máu sẽ được thu gom trong khoảng thời gian 24 giờ tại thời điểm bắt đầu thử nghiệm trong khoảng thời gian ngắn (thời điểm đủ để thiết lập số liệu được động học, ví dụ: -1, +0,5 giờ, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ, 7 giờ, 10 giờ, 12 giờ, 15 giờ và 24 giờ (ngay trước ứng dụng tiếp theo). Thời điểm bổ sung có thể là 24 giờ, và 72 giờ sau khi rút bỏ thuốc vào cuối nghiên cứu để xem xét giai đoạn ngưng thuốc. Phân tích PK gồm nồng độ colchixin trong máu. Kỹ thuật thích hợp để tách máu và định lượng colchixin được áp dụng.

Đối với PK bạch cầu trung tính, bạch cầu trung tính sẽ được tách hoặc tinh sạch từ máu thô từ một số thời điểm. Bạch cầu trung tính sẽ được thu tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu cũng như ít nhất một lần vào cuối nghiên cứu. Phân tích PK gồm nồng độ colchixin trong bạch cầu trung tính đã được phân lập.

Ví dụ 6: Tác dụng trị liệu của chế phẩm giải phóng tức thì ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch

Để đánh giá tác dụng trị liệu của chế phẩm giải phóng tức thì ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch, thử nghiệm người quan sát ngẫu nhiên tiền cứu, mù đa trung tâm được thực hiện để xác định liệu việc bổ sung 0,5mg/ngày colchixin vào liệu pháp ngăn ngừa thứ cấp chuẩn bao gồm aspirin và statin liều cao có làm giảm nguy

cơ biến cố tim mạch ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành được chẩn đoán khách quan và ổn định lâm sàng. Nghiên cứu này được mô tả trong PCT/AU2013/001261, tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Thiết kế và thực hiện nghiên cứu: Thử nghiệm LoDoCo được tiến hành dưới sự bảo hộ của Viện nghiên cứu tim Tây Úc (Heart Research Institute of Western Australia). Nghiên cứu được thiết kế bởi những nhà nghiên cứu chính, được đăng ký với Cơ quan đăng ký thử nghiệm lâm sàng Úc (Australian Clinical Trial Registry) (12610000293066), và nhận được sự chấp thuận về mặt đạo đức của Human Research Ethics Committee ở Sir Charles Gairdner Hospital Perth Tây Úc vào tháng 7 năm 2008. Không có nguồn tài trợ bên ngoài.

Nghiên cứu có thiết kế là mở, ngẫu nhiên, tiền cứu, mù, đa trung tâm (prospective randomized, open, blinded end-point). Bệnh nhân ưng thuận đủ điều kiện có bệnh mạch vành tham gia sự kiểm tra lâm sàng đều đặn được chia ngẫu nhiên để nhận colchixin 0,5mg/ngày hoặc không nhận colchixin mà không có thay đổi bất kỳ nào khác đối với trị liệu y tế của họ. Tất cả các kết quả được đánh giá bởi người phân xét có kinh nghiệm không được biết về vị trí điều trị.

Quy mô nghiên cứu và tiêu chuẩn người tham gia: Dự kiến chiêu mộ tập hợp nghiên cứu bao gồm 250 bệnh nhân, 28 được chia ngẫu nhiên vào nhóm đối chứng và 250 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên vào nhóm điều trị có khả năng dung nạp colchixin trong ít nhất 4 tuần sau ngày chia ngẫu nhiên. Bệnh nhân đủ điều kiện bao hàm nếu họ đáp ứng các tiêu chuẩn sau: 1) bệnh mạch vành được chứng minh bằng chụp X quang mạch; 2) tuổi từ 35 đến 85; 3) ổn định lâm sàng trong ít nhất 6 tháng, 4) không có các bệnh kết hợp cạnh tranh chính hoặc không chống chỉ định với liệu pháp colchixin, 5) được xem là tuân thủ điều trị và tham gia các cuộc hẹn theo dõi tim mạch thường xuyên, và 6) sẵn sàng ưng thuận và được chia ngẫu nhiên trong nghiên cứu. Bệnh nhân có lịch sử phẫu thuật bắc cầu chỉ được phép tham gia nếu họ trải qua phẫu thuật bắc cầu hơn 10 năm về trước, hoặc có bằng chứng X quang mạch về suy mảnh ghép hoặc đã trải qua quá trình đặt stent từ khi phẫu thuật bắc cầu. Tất cả các bệnh nhân đều ký cam kết đồng ý trước khi được chia ngẫu nhiên.

Chia ngẫu nhiên: Trình tự chia ngẫu nhiên được thực hiện bằng máy tính, giữ kín đối với các nghiên cứu viên ở tất cả các thời điểm và được quản lý bởi các trợ lý nghiên cứu không tham gia vào đánh giá hoặc quản lý bệnh nhân nghiên cứu. Khi trợ lý nhận được mẫu ưng thuận, số liệu nhân khẩu của bệnh nhân được nhập vào cơ sở dữ liệu và các nghiên cứu viên và bệnh nhân được thông báo bằng văn bản về nhóm điều trị mà bệnh nhân đã được chia vào. Mặc dù có chọn để sử dụng liều colchixin thấp nhất hiện có, dự đoán là sẽ có một số bệnh nhân rút khỏi trị liệu sớm hơn sau khi chia ngẫu nhiên do tác dụng phụ về dạ dày-ruột. Để đảm bảo rằng số bệnh nhân cần thiết trong nhóm điều trị thực sự dung nạp điều trị, quy trình cho phép trợ lý nghiên cứu chọn một bệnh nhân mới được tuyển mộ vào nhóm điều trị nếu bệnh nhân ngừng colchixin do tác dụng phụ trong tháng đầu tiên. Bệnh nhân không dung nạp liệu pháp vẫn tham gia nghiên cứu, và được theo dõi theo cách thông thường và được bao gồm trong phân tích theo phân bổ ngẫu nhiên ban đầu.

Can thiệp: Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên để điều trị tích cực được kê đơn colchixin 0,5 mg hằng ngày theo chỉ định của bác sỹ tim mạch của họ. Thuốc được phân phối bởi nhà hóa học thông thường của họ, và nếu yêu cầu, bệnh nhân được hoàn trả các chi phí cho các đơn thuốc này. Tất cả các trị liệu khác được tiếp tục như thông thường.

Theo dõi và xác định kết quả lâm sàng: Sự tuân thủ trị liệu của bệnh nhân và số liệu kết quả được tập hợp thường xuyên sau các lần thăm khám và tại thời điểm nhập viện bất kỳ ngoài ý muốn. Hội chứng mạch vành cấp (ACS) được xác định là (a) Chứng nhồi máu cơ tim cấp (AMI), bằng chứng là đau ngực thiếu máu cục bộ cấp tính kết hợp với sự tăng troponin huyết thanh trên mức giới hạn trên của mức bình thường hoặc (b) Đau thắt ngực không ổn định (UA), bằng chứng là gần đây tăng đau thắt ngực ở bệnh nhân không liên quan đến sự tăng troponin huyết thanh nhưng liên quan đến bằng chứng chụp tia X mạch sự thay đổi trong giải phẫu động mạch vành của bệnh nhân. (Đau thắt ngực không ổn định theo phân loại Braunwald type IB và IIB). ACS được xác định đặc điểm là liên quan đến stent nếu có bằng chứng rằng hẹp trong stent đáng kể hoặc huyết khối stent cấp tính. Ngừng tim ngoài bệnh viện được xác định là đột tử như được minh chứng trên giấy chứng tử của bệnh

nhân, hoặc ngừng tim ngoài bệnh viện không gây chết, được xác định là hồi phục từ ngã đột ngột có liên quan đến vô tâm thu, nhịp nhanh thất hoặc rung thất. Đột quỵ do thiếu máu cục bộ không do thuyên tắc mạch tim được xác định là đột quỵ do thiếu máu cục bộ được chứng minh bởi CT hoặc MRI được phán xét bởi các nhà điều trị thần kinh học là không phải do rung nhĩ hoặc xuất huyết nội sọ.

Kết quả công hiệu chính là phức hợp, ACS, ngừng tim ngoài bệnh viện gây chết hoặc không gây chết hoặc đột quỵ do thiếu máu cục bộ không do thuyên tắc mạch tim. Kết quả phụ là (a) các thành phần riêng lẻ của kết quả chính, và (b) các thành phần ACS không liên quan đến bệnh stent.

Tiến độ: Khoảng thời gian nghiên cứu tiền định là tối thiểu sau hai năm ở tất cả các bệnh nhân. Do đó, nghiên cứu kết thúc vào ngày 31 tháng 5 năm 2012. Trong tháng 5, tất cả các bệnh nhân còn sống được liên hệ qua điện thoại để thu thập số liệu tuân thủ điều trị và kết quả từ ngày cuối cùng theo dõi. Số liệu kết quả cuối cùng là khả dụng ở tất cả các bệnh nhân và không bệnh nhân nào mất dấu theo dõi.

Độ nhảy của phương pháp phân tích thống kê: Giả định rằng nhóm đối chứng có tỷ lệ các sự kiện kết hợp (ACS, ngừng tim ngoài bệnh viện hoặc đột quỵ do thiếu máu cục bộ không do tắc mạch tim) là 8%, khoảng thời gian cộng dồn là 2 năm và tiếp tục theo dõi sau thời gian cộng dồn 2 năm, kích thước mẫu theo kế hoạch mang lại độ nhảy của nghiên cứu >80% để phát hiện tỷ lệ rủi ro <0,50 dựa trên mức ý nghĩa hai đầu là 5%.

Phép phân tích số liệu: thống kê tóm tắt, bao gồm giá trị trung bình và độ lệch chuẩn được tính toán cho tất cả các đặc điểm đường cơ sở bởi nhóm điều trị. Tất cả các kết quả thời điểm diễn ra sự kiện được tính toán theo ngày bằng cách trừ ngày chia ngẫu nhiên khỏi: (1) ngày diễn ra sự kiện hoặc tử vong; hoặc (2) ngày kết thúc thử nghiệm đối với các bệnh nhân không trải qua sự kiện xác định. Dưới dạng tiền định, phân tích hiệu quả chính dựa trên nguyên tắc phân bổ ngẫu nhiên ban đầu. Phân tích theo phân bổ ngẫu nhiên ban đầu bao gồm tất cả các đối tượng ngẫu nhiên và tất cả các sự kiện trong khoảng thời gian từ lúc ngẫu nhiên đến lúc kết thúc thử nghiệm. Ngày kết thúc thử nghiệm được cố định là ngày 31 tháng 5 năm 2012. Phân tích “thực điều trị” tiền định thứ yếu cũng được thực hiện, dựa trên các bệnh nhân

vừa có khả năng dung nạp và vừa tuân thủ trị liệu lâu hơn tháng ngẫu nhiên đầu tiên. Tất cả các sự kiện trong khoảng thời gian từ lúc ngẫu nhiên đến khi không tuân theo chế độ điều trị bằng colchixin được bao gồm trong phân tích này.

Thời điểm diễn ra sự kiện đầu tiên đối với tất cả các kết quả được thể hiện bằng cách sử dụng đồ thị Kaplan-Meier. Kết quả công hiệu chính được phân tích bằng cách sử dụng mô hình tỷ lệ rủi ro Cox bao gồm nhóm điều trị được viết mã là đối chứng hoặc colchixin. Kết quả phụ được phân tích tương tự. Ngoài ra, phân tích chính được phân tầng theo giống, độ tuổi, chẩn đoán bệnh đái tháo đường, chứng nhồi máu cơ tim trước đây, đau thắt ngực không ổn định, phẫu thuật bắc cầu mạch vành, tạo hình mạch vành, và trị liệu bằng aspirin, clopidogrel hoặc cả hai, trị liệu statin liều cao (được xác định là liều statin tương đương với atorvastatin bằng 40mg hoặc nhiều hơn), chất phong bế beta, chất phong bế canxi và chất ức chế ACE.

Kết quả: Từ tháng 8 năm 2008 đến tháng 5 năm 2010, 901 bệnh nhân bị bệnh mạch vành ổn định tham dự buổi đánh giá xem xét tim học bệnh nhân ngoại trú thông thường được đánh giá tính thích hợp cho nghiên cứu. Trong số này, 297 (33%) không đáp ứng tiêu chuẩn tiếp nhận, 72 (8%) từ chối tham gia và 532 (59%) được chiêu nạp vào nghiên cứu, 250 người trong số này được chia ngẫu nhiên vào nhóm đối chứng và 282 người vào nhóm điều trị. Trong số những người được chia ngẫu nhiên vào nhóm điều trị 32 (11%) được báo cáo là bất dung nạp sớm, do tác dụng phụ ở dạ dày-ruột, và 7 bệnh nhân tiếp theo báo cáo rằng họ quyết định không bắt đầu trị liệu. Tất cả 532 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên đều được theo dõi trong khoảng thời gian nghiên cứu kéo dài tối thiểu 24 tháng đến tối đa 44 tháng. Khoảng thời gian theo dõi trung bình là 36 tháng.

Kết quả: Kết quả chính xảy ra ở 55/532 bệnh nhân, bao gồm 15/282 (5,3%) bệnh nhân được chỉ định điều trị colchixin, và 40/250 (16%) bệnh nhân được chỉ định vào nhóm đối chứng [tỷ lệ rủi ro 0,33, 95% CI; 0,18-0,59; $p < 0,001$, số lượng cần thiết để điều trị 11). Phân tích độ nhạy được thực hiện đối với kết quả chính, điều chỉnh việc sử dụng trị liệu bằng chất phong bế kênh canxi và chất phong bế beta. Các kết quả này là phù hợp với phân tích chính.

Tác động của colchixin đến kết quả chính là rõ ràng ngay từ đầu và lợi ích của colchixin tiếp tục cộng dồn trong suốt khoảng thời gian theo dõi. Không có bằng chứng về các tác dụng điều trị khác nhau dựa trên biến đổi lâm sàng hoặc trị liệu bất kỳ.

Sự giảm kết quả chính chủ yếu là do sự giảm số lượng bệnh nhân thể hiện ACS, (13/282 (4,6%) so với 34/250 (13,4%), tỷ lệ rủi ro 0,33; 95% CI; 0,18-0,63; $p<0,001$). Ngừng tim ngoài bệnh viện và đột quỵ do thiếu máu cục bộ không do thuyên tắc mạch tim là không thường xuyên mà cũng được làm giảm ở nhóm điều trị.

Trong số 47 bệnh nhân thể hiện ACS, sự kiện có liên quan đến stent xuất hiện ở 8 (17%) (2 trong mỗi nhóm có bằng chứng chứng huyết khối trong stent cấp và 2 trong mỗi nhóm có bằng chứng về sự hẹp trong stent đáng kể). Phân tích khác xác nhận rằng bệnh nhân được chia ngẫu nhiên để điều trị dường như thể hiện ACS không có liên quan đến bệnh stent ít hơn (9/282 (3,2%) so với 30/250 (12%) tỷ lệ rủi ro 0,26, 95% CI; 0,12-0,55; $p<0,001$), có liên quan đến AMI (4/282 (1,4%) so với 14/250 (5,6%) tỷ lệ rủi ro 0,25, 95% CI; 0,08-0,76; $p=0,014$) hoặc UA (5/282 (1,8%) so với 16/250 (6,4%) tỷ lệ rủi ro 0,27, 95% CI; 0,10-0,75; $p=0,011$).

Trong số 39 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên để điều trị không nhận được trị liệu lâu hơn tháng đầu tiên do sự bất dung nạp sớm hoặc không tuân thủ điều trị, 4 (10%) thể hiện ACS do chứng huyết khối trong stent cấp ($n=1$) và UA ($n=3$). Bệnh nhân vừa tuân thủ và dung nạp với trị liệu lâu hơn tháng chia ngẫu nhiên đầu tiên có các sự kiện ít hơn một cách đáng kể so với bệnh nhân đối chứng (11/243 (4,5%) so với 40/250 (16%) tỷ lệ rủi ro 0,29, 95% CI; 0,15-0,56; $p<0,001$). Kết quả của tất cả các phân tích “thực điều trị” phù hợp với kết quả dựa trên các phân tích theo phân bổ ngẫu nhiên ban đầu.

10 bệnh nhân trong nhóm đối chứng chết so với 4 bệnh nhân trong nhóm colchixin. Trong số 10 bệnh nhân trong nhóm đối chứng, 5 bệnh nhân chết được cho là nguyên nhân về tim; 2 bệnh nhân chết sau khi ngừng tim ngoài bệnh viện, 2 bệnh nhân chết do sốc tim sau chứng nhồi máu cơ tim, và 1 bệnh nhân chết sau khi phẫu

thuật bắc cầu. Tất cả 4 bệnh nhân trong nhóm colchixin đều chết vì nguyên nhân không liên quan đến tim.

Thử nghiệm này chứng tỏ rằng việc bổ sung colchixin 0,5mg/ngày vào trị liệu chuẩn ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành ổn định làm giảm đáng kể nguy cơ sự kiện tim mạch, bao gồm ACS, ngừng tim ngoài bệnh viện và đột quỵ do thiếu máu cục bộ không do thuyên tắc mạch tim. Lợi ích của colchixin đạt được trong bối cảnh sử dụng rộng rãi các biện pháp ngăn ngừa phụ có hiệu quả, bao gồm statin liều cao, như được chứng tỏ bởi tỷ lệ sự kiện thấp trong nhóm đối chứng. Tác dụng của việc bổ sung colchixin trở nên rõ ràng ngay từ đầu, tiếp tục cộng dồn theo thời gian và chủ yếu là do sự giảm ACS không liên quan đến bệnh stent.

Ví dụ 7: Điều chỉnh liều lượng của các chế phẩm colchixin giải phóng kéo dài

Để xác định liều dùng thích hợp, chế phẩm giải phóng kéo dài có thể được sử dụng cho tập hợp bệnh nhân có cân nặng khác nhau. Giả định rằng viên nén 0,5mg tạo ra mức colchixin trong huyết tương nhất định ở bệnh nhân có cân nặng trung bình và mức cụ thể này phải đạt được ở mỗi bệnh nhân để đạt được công hiệu, có thể thực hiện phân tích PK đối với viên nén 0,5mg ở các nhóm có cân nặng khác nhau. Mong đợi rằng mức trong máu (C_{max} và AUC) ở bệnh nhân có cân nặng lớn là thấp hơn, điều này cho thấy rằng sự điều chỉnh liều lượng đến liều cao hơn là cần thiết.

Mục đích nghiên cứu: Mục đích chính của nghiên cứu này là để so sánh được động học của viên nén colchixin 0,5mg ở các tình nguyện viên khỏe mạnh của ít nhất 2 nhóm có cân nặng khác nhau. Cụ thể, mức colchixin trong máu sẽ được đánh giá trong quá trình điều trị. Giả thuyết được thử nghiệm là việc sử dụng lượng bằng nhau của colchixin dẫn đến các mức colchixin khác nhau phụ thuộc vào cân nặng. Cân nặng và mức colchixin có tương quan tỷ lệ nghịch.

Thiết kế nghiên cứu chung: Nghiên cứu này được thiết kế dưới dạng nghiên cứu ngẫu nhiên, chéo nhóm. $n =$ ít nhất 8 đối tượng được chọn theo cân nặng. Nếu 2 nhóm được thực hiện, thì 50% sẽ là có cân nặng thấp (ví dụ dưới 65kg) và 50% sẽ là có cân nặng lớn (ví dụ trên 90kg).

Khoảng thời gian nghiên cứu: Thuốc nghiên cứu được dùng một lần. Nghiên cứu gồm PK máu 24 giờ (sự thu thập số liệu tần suất lớn).

Kỹ thuật nghiên cứu và phân tích số liệu: Kỹ thuật hóa học phân tích (HPLC) hoặc kỹ thuật miễn dịch học (thử nghiệm miễn dịch phóng xạ) có thể được sử dụng để đánh giá colchixin. Số liệu thu được được phân tích bằng phần mềm thống kê và quản lý số liệu thích hợp.

Tập hợp đối tượng: Tập hợp nghiên cứu gồm các nam tình nguyện viên khỏe mạnh. Để được tham gia vào nghiên cứu, bệnh nhân phải có độ tuổi 25 - 40; có cân nặng không ít hơn 50kg và không lớn hơn 120 kg; khỏe mạnh; không có các bệnh kết hợp cạnh tranh chính hoặc không chống chỉ định đối với trị liệu colchixin; sẵn sàng chấp thuận và được chia ngẫu nhiên vào nghiên cứu. Bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn sau sẽ bị loại trừ: đang trị liệu bằng các thuốc chống viêm/ức chế miễn dịch khác; điều trị bằng thuốc có tương tác thuốc đã biết với colchixin; suy thận/gan; tính quá mẫn đã biết với colchixin.

Phác đồ điều trị: Thuốc được dùng một lần vào sáng nghiên cứu.

Sơ đồ thu thập số liệu: Đối với PK máu, máu sẽ được thu lại trong khoảng thời gian 24 giờ tại thời điểm bắt đầu thử nghiệm trong khoảng thời gian ngắn (thời điểm đủ để thiết lập số liệu được động học, ví dụ: -1, +0,5 giờ, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ, 7 giờ, 10 giờ, 12 giờ, 15 giờ và 24 giờ (ngay trước ứng dụng tiếp theo). Thời điểm bổ sung có thể là 24 giờ, và 72 giờ sau khi rút bỏ thuốc vào cuối nghiên cứu để khảo sát giai đoạn ngưng thuốc.

Ví dụ 8: Nghiên cứu được động học phi lâm sàng về sự giải phóng kéo dài (SR) so với sự giải phóng tức thì (IR) colchixin

Số lượng đủ lớn của động vật thí nghiệm thích hợp (ví dụ động vật gặm nhấm như chuột nhắt hoặc chuột cống, ít nhất 5 động vật cho mỗi nhóm) được sử dụng trong thử nghiệm này. Thuốc đối chứng là viên nén colchixin IR. Thuốc thử nghiệm là viên nén colchixin SR.

Nhóm chuột đối chứng được cho dùng liều đơn đầu tiên của colchixin IR với nồng độ nằm trong cửa sổ điều trị bệnh (khoảng mức colchixin trong huyết tương ở đó có thể quan sát thấy tác dụng trị liệu. Nó sẽ được xác định và thiết lập tùy ý ở loài

động vật thí nghiệm được sử dụng dưới dạng mức tối đa đủ thấp hơn LD50 và mức tối thiểu ít hơn khoảng 6 lần so với mức tối đa). Nhóm thử nghiệm được cho dùng liều đơn đầu tiên của colchixin SR với cùng nồng độ. Máu được rút từ các nhóm tại các thời điểm 0,25 giờ, 0,5 giờ, 0,75 giờ, 1 giờ, và sau đó mỗi giờ trong thời gian 12 giờ và 3 giờ một lần cho đến 24 giờ. Đồng thời, phân được rút từ lòng của động vật thử nghiệm và động vật đối chứng sau 3 giờ, 6 giờ, 12 giờ và 24 giờ (động vật thử nghiệm và động vật đối chứng phải không được đặt trong cùng lồng).

Kết quả đọc chính: Mức colchixin trong huyết tương. Kết quả đọc phụ: Xác định colchixin và sản phẩm chuyển hóa của nó trong phân để xem liệu sự tái tuần hoàn ruột gan có xảy ra ở mức ít hơn ở động vật thử nghiệm so với ở động vật đối chứng hay không. Các mẫu máu được xử lý và mức colchixin trong huyết tương máu được xác định bằng phép phân tích HPLC hoặc phương pháp định lượng tương đương.

Kết quả: Thử nghiệm cho thấy rằng sự hấp thụ colchixin tổng (diện tích dưới đường cong) là tương tự ở động vật thử nghiệm và động vật đối chứng. Tuy nhiên, ở động vật đối chứng, sự hấp thụ colchixin tối đa tại thời điểm khoảng 1 giờ sau khi dùng và sau đó giảm nhanh chóng. Sau 2-3 giờ, mức colchixin nằm dưới khoảng trị liệu. Tương tự, do sự tái tuần hoàn ruột gan của colchixin chưa được chuyển hóa, tái hấp thu xảy ra biểu lộ ở đỉnh phụ sau 3-6 giờ.

Tuy nhiên, ở động vật thử nghiệm (SR), mức colchixin sẽ tăng chậm hơn và không đạt đến mức đỉnh của colchixin như được quan sát thấy ở động vật đối chứng. Mức đỉnh được quan sát thấy sau 3-8 giờ và sau đó giảm từ từ. Mức colchixin trị liệu duy trì trong ít nhất 12 giờ. Do sự chuyển hóa hoàn toàn hơn của colchixin trong gan, sự tái tuần hoàn ruột gan xảy ra ở mức độ ít hơn và không thể quan sát thấy đỉnh phụ. Để làm kết quả đọc phụ, phân của động vật thử nghiệm và động vật đối chứng được kiểm tra xem có sự tái tuần hoàn ruột gan xảy ra ở mức ít hơn ở động vật thử nghiệm so với ở động vật đối chứng hay không. Có thể thấy rằng tỷ lệ của colchixin chưa thay đổi so với colchixin đã được chuyển hóa là cao hơn ở động vật đối chứng so với ở động vật thử nghiệm. Do đó, colchixin SR dẫn đến sự chuyển hóa hoàn toàn hơn của colchixin ở gan.

Ví dụ 9: Nghiên cứu độ an toàn phi lâm sàng của SR so với IR colchixin

Số lượng đủ lớn của động vật thí nghiệm thích hợp (ví dụ động vật gặm nhấm như chuột nhắt hoặc chuột cống, ít nhất 5 động vật cho mỗi nhóm) được sử dụng trong thử nghiệm. Thuốc đối chứng là viên nén colchixin IR. Thuốc thử nghiệm là viên nén colchixin SR.

Nhóm chuột đối chứng được cho dùng một liều colchixin IR /ngày với nồng độ nằm trong cửa sổ điều trị bệnh (khoảng mức colchixin trong huyết tương ở đó có thể quan sát thấy tác dụng trị liệu. Nó sẽ được xác định và thiết lập tùy ý ở loài động vật thí nghiệm được sử dụng dưới dạng mức tối đa đủ thấp hơn LD50 và mức tối thiểu ít hơn khoảng 6 lần so với mức tối đa). Nhóm thử nghiệm được cho dùng một liều colchixin SR /ngày với cùng nồng độ. Theo cách khác, động vật thử nghiệm và động vật đối chứng được cho dùng tổng cộng hai liều/ngày, một liều vào buổi sáng và một liều vào buổi tối. Khoảng thời gian thử nghiệm là 2 tuần.

Kết quả đọc chính là tỷ lệ mắc các sự kiện bất lợi đối với dạ dày-ruột (ví dụ khó cử động, tiêu chảy v.v.). Điều này được đánh giá theo 3 cách. Hằng ngày, tập tính của các động vật thử nghiệm được quan sát bằng phương pháp tiêu chuẩn hóa được xác định trước trong đó các dấu hiệu của bệnh được kiểm tra. Thứ hai, phân được kiểm tra hằng ngày về hình thái cũng như sự có mặt của các tế bào biểu mô gây chết tế bào theo chương trình. Thứ ba, các động vật riêng rẽ được giết ở thời điểm định trước và ruột non và ruột già được kiểm tra dấu hiệu mô bệnh học của độc tính colchixin.

Kết quả: Trong khoảng thời gian thử nghiệm, có thể thấy rằng động vật đối chứng bị các sự kiện bất lợi đối với dạ dày-ruột nhiều hơn so với động vật thử nghiệm. Do đó, SR colchixin thể hiện profin độ an toàn tốt hơn so với colchixin IR.

Ví dụ 10: Nghiên cứu độ an toàn lâm sàng của colchixin SR so với IR

Nếu động vật thí nghiệm hóa ra không thích hợp cho nghiên cứu các tác động bất lợi có liên quan đến việc dùng colchixin, thử nghiệm tương đương được tiến hành ở người. Thử nghiệm được tiến hành ở các tình nguyện viên trưởng thành khỏe mạnh hoặc ngoài ra còn ở các bệnh nhân cần colchixin. Số lượng người đủ lớn được sử dụng để đạt đến mức ý nghĩa thống kê. Thuốc thử nghiệm và đối chứng gồm dạng

liều lượng rắn qua đường miệng SR hoặc IR của colchixin với nồng độ 0,25-1mg. Liều đủ cao được dùng để đạt đến mức colchixin dùng để điều trị bệnh. Theo cách khác với việc dùng một lần trong ngày, thuốc được thử nghiệm được dùng hai lần một ngày như được chỉ ra trong Ví dụ 3 trên đây. Theo cách khác, để kiểm tra tác dụng của thuốc vờ (placebo), nhóm thuốc vờ được bao gồm trong cả hai môi trường thử nghiệm. Khoảng thời gian thử nghiệm kéo dài từ 2 tuần đến 1 tháng.

Nhiều cải biến và các phương án khác của sáng chế nêu trong bản mô tả này sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan khi đọc phần mô tả trên đây và các hình vẽ đính kèm. Do đó, cần phải hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án cụ thể đã được bộc lộ và các phương án khác được dự định bao gồm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm và danh sách các phương án đã được bộc lộ trong bản mô tả này. Mặc dù các thuật ngữ cụ thể đã được sử dụng trong bản mô tả này, nhưng chúng được sử dụng theo nghĩa chung và chỉ có tính chất mô tả và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm giải phóng kéo dài chứa colchixin dưới dạng hoạt chất, chế phẩm này chứa:

(a) các hạt chứa colchixin với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,6mg hoặc muối được dụng của nó;

(b) chất kết dính, trong đó chất kết dính này là hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC) 6 mPa.s với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 30% (khối lượng/khối lượng) của chế phẩm;

(c) chất làm chậm với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 40% (khối lượng/khối lượng) của chế phẩm, trong đó chất làm chậm này là hỗn hợp kết tụ phun có các phần bằng nhau theo khối lượng của HPMC có cấp độ nhớt bằng 4000 mPa.s và lactoza monohydrat (Retalac®); và

(d) ít nhất một tá được dụng được trộn với các hạt, trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài này là ở dạng viên nén.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó:

tá được dụng được chọn từ nhóm gồm chất độn, chất trượt và chất bôi trơn hoặc hỗn hợp của chúng;

trong đó chất độn được chọn từ nhóm gồm sucroza, lactoza, cụ thể là lactoza monohydrat, trehaloza, maltoza, manitol và sorbitol, natri croscarmeloza, crospovidon, axit alginic, natri alginat, divinyl benzen (DVB) của axit metacrylic, polyvinyl pyrolidon (PVP) liên kết ngang, xenluloza vi tinh thể, kali polacrilin, natri tinh bột glycolat, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và hỗn hợp của chúng, và trong đó tổng lượng chất độn trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 5,0% khối lượng và 90,0% khối lượng của chế phẩm;

trong đó chất trượt được chọn từ nhóm gồm silic dioxit dạng keo, magie trisilicat, xenluloza dạng bột, bột talc, và canxi phosphat ba lần, và tùy ý trong đó tổng lượng chất trượt trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến khoảng 5% khối lượng của chế phẩm; và

trong đó chất bôi trơn được chọn từ nhóm gồm glyxeryl behenat, axit stearic, dầu thực vật được hydro hóa, rượu stearyllic, leuxin, polyetylen glycol, magie stearat,

glyxeryl monostearat, polyetylen glycol, polyme etylen oxit, natri lauryl sulfat, magie lauryl sulfat, natri oleat, natri stearyl fumarat, DL-leuxin, và silic đioxit dạng keo, tùy ý trong đó chất bôi trơn được bao gồm với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 5% khối lượng của chế phẩm.

3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó độ bền nén của viên nén nằm trong khoảng từ 30N đến 130N.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó tổng lượng colchixin trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,25% khối lượng đến 0,75% khối lượng của chế phẩm.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó các hạt còn chứa chất độn, và trong đó chất độn trong các hạt là lactoza monohydrat.

6. Quy trình bào chế viên nén giải phóng kéo dài chứa colchixin, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

(A) tạo ra dung dịch bằng cách hòa tan colchixin trong nước, trong đó colchixin này được cung cấp với lượng sao cho viên nén tạo thành sẽ chứa colchixin với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến 0,75% (khối lượng/khối lượng);

(B) bổ sung chất kết dính và chất độn vào dung dịch trong bước A, và tạo hạt ướt, trong đó chất kết dính này là hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) 6 mPa·s và được bổ sung vào với lượng để cho viên nén tạo thành sẽ chứa chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 30% (khối lượng/khối lượng);

(C) sấy hạt ướt trong bước B;

(D) trộn hạt đã sấy từ bước C với chất làm chậm, chất độn, chất trượt và chất bôi trơn, trong đó chất làm chậm này là hỗn hợp kết tụ phun có các phần bằng nhau theo khối lượng của HPMC có cấp độ nhớt bằng 4000 mPa·s và lactoza monohydrat (Retalac®) và được bổ sung vào với lượng để cho viên nén tạo thành sẽ chứa chất làm chậm với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 40% (khối lượng/khối lượng); và

(E) nén hạt đã được trộn từ bước D thành viên nén.

7. Quy trình theo điểm 6, trong đó:

trong bước B, chất độn là lactoza monohydrat và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ; và

trong bước D, chất độn là lactoza monohydrat, chất trượt được sử dụng là bột talc, và chất bôi trơn được sử dụng là axit stearic; và/hoặc

các thành phần và lượng cụ thể được sử dụng là:

Thành phần	mg/viên nén	% Viên nén
Colchixin	0,500	0,5
Lactoza monohydrat	59,00	59,0
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ	7,50	7,5
Hydroxypropyl metylxenluloza 6 mPa·s	1,000	1,0
Nước tinh khiết	Vừa đủ	Vừa đủ
Hỗn hợp kết tụ phun của lactoza monohydrat và hydroxypropyl metylxenluloza 4000 mPa·s 50/50% khối lượng/khối lượng	5,0 - 40,00	5,0 - 40,0
Bột talc	1,00	1,0
Axit stearic 50	1,00	1,0
Tổng khối lượng viên nén [mg]:	100,00	

1/4

FIG. 1

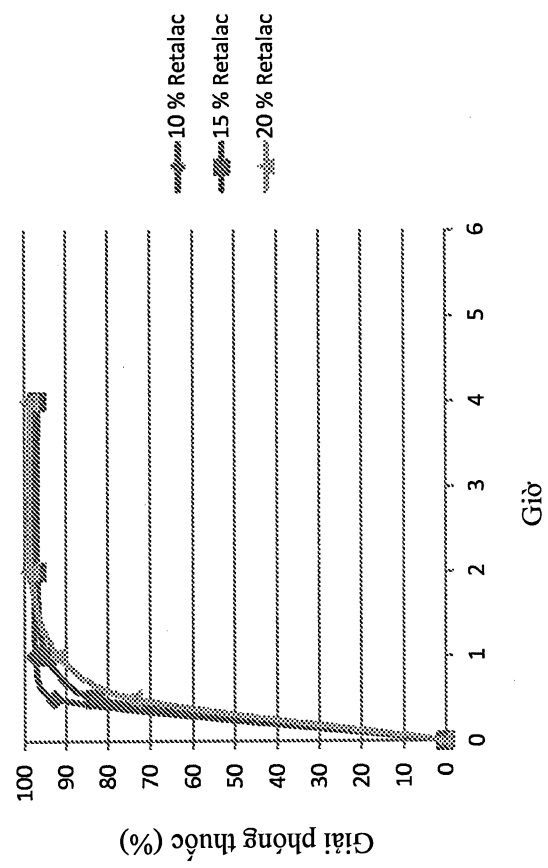
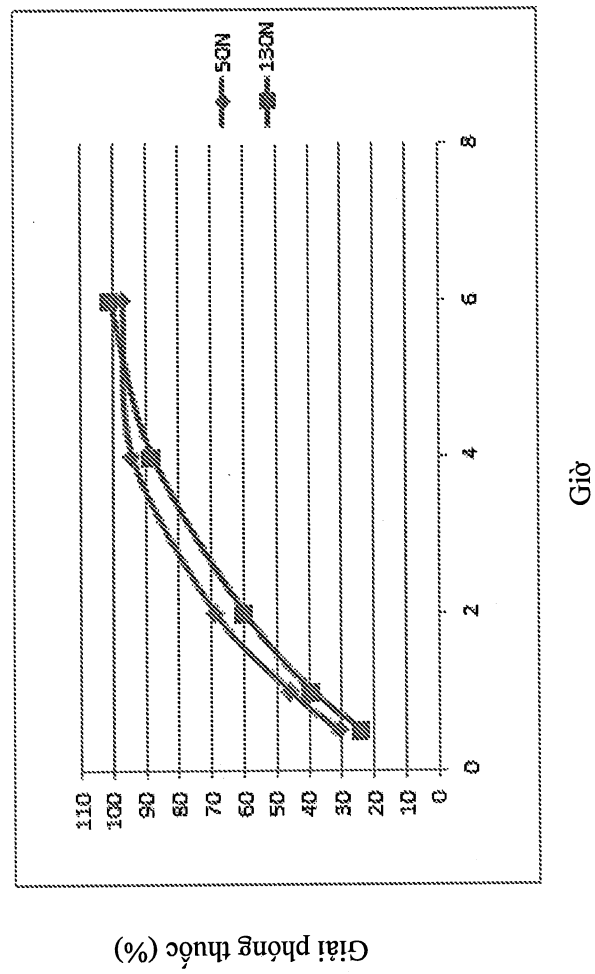
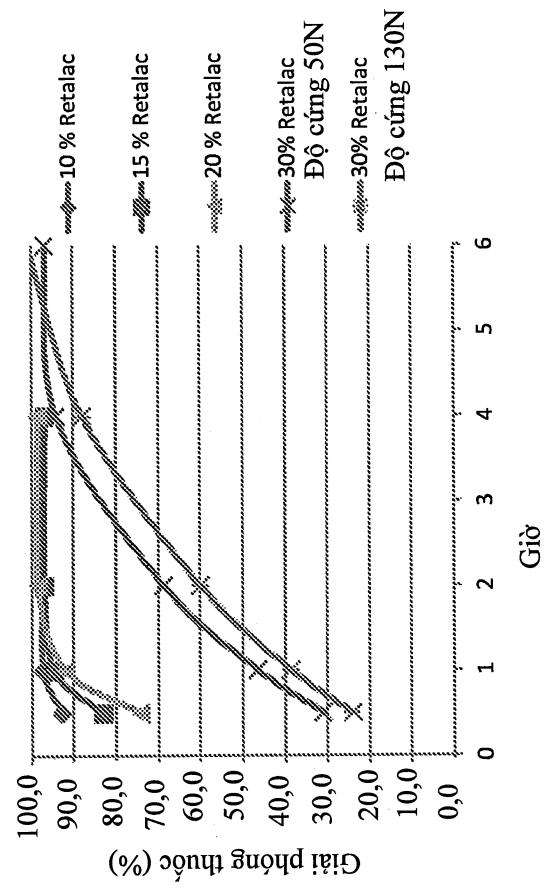


FIG. 2



3/4

FIG. 3



4/4

FIG. 4

