



(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)



1-0033115

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 9/16; A61K 31/27; (13) B
A61K 47/30

(21) 1-2017-04268

(22) 27/04/2016

(86) PCT/KR2016/004380 27/04/2016

(87) WO 2016/175546 03/11/2016

(30) 10-2015-0058759 27/04/2015 KR

(45) 25/09/2022 414

(43) 25/01/2018 358A

(73) NAVIPHARM CO., LTD. (KR)

5, Jangan-ro 448beon-gil, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do, 16209, Republic of Korea

(72) PARK, Sang Geun (KR); SHIN, Hye Gyeong (KR); BAE, Jeong Woo (KR); CHOI, Hyun Ju (KR).

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

(54) DƯỢC PHẨM GIẢI PHÓNG KÉO DÀI CHỨA RIVASTIGMIN

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm giải phóng kéo dài chứa rivastigmin và, cụ thể hơn, đến dược phẩm giải phóng kéo dài chứa rivastigmin, mà là chế phẩm giải phóng kéo dài chứa pha giải phóng chậm phụ thuộc pH, trong đó, bằng cách kiểm soát sự giải phóng dược phẩm cần được giảm thiểu trong dạ dày ở giai đoạn sử dụng đầu, dược phẩm có thể làm giảm nồng độ tối đa trong máu (Cmax) so với các sản phẩm đang có trong khi vẫn đáp ứng được nồng độ hiệu quả trong máu, nhờ đó giảm các tác dụng phụ, và sau đó, duy trì nồng độ hiệu quả trong máu thông qua việc giải phóng kéo dài các thành phần chính. Kết quả là, dược phẩm theo sáng chế có tác dụng giống như khi dùng liều hai lần một ngày với liều dùng một lần một ngày, và có thể tăng hiệu quả điều trị cho các bệnh nhân thông qua việc cải thiện sự tiện lợi trong sử dụng cho bệnh nhân.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm giải phóng kéo dài chứa rivastigmin và, cụ thể hơn là đến được phẩm giải phóng kéo dài chứa rivastigmin, trong đó được phẩm này là chế phẩm giải phóng kéo dài chứa chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH, và trong đó chế phẩm này cho phép giải phóng kéo dài thành phần chính khi đi qua dạ dày-ruột sau khi tiêu hóa để đảm bảo có được nồng độ hiệu quả trong máu, nhờ đó có tác dụng giống như với liều dùng hai lần một ngày đang áp dụng mặc dù chỉ được dùng một lần một ngày.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhìn chung, rivastigmin là thuốc dùng cho chứng mất trí Alzheimer và chứng mất trí Parkinson ở mức độ nhẹ đến trung bình, và được dùng ở liều từ 1,5 đến 6 mg hai lần một ngày. Thuốc này được biết là được chuyển hóa chủ yếu bởi esteraza (ví dụ, axetyl và butyrylcholinesteraza) và có thời gian bán hủy trong máu là 1 giờ. Tuy nhiên, thời gian bán hủy trong máu ngắn như vậy làm cho khó có thể phát triển chế phẩm giải phóng kéo dài ở chế độ dùng một lần một ngày. Ngoài ra, thuốc này trên thị trường hiện nay gặp vấn đề ở chỗ thuốc thường gây ra các tác dụng phụ cho dạ dày-ruột do nồng độ tối đa trong máu (C_{max}) cao ở giai đoạn bắt đầu do sự giải phóng nhanh gây ra.

Trước đây, các nghiên cứu về việc giải phóng kéo dài sử dụng hệ chất nền polyme đã được thực hiện rộng rãi để giải quyết các vấn đề nêu trên của các thuốc này. Tuy nhiên, hệ chất nền polyme gặp khó khăn trong việc kiểm soát lượng giải phóng ban đầu của thuốc có độ tan trong nước cao, như rivastigmin, và không thích hợp để giải phóng liên tục lượng thuốc nhất định do hiện tượng trong đó lượng thuốc giải phóng tương đối thấp ở phần sau. Ngoài ra, đơn xin cấp bằng độc quyền sáng chế Hàn Quốc số 2012-7003314 bộc lộ chế phẩm giải phóng kéo dài có cả tính chất giải phóng tức thì và giải phóng kéo dài, nhưng các tác dụng phụ do nồng độ trong máu cao ở giai đoạn đầu vẫn gây ra lo lắng, và việc giải phóng kéo dài trong thời gian dài đối với chế độ dùng một lần một ngày là không thể.

Patent Hàn Quốc số 603900 hoặc 661441 bộc lộ chế phẩm giải phóng kéo dài được kiểm soát về mặt thời gian chứa rivastigmin, nhưng chế phẩm giải phóng kéo dài được kiểm soát về mặt thời gian sử dụng màng bán thấm giải phóng thuốc có kiểm soát về mặt thời gian ở cùng thời điểm sau một khoảng thời gian định trước, và do đó, các tác dụng phụ của nó ở thời điểm tương ứng vẫn là vấn đề. Như vậy, chế phẩm chứa rivastigmin cho chế độ dùng một lần một ngày vẫn chưa được phát triển, và có nhu cầu cấp thiết phải phát triển thêm chế phẩm như vậy.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là nhằm đến việc giải phóng kéo dài của thuốc ưa nước, như rivastigmin, có độ tan trong nước cao, trong đó chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH được bào chế, và sau đó được đưa vào cùng hoặc riêng rẽ với chế phẩm giải phóng kéo dài trong một chế phẩm đơn, nhờ đó giảm thiểu sự giải phóng thuốc trong dạ dày ở giai đoạn đầu sau khi sử dụng thuốc và duy trì sự giải phóng đều và hấp thụ thành phần hoạt tính trong thời gian dài trong khi đi qua ruột non và ruột già. Do đó, một khía cạnh của sáng chế là đề xuất được phẩm giải phóng kéo dài chứa rivastigmin cho chế độ dùng một lần một ngày, trong đó các tác dụng phụ của thuốc được giảm thiểu bằng cách giảm nồng độ tối đa trong máu ($C_{\max}$) thông qua việc giải phóng có kiểm soát trong dạ dày ở giai đoạn đầu, và sau đó, nồng độ hiệu quả trong máu được duy trì thông qua việc giải phóng kéo dài.

Giải pháp kỹ thuật

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm giải phóng kéo dài chứa rivastigmin với liều dùng một lần một ngày, được phẩm này chứa chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH.

Chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH có thể chứa polyme có tính chất là được hòa tan ở độ pH = 5,0 hoặc cao hơn và có thể được sản xuất thành dạng hạt, viên,

hoặc viên nén có lõi.

Polyme có tính chất là chỉ được hòa tan ở độ pH = 5,0 hoặc cao hơn có thể là ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm copolyme gốc axit acrylic, hydroxypropylmethylxenluloza phtalat, và xenluloza axetat phtalat, và hỗn hợp của chúng.

Chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH có thể chứa rivastigmin ở hàm lượng 25-90% trọng lượng theo tổng hàm lượng rivastigmin.

Dược phẩm có thể còn chứa chất nền giải phóng kéo dài không phụ thuộc pH trong chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH.

Dược phẩm có thể chứa chế phẩm giải phóng kéo dài không phụ thuộc pH kết hợp cùng hoặc riêng rẽ với chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH.

Chế phẩm giải phóng kéo dài không phụ thuộc pH có thể có mặt ở dạng chất nền, hạt, hoặc viên.

Chế phẩm giải phóng kéo dài không phụ thuộc pH có thể bao gồm rivastigmin ở hàm lượng 10-75% trọng lượng theo tổng hàm lượng rivastigmin.

Trong dược phẩm, rivastigmin có thể được giải phóng ở hàm lượng, so với tổng hàm lượng rivastigmin, bằng hoặc lớn hơn 10% trọng lượng và nhỏ hơn 40% trọng lượng trong 120 phút, bằng hoặc lớn hơn 40% trọng lượng và nhỏ hơn 70% trọng lượng trong 6 giờ, và bằng hoặc lớn hơn 70% trọng lượng trong 12 giờ.

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

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất dược phẩm giải phóng kéo dài chứa rivastigmin chứa chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH, và dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách bào chế chế phẩm giải phóng chậm bao gồm các hạt hoặc viên được phủ polyme phụ thuộc pH, cụ thể là, polyme có tính chất là được hòa tan ở độ pH = 5,0

hoặc cao hơn, và sau đó đưa chế phẩm giải phóng chậm đã bào chế vào trong chất nền giải phóng kéo dài hoặc bào chế theo công thức chế phẩm giải phóng chậm đã thu được cùng với hạt hoặc viên giải phóng kéo dài ở dạng liều là viên nén đơn hoặc viên nang cứng.

Trong dược phẩm theo sáng chế, hiệu quả của thuốc được biểu hiện ở giai đoạn đầu sao cho rivastigmin có trong chế phẩm giải phóng kéo dài được giải phóng từ từ để đạt được nồng độ hiệu quả trong máu nhỏ nhất, và sau đó, trong ruột non và ruột già có độ pH = 5,0 hoặc cao hơn, rivastigmin của chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH, cùng với rivastigmin của chế phẩm giải phóng kéo dài, được giải phóng từ từ thêm, nhờ đó duy trì sự giải phóng đều trong toàn bộ dải dạ dày-ruột.

Ở đây, chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng hạt hoặc viên được phủ polyme phụ thuộc pH, cụ thể là, polyme có tính chất được hòa tan ở độ pH = 5,0 hoặc cao hơn. Cụ thể, chất lỏng phủ rivastigmin được phun lên lõi trợ để tạo thành lớp bao chính, và sau đó chất lỏng phủ chứa polyme phụ thuộc pH được phun lên trên để tạo thành lớp bao giải phóng chậm, nhờ đó trì hoãn sự giải phóng của thuốc.

Lõi trợ tốt hơn nếu là hạt cầu có kích thước đồng đều có đường kính từ 100 đến 300µm và gồm xenluloza vi tinh thể, lactoza, đường trắng, dextrin, và hỗn hợp của chúng. Lõi trợ có thể có mặt ở phần trăm trọng lượng là từ 10 đến 60% so với tổng trọng lượng của hạt hoặc viên. Lớp bao thành phần chính có thể được tạo ra bằng cách hòa tan rivastigmin và chất gắn kết trong dung môi thích hợp và sau đó phun hỗn hợp này trên lõi trợ. Có thể sử dụng hydroxypropyl methylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, etylxenluloza, polyvinyl pyrrolidon, rượu polyvinyllic, Eudragit, và hỗn hợp của chúng làm chất gắn kết thích hợp, và các chất này có thể được sử dụng ở phần trăm trọng lượng từ 0,1 đến 20,0% so với rivastigmin được sử dụng trong lớp bao. Có thể sử dụng nước, etanol, rượu isopropylic, axeton, metylen clorua, và dung môi hỗn hợp của chúng làm dung môi thích hợp. Chất làm dẻo và chất làm trơn thích hợp có

thể được sử dụng thêm để hỗ trợ cho việc xử lý. Có thể sử dụng polyetylen glycol, trietyl xitrat, triaxetin, dialkyl sebacat, dietyl phtalat, và chất tương tự làm chất làm dẻo thích hợp, và bột đá talc, glyxerol monostearat, silic dioxit dạng keo, và chất tương tự làm chất làm trơn thích hợp, nhưng không giới hạn ở các chất này.

Theo phương pháp khác để tạo thành hạt chứa thành phần chính, chất gắn kết lỏng được bổ sung vào hỗn hợp chứa thành phần chính và các tá được được tính thích hợp để tạo ra sản phẩm kết hợp, mà sau đó được cho đi qua rây của máy ép đùn, nhờ đó tạo ra các hạt hình trụ, và sau đó các hạt hình trụ này được sản xuất cuối cùng thành các hạt cầu sử dụng máy tạo hạt cầu.

Chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH theo sáng chế có thể được hoàn thành bằng cách bổ sung lớp bao được tri hoãn phụ thuộc pH cho các hạt thành phần chính hình cầu, mà được tạo ra thông qua việc phun hoặc ép đùn. Lớp bao được tri hoãn phụ thuộc pH có thể được tạo ra bằng cách sử dụng vật liệu bao có tính chất chỉ được hòa tan ở độ pH = 5,0 hoặc cao hơn, tức là, copolyme gốc axit acrylic, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat, xenluloza axetat phtalat, và hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, có thể sử dụng Eudragit L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, và hỗn hợp hoặc thể phân tán chứa nước của chúng làm copolyme gốc axit acrylic, nhưng không giới hạn ở các chất này. Các polyme này có thể được sử dụng ở dạng được hòa tan hoặc được phân tán cùng với chất làm dẻo và chất làm trơn thích hợp trong dung môi. Theo cách khác, sản phẩm chứa polyme cùng với chất làm dẻo và chất làm trơn, như Acryl-Eze, có thể được sử dụng. Lớp bao được tri hoãn phụ thuộc pH có thể được sử dụng ở phần trăm trọng lượng từ 10 đến 100%, và tốt hơn là, 30 đến 60%, so với trọng lượng của hạt chứa thành phần chính hoặc lớp bao thành phần chính. Nếu lớp bao được tri hoãn phụ thuộc pH được sử dụng ở phần trăm trọng lượng nhỏ hơn 10%, lượng giải phóng ban đầu của thành phần chính có thể không thể kiểm soát được. Nếu lớp bao này được sử dụng ở phần trăm trọng lượng bằng 100% hoặc nhiều hơn, thời gian cần để hòa tan lớp bao phụ thuộc pH dài, dẫn đến tác dụng tri hoãn quá mức.

Chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH có thể được bổ sung các đặc tính giải phóng kéo dài để kiểm soát sự giải phóng thuốc từ hạt. Trong trường hợp tạo ra lớp bao thành phần chính và các hạt thành phần chính kiểu ép đùn, việc giải phóng thuốc có thể được kiểm soát bằng cách chứa polyme độ nhớt cao, và có thể được kiểm soát bằng cách phủ chất nền giải phóng kéo dài không phụ thuộc pH lên hạt cầu đã tạo ra. Ở đây, etylxenluloza, metylxenluloza, copolyme gốc axit acrylic, hydroxypropyl metylxenluloza, và chất tương tự có thể được sử dụng. Tốt hơn là, việc sử dụng polyme không tan trong nước, như etylxenluloza, có thể được sử dụng, và thể phân tán etylxenluloza chứa nước bán trên thị trường (Surelease) có thể được sử dụng. Chất nền giải phóng kéo dài có thể được sử dụng ở phần trăm trọng lượng bằng từ 3 đến 60% so với các hạt thành phần chính. Chất nền giải phóng kéo dài có tác dụng làm ngắn thời gian cần thiết cho quá trình xử lý bằng cách làm giảm lượng sử dụng chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH, và có thể giúp giữ sự giải phóng thuốc không đổi bằng cách kiểm soát sự giải phóng của thuốc ở cùng thời điểm sau khi lớp bao phụ thuộc pH được hòa tan.

Chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH như vậy ức chế sự giải phóng trong dạ dày, nhờ đó giảm thiểu các tác dụng phụ xuất hiện do sự giải phóng lượng rivastigmin cao ở giai đoạn đầu, và sau đó, cho phép giải phóng kéo dài trong thời gian lưu lâu ở môi trường kiềm, như ruột non và ruột già, nhờ đó kéo dài thêm thời gian giải phóng thuốc. Tuy nhiên, việc kiểm soát quá mức lượng giải phóng thuốc trong dạ dày có thể trì hoãn thời gian đạt đến nồng độ hiệu quả trong máu, và đặc biệt là, không thích hợp cho các bệnh nhân có thời gian lưu tương đối dài trong dạ dày. Một cách để bù lại khiếm khuyết này, sáng chế có thể bao gồm chế phẩm giải phóng kéo dài độc lập bổ sung. Chế phẩm giải phóng kéo dài này không phụ thuộc pH, và có thể có mặt ở dạng chất nền hoặc các hạt hoặc viên riêng rẽ.

Về phương pháp bào chế được phẩm để bao gồm cả chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH và chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế, hạt hoặc viên được

tạo ra từ chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH được trộn với mạng chất nền giải phóng kéo dài chứa lượng rivastigmin định trước, và hỗn hợp được sản xuất thành viên nén, hoặc chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH, cùng với chế phẩm giải phóng kéo dài dạng hạt hoặc viên riêng rẽ được bào chế riêng rẽ, nhờ đó hỗn hợp được nén để được sản xuất thành viên nén hoặc được nạp vào viên nang cứng để được sản xuất thành dạng liều viên nang.

Mạng chất nền giải phóng kéo dài có thể được tạo ra bằng cách đưa đồng đều lượng rivastigmin định trước và chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH vào mạng lưới sử dụng chất nền giải phóng kéo dài ưa nước và không tan trong nước. Dùng làm chất nền giải phóng kéo dài, hydroxypropyl methylxenluloza, etylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, cacbome, copolyme polyvinyl pyrrolidon-vinyl axetat, và hỗn hợp của chúng có thể được sử dụng. Tá dược được tính thông thường được bổ sung vào chất nền giải phóng kéo dài để thu được hỗn hợp để nén hoặc tạo hạt trực tiếp thông qua quá trình, như tạo hạt ẩm hoặc tạo hạt khô, và hỗn hợp hoặc hạt này được sản xuất thành viên nén thông qua bước nén. Chế phẩm giải phóng kéo dài thông qua chất nền giải phóng kéo dài này được bào chế sao cho lượng giải phóng thuốc không đổi và không gây ra khác biệt bất kỳ phụ thuộc vào độ pH của dạ dày-dạ dày-ruột, và chỉ có thể kiểm soát tốc độ giải phóng của thuốc phụ thuộc vào việc sử dụng lượng chế phẩm giải phóng kéo dài, và do đó, việc giải phóng thuốc có thể được bắt đầu ngay trong dạ dày với độ pH thấp.

Ngoài ra, chế phẩm giải phóng kéo dài có thể được sản xuất thành các hạt và viên ở dạng không phụ thuộc vào chế phẩm giải phóng kéo dài phụ thuộc pH, và các hạt và viên này có thể được sản xuất bằng cách sử dụng chất nền giải phóng kéo dài thông thường và tá dược được dùng bằng phương pháp tạo hạt ướt, tạo hạt khô, tạo hạt đệm tầng sôi, và phủ đệm tầng sôi. Dạng độc lập của chế phẩm giải phóng kéo dài có thể được sản xuất thành dạng liều viên nang bằng cách được nạp cùng với chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH vào viên nang cứng, hoặc có thể được sản xuất thành

dạng viên nén thông thường, viên nén nhiều lớp, và viên nén bao nén bằng cách trộn thêm các chất phụ gia thông thường, như tá dược, chất pha loãng, chất làm trơn, chất làm ổn định, hoặc chất gắn kết.

Hàm lượng rivastigmin của chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế chứa, so với tổng hàm lượng của thành phần chính, tốt hơn là từ 10 đến 75% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 10 đến 50% trọng lượng, và tốt nhất là từ 15 đến 35% trọng lượng của thành phần chính. Thành phần chính được giải phóng từ từ, mà không giải phóng tức thì, từ chế phẩm giải phóng kéo dài, và do đó lượng giải phóng ban đầu có thể được kiểm soát ở lượng định trước, và khi so sánh với các viên nén thông thường truyền thống, nồng độ tối đa trong máu (C_{max}) có thể được giảm, nhờ đó làm giảm các tác dụng phụ trong dạ dày-ruột.

Cuối cùng, trong dược phẩm theo sáng chế, thành phần chính được giải phóng ở hàm lượng, so với tổng hàm lượng của nó, bằng hoặc lớn hơn 10% trọng lượng và nhỏ hơn 40% trọng lượng trong 120 phút, bằng hoặc lớn hơn 40% trọng lượng và nhỏ hơn 70% trọng lượng trong 6 giờ, và bằng hoặc lớn hơn 70% trọng lượng trong 12 giờ. Nếu thành phần chính được giải phóng trong dạ dày ở hàm lượng lớn hơn 40% trọng lượng so với tổng hàm lượng của nó trong 120 phút giải phóng ban đầu, các tác dụng phụ trong dạ dày-ruột do giải phóng quá mức thành phần chính vẫn có thể xảy ra, và nếu được giải phóng ở hàm lượng nhỏ hơn 10% trọng lượng, nồng độ hiệu quả trong máu ban đầu khó đạt được và do đó hiệu quả bị trì hoãn. Sau đó, lượng rivastigmin định trước được giải phóng kéo dài để giữ nồng độ hiệu quả trong máu, và trong 12 giờ, rivastigmin cần được giải phóng ở hàm lượng 70% hoặc nhiều hơn so với tổng hàm lượng của nó và nếu không độ sinh khả dụng của thuốc sử dụng có thể bị giảm. Do đó, việc thiết lập các tiêu chuẩn này là cần thiết.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế nhắm đến dược phẩm giải phóng kéo dài chứa rivastigmin, và dược phẩm theo sáng chế làm giảm thiểu sự giải phóng thuốc từ chế phẩm giải phóng chậm

phụ thuộc pH trong dạ dày có độ pH thấp ở giai đoạn đầu và chỉ giải phóng từ từ thuốc của chế phẩm giải phóng kéo dài, nhờ đó kiểm soát được sự giải phóng ban đầu của thuốc ưa nước, như rivastigmin, có độ tan trong nước cao, do đó làm giảm các tác dụng phụ trong dạ dày-ruột do nồng độ tối đa trong máu (C_{max}) cao của chế phẩm thông thường truyền thống và cho phép thuốc đạt đến nồng độ hiệu quả trong máu. Sau đó, lượng rivastigmin được giải phóng khỏi chế phẩm giải phóng kéo dài được giảm liên tục trong ruột non và ruột già, và ngoài điều này ra, rivastigmin được giải phóng liên tục từ chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH trong 12 giờ để nồng độ hiệu quả trong máu của thành phần chính có thể được duy trì liên tục. Sáng chế cho phép chế độ dùng thuốc một lần một ngày với độ tan trong nước cao và thời gian bán hủy trong máu rất ngắn, và còn có thể cải thiện tác dụng điều trị thông qua việc cải thiện tính tiện lợi và sự tuân theo việc sử dụng của bệnh nhân.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các ví dụ ưu tiên và các ví dụ thử nghiệm sẽ được nêu ra để hiểu rõ hơn sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ và ví dụ thử nghiệm dưới đây chỉ đơn thuần giúp sáng chế dễ hiểu hơn, mà phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ và ví dụ thử nghiệm này.

Ví dụ 1

Sau khi 400g Cellets 100 (180-250 μm) được hóa lỏng trong máy phủ kiểu tăng sôi, chất lỏng phủ thu được bằng cách bổ sung 192g rivastigmin tartrat, 20g hydroxypropylmethylxenluloza (Methocel E5), và 138g bột đá talc vào dung môi hỗn hợp gồm etanol và nước tinh khiết được phun theo cách phun từ đáy để phủ lớp thuốc lên trên đó. Chất lỏng phủ thu được bằng cách phân tán 1080g Surelease (thể phân tán etylxenluloza chứa nước) cùng với 100g bột đá talc trong nước tinh khiết được phun lên trên đó để bổ sung lớp giải phóng kéo dài. Chất lỏng phủ thu được bằng cách phân tán 560g Acryl-Eze được làm từ polyme phụ thuộc pH Eudragit L100-55 trong nước tinh khiết được phun lên hạt cầu đã tạo ra theo cách phun từ đáy để thêm lớp bao phụ

thuộc pH trên đó. Hạt thu được chứa 9,6mg rivastigmin tartarat so với trọng lượng chuẩn 84mg.

Một cách riêng rẽ, trộn 14,4g rivastigmin tartarat, 484,2g xenluloza vi tinh thể (Vivapur 12), 157,5g hydroxypropyl metylxenluloza 2208 (Methocel K100M), 5,4g nhôm magie silicat (Cab-O-Sil), và 10,5g magie stearat, sau đó nén trong máy nén trực lẫn và định cỡ, để tạo ra hạt khô giải phóng kéo dài.

Sau đó, 378,0g hạt giải phóng chậm phụ thuộc pH (chứa 43,2g rivastigmin tartrat) và 672,0g hạt khô giải phóng kéo dài (chứa 14,4g rivastigmin tartarat) được trộn, và được nén đến trọng lượng 350mg mỗi viên nén trong máy nén quay, nhờ đó sản xuất ra viên nén. Rivastigmin tartarat có mặt với lượng tổng là 19,2mg với mỗi viên nén, trong đó 14,4mg rivastigmin tartarat có trong chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH và 4,8mg rivastigmin tartarat có trong chế phẩm giải phóng kéo dài.

Ví dụ 2 và 3

Trong các ví dụ 2 và 3, 3000 viên nén được sản xuất bằng phương pháp giống như trong ví dụ 1, và ở đây, lượng thuốc thô theo bảng 1 dưới đây. Trong cả hai ví dụ 2 và 3, rivastigmin tartarat có mặt ở lượng tổng là 19,2mg với mỗi viên nén. Trong ví dụ 2, 9,6mg rivastigmin tartarat có trong chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH và 9,6mg rivastigmin tartarat có trong chế phẩm giải phóng kéo dài. Trong ví dụ 3, 4,8mg rivastigmin tartarat có trong chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH và 14,4mg rivastigmin tartarat có trong chế phẩm giải phóng kéo dài.

Bảng 1

Lượng thuốc thô (tương ứng với 3000 viên nén, g) trong các ví dụ 1 đến 3			
Thuốc thô	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3
Hạt giải phóng chậm phụ thuộc pH trong ví dụ 1	378,0	252,0	126,0
Rivastigmin tartarat	14,4	28,8	43,2
Vivapur 12	484,2	595,8	707,4
Methocel K100M	157,5	157,5	157,5

Cab-o-sil	5,4	5,4	5,4
Magie stearat	10,5	10,5	10,5
Tổng	1050,0	1050,0	1050,0

Ví dụ 4

Sau khi 400g Cellets 100 (180-250 μm) được hóa lỏng trong máy phủ kiểu tầng sôi, chất lỏng phủ thu được bằng cách bổ sung 192g rivastigmin tartrat, 20g hydroxypropyl methylxenuloza (Methocel E5), và 108g bột đá talc vào dung môi hỗn hợp gồm etanol và nước tinh khiết được phun theo cách phun từ đáy để phủ lớp thuốc lên trên. Sau khi hạt cầu đã tạo ra được hóa lỏng, chất lỏng phủ thu được bằng cách hòa tan 40g Opadry 03K19229 trong dung môi hỗn hợp gồm etanol và nước tinh khiết được phun lên trên để bổ sung lớp bao phủ. Sau đó, chất lỏng phủ thu được bằng cách phân tán 780g Acryl-Eze chứa polyme phụ thuộc pH Eudragit L100-55 trong nước tinh khiết được phun theo cách phun từ đáy để bổ sung lớp bao phủ thuốc pH lên trên. Các hạt thu được chứa 9,6mg rivastigmin tartarat so với trọng lượng chuẩn 77mg.

Một cách riêng rẽ, 5,76g rivastigmin tartarat, 402,54g xenuloza vi tinh thể (Vivapur 12), 210,0g hydroxypropyl methylxenuloza 2208 (Methocel K100M), 5,4g nhôm magie silicat (Cab-O-Sil), và 10,5g magie stearat được trộn, sau đó nén trong máy nén trực lăn và định cỡ, để thu được hạt khô giải phóng kéo dài.

Sau đó, 415,8g hạt giải phóng chậm phụ thuộc pH thu được (chứa 51,84g rivastigmin tartrat) và 634,2g hạt khô giải phóng kéo dài (chứa 5,76g rivastigmin tartarat) được trộn, và được nén đến trọng lượng 350mg mỗi viên nén trong máy tạo viên nén quay, nhờ đó sản xuất ra các viên nén. Rivastigmin tartarat có mặt ở lượng tổng là 19,2mg với mỗi viên nén, trong đó 17,28mg rivastigmin tartarat có trong chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH và 1,92mg rivastigmin tartarat có trong chế phẩm giải phóng kéo dài.

Ví dụ 5

Sau khi trộn 192g rivastigmin tartrat, 300g xenluloza vi tinh thể (Heweten 101), và 268g lactoza hydrat (Pharmatose 200), chất gắn kết thu được bằng cách hòa tan 40g polyvinyl pyrrolidon (PVP K-30) trong nước tinh khiết được thêm vào, nhờ đó thu được sản phẩm kết hợp. Sản phẩm kết hợp này được cho đi qua máy ép đùn để tạo ra các hạt hình trụ, sau đó được sản xuất thành hạt thành phần chính hình cầu sử dụng máy tạo hạt cầu. Các hạt thành phần chính được hóa lỏng trong máy phủ kiểu tầng sôi, và sau đó chất lỏng phủ thu được bằng cách phân tán 1280g Surelease (thể phân tán etyl xenluloza chứa nước) cùng với 80g bột đá talc trong nước tinh khiết được phun lên theo cách phun từ đáy để bổ sung lớp giải phóng kéo dài. Chất lỏng phủ thu được bằng cách phân tán 500g Acryl-Eze chứa polyme phụ thuộc pH Eudragit L100-55 trong nước tinh khiết được phun lên các hạt cầu đã tạo ra theo cách phun từ đáy để bổ sung lớp bao phụ thuộc pH lên trên. Các hạt thu được chứa 9,6mg rivastigmin tartarat so với trọng lượng chuẩn 85mg.

Một cách riêng rẽ, trộn 14,4g rivastigmin tartarat, 479,7g xenluloza vi tinh thể (Vivapur 12), 157,5g hydroxypropylmetylxenluloza 2208 (Methocel K100M), 5,4g nhôm magie silicat (Cab-O-Sil), và 10,5g magie stearat, sau đó nén trong máy nén trực lẫn và định cỡ, nhờ đó sản xuất ra chế phẩm hạt khô giải phóng kéo dài.

Sau đó, trộn 382,5g hạt giải phóng chậm phụ thuộc pH thu được (chứa 43,2g rivastigmin tartrat) và 667,5g hạt khô giải phóng kéo dài (chứa 14,4g rivastigmin tartarat), và nén đến trọng lượng 350mg mỗi viên nén trong máy tạo viên nén quay, nhờ đó sản xuất ra các viên nén. Rivastigmin tartarat có mặt ở lượng tổng là 19,2mg mỗi viên nén, trong đó 14,4mg rivastigmin tartarat có trong chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH và 4,8mg rivastigmin tartarat có trong chế phẩm giải phóng kéo dài.

Ví dụ 6

Sau khi 500g Non-Pareil (300-425 μ m) được hóa lỏng trong máy phủ kiểu tầng sôi, chất lỏng phủ thu được bằng cách bổ sung 96g rivastigmin tartrat, 10g hydroxypropyl metyloxenluloza (Methocel E5), và 34g bột đá talc vào dung môi hỗn

hợp gồm etanol và nước tinh khiết được phun theo cách phun từ đáy để phủ lớp thuốc lên trên. Sau khi hạt cầu đã tạo ra được hóa lỏng, chất lỏng phủ thu được bằng cách hòa tan 20g Opadry 03K19229 trong dung môi hỗn hợp gồm etanol và nước tinh khiết được phun lên trên để bổ sung lớp bao phủ. Sau đó, chất lỏng phủ thu được bằng cách phân tán 800g Surelease (thể phân tán etylxenluloza chứa nước) trong nước tinh khiết được phun để bổ sung lớp giải phóng kéo dài, nhờ đó sản xuất ra viên giải phóng kéo dài. Các hạt thu được chứa 9,6mg rivastigmin tartarat so với trọng lượng chuẩn 102mg. Chất lỏng phủ thu được bằng cách phân tán 400g Acryl-Eze chứa polyme phụ thuộc pH Eudragit L100-55 trong nước tinh khiết được phun theo cách phun từ đáy trong máy phủ kiểu tăng sôi để bổ sung lớp bao phủ phụ thuộc pH lên các viên giải phóng kéo dài. Chế phẩm viên giải phóng chậm phụ thuộc pH được sản xuất này chứa 9,6mg rivastigmin tartarat so với trọng lượng chuẩn 142mg.

Sau khi trộn 153g viên giải phóng kéo dài và 639g viên giải phóng chậm phụ thuộc pH, hỗn hợp được đặt vào viên nang cứng đến 264mg mỗi viên nang. Rivastigmin tartarat có mặt ở lượng tổng là 19,2mg mỗi viên nang, trong đó 14,4mg rivastigmin tartarat có trong chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH và 4,8mg rivastigmin tartarat có trong chế phẩm giải phóng kéo dài.

Ví dụ so sánh 1

Sau khi trộn 19,2g rivastigmin tartrat, 271,3g xenluloza vi tinh thể (Vivapur 12), 56,0g hydroxypropyl metylxenluloza 2208 (Methocel K100M), và 3,5g magie stearat, hỗn hợp được nén đến 350mg mỗi viên nén, nhờ đó sản xuất ra các viên nén. Rivastigmin tartarat có mặt ở lượng tổng là 19,2mg mỗi viên nén.

Ví dụ so sánh 2

Sau khi 400g Cellets 100 (180-250 μ m) được hóa lỏng trong máy phủ kiểu tăng sôi, chất lỏng phủ thu được bằng cách bổ sung 192g rivastigmin tartrat, 20g hydroxypropyl metylxenluloza (Methocel E5), và 148g bột đá talc vào dung môi hỗn hợp gồm etanol và nước tinh khiết được phun theo cách phun từ đáy để phủ lớp thuốc

lên trên. Sau khi hạt cầu đã tạo ra được hóa lỏng, chất lỏng phủ thu được bằng cách hòa tan 40g Opadry 03K19229 trong dung môi hỗn hợp gồm etanol và nước tinh khiết được phun lên trên để bổ sung lớp bao phủ. Sau đó, chất lỏng phủ thu được bằng cách phân tán 1600g Surelease (thể phân tán etylxenluloza chứa nước) cùng với 200g bột đá talc trong nước tinh khiết được phun lên trên, nhờ đó sản xuất ra chế phẩm giải phóng kéo dài không chứa polyme phụ thuộc pH. Các hạt thu được chứa 9,6mg rivastigmin tartarat so với trọng lượng chuẩn 70mg.

Một cách riêng rẽ, trộn 4,8g rivastigmin tartarat, 182,4g xenluloza vi tinh thể (Vivapur 12), 52,5g hydroxypropyl metylxenluloza 2208 (Methocel K100M), 1,8g nhôm magie silicat (Cab-O-Sil), và 3,5g magie stearat, sau đó nén trong máy nén trực lẫn và định cỡ, để thu được chế phẩm hạt khô giải phóng kéo dài.

Sau đó, 105,0g hạt giải phóng kéo dài đệm tầng sôi thu được (chứa 14,4g rivastigmin tartrat) và 245,0g hạt khô giải phóng kéo dài (chứa 4,8g rivastigmin tartarat) được trộn, và được nén đến trọng lượng 350mg mỗi viên nén trong máy tạo viên nén quay, nhờ đó sản xuất ra các viên nén. Rivastigmin tartarat có mặt ở lượng tổng là 19,2mg mỗi viên nén.

Ví dụ thử nghiệm 1

Viên nén trong mỗi trong số các ví dụ và ví dụ so sánh được đưa qua thử nghiệm hòa tan trong 750mL dung dịch hòa tan chứa HCl 0,1N ở 37°C trong điều kiện quay là 50 vòng/phút. Hai giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm hòa tan, độ pH được thay đổi bằng cách bổ sung 250mL đệm triphosphat 0,25M. Ở mỗi thời điểm lấy mẫu, 5mL được lấy ra, và lọc bằng màng lọc, và được phân tích bằng sắc ký lỏng.

Bảng 2

Tỷ lệ hòa tan lũy kế (%) của rivastigmin trong mỗi lần											
Thời gian (phút)	0	15	30	60	120	240	360	480	600	720	840
Ví dụ 1	0	4,9	8,3	13,6	23,6	37,9	47,3	56,4	64,9	74,0	82,6

Ví dụ 2	0	5,2	9,6	16,0	28,9	42,5	54,0	63,1	73,0	81,5	92,3
Ví dụ 3	0	9,0	14,0	22,6	35,7	50,7	62,9	71,6	81,6	91,8	99,8
Ví dụ so sánh 1	0	14,0	23,8	39,1	56,8	72,3	81,8	89,0	94,9	99,7	99,9
Ví dụ so sánh 2	0	13,9	21,0	31,0	44,9	61,2	72,8	82,2	90,2	96,2	99,8

Ví dụ thử nghiệm 2

Chó săn thỏ được cho sử dụng viên nén theo ví dụ 1, ví dụ 3, và ví dụ so sánh 1 và thuốc viên nang Exelon có bán trên thị trường, và sau đó thực hiện phân tích nồng độ trong máu. Chó săn thỏ được sử dụng trong thí nghiệm bị bỏ đói từ ngày trước ngày sử dụng để làm rỗng dạ dày, và sau đó cho ăn với lượng thức ăn bằng 1/3 chế độ ăn thông thường vào buổi sáng. Sau khi sáu con chó săn thỏ ở mỗi nhóm được cho dùng qua đường miệng nửa viên nén (9,6mg rivastigmin tartarat) của mỗi ví dụ 1, ví dụ 3, và ví dụ so sánh 1 và viên nang Exelon (4,8mg rivastigmin tartrat), cùng với 30ml nước, lấy máu từ tĩnh mạch chi trước của các con chó săn thỏ, và cho vào ống cấy đã có heparin, sau đó ly tâm (3000 vòng/phút, 10 phút), nhờ đó tách được huyết tương. Sau đó, nồng độ rivastigmin trong máu được phân tích bằng cách sử dụng LC/MS/MS.

Bảng 3

Thông số PK của chó săn thỏ				
	Ví dụ 1	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 1	Viên nang Exelon
AUC	20423,7	18566,4	16712,8	8137,1
C _{max}	3254,8	4566,5	8850,6	4552,1
T _{max}	1,4	1,5	1,4	2,1
t _{1/2}	2,7	1,6	1,2	0,8

Theo kết quả từ các thử nghiệm, ví dụ 1 và 3 sử dụng tổng lượng rivastigmin

tartarat là 9,6mg thể hiện giá trị AUC lần lượt bằng khoảng 2,5 lần và 2,3 lần so với việc sử dụng viên nang Exelon (4,8mg rivastigmin tartarat), chỉ ra rằng độ sinh khả dụng là đủ, nhưng nồng độ tối đa trong máu ($C_{\max}$) tương đương hoặc thấp hơn so với việc sử dụng viên nang Exelon. Trong khi đó, ví dụ so sánh 1 không chứa hạt phụ thuộc pH thể hiện giá trị AUC bằng hai lần so với viên nang Exelon, nhưng nồng độ tối đa trong máu ($C_{\max}$) bằng khoảng 1,9 lần, chỉ ra rằng Exelon không kiểm soát được lượng giải phóng ban đầu.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm giải phóng kéo dài chứa rivastigmin với liều dùng một lần một ngày, dược phẩm này chứa: chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH; và chế phẩm giải phóng kéo dài không phụ thuộc pH dạng chất nền,

trong đó chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH là ở dạng hạt hoặc viên và chứa rivastigmin với lượng từ 25 đến 90% trọng lượng theo tổng hàm lượng rivastigmin, và

trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài không phụ thuộc pH chứa, trong dạng chất nền, chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH và rivastigmin với lượng từ 10 đến 75% trọng lượng theo tổng hàm lượng rivastigmin, và

trong đó, dược phẩm này ở dạng viên nén.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH chứa polyme có tính chất là được hòa tan ở độ pH = 5,0 hoặc cao hơn.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó polyme có tính chất là được hòa tan ở độ pH = 5,0 hoặc cao hơn là ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm copolyme gốc axit acrylic, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, và xenluloza axetat phtalat, và hỗn hợp của chúng.

4. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này còn chứa chất nền giải phóng kéo dài không phụ thuộc pH bên trong chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm giải phóng chậm phụ thuộc pH bao gồm lõi trợ, lớp bao rivastigmin trên lõi trợ và polyme phụ thuộc pH được phủ lên lõi đã được bao rivastigmin.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó lõi trợ là hạt hình cầu có kích thước đồng đều với đường kính nằm trong khoảng từ 100 đến 300 μm .