(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) **1-0034855**

(51)[7] **A61K 9/20**; A61K 9/22

(13) **B**

(21) 1-2015-03510

(22) 24/09/2015

(30) 10-2015-0076256 29/05/2015 KR

(45) 27/02/2023 419

(43) 26/12/2016 345A

(73) KOREA UNITED PHARM. INC. (KR)
25-23, Nojanggongdan-gil, Jeondong-myeon, Sejong-si 30011, Republic of Korea

(72) CHOI, Youn Woong (KR); MIN, Byung Gu (KR); CHO, Sang Min (KR); JANG, Jae Sang (KR); CHOI, Ji Hyun (KR).

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

(54) CHẾ PHẨM GIẢI PHÓNG KÉO DÀI ĐỂ DÙNG THEO ĐƯỜNG MIỆNG

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng theo đường miệng, trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài này có tốc độ hòa tan ban đầu thích hợp và tiến trình hòa tan có thể duy trì được nồng độ dược chất trong cơ thể một cách hiệu quả, nhờ đó giảm được sự xuất hiện của các tác dụng phụ đồng thời vẫn duy trì được tác dụng của cilostazol ngay cả khi dùng một lần một ngày, và cũng cải thiện được sự tuân thủ dùng thuốc.

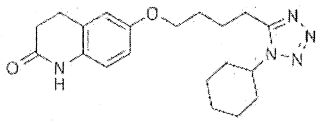
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng theo đường miệng bao gồm cilostazol.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cilostazol có danh pháp quốc tế 6-[4-(1-xyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)-butoxy]-3,4-đihyđro-2(1H)-quinolinon, là hợp chất trên cơ sở quinolinon có Công thức hóa học 1 dưới đây, và là một chất ức chế nội bào PDE loại III của AMP vòng (phosphođiesteraza loại III của AMP vòng – cyclic AMP phosphodiesterase type III).

Công thức hóa học 1



Cilostazol có vai trò ngăn cản quá trình đông máu, thúc đẩy quá trình tuần hoàn máu trung tâm, có tác dụng chống viêm và chống loét, giảm huyết áp, phòng ngừa và điều trị bệnh hen và chứng nhồi máu não, và cải thiện quá trình tuần hoàn não bằng cách ngăn cản quá trình kết tụ tiểu cầu và làm giãn động mạch thông qua việc ức chế hoạt tính PDE khi được hấp thu vào cơ thể. Do đó, cilostazol đã được sử dụng rộng rãi làm chất tiêu huyết khối, chất cải thiện quá trình tuần hoàn não, thuốc chống viêm, chất chống tạo khối u, chất giảm huyết áp và chất điều trị bệnh hen.

Các chế phẩm cilostazol thông thường được dùng theo đường miệng hai lần một ngày, và có nhược điểm là sự kém tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân, và chúng gây ra các tác dụng phụ như nhức đầu, nặng đầu và chứng tim đập nhanh kèm theo sự tăng đột ngột nồng độ dược chất trong máu khi dùng theo đường miệng. Cilostazol là dược chất ít tan, có độ tan trong nước bằng 1 μg/mL hoặc nhỏ hơn, và đã biết rằng cilostazol được hấp thu chủ yếu ở đường dạ dày-ruột trên và mức độ hấp thu của nó

giảm xuống khi di chuyển xuống đường ruột dưới. Do đó, dễ thấy rằng chế phẩm giải phóng có kiểm soát thông thường chứa cilostazol có sinh khả dụng thấp. Từ đó, đã có nhiều nỗ lực để phát triển chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc giải phóng có kiểm soát chứa cilostazol mà không gặp phải các vấn đề nêu trên.

Cụ thể, Công bố đơn quốc tế số WO97/48382 bộc lộ chế phẩm giải phóng kéo dài chứa cilostazol ở dạng đa liều bao gồm ít nhất 2 viên nén nhỏ được bào chế bằng cách sử dụng hyđroxypropylmetylxenluloza làm chất nền chính. Viên nén giải phóng kéo dài chứa loại chất nền này có thể được bào chế một cách dễ dàng bằng cách sử dụng kỹ thuật và thiết bị bào chế điển hình. Tuy nhiên, ngay khi cấu trúc nền bị phân rã, thì quá trình giải phóng dược chất nhanh chóng diễn ra, làm tăng nhất thời nồng độ dược chất trong máu. Ngoài ra, các dược chất có độ tan kém như cilostazol có thể không được hòa tan hoàn toàn ngay sau khi cấu trúc nền bị phân rã, gây ra lãng phí. Hơn nữa, chúng có tốc độ giải phóng ban đầu chậm do các đặc tính của cấu trúc nền, là hạn chế khi cần quá trình giải phóng nhanh. Do đó, khó thu được lợi ích như chế phẩm giải phóng kéo dài. Để giải quyết các vấn đề này, Công bố đơn quốc tế số WO00/57881 và Công bố đơn patent Mỹ số 2002/0058066 đã đề xuất chế phẩm bao gồm lớp ngoài và phần lõi, trong đó lớp ngoài có khả năng giải phóng dược chất một cách từ từ trong đường dạ dày-ruột trên (ruột non) và phần lõi sẽ phân rã và giải phóng dược chất một cách nhanh chóng ở ruột non dưới và ruột kết. Tuy nhiên, chế phẩm này có nhược điểm là việc giải phóng dược chất nhanh ở ruột non dưới và ruột kết có thể gây kích thích và làm tổn hại lớp niêm mạc ruột kết, và quá trình hòa tan dược chất ít tan có thể diễn ra không đồng đều ở ruột kết nơi có hàm lượng nước tương đối thấp, dẫn đến tốc độ hấp thu và tỷ lệ hấp thu không đồng đều; quy trình bào chế chúng cũng rất phức tạp do phải tạo chế phẩm từ phần lõi giải phóng nhanh và lớp ngoài bao quanh phần lõi này, và thể tích viên nén lớn sẽ làm giảm sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân.

Do đó, cần phát triển chế phẩm giải phóng kéo dài có thể giảm được các tác dụng phụ gây ra bởi tốc độ hòa tan nhanh của chế phẩm cilostazol thông thường ngay

sau khi uống. Tuy nhiên, trong các chế phẩm giải phóng kéo dài đang được phát triển, khả năng giải phóng dược chất vẫn khó được kiểm soát. Do đó, vẫn có nhu cầu phát triển chế phẩm cilostazol giải phóng kéo dài có khả năng trì hoãn quá trình giải phóng dược chất một cách đơn giản và cũng có tốc độ hòa tan ổn định khi uống một lần một ngày.

Do đó, các tác giả sáng chế đã có nhiều nỗ lực để khắc phục các nhược điểm của chế phẩm giải phóng kéo dài chứa cilostazol ít tan, và từ đó đã tìm ra rằng khi cilostazol được bào chế thành viên nén có nền giải phóng kéo dài làm từ hỗn hợp gồm polyme ưa nước và carbome làm chất mang giải phóng kéo dài và chất hoà tan, trong đó cilostazol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng cụ thể và hạt được tạo thành bằng phương pháp tạo hạt ẩm khi dùng kiểm soát một lượng dung môi etanol chính xác, thì có thể thu được chế phẩm giải phóng kéo dài có tốc độ hòa tan ban đầu thích hợp và tiến trình hòa tan có thể duy trì được nồng độ dược chất trong cơ thể một cách hiệu quả, nhờ đó hoàn thành được sáng chế này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để giải quyết các vấn đề của viên nén cilostazol giải phóng kéo dài thông thường, mục đích của sáng chế là tạo ra chế phẩm giải phóng kéo dài có tốc độ hòa tan ban đầu thích hợp và tiến trình hòa tan có thể duy trì được nồng độ dược chất trong cơ thể một cách hiệu quả.

Để đạt được mục đích nêu trên, theo một khía cạnh sáng chế đề xuất chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng theo đường miệng được bào chế bằng cách đúc tổ hợp chất bao gồm hoạt chất cilostazol, chất mang giải phóng kéo dài là hỗn hợp gồm polyme ưa nước và carbome, và chất hoà tan, khác biệt ở chỗ chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng theo đường miệng này có tiến trình hòa tan dưới đây khi nó được thử nghiệm hòa tan theo phương pháp thứ hai của Thử nghiệm hòa tan trong Dược điển Hàn quốc (phương pháp kiểu cánh khuấy) (37±0,5°C, 0,5% dung dịch natri lauryl sulfat, 50 vòng/phút):

1) 20% đến 30% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 2 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm;

2) 50% đến 70% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 5 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm; và

3) ít nhất 85% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 10 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm.

Trong chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế, tổ hợp chất có thể là hạt được tạo thành bằng phương pháp tạo hạt ẩm có sử dụng dung môi etanol.

Dung môi etanol có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 75 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol.

Theo sáng chế, hoạt chất cilostazol có thể có cỡ hạt trung bình bằng 12 μm hoặc nhỏ hơn.

Theo sáng chế, polyme ưa nước được sử dụng làm chất mang giải phóng kéo dài có thể là một hoặc nhiều polyme được chọn từ nhóm bao gồm hyđroxypropylmetylxenluloza, hyđroxyetylxenluloza, hyđroxypropylxenluloza, polyetylen oxit, caragenan, gôm tự nhiên, gôm guar, tragacan, gôm arabic, gôm từ hạt cây bồ kết ba gai, gôm xanthan, alginat, rượu polyvinylic và polyvinyl pyroliđon.

Polyme ưa nước có thể có độ nhớt nằm trong khoảng từ 50.000 cps đến 150.000 cps.

Chất hoà tan được sử dụng theo sáng chế có thể là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm natri lauryl sulfat, polysorbat 80, oleoyl macrogolglyxerit, linoleoyl macrogolglyxerit và caprylocaproyl polyoxylglyxerit.

Chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể bao gồm từ 10 đến 30 phần trọng lượng là polyme ưa nước, từ 3 đến 10 phần trọng lượng là carbome, và từ 5 đến 20 phần trọng lượng là chất hoà tan, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol.

Chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể còn bao gồm chất độn, chất kết dính và chất bôi trơn.

Đặc biệt, chế phẩm giải phóng kéo dài có thể bao gồm từ 30 đến 70 phần trọng lượng là chất độn, từ 1 đến 10 phần trọng lượng là chất kết dính, và từ 2 đến 10 phần trọng lượng là chất bôi trơn, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol.

Chất độn được sử dụng theo sáng chế có thể là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, tinh bột, lactoza, manitol, sorbitol và silic đioxit keo.

Chất kết dính được sử dụng theo sáng chế có thể là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm polyvinyl pyroliđon, copolyme dẫn xuất vinyl pyroliđon/vinyl và tinh bột.

Chất bôi trơn được sử dụng theo sáng chế có thể là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, bột talc và silic oxit vô định hình.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng theo đường miệng được bào chế bằng cách đúc tổ hợp chất bao gồm 100 phần trọng lượng hoạt chất cilostazol, hỗn hợp chứa từ 10 đến 30 phần trọng lượng hyđroxypropylmetylxenluloza và từ 3 đến 10 phần trọng lượng carbome làm chất mang giải phóng kéo dài, từ 5 đến 20 phần trọng lượng chất hoà tan, từ 30 đến 70 phần trọng lượng chất độn, từ 1 đến 10 phần trọng lượng chất kết dính, và từ 2 đến 10 phần trọng lượng chất bôi trơn, khác biệt ở chỗ chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng theo đường miệng này có tiến trình hòa tan dưới đây khi nó được thử nghiệm hòa tan theo phương pháp thứ hai của Thử nghiệm hòa tan trong Dược điển Hàn quốc (phương pháp kiểu cánh khuấy) (37±0,5°C, 0,5% dung dịch natri lauryl sulfat, 50 vòng/phút):

1) 20% đến 30% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 2 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm;

2) 50% đến 70% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 5 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm; và

3) ít nhất 85% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 10 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm.

Trong chế phẩm giải phóng kéo dài, tổ hợp chất có thể là hạt được tạo thành bằng phương pháp tạo hạt ẩm có sử dụng dung môi etanol.

Đặc biệt, dung môi etanol có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 75 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol.

Ngoài ra, cilostazol có thể có cỡ hạt trung bình bằng 12 μm hoặc nhỏ hơn.

Đặc biệt, chất hoà tan có thể là natri lauryl sulfat, chất độn có thể là hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể và silic đioxit keo, chất kết dính có thể là polyvinyl pyroliđon, và chất bôi trơn có thể là magie stearat.

Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng theo đường miệng theo sáng chế có tốc độ hòa tan ban đầu thích hợp và tiến trình hòa tan có thể duy trì được nồng độ dược chất trong cơ thể một cách hiệu quả, từ đó giảm được sự xuất hiện của các tác dụng phụ đồng thời vẫn duy trì được hiệu quả của cilostazol ngay cả khi uống một lần một ngày, và cũng cải thiện được sự tuân thủ dùng thuốc.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện tiến trình hòa tan của chế phẩm cilostazol kéo dài giải phóng ở các cỡ hạt trung bình khác nhau của cilostazol; và

Fig. 2 thể hiện tiến trình hòa tan của chế phẩm cilostazol kéo dài giải phóng ở các lượng dung môi etanol khác nhau.

Mô tả chi tiết các phương án được ưu tiên

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng theo đường miệng được bào chế bằng cách đúc tổ hợp chất bao gồm hoạt chất cilostazol, chất mang giải phóng kéo dài là hỗn hợp gồm polyme ưa nước và carbome, và chất hoà tan, khác biệt ở chỗ chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng theo đường miệng này có tiến trình hòa tan dưới đây khi nó được thử nghiệm hòa tan theo phương pháp thứ hai của Thử nghiệm hòa tan trong Dược điển Hàn quốc (phương pháp kiểu cánh khuấy) (37±0,5°C, 0,5% dung dịch natri lauryl sulfat, 50 vòng/phút):

1) 20% đến 30% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 2 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm;

2) 50% đến 70% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 5 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm; và

3) ít nhất 85% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 10 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm.

Trong chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế, chất mang giải phóng kéo dài là hỗn hợp gồm polyme ưa nước và carbome và chất hoà tan có thể được sử dụng để đưa cilostazol vào viên nén có nền giải phóng kéo dài này, trong đó cilostazol có cỡ hạt trung bình trong khoảng cụ thể được sử dụng và hạt được tạo thành bằng phương pháp tạo hạt ẩm bằng cách kiểm soát một lượng dung môi etanol chính xác, nhờ đó có thể thu được chế phẩm giải phóng kéo dài có tốc độ hòa tan ban đầu thích hợp và tiến trình hòa tan có khả năng duy trì nồng độ dược chất trong cơ thể một cách hiệu quả.

Tiến trình hòa tan của chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế là tiến trình hòa tan ở các thời điểm 2 giờ, 5 giờ, và 10 giờ, thu được bằng thử nghiệm hòa tan in-vitro thích hợp. Thử nghiệm hòa tan thích hợp có thể được tiến hành ở nhiệt độ hòa tan bằng 37±0,5°C bằng cách sử dụng 0,5% dung dịch natri lauryl sulfat làm môi trường thử nghiệm hòa tan với tốc độ quay bằng 50 vòng/phút theo phương pháp thứ hai của Thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Hàn quốc (phương pháp kiểu cánh khuấy), và việc cải biến một phần như đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này có thể được tiến hành trong bản mô tả này.

Đặc biệt, chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế chứa từ 20% đến 30% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 2 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm, từ 50% đến 70% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 5 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm, và ít nhất 85% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 10 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm.

Nếu chế phẩm giải phóng kéo dài thỏa mãn được tiến trình hòa tan, thì có tốc độ hòa tan ban đầu thích hợp, và từ đó tần suất xuất hiện tác dụng phụ có thể được giảm xuống mà không làm giảm nhẹ hiệu quả, và nồng độ dược chất trong cơ thể có thể được duy trì trong thời gian định trước. Do đó, tác dụng của cilostazol có thể được duy trì ngay khi uống mỗi ngày một lần, từ đó cải thiện được sự tuân thủ dùng thuốc.

Theo sáng chế, hoạt chất cilostazol có thể có cỡ hạt trung bình bằng 12 μm hoặc nhỏ hơn. Nếu cỡ hạt trung bình lớn hơn 12 μm, thì tốc độ hòa tan ban đầu bị giảm xuống một cách đáng kể, dẫn đến làm chậm quá trình giải phóng dược chất. Do đó, khó để duy trì nồng độ dược chất đủ trong máu. Giới hạn dưới không được giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng 5 μm.

Theo một phương án của sáng chế, khi cilostazol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng nêu trên được sử dụng, thì chế phẩm có tiến trình hòa tan như sau: từ 20% đến 30% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 2 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm, từ 50% đến 70% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 5 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm, và 85% ít nhất tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 10 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm (Fig. 1, Ví dụ thử nghiệm 1).

Theo sáng chế, tổ hợp chất bao gồm hoạt chất cilostazol, chất mang giải phóng kéo dài là hỗn hợp gồm polyme ưa nước và carbome, và chất hoà tan có thể được tạo hạt ẩm và sau đó được đúc. Tốt hơn, nếu tổ hợp chất có thể là hạt đã điều chế bằng cách tạo hạt ẩm có sử dụng dung môi etanol.

Để đạt được mục đích của sáng chế, dung môi etanol có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 75 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol. Nếu lượng dung môi etanol nhỏ hơn 40 phần trọng lượng, thì bột mịn của hạt được tạo ra với lượng lớn, liên kết giữa các tiểu phân hạt trở nên yếu hơn, và độ chảy kém hơn và quá trình bít kín nhẹ xảy ra trong khi tạo viên nén, từ đó làm giảm hiệu quả bào chế, và sau khi tạo viên nén, độ cứng giảm và tốc độ hòa tan ban

đầu tăng lên. Do đó, một vấn đề gặp phải là sản phẩm sẽ không đáp ứng được tốc độ hòa tan ở 2 giờ và 5 giờ. Nếu lượng dung môi etanol lớn hơn 75 phần trọng lượng, thì hạt tạo ra quá ẩm để đạt được độ chảy tốt và các hạt trở nên cứng hơn, và sau khi tạo viên nén, độ cứng quá lớn và tốc độ hòa tan ban đầu sẽ giảm xuống. Do đó, một vấn đề gặp phải là sản phẩm sẽ không đáp ứng được tốc độ hòa tan ở 2 giờ.

Theo phương án của sáng chế, khi hạt đã điều chế bằng cách sử dụng etanol với lượng thỏa mãn khoảng nêu trên được sử dụng, thì độ chảy thích hợp cho quá trình tạo viên nén thu được, và viên nén này có độ cứng nằm trong khoảng từ 11 kg/cm^2 đến 13 kg/cm^2 sau khi tạo viên nén, sao cho để thu được sản phẩm có độ cứng thích hợp, và tiến trình hòa tan cũng được cải thiện (Bảng 4, Fig. 2, các Ví dụ thử nghiệm 2 và 3).

Theo sáng chế, hỗn hợp chứa polyme ưa nước và carbome được dùng làm chất mang giải phóng kéo dài. Carbome có mặt ở trạng thái keo lỏng trong dạ dày trong các điều kiện axit sao cho quá trình giải phóng dược chất có thể được duy trì bởi polyme ưa nước. Carbome có mặt ở trạng thái gel nước trong ruột non trong các điều kiện kiềm sao cho quá trình giải phóng dược chất có thể được kiểm soát. Khi carbome được sử dụng cùng với polyme ưa nước, carbome có chức năng hóa rắn chất nền trong viên nén, duy trì hình dạng của nền này do quá trình trương nở của viên nén, và ngăn ngừa sự bào mòn viên nén, khiến cho nó có thể duy trì được tốc độ hòa tan ổn định.

Theo sáng chế, polyme ưa nước được sử dụng làm chất mang giải phóng kéo dài có thể là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm hyđroxypropylmetylxenluloza, hyđroxyetylxenluloza, hyđroxypropylxenluloza, polyetylen oxit, caragenan, gôm tự nhiên, gôm guar, tragacan, gôm arabic, gôm từ hạt cây bồ kết ba gai, gôm xanthan, alginat, rượu polyvinylic và polyvinyl pyroliđon, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này. Ví dụ, polyme ưa nước có thể là hyđroxypropylmetylxenluloza.

Polyme ưa nước có thể có độ nhớt nằm trong khoảng từ 50000 cps đến 150000 cps, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 80000 cps đến 120000 cps. Nếu độ nhớt nhỏ hơn 50000 cps, thì cần một lượng polyme ưa nước lớn, từ đó làm tăng cỡ viên nén. Nếu độ nhớt vượt quá 150000 cps, thì hoạt chất có thể sẽ không được trộn đều. Mặc dù có cùng độ nhớt, nhưng sản phẩm có mật độ hạt đồng đều, độ phân tán mỹ mãn, và dạng vật lý tốt có thể được sử dụng.

Theo sáng chế, từ 10 đến 30 phần trọng lượng polyme ưa nước và từ 3 đến 10 phần trọng lượng carbome có thể được sử dụng làm chất mang giải phóng kéo dài, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol. Trong bản mô tả này, nếu tỷ lệ giữa carbome và polyme ưa nước nhỏ hơn 1:1, thì chất nền không thể được tạo thành một cách dễ dàng trong viên nén, và từ đó việc trì hoãn quá trình giải phóng dược chất không thể xảy ra một cách thích hợp. Nếu tỷ lệ này vượt quá 10:1, thì tốc độ hòa tan cilostazol trong các điều kiện kiềm có thể bị giảm xuống, và cilostazol và polyme ưa nước không thể được trộn đồng đều.

Chất hoà tan được sử dụng theo sáng chế là thành phần hỗ trợ cho quá trình hòa tan dược chất ít tan cilostazol và nó có thể là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm natri lauryl sulfat, polysorbat 80, oleoyl macrogolglyxerit, linoleoyl macrogolglyxerit và caprylocaproyl polyoxylglyxerit, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này. Ví dụ, chất hoà tan có thể là natri lauryl sulfat.

Hàm lượng của chất hoà tan có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 20 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol. Nếu hàm lượng này nhỏ hơn khoảng nêu trên, thì dược chất này không đạt được nồng độ mixen tới hạn để làm giảm tốc độ hòa tan, và từ đó khó để thu được đủ tác dụng dược lý. Trái lại, nếu hàm lượng vượt quá khoảng nêu trên, thì nồng độ của dược chất đã giải phóng có thể bị giảm xuống, từ đó làm giảm mức độ hấp thu của dược chất.

Chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể bao gồm từ 10 đến 30 phần trọng lượng là polyme ưa nước, từ 3 đến 10 phần trọng lượng là carbome, từ 5 đến 20 phần trọng lượng là chất hoà tan, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol.

Chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể còn bao gồm chất độn, chất kết dính và chất bôi trơn.

Nếu chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể còn bao gồm chất độn, chất kết dính, và chất bôi trơn, nó có thể bao gồm từ 30 đến 70 phần trọng lượng chất độn, từ 1 đến 10 phần trọng lượng chất kết dính, từ 2 đến 10 phần trọng lượng chất bôi trơn, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này.

Chất độn được sử dụng theo sáng chế có thể là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, tinh bột, lactoza, manitol, sorbitol, và silic đioxit keo, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này. Ví dụ, chất độn có thể là hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể và silic đioxit keo.

Chất kết dính được sử dụng theo sáng chế có thể là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm polyvinyl pyroliđon, copolyme của dẫn xuất vinyl pyroliđon/vinyl, và tinh bột, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này. Ví dụ, chất kết dính có thể là polyvinyl pyroliđon như Poviđon K-30.

Chất bôi trơn được sử dụng theo sáng chế có thể là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, bột talc, và silic oxit vô định hình, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này. Ví dụ, chất bôi trơn có thể là magie stearat.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng theo đường miệng, được bào chế bằng cách đúc tổ hợp chất bao gồm 100 phần trọng lượng hoạt chất cilostazol, hỗn hợp chứa từ 10 đến 30 phần trọng lượng hyđroxypropylmetylxenluloza và từ 3 đến 10 phần trọng lượng carbome làm chất mang giải phóng kéo dài, từ 5 đến 20 phần trọng lượng chất hoà tan, từ 30 đến 70 phần trọng lượng chất độn, từ 1 đến 10 phần trọng lượng chất kết dính, và từ 2 đến 10 phần trọng lượng chất bôi trơn, khác biệt ở chỗ chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng theo đường miệng này có tiến trình hòa tan dưới đây khi nó được thử nghiệm hòa tan theo phương pháp thứ hai của Thử nghiệm hòa tan trong Dược điển Hàn quốc

(phương pháp kiểu cánh khuấy) (37±0,5°C, 0,5% dung dịch natri lauryl sulfat, 50 vòng/phút):

1) 20% đến 30% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 2 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm;

2) 50% đến 70% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 5 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm; và

3) ít nhất 85% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 10 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm.

Theo phương án cụ thể, tổ hợp chất có thể là hạt được tạo thành bằng phương pháp tạo hạt ẩm có sử dụng dung môi etanol.

Đặc biệt, dung môi etanol có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 75 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol.

Ngoài ra, cilostazol có thể có cỡ hạt trung bình bằng 12 μm hoặc nhỏ hơn.

Đặc biệt, chất hoà tan có thể là natri lauryl sulfat, chất độn có thể là hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thể và silic đioxit keo, chất kết dính có thể là polyvinyl pyroliđon, và chất bôi trơn có thể là magie stearat.

Chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể được bào chế bằng phương pháp thông thường như tạo hạt, trộn, và đúc nén. Đặc biệt, chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể được bào chế bằng quy trình tạo hạt ẩm. Hoạt chất cilostazol và các tá dược được trộn thích hợp, và sau đó chất mang giải phóng kéo dài là hỗn hợp gồm polyme ưa nước và carbome, và chất hoà tan được trộn đều với nhau trong thiết bị trộn bột. Etanol được bổ sung vào hỗn hợp này để tạo ra hạt ẩm. Lượng etanol được sử dụng có thể nằm trong khoảng từ 40 đến 75 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol. Nếu cần, lượng nhỏ của chất mang giải phóng kéo dài được hoà tan trong nước hoặc dung môi đã trộn chứa rượu, và được sử dụng để tạo hạt cho bột. Hạt đã tạo ra được làm khô thích hợp trong lò ở 60°C, và được nghiền đồng nhất. Magie stearat được trộn tiếp để đúc ra chế phẩm, và quá trình tạo viên nén được thực hiện bằng cách sử dụng máy tạo viên kiểu quay.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, kết cấu và hiệu quả của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng cách viện dẫn tới các Ví dụ, Ví dụ so sánh và Ví dụ thử nghiệm. Tuy nhiên, các Ví dụ, Ví dụ so sánh và Ví dụ thử nghiệm dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa, chứ không nhằm giới hạn phạm vi và lĩnh vực của sáng chế.

Ví dụ 1 đến 2 và Ví dụ so sánh 1 đến 4: Bào chế chế phẩm cilostazol kéo dài giải phóng bằng cách thay đổi cỡ hạt cilostazol

1) Ví dụ 1

Theo tỷ lệ trộn của Bảng 1, hoạt chất cilostazol có cỡ hạt trung bình bằng 8,61 μm và các tá dược tương ứng được trộn một cách thích hợp. Sau đó, hyđroxypropylmetylxenluloza là polyme ưa nước được bổ sung tiếp vào hỗn hợp nêu trên, và chúng được trộn đồng nhất trong thiết bị trộn bột. Sau đó, hạt ẩm được bào chế bằng cách sử dụng etanol. Trong quá trình tạo hạt ẩm, 55 phần trọng lượng etanol được sử dụng, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol. Hạt đã tạo ra được làm khô thích hợp trong lò ở 60°C, và được nghiền đồng nhất. Magie stearat được trộn tiếp để đúc chế phẩm, và quá trình tạo viên nén được thực hiện bằng cách sử dụng máy tạo viên kiểu quay để bào chế được viên nén chứa 200 mg cilostazol trong một viên nén.

Bảng 1

Thành phần	Tỷ lệ trộn
Cilostazol	100 phần trọng lượng
Carbome	5 phần trọng lượng
Hyđroxypropylmetylxenluloza	15 phần trọng lượng
Natri lauryl sulfat	10 phần trọng lượng
Xenluloza vi tinh thể	50 phần trọng lượng
Poviđon K-30	3 phần trọng lượng
Silic đioxit keo	5 phần trọng lượng

Magie stearat	4 phần trọng lượng

2) Ví dụ 2

Chế phẩm cilostazol kéo dài giải phóng được bào chế theo cùng cách như trong Ví dụ 1, ngoại trừ rằng cilostazol có cỡ hạt trung bình bằng 11,42 μm được sử dụng.

3) Ví dụ so sánh 1 đến 4

Chế phẩm cilostazol kéo dài giải phóng được bào chế theo cùng cách như trong Ví dụ 1, ngoại trừ rằng cilostazol có cỡ hạt trung bình bằng 12,81 μm, 13,85 μm, 15,43 μm, hoặc 15,65 μm được sử dụng.

Cỡ hạt trung bình của cilostazol được sử dụng trong Ví dụ 1 đến 2 và Ví dụ so sánh 1 đến 4 là như được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ đối chứng 1	Ví dụ đối chứng 2	Ví dụ đối chứng 3	Ví dụ đối chứng 4
Cỡ hạt trung bình (μm)	8,61	11,42	12,81	13,85	15,43	15,65

Ví dụ đối chứng 5 đến 6: Bào chế chế phẩm cilostazol kéo dài giải phóng bằng cách thay đổi lượng dung môi etanol

Chế phẩm cilostazol kéo dài giải phóng được bào chế theo cùng cách như trong Ví dụ 1, ngoại trừ rằng trong quá trình tạo hạt ẩm, 35 phần trọng lượng hoặc 80 phần trọng lượng etanol được sử dụng tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol.

Lượng dung môi etanol được sử dụng trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 5 đến 6 là như được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

	Ví dụ 1	Ví dụ đối chứng 5	Ví dụ đối chứng 6

Lượng etanol được sử dụng	55 phần trọng lượng	35 phần trọng lượng	80 phần trọng lượng

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm hòa tan chế phẩm cilostazol kéo dài giải phóng được bào chế bằng cách thay đổi cỡ hạt của cilostazol

Để đánh giá tốc độ hòa tan của chế phẩm cilostazol kéo dài giải phóng đã được bào chế bằng cách thay đổi cỡ hạt trung bình của cilostazol trong Ví dụ 1 đến 2 và Ví dụ so sánh 1 đến 4, thử nghiệm hòa tan được thực hiện.

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng 900mL dung dịch natri lauryl sulfat (0,5%) làm môi trường thử nghiệm hòa tan với tốc độ quay bằng 50 vòng/phút và nhiệt độ hòa tan bằng 37±0,5°C theo phương pháp thứ hai của Thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Hàn quốc (phương pháp kiểu cánh khuấy). Từng 5mL môi trường hòa tan được lấy mẫu ở các thời điểm định trước 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 300, 360, 480, và 600 phút sau khi bắt đầu thử nghiệm hòa tan, và được lọc bằng cách sử dụng màng lọc 0,45 μm. Các dung dịch thu được được sử dụng làm các dung dịch thử nghiệm. Độ hấp phụ (At và As) của các dung dịch thử nghiệm và dung dịch chuẩn ở 257 nm được xác định bằng cách sử dụng quang phổ kế UV (Shimadzu, Nhật Bản). Các kết quả của thử nghiệm hòa tan được thể hiện trên Fig. 1.

Như được thể hiện trong Fig. 1, khi cilostazol có cỡ hạt trung bình bằng 12 μm hoặc nhỏ hơn được sử dụng trong Ví dụ 1 và 2, chế phẩm có tiến trình hòa tan trong đó 20% đến 30% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 2 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm, 50% đến 70% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 5 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm, và ít nhất 85% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 10 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm. Trái lại, khi cilostazol có cỡ hạt trung bình lớn hơn 12 μm được sử dụng trong Ví dụ so sánh 1 đến 4, thì tốc độ hòa tan nhỏ hơn 20% ở thời điểm 2 giờ, nhỏ hơn 50% ở thời điểm 5 giờ, và nhỏ hơn 85% ở thời điểm 10 giờ, và tốc độ hòa tan ban đầu của chúng diễn ra chậm và nồng độ dược chất trong cơ thể không được duy trì một cách

hiệu quả theo thời gian, chứng tỏ rằng các chế phẩm này là không thích hợp để dùng làm chế phẩm giải phóng kéo dài.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm hòa tan của chế phẩm cilostazol kéo dài giải phóng đã bào chế bằng cách thay đổi lượng dung môi etanol

Để đánh giá tốc độ hòa tan của chế phẩm cilostazol kéo dài giải phóng đã được bào chế bằng cách thay đổi lượng dung môi etanol trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 5 đến 6, thử nghiệm hòa tan được thực hiện.

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng 900mL dung dịch natri lauryl sulfat (0,5%) làm môi trường thử nghiệm hòa tan với tốc độ quay bằng 50 vòng/phút và nhiệt độ hòa tan bằng 37±0,5°C theo phương pháp thứ hai của Thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Hàn quốc (phương pháp kiểu cánh khuấy). Từng 5mL môi trường hòa tan được lấy mẫu ở các thời điểm định trước 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 300, 360, 480, và 600 phút sau khi bắt đầu thử nghiệm hòa tan, và được lọc bằng cách sử dụng màng lọc 0,45 μm. Các dung dịch thu được được sử dụng làm các dung dịch thử nghiệm. Độ hấp phụ (At và As) của các dung dịch thử nghiệm và dung dịch chuẩn ở 257 nm được xác định bằng cách sử dụng quang phổ kế UV (Shimadzu, Japan). Các kết quả của thử nghiệm hòa tan được thể hiện trên Fig. 2.

Như được thể hiện trong Fig. 2, chế phẩm ở Ví dụ 1 có tiến trình hòa tan trong đó từ 20% đến 30% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 2 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm, từ 50% đến 70% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 5 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm, và ít nhất 85% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 10 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm. Trái lại, chế phẩm ở Ví dụ đối chứng 5 có tốc độ hòa tan lớn hơn 30% ở thời điểm 2 giờ và tốc độ hòa tan lớn hơn 70% ở thời điểm 5 giờ, chứng tỏ rằng tốc độ hòa tan ban đầu của chế phẩm này lớn quá mức và nguy cơ xuất hiện các tác dụng phụ cao. Chế phẩm ở Ví dụ đối chứng 6 có tốc độ hòa tan nhỏ hơn 20% ở thời điểm 2 giờ, chứng tỏ rằng quá trình hòa tan của chế phẩm này hầu như không xảy ra và chế phẩm này là không thích hợp để thu được hiệu quả thích hợp.

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm các đặc tính vật lý của chế phẩm giải phóng kéo dài đã được bào chế bằng cách thay đổi lượng etanol trong quá trình quá trình tạo hạt

Để đánh giá độ các đặc tính vật lý của chế phẩm cilostazol kéo dài giải phóng đã được bào chế bằng cách thay đổi lượng dung môi etanol trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 5 đến 6, góc nghỉ của hạt đã tạo ra bằng quá trình tạo hạt ẩm và độ cứng của viên nén được xác định.

Để xác định góc nghỉ này, hạt đã tạo ra bằng quá trình tạo hạt ẩm được cho đi qua phễu, và góc nghỉ (θ) là góc của đường gờ của hạt đã lắng đọng được đo trực tiếp.

Trong thử nghiệm về độ cứng, độ cứng của mỗi viên nén trong số 10 viên nén được đo bằng cách sử dụng máy đo độ cứng ERWEKA.

Kết quả đo góc nghỉ và độ cứng được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4

	Ví dụ 1	Ví dụ đối chứng 5	Ví dụ đối chứng 6
Độ cứng (kg/cm^2)	11~13	5~8	18~20
Góc nghỉ (°)	39~42	40~43	≥57

Như được thể hiện trong Bảng 4, chế phẩm ở Ví dụ 1 có góc nghỉ nằm trong khoảng từ 39° đến 42°, chứng tỏ rằng độ chảy là thích hợp cho quá trình tạo viên nén, và chỉ ra rằng độ cứng của viên nén nằm trong khoảng từ 11 kg/cm^2 đến 13 kg/cm^2 sau khi tạo viên nén, chứng tỏ rằng có thể thu được sản phẩm có độ cứng thích hợp. Trái lại, trong Ví dụ đối chứng 5, hạt có độ cứng thấp để tạo ra lượng bột mịn lớn, và các liên kết tiểu phân yếu hơn và hạt có góc nghỉ nằm trong khoảng từ 50° đến 55° hoặc lớn hơn, chứng tỏ rằng độ chảy là không thích hợp cho quá trình tạo viên nén. Ngoài ra, độ cứng nhỏ (nằm trong khoảng từ 5 kg/cm^2 đến 8 kg/cm^2) và quan sát thấy quá trình bít kín nhẹ sau khi tạo viên nén.

Trong Ví dụ đối chứng 6, etanol dư được phun trong quá trình tạo hạt sao cho dạng bột nhão của hạt quá loãng, và hạt đã tạo ra quá cứng, làm cho viên nén có độ

cứng lớn nằm trong khoảng từ 18 kg/cm^2 đến 20 kg/cm^2 sau khi tạo viên nén. Do đó, hoạt chất không được giải phóng một cách dễ dàng, và hạt có góc nghỉ bằng 57° hoặc cao hơn, chứng tỏ rằng độ chảy là không thích hợp cho quá trình tạo viên nén.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng, được bào chế bằng cách đúc tổ hợp chất bao gồm hoạt chất là cilostazol, chất mang giải phóng kéo dài là hỗn hợp gồm polyme ưa nước và carbome, và chất hoà tan, trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng này bao gồm 15 phần trọng lượng polyme ưa nước, 5 phần trọng lượng đến 10 phần trọng lượng carbome, và 10 phần trọng lượng chất hoà tan, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol, và

trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng này có tiến trình hòa tan dưới đây khi nó được thử nghiệm hòa tan theo phương pháp thứ hai của Thử nghiệm hòa tan trong Dược điển Hàn quốc (phương pháp kiểu cánh khuấy) (37 ± 0,5°C, dung dịch natri lauryl sulfat 0,5%, 50 vòng/phút):

1) 20% đến 30% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 2 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm;

2) 50% đến 70% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 5 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm; và

3) ít nhất 85% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 10 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm.

2. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó tổ hợp chất là hạt được tạo thành bằng phương pháp tạo hạt ẩm có sử dụng dung môi etanol.

3. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 2, trong đó dung môi etanol được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 40 phần trọng lượng đến 75 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol.

4. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó cilostazol có cỡ hạt trung bình bằng 12μm hoặc nhỏ hơn.

5. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó

polyme ưa nước là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm hyđroxymetylxenluloza, hyđroxyetylxenluloza, hyđroxypropylxenluloza, polyetylen oxit, caragenan, gôm tự nhiên, gôm guar, tragacan, gôm arabic, gôm từ hạt cây bồ kết ba gai, gôm xanthan, alginat, rượu polyvinylic và polyvinyl pyroliđon.

6. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó polyme ưa nước có độ nhớt nằm trong khoảng từ 50000 cps đến 150000 cps.

7. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó chất hoà tan là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm natri lauryl sulfat, polysorbat 80, oleoyl macrogolglyxerit, linoleoyl macrogolglyxerit, và caprylocaproyl polyoxylglyxerit.

8. Phương pháp bào chế chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 1, bao gồm:

trộn hoạt chất là cilostazol với carbome và chất hoà tan; trộn tiếp polyme ưa nước với hỗn hợp nêu trên; và

tạo hạt ẩm hỗn hợp nêu trên bằng cách sử dụng trong khoảng từ 40 đến 75 phần trọng lượng dung môi etanol, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol.

9. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn bao gồm chất độn, chất kết dính và chất bôi trơn.

10. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 9, trong đó chế phẩm này bao gồm chất độn với lượng nằm trong khoảng từ 30 phần trọng lượng đến 70 phần trọng lượng, chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 1 phần trọng lượng đến 10 phần trọng lượng, và chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 2 phần trọng lượng đến 10 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol.

11. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 9, trong đó chất độn là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể,

tinh bột, lactoza, manitol, sorbitol và silic đioxit keo.

12. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 9, trong đó chất kết dính là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm polyvinyl pyroliđon, copolyme của dẫn xuất vinyl pyroliđon/vinyl, và tinh bột.

13. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 9, trong đó chất bôi trơn là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, bột talc, và silic oxit vô định hình.

14. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng, được bào chế bằng cách đúc tổ hợp chất bao gồm hoạt chất là cilostazol với lượng bằng 100 phần trọng lượng, chất mang giải phóng kéo dài là hỗn hợp chứa hyđroxypropylmetylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30 phần trọng lượng và carbome với lượng nằm trong khoảng từ 3 phần trọng lượng đến 10 phần trọng lượng, chất hoà tan với lượng nằm trong khoảng từ 5 phần trọng lượng đến 20 phần trọng lượng, chất độn với lượng nằm trong khoảng từ 30 phần trọng lượng đến 70 phần trọng lượng, chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 1 phần trọng lượng đến 10 phần trọng lượng, và chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 2 phần trọng lượng đến 10 phần trọng lượng, trong đó chế phẩm giải phóng

kéo dài để dùng qua đường miệng này có tiến trình hòa tan dưới đây khi nó được thử nghiệm hòa tan theo phương pháp thứ hai của Thử nghiệm hòa tan trong Dược điển Hàn quốc (phương pháp kiểu cánh khuấy) (37±0,5°C, dung dịch natri lauryl sulfat 0,5%, 50 vòng/phút):

1) 20% đến 30% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 2 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm;

2) 50% đến 70% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 5 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm; và

3) ít nhất 85% tổng trọng lượng của cilostazol được giải phóng ở thời điểm 10 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm.

15. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 14, trong đó tổ hợp chất là hạt được tạo thành bằng phương pháp tạo hạt ẩm có sử dụng dung môi etanol.

16. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 15, trong đó dung môi etanol được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 40 phần trọng lượng đến 75 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng cilostazol.

17. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 14, trong đó cilostazol có cỡ hạt trung bình bằng 12μm hoặc nhỏ hơn.

18. Chế phẩm giải phóng kéo dài để dùng qua đường miệng theo điểm 14, trong đó chất hoà tan là natri lauryl sulfat, chất độn là hỗn hợp chứa xenluloza vi tinh thế và silic đioxit keo, chất kết dính là polyvinyl pyroliđon, và chất bôi trơn là magie stearat.

Fig.1

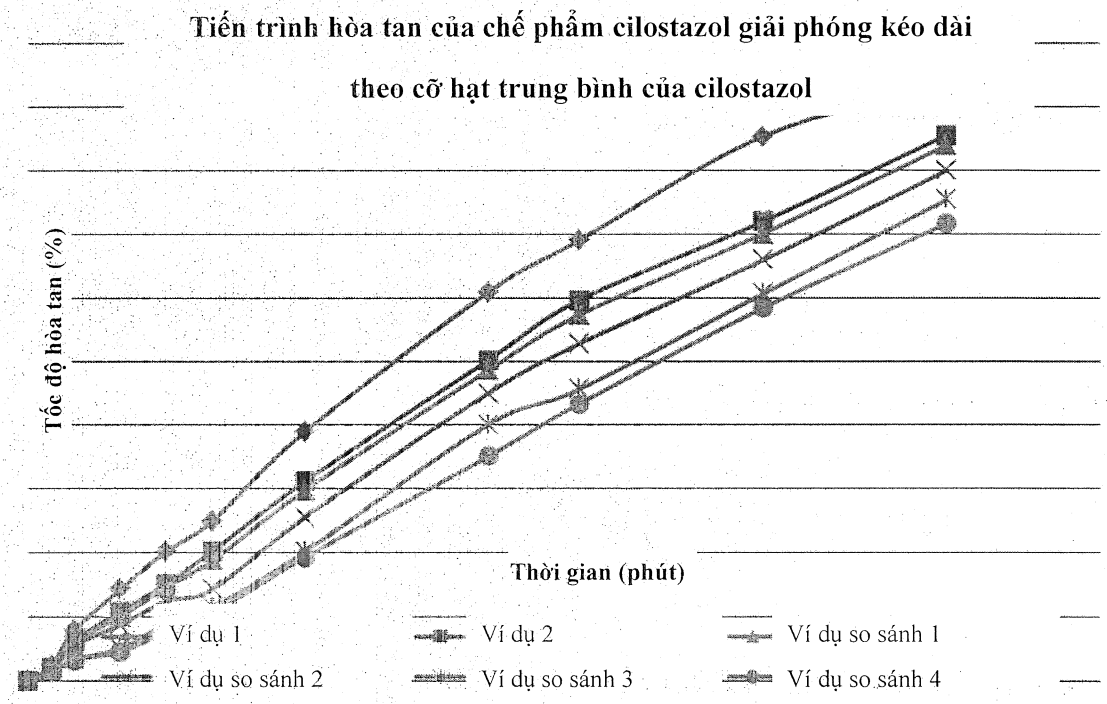
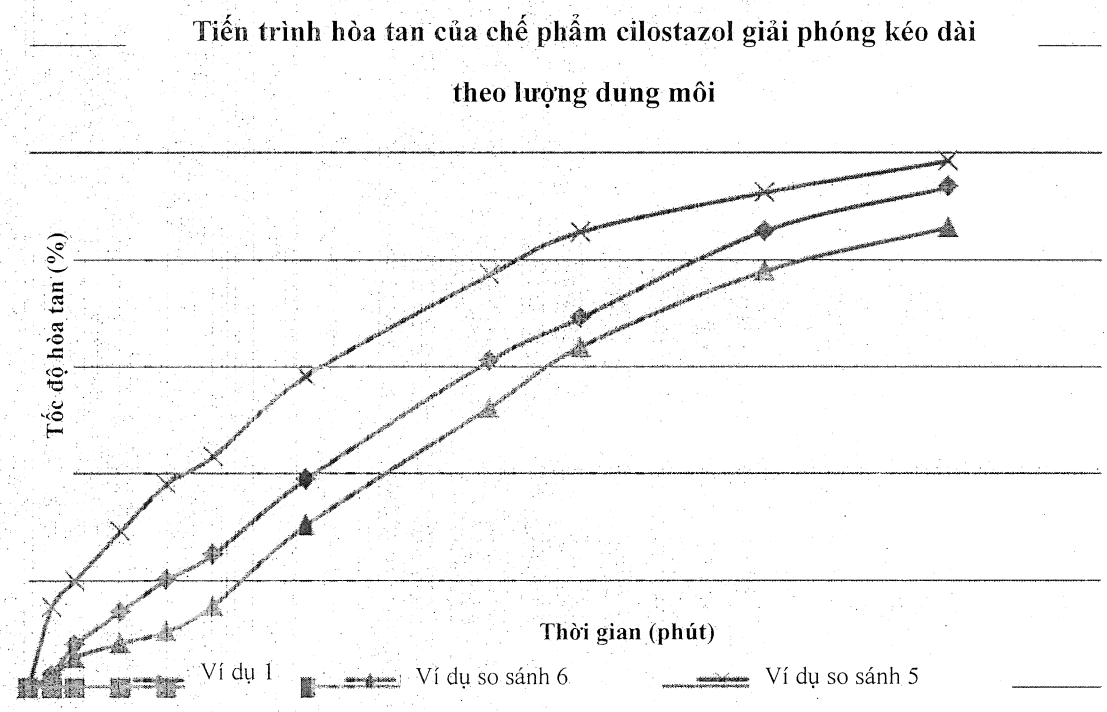

Tiến trình hòa tan của chế phẩm cilostazol giải phóng kéo dài
theo cỡ hạt trung bình của cilostazol
Tốc độ hòa tan (%)
Thời gian (phút)
Ví dụ 1
Ví dụ 2
Ví dụ so sánh 1
Ví dụ so sánh 2
Ví dụ so sánh 3
Ví dụ so sánh 4

Fig.2


Tiến trình hòa tan của chế phẩm cilostazol giải phóng kéo dài
theo lượng dung môi
Tốc độ hòa tan (%)
Thời gian (phút)
Ví dụ 1
Ví dụ so sánh 6
Ví dụ so sánh 5