



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

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

(11)



1-0034881

(51)⁷ A61K 47/02; A61K 9/20; A61K 9/16; (13) B
A61K 31/661

(21) 1-2016-01002

(22) 01/07/2015

(86) PCT/KR2015/006764 01/07/2015

(87) WO2016/006862 14/01/2016

(30) 10-2014-0085171 08/07/2014 KR

(45) 27/02/2023 419

(43) 349A

(73) KOREA UNITED PHARM. INC. (KR)

25-23, Nojanggongdan-gil, Jeondong-myeon, Sejong 339-841, Republic of Korea

(72) CHOI, Youn Woong (KR); MIN, Byung Gu (KR); KI, Do Hyoung (KR); JUN, Hyung Joon (KR); CHOI, Eun-Jung (KR); CHO, Sang Min (KR); HA, Dae-Chul (KR); PARK, Hee-Chan (KR); SONG, Hee-Yong (KR).

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

(54) CHẾ PHẨM RẮN CHỨA CHOLIN ALFOSXERAT VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat và canxi silicat, có thể được bào chế thành chế phẩm dạng rắn bằng cách cho canxi silicat hấp phụ cholin alfosxerat, và phương pháp bào chế của nó. Chế phẩm rắn theo sáng chế chứa cholin alfosxerat và canxi silicat có ưu điểm ở chỗ nó có thể làm giảm nguy cơ hư hỏng bởi vi sinh vật và sự giảm độ ổn định do hơi ẩm, so với chế phẩm dạng viên nang mềm, và có sự tuân thủ dùng thuốc được cải thiện do thể tích của nó tương đối nhỏ. Ngoài ra, sáng chế có thể cải thiện tốc độ hòa tan ban đầu của chế phẩm rắn bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều chất gây rã, và nhờ đó, có kiểu hòa tan ở mức tương tự như chế phẩm dạng viên nang mềm thông thường, và do đó, không có sự khác biệt về hiệu quả của thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat và canxi silicat, có thể được bào chế thành chế phẩm rắn bằng cách cho canxi silicat hấp phụ cholin alfosxerat, và phương pháp bào chế nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

L- α -glyxeryl phosphoryl cholin (L-GPC), tức là cholin alfosxerat, là tiền chất gây tiết axetylcholin thúc đẩy sự sản sinh axetylcholin, là một chất dẫn truyền thần kinh.

Nói chung, cholin alfosxerat có mặt tự nhiên trong tất cả các tế bào của cơ thể, và lượng của nó giảm dần trong quá trình lão hóa, do đó gây ra sự suy giảm trí nhớ và nhận thức, sự thoái hóa thần kinh, sự sa sút trí tuệ, v.v.. Vì vậy, cholin alfosxerat được tổng hợp hóa học có thể làm bình thường hóa não, noron, và hệ thần kinh tiết axetylcholin và do đó, có thể được sử dụng làm chất điều trị bệnh để cải thiện chức năng não hoặc để điều trị chứng sa sút trí tuệ.

Về vấn đề này, các nhà nghiên cứu đã rất nỗ lực để phát triển được chất có tác dụng cải thiện chức năng não, và kết quả là, các viên nang mềm, như viên nang mềm Glia[®], viên nang mềm Glicetyl[®], viên nang mềm Gliatop[®], viên nang mềm Glitin[®], v.v., đã có bán trên thị trường.

Tuy nhiên, các viên nang mềm chứa cholin alfosxerat này có độ ổn định thấp do có thể là theo thời gian các hoạt chất được chứa trong viên nang được vận chuyển vào trong màng gelatin mềm có tính ưa nước, do đó cần phải có tính năng bổ sung để sản xuất viên nang mềm. Ngoài ra, có vấn đề ở chỗ viên nang mềm có thể bị nhiễm vi sinh vật. Hơn thế nữa, viên nang gelatin khó bảo quản do tính mẫn cảm với hơi ẩm và nhiệt của chúng, và chúng còn có nhược điểm ở chỗ những bệnh nhân cao tuổi, có khó khăn trong việc nuốt, sẽ thấy rằng việc dùng thuốc là bất tiện do kích thước viên nang lớn hơn so với kích thước của viên nén.

Đối với các chế phẩm chứa cholin alfosxerat và phương pháp bào chế chúng, công bố patent Hàn Quốc số 10-2009-0088564 bộc lộ được phẩm trong đó cholin alfosxerat được tạo hạt bằng cách cho nó hấp phụ lên silic dioxit keo, và đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 10-1172699 bộc lộ được phẩm trong đó cholin alfosxerat được bào chế thành chế phẩm rắn bằng cách cho nó hấp phụ lên nhôm magie silicat. Ngoài ra, đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 10-1257918 bộc lộ được phẩm giải phóng kéo dài chứa phần được bao được tạo ra trên bề mặt ngoài của cholin alfosxerat và nền giải phóng kéo dài được tạo ra trên bề mặt ngoài của phần được bao. Tuy nhiên, công bố patent Hàn Quốc số 10-2009-0088564 và đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 10-1172699 gặp phải vấn đề ở chỗ các dược phẩm này cần sử dụng một lượng lớn chất hấp phụ, do đó, làm tăng kích thước của chế phẩm rắn được tạo ra và chi phí liên quan đến nó, và đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 10-1257918 đề cập đến dược phẩm giải phóng kéo dài chứa cholin alfosxerat và có dấu hiệu kỹ thuật khác so với dấu hiệu kỹ thuật của sáng chế này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Trong bối cảnh này, các tác giả sáng chế đã rất nỗ lực để tạo ra chế phẩm rắn chứa một lượng chất hấp phụ được làm giảm đến mức tối thiểu đồng thời giải quyết các vấn đề đang tồn tại trong các chế phẩm dạng viên nang mềm thông thường, như độ ổn định, sự tuân thủ dùng thuốc, v.v.. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng cholin alfosxerat, đáp ứng các điều kiện trên, có thể được bào chế thành chế phẩm rắn khi cholin alfosxerat và canxi silicat được trộn trong đó, nhờ đó sáng chế này được tạo ra.

Giải pháp kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm rắn có độ ổn định và sự tuân thủ dùng thuốc được cải thiện so với các chế phẩm lỏng thông thường, chứa cholin alfosxerat và canxi silicat.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm rắn có tốc độ hòa tan ban đầu được cải thiện bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm ít nhất hai loại chất gây rã,

chứa cholin alfosxerat và canxi silicat.

Một mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm rắn bằng cách trộn cholin alfosxerat với canxi silicat.

Các ưu điểm của giải pháp theo sáng chế

Chế phẩm rắn theo sáng chế chứa cholin alfosxerat và canxi silicat có độ ổn định được cải thiện so với các chế phẩm lỏng thông thường, như viên nang mềm, và chế phẩm này có khả năng bị nhiễm hoặc bị nhiễm vi sinh vật ít hơn, v.v.. Ngoài ra, chế phẩm rắn theo sáng chế có thể tích nhỏ hơn so với chế phẩm lỏng và do đó, có thể cải thiện sự tuân thủ dùng thuốc và tạo ra sự thuận tiện khi bảo quản.

Ngoài ra, chế phẩm rắn theo sáng chế có thể thu được kiểu giải phóng gần như tương đương với kiểu giải phóng của viên nang mềm thông thường mà sử dụng chất gây rã có khả năng cải thiện tốc độ hòa tan ban đầu, và cũng có thể làm giảm chi phí sản xuất mà không cần thiết bị sản xuất bổ sung.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat và canxi silicat.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cholin alfosxerat, còn được gọi là L- α -glyxeryl phosphoryl cholin (L-GPC), là tiền chất gây tiết axetylcholin có vai trò như được chất thúc đẩy sự sản sinh axetylcholin, một chất dẫn truyền thần kinh. Do đó, cholin alfosxerat có thể được sử dụng làm chất điều trị bệnh để cải thiện chức năng não hoặc điều trị chứng sa sút trí tuệ bằng cách làm bình thường hóa não, noron, và hệ thần kinh tiết axetylcholin.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, canxi silicat chỉ hợp chất trong đó silic dioxit và canxi oxit được gắn kết theo các tỷ lệ khác nhau, và là loại hợp chất silicat.

Hợp chất silicat là các nguyên liệu chứa axit silixic trong hợp chất, bao gồm, ví dụ, natri silicat, silic dioxit keo, kali silicat, magie silicat, nhôm magie silicat, canxi silicat, v.v.. Trong việc sản xuất chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat, hợp chất silicat có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp gồm ít nhất hai chất, và

tốt nhất là sử dụng canxi silicat xét về độ ổn định hoặc sự tuân thủ dùng thuốc.

Khi canxi silicat được trộn với cholin alfosxerat, cholin alfosxerat được hấp phụ lên canxi silicat để tạo ra chế phẩm rắn. Do bản thân cholin alfosxerat không ổn định ở điều kiện nhiệt độ và độ ẩm thay đổi, quan trọng là phải khắc phục được vấn đề về độ ổn định của nguyên liệu trong trường hợp chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat. Theo sáng chế, độ ổn định của nguyên liệu đối với hơi ẩm có thể được đảm bảo bằng cách sử dụng canxi silicat làm chất hấp phụ, tận dụng ưu điểm của chức năng hấp thụ hơi ẩm của canxi silicat.

Theo phương án được nêu làm ví dụ, khi chế phẩm rắn được sản xuất bằng cách trộn cholin alfosxerat với mỗi trong số canxi silicat, silic dioxit keo, và nhôm magie silicat, thì chế phẩm rắn sản xuất được bằng cách sử dụng canxi silicat làm chất hấp phụ có độ bền thấp hơn so với các chế phẩm khác và mức độ tạo ra một lượng bột mịn giảm, do đó, cho thấy hầu như không có thay đổi trong số các chế phẩm được sản xuất như vậy, và được xác nhận là kinh tế.

Khi chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat được sản xuất bằng cách sử dụng chất hấp phụ silicat không phải là canxi silicat, thì chế phẩm này cần một lượng silicat gấp 5 đến 20 lần hoặc lớn hơn so với lượng canxi silicat, để có tác dụng tương tự như khi canxi silicat được sử dụng để sản xuất chế phẩm rắn. Do đó, khi canxi silicat được sử dụng làm chất hấp phụ, có thể sản xuất chế phẩm rắn có độ ổn định được cải thiện, ngay cả với một lượng tương đối nhỏ so với lượng của các silicat khác. Hơn thế nữa, chế phẩm sản xuất được như vậy có kích thước tương đối nhỏ và do đó, có ưu điểm ở chỗ nó có thể cải thiện sự tuân thủ dùng thuốc và làm giảm chi phí sản xuất.

Tốt hơn là, cholin alfosxerat và canxi silicat được trộn theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:0,01 đến 1:0,5 (kl/kl), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,05 đến 1:0,15, và tốt nhất là 1:0,1. Khi tỷ lệ khối lượng giữa cholin alfosxerat và canxi silicat thấp hơn 1:0,01, thì tác dụng của canxi silicat hấp phụ cholin alfosxerat là không đáng kể, độ bền tăng lên và do đó, không kinh tế, và có thể có thay đổi giữa các chế phẩm rắn sản xuất được do bột mịn được tạo ra trong đó. Ngoài ra, khi tỷ lệ khối lượng (kl/kl) giữa cholin alfosxerat và canxi silicat vượt quá 1:0,5, hầu như

không có sự khác biệt về tác dụng hấp phụ so với khi tỷ lệ khối lượng thấp hơn khoảng này, tuy nhiên, nó làm tăng độ cứng của chế phẩm rắn sản xuất được từ đó, dẫn đến làm tăng thời gian phân rã của chế phẩm rắn, do đó, làm chậm sự phát huy hiệu quả điều trị của chế phẩm rắn.

Theo một phương án được nêu làm ví dụ, chế phẩm rắn được sản xuất bằng cách trộn canxi silicat theo tỷ lệ khối lượng (kl/kl) lần lượt là 1:0,025, 1:0,05, 1:0,075, 1:0,01, 1:0,125, 1:0,15, và 1:0,175, so với lượng cholin alfosxerat. Kết quả là, quan sát thấy rằng chế phẩm rắn được sản xuất bằng cách trộn cholin alfosxerat với canxi silicat theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:0,05 đến 1:0,15 có độ cứng không quá cứng hay quá mềm, có độ bền thấp và do đó, có tác dụng về kinh tế, và hầu như không có sự khác biệt giữa các chế phẩm sản xuất được từ đó.

Tốt hơn là, canxi silicat được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 20% khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 15% khối lượng, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 3% khối lượng đến 10% khối lượng. Khi lượng canxi silicat nằm ngoài khoảng trên, thì chế phẩm rắn sản xuất được từ đó trở nên quá cứng hoặc quá mềm và còn có độ bền cao và do đó, không kinh tế.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, chế phẩm rắn chỉ chế phẩm ở dạng rắn và có thể bao gồm, ví dụ, viên nén, viên tròn, bột, dược phẩm dạng liều được bao, chất được tạo hạt, hoặc viên nhai, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Viên nén được dùng để chỉ chế phẩm trong đó dược chất được sản xuất thành hình dạng nhất định bằng cách nén, viên tròn là viên được sản xuất thành dạng hình cầu, và bột là dạng được sản xuất thành thuốc, nguyên liệu hóa học, hoặc hỗn hợp gồm cả hai ở trạng thái khô, dưới dạng hạt mịn. Ngoài ra, dược phẩm dạng liều được bao chỉ chế phẩm được sản xuất bằng cách bao để cải thiện độ ổn định của viên nén hoặc viên tròn, và viên nhai được dùng để chỉ chế phẩm được sản xuất để có độ cứng thấp để nhai được trong miệng mà không cần nước khi dùng.

Theo sáng chế, chế phẩm rắn có thể được sử dụng dưới dạng chất trị liệu để phòng hoặc điều trị các triệu chứng hoặc các bệnh mà có thể xảy ra do sự thiếu hụt axetylcholin. Đặc biệt, các triệu chứng do suy giảm mạch não, hội chứng não hữu cơ

thoái hóa, chứng sa sút trí tuệ, suy giảm trí nhớ, mê sảng, suy giảm ham muốn và động lực, giảm tập trung, rối loạn lo âu, mất cảm với kích thích, bệnh trầm cảm giả ở người cao tuổi, v.v., nhưng các triệu chứng không chỉ giới hạn ở đó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat và canxi silicat, trong đó ít nhất một chất gây rã, và tốt hơn là hỗn hợp gồm ít nhất hai chất gây rã được sử dụng.

Theo sáng chế, chất gây rã có tác dụng thúc đẩy sự phân rã của chế phẩm rắn khi dùng bằng cách hấp thụ hơi ẩm. Đặc biệt là, sáng chế sử dụng hỗn hợp chất gây rã gồm nhiều hơn hai loại và do đó, thể hiện tốc độ hòa tan ban đầu được cải thiện của chế phẩm rắn so với khi một chất gây rã được sử dụng, giúp tạo ra kiểu hòa tan ở mức tương đương với kiểu hòa tan của viên nang mềm thông thường.

Loại chất gây rã không bị giới hạn miễn là nó là loại được dùng và có thể bao gồm, ví dụ, croscarmelloza natri, natri tinh bột glycolat, xenluloza vi tinh thể, crospovidon(povidon được liên kết chéo), polyvinylpyrrolidon(PVP), hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, alginat, xenluloza bột, tinh bột, natri alginat, v.v., tốt hơn là, một hoặc hỗn hợp gồm hai chất được chọn từ nhóm bao gồm croscarmelloza natri, crospovidon, và natri tinh bột glycolat, và tốt nhất là, hỗn hợp gồm croscarmelloza natri và crospovidon.

Tốt hơn là, chất gây rã được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 15% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm rắn, không phụ thuộc vào việc chất gây rã là một thành phần hoặc hỗn hợp gồm ít nhất hai thành phần, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 10% khối lượng, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 3% khối lượng đến 5% khối lượng. Khi chất gây rã được sử dụng với lượng nhỏ hơn 1% khối lượng, thì tốc độ hòa tan ban đầu của chế phẩm rắn sẽ bị chậm so với tốc độ hòa tan của viên nang mềm thông thường. Ngược lại, khi chất gây rã được sử dụng với lượng lớn hơn 15% khối lượng, nó sẽ làm tăng kích thước của chế phẩm rắn sản xuất được do sự tăng về lượng của nó, mặc dù không có sự khác biệt rõ về tác dụng của nó so với khi nó được chứa với lượng nhỏ hơn 15% khối lượng, và do đó, là không kinh tế.

Khi ít nhất hai chất gây rã, và đặc biệt là hai loại chất gây rã khác nhau được sử dụng, thì các chất gây rã này tốt hơn là được trộn với nhau theo tỷ lệ khối lượng

nằm trong khoảng từ 1:0,2 đến 1:5, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,5 đến 1:2. Khi chất gây rã được trộn với lượng nằm ngoài khoảng nêu trên, thì tác dụng cải thiện tốc độ hòa tan ban đầu trở nên không đáng kể, như là trường hợp sử dụng một chất gây rã, và do đó, không có hiệu quả.

Theo phương án được nêu làm ví dụ, chế phẩm rắn được sản xuất bằng cách bổ sung chất gây rã là mỗi chất trong số crospovidon, croscarmelloza natri, và natri tinh bột glycolat, và hỗn hợp gồm hai chất gây rã khác nhau của chúng, vào cholin alfosxerat, và kết quả là, chế phẩm rắn thu được bằng cách trộn hai loại chất gây rã khác nhau, không giống chế phẩm rắn thu được bằng cách sử dụng một chất gây rã, cho thấy kiểu giải phóng tương đương với kiểu giải phóng của viên nang mềm thông thường.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm rắn bằng cách trộn cholin alfosxerat với canxi silicat.

Đặc biệt, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm rắn, bao gồm:

- (a) chuẩn bị sản phẩm được hấp phụ bằng cách trộn cholin alfosxerat với canxi silicat trong máy trộn tốc độ cao để hấp phụ cholin alfosxerat lên canxi silicat;
- (b) chuẩn bị sản phẩm được nhào bằng cách nhào sản phẩm đã hấp phụ với tá dược được bổ sung vào đó;
- (c) chuẩn bị sản phẩm được trộn bằng cách bổ sung chất gây rã và chất làm trơn chảy vào sản phẩm đã nhào;
- (d) chuẩn bị sản phẩm được nén bằng cách nén sản phẩm đã trộn bằng máy dập viên; và
- (e) bao sản phẩm đã nén bằng cách bổ sung Opadry[®] vào đó.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cholin alfosxerat, canxi silicat, và chất gây rã là giống như được mô tả trên đây.

Tá dược có tác dụng làm tăng thể tích của chế phẩm rắn để làm cho chế phẩm có kích thước mong muốn, và tá dược được dụng bất kỳ có thể được sử dụng

mà không giới hạn ở loại của nó, ví dụ, lactoza hydrat, tinh bột, sucroza, manitol, sorbitol, glucoza, dextrin, sucroza, xenluloza vi tinh thể, v.v., và tốt hơn là, lactoza hydrat, xenluloza vi tinh thể, hoặc hỗn hợp của chúng.

Chất làm trơn chảy có tác dụng cải thiện khả năng chảy của bột và hạt để làm tăng khả năng nạp vào trong cối, là bộ phận được bố trí ở phần dưới của máy dập viên, và làm giảm ma sát giữa chày dập, được bố trí ở phần trên của máy dập viên, và cối, nhờ đó tạo thuận lợi cho việc nén và đẩy chế phẩm rắn ra. Chất làm trơn chảy có thể không bị giới hạn miễn là nó là loại được dụng, ví dụ, silic dioxit, talc, axit stearic, stearat, sáp carnauba, silic dioxit keo, magie silicat, magie stearat, natri stearyl fumarat, v.v., và tốt hơn là, natri stearyl fumarat.

Theo sáng chế, cholin alfosxerat và canxi silicat được trộn theo tỷ lệ khối lượng (kl/kl) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:0,01 đến 1:0,5, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:0,05 đến 1:0,15, và tốt nhất là 1:0,1.

Theo sáng chế, tốt hơn là chất gây rã được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 15% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm rắn, không phụ thuộc vào việc chất gây rã là một thành phần hoặc hỗn hợp gồm hai thành phần khác nhau, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 10% khối lượng, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 3% khối lượng đến 5% khối lượng. Ngoài ra, ưu tiên chất gây rã được sử dụng là hỗn hợp gồm ít nhất hai thành phần khác nhau chứ không phải một thành phần, xét về mặt cải thiện tốc độ hòa tan ban đầu.

Khi chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat được sản xuất bằng cách sử dụng canxi silicat làm chất hấp phụ, thì có thể sản xuất được chế phẩm ổn định mà không cần quá trình tạo hạt, và nhờ không có quá trình tạo hạt, quá trình sản xuất có thể được rút ngắn, từ đó cải thiện hiệu quả sản xuất, và do đó, có tác dụng kinh tế.

Chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat và canxi silicat sản xuất được bằng phương pháp nêu trên có thể được sử dụng để phòng hoặc điều trị các triệu chứng hoặc các bệnh mà có thể xảy ra do sự thiếu hụt axetylcholin, như các triệu chứng do suy giảm mạch não, hội chứng não hữu cơ thoái hóa, chứng sa sút trí tuệ, suy giảm trí nhớ, hỗn loạn, giảm động lực và tính tự phát, giảm tập trung, mất ổn định cảm xúc, sự kích thích, bệnh trầm cảm giả ở người cao tuổi, v.v..

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa vào các ví dụ sau. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa, và sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1: Sản xuất chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat và hợp chất silicat

Bột cholin alfosxerat và hợp chất silicat được trộn trong máy trộn tốc độ cao để bột cholin alfosxerat hấp phụ lên hợp chất silicat. Xenluloza vi tinh thể và lactoza hydrat, dưới dạng tá dược, được bổ sung vào sản phẩm được hấp phụ thu được để nhào với nhau, các chất này được trộn khi bổ sung crospovidon, croscarmelloza natri, và natri stearyl fumarat, và hỗn hợp này được nén bằng cách sử dụng máy dập viên. Sau đó, sản phẩm đã nén được bao bằng cách bổ sung Opadry® vào đó để tạo ra chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat và hợp chất silicat. Chế phẩm rắn thu được khác biệt ở chỗ chế phẩm này được dùng để điều trị các bệnh mạch não.

Ví dụ 2: So sánh các đặc tính của chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat và hợp chất silicat theo loại hợp chất silicat

2-1. Sản xuất chế phẩm rắn bằng cách sử dụng hợp chất silicat làm chất hấp phụ

Để so sánh các đặc tính của chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat theo loại hợp chất silicat, các chế phẩm rắn được sản xuất theo thành phần được nêu trong bảng 1 bằng phương pháp nêu trong ví dụ 1.

Bảng 1

Thành phần (mg)	Công dụng	A	B	C
Cholin alfosxerat	thành phần chính	400	400	400
Canxi silicat	chất hấp phụ	40	-	-
Silic dioxit keo		-	40	-
Nhôm magie silicat		-	-	40

Xenluloza vi tinh thể	tá được	100	100	100
Lactoza hydrat		80	80	80
Crospovidon	chất gây rã	20	20	20
Croscarmelloza natri		10	10	10
Natri stearyl fumarat	chất làm trơn chảy	10	10	10
Tổng khối lượng		660	660	660

2-2. So sánh các đặc tính của chế phẩm rắn sản xuất được theo loại hợp chất silicat

Để so sánh các đặc tính của chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat theo loại hợp chất silicat, các chế phẩm rắn sản xuất được trong ví dụ 2-1 được đo độ dày, độ cứng, độ bở, và thời gian phân rã, và các kết quả được thể hiện trong bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

	Độ dày (mm)	Độ cứng (kPa)	Độ bở (%)	Thời gian phân rã (phút)
A	6,1	10,5	0,1	10
B	6,3	10,2	1,0	6
C	6,1	10,5	1,2	10

Kết quả là, đã xác nhận được rằng trong nhóm mà chế phẩm rắn được sản xuất bằng cách sử dụng canxi silicat, chế phẩm rắn có độ hấp phụ cao hơn so với độ hấp phụ của chế phẩm rắn trong các nhóm khác.

Trong các nhóm mà chế phẩm rắn được sản xuất bằng cách sử dụng silic dioxit keo hoặc nhôm magie silicat, xuất hiện hiện tượng dính do hỗn hợp trước khi nén có tính dính, do đó, làm cho quá trình nén khó khăn. Ngoài ra, độ bở của chế phẩm rắn trong các nhóm này được đo và kết quả là bằng 1,0 hoặc lớn hơn, cho thấy sự chênh lệch gấp ít nhất 10 lần so với độ bở của chế phẩm rắn trong nhóm mà chế phẩm rắn được sản xuất bằng cách sử dụng canxi silicat, do đó, tạo ra một lượng lớn bụi và chắc chắn sẽ gây ra các vấn đề trong quá trình bao.

Ví dụ 3: So sánh các đặc tính của chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat và canxi silicat theo lượng canxi silicat

3-1. Sản xuất chế phẩm rắn theo lượng canxi silicat

Để so sánh các đặc tính của chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat theo lượng canxi silicat, các chế phẩm rắn được sản xuất theo thành phần được nêu trong bảng 3 dưới đây bằng phương pháp nêu trong ví dụ 1.

Bảng 3

Thành phần (mg)	Công dụng	D	E	F	G	H	I	J
Cholin alfosxerat	thành phần chính	400	400	400	400	400	400	400
Canxi silicat	chất hấp phụ	10	20	30	40	50	60	70
Xenluloza vi tinh thể	tá dược	130	120	110	100	90	80	70
Lactoza hydrat		80	80	80	80	80	80	80
Crospovidon	chất gây rã	20	20	20	20	20	20	20
Croscarmelloza natri		10	10	10	10	10	10	10
Natri stearyl fumarat	chất làm trơn chảy	10	10	10	10	10	10	10
Tổng khối lượng		660	660	660	660	660	660	660

3-2. So sánh các đặc tính của chế phẩm rắn sản xuất được theo lượng canxi silicat

Để so sánh các đặc tính của chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat theo lượng canxi silicat, các chế phẩm rắn sản xuất được trong ví dụ 3-1 được đo độ dày, độ cứng, độ bở, và thời gian phân rã, và các kết quả được thể hiện trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

	Độ dày (mm)	Độ cứng (kPa)	Độ bở (%)	Thời gian phân rã (phút)
D	5,8	Không đo được	1,5	5
E	5,9	5,1	1,3	8
F	6,0	7,0	1,1	9,5

G	6,1	10,5	0,1	10
H	6,3	14	0,1	15
I	6,4	17	0,1	18
J	6,5	Không đo được	0,05	25

Kết quả của thử nghiệm là, đã xác nhận được rằng, khi lượng canxi silicat tăng lên, độ cứng của chế phẩm rắn trở nên lớn hơn. Đặc biệt là, trong nhóm mà chế phẩm rắn được sản xuất bằng cách sử dụng 10 mg canxi silicat, hỗn hợp quá dính để đo độ cứng, và xuất hiện hiện tượng dính trong quá trình nén, từ đó, gây khó khăn trong việc tạo ra viên nén. Ngoài ra, trong nhóm mà chế phẩm rắn được sản xuất bằng cách sử dụng 70 mg canxi silicat, viên nén vẫn nén được mà không bị vỡ khi đo độ cứng, và do đó, độ cứng không đo được.

Hơn thế nữa, độ nở tăng lên khi giảm lượng canxi silicat. Trong nhóm mà 40 mg canxi silicat hoặc nhiều hơn được trộn, độ nở của chế phẩm rắn sản xuất được bằng 0,1% hoặc nhỏ hơn, do đó, cho thấy tỷ lệ phần trăm hao hụt thấp trong khi sản xuất chế phẩm rắn, và ngoài ra, hầu như không có bột mịn được tạo ra, do đó, cho phép bao đều. Tuy nhiên, trong nhóm mà 10 mg canxi silicat được trộn, độ nở là 1,5%, cao gấp hơn 15 lần so với độ nở của chế phẩm rắn trong nhóm mà 40 mg canxi silicat hoặc nhiều hơn được trộn, do đó, cho thấy sự hao hụt nguyên liệu lớn.

Ngoài ra, thời gian phân rã tăng lên khi tăng lượng canxi silicat. Đặc biệt là, trong nhóm mà 70 mg canxi silicat được trộn, thời gian phân rã của chế phẩm rắn sản xuất được là 25 phút, chậm hơn so với thời gian phân rã của chế phẩm rắn trong các nhóm khác, và do đó, khó đạt được sự biểu hiện nhanh hiệu quả của dược chất.

3-3. So sánh độ ổn định của chế phẩm rắn sản xuất được theo lượng canxi silicat

Để so sánh độ ổn định của chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat theo lượng canxi silicat, các chế phẩm rắn sản xuất được trong ví dụ 3-1 được bảo quản trong 6 tháng trong điều kiện bảo quản lâu dài (25°C, độ ẩm tương đối 60%) và thử nghiệm tăng tốc (40±2°C, độ ẩm tương đối 75±5%), và các kết quả được thể hiện trong bảng 5 dưới đây.

Bảng 5

	D	E	F	G	H	I	J
Hình thức vật lý (viên nén dạng chữ nhật màu trắng)	Không thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp
Hàm lượng (95% đến 105%)	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp
Tốc độ giải phóng (30 phút, 80% hoặc cao hơn (nước))	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Thích hợp	Không thích hợp

Kết quả của thử nghiệm là, đã xác nhận được rằng, trong nhóm mà chế phẩm rắn chứa 10 mg canxi silicat, viên nén không giữ được hình dạng ban đầu mà dễ vỡ do hàm lượng nhỏ, và hơn nữa, màu của viên nén chuyển sang vàng. Ngoài ra, trong nhóm mà chế phẩm rắn chứa 70 mg canxi silicat, chế phẩm rắn sản xuất được trở nên cứng do hàm lượng canxi silicat quá mức, và do đó, không thể xảy ra sự giải phóng.

Ví dụ 4: So sánh tốc độ giải phóng của chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat và canxi silicat theo loại và lượng chất gây rã

4-1. Sản xuất chế phẩm rắn theo loại và lượng chất gây rã

Để so sánh các đặc tính của chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat theo loại và lượng chất gây rã, các chế phẩm rắn được sản xuất theo thành phần được nêu trong bảng 6 bằng phương pháp nêu trong ví dụ 1.

Bảng 6

Thành phần (mg)	Công dụng	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
Cholin alfosxerat	thành phần chính	40 0	400	40 0	40 0	40 0	400	400	40 0	400
Canxi silicat	chất hấp phụ	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Xenluloza vi tinh thể	tá dược	10 0	100	10 0	10 0	10 0	100	100	10 0	100
Lactoza hydrat		80	80	80	80	80	80	80	80	80
Crospovidon	chất gây rã	30	-	-	10	10	20	-	20	-
Croscarmelloza natri		-	30	-	20	-	10	10	-	20
Natri tinh bột glycolat		-	-	30	-	20	-	20	10	10
Natri stearyl fumarat	chất làm trơn chảy	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Tổng khối lượng		66 0	660	66 0	66 0	66 0	660	660	66 0	660

4-2. Thử nghiệm giải phóng của chế phẩm rắn theo loại và lượng chất gây rã

Để so sánh tốc độ giải phóng của chế phẩm rắn sản xuất được trong ví dụ 4-1 với viên nang mềm Gliatirin[®] (Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd., Hàn quốc), là chế phẩm dạng viên nang mềm thông thường, các chế phẩm này được đưa vào thử nghiệm giải phóng dưới các điều kiện sau, và các kết quả được thể hiện trong bảng 7 dưới đây.

Các điều kiện thử nghiệm

Dung dịch giải phóng: Nước (900 ml)

Nhiệt độ: 37±0,5°C

Phương pháp thử nghiệm: Phương pháp thử nghiệm hòa tan II trong dược điển Hàn Quốc (phương pháp cánh khuấy)

Tốc độ vòng quay của cánh khuấy: 50 vòng/phút

Bảng 7

Dung dịch thử nghiệm (nước)	Tốc độ giải phóng trung bình (%)			
	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút
Thuốc đối chứng	0	58,6	91	97,6
K	25,3	54,2	70,1	96,3
L	28,2	66,6	68,5	96,3
M	26,3	61,5	78,2	95,1
N	10,2	70,2	88,2	96,5
O	54,1	68,8	89,2	97,3
P	18,5	62,1	89,5	95,6
Q	58,2	70,2	95,6	96,5
R	52,1	66,5	78,5	94,6
S	41,2	74,5	87,3	94,6

Kết quả của thử nghiệm là, đã thấy rằng, chế phẩm rắn trong nhóm mà một chất gây rã được sử dụng có tốc độ giải phóng ở 15 phút nằm trong khoảng từ 70% đến 80%, so với tốc độ giải phóng của chế phẩm rắn mà hỗn hợp gồm hai chất gây rã được sử dụng, do đó, cho thấy sự khác biệt về kiểu giải phóng của nó so với kiểu giải phóng của thuốc đối chứng. Ngoài ra, chế phẩm rắn trong nhóm mà hỗn hợp gồm chất gây rã được sử dụng thể hiện sự giải phóng ban đầu nhanh hơn, so với sự giải phóng ban đầu của chế phẩm trong nhóm mà một chất gây rã được sử dụng, và do đó, nó tương tự về kiểu giải phóng so với thuốc đối chứng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm rắn chứa cholin alfosxerat và canxi silicat trong đó tỷ lệ khối lượng giữa cholin alfosxerat và canxi silicat nằm trong khoảng từ 1:0,01 đến 1:0,5.
2. Chế phẩm rắn theo điểm 1, trong đó canxi silicat hấp phụ cholin alfosxerat.
3. Chế phẩm rắn theo điểm 1, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa cholin alfosxerat và canxi silicat nằm trong khoảng từ 1:0,05 đến 1:0,15.
4. Chế phẩm rắn theo điểm 1, trong đó canxi silicat được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 20% khối lượng so với tổng khối lượng chế phẩm rắn.
5. Chế phẩm rắn theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa chất gây rã.
6. Chế phẩm rắn theo điểm 5, trong đó chất gây rã là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm croscarmelloza natri, natri tinh bột glycolat, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, polyvinylpyrrolidon (PVP), hydroxypropylxenluloza được thể thấp, axit alginic, xenluloza bột, tinh bột, và natri alginat.
7. Chế phẩm rắn theo điểm 5, trong đó chất gây rã là hỗn hợp gồm hai chất được chọn từ nhóm bao gồm croscarmelloza natri, natri tinh bột glycolat, và crospovidon.
8. Chế phẩm rắn theo điểm 7, trong đó hai loại chất gây rã được trộn theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:0,2 đến 1:5.
9. Chế phẩm rắn theo điểm 1, trong đó chế phẩm rắn này ở dạng viên nén, viên tròn, bột, được phẩm dạng liều được bao, hạt, hoặc viên nhai.
10. Phương pháp bào chế chế phẩm rắn, bao gồm:
 - (a) chuẩn bị sản phẩm được hấp phụ bằng cách trộn cholin alfosxerat với

canxi silicat trong máy trộn tốc độ cao để hấp phụ cholin alfosxerat lên canxi silicat, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa cholin alfosxerat và canxi silicat nằm trong khoảng từ 1:0,01 đến 1:0,5;

(b) chuẩn bị sản phẩm được nhào bằng cách nhào sản phẩm đã được hấp phụ với tá dược được bổ sung vào đó;

(c) chuẩn bị sản phẩm được trộn bằng cách bổ sung chất gây rã và chất làm trơn chảy vào sản phẩm đã được nhào;

(d) chuẩn bị sản phẩm được nén bằng cách nén sản phẩm đã được trộn bằng máy dập viên; và

(e) bao sản phẩm đã được nén bằng cách bổ sung Opadry vào đó.