



(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)



1-0034975

(51)¹⁹ A61K 9/50; A61K 47/12; A61K 47/44; (13) B
A61K 9/20; A61K 31/675; A61K 47/14

(21) 1-2019-04623

(22) 06/03/2018

(86) PCT/KR2018/002659 06/03/2018

(87) WO 2018/164458 13/09/2018

(30) 10-2017-0028912 07/03/2017 KR

(45) 27/03/2023 420

(43) 25/11/2019 380A

(73) ILDONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

2, Baumoe-ro 27-gil, Seocho-gu, Seoul 06752, Republic of Korea

(72) LEE, Sang Young (KR); JEONG, Kyu Ho (KR); KIM, Tae Kwang (KR); KANG, Jae Hoon (KR).

(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) HẠT CHỨA BESIFOVIR DIPIVOXIL HOẶC MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA NÓ,
DƯỢC PHẨM CHỨA HẠT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ

(57) Sáng chế đề cập đến các hạt chứa besifovir dipivoxil hoặc muối dược dụng của nó, các hạt này được che vị đắng và có khả năng sản xuất được cải thiện. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hạt này và phương pháp bào chế.

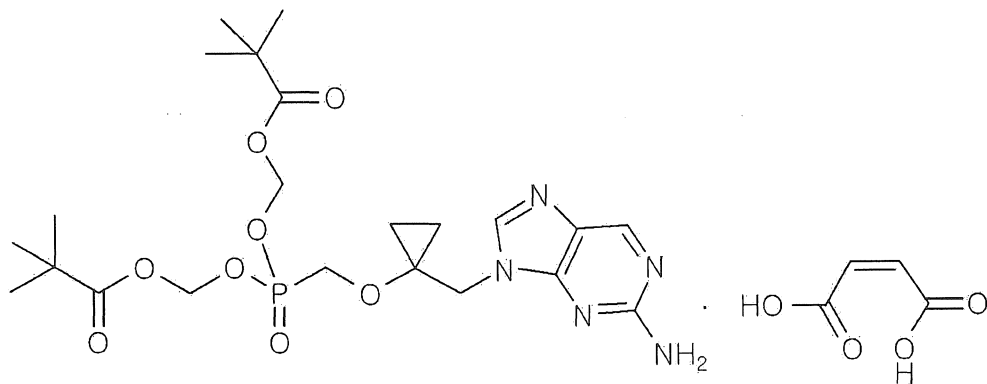


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hạt chứa besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó, các hạt này có đặc tính về sự che vị đắng và khả năng sản xuất được cải thiện, Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa các hạt này và phương pháp bào chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó là được chất kháng virus trên cơ sở nucleotit, có hiệu quả chủ yếu đối với bệnh viêm gan B mạn tính. Tên hóa học của besifovir dipivoxil là 3-[(1-[(2-amino-9H-purin-9-yl)methyl]cyclopropyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-3,7-dioxo-2,4,6-trioxo-3λ⁵-phosphanon-1-yl] pivalat, và muối maleat của nó có cấu trúc như sau:



Được chất này được chuyển hóa rất nhanh trong cơ thể và chất chuyển hóa tạo thành là chất tương tự phosphat nucleotit của guanosin monophosphat. Chất chuyển hóa này được phosphoryl hóa thành diphosphat hoặc triphosphat, nhờ đó có hoạt tính kháng virus và đạt nồng độ tối đa trong máu trong khoảng 1,7 giờ.

Về mặt dược lý học, besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó có nhược điểm là vị rất đắng, độ chảy ở dạng bột kém, và tính dính khi ép khuôn, thường gây ra sự cố khi ép viên. Để khắc phục các nhược điểm này, phương pháp tạo hạt ướt bằng cách sử dụng nước hoặc dung môi thường được sử dụng. Tuy nhiên, phương pháp này có hạn chế là besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó có thể bị phân hủy bởi độ ẩm và dung môi.

Ngoài ra, cũng có phương pháp được đề xuất là làm tăng tỷ trọng của hạt bằng

cách sử dụng chất phụ trợ được dụng hoặc phương pháp tạo hạt ướt cho thành phần chính bằng cách sử dụng dung môi tương đối bền. Tuy nhiên, các phương pháp này không thể ngăn chặn hoàn toàn đặc tính dính của hạt do thành phần chính này tiếp xúc với các thành phần xung quanh khi bào chế. Hơn nữa, phương pháp sử dụng các chất làm trơn khác nhau cũng có nhược điểm là không thể đạt được sự ngăn chặn đáng kể đặc tính dính ngay cả khi sử dụng lượng dư các chất làm trơn. Thông thường, các dược chất có vị rất đắng được bao bằng chất bao thích hợp để che vị đắng. Tuy nhiên, phương pháp này có nhược điểm là cần có thêm biện pháp để đảm bảo độ bền vật lý của các viên nén thông thường đối với bước làm nhẵn của các quá trình liên quan và chi phí có thể tăng lên do số lượng bước tăng lên.

Do đó, cần có dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể ngăn ngừa sự cố khi ép viên besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó trong khi tiến hành bước xử lý che vị đắng của besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các phương án của sáng chế đề cập đến phương pháp, hạt hoặc chế phẩm có thể khắc phục được khó khăn gặp phải khi sản xuất do độ dính của besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó khi ép khuôn trong khi che vị đắng và do đó cải thiện mức độ tuân thủ khi sử dụng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các hạt được che vị đắng chứa besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó, được bao bằng tá dược lipit.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế các hạt được che vị đắng chứa besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó, phương pháp này bao gồm các bước: làm nóng chảy tá dược lipit bằng cách gia nhiệt đến nhiệt độ bằng hoặc cao hơn nhiệt độ nóng chảy của tá dược lipit; trộn chất đã nóng chảy này với besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó ở trạng thái rắn; và làm nguội hỗn hợp này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa các hạt được che vị đắng chứa besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó, được bao bằng tá dược lipit; và chất phụ trợ được dụng.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm các bước: trộn lẫn chất phụ trợ được dụng với hạt được che vị đắng chứa

besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó, được bao bằng tá được lipit; và tạo hình hỗn hợp này thành được phẩm dùng qua đường miệng.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Các hạt hoặc được phẩm chứa besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế có thể ngăn ngừa được độ dính nội tại của được chất, nhờ đó làm gia tăng khả năng sản xuất và có thể che vị đắng của được chất này một cách hữu hiệu, nhờ đó cải thiện mức độ tuân thủ khi sử dụng.

Phương pháp bào chế theo sáng chế có thể ngăn ngừa sự cố khi ép viên do độ dính của được chất khi ép khuôn, nhờ đó cho phép ép khuôn liên tục.

Theo phương pháp bào chế của sáng chế, có thể không cần sử dụng nước hoặc dung môi, nhờ đó ngăn ngừa được sự phân hủy được chất và do đó cải thiện độ ổn định của được chất.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là ảnh chụp với độ phóng đại 100 lần của các hạt được che vị đắng bào chế được trong ví dụ 1 theo sáng chế.

Fig.2 là ảnh chụp với độ phóng đại 100 lần của các hạt được che vị đắng bào chế được trong ví dụ 2 theo sáng chế.

Fig.3 là ảnh chụp với độ phóng đại 100 lần của các hạt được che vị đắng bào chế được trong ví dụ 3 theo sáng chế.

Fig.4 là ảnh chụp với độ phóng đại 100 lần của các hạt được che vị đắng bào chế được trong ví dụ 4 theo sáng chế.

Fig.5 là ảnh chụp với độ phóng đại 100 lần của các hạt được che vị đắng bào chế được trong ví dụ 5 theo sáng chế.

Fig.6 là ảnh chụp với độ phóng đại 100 lần của các hạt thu được từ ví dụ so sánh 1.

Fig.7 là ảnh chụp với độ phóng đại 100 lần của các hạt thu được từ ví dụ so sánh 2.

Fig.8 là ảnh chụp với độ phóng đại 100 lần của các hạt thu được từ ví dụ so sánh 3.

Fig.9 là ảnh chụp với độ phóng đại 100 lần của các hạt thu được từ ví dụ so

sánh 4.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hạt được che vi đắng chứa besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó, được bao bằng tá dược lipit. Các hạt này có khả năng chảy hoặc độ chảy được cải thiện.

Các hạt nêu trên có thể được tạo ra bằng cách gia nhiệt tá dược lipit đến nhiệt độ bằng hoặc cao hơn nhiệt độ nóng chảy của tá dược lipit để làm nóng chảy tá dược lipit, trộn chất đã nóng chảy này với besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó ở trạng thái rắn, và làm nguội hỗn hợp này.

Các ví dụ về muối được dụng của besifovir dipivoxil có thể bao gồm maleat, hydroclorua, sulfat, phosphat, mesylat, muối của axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit fumaric, axit tartaric và axit citric. Tốt hơn nếu muối được dụng của besifovir dipivoxil là maleat.

Các hạt có thể có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 1µm đến 2000µm, cụ thể là có cỡ hạt d(0,9) nằm trong khoảng từ 50µm đến 1500µm, cụ thể hơn nữa là có cỡ hạt d(0,9) nằm trong khoảng từ 100µm đến 1200 µm.

Các hạt có thể có vi đắng được che và có khả năng chảy và độ chảy khi ép khuôn được cải thiện bằng cách bao bằng tá dược lipit với tỷ lệ trọng lượng cụ thể. Do đó, các hạt này là hữu ích để bào chế được phẩm chứa besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó.

Tá dược lipit có thể bao gồm tá dược lipit có nhiệt độ nóng chảy nằm trong khoảng từ 40°C đến 90°C, và các ví dụ về tá dược này có thể bao gồm các sáp, axit béo, este của axit béo, và các rượu axit béo. Tốt hơn nếu tá dược lipit bao gồm các este của axit béo như glyxerol distearat, glyxeryl stearat, glyxeryl oleat, glyxeryl myristat, xetyl palmitat, xetyl caprat, stearyl palmitat, và stearyl stearat, tốt hơn nữa nếu là glyxerol distearat.

Tá dược lipit có thể được làm nóng chảy đến nhiệt độ bằng hoặc cao hơn nhiệt độ nóng chảy của nó, nghĩa là nằm trong khoảng từ nhiệt độ cao hơn 40°C đến nhiệt độ cao hơn 90°C, ví dụ, nằm trong khoảng từ 45°C đến 100°C. Sau đó, besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó ở trạng thái rắn có thể được trộn với chất đã nóng chảy và được phân tán trong chất này. Ở đây, tá dược lipit có thể có mặt với

lượng nằm trong khoảng từ 10 phần trọng lượng đến 70 phần trọng lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 10 phần trọng lượng đến 60 phần trọng lượng hoặc nằm trong khoảng từ 10 phần trọng lượng đến 50 phần trọng lượng, so với 100 phần trọng lượng của besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó. Trong khoảng này, tá dược lipit có thể che hữu hiệu vị đắng của besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó và có thể cải thiện khả năng chảy hoặc độ chảy của các hạt khi ép khuôn, nhờ đó làm giảm độ dính của các hạt khi ép viên.

Sau đó, hỗn hợp hoặc hệ phân tán có thể được làm nguội đến nhiệt độ 40°C hoặc thấp hơn, cụ thể là nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C, cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C. Khi làm nguội, tá dược lipit có thể ngưng tụ trên bề mặt của các hạt besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó, nhờ đó các hạt được bao bằng tá dược lipit có thể được tạo ra.

Tùy ý, các hạt thu được có thể được cho đi qua rây có kích thước nhất định để điều chỉnh cỡ hạt. Ví dụ, các hạt thu được có thể được nghiền thành bột hoặc có thể được cho đi qua rây có kích thước 1,18mm hoặc nhỏ hơn (rây số 16 theo Dược điển Mỹ (USP)).

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ 'được che vị đắng' có nghĩa là không cảm nhận được vị đắng nội tại của besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó trong thời gian lên đến hơn 10 giây sau khi cho được phẩm chứa besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó vào miệng mà không cần uống đồ uống hoặc nước bất kỳ.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ 'được bao bằng tá dược lipit' có thể có nghĩa là tá dược lipit có mặt trên ít nhất một phần bề mặt dạng rắn của besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ 'bao phủ' có thể để chỉ việc làm nóng chảy lớp bao phủ. Ở đây, việc làm nóng chảy lớp bao phủ để chỉ việc làm nóng chảy tá dược lipit bằng cách gia nhiệt đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ nóng chảy của nó và bao chất nóng chảy này trên besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, lớp bao của besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó có thể được xác định bằng cách quan sát phần giống như tinh thể hình kim nội tại của besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó được bao phủ ít nhất một phần bằng tá dược lipit.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ 'độ dính hoặc đặc tính dính' để chỉ các đặc

tính của hạt mà khi đó hạt này dính với mặt trên hoặc mặt dưới của chày đập trong khi sản xuất liên tục viên nén trong 10 phút hoặc lâu hơn bằng cách sử dụng máy ép viên nén, dẫn đến tạo ra các viên nén có bề mặt không nhẵn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa các hạt được che vi đắng chứa besifovir dipivoxil hoặc muối dược dụng của nó, các hạt này được bao bằng tá dược lipid; và chất phụ trợ dược dụng.

Các hạt có thể bao gồm các hạt đã mô tả trên đây liên quan đến khía cạnh nêu trên của sáng chế. Các hạt này có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20% trọng lượng đến 70% trọng lượng, cụ thể là nằm trong khoảng từ 30% trọng lượng đến 60% trọng lượng trong dược phẩm.

Các ví dụ về chất phụ trợ dược dụng có thể bao gồm tá dược, chất gây rã, chất kết dính, hoặc chất làm trơn dược dụng.

Các ví dụ về tá dược có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dẫn xuất xenluloza và tinh bột như Microcelac, xenluloza vi tinh thể, tinh bột tiền gelatin hóa, tinh bột, lactoza, đường trắng, manitol, sorbitol, glucoza, canxi monohydro phosphat, methyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxypropyl methylxenluloza, và carboxymethylxenluloza natri. Ở đây, tá dược có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% trọng lượng đến 60% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

Theo một phương án, tinh bột tiền gelatin hóa có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% trọng lượng đến 15% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm. Theo một phương án, xenluloza vi tinh thể có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% trọng lượng đến 30% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm. Theo một phương án, Microcelac có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% trọng lượng đến 30% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

Các ví dụ về chất gây rã có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxypropylxenluloza được thể ở mức thấp; và croscarmeloza natri, crospovidon, natri tinh bột glycolat, và carboxymethylxenluloza canxi dược dụng. Chất gây rã có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% trọng lượng đến 20% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

Các ví dụ về chất kết dính có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,

hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, metylxenluloza, và carboxymetylxenluloza. Chất kết dính có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% trọng lượng đến 20% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

Các ví dụ về chất làm trơn có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dầu hóa rắn; và các muối kim loại kiềm hoặc muối amin dược dụng, silic dioxit dạng keo, các hợp chất silicat, và bột talc. Chất làm trơn có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% trọng lượng đến 10% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế hữu ích dùng làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm virus. Cụ thể, dược phẩm này có thể được sử dụng làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị bệnh viêm gan B hoặc làm tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người. Lượng hữu hiệu của besifovir dipivoxil hoặc muối dược dụng của nó có thể thay đổi phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau như giới tính, độ tuổi, sự tiến triển của bệnh, và tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân, và có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xác định dễ dàng trên cơ sở lâm sàng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm các bước: trộn lẫn chất phụ trợ dược dụng với các hạt được che vi đắng chứa besifovir dipivoxil hoặc muối dược dụng của nó, các hạt này đã được bao bằng tá dược lipid; và tạo hình hỗn hợp này thành dược phẩm dùng qua đường miệng.

Ở đây, các hạt và chất phụ trợ dược dụng có thể giống như các hạt và chất phụ trợ dược dụng đã mô tả trên đây liên quan đến khía cạnh trên đây của sáng chế.

Trong phương pháp này, bước trộn có thể là bước trộn các thành phần nêu trên ở dạng bột hoặc hạt, và tạo hình hỗn hợp này thành dược phẩm dùng qua đường miệng, bước này có thể là bước bào chế hỗn hợp thành viên nén, hạt, xi-rô dạng khô, hoặc xi-rô dạng hỗn dịch. Cụ thể, các viên nén là dược ưu tiên về khả năng dễ sử dụng và sự tuân thủ của bệnh nhân. Do đó, bước tạo hình hỗn hợp thành dược phẩm dùng qua đường miệng có thể là bước tạo ra viên nén bằng cách ép viên trực tiếp hỗn hợp này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết thêm cùng với các ví dụ. Tuy nhiên,

cần lưu ý rằng các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu theo cách làm giới hạn bất kỳ phạm vi của sáng chế.

Các ví dụ từ 1 đến 5: bào chế các hạt chứa besifovir dipivoxil maleat và glyxerol distearat được bao

Glyxerol distearat được làm nóng chảy trong máy trộn tốc độ cao ở nhiệt độ 80°C và sau đó besifovir dipivoxil maleat được cho thêm vào và trộn lẫn với glyxerol distearat đã nóng chảy, tiếp đó làm nguội hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng, trong đó tỷ lệ trọng lượng của besifovir dipivoxil maleat với glyxerol distearat là như được liệt kê trong Bảng 1. Sau đó, hỗn hợp đã nguội được nghiền bằng cách sử dụng rây cỡ 1,18mm (rây số 16 theo Dược điển Mỹ (USP)), nhờ đó thu được các hạt của các ví dụ từ 1 đến 5.

Các ví dụ so sánh 1 và 2: các hạt besifovir dipivoxil maleat hoặc glyxerol distearat

Bột chỉ chứa các hạt besifovir dipivoxil maleat được sử dụng làm ví dụ so sánh 1 và bột chỉ chứa các hạt glyxerol distearat (Precirol® ATO5, Gattefosse, S.A., Pháp) được sử dụng làm ví dụ so sánh 2.

Các ví dụ so sánh 3 và 4: bào chế các hạt besifovir dipivoxil maleat và glyxerol distearat

Các hạt của ví dụ so sánh 3 và 4 được bào chế theo cách giống như trong các ví dụ từ 1 đến 5, ngoại trừ việc tỷ lệ trọng lượng của besifovir dipivoxil maleat với glyxerol distearat được thay đổi như được liệt kê trong Bảng 1

Bảng 1

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4
Besifovir dipivoxil maleat	100	100	100	100	100	100	0	100	100
Glyxerol distearat	10	15	20	30	50	0	100	2	5

Các ví dụ từ 6 đến 10: bào chế viên nén chứa các hạt besifovir dipivoxil maleate và glyxerol distearat được bao

Mỗi hạt được bào chế trong các ví dụ từ 1 đến 5 được trộn lẫn với các thành phần được thể hiện trong Bảng 2 với lượng theo tỷ lệ như được liệt kê trong Bảng 2 và sau đó hỗn hợp này được ép thành các viên nén hình tròn bằng cách sử dụng máy ép viên nén kiểu quay (PKT-30, Pharmatech Korea), nhờ đó thu được các viên nén của các ví dụ từ 6 đến 10.

Các ví dụ so sánh từ 5 đến 7: viên nén chứa các hạt besifovir dipivoxil maleat hoặc các hạt glyxerol distearat

Các hạt thu được từ ví dụ so sánh 1 hoặc mỗi hạt thu được từ các ví dụ so sánh 3 và 4 được trộn lẫn với các thành phần được thể hiện trong Bảng 2 với lượng theo tỷ lệ được liệt kê trong Bảng 2 và sau đó hỗn hợp này được ép thành viên nén hình tròn bằng cách sử dụng máy ép viên nén kiểu quay (PKT-30, Pharmatech Korea), nhờ đó thu được các viên nén của các ví dụ so sánh từ 5 đến 7.

Bảng 2

	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7
Ví dụ 1	50,3	-	-	-	-	-	-	-
Ví dụ 2	-	51,4	-	-	-	-	-	-
Ví dụ 3		-	52,5	-	-	-	-	-
Ví dụ 4	-	-	-	54,5	-	-	-	-
Ví dụ 5	-	-	-	-	58,0	-	-	-
Ví dụ so sánh 1	-					47,9	-	-
Ví dụ so sánh 3	-					-	48,4	-
Ví dụ so sánh 4	-	-	-	-	-		-	49,2
Tinh bột tiền gelatin hóa	6,8	6,6	6,5	6,2	5,7	7,1	7,0	6,9

Xenlulozavi tinh thể	13,4	13,1	12,8	12,3	11,4	14,1	13,9	13,7
Microcelac 100	20,0	19,6	19,1	18,3	16,9	21,0	20,8	20,5
Hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp	9,0	8,8	8,6	8,2	7,6	9,4	9,4	9,2
Dầu hóa rắn	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5
Tổng	100	100	100	100	100	100	100	100

*Đơn vị: % trọng lượng

Ví dụ thử nghiệm 1

Quan sát các hạt và các hạt đã được bao thu được từ các ví dụ từ 1 đến 5 và các ví dụ so sánh từ 1 đến 4 dưới kính hiển vi (Eclipse te2000-u, Nikon), và sự thay đổi về vẻ bề ngoài của hạt đã được bao được thể hiện trên các hình vẽ tương ứng từ Fig.1 đến Fig.9.

Có thể thấy rằng mức độ bao phủ bề mặt của các hạt tinh thể tăng lên khi tăng lượng glyxerol distearat đối với ví dụ so sánh 1.

Cụ thể, bắt đầu từ ví dụ 1, trong đó glyxerol distearat có mặt với lượng 10 phần trọng lượng, quan sát được sự thay đổi rõ ràng về vẻ bề ngoài của hạt. Do đó, khẳng định được rằng có thể quan sát được lớp bao phủ bề mặt của các hạt tinh thể besifovir dipivoxil maleat bằng mắt thường khi glyxerol distearat có mặt với lượng 10 phần trọng lượng hoặc cao hơn so với 100 phần trọng lượng của besifovir dipivoxil maleat.

Đối với các ví dụ so sánh 3 và 4, trong đó glyxerol distearat có mặt với lượng 2 hoặc 5 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của besifovir dipivoxil maleat, có thể quan sát được rằng việc bao phủ các hạt tinh thể chỉ đạt được một phần nên vẫn quan sát được cấu trúc tương tự tinh thể hình kim như trong ví dụ so sánh 1.

Ví dụ thử nghiệm 2

Mỗi chế phẩm hỗn hợp được tạo ra trong các ví dụ từ 6 đến 10 và các ví dụ so sánh từ 5 đến 7 (xem Bảng 2) được ép khuôn bằng cách sử dụng máy ép viên nén kiểu quay (PKT-30, Pharmatech Korea), nhờ đó tiến hành việc sản xuất liên tục các viên nén trong thời gian 10 phút hoặc lâu hơn. Khi phát hiện được tính bất thường trên bề mặt của các viên nén trong quá trình sản xuất liên tục, máy ép viên nén được ngừng lại để kiểm tra xem các hạt có dính vào mặt trên và mặt dưới của chày dập hay không.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3

	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7
Mức độ dính của hạt	-	-	-	-	-	+++	+++	++
+++ : Trong vòng 10 phút sau khi bắt đầu ép viên, phần lớn các viên nén tạo thành có bề mặt không nhẵn, và các hạt này rất dính với bề mặt của chày dập, gây khó khăn trong việc sản xuất liên tục. ++ : Trong vòng 10 phút sau khi bắt đầu ép viên, một số viên nén tạo thành có bề mặt không nhẵn, và các hạt dính một phần vào bề mặt của chày dập, gây khó khăn trong việc sản xuất liên tục. + : Ngay cả sau 10 phút kể từ khi bắt đầu ép viên, quan sát được một số viên nén bị biến dạng nhưng không quan sát thấy các hạt dính với bề mặt của chày dập sau khi ép viên xong. - : Ngay cả sau 10 phút kể từ khi bắt đầu ép viên, không quan sát thấy viên nén bị biến dạng, và không quan sát thấy các hạt dính vào bề mặt chày dập sau khi ép viên xong.								

Từ các kết quả được thể hiện trong Bảng 3, có thể thấy rằng chế phẩm hỗn hợp của các ví dụ từ 6 đến 10 có thể ngăn ngừa tình trạng dính của hạt khi ép khuôn, nhờ đó cho phép sản xuất các viên nén liên tục một cách hiệu quả. Do đó, khẳng định được rằng có thể sản xuất các viên nén liên tục một cách hiệu quả khi glyxerol distearat có mặt với lượng 10 phần trọng lượng hoặc cao hơn so với 100 phần trọng lượng của besifovir dipivoxil maleat.

Ví dụ thử nghiệm 3

Mỗi viên nén bào chế được trong các ví dụ từ 6 đến 10 và các ví dụ so sánh từ 5 đến 7 được đánh giá về mức độ che vệt đáng.

Những người tình nguyện là người trưởng thành khỏe mạnh được cho sử dụng một viên nén chứa 183mg besifovir dipivoxil maleat qua đường miệng mà không uống

đồ uống hoặc nước bất kỳ. Nếu không cảm nhận thấy vị đắng trong thời gian lên đến hơn 10 giây sau đó, viên nén này được đánh giá là +; nếu cảm nhận thấy vị đắng trong khoảng thời gian từ hơn 5 đến 10 giây, viên nén này được đánh giá là ++; và nếu cảm nhận thấy vị đắng trong thời gian 5 giây, viên nén này được đánh giá là +++ . Các kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7
Mức độ vị đắng	+	+	+	+	+	+++	+++	++

Từ các kết quả được thể hiện trong Bảng 4, có thể thấy rằng các viên nén bào chế được trong các ví dụ từ 6 đến 10 che được hoàn toàn vị đắng của besifovir dipivoxil maleat. Do đó, khẳng định được rằng có thể đạt được việc ngăn ngừa đáng kể vị đắng của besifovir dipivoxil maleat nếu glyxerol distearat có mặt với lượng 10 phần trọng lượng hoặc cao hơn so với 100 phần trọng lượng của besifovir dipivoxil maleat.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hạt được che vi đắng chứa besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó, và hạt này được bao bằng tá dược lipid, trong đó tá dược lipid là ít nhất một este của axit béo được chọn từ nhóm bao gồm glyxerol distearat, glyxeryl stearat, glyxeryl oleat, glyxeryl myristat, xetyl palmitat, xetyl caprat, stearyl palmitat, và stearyl stearat.

2. Hạt được che vi đắng theo điểm 1, trong đó tá dược lipid có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 phần trọng lượng đến 70 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó.

3. Hạt được che vi đắng theo điểm 1, trong đó tá dược lipid có nhiệt độ nóng chảy nằm trong khoảng từ 40°C đến 90°C.

4. Hạt được che vi đắng theo điểm 3, trong đó tá dược lipid là ít nhất một este của axit béo được chọn từ nhóm bao gồm glyxerol distearat, glyxeryl stearat, glyxeryl oleat và glyxeryl myristat.

5. Hạt được che vi đắng theo điểm 1, trong đó không cảm nhận thấy vị đắng nội tại của besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó trong thời gian lên đến hơn 10 giây sau khi cho được phẩm chứa besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó vào miệng mà không uống đồ uống hoặc nước bất kỳ.

6. Phương pháp bào chế hạt được che vi đắng chứa besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó, và hạt này được bao bằng tá dược lipid, phương pháp này bao gồm các bước:

 làm nóng chảy tá dược lipid bằng cách gia nhiệt đến nhiệt độ bằng hoặc cao hơn nhiệt độ nóng chảy của tá dược lipid;

 trộn chất đã nóng chảy này với besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó ở trạng thái rắn; và

 làm nguội hỗn hợp này,

 trong đó tá dược lipid là ít nhất một este của axit béo được chọn từ nhóm bao gồm glyxerol distearat, glyxeryl stearat, glyxeryl oleat, glyxeryl myristat, xetyl palmitat, xetyl caprat, stearyl palmitat, và stearyl stearat.

7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó tá dược lipit có nhiệt độ nóng chảy nằm trong khoảng từ 40°C đến 90°C.

8. Phương pháp theo điểm 6, trong đó trong bước làm nguội, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C.

9. Phương pháp theo điểm 6, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước: rây hỗn hợp thu được sau bước làm nguội.

10. Dược phẩm chứa:

các hạt được che vi đắng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5; và chất phụ trợ được dụng.

11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó các hạt được che vi đắng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20% trọng lượng đến 70% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

12. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này là viên nén thu được bằng cách ép viên trực tiếp hỗn hợp của các hạt được che vi đắng và chất phụ trợ được dụng.

13. Phương pháp bào chế dược phẩm, bao gồm các bước:

trộn lẫn chất phụ trợ được dụng với các hạt được che vi đắng chứa besifovir dipivoxil hoặc muối được dụng của nó và các hạt này đã được bao bằng tá dược lipit; và

tạo hình hỗn hợp này thành dược phẩm dùng qua đường miệng.

14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó dược phẩm được bào chế bằng cách ép viên trực tiếp hỗn hợp.

Fig.1

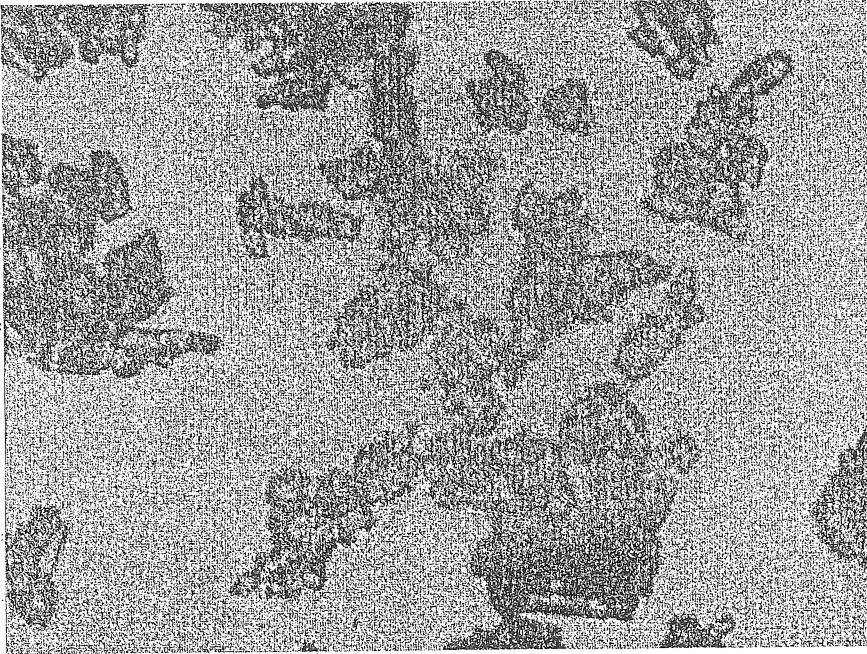


Fig.2

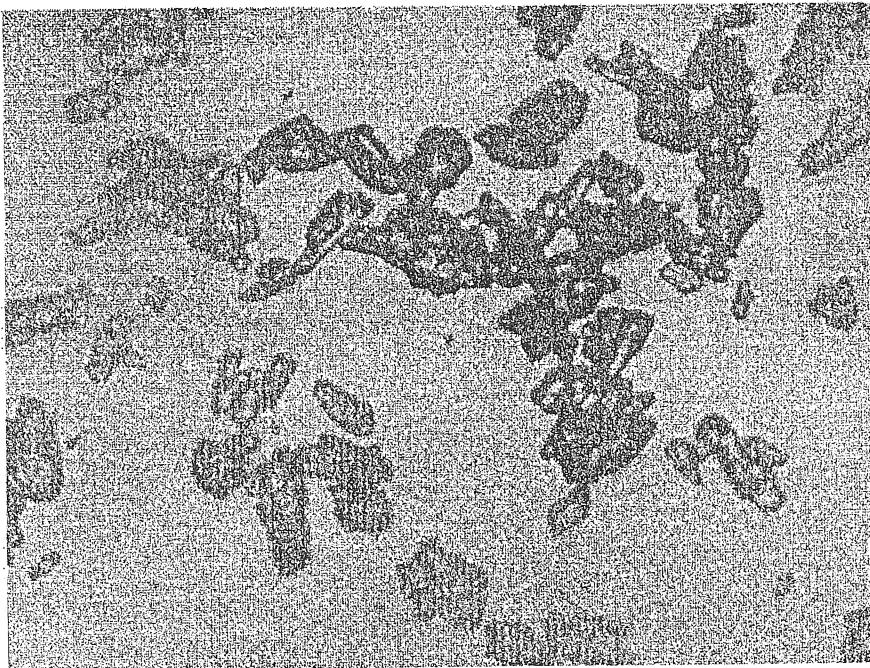


Fig.3

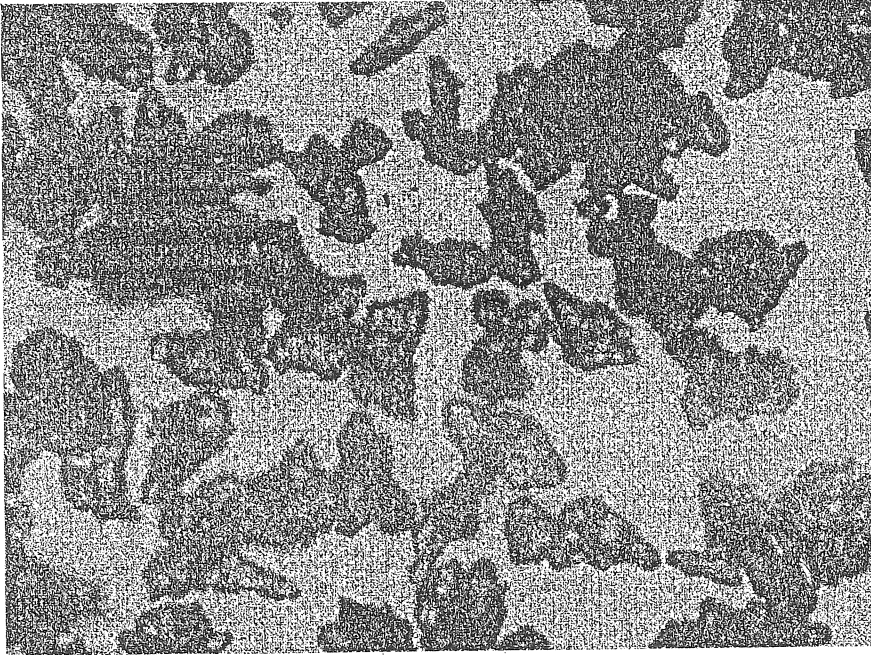


Fig.4



Fig.5



Fig.6

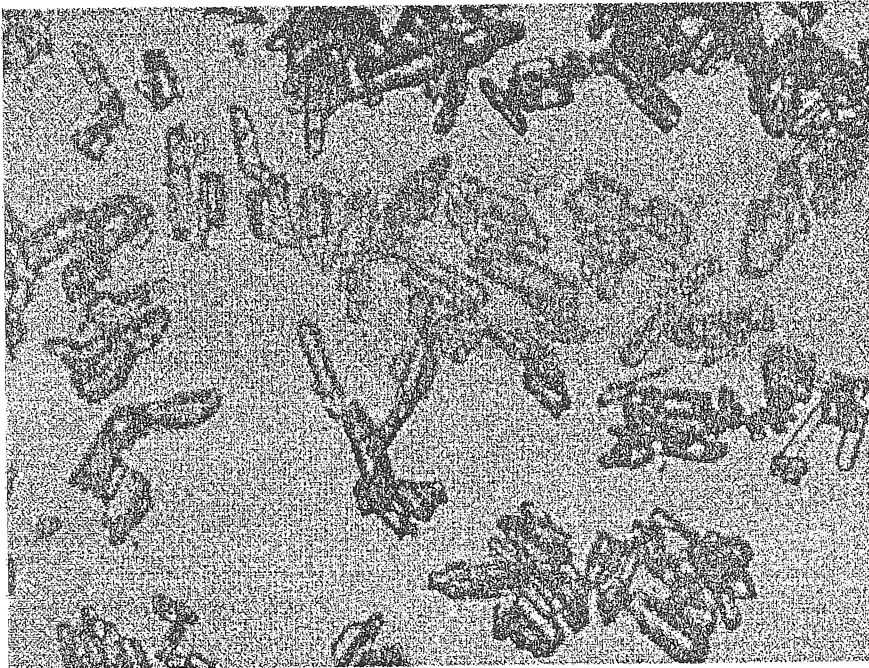


Fig.7

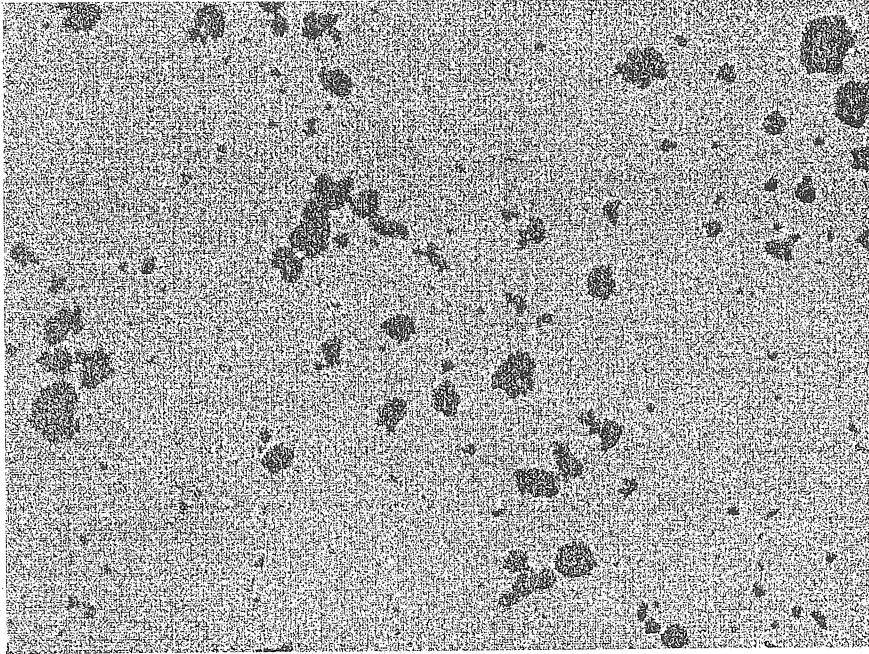


Fig.8

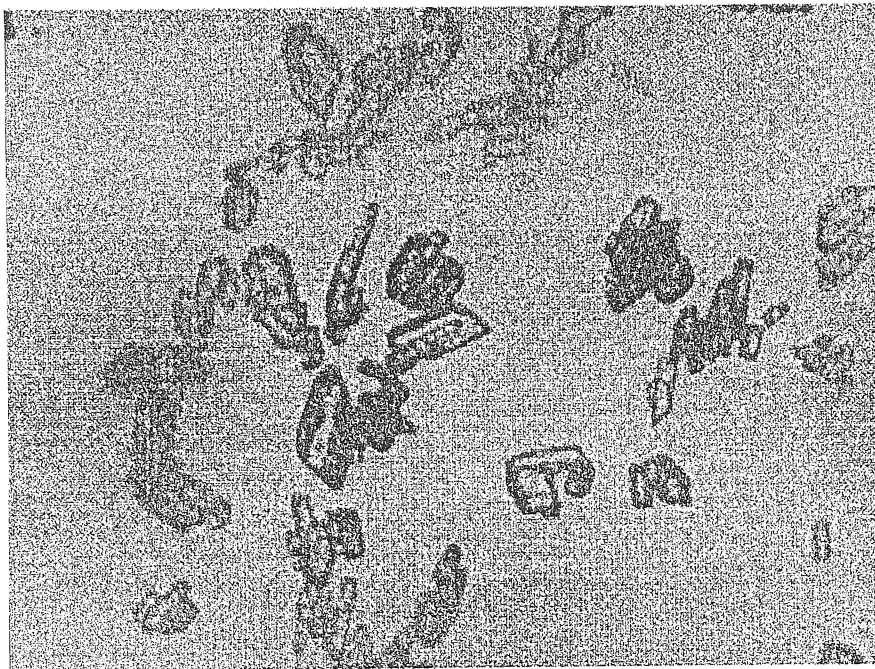


Fig.9

