



(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)



1-0036268

(51)⁷ A61K 31/24; A61K 38/43; A61P 1/00; (13) B
A61K 31/80

(21) 1-2013-01804

(22) 15/11/2011

(86) PCT/MX2011/000138 15/11/2011

(87) WO/2012/067481 24/05/2012

(30) MX/a/2010/012479 16/11/2010 MX

(45) 25/07/2023 424

(43) 25/11/2013 308A

(73) POSI VISIONARY SOLUTIONS, LLP (GB)

1st floor lakeside house shirwell crescent furzton lake Milton Keynes MK4 1GA,
Great Britain

(72) BERNARDO ESCUDERO, Roberto (MX); SAVOIR VILBOUEF, John Claude
(MX).

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

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG RUỘT
BỊ KÍCH THÍCH CHỨA CHẤT CẢI BIẾN NHU ĐỘNG RUỘT, CHẤT NGĂN SỰ
LƯU KHÍ, VÀ ENZYM TIÊU HÓA, VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM
NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm để dùng qua đường miệng ở dạng viên nén, viên nén
được bao ngoài, viên nang hoặc bột hoàn nguyên dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối
loạn hoặc sự khó chịu của ruột đi kèm với các rối loạn ruột bị kích thích, cũng được biết là
hội chứng kết tràng bị kích thích, dựa trên chất cải biến nhu động ruột, chất ngăn ngừa sự
lưu khí trong ruột, enzym tiêu hóa, chất liên kết, chất pha loãng, chất hấp thụ, chất làm
trơn, chất gây trượt, và chất gây rã hoặc chất tạo huyền phù, hiệu quả trong bình thường
hóa sự rối loạn của ruột, để thu được hoạt tính giảm đau, chống co thắt và làm giảm các
triệu chứng kèm theo sự tạo khí trong ruột, như chướng bụng, đau bất thường và đầy hơi.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm và quy trình bào chế dược phẩm này ở dạng viên nén, viên nén được bao ngoài, hoặc viên nang được dùng để điều trị hội chứng ruột bị kích thích, cũng được biết là hội chứng kết tràng bị kích thích, dựa trên: chất cải biến nhu động ruột, chất ngăn sự lưu khí, enzym tiêu hóa, chất liên kết, chất pha loãng, chất hấp thụ, chất gây rã, chất làm trơn, và chất gây trượt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các enzym làm thuốc có hai đặc tính quan trọng giúp phân biệt chúng với các loại dược chất khác. Đầu tiên, các enzym này thường liên kết và tác động với cơ chất của chúng với ái lực và tính đặc hiệu cao; thứ hai, các enzym này là các phân tử xúc tác, nghĩa là chúng làm giảm năng lượng hoạt hóa của phản ứng đã xác định, thông qua đó chuyển hóa nhiều phân tử trảng (cơ chất) thành sản phẩm mong muốn. Hai đặc tính nêu trên làm cho enzym được dụng có hoạt lực và đặc hiệu, vì vậy chúng có thể mang hoạt tính sinh học hữu ích trong điều trị trong cơ thể mà các phân tử nhỏ không được; kết quả là, các nhà khoa học đã thực hiện sáng chế dựa trên việc phát triển các enzym khác nhau để dùng làm chất trị liệu. Khái niệm enzym học trị liệu đã tồn tại như một liệu pháp thay thế dùng cho các bệnh nhân thiếu hụt di truyền trong những năm 1960. Trong năm 1987, Cục quản lý thuốc và thực phẩm đã chấp thuận thuốc đầu tiên chứa enzym tái tổ hợp, Activase® (alteplaza, một yếu tố hoạt hóa plasminogen mô người tái tổ hợp) để điều trị các cơn đau tim do khối máu đông tụ làm nghẽn mạch vành. Trong năm 1990, Adagen®, một dạng của adenosin deaminaza bò (bovine adenosine deaminase - BAD) được xử lý bằng polyetylen glycol đã được chấp thuận dùng cho bệnh nhân mắc kiểu thiếu hụt miễn dịch hỗn hợp trầm trọng (severe combined immunodeficiency - SCID), do thiếu hụt BAD mạn tính gây ra. Trong năm 1994, Ceredase® được chấp thuận, liệu pháp thay thế enzym đầu tiên với enzym tái tổ hợp, dùng để điều trị bệnh Gaucher, một bệnh liên quan đến sự

tích lũy lysosome do thiếu hụt glucocerebrosidaza gây ra. Sacarosidaza, một fructohydrolaza β -fructofuranosit thu được từ nấm men *Saccharomyces cerevisiae*, được dùng trong điều trị thiếu hụt enzym sucraza-isomaltaza bẩm sinh (congenital sucrase-isomaltase enzyme deficiency - CSID), trong đó bệnh nhân không có khả năng chuyển hóa sucroza. Trong bệnh phenylketon niệu, một bệnh di truyền do hoạt tính của enzym phenylalanin hydroxylaza giảm hoặc không có, enzym này chuyển hóa phenylalanin thành tyrosin, liệu pháp điều trị qua đường miệng dựa trên enzym phenylalanin ammonialyaza thu được từ nấm men, sẽ phân hủy phenylalanin trong đường dạ dày-ruột. Một enzym khác, peptidaza, được sử dụng ở dạng chế phẩm dùng qua đường miệng dưới dạng liệu pháp bổ sung trong điều trị bệnh Celiac, một rối loạn của ruột non do phản ứng của hệ tự miễn với protein gliadin được phát hiện thấy trong các sản phẩm có nguồn gốc từ tinh bột (Vellard, Michael. Enzym as a drug: application of enzymes as pharmaceuticals. Current Opinion in Biotechnology.2003. Vol. 14: 444-450). Enzym thủy phân α -D-galactosidaza, được sử dụng trong điều trị các rối loạn dạ dày-ruột, chuyển hóa các oligosacarit không có khả năng hấp thụ trong đường ruột để ngăn cản chúng bị lên men bởi hệ vi khuẩn đường ruột (quy trình tạo khí); làm giảm sự tạo khí trong ruột, làm giảm hiện tượng trướng nội tạng, và do đó, các triệu chứng như trướng, đau bất thường và đầy hơi được làm giảm (<http://www.beanogas.com> được truy cập vào ngày 28/04/2009). α -D-galactosidaza thủy phân ba phức hydracacbon: rafinoza, stachyoza và verbascoza để chuyển hóa chúng thành monosacarit: glucoza, galactoza và fructoza và thành disacarit: sucroza (quá trình thủy phân xảy ra ngay khi tiêu hóa bình thường). Enzym α -D-galactosidaza thường không được tạo ra ở người, vì lý do đó mà rafinoza, stachyoza và verbascoza đến kết tràng một cách nguyên vẹn, tại đây chúng được hệ vi khuẩn lên men bằng phản ứng hóa học tạo ra hydro và metan (khí). Việc dùng enzym cùng với thức ăn sẽ phá vỡ ba oligosacarit này trước khi chúng đến kết tràng, ngăn cản quá trình lên men và tạo khí. α -D-galactosidaza được sử dụng làm thuốc thu được từ nấm *Aspergillusniger* không độc dùng trong chế biến thực phẩm (<http://www.beanogas.com> được truy cập vào 28/4/2009). Các enzym khác nhau đã biết được sử dụng trong y tế để điều trị các rối loạn tiêu hóa, kể đến trong số đó là amylaza, β -

D-galactosidaza, xenlulaza, hemixenlulaza, lipaza, papain, pepsin, rutin, chymotrypsin và trypsin.

Hội chứng ruột bị kích thích (Irritable bowel syndrome - IBS), trước đây gọi là hội chứng kết tràng bị kích thích là một rối loạn chức năng của ruột, đặc trưng bởi triệu chứng, tình trạng khó chịu hoặc đau bất thường đi kèm với sự thay đổi tình trạng bình thường của ruột. IBS hiện nay được hiểu là kết quả của quá trình tương tác của nhiều yếu tố góp phần tạo ra sự khởi phát của triệu chứng chứ không đơn thuần là một bệnh riêng lẻ. Không có một cơ chế sinh lý bệnh duy nhất đơn giản có thể giải thích được hội chứng này nhưng có ít nhất là ba yếu tố liên quan tác động theo các cách khác nhau ở các bệnh nhân khác nhau.

Các yếu tố đó là:

i) thay đổi tính phản ứng của ruột, ii) tính nhu động hoặc tiết đáp ứng với các kích thích lòng ống kích động (yếu tố thực phẩm, trương, viêm, vi khuẩn) hoặc kích thích của môi trường (căng thẳng tâm lý - xã hội) dẫn đến triệu chứng tiêu chảy hoặc táo bón và iii) tính quá mẫn của ruột kèm theo cảm nhận và đau của nội tạng tăng.

Sự thay đổi trong điều hòa trục “não-ruột”.

Việc chẩn đoán IBS dựa trên việc xác định sự có mặt triệu chứng, gọi là tiêu chuẩn chẩn đoán Rome III (Longstreth, G.F. 2006. Functional bowel disorders. Gastroenterology. Vol. 130, No. 5:1480-91), và dựa trên việc loại trừ các bệnh đường ruột khác có triệu chứng tương tự. Các tiêu chuẩn đó là:

Tái diễn sự khó chịu hoặc đau bất thường trong ít nhất ba ngày trong một tháng trong ba tháng cuối, kết hợp với hai hoặc nhiều tình trạng sau: a) tăng số lần đi cầu, b) khởi phát kèm theo sự thay đổi trong đại tiện và c) khởi phát kèm theo sự thay đổi trạng thái của phân.

Trong đó, sự khó chịu chỉ cảm giác không vừa ý không được mô tả là đau.

Các tiêu chuẩn phải được đáp ứng trong ba tháng trước, kèm theo sự khởi phát của các triệu chứng ở ít nhất 6 tháng trước khi chẩn đoán.

IBS là một trong số các rối loạn bệnh lý thường gặp nhất trên thế giới, xuất hiện nhiều hơn ở phụ nữ nằm trong độ tuổi từ 30 đến 50, với tỷ lệ hiện hành ở Mỹ La Tinh

nằm trong khoảng từ 9 đến 18% (Schmulson, Max J. 2008. Limited diagnostic screening can decrease the direct economic impact of irritable bowel syndrome (IBS). Rev Med Chile. Vol. 136: 1398 - 1405).

Mẫu triệu chứng điển hình ở Mexico là IBS kèm theo táo bón; trướng bụng bất thường là triệu chứng phổ biến trong mẫu triệu chứng của bệnh này. Ở Mexico, trướng bụng bất thường và đầy hơi được thông báo là các triệu chứng có tần suất xuất hiện cao. Hội chứng ruột bị kích thích là tình trạng bệnh lý thực thể có ảnh hưởng nhiều đến bệnh nhân mắc bệnh này (mức độ trầm trọng của triệu chứng, suy giảm chức năng, chất lượng cuộc sống bị suy giảm), ngoài ra còn góp phần tạo ra gánh nặng kinh tế đáng kể cho xã hội, và quốc gia liên quan đến chi phí cho việc chăm sóc y tế và nghỉ việc (American Gastroenterological Association; 2002; American Gastroenterological Association position statement; “irritable bowel syndrome. Gastroenterology”. Vol. 123, No. 6:2105-7).

Không có liệu pháp điều trị lý tưởng hoặc chuẩn cho bệnh này. Trimebutin maleat, thường được gọi là trimebutin, đã được sử dụng từ năm 1969 làm liệu pháp điều trị rối loạn chức năng của ruột, bao gồm hội chứng ruột bị kích thích. Tác dụng chủ yếu của nó là điều hòa sự nhu động ruột và tăng ngưỡng đau do trướng nội tạng gây ra (Roman F. J., et al. 1999. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyiltrimebutine. J PharmacolExpTher. Vol. 289, No. 3:1391- 1397).

Đau bất thường, trướng bụng và đầy hơi là các triệu chứng rất phổ biến trong rối loạn chức năng của ruột, bao gồm hội chứng ruột bị kích thích, nhưng sinh lý bệnh và liệu pháp điều trị các triệu chứng này vẫn chưa được giải thích đầy đủ. Các bệnh nhân thường biểu hiện triệu chứng kèm theo sự sinh khí quá mức trong ruột và việc làm giảm sự sinh khí quá mức có thể là một cách hiệu quả để cải thiện về mặt triệu chứng trong hội chứng ruột bị kích thích, vì thế simethicon (simethicone) được sử dụng. Simethicon là một silic oxit trơ, tác động trực tiếp đến sức căng bề mặt niêm mạc dạ dày-ruột, do đó tác động đến việc tạo ra các bóng khí trong hệ tiêu hóa, phá hủy chúng và hỗ trợ việc sát nhập các bóng khí nhỏ thành các bóng khí lớn, nghĩa là ngăn cản việc lưu lại khí và sự khó chịu đi kèm. Điều quan trọng là các triệu chứng này có thể được biểu hiện hoặc xấu

đi ở bệnh nhân mắc bệnh hội chứng ruột bị kích thích, không chỉ bởi việc sinh khí tăng, mà còn do sự có mặt “bình thường” của khí trong ống tiêu hóa kết hợp với tính nhạy của nội tạng tăng. Các giải pháp hiện đang được dùng để giải quyết vấn đề này là sử dụng cacbon được hoạt hóa, hạn chế ăn và sử dụng vi khuẩn có lợi cho đường ruột (probiotic); tuy nhiên, không giải pháp nào là lý tưởng và các kết quả thu trái ngược nhau trong từng trường hợp. Trong ngữ cảnh này, việc phá vỡ oligosacarit không có khả năng hấp thụ, được phát hiện thấy trong cây họ đậu, trái cây và rau, trước khi chúng tiến tới ruột (tại đây, chúng sẽ bị lên men bởi hệ vi khuẩn và sẽ sinh khí) có thể là phương pháp thay thế tiềm năng. Việc dùng α -D-galactosidaza có thể thu được tác dụng này (Di Stefano M., et al. 2007; “The effect of oral alpha-galactosidaza on intestinal gas production and gas-related symptoms”. Dig Dis Sci. January. Vol. 52, No. 1:78-83).

Có nhiều dược phẩm cải biến tính nhu động của ruột dùng để điều trị rối loạn của ruột, như:

Trimebutin và các muối của nó.

Fenoverin.

Mebeverin.

Dixycloverin.

Pinaveri bromua.

Alosetron.

Tegaserod.

Loperamit.

Flogluxinol.

Trimetilflogluxinol.

Butylscopolamin.

Pargeverin.

Tất cả các hợp chất này có thể được sử dụng kết hợp với simethicon để thu được dược phẩm dùng qua đường miệng dùng để điều trị rối loạn của ruột, ví dụ, hội chứng ruột bị kích thích.

Cũng có nhiều enzym khác nhau có hoạt tính sinh lý hữu ích trong điều trị các rối loạn của ruột, như α -D-galactosidaza, amylaza, xenlulaza, hemixenlulaza, lipaza, papain, rutin, chymotrypsin và trypsin.

Tất cả các enzym nêu trên có thể được dùng cùng với simethicon và chất cải biến nhu động ruột để thu được được phẩm dùng qua đường ruột dùng để điều trị các rối loạn của ruột, ví dụ, hội chứng ruột bị kích thích.

Việc kết hợp giữa trimebutin và các muối của nó với chất điều hòa nhu động ruột có đặc tính giảm đau, simethicon, chất ngăn ngừa sự lưu khí trong ruột, và enzym hoặc hỗn hợp enzym, tạo ra liệu pháp điều trị hiệu quả, làm giảm các triệu chứng ở bệnh nhân mắc hội chứng ruột bị kích thích.

Trimebutin tác động đặc hiệu dựa trên đám rối Auerbach (cơ) và Meissner (dưới niêm mạc), nó tác động dựa trên thụ thể tiết enkephalin chịu trách nhiệm điều hòa quá trình nhu động ruột. Trimebutin tác động làm tăng vận động hoặc làm giảm vận động, làm tăng hoặc giảm nhu động và tạo ra sự chuyển động của ruột theo quỹ đạo thông thường. Trimebutin cũng có tác dụng giảm đau (điều hòa tính nhạy của nội tạng), chống co thắt và chống nôn (Delvaux M. & Wingate D. 1997. Trimebutin: "Mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results". J Int Med Res. Vol. 25, No. 5:225-46).

Trong số các giải pháp đã được đề xuất dùng để điều trị triệu chứng của IBS, WO2001/047515 bộc lộ việc sử dụng một mình trimebutin để phát triển thuốc dùng để điều trị đau thân thể và viêm bất thường; tuy nhiên, nó chỉ tập trung vào làm giảm triệu chứng của bệnh này.

Tương tự, rất nhiều tài liệu đã biết đề cập đến việc điều trị tình trạng viêm, đau bất thường và bệnh đi kèm với IBS; tuy nhiên, việc điều trị tận gốc IBS đã không được giải quyết ở các tài liệu này như được thể hiện bởi các trích dẫn sau:

Tài liệu MXPA02006376 đề cập đến việc sử dụng một mình trimebutin để ngăn ngừa hoặc điều trị chứng đau thực thể và viêm đi kèm với bệnh dạ dày; tuy nhiên, làm giảm được các triệu chứng nhưng vẫn không việc điều trị tận gốc chứng đau.

Tài liệu US 2003/0119903 đề cập đến việc sử dụng một mình trimebutin để bào chế thuốc dùng để điều trị chứng đau do viêm thực thể cũng như đau mạn tính đi kèm với bệnh dạ dày.

Tài liệu US 2004/0009234 đề cập đến dược phẩm và liệu pháp điều trị kèm theo để ngăn ngừa các rối loạn dạ dày-ruột, sử dụng trimebutin một mình, nhưng không đạt được kết quả cuối cùng như mong muốn là điều trị tận gốc bệnh này.

Tài liệu MX00PA05010821A đề cập đến việc sử dụng trimebutin để điều trị chứng táo bón nhưng không đạt được kết quả cuối cùng như mong muốn là điều trị tận gốc bệnh này.

Tài liệu WO1995001803 đề cập đến việc sử dụng trimebutin để điều trị chứng đau dạ dày-ruột và các rối loạn như không tiêu hóa được do ăn quá nhiều, tràn dịch dạ dày-thực quản, khó tiêu và táo bón nhưng không đạt được kết quả cuối cùng như mong muốn là điều trị tận gốc các bệnh này.

Tài liệu WO95001784 đề cập đến việc sử dụng dược phẩm để điều trị và làm giảm chứng không tiêu hóa, chứng ợ nóng và các rối loạn dạ dày-ruột khác, bằng cách sử dụng famotidin, sucralfat, simethicon và α -D-galactosidaza; tuy nhiên, dược phẩm được mô tả trong công bố đơn này không chứa chất tăng hiệu quả làm rỗng dạ dày nhanh, điều này khiến dược phẩm này không hiệu quả trong điều trị IBS, do bệnh nhân không thể đi cầu nhanh sẽ không có cảm giác giảm đau.

Tài liệu US 2008/0038240 đề cập đến việc sử dụng enzym để cải thiện sự hấp thu hydratecacbon ở người, tránh sự sinh khí trong ruột.

Tài liệu US 4447412 đề cập đến chế phẩm enzym để điều trị rối loạn chức năng tiêu hóa, được cấu thành từ enzym tuyến tụy và enzym thủy phân protein.

Tài liệu US 4079125 đề cập đến chế phẩm enzym giải phóng kéo dài có khả năng tồn tại được vài giờ khi tiếp xúc dịch dạ dày, bảo vệ hoạt tính sinh học của enzym và giải phóng chúng sau 5 - 30 phút tiếp xúc với dịch dạ dày.

Tài liệu US 5460812 và US 324514 đề cập đến việc sử dụng enzym trong điều trị các rối loạn tiêu hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm dùng qua đường miệng dùng để điều trị rối loạn của ruột dựa trên chất cải biến nhu động ruột, chất ngăn ngừa sự lưu khí trong ruột, enzym tiêu hóa, chất liên kết, chất pha loãng, chất hấp thụ, chất gây rã, chất làm trơn, và chất gây trượt.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất được phẩm dùng qua đường miệng dùng để điều trị các rối loạn của ruột dựa trên chất cải biến nhu động ruột, chất ngăn ngừa sự lưu khí trong ruột, enzym tiêu hóa, chất liên kết, chất pha loãng, chất hấp thụ, chất gây rã, chất làm trơn, và chất gây trượt hiệu quả trong việc chuẩn hóa sự chuyển động của ruột.

Một mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm dùng qua đường miệng dùng để điều trị các rối loạn của ruột dựa trên chất cải biến nhu động ruột, chất ngăn ngừa sự lưu khí trong ruột, enzym tiêu hóa, chất liên kết, chất pha loãng, chất hấp thụ, chất gây rã, chất làm trơn, và chất gây trượt hiệu quả trong việc giảm đau trong điều trị các bệnh của dạ dày-ruột.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất được phẩm dùng qua đường miệng dùng để điều trị các rối loạn của ruột dựa trên chất cải biến nhu động ruột, chất ngăn ngừa sự lưu khí trong ruột, enzym tiêu hóa, chất liên kết, chất pha loãng, chất hấp thụ, chất gây rã, chất làm trơn, và chất gây trượt hiệu quả trong việc chống co thắt.

Mục đích cuối cùng của sáng chế là đề xuất được phẩm dùng qua đường miệng dùng để điều trị các rối loạn của ruột dựa trên chất cải biến nhu động ruột, chất ngăn ngừa sự lưu khí trong ruột, enzym tiêu hóa, chất liên kết, chất pha loãng, chất hấp thụ, chất gây rã, chất làm trơn, và chất gây trượt hiệu quả trong việc làm giảm các triệu chứng liên quan đến khí trong ruột như trướng bụng, đau và đầy hơi.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dược phẩm được bào chế ở dạng viên nén, viên nén được bao ngoài, hoặc viên nang, dùng để điều trị hội chứng ruột bị kích thích, cũng được biết là hội chứng kết tràng

bị kích thích, dựa trên chất cải biến nhu động ruột, chất ngăn ngừa sự lưu khí trong ruột và enzym tiêu hóa.

Chất cải biến nhu động ruột, chất ngăn sự lưu lại của khí, enzym tiêu hóa, chất liên kết, chất pha loãng, chất gây rã, và chất gây trượt, được trộn với nhau.

Dung dịch liên kết được pha chế.

Chất cải biến nhu động ruột, enzym α -D-galactosidaza, chất liên kết, chất pha loãng, chất gây rã, chất làm trơn, và chất gây trượt được sàng để làm tơi.

Tất cả các thành phần được đề cập ở trên được trộn với nhau và sau đó, làm ẩm bằng dung dịch liên kết.

Sản phẩm thu được từ bước trước đó được nghiền, làm khô và sàng.

Nếu chế phẩm cuối cùng ở dạng rắn, thì hỗn hợp được dập thành viên nén hoặc viên nén được bao ngoài; nếu không thì được bào chế thành viên nang.

Viên nén hoặc viên nang được đóng trong vật liệu bao gói.

Để thực hiện quy trình sản xuất cụ thể, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ sử dụng thiết bị thường được sử dụng trong sản xuất dược phẩm với đặc tính mong muốn. Tất cả các nguyên liệu thô được sử dụng là nguyên liệu được dùng trong sản xuất dược phẩm. Dưới đây, một số ví dụ thực hành cách bào chế các dược phẩm được mô tả chi tiết để minh họa, nhưng không dùng để giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ về dược phẩm dạng viên nén chứa trimebutin maleat/ α -D-galactosidaza/simethicon thu được bằng cách tạo hạt ướt.

Thành phần	Lượng
Trimebutin maleat	200,000 mg
Simethicon	75,000 mg
α -D-galactosidaza	90,000 mg*
Tinh bột đã gelatin hóa	75,000 mg
Lactoza khan	105,000 mg
Croscarmellose natri	30,000 mg
Xenluloza vi tinh thể	115,000 mg

Canxi phosphat diaxit	300,000 mg
Magiê stearat	10,000 mg

*90 mg tương đương với 450 U/gal. U/Gal chỉ nguyên liệu thô của α -D-galactosidaza có hoạt tính enzym bằng 5,000 U/gal/g.

Quy trình sản xuất viên nén chứa trimebutin maleat/ α -D-galactosidaza/simethicon bằng cách tạo hạt ướt.

1. Pha chế dung dịch liên kết bằng cách phân tán 20% tinh bột đã gelatin hóa trước trong một lượng vừa đủ nước.
2. Cho nguyên liệu thô qua rây có cỡ rây nằm trong khoảng từ 420 đến 2000 micron:
 - Phân tinh bột đã gelatin hóa trước còn lại (80%)
 - α -D-galactosidaza
 - Trimebutin maleat
 - Lactoza khan
 - Croscarmeloza natri
 - Canxi phosphat diaxit
3. Bổ sung canxi phosphat diaxit và tinh bột đã gelatin hóa (80%) vào máy trộn/máy tạo hạt và trộn trong từ 5 đến 20 phút ở tốc độ từ 50 đến 200 vòng/phút.
4. Vào thời điểm cuối của quá trình trộn và không ngừng khuấy, bổ sung bằng tay simethicon ở dạng “chuối” trong khoảng thời gian không vượt quá 15 phút.
5. Bổ sung trimebutin maleat, α -D-galactosidaza, lactoza khan và croscarmeloza natri vào máy trộn và trộn trong từ 5 đến 20 phút ở tốc độ từ 50 đến 200 vòng/phút.
6. Làm ẩm bằng dung dịch liên kết thu được ở bước 1.
7. Cho sản phẩm thu được từ máy nghiền ở bước 6 đi qua rây có cỡ lỗ nằm trong khoảng từ 3000 đến 5000 micron.
8. Làm khô sản phẩm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 60°C cho đến khi nó có độ ẩm còn lại nằm trong khoảng từ 1,0 đến 3,0%.

9. Nghiền sản phẩm thu được ở bước 8 bằng máy nghiền có rây nằm trong khoảng từ 0,033 đến 0,094 inơ và ở tốc độ nằm trong khoảng từ 500 đến 1,500 vòng/phút.

10. Cho xenluloza vi tinh thể và magie stearat qua rây có cỡ rây nằm trong khoảng từ 420 đến 2.000 micron.

11. Bổ sung các sản phẩm sau vào máy trộn:

Các hạt thu được ở bước 9;

xenluloza vi tinh thể thu được ở bước 10 và trộn trong từ 10 đến 30 phút ở tốc độ từ 15 đến 30 vòng/phút.

12. Bổ sung magie stearat thu được ở bước 9 vào máy trộn và trộn từ 5 đến 10 phút ở tốc độ từ 15 đến 30 vòng/phút.

13. Dập sản phẩm thu được ở bước 12.

Ví dụ về chế phẩm viên nén chứa trimebutin maleat/ α -D-galactosidaza/simethicon thu được bằng cách dập thẳng.

Thành phần	Lượng
Trimebutin maleat	200,000 mg
Simethicon	75,000 mg
α -D-galactosidaza	90,000 mg*
Croscarmellose natri	30,000 mg
Xenluloza vi tinh thể	210,000 mg
Magie aluminometasilicat	310,000 mg
Magie stearat	10,000 mg

*90 mg tương đương với 450 U/gal. U/Gal là nguyên liệu thô của α -D-galactosidaza có hoạt tính enzym bằng 5,000 U/gal/g.

Ví dụ về quy trình sản xuất viên nén chứa trimebutin maleat/ α -D-galactosidaza/simethicon bằng cách dập thẳng.

1. Cho các nguyên liệu thô sau qua rây có cỡ rây nằm trong khoảng từ 420 đến 2000 micron:

- α -D-galactosidaza
- Trimebutin maleat

- Xenluloza vi tinh thể
- Croscarmellose natri
- Canxi phosphat diaxit

2. Bổ sung magie aluminometasilicat vào máy trộn và bắt đầu khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 40 đến 100 vòng/phút. Không ngừng khuấy, bổ sung bằng tay simethicon ở dạng “chuối” từ từ vào trong khoảng thời gian không quá 30 phút (Hỗn hợp A).

3. Bổ sung các sản phẩm sau vào máy trộn:

½ hỗn hợp A thu được từ bước 2;

½ xenluloza vi tinh thể;

½ trimebutin maleat;

α -D-galactosidaza;

Croscarmellose natri;

Phần trimebutin maleat còn lại;

Phần xenluloza vi tinh thể còn lại;

Phần hỗn hợp A còn lại;

Và trộn trong từ 10 đến 30 phút ở tốc độ từ 15 đến 30 vòng/phút (hỗn hợp B);

4. Cho magie stearat qua rây có cỡ rây từ 420 đến 2000 micron.

5. Bổ sung magie stearat thu được ở bước 4 vào hỗn hợp B và trộn trong từ 5 đến 10 phút ở tốc độ từ 15 đến 30 vòng/phút.

6. Dập sản phẩm thu được ở bước 5.

Ví dụ về sản xuất viên nén chứa trimebutin maleat/ α -D-galactosidaza/simethicon thu được bằng cách tạo hạt ướt.

Thành phần	Lượng
Trimebutin maleat	200,000 mg
Simethicon	75,000 mg
α -D-galactosidaza	90,000 mg*
Hydroxypropyl xenluloza	50,000 mg
Lactose khan	110,000 mg
Crospovidon	30,000 mg

Xenluloza vi tinh thể	125,000 mg
Canxi phosphat diaxit	310,000 mg
Magie stearat	10,000 mg

*90 mg tương đương với 450 U/gal. U/Gal là nguyên liệu thô của α -D-galactosidaza có hoạt tính enzym bằng 5000 U/gal/g.

Ví dụ về quy trình sản xuất trimebutin maleat/ α -D-galactosidaza/simethicon bằng cách tạo hạt khô.

1. Cho các nguyên liệu thô sau qua rây có cỡ rây nằm trong khoảng từ 420 đến 2000 micron:

- hydroxypropyl xenluloza;
- α -D-galactosidaza;
- trimebutin maleat;
- lactoza khan;
- 50% crospovidon;
- canxi phosphat diaxit.

2. Kết hợp canxi phosphat diaxit và hydroxypropyl xenluloza vào thiết bị trộn tạo hạt và trộn trong khoảng từ 5 đến 20 phút ở tốc độ từ 50 đến 200 vòng/phút.

3. Sau khi trộn và không ngừng khuấy, bổ sung simethicon ở dạng ‘chuối’ không lâu hơn 30 phút.

4. Bổ sung trimebutin maleat, α -D-galactosidaza, xenluloza vi tinh thể, 50% crospovidon vào máy trộn và trộn trong khoảng từ 5 đến 20 phút ở tốc độ từ 50 đến 200 vòng/phút.

5. Dập sản phẩm thu được ở bước 4.

6. Nghiền sản phẩm thu được ở bước 5 bằng thiết bị tạo hạt có cỡ rây nằm trong khoảng từ 1180 đến 2000 micron.

7. Dập hạt thu được ở bước 6 một lần nữa.

8. Nghiền sản phẩm thu được ở bước 7 bằng thiết bị nghiền có cỡ rây nằm trong khoảng từ 1400 đến 1700 micron.

9. Cho 50% crospovidon, xenluloza vi tinh thể, và magie stearat qua rây có cỡ rây nằm trong khoảng từ 420 đến 2,000 micron,

10. Bổ sung các sản phẩm sau vào máy trộn:

Các hạt thu được ở bước 8.

50% croscarmeloza natri thu được ở bước 9.

Xenluloza vi tinh thể thu được ở bước 9.

Và trộn trong từ 10 đến 30 phút ở tốc độ từ 15 đến 30 vòng/phút.

11. Bổ sung magie stearat thu được ở bước 9 vào máy trộn và trộn trong từ 5 đến 10 phút ở tốc độ từ 15 đến 30 vòng/phút.

12. Dập sản phẩm thu được ở bước 11. Dưới đây là các tá dược có thể có chức năng mong muốn:

Chức năng	Tá dược
Chất liên kết	Hydroxypropyl xenluloza, tinh bột ngô, propyl xenluloza, metyl xenluloza
Chất pha loãng	Lactoza, xenluloza vi tinh thể, manitol, sucroza
Chất hấp thụ	Canxi phosphat diaxit, nhôm và magie silicat, silic dioxit keo, xenluloza vi tinh thể
Chất gây rã	Croscarmeloza natri, tinh bột ngô, crospovidon
Chất làm trơn	Magie stearat, bột talc, axit stearic
Chất gây trượt	Silic dioxit keo

- Chất pha loãng được chọn từ các tá dược có chức năng làm tăng thể tích biểu kiến của bột, và như vậy, làm tăng trọng lượng của viên thuốc tròn hoặc viên nang.

- Chất hấp thụ được chọn từ các tá dược có thể hấp thụ các lượng dịch lỏng nhất định trong điều kiện gần như khô.

- Chất gây rã được chọn từ các tá dược có thể phá vỡ (gây rã) viên thuốc tròn hoặc hạt khi chúng tiếp xúc với dịch lỏng.

- Chất làm trơn được chọn từ các tá dược có thể làm giảm sự va chạm giữa hạt và thành của khung trong quy trình dập hoặc điền đầy viên nang.

- Chất gây trượt được chọn từ các tá được có khả năng tạo ra dòng chảy cho hạt hopper vào khoảng của khung thông qua việc làm giảm sự va chạm giữa các hạt.
- Chất liên kết được chọn từ các tá được tạo ra sự kết dính các nguyên liệu ở dạng bột, tạo ra các hạt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng qua đường miệng ở dạng viên nén, viên nén được bao ngoài, viên nang hoặc bột được hoàn nguyên, dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn của ruột bị kích thích hoặc sự khó chịu của ruột đi kèm với chứng rối loạn ruột bị kích thích, dược phẩm này chứa: chất cải biến nhu động ruột, chất ngăn sự lưu khí, enzym tiêu hóa, chất liên kết, chất pha loãng, chất hấp thụ, chất làm trơn, chất gây trượt và chất gây rã hoặc chất tạo huyền phù;

trong đó chất cải biến nhu động ruột là trimebutin hoặc muối dược dụng của nó; chất ngăn sự lưu khí là simethicon; và enzym tiêu hóa là α -D-galactosidaza.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó enzym tiêu hóa là α -D-galactosidaza, có hoạt tính enzym bằng 450 Ugal.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất liên kết được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza, tinh bột ngô, metylxenluloza.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất pha loãng được chọn từ nhóm bao gồm lactoza, xenluloza vi tinh thể và manitol.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất hấp thụ được chọn từ nhóm bao gồm diaxit canxi phosphat, magie nhôm silicat, silic dioxit keo và xenluloza vi tinh thể.

6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất làm trơn được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, bột talc và axit stearic.

7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất gây trượt là silic dioxit keo.

8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất gây rã được chọn từ nhóm bao gồm natri croscarmeloza, tinh bột ngô và crospovidon.

9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất tạo huyền phù được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể và carboxymetylxenluloza.

10. Phương pháp bào chế dược phẩm theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

(A) trộn trimebutin hoặc muối dược dụng của nó, simethicon, α -D-galactosidaza, chất liên kết, chất pha loãng, chất hấp thụ, chất làm trơn, chất gây trượt và chất gây rã

hoặc chất tạo huyền phù, với dung dịch chất liên kết dùng để tạo ẩm cho chất ổn định nhu động ruột và enzym tiêu hóa để thu được sự phân bố đồng nhất;

(B) làm khô sản phẩm (a) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 60°C, sao cho được phẩm này đạt đến độ ẩm dư cuối cùng không lớn hơn 10%, tốt hơn nếu không lớn hơn 5%;

(C) nghiền sản phẩm (b); và

(D) sàng lọc sản phẩm (c) bằng cỡ mắt lưới nằm trong khoảng từ 420 đến 2000 micron.