



(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)



1-0037968

(51)^{2020.01} A61K 33/04; A61P 1/10; A61K 9/20; (13) B
A61K 31/695; A61K 33/06

(21) 1-2020-07104

(22) 27/05/2019

(86) PCT/KR2019/006311 27/05/2019

(87) WO 2019/245177 26/12/2019

(30) 10-2018-0069785 18/06/2018 KR

(45) 25/12/2023 429

(43) 25/03/2021 396

(73) PHARMBIO KOREA CO., LTD. (KR)

36, Cheomdansaneop 9-ro, Daesowon-myeon, Chungju-si, Chungcheongbuk-do
27466, Republic of Korea

(72) JUNG, Hyun Jung (KR); PIAO, Zong Zhu (KR); LEE, Kyung Su (KR); LEE, Hwan
Hyuk (KR).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) VIÊN NÉN NHUẬN TRÀNG

(57) Sáng chế đề cập đến thuốc nhuận tràng dạng rắn để dùng đường uống, chứa magie sulfat khan, kali sulfat, natri sulfat khan, và, tùy chọn, simeticon. Sáng chế thỏa đáng hơn về hiệu quả làm sạch ruột kết ngay cả với liều dùng được giảm xuống đến khoảng 20 phần trăm so với liều dùng của thuốc nhuận tràng thông thường chỉ gồm có magie sulfat khan, kali sulfat và natri sulfat khan. Bên cạnh đó, sáng chế, do giảm liều dùng, có vị hoặc mùi gây ra bởi các thành phần chính bớt khó chịu hơn và đòi hỏi uống ít chế phẩm và nước hơn, cải thiện việc tuân thủ dùng thuốc một cách đáng kể. Hơn nữa, không giống như thuốc nhuận tràng dạng rắn thông thường, sáng chế có thể được bào chế thành các viên nén mà không cần sử dụng chất bôi trơn tan trong nước. Nói cách khác, sáng chế có thể được tạo công thức thành chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống bằng cách sử dụng chất bôi trơn tan trong nước, hoặc thậm chí không cần dùng bất kỳ chất bôi trơn tan trong nước nào.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm thuốc nhuận tràng bào chế dạng rắn để dùng đường uống chứa natri sulfat khan, kali sulfat và magie sulfat khan dưới dạng các thành phần chính, và, tùy chọn, simeticon, và công thức thuốc mới dạng rắn chưa từng có cho đến nay.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Làm sạch ruột kết là loại bỏ hoàn toàn cặn phân trong ruột kết (còn gọi là đại tràng hoặc ruột già) mà không làm tổn hại đến niêm mạc hoặc các mạch máu trong đại tràng để có thể nhìn thấy sự xuất hiện rõ ràng của niêm mạc đại tràng đã loại bỏ cặn phân. Các loại thuốc tẩy ruột hiện có phần lớn được chia thành nhóm thuốc thẩm thấu và nhóm thuốc kích thích

Một ví dụ về nhóm thuốc thẩm thấu là dung dịch polyetylen glycol (PEG). PEG, mà ít ảnh hưởng đến lượng huyết tương và chất điện giải, thích hợp cho các bệnh nhân mắc các thêm các bệnh kèm theo khác, bao gồm bệnh thận, bệnh tim và bệnh gan. Tuy nhiên, dung dịch PEG gắn liền với việc tuân thủ kém, được cho là do mùi vị khó chịu và liều lượng lớn đến 4 lít mà bệnh nhân phải uống vào. Một số sản phẩm thuốc thẩm thấu sử dụng kết hợp PEG và axit ascorbic để tạo ra tác dụng làm sạch ruột với liều lượng giảm xuống còn 2 lít, nhưng vẫn có mùi vị khó chịu đặc biệt của PEG, làm cho bệnh nhân không thể dùng được đúng liều lượng.

Thuốc nhuận tràng kích thích bao gồm, ví dụ, phức hợp natri picosulfat hydrat, magie oxit và axit xitric. Khi sử dụng cho người lớn, thuốc này thường được dùng hai liều vào ngày trước khi nội soi, với liều đầu tiên là 170 ml uống lúc 8 giờ sáng hoặc sớm hơn và liều thứ hai là 170 ml uống sau liều thứ nhất từ 6 đến 8 giờ. Thuốc này có liều giảm đáng kể so với chế phẩm PEG. Tuy nhiên, mức độ tuân thủ dùng thuốc không cao, vì có khuyến cáo uống 250ml nước mỗi giờ sau khi uống liều thứ hai để ngăn ngừa mất nước.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm làm sạch ruột kết dựa trên tác nhân tăng thẩm thấu bao gồm natri sulfat khan, kali sulfat, magie sulfat khan, và simeticon. Tác nhân tăng thẩm thấu có ưu điểm hơn tác nhân thẩm thấu đẳng trương ở chỗ chỉ cần dùng một lượng nhỏ chất lỏng.

Theo công bố đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2015-0089430, các chế phẩm chuẩn bị ruột gồm có ba loại sulfat như magie sulfat, kali sulfat, và natri sulfat được báo cáo là rất an toàn và hiệu quả và đã kích hoạt sự phát triển thuốc mới như Suprep Bowel Prep Kit ở Hoa Kỳ. Các chế phẩm chỉ gồm có ba loại sulfat như thế có sẵn trên thị trường ở Hàn Quốc với tên thương mại là SUPREP, SUCLEAR, và v.v.

Mặc dù cơ chế hoạt động chính xác của simeticon vẫn chưa rõ ràng, simeticon là loại thuốc ức chế sự sản sinh bong bóng khí và do đó nó được sử dụng rộng rãi làm tác nhân hỗ trợ cho việc chuẩn bị ruột. Hiệu quả của việc bổ sung simeticon sau khi dùng PEG đã được báo cáo là làm giảm bong bóng khí trong ruột và làm tăng hiệu quả làm sạch ruột kết.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Theo báo cáo, việc làm sạch ruột kết không đầy đủ sẽ kéo dài thời gian thủ thuật cho việc đưa ống nội soi, làm tăng sự khó chịu của bệnh nhân và hơn nữa, làm giảm tỷ lệ phát hiện tổn thương ruột kết. Do đó, việc làm sạch ruột kết đầy đủ là điều cần thiết để nội soi đại tràng thành công. Ngoài ra, các tác giả sáng chế này xem xét rằng có nhu cầu về chất làm sạch ruột kết được thiết kế không chỉ để đảm bảo làm sạch ruột kết thích hợp cho nội soi đại tràng thành công mà còn để giảm bớt sự khó chịu gây ra trong quy trình làm sạch ruột kết bằng cách giảm liều thuốc dạng lỏng mà bệnh nhân phải dùng.

Theo công bố đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2017-0132565, các chế phẩm làm sạch ruột kết được phát triển tốt nhất là ở dạng viên nén, do các chế phẩm lỏng gắn liền với việc tuân thủ dùng thuốc kém được cho là do thuốc có vị mặn và có mùi khó chịu đặc trưng của các loại muối sulfat, và việc dùng lượng lớn các chất làm ngọt, chất tạo mùi vị hoặc tương tự mà thường được sử dụng để loại bỏ mùi hôi nồng nặc của các loại muối sulfat, tương tự như mùi trứng thối, chỉ có hiệu quả hạn chế.

Không may là, một số vấn đề có thể xảy ra trong quá trình sản xuất viên nén. Vấn đề thứ nhất là việc tạo mũ và tách lớp, xảy ra khi phần trên của viên nén tách ra khỏi phần thân chính của viên nén và rời ra như là mũ hoặc viên nén tách ra thành các lớp ngang để lại các đường ngang hoặc bong các lớp khỏi nhau.

Vấn đề thứ hai là dính, xảy ra khi bột từ công thức bào chế bám và dính vào

các mặt chày dập viên, dẫn đến các bề mặt của viên nén bị khuyết tật. Khuyết tật do dính được chia thành nứt mẻ (việc vỡ các cạnh tròn của viên nén với các vết nứt hoặc vụn do giãn nở trong quá trình giải phóng áp lực đóng viên) và nứt (có ma sát lớn giữa thành khuôn và bề mặt của viên nén).

Một biện pháp khắc phục cho những khuyết tật khi dập viên này là tăng lượng chất bôi trơn.

Chất bôi trơn, còn được gọi là chất làm trơn, là các chất được sử dụng để tạo độ trơn trượt và giảm ma sát trong sản xuất viên nén hoặc các chế phẩm để bôi lên da.

Các loại chất bôi trơn bao gồm các este béo (ví dụ, glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, glyxeryl monostearat, glyxeryl trimiristearat, glyxeryl tristearat, hoặc sucrose aliphatic ester), các axit béo và các rượu béo (ví dụ, axit palmitic, palmitoyl alcohol, axit stearic, hoặc stearyl alcohol), các loại dầu (ví dụ, dầu thầu dầu được hydro hoá, các loại dầu khoáng, hoặc các loại dầu thực vật được hydro hoá), và v.v.

Như có thể thấy từ các ví dụ đại diện ở trên, các chất bôi trơn chủ yếu là kỵ nước, có nguồn gốc từ các axit và các rượu béo, và do đó không tan trong nước. Nếu các viên nén chứa các chất bôi trơn như thế được sử dụng làm thuốc nhuận tràng, các chất bôi trơn không tan trong nước trước trong ruột kết có thể gây cản trở việc quan sát nội soi đại tràng.

Các chất bôi trơn tan trong nước, mặc dù đã có sẵn trên thị trường như là natri lauryl sulfat hoặc polyetylen glycol, khi sử dụng, đòi hỏi nồng độ cao hơn so với các chất bôi trơn hiện có khác, và hơn nữa, có thể khó đạt được hiệu quả bôi trơn thoả đáng. Với việc thiếu hiệu quả bôi trơn như thế, các khuyết tật khi dập viên, như tạo mũ, dính hoặc phân lớp, có thể xảy ra trong quá trình ép (dập viên).

Theo đó, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm thuốc nhuận tràng bào chế dạng rắn để dùng đường uống bao gồm natri sulfat khan, kali sulfat, magie sulfat khan, và simeticon, nhờ đó cải thiện việc tuân thủ dùng thuốc. Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm thuốc nhuận tràng bào chế dạng rắn để dùng đường uống và tăng năng suất sản xuất bằng cách dập viên trực tiếp mà không sử dụng chất bôi trơn.

Giải pháp kỹ thuật

Các mục đích nêu trên của sáng chế đạt được bằng các giải pháp kỹ thuật theo sáng chế như sau:

(1) Chế phẩm, là chế phẩm thuốc nhuận tràng bào chế dạng rắn để dùng đường uống, bao gồm magie sulfat khan, kali sulfat, natri sulfat khan, và simeticon, trong đó chế phẩm có thể được sản xuất thành chế phẩm mà không cần bổ sung chất bôi trơn;

(2) Chế phẩm theo mục (1), trong đó nước được bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,0 % theo trọng lượng so với tổng trọng lượng của viên nén trần trong khi sản xuất chế phẩm;

(3) Chế phẩm theo mục (1) hoặc (2), còn bao gồm chất gắn dính tan trong nước;

(4) Chế phẩm theo mục (3), trong đó chất gắn dính tan trong nước là ít nhất một chất được lựa chọn từ nhóm gồm có copovidon, polyetylen glycol, và povidon;

(5) Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4), còn bao gồm chất bao bọc tan trong nước;

(6) Chế phẩm theo mục (5), trong đó chất bao bọc tan trong nước là ít nhất một chất được lựa chọn từ nhóm gồm có copolyme ghép polyvinyl alcohol-polyetylen glycol, copolyme aminometacrylat, và copolyme metyl metacrylat; và

(7) Chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống được sản xuất bằng cách dập viên trực tiếp sử dụng chế phẩm theo các mục từ (1) đến (4).

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Sáng chế chuyển đổi dạng liều của chế phẩm bào chế dạng lỏng thông thường thành viên nén để che giấu mùi khó ngửi và vị khó chịu đặc trưng của các loại muối sulfat trong khi dùng thuốc.

Đồng thời, theo một phương án của sáng chế được thực hiện dưới dạng viên nén, có thể loại trừ việc sử dụng chất bôi trơn trong viên nén, đảm bảo việc quan sát nội soi đại tràng cho thủ thuật nội soi và giảm vị đắng và mùi khó chịu để cải thiện việc tuân thủ dùng thuốc.

Cụ thể, sáng chế đề xuất biện pháp khắc phục các khuyết tật khi dập viên mà có thể xảy ra trong quá trình sản xuất viên nén và dẫn đến quy trình quá trình ép (dập viên).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế hướng tới chế phẩm thuốc nhuận tràng mới sử dụng các nguyên liệu mới làm các thành phần chính trong thuốc nhuận tràng. Sáng chế cũng hướng tới chế phẩm

thuốc nhuận tràng bào chế dạng rắn để dùng đường uống mà bao gồm các thành phần chính chưa từng có cho đến nay như natri sulfat khan, kali sulfat, magie sulfat khan, và simeticon, để cải thiện sự tuân thủ dùng thuốc.

Các chế phẩm sulfat là các thuốc cung cấp các anion sulfat, kém hấp thụ vào cơ thể con người, và gây ra sự tích nước dư thừa trong đường dạ dày-ruột non (gastrointestinal: GI) với tác dụng thẩm thấu của các cation liên quan đến các anion sulfat không hấp thụ, nhờ đó gây ra sự tiêu chảy nhiều nước.

Công bố đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2013-0048790 chỉ ra hiệu quả của hai loại thuốc nhuận tràng thẩm thấu, natri sulfat và magie sulfat. Tuy nhiên, các thuốc nhuận tràng thẩm thấu này có thể gây ra sự thay đổi về điện giải và chuyển hoá, chẳng hạn như tăng nồng độ magie trong máu, giảm nồng độ clo trong máu, giảm nồng độ kali trong máu, và áp suất thẩm thấu huyết tương thấp, cùng với tiêu chảy. Với lý do này, các chế phẩm sulfat thường bao gồm phức hợp của ba loại thuốc, mà là kết hợp của magie sulfat khan, kali sulfat, và natri sulfat khan.

Thuốc nhuận tràng sử dụng sulfat khan, kali sulfat, và natri sulfat khan đã được phê chuẩn là có thể được bào chế thành chế phẩm bào chế dạng lỏng, mà có sẵn trên thị trường. Một chai (6 aoxo) chế phẩm bào chế dạng lỏng này chứa 1,6 g magie sulfat khan, 3,13 g kali sulfat, 17,5 g natri sulfat khan, chất tạo ngọt và chất bảo quản. Theo thử nghiệm lâm sàng, chế phẩm bào chế gồm có ba loại muối sulfat này có hiệu quả tẩy sạch ruột kết cao hơn mà ít có tác dụng phụ hơn so với chế phẩm bào chế gốc PEG. Chế phẩm bào chế này đã nhận được các đánh giá tốt vì nó được giảm liều dùng so với chế phẩm bào chế gốc PEG.

Tuy nhiên, chế phẩm bào chế gồm có ba loại muối sulfat này cũng hoàn toàn giống như chế phẩm bào chế gốc PEG từ quan điểm của bệnh nhân ở chỗ nó đòi hỏi bệnh nhân dùng thuốc với liều rất lớn và chịu đựng sự khó chịu đáng kể của thuốc do vị đắng đặc trưng của muối sulfat. Bên cạnh đó, các bệnh nhân dễ bị tiêu chảy do dùng thuốc và do đó phải uống rất nhiều nước một cách đầy đủ trước, trong khi và sau khi dùng thuốc.

Đối với hướng tiếp cận mới để khắc phục vấn đề này, đã có nhiều nỗ lực được thực hiện để chuyển các chế phẩm bào chế dạng lỏng thành dạng bột hoặc phát triển chế phẩm bào chế dạng viên nén như được bộc lộ trong công bố đơn patent Hàn Quốc số

10-2015-0089430. Ngay cả khi các chế phẩm bào chế này được đóng thành dạng liều viên nén, chúng có thể được cải thiện phần nào nhờ sự giảm nhẹ vị đắng đặc trưng của sulfat, nhưng vẫn cần khắc phục các hạn chế liên quan đến liều dùng lớn, chẳng hạn như uống một lượng lớn viên nén và phải uống rất nhiều nước để nuốt được lượng lớn viên nén như thế và giảm các tác dụng phụ gây ra bởi tiêu chảy hoặc tương tự.

Đáng ngạc nhiên là, liều dùng chế phẩm bào chế sử dụng magie sulfat khan, kali sulfat, và natri sulfat khan trong sự kết hợp với simeticon đã được phát hiện là ít hơn khoảng 20% so với chế phẩm bào chế thông thường sử dụng magie sulfat khan, kali sulfat, và natri sulfat khan như được cấp phép ở Hàn Quốc. Nói cách khác, sáng chế có thể có mức hiệu quả làm sạch ruột kết giống như với chế phẩm bào chế thông thường, ví dụ, với liều thấp bằng 80%, 85-95%, hoặc 90% so với chế phẩm bào chế thông thường đã nêu.

Mặc dù cơ chế hoạt động chính xác của simeticon chưa rõ ràng, simeticon được coi như là thuốc ức chế sự sản sinh của bong bóng khí trong ruột và do đó được sử dụng để loại bỏ bong bóng khí trong ruột mà có thể sản sinh trong quá trình sử dụng thuốc nhuận tràng gốc PEG, và tùy chọn, để cải thiện hình ảnh quan sát nội soi của ruột kết trong quá trình nội soi đại tràng.

Đã biết là thuốc được sử dụng trong thực hiện nội soi, simeticon không được dùng như là thuốc giống như bisacodyl hoặc magie xitrat mà đóng vai trò trực tiếp trong việc làm sạch ruột kết bằng cách làm tăng nhu động ruột, nhưng được xem là được sử dụng chỉ để loại bỏ các bong bóng khí trong ruột khi thuốc nhuận tràng đang gây ra sự sản sinh bong bóng khí.

Các hướng dẫn về vấn đề dùng thuốc được ban hành ở Hoa Kỳ trong năm 2014 không khuyến nghị sử dụng các chất bổ trợ, chẳng hạn như chất làm tăng nhu động ruột bao gồm bisacodyl hoặc magie xitrat. Ngoài ra, simeticon không được khuyến nghị sử dụng thường xuyên.

Các tác giả sáng chế đã tình cờ phát hiện rằng việc sử dụng magie sulfat khan, kali sulfat, và natri sulfat khan kết hợp với simeticon tạo ra tác dụng hiệp đồng để tạo ra tác dụng làm sạch ruột kết tương tự ngay cả với liều dùng magie sulfat khan, kali sulfat, và natri sulfat khan được giảm xuống, cơ chế chính xác của điều này chưa được biết đến.

Do đó, sáng chế hướng tới thuốc mới sử dụng magie sulfat khan, kali sulfat,

natri sulfat khan, và simeticon làm các thành phần chính.

Sáng chế có thể được thực hiện thành các chế phẩm bào chế dạng lỏng, hoặc các chế phẩm bào chế dạng rắn chẳng hạn như thuốc bột hoặc viên nén để che giấu mùi vị khó chịu đặc trưng của sulfat. Cụ thể, sáng chế hướng tới chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống, bao gồm thuốc bột hoặc viên nén.

Khi sáng chế được thực hiện thành viên nén, ví dụ, một viên nén có thể chứa 102,86 mg magie sulfat khan, 201,07 mg kali sulfat, 1125,00 mg natri sulfat khan, và 11,43 mg simeticon. Theo chỉ định dùng thuốc, có hai liều: liều thứ nhất là 14 viên nén được uống với 1275 ml nước trong vòng một giờ trước khi nội soi đại tràng, và liều thứ hai là 14 viên nén với 1275 ml nước trong vòng 1 giờ vào buổi sáng vào ngày nội soi đại tràng, các liều này không nhiều hơn 90 % liều dùng của chế phẩm bào chế thông thường. Để giảm liều xuống 80 % so với liều dùng của chế phẩm bào chế thông thường, chỉ phải giảm liều dùng của các thành phần chính và lượng nước một cách tương ứng.

Theo phương án của sáng chế, các viên nén có thể được bào chế bằng cách phối trộn magie sulfat khan, kali sulfat, natri sulfat khan, và simeticon, điều chỉnh hàm lượng nước nếu cần, bổ sung chất gắn dính, và sau đó dập viên hỗn hợp.

Nếu cần, lớp bao được bao phủ lên bề mặt của các viên nén trần để che giấu hơn nữa vị đắng của các thành phần chính.

Viên nén theo sáng chế bao gồm chất gắn dính tan trong nước. Chất gắn dính tan trong nước có thể là kết hợp của các thành phần được bộc lộ trong Sổ tay tá dược (Pharmaceutical Excipients Handbook). Ví dụ, chất gắn dính tan trong nước có thể là ít nhất một chất được lựa chọn từ nhóm gồm có copovidon, polyetylen glycol, và povidon. Sáng chế, mà gồm có nước và chất gắn dính tan trong nước, không tạo ra sự tích tụ của cặn còn sót lại trong ruột, đảm bảo hình ảnh nội soi ruột kết rõ ràng cho thủ thuật nội soi đại tràng được tiến hành sau khi dùng thuốc theo sáng chế.

Theo phương án của sáng chế, sáng chế khác biệt ở chỗ bao gồm copovidon như là chất gắn dính tan trong nước. Copovidon, tan vào nước, không loại bỏ bất kỳ cặn dư hoặc tinh thể còn sót lại trong ruột. Hàm lượng chất gắn dính tan trong nước có thể được điều chỉnh một cách thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực.

Thuốc nhuận tràng thông thường bao gồm các muối sulfat dưới dạng các thành phần chính cần sử dụng chất bôi trơn khi được tạo công thức thành chế phẩm bào

chế dạng rắn để dùng đường uống. Ví dụ, công bố đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2015-0089430 bộc lộ chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống mà bao gồm magie sulfat, kali sulfat, và natri sulfat là các thành phần hoạt động, polyetylen glycol là tá dược, và natri stearyl fumarat là chất bôi trơn.

Trên thực tế, chất bôi trơn, có độ đục tương đối cao, cản trở quá trình làm sạch ruột kết. Lý do nhất thiết phải sử dụng chất bôi trơn trong quá trình sản xuất chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống thông thường là việc dập viên thành công là rất khó nếu không có chất bôi trơn. Cụ thể, khi các nguyên liệu thành phần được tạo thành công thức đơn giản thành các viên nén mà không thêm bất kỳ chất bôi trơn nào, chúng sẽ bám vào máy dập viên và gây ra các khuyết tật trong quy trình sản xuất, chẳng hạn như bám dính. Nó có thể dẫn đến việc dập viên không thành công hoặc không đồng nhất về chất lượng kém. Do đó, việc bổ sung chất bôi trơn là tất yếu.

Mặt khác, các tác giả sáng chế đã tình cờ phát hiện rằng thuốc mới chưa từng có cho đến nay chứa magie sulfat khan, kali sulfat, natri sulfat khan, và simeticon dưới dạng các thành phần chính có thể được tạo công thức thành chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống mà không có khuyết tật nào xảy ra trong quy trình sản xuất ngay cả khi việc sử dụng chất bôi trơn được loại trừ. Mặc dù cơ chế chính xác vẫn chưa được biết, nhưng có thể cho rằng sự kết hợp của các thành phần chính của thuốc mới chưa từng có cho đến nay, tức là, magie sulfat khan, kali sulfat, natri sulfat khan, và simeticon, tạo ra tác dụng hiệp đồng để khắc phục các khuyết tật xảy ra trong quy trình sản xuất mà không cần sử dụng bất kỳ chất bôi trơn nào.

Sáng chế do đó khác biệt ở chỗ chất bôi trơn có thể được bao gồm hoặc có thể không. Nói cách khác, sáng chế có thể được tạo công thức thành chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống ngay cả khi không sử dụng chất bôi trơn và do đó kiểm soát được độ đục do chất bôi trơn, cải thiện hơn nữa hiệu quả làm sạch ruột kết.

Theo phương án của sáng chế, sáng chế khác biệt ở chỗ hàm lượng nước được duy trì ở mức xác định trong quy trình tạo công thức thành chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống nếu cần. Cụ thể, sáng chế được đặc trưng bằng cách bổ sung nước với lượng từ 0,1 đến 2,0 % theo trọng lượng nước so với tổng trọng lượng của viên nén trần trong quá trình tạo công thức. Tốt hơn là, nước được sử dụng với lượng từ 0,5 đến 1,0 % theo trọng lượng so với tổng trọng lượng của viên nén trần, và điều đó góp phần

tạo ra năng suất tốt nhất.

Thậm chí nếu chứa nước với lượng từ 0,1 đến 2,0 % theo trọng lượng so với tổng trọng lượng của viên nén trần, thuốc mới theo sáng chế bao gồm simeticon có thể giảm liều xuống thấp hơn liều dùng của chế phẩm bào chế sulfat thông thường như được mô tả ở trên trong khi duy trì các chức năng của nó làm thuốc nhuận tràng, và cải thiện hơn nữa các khuyết tật xảy ra trong quy trình sản xuất chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống. Đó là, chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống có thể được sản xuất mà không cần chất bôi trơn, và hơn nữa, hàm lượng nước trong phạm vi được xác định ở trên đảm bảo các hiệu quả tốt hơn nữa cho quy trình.

Trong sản xuất chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống thông qua tạo hạt và dập viên, thường xuyên sử dụng tạo hạt ướt hơn là tạo hạt khô sao cho hạt được tạo ra có chứa nước. Thông thường, không có nước được bổ sung trong trường hợp phối trộn đơn giản các thành phần và tiến hành dập viên trực tiếp mà không tạo hạt. Lý do nằm ở chỗ với một ít nước, các thành phần nhất định có thể có độ bám dính gây ra các khuyết tật trong quy trình dập viên.

Theo phương án của sáng chế, tuy nhiên, sáng chế khác biệt ở chỗ chứa nước ngay cả khi chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống được sản xuất bằng cách dập viên trực tiếp. Không giống như khái niệm thông thường, chế phẩm theo sáng chế có thể đảm bảo năng suất sản xuất cao mà không cần chất bôi trơn, tuy nhiên sáng chế có các ưu điểm tốt hơn cho quy trình đặc biệt là khi có một lượng nước định trước được bổ sung trước khi vào quy trình dập viên trực tiếp.

Theo phương án của sáng chế, sáng chế khác biệt ở chỗ thực hiện dập viên trực tiếp để sản xuất chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống. Tức là, sáng chế có thể được thực hiện thành dạng thuốc bột hoặc viên nén, và các thành phần được phối trộn với nhau để sản xuất thuốc bột hoặc viên nén. Khi phối trộn các thành phần, các thành phần được tạo hình thành hạt thông qua việc tạo hạt hoặc đơn giản là được trộn với nhau. Việc tạo hạt để tạo hình hạt có thể là tạo hạt khô hoặc tạo hạt ướt.

Theo phương án của sáng chế, sáng chế khác biệt ở chỗ trong quy trình bào chế nêu trên, các thành phần được phối trộn đơn giản với nhau, và sau đó trải qua việc dập viên trực tiếp để tạo ra chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống. Ví dụ, chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống có thể được sản xuất bằng cách trộn các

thành phần chính với máy trộn tốc độ cao, bổ sung nước vào hỗn hợp của các thành phần chính nếu cần thiết, trộn chất gắn dính tan trong nước với hỗn hợp trên, và tiến hành dập viên trực tiếp với máy dập viên. Như vậy, có thể tốt hơn khi xem xét hiệu quả sản xuất để sản xuất chế phẩm bào chế dạng rắn bằng cách dập viên trực tiếp.

Trong tạo hạt ướt sử dụng nước hoặc dung môi thích hợp khác, quy trình làm khô được tiến hành để làm bay hơi dung môi. Quy trình này không chỉ tiêu tốn thời gian mà còn liên quan đến việc cấp một lượng nhiệt nhất định, nên có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của chế phẩm bào chế dạng rắn. Do đó, phương pháp bào chế được mong muốn là phương pháp dập viên trực tiếp để làm giảm quy trình và thời gian.

Sáng chế có thể còn bao gồm tạo màng bao cho các viên nén trần để cải thiện hiệu quả che giấu vị đắng của sulfat. Hiện chưa có nỗ lực nào được thực hiện để tạo màng bao cho các chế phẩm bào chế dạng rắn để dùng đường uống, bởi vì tác nhân bao viên có thể ảnh hưởng đến độ mờ đục. Tuy nhiên, các tác giả sáng chế đã xác nhận được rằng các viên nén trần theo sáng chế không ngăn chặn độ mờ đục ngay cả khi nó được bao với chất bao bọc tan trong nước.

Chất bao bọc tan trong nước là thành phần mà không tan trong miệng khi uống, nhưng có khả năng tan trong nước cao trong dạ dày. Như một ví dụ không giới hạn, chất bao bọc tan trong nước tốt hơn là ít nhất một chất được lựa chọn từ nhóm gồm có copolyme ghép polyvinyl alcohol-polyetylen glycol, copolyme amino metacrylat, và copolyme metyl metacrylat. Hàm lượng của chất bao bọc tan trong nước có thể được điều chỉnh phù hợp bởi người có hiểu biết về lĩnh vực.

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả dựa trên các ví dụ thực hiện, các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa cho sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các viên nén được tạo công thức để có các liều dùng đã cho như sau (đơn vị : mg).

[Bảng 1]

		Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3

Thành phần	Mục đích phối trộn					
Natri sulfat khan	Thành phần chính	1125,00	1125,00	1125,00	1125,00	1125,00
Kali sulfat	Thành phần chính	201,07	201,07	201,07	201,07	201,07
Magie sulfat khan	Thành phần chính	102,86	102,86	102,86	102,86	102,86
Simeticon	Thành phần chính	-	-	11,43	11,43	11,43
Copovidon	Chất gắn dính	1-5 % theo trọng lượng so với viên nén trần	1-5 % theo trọng lượng so với viên nén trần	1-5 % theo trọng lượng so với viên nén trần	1-5 % theo trọng lượng so với viên nén trần	1-5 % theo trọng lượng so với viên nén trần
Natri benzoat	Chất bôi trơn	1-3 % theo trọng lượng so với viên nén trần	-	-	-	-
Kollicoat® IR	Chất tạo màng bao phim	1-3 % theo trọng lượng so với viên nén trần	1-3 % theo trọng lượng so với viên nén trần	1-3 % theo trọng lượng so với viên nén trần	1-3 % theo trọng lượng so với viên nén trần	1-3 % theo trọng lượng so với viên nén trần
Nước tinh chế	Tác nhân ướt	-	-	-	10	20

Chế phẩm nêu trên được tạo công thức thành các viên nén theo các quy trình sau đây.

Bước 1: Phối trộn magie sulfat khan, kali sulfat và natri sulfat khan với máy trộn tốc độ cao.

Bước 2: Trộn simeticon (trừ các ví dụ so sánh 1 và 2) vào hỗn hợp của bước 1 với máy trộn tốc độ cao.

Bước 3: Bổ sung nước vào hỗn hợp của bước 2.

Bước 4: Phối trộn copovidon và natri benzoat (Ví dụ so sánh 1) vào hỗn hợp của bước 3 với máy trộn.

Bước 5: Dập viên hỗn hợp của bước 4 với máy dập viên quay.

Bước 6: Bao phim các viên nén trần của bước 5 với máy bao viên dạng quạt.

Bước 7: Đóng gói các viên nén đã được bao viên của bước 6.

Việc so sánh các chế phẩm bào chế được sản xuất bởi quy trình nêu trên đã được thực hiện khi xem xét các vấn đề sau đây kết hợp với quy trình ép (dập viên).

[Bảng 2]

Vấn đề	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3
Dính	-	+++	+	-	-
Tạo mũ	-	+++	+	-	-
Khả năng chảy lỏng (góc đặt)	30°	38°	32°	29°	30°
Phân rã (các viên nén trần)	15-20 phút	15-20 phút	15-20 phút	15-20 phút	15-20 phút
Phân rã (các viên nén được bao phim)	20-25 phút	20-25 phút	20-25 phút	20-25 phút	20-25 phút

+++ : tần suất rất cao

++ : tần suất cao

+ : thường xuyên (có khuyết tật)

- : không có khuyết tật

Để xác định hiệu quả của việc không có chất bôi trơn, so sánh được thực hiện giữa các ví dụ so sánh 1 và 2, cho thấy rằng ví dụ so sánh 1 chứa chất bôi trơn có năng suất vượt trội so với ví dụ so sánh 2 không chứa chất bôi trơn. Ví dụ so sánh 2 có khuyết tật dính và tạo mũ và góc đặt tương đối cao, cho thấy khả năng chảy lỏng thấp.

Đáng ngạc nhiên là, ví dụ 1 mà chứa simeticon bên cạnh các thành phần chính có ít khuyết tật dính và tạo mũ và có khả năng chảy lỏng cao hơn so với ví dụ so sánh 2. Điều này có lẽ là do thực tế là simeticon được bổ sung như là thành phần dầu đem lại hiệu quả bôi trơn cho hỗn hợp trong bước phối trộn.

So sánh giữa ví dụ 1 và ví dụ 2 cho thấy hiệu quả của nước. Ví dụ 1 theo sáng chế, mặc dù không chứa nước, nhưng đã xuất sắc về các đặc tính gắn liền với dính, tạo mũ và độ chảy lỏng tương đối so với ví dụ so sánh 2 và do đó được coi là khả thi về mặt công nghiệp như yêu cầu. Chỉ cần bổ sung lượng nhỏ nước như ở ví dụ 2 làm tăng độ chảy lỏng và giảm khuyết tật tạo mũ.

So sánh giữa ví dụ 2 và ví dụ 3 được thực hiện đối với quy trình phụ thuộc

vào lượng nước được bổ sung. Việc dư nước không gây ra khuyết tật tạo mũ, nhưng dẫn đến khuyết tật dính nhiều hơn chút ít (tuy nhiên, ít hơn ví dụ so sánh 2). Hàm lượng nước thích hợp là trong khoảng 0,1 - 2,0 % theo trọng lượng trên mỗi viên nén, tốt hơn là trong khoảng 0,5-1,0 % theo trọng lượng trên mỗi viên nén, để cho năng suất tốt hơn.

Ngoài ra, không có sự khác biệt nào về thời gian phân rã giữa các ví dụ so sánh và các ví dụ theo sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén nhuận tràng, bao gồm magie sulfat khan, kali sulfat, natri sulfat khan, và simeticon, viên nén này được sản xuất thành chế phẩm bào chế mà không cần bổ sung chất bôi trơn.