



(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)



1-0039157

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 47/38; A61K
31/4184; A61K 47/36

(13) B

(21) 1-2019-03869

(22) 26/12/2017

(86) PCT/KR2017/015489 26/12/2017

(87) WO 2018/124700 05/07/2018

(30) 10-2016-0179334 26/12/2016 KR

(45) 25/03/2024 432

(43) 25/10/2019 379A

(73) HK INNO.N CORPORATION (KR)

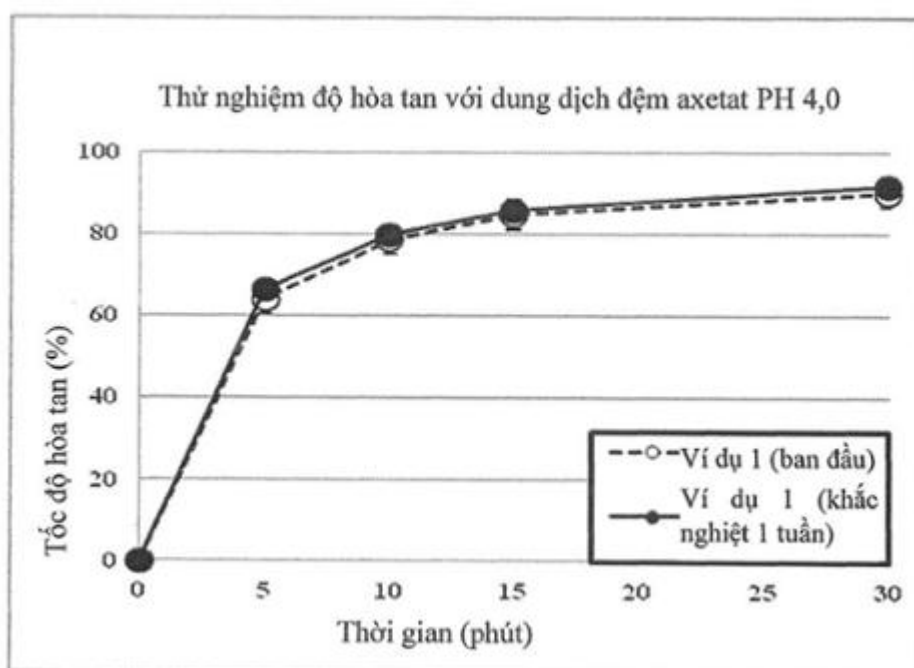
6F, 7F, 8F, 100, Eulji-ro, Jung-gu, Seoul 04551, Republic of Korea

(72) LIM, Hyungsuk (KR); LYU, Chun Seon (KR); PARK, Sun Young (KR); SHIN, Kyungmin (KR); OH, Da Won (KR).

(74) Công ty TNHH Sáng chế ACTIP (ACTIP PATENT LIMITED)

(54) CHẾ PHẨM DÙNG THEO ĐƯỜNG MIỆNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA
BENZIMIDAZOL

(57) Sáng chế đề xuất đến chế phẩm dùng theo đường miệng và dược phẩm mới chứa dẫn xuất benzimidazol. Chế phẩm dùng theo đường miệng và dược phẩm chứa hợp chất có công thức 1 hoặc muối dược dụng của chúng; và ít nhất một tá dược đã được chọn từ nhóm bao gồm natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat và hydroxypropylxenluloza thay thế thấp, thể hiện tính ổn định lưu trữ tối ưu và có thể ngăn ngừa hiện tượng giảm tốc độ hòa tan, do đó được sử dụng để làm chế phẩm dùng theo đường miệng và dược phẩm.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng theo đường miệng và dược phẩm chứa dẫn xuất của benzimidazol hoặc loại muối được dụng của chúng, và ít nhất một tá dược đã được chọn từ nhóm bao gồm natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat và hydroxypropylxenluloza thay thế thấp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Như đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, ngay cả những chế phẩm bao gồm cùng thành phần hoạt tính có thể cho thấy sự khác biệt về các dược tính quan trọng như độ hòa tan, đặc tính tan rã và tính sinh khả dụng của thành phần hoạt tính có trong các chế phẩm phụ thuộc vào thành phần cấu tạo bổ sung có trong đó. Do đó, ngoài việc phát triển hợp chất mới, điều rất quan trọng là phát triển thành phần có trong chế phẩm có thể tối đa hóa tác dụng dược lý của hợp chất mới được phát triển.

Trong khi đó, (S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[đ]imidazol-6-carboxamid được biết đến là có tác dụng phòng ngừa và điều trị bệnh gián tiếp bởi hoạt tính ức chế bơm axit, như bệnh đường tiêu hóa, ví dụ, bệnh dạ dày, bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD), loét dạ dày, loét dạ dày và tá tràng, loét do dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID), viêm dạ dày, nhiễm trùng helicobacter pylori (HP), chứng khó tiêu và chứng khó tiêu chức năng, hội chứng Zollinger-Ellison (ZE), bệnh trào ngược không kèm tổn thương (NERD), đau nội tạng, chứng ợ nóng, buồn nôn, viêm thực quản, chứng khó nuốt, chảy nước miếng, tổn thương đường thở hoặc hen suyễn (WO 2007/072146).

Tuy nhiên, hợp chất trên có vấn đề là tính sinh khả dụng và tác dụng của thuốc có thể trở nên không ổn định do hiện tượng giảm tốc độ hòa tan qua thời gian lưu trữ, do đó vẫn cần nghiên cứu thêm về cách giải quyết vấn đề này.

Tài liệu tham khảo

Tài liệu sáng chế

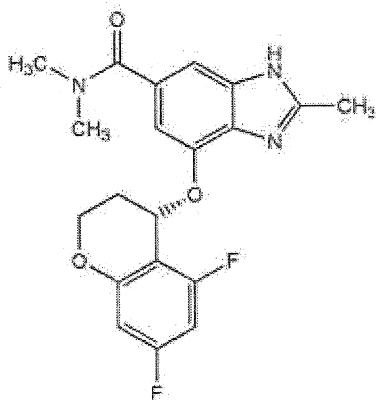
Công bố đơn quốc tế số WO2007/072146

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng mới bao gồm dẫn xuất của benzimidazol, được bảo vệ tránh khỏi hiện tượng giảm tốc độ hòa tan và còn có độ ổn định lưu trữ tối ưu.

Theo một khía cạnh của sáng chế để giải quyết vấn đề nêu trên, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng theo đường miệng bao gồm hợp chất của (S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[đ]imidazol-6-carboxamit theo công thức 1 hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một tá dược đã được chọn từ nhóm bao gồm natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat và hydroxypropylxenluloza thay thế thấp:

[Công thức 1]



Chế phẩm dùng theo đường miệng có thể ở dạng viên nén.

Trong sáng chế, hợp chất có công thức 1 ở trên là chất mới để ngăn ngừa và điều trị các bệnh về đường tiêu hóa và chảy máu liên quan đến cơ chế dược lý của chất ức chế axit xung đột kali (potassium competitive acid blocker: P-CAB). Hợp chất có công thức 1 bên trên có khó khăn trong việc mang lại hiệu quả tác dụng của thuốc vì hợp chất này cho thấy hiện tượng giảm tốc độ hòa tan nghiêm trọng khi thời gian lưu trữ trôi qua.

Theo đó, các tác giả sáng chế đã cố gắng điều chế hợp chất có công thức 1 thành các chế phẩm khác nhau, do đó, đã ngạc nhiên khi thấy rằng chế phẩm sử dụng natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat hoặc hydroxypropylxenluloza thay thế thấp làm tá dược đã được bảo vệ tránh khỏi hiện tượng giảm tốc độ hòa tan và đồng thời cũng có độ ổn định lưu trữ tối ưu, như vậy hợp chất có thể được sử dụng như chế phẩm, trong đó độ hòa tan được ổn định và bảo đảm tốt tính ổn định khi lưu trữ. Cụ thể hơn, hợp chất theo sáng chế có công thức 1 có thể được kết hợp với các tá dược đã đặc hiệu của

natri croscarmellose, tinh bột natri glycolat hoặc hydroxypropylxenluloza thay thế thấp, sao cho độ ổn định lưu trữ của hợp chất theo sáng chế có thể được bảo đảm chỉ bằng quy trình điều chế đơn giản mà không cần bổ sung thành phần ổn định để đảm bảo độ ổn định lưu trữ của thuốc, hoặc không cần có quy trình điều chế hoặc đóng gói đặc biệt. Bằng cách đó, hợp chất theo sáng chế có thể không bị ảnh hưởng bởi các điều kiện đóng gói và lưu trữ, và độ hòa tan của nó có thể ổn định và độ ổn định lưu trữ của nó có thể được bảo đảm ở độ pH 4,0, tương ứng với môi trường sinh học trong dạ dày và ruột.

Theo sáng chế, “(S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamid” ở trên là loại dẫn xuất của benzimidazol, thể hiện hoạt tính ức chế bơm axit.

Theo sáng chế, loại muối được dụng của hợp chất có công thức 1 bên trên có thể là loại muối được dụng bổ sung axit.

Cụ thể, muối bổ sung axit trên có thể được chọn từ nhóm bao gồm các loại muối axetat, adipat, atpatat, benzoat, besylat, bicacbonat/cacbonat, bisunphat/sunphat, borat, camsylat, xitrat, xyclamat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexaflorophotphat, hybenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsunphat, naphthalat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, palmitat, pamoat, photphat/hydrogen photphat/dihydrogen photphat, pyroglutamat, saccarat, stearat, suxinat, tannat, tartrat, tosylat, trifloroaxetat và xinaphoat, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó, và có thể thường biểu hiện hoạt tính dược lý của hợp chất có công thức 1 bên trên, có thể được sử dụng mà không bị giới hạn.

Hàm lượng của hợp chất có công thức 1 trên trong chế phẩm dùng theo đường miệng theo sáng chế như thành phần hoạt tính hoặc muối được dụng của chúng có thể lên tới 10 đến 140 mg, cụ thể là 20 đến 120 mg, hoặc 10 đến 40% trọng lượng so với tổng trọng lượng của chế phẩm, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó, và có thể là chế phẩm thông thường mà hợp chất trên hoặc muối được dụng của nó có thể thể hiện hoạt tính dược lý.

Chế phẩm theo sáng chế bao gồm ít nhất một tá dược đã được chọn từ nhóm bao gồm natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat hoặc hydroxypropylxenluloza thay thế thấp.

Theo sáng chế, hydroxypropylxenluloza thay thế thấp trên được tạo ra dưới dạng hydroxypropyl ete thay thế thấp xenluloza, mức độ thay thế của nhóm hydropropoxy có thể lên tới 5 đến 16% khối lượng.

Trong một phương án của sáng chế, kết quả xác định độ ổn định lưu trữ của chế phẩm được điều chế bằng cách sử dụng gồm natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat hoặc hydroxypropylxenluloza thay thế thấp làm tá dược rã, có thể thấy rằng chế phẩm này tối ưu hóa độ ổn định lưu trữ vì chế phẩm tạo ra hầu như không có tạp chất ngay cả sau khi được lưu trữ trong 7 ngày trong điều kiện khắc nghiệt (60°C, 80% RH) (bảng 7 và 8).

Ngoài ra, trong một phương án của sáng chế, kết quả xác định tốc độ hòa tan của chế phẩm được điều chế bằng cách sử dụng natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat hoặc hydroxypropylxenluloza thay thế thấp làm tá dược rã, có thể thấy rằng chế phẩm ổn định trong quá trình hòa tan vì chế phẩm cho thấy hầu như không có hiện tượng giảm tốc độ hòa tan trong điều kiện tương tự như môi trường sinh học ở dạ dày và ruột, không giống như chế phẩm được điều chế bằng cách sử dụng crospovidone hoặc tinh bột 1500 làm tá dược rã (các bảng 9 đến 11 và các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.4).

Theo sáng chế, hàm lượng tá dược rã trên có thể lên tới 1 đến 20% trọng lượng so với tổng trọng lượng của chế phẩm. Nếu hàm lượng của tá dược rã ở trên có chứa ít hơn 1% trọng lượng so với tổng trọng lượng của chế phẩm thì tốc độ sinh khả dụng mong muốn không thể đạt được do sự chậm trễ quá mức trong quá trình tan rã, và nếu hàm lượng tá dược rã có chứa lớn hơn 20% khối lượng, đặc tính của chế phẩm và mức phù hợp chất lượng của chúng không thể được bảo đảm do hiện tượng trương nở của nó gây ra bởi đặc tính thấm ướt của tá dược rã.

Chế phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm ít nhất một lựa chọn từ nhóm bao gồm chất liên kết, chất làm đầy và chất bôi trơn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ minh họa so sánh tốc độ hòa tan của viên nén theo ví dụ 1 có chứa natri croscarmelloza tương ứng trong các điều kiện ban đầu và khắc nghiệt;

Fig.2 là biểu đồ minh họa so sánh tốc độ hòa tan của viên nén theo ví dụ 12 có chứa hydroxypropylxenluloza thay thế thấp tương ứng trong các điều kiện ban đầu và

khắc nghiệt;

Fig.3 là biểu đồ minh họa so sánh tốc độ hòa tan của viên nén trong ví dụ so sánh 1 có chứa crospovidone (tá dược siêu rã) tương ứng trong các điều kiện ban đầu và khắc nghiệt; và

Fig.4 là biểu đồ minh họa so sánh tốc độ hòa tan của viên nén trong ví dụ so sánh 2 có chứa tinh bột 1500 tương ứng trong các điều kiện ban đầu và khắc nghiệt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong sáng chế, thuật ngữ “chất liên kết” và “tá dược” có thể dùng thay thế cho nhau.

Chế phẩm theo sáng chế bao gồm chất liên kết, cụ thể trong đó chất liên kết có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột, xenluloza vi tinh thể, keo silic đioxit, manitol, lactoza, polyetylen glycol, polyvinyl pyrrolidon đồng trùng hợp, hydroxypropylxenluloza, gelatin và hỗn hợp của chúng, và cụ thể hơn trong đó có thể có ít nhất một chất được chọn từ hydroxypropylxenluloza, povidone và copovidone.

Hàm lượng của chất liên kết trên có thể nằm trong phạm vi từ 1 đến 40% trọng lượng so với tổng trọng lượng của chế phẩm. Nếu hàm lượng chất liên kết ở trên ít hơn 1% trọng lượng, rất khó để điều chế dạng viên nén có độ cứng và kích thước mong muốn do thiếu sự kết dính trong chế phẩm. Nếu hàm lượng lên tới hơn 40% trọng lượng, sinh khả dụng mong muốn không thể đạt được do sự chậm trễ quá mức trong sự tan rã.

Chế phẩm theo sáng chế bao gồm chất làm đầy, cụ thể chất làm đầy có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm lactoza, xenluloza vi tinh thể, manitol và keo silic đioxit, và cụ thể hơn là có thể được chọn từ nhóm chứa manitol, xenluloza vi tinh thể và lactoza, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó, và có thể là chất thông thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Hàm lượng của chất làm đầy bên trên có thể là chất thường được sử dụng trong kỹ thuật tương ứng, cụ thể là có thể được lựa chọn phù hợp trong phạm vi từ 1 đến 99% khối lượng so với tổng trọng lượng của chế phẩm.

Chế phẩm của sáng chế bao gồm chất bôi trơn, cụ thể trong đó chất bôi trơn có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm axit stearic, magie stearat, canxi stearat, natri benzoat, natri stearyl fumarat, glyxeryl monooleat, glyxeryl monostearat, glyxeryl

behenat, glyxeryl palmitostearat, kẽm stearat và nhóm paraffin, và cụ thể hơn trong đó có thể là magie stearat, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn ở đó và có thể là chất thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Hàm lượng của chất bôi trơn nêu trên có thể là hàm lượng thông thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, cụ thể là trong đó có thể được lựa chọn phù hợp trong phạm vi 0,5 đến 10% trọng lượng so với tổng trọng lượng của chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được bọc bằng chất phủ màng, trong đó chất phủ có thể chiếm từ 0,5 đến 10% trọng lượng so với tổng trọng lượng của chế phẩm.

Sáng chế đề xuất phương pháp để điều chế chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức 1 nêu trên. Chế phẩm có thể được điều chế bằng công nghệ tiêu chuẩn đã biết hoặc phương pháp điều chế thường được sử dụng trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Cụ thể, phương pháp điều chế chế phẩm của sáng chế có thể bao gồm: (a) trộn hợp chất có công thức 1 ở trên làm thành phần hoạt tính với dược chất rã, ít nhất một chất pha loãng và tá dược khác với nhau, và tạo hạt hỗn hợp thu được bằng cách trộn với dung dịch chất kết dính có chứa chất kết dính; và (b) sấy khô chất dạng hạt thu được ở trên, bổ sung tá dược, tá dược rã và chất bôi trơn vào hỗn hợp và trộn chúng lại với nhau, và nén hỗn hợp thu được dưới dạng viên.

Tuy nhiên, sáng chế không giới hạn ở phương pháp điều chế ở trên và có thể thay đổi dựa trên nguyên lý đã biết trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm chế phẩm với hợp chất có công thức 1 ở trên và tá dược rã.

Sáng chế đề xuất dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về đường tiêu hóa, bao gồm hợp chất có công thức 1 bên trên và tá dược rã.

Chế phẩm hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm hợp chất của công thức 1 bên trên, do đó được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh về đường tiêu hóa hoặc điều trị bệnh gián tiếp bởi hoạt tính ức chế bơm axit.

Theo khía cạnh khác để giải quyết vấn đề nêu trên, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm chứa hợp chất (S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamit có công thức 1 hoặc muối dược dụng của nó; và ít nhất một tá dược rã được chọn từ nhóm bao gồm natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat

hoặc hydroxypropylxenluloza thay thế thấp để làm thuốc uống.

Theo khía cạnh khác để giải quyết vấn đề nêu trên, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm chứa hợp chất (S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamit có công thức 1 hoặc muối được dùng của nó; và ít nhất một tá được rãi được chọn từ nhóm bao gồm natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat hoặc hydroxypropylxenluloza thay thế thấp để sản xuất thuốc uống chữa bệnh bằng đường uống.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức 1 theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó, và ít nhất một tá được rãi được chọn từ nhóm bao gồm natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat hoặc hydroxypropylxenluloza thay thế thấp, cho thấy sự ổn định lưu trữ tối ưu và có tác dụng ngăn ngừa hiện tượng giảm tốc độ hòa tan, do đó được sử dụng hiệu quả làm chế phẩm dùng theo đường miệng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, cấu trúc và hiệu quả đạt được của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ điều chế, ví dụ và ví dụ thử nghiệm. Tuy nhiên, các ví dụ điều chế, ví dụ và ví dụ thử nghiệm sau đây chỉ được đề xuất cho mục đích minh họa sáng chế, và do đó sáng chế không bị giới hạn tại đây.

Ví dụ điều chế 1: Điều chế viên nén có chứa natri croscarmelloza

Phương pháp điều chế viên nén ở ví dụ 1 như bên dưới.

Hoạt chất chính (S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamit được trộn với manitol, xenluloza vi tinh thể, natri croscarmelloza. Sau đó, dung dịch chất kết dính gồm hydroxypropylxenluloza và nước cất được thêm vào hỗn hợp đã trộn ở trên, tiếp theo là quá trình khuấy trộn và sấy khô, và tiếp theo thực hiện tạo hạt. Sau đó, chất tạo ra từ quá trình tạo hạt ở trên được trộn với keo silic đioxit và magie stearat, sau đó hỗn hợp thu được được ép và điều chế dưới dạng viên nén. Các hàm lượng của các thành phần có trong viên nén trong ví dụ 1 ở trên được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Các viên nén ở các ví dụ 2 và 3 được điều chế bằng phương pháp tương tự để điều chế viên nén như được mô tả trong ví dụ 1 bên trên, ngoại trừ việc sử dụng lactoza và

tinh bột tương ứng để thay cho manitol so với viên nén trong ví dụ 1. Các hàm lượng của các thành phần chứa trong các viên nén của các ví dụ 2 và 3 bên trên, được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Viên nén ở các ví dụ 4 và 5 được điều chế bằng phương pháp tương tự để điều chế viên nén như được mô tả trong ví dụ 1 bên trên, ngoại trừ việc sử dụng povidone và copovidone tương ứng thay cho hydroxypropylxenluloza so với viên nén ở ví dụ 1. Các hàm lượng của các thành phần chứa trong các viên nén trong các ví dụ 4 và 5 ở trên được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Viên nén của các ví dụ từ 6 đến 9 được điều chế bằng phương pháp tương tự để điều chế viên nén như được mô tả trong ví dụ 1 bên trên, ngoại trừ việc thay đổi hàm lượng natri croscarmelloza so với viên nén trong ví dụ 1. Các hàm lượng của các thành phần được chứa trong các viên nén trong các ví dụ từ 6 đến 9 bên trên, được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Viên nén trong ví dụ 10 đã được điều chế bằng phương pháp tương tự để điều chế viên nén như được mô tả trong ví dụ 1 bên trên, ngoại trừ việc tăng gấp đôi hàm lượng hoạt chất chính so với viên nén trong ví dụ 1. Các hàm lượng của các thành phần chứa trong viên nén trong ví dụ 10 bên trên được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Phân loại	Thành phần	Ví dụ (hàm lượng sử dụng, mg)									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hoạt chất chính	(S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamit	50	50	50	50	50	50	50	50	50	100
Tá dược	Manitol	50	-	-	50	50	54	44	40	30	100
	Lactoza	-	62	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tinh bột	-	-	62	-	-	-	-	-	-	-
	Xenluloza vi tinh thể	80	68	68	80	80	80	80	80	80	160
	Keo silic đioxit	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4
Tá dược rã	Natri Croscarmelloza	10	10	10	10	10	6	16	20	30	20
Chất liên	Hydroxypropylcelluloza	6	6	6	-	-	6	6	6	6	12

kết	Povidone	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
	Copovidone	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-
Chất bôi trơn	Magie stearat	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4
Tổng trọng lượng		200	200	200	200	200	200	200	200	200	400

Ví dụ điều chế 2: Điều chế viên nén chứa tinh bột natri glycolat

Viên nén trong các ví dụ 11 và 12 được điều chế bằng phương pháp tương tự để điều chế viên nén như được mô tả trong ví dụ 1 bên trên, ngoại trừ việc sử dụng tinh bột natri glycolat thay thế natri croscarmelloza làm tá dược rã so với viên nén trong ví dụ 1. Các hàm lượng của các thành phần chứa trong viên nén trong các ví dụ 11 và 12 ở trên, được thể hiện trong bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Phân loại	Thành phần	Ví dụ (hàm lượng sử dụng, mg)	
		11	12
Hoạt chất chính	(S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[đ]imidazol-6-carboxamit	50	50
Tá dược	Manitol	50	62
	Xenluloza vi tinh thể	80	58
	Keo silic đioxit	2	2
Tá dược rã	Tinh bột natri glycolat	10	20
Chất kết dính	Hydroxypropylxenluloza	6	6
Chất bôi trơn	Magie stearat	2	2
Tổng trọng lượng		200	200

Ví dụ điều chế 3: Điều chế viên nén có chứa hydroxypropylxenluloza thay thế thấp

Viên nén trong ví dụ 13 được điều chế bằng phương pháp tương tự để điều chế viên nén như được mô tả trong ví dụ 1 bên trên, ngoại trừ việc sử dụng hydroxypropylxenluloza thay thế thấp thay thế natri croscarmelloza làm tá dược rã so với viên nén trong ví dụ 1. Các hàm lượng của các thành phần được chứa trong viên nén trong ví dụ 13 ở trên, được thể hiện trong bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Phân loại	Thành phần	Ví dụ 13 (hàm lượng sử dụng, mg)
Hoạt chất chính	(S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)- N,N-2-trimetyl-1H- benzo[đ]imidazol-6-carboxamit	50
Tá dược	Manitol	50
	Xenluloza vi tinh thể	80
	Keo silic đioxit	2
Tá dược rã	Hydroxypropylxenluloza thay thế thấp	10
Chất kết dính	Hydroxypropylxenluloza	6
Chất bôi trơn	Magie stearat	2
Tổng trọng lượng		200

Ví dụ điều chế 4: Điều chế viên nén hỗn hợp đơn giản có chứa tinh bột natri glycolat

Tá dược và tá dược rã, hoạt chất chính được trộn và tạo hạt đơn giản, sau đó được trộn thêm chất bôi trơn và hỗn hợp thu được được ép thành dạng viên nén, điều chế thành thuốc uống dạng viên nén trong ví dụ 14. Các hàm lượng của các thành phần được chứa trong viên nén trong ví dụ 14 ở trên, được thể hiện trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

Phân loại	Thành phần	Ví dụ 14 (hàm lượng sử dụng, mg)
Hoạt chất chính	(S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)- N,N-2-trimetyl-1H- benzo[đ]imidazol-6-carboxamit	50
Tá dược	Lactoza	84
	Xenluloza vi tinh thể đã silic hóa	56
	Keo silic đioxit	2
Tá dược rã	Tinh bột natri glycolat	6
Chất bôi trơn	Magie stearat	2
Tổng trọng lượng		200

Ví dụ điều chế 5: Điều chế viên nén có chứa Crospovidone

Thuốc uống dạng viên nén trong ví dụ so sánh 1 được điều chế bằng phương pháp

tương tự để điều chế viên nén như mô tả trong ví dụ 1, sử dụng crospovidone (tá dược siêu rã) làm tá dược rã, hàm lượng các thành phần được thể hiện trong bảng 5 bên dưới.

Bảng 5

Phân loại	Thành phần	Ví dụ so sánh 1 (hàm lượng sử dụng, mg)
Hoạt chất chính	(S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[đ]imidazol-6-carboxamit	50
Tá dược	Manitol	62
	Xenluloza vi tinh thể	68
	Keo silic đioxit	2
Chất liên kết	Hydroxypropylxenluloza	6
Tá dược rã	Crospovidone	10
Chất bôi trơn	Magie stearat	2
Tổng trọng lượng		200

Ví dụ điều chế 6: Điều chế viên nén có chứa tinh bột 1500

Thuốc uống dạng viên nén trong ví dụ so sánh 2 được điều chế bằng phương pháp tương tự để điều chế viên nén như mô tả trong ví dụ 1, sử dụng tinh bột 1500 làm tá dược rã, hàm lượng các thành phần được thể hiện trong bảng 6 bên dưới.

Bảng 6

Phân loại	Thành phần	Ví dụ so sánh 1 (hàm lượng sử dụng, mg)
Hoạt chất chính	(S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[đ]imidazol-6-carboxamit	50
Tá dược	Manitol	50
	Xenluloza vi tinh thể	80
	Keo silic đioxit	2
Chất liên kết	Hydroxypropylxenluloza	6
Tá dược rã	Tinh bột 1500	10
Chất bôi trơn	Magie stearat	2
Tổng trọng lượng		200

Ví dụ thử nghiệm 1: Kiểm tra độ ổn định lưu trữ

Các viên nén trong các ví dụ từ 1 đến 14, được điều chế theo các ví dụ điều chế từ 1 đến 4 ở trên, được đặt vào từng lọ polyetylen mật độ cao (HDPE), sau đó các lọ được lưu trữ trong điều kiện khắc nghiệt (60°C, 80% RH) trong 7 ngày, xác định các đặc tính của các viên nén và thực hiện việc thử nghiệm độ tinh khiết của chúng.

(1) Đánh giá thử nghiệm tạp chất trên viên nén chứa natri croscarmelloza

Cụ thể, kết quả thực hiện đánh giá sự xuất hiện hoặc tăng lên của tạp chất sau khi lưu trữ các viên nén được điều chế bằng cách sử dụng natri croscarmelloza làm chất tan rã trong các ví dụ từ 1 đến 10 cho thấy không xác định được sự xuất hiện hoặc tăng lên của tạp chất trong tất cả các viên nén trong các ví dụ từ 1 đến 10 (bảng 7).

Bảng 7

Thành phần (%)		Ví dụ						
		1	2	3	4	5	9	10
Điều kiện ban đầu	Hàm lượng (API)	99,94	99,94	99,81	99,94	99,79	99,93	100,00
	Tổng các tạp chất	0,06	0,06	0,19	0,06	0,21	0,07	0,00
Lưu trữ 7 ngày trong điều kiện khắc nghiệt	Hàm lượng (API)	99,94	99,94	99,80	99,94	99,81	99,93	99,98
	Tổng các tạp chất	0,06	0,06	0,2	0,06	0,19	0,07	0,02

Theo đó, chế phẩm bao gồm hợp chất của công thức 1 sử dụng natri croscarmelloza làm tá dược rã được tạo ra hầu như không có tạp chất, do đó xác định rằng chế phẩm này có độ ổn định lưu trữ tối ưu.

(2) Đánh giá kiểm tra độ tinh khiết trên viên nén chứa tinh bột natri glycolat hoặc hydroxypropylxenluloza thay thế thấp

Cụ thể, kết quả thực hiện đánh giá sự xuất hiện hoặc tăng lên của tạp chất sau khi lưu trữ các viên nén được điều chế bằng cách sử dụng tinh bột natri glycolat làm tá dược rã trong các ví dụ từ 11 đến 12, cũng như viên nén được điều chế bằng cách sử dụng hydroxypropylxenluloza thay thế thấp làm tá dược rã trong ví dụ 13 cho thấy không xác định được sự xuất hiện hoặc tăng lên của tạp chất trong tất cả các viên nén trong các ví dụ từ 11 đến 13 (bảng 8).

Bảng 8

Thành phần (%)		Ví dụ	
		11	13
Điều kiện ban đầu	Hàm lượng (API)	99,84	99,94
	Tổng các tạp chất	0,16	0,06
Lưu trữ 7 ngày trong điều kiện khắc nghiệt	Hàm lượng (API)	99,83	99,93
	Tổng các tạp chất	0,17	0,07

Theo đó, chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức 1 sử dụng tinh bột natri glycolat hoặc hydroxypropylxenluloza thay thế thấp làm tá dược đã được tạo ra hầu như không có tạp chất, do đó xác định rằng chế phẩm này có độ ổn định lưu trữ tối ưu.

Ví dụ thử nghiệm 2: Kiểm tra độ ổn định hòa tan

Viên nén trong các ví dụ từ 1 đến 14, được điều chế theo các ví dụ điều chế từ 1 đến 4 bên trên, được cho vào từng lọ polyetylen mật độ cao (HDPE), sau đó các lọ được lưu trữ trong điều kiện khắc nghiệt (60°C, 80% RH) trong 7 ngày, thực hiện thử nghiệm hòa tan trong ống nghiệm (*in vitro*) và phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography: HPLC).

(1) Đánh giá về tốc độ hòa tan của viên nén chứa natri croscarmelloza

Cụ thể, thử nghiệm hòa tan đã được thực hiện trên các viên nén được điều chế bằng cách sử dụng natri croscarmelloza làm dược chất rã trong các ví dụ từ 1 đến 10, trong đó các điều kiện cho thử nghiệm hòa tan như được mô tả dưới đây:

1) Cơ sở của thử nghiệm hòa tan: Phương pháp thử nghiệm hòa tan trong các phương pháp thử nghiệm thông thường trong Dược điển Hàn Quốc tái bản lần thứ 11

2) Phương pháp thử nghiệm hòa tan: Phương pháp thử nghiệm hòa tan II, phương pháp cánh khuấy

3) Dung dịch thử nghiệm hòa tan: 900 ml dung dịch đệm axetat độ pH 4,0

4) Điều kiện nhiệt độ: Duy trì ở 37,2°C ± 0,5°C

5) Phương pháp phân tích: Phương pháp HPLC

- Đầu dò: hấp thụ kế tia cực tím (bước sóng đo: 262 nm)

- Cột: Cột C18 5 μm /4,6 x 150 mm

- Pha động: Axetonitril: Nước cất [gradient]

Kết quả so sánh tốc độ hòa tan tại thời điểm 15 phút sau khi bắt đầu hòa tan, cho thấy rằng tốc độ hòa tan nằm trong tiêu chuẩn quy định, xác nhận rằng không có hiện tượng giảm tốc độ hòa tan của tất cả các viên nén trong các ví dụ từ 1 đến 10 (Bảng 9 và Fig.1).

Bảng 9

Thời gian (15 phút)	Ví dụ									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tốc độ hòa tan (%) dưới điều kiện ban đầu	85,0	80,6	80,7	86,5	81,5	85,0	88,8	86,0	81,9	77,1
Tốc độ hòa tan (%) dưới điều kiện khắc nghiệt (lưu trữ trong 7 ngày)	85,7	78,1	75,5	84,0	85,1	81,3	89,4	84,2	82,0	76,6

(2) Đánh giá tốc độ hòa tan của viên nén chứa tinh bột natri glycolat hoặc hydroxypropylxenluloza thay thế thấp

Cụ thể, thí nghiệm hòa tan đã được thực hiện trên các viên nén được điều chế bằng cách sử dụng tinh bột natri glycolat làm tá dược rã trong các ví dụ 11, 12 và 14, cũng như viên nén được điều chế bằng cách sử dụng hydroxypropylxenluloza thay thế thấp làm tá dược rã trong ví dụ 13, trong đó các điều kiện cho thí nghiệm hòa tan như các điều kiện được mô tả dưới đây:

1) Cơ sở của thử nghiệm hòa tan: Phương pháp thử nghiệm hòa tan trong các phương pháp thử nghiệm thông thường trong Dược điển Hàn Quốc tái bản lần thứ 11

2) Phương pháp thử nghiệm hòa tan: Phương pháp thử nghiệm hòa tan II, phương pháp cánh khuấy

3) Dung dịch thử nghiệm hòa tan: 900 ml dung dịch đệm axetat độ pH 4,0

4) Điều kiện nhiệt độ: Duy trì ở $37,2^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

5) Phương pháp phân tích: Phương pháp HPLC

- Đầu dò: hấp thụ kế tia cực tím (bước sóng đo: 262 nm)

- Cột: Cột C18 5 μm /4,6 x 150 mm

- Pha động: Axetonitril: Nước cất [gradient]

Kết quả so sánh tốc độ hòa tan tại thời điểm 15 phút sau khi bắt đầu hòa tan, cho thấy rằng tốc độ hòa tan nằm trong tiêu chuẩn quy định, xác nhận rằng không có hiện tượng giảm tốc độ hòa tan của tất cả các viên nén trong các ví dụ từ 11 đến 14 (Bảng 10 và Fig.2).

Bảng 10

Thời gian (15 phút)	Ví dụ			
	11	12	13	14
Tốc độ hòa tan (%) dưới điều kiện ban đầu	85,5	84,8	76,8	81,1
Tốc độ hòa tan (%) dưới điều kiện khắc nghiệt (lưu trữ trong 7 ngày)	82,3	84,7	75,3	79,6

(3) Đánh giá tốc độ hòa tan của viên nén chứa crospovidone hoặc tinh bột 1500

Cụ thể, thí nghiệm hòa tan đã được thực hiện trên các viên nén được điều chế bằng cách sử dụng crospovidone hoặc tinh bột 1500 làm tá dược rã trong các ví dụ 1 và 2, trong đó các điều kiện cho thí nghiệm hòa tan như các điều kiện được mô tả dưới đây:

1) Cơ sở của thử nghiệm hòa tan: Phương pháp thử nghiệm hòa tan trong các phương pháp thử nghiệm thông thường trong Dược điển Hàn Quốc tái bản lần thứ 11

2) Phương pháp thử nghiệm hòa tan: Phương pháp thử nghiệm hòa tan II, phương pháp cánh khuấy

3) Dung dịch thử nghiệm hòa tan: 900 ml dung dịch đệm axetat độ pH 4,0

4) Điều kiện nhiệt độ: Duy trì ở $37,2^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

5) Phương pháp phân tích: Phương pháp HPLC

- Đầu dò: hấp thụ kế tia cực tím (bước sóng đo: 262 nm)

- Cột: Cột C18 5 μm /4,6 x 150 mm

- Pha động: Axetonitril: Nước cất [gradient]

Kết quả so sánh tốc độ hòa tan tại thời điểm 15 phút sau khi bắt đầu hòa tan, xác nhận rằng đã xảy ra hiện tượng giảm tốc độ hòa tan sau khi lưu trữ trong điều kiện khắc nghiệt so với điều kiện ban đầu (Bảng 11 và Fig.3 và Fig.4).

Bảng 11

Thời gian (15 phút)	Ví dụ so sánh	
	1	2
Tốc độ hòa tan (%) dưới điều kiện ban đầu	85,2	61,7
Tốc độ hòa tan (%) dưới điều kiện khắc nghiệt (lưu trữ trong 7 ngày)	68,6	40,3

Theo ví dụ thí nghiệm 2 ở trên, đã xác định rằng chế phẩm được điều chế bằng cách sử dụng natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolate hoặc hydroxypropylxenluloza thay thế thấp làm tá dược rã, cho thấy hầu như không có hiện tượng giảm tốc độ hòa tan ở môi trường sinh học trong dạ dày và ruột với độ pH 4,0, khi so sánh với chế phẩm được điều chế bằng cách sử dụng crospovidone hoặc tinh bột 1500 làm tá dược rã.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết ở trên và các mô tả cụ thể chỉ được đưa ra để minh họa các phương án ưu tiên, do đó, đối với những người có hiểu biết trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở đây.

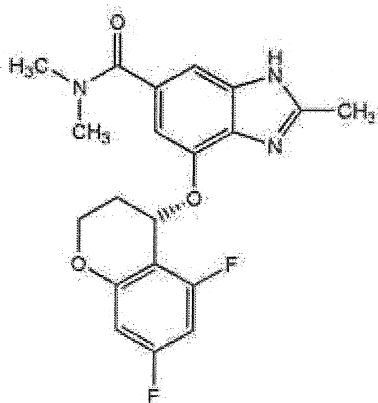
Do đó, phạm vi bảo hộ của sáng chế sẽ được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng theo đường miệng chứa hợp chất (S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[đ]imidazol-6-carboxamit có công thức 1 hoặc muối được dụng của nó; và ít nhất một tá dược đã được chọn từ nhóm bao gồm natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat và hydroxypropylxenluloza thay thế thấp,

trong đó chế phẩm này ở dạng viên nén,

[công thức 1]



2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó tá dược đã chiếm từ 1 đến 20% trọng lượng so với tổng trọng lượng của chế phẩm.
3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hydroxypropylxenluloza thay thế thấp có mức thay thế của nhóm hydroxypropoxy là từ 5 đến 16% trọng lượng.
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm còn chứa ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm chất liên kết, chất làm đầy và chất bôi trơn.
5. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó chất liên kết là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột, xenluloza vi tinh thể, keo silic đioxit, manitol, lactoza, polyetylen glycol, polyvinyl pyrrolidon đồng trùng hợp, hydroxypropyl xenluloza, gelatin và hỗn hợp của chúng.
6. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó chất làm đầy là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm lactoza, xenluloza vi tinh thể, manitol và keo silic đioxit.
7. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó chất bôi trơn là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm axit stearic, magie stearat, canxi stearat, natri benzoat, natri stearyl fumarat, glyxeryl monooleat, glyxeryl monostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat,

kẽm stearat và nhóm paraffin.

8. Dược phẩm chứa hợp chất (S)-4((5,7-điflocroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[đ]imidazol-6-carboxamit có công thức 1 hoặc muối được dụng của chúng; và ít nhất một tá dược đã được chọn từ nhóm bao gồm natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat và hydroxypropylxenluloza thay thế thấp làm thuốc uống,

trong đó dược phẩm này ở dạng viên nén.

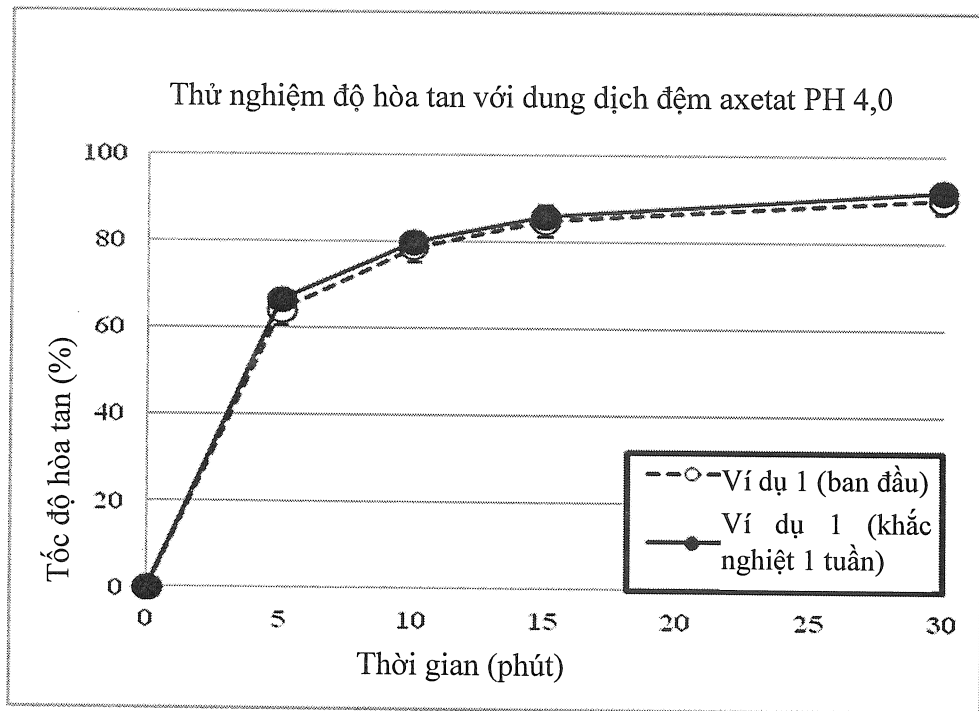


Fig.1

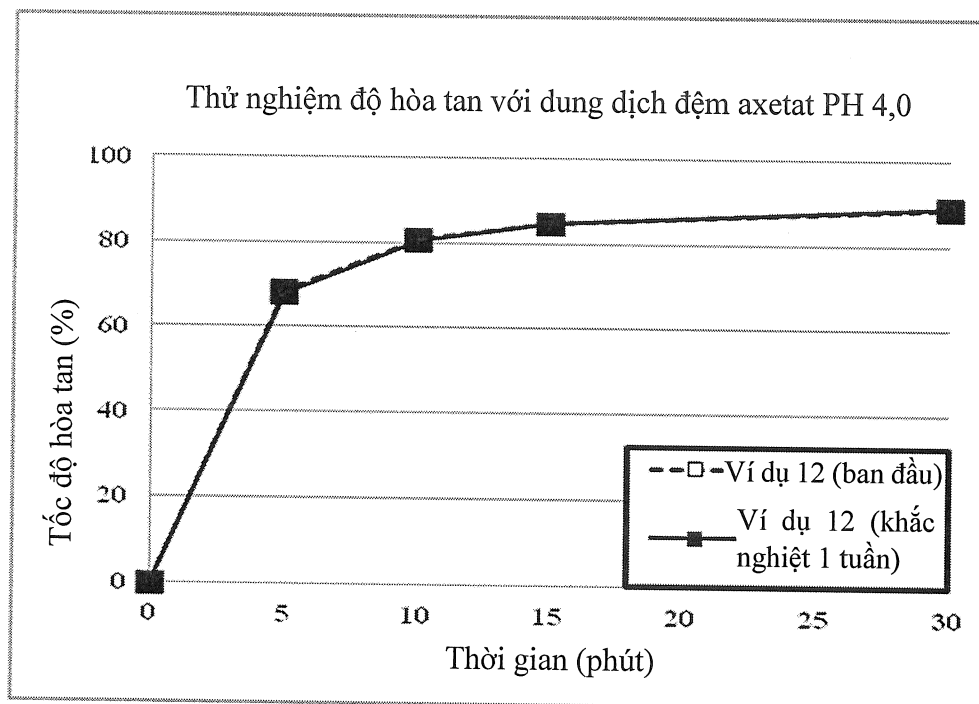


Fig.2

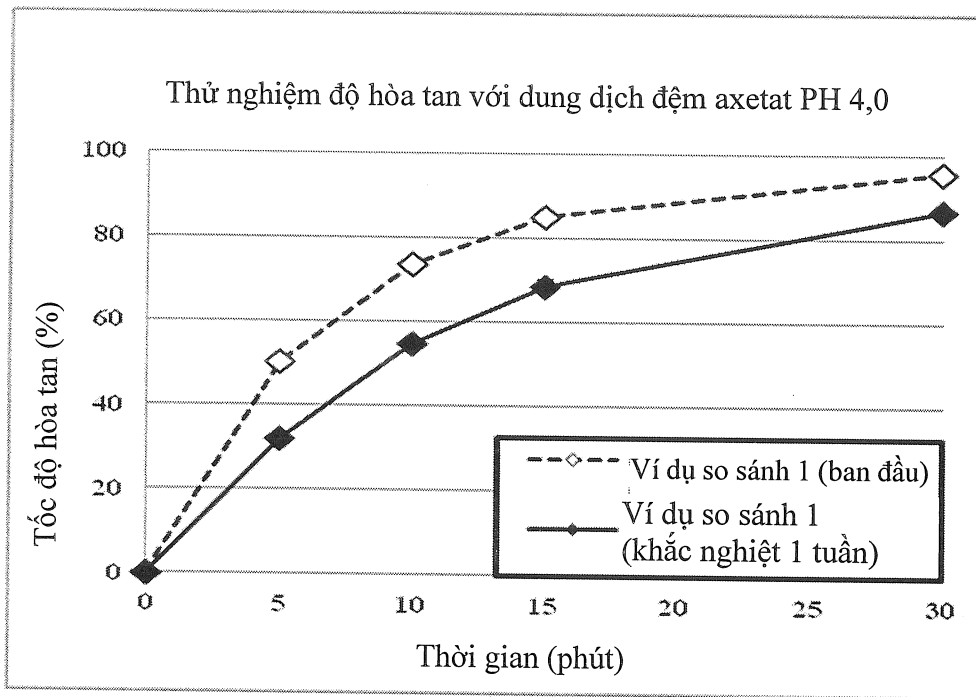


Fig.3

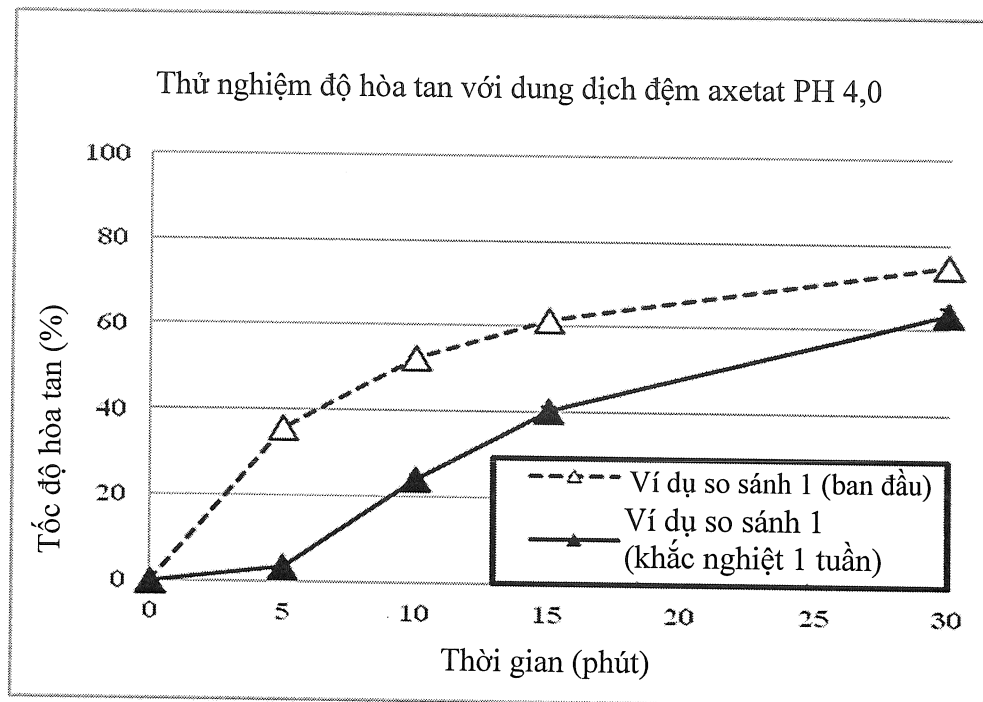


Fig.4