



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0039239

(51)<sup>2019.01</sup> A61K 9/20; C07D 213/16; A61K 31/4402 (13) B

- 
- (21) 1-2020-00720 (22) 16/07/2018  
(86) PCT/IB2018/055233 16/07/2018 (87) WO 2019/016668 24/01/2019  
(30) 201721025857 20/07/2017 IN  
(45) 25/03/2024 432 (43) 25/08/2020 389  
(73) INTAS PHARMACEUTICALS LTD. (IN)  
Corporate House, Near Sola Bridge, S. G. Highway, Thaltej, Ahmedabad - 380054,  
Gujarat, India., Ahmedabad 380054, India  
(72) PATEL, Himanshukumar Dasharathlal (IN); DUBE, Vinod Purushottam (IN);  
NAIDU, Venkataramana (IN); BORUDE, Sunil Shantwan (IN).  
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
- 

(54) CHẾ PHẨM DẠNG RẮN DỪNG ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA BETAHISTIN GIẢI PHÓNG LIÊN TỤC KÉO DÀI VÀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

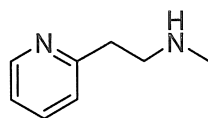
(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ chứa lượng betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua, cùng với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng, trong đó chế phẩm này thể hiện đặc tính hòa tan theo đó: lên đến 30% khối lượng betahistin được hòa tan trong 1 giờ; từ 35% đến 45% khối lượng betahistin được hòa tan trong 2 giờ; từ 46% đến 60% khối lượng betahistin được hòa tan trong 4 giờ; từ 61% đến 80% khối lượng betahistin được hòa tan trong 8 giờ; từ 81% đến 97% khối lượng betahistin được hòa tan trong 16 giờ; và từ 98% đến 100% khối lượng betahistin được hòa tan trong 24 giờ.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng rắn dùng đường miệng giải phóng liên tục kéo dài chứa betahistin. Cụ thể, đề cập đến chế phẩm dạng rắn dùng đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ chứa lượng betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm này.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Betahistin là danh pháp Quốc tế (International Nonproprietary Name- INN) của N-metyl-2-(pyridin-2-yl)etanamin có số CAS 5638-76-6. Cấu trúc của betahistin tương ứng với công thức (I)



(I)

Betahistin là chất gây giãn mạch mà thường được sử dụng dưới dạng muối dihydroclorua của nó. Sau khi dùng qua đường miệng, betahistin dihydroclorua gần như được hấp thụ hoàn toàn từ tất cả các phần của đường dạ dày-ruột và, sau khi hấp thụ; betahistin dihydroclorua được chuyển hóa nhanh chóng và gần như hoàn toàn thành chất chuyển hóa axit 2-pyridylaxetic (2-PAA) của nó.

Sự cấp phép thương mại hóa đầu tiên tại châu Âu cho betahistin dihydroclorua là vào năm 1970 để làm cân bằng hoặc giảm nhẹ sự chóng mặt, ù tai, giảm thính lực và các triệu chứng buồn nôn liên quan đến bệnh Ménière. Điều trị bệnh Ménière là quá trình điều trị lâu dài mà bao gồm pha điều trị qua đường miệng ban đầu đầu tiên sau đó là pha duy trì thứ hai. Cụ thể, pha điều trị ban đầu đầu tiên bao gồm sử dụng qua đường miệng 8-16 mg betahistin dihydroclorua ba lần mỗi ngày; trong khi đó pha điều trị duy trì thứ hai bao gồm dùng qua đường miệng 24-48 mg betahistin dihydroclorua mà không quá tổng liều dùng hàng ngày là 48 mg.

Betahistin dihydroclorua có bán sẵn dưới dạng viên nén giải phóng tức thì chứa

8 mg, 16 mg hoặc 24 mg hoặc dưới dạng dung dịch dùng đường miệng chứa 8mg/ml. Do đó, liều lượng học được chỉ định để điều trị bệnh Ménière bao gồm từ hai đến bốn liều mỗi ngày tùy thuộc vào dạng liều dùng. Do đó, yếu tố quan trọng nhất mà ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị bệnh Ménière bằng betahistin dihydroclorua trong 40 năm qua là sự tuân thủ thuốc của bệnh nhân.

Do đó, các nỗ lực khác nhau đã được thực hiện để cải thiện sự tuân thủ thuốc bằng cách giảm tần suất dùng thuốc hàng ngày duy trì mức hoạt chất trong huyết tương trong khoảng thời gian dài.

Đã biết rõ trong tình trạng kỹ thuật là việc sử dụng các chế phẩm dựa trên chất nền có thể xác định sự tái hấp thụ các hoạt chất và do đó, xác định sự giải phóng nó khỏi chế phẩm dựa trên chất nền này. Cụ thể, các chế phẩm dựa trên chất nền giải phóng kéo dài nguyên khối chứa từ 12 mg đến 48 mg betahistin hydroclorua đã được bộc lộ trong tình trạng kỹ thuật. Cụ thể là, Kovshel A. Yu. et al. bộc lộ các chế phẩm dựa trên chất nền giải phóng liên tục chứa 48 mg betahistin dihydroclorua. Các chế phẩm này chủ yếu dựa trên chất nền được tạo thành bởi povidon và polyvinyl axetat kết hợp với xenluloza vi tinh thể và canxi hydrophosphat làm tá dược. Sau khi sử dụng liều đơn của các chế phẩm giải phóng liên tục này, betahistin hydroclorua được giải phóng từ chế phẩm trong 12 giờ. Không may là, sự giải phóng sớm và quá mức của hoạt chất từ các chế phẩm này (tức là hiệu ứng hiệu quả giảm sút liều) không thể tránh khỏi. Cụ thể, khoảng 40% betahistin dihydroclorua được giải phóng từ chế phẩm sau 1 giờ sử dụng và khoảng 60% sau 2 giờ. Hiệu ứng giảm sút liều này có thể gây ra sự tăng đáng kể nồng độ hoạt chất trong cơ thể, tạo ra sự dao động nồng độ huyết tương của nó và do đó, gây ra các tác dụng bất lợi liên quan đến cả dưới liều và/hoặc quá liều. Do đó, việc sử dụng các chế phẩm này không duy trì sự giải phóng trong thời gian đủ dài để được dùng một lần mỗi ngày, mà nghĩa là vẫn yêu cầu phải sử dụng hai hoặc nhiều lần các chế phẩm này để có lượng có hiệu quả điều trị của betahistin dihydroclorua trong thời gian 24 giờ (xem Kovshel A. Yu. et al, “sustained release betahistine tablets: elaboration of their composition and technology”, Pharmacy, 2014, vol.6, pp. 40).

Trong ngữ cảnh này, Công bố đơn quốc tế số WO2014001267 bộc lộ việc sử dụng các chế phẩm dựa trên chất nền giải phóng liên tục là hữu dụng để kiểm soát sự

giải phóng các hoạt chất mà có độ hòa tan xấu và/hoặc không hút ẩm. Tuy nhiên, những khó khăn đáng kể xuất hiện liên quan đến việc kiểm soát sự giải phóng các hoạt chất hút ẩm mà đồng thời có tính hòa tan cao. Công bố đơn quốc tế số WO2014001267 chỉ ra rằng đây là trường hợp betahistin dihydroclorua, có thể được coi là hoạt chất hòa tan trong nước cao (độ hòa tan trong nước là 49,3mg/mL) và cũng hút ẩm.

Ngoài ra, WO2014001267 cũng chỉ ra là các khó khăn khác cũng xuất hiện trong việc thay đổi đặc tính giải phóng của hoạt chất này do các tính chất axit của nó. Cụ thể, tính axit cao của betahistin có thể tấn công và/hoặc phân hủy các tá dược hoặc chất mang của chế phẩm bào chế và sau đó có thể cải biến (thay đổi) sự giải phóng của hoạt chất.

Thêm nữa, Công bố đơn quốc tế số WO2014001267 mô tả là do khả năng hòa tan, khả năng hút ẩm và các tính chất axit của betahistin cao, trên thực tế, không khả dụng để kiểm soát sự giải phóng nó bằng cách sử dụng một cách không loại trừ chế phẩm bào chế kim hãm dựa trên chất nền liên tục phổ biến như được xác định trên đây. Do đó, WO2014001267 đề xuất phương pháp tiện lợi hơn để kéo dài sự giải phóng của betahistin dihydroclorua và do đó, làm giảm tần suất dùng liều thuốc. Phương pháp này tập trung vào việc sử dụng chế phẩm dựa trên chất nền giải phóng kéo dài đều đặn nhiều hạt mà tạo ra sự giải phóng tức thì đầu tiên của phân thứ nhất của hoạt chất ngay sau khi dùng thuốc và sự giải phóng bị kim hãm của phân thứ hai của hoạt chất này. Thực tế, các chế phẩm đều đặn mô phỏng (bất chước) việc uống hai dạng liều dùng mỗi ngày thay vì cung cấp dạng liều dùng liên tục duy nhất có sự giải phóng hoạt chất kéo dài.

Cụ thể, Công bố đơn quốc tế số WO2014001267 bộc lộ chế phẩm giải phóng kéo dài đều đặn vỏ bọc mẫu lõi chứa 24 mg betahistin dihydroclorua. Chế phẩm này chứa lõi được giải phóng kim hãm chứa 12 mg betahistin dihydroclorua và vỏ được giải phóng tức thì bên ngoài chứa 12 mg còn lại của hoạt chất.

Tuy nhiên, lại do khả năng hòa tan và độ hút ẩm cao của hoạt chất này, vẫn khó để đạt được sự tách theo thời gian đáng kể giữa nhịp giải phóng tức thì thứ nhất của betahistin (từ vỏ) và nhịp giải phóng kim hãm thứ hai của betahistin (từ lõi) bằng cách sử dụng không loại trừ lõi dựa trên chất nền kim hãm này. Sau đó, màng phủ giải

phóng tức thì giữa lõi và vỏ thường được yêu cầu. Do đó, các chế phẩm này vẫn tạo ra các dao động ở nồng độ huyết tương của hoạt chất và do đó các tác dụng bất lợi liên quan đến cả dùng dưới liều và/hoặc quá liều vẫn còn.

Do đó, từ những gì đã biết trong tình trạng kỹ thuật cho thấy rằng vẫn cần phải tạo ra các chế phẩm giải phóng kéo dài qua đường miệng ổn định trong 24 giờ chứa lượng betahistin, hoặc muối được dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua, mà có thể thích hợp để sử dụng một lần mỗi ngày mà không có tác dụng phụ liên quan đến sự dao động ở nồng độ huyết tương của hoạt chất này.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Các tác giả sáng chế, bất chấp các ý kiến về mặt kỹ thuật từ tài liệu WO2014001267, đã bất ngờ phát hiện ra rằng chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài chứa lượng betahistin, hoặc muối được dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua, mà thể hiện đặc tính hòa tan thích hợp mà có thể phù hợp để duy trì nồng độ huyết tương có hiệu quả trị liệu của thuốc gốc betahistin và chất chuyển hóa chính 2-PAA (độ sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 99%), trong lên đến 24 giờ.

Việc sử dụng một lần mỗi ngày chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế thể hiện nồng độ máu tối đa ( $C_{max}$ ) thấp hơn và nồng độ máu tối thiểu ( $C_{min}$ ) cao hơn của betahistin, và cả chất chuyển hóa của betahistin 2-PAA, khi so sánh với việc sử dụng hai lần mỗi ngày của chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng tức thì, mà làm giảm sự dao động nồng độ huyết tương của nó và do đó, tránh các tác dụng phụ dưới liều hoặc quá liều liên quan đến việc sử dụng ít nhất hai dạng liều dùng duy nhất tức thì chứa dạng liều dùng giải phóng tức thì và dạng liều dùng giải phóng kim hãm.

Hơn nữa, các tác giả sáng chế cũng đã bất ngờ phát hiện ra rằng tổng tiếp xúc với thuốc được biểu lộ sau khi sử dụng một lần mỗi ngày chế phẩm chứa 48 mg betahistin dihydroclorua theo sáng chế là tương đương về mặt sinh học với tổng tiếp xúc với thuốc thu được sau khi sử dụng hai lần mỗi ngày của chế phẩm giải phóng tức thì chứa 24 mg betahistin dihydroclorua. Nghĩa là chế phẩm chứa 48 mg betahistin dihydroclorua theo sáng chế (một lần mỗi ngày) thể hiện các tham số dược động học so sánh được về độ sinh khả dụng (ví dụ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-\tau,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ , và

$C_{min, ss}$ ) của betahistin, và của chất chuyển hóa của betahistin 2-PAA, với các tham số của chế phẩm giải phóng tức thì của betahistin dihydroclorua (được dùng hai lần mỗi ngày), như được nêu trong tài liệu của Cơ quan dược phẩm châu Âu (European medicines Agency - EMA) “Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms” (EMA/CPMP/EWP/280/96Corr1). Nhờ đó, các chế phẩm theo sáng chế có thể được coi là tương đương với việc sử dụng hai lần mỗi ngày của chế phẩm giải phóng tức thì theo hướng dẫn về các chế phẩm giải phóng được cải biến của Cơ quan dược phẩm châu Âu (EMA).

Ngoài ra, chế phẩm giải phóng kéo dài liều cao theo sáng chế cũng thể hiện độ ổn định của hoạt chất tốt mặc dù độ hòa tan trong nước cao, độ hút ẩm cao và tính axit cao. Cụ thể là, chế phẩm theo sáng chế phù hợp với các tiêu chí nghiêm ngặt về tạp chất hạn chế cụ thể theo yêu cầu của các cơ quan quản lý dược phẩm.

Hơn nữa, chế phẩm theo sáng chế, mà chứa betahistin hoặc muối dược dụng của nó tương đương với 48mg betahistin dihydroclorua, cho phép đơn giản hóa liều lượng học bằng cách giảm số lần dùng liều hàng ngày thành sử dụng một lần mỗi ngày. Có lợi là cho phép cải thiện sự tuân thủ điều trị bằng cách đưa ra sự thuận tiện được cải thiện cho bệnh nhân, do đó dẫn đến sự tuân thủ của bệnh nhân và hiệu quả điều trị tăng.

Đặc tính giải phóng của các chế phẩm theo sáng chế cũng cho phép duy trì lượng có hiệu quả điều trị của betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48mg betahistin dihydroclorua, trong 24 giờ và thậm chí tại khoảng thời gian kéo dài sau vài ngày sử dụng (tức là trạng thái ổn định đa liều) với liều dùng một lần mỗi ngày mà không có tác dụng phụ liên quan đến sự tích tụ liều. Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế làm cải thiện khả năng dung nạp bằng cách giảm sự dao động giữa các nồng độ huyết tương đỉnh và đáy do sự giải phóng ở trạng thái ổn định của thuốc trong khoảng thời gian kéo dài.

Do đó, khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ chứa lượng betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua, cùng với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng, trong đó chế phẩm này thể hiện đặc tính hòa tan theo đó: lên đến 30% khối lượng betahistin được hòa tan trong 1 giờ;

từ 35% đến 45% khối lượng betahistin được hòa tan trong 2 giờ; từ 46% đến 60% khối lượng betahistin được hòa tan trong 4 giờ; từ 61% đến 80% khối lượng betahistin được hòa tan trong 8 giờ; từ 81% đến 97% khối lượng betahistin được hòa tan trong 16 giờ; và từ 98% đến 100% khối lượng betahistin được hòa tan trong 24 giờ, trong đó đặc tính hòa tan này được đo bằng cách sử dụng thiết bị USP loại I (kiểu giỏ), đặt chế phẩm này trong 900mL đệm phosphat có độ pH 6,8, tại 37°C và 100 vòng/phút. Chế phẩm dạng rắn dùng đường miệng đã nêu theo sáng chế đã chứng tỏ là thể hiện đặc tính hòa tan về cơ bản tương tự trong các điều kiện sinh lý pH khác nhau. Cụ thể, về cơ bản thể hiện cùng đặc tính hòa tan được mô tả trên đây khi được đo trong cùng các điều kiện trên đây, nhưng ở axit hydrochloric 0,1N hoặc trong đệm axetat có pH 4,5, thay vì đệm phosphat.

Khía cạnh thứ hai của sáng chế đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm như được xác định trong khía cạnh thứ nhất của sáng chế mà bao gồm các bước: (a) điều chế dung dịch betahistin hoặc muối được dụng của nó trong dung môi phân cực được chọn từ nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, nước và hỗn hợp của chúng; (b) sàng và trộn một hoặc nhiều chất pha loãng, một hoặc nhiều chất ổn định và tùy ý một hoặc nhiều chất gắn kết để thu được hỗn hợp; (c) tạo hạt hỗn hợp của bước (b) bằng cách bổ sung dung dịch của bước (a) để thu được hạt ướt; (d) sấy khô các hạt ướt thu được trong bước (c) để thu được các hạt khô; (e) trộn các hạt khô thu được trong bước (d) với một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước để thu được hỗn hợp; (f) tùy ý, trộn hỗn hợp thu được trong bước (e) với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được chọn từ nhóm bao gồm chất gây trượt và chất bôi trơn để thu được hỗn hợp; (g) ép hỗn hợp thu được trong bước (f) để tạo thành các viên nén; và (h) tùy ý, phủ viên nén thu được trong bước (g).

#### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Hình 1 thể hiện nồng độ huyết tương trung bình (mean plasma concentration - MPC) trong 24 giờ sau khi sử dụng qua đường miệng duy nhất chế phẩm của Ví dụ 1 của sáng chế chứa 48 mg betahistin dihydroclorua. MPC là nồng độ huyết tương trung bình (ng/mL) và T<sub>d</sub> để chỉ thời gian được tính theo giờ.

## Mô tả chi tiết sáng chế

Tất cả các thuật ngữ được sử dụng ở đây trong đơn này, trừ khi có quy định khác, sẽ được hiểu là theo nghĩa thông thường của chúng như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các định nghĩa cụ thể hơn khác cho các thuật ngữ cụ thể được sử dụng trong đơn này là được nêu dưới đây và được nhằm để áp dụng thống nhất trong toàn bộ bản mô tả và phần yêu cầu bảo hộ trừ khi định nghĩa được chỉ ra biểu thị là khác được đưa ra định nghĩa rộng hơn.

Đối với các mục đích của sáng chế, các khoảng bất kỳ được đưa ra bao gồm cả điểm cuối bên dưới và bên trên của khoảng đó. Các khoảng được đưa ra, như nhiệt độ, thời gian, khối lượng, và loại tương tự, nên được coi là xấp xỉ, trừ khi được nêu cụ thể.

Các thuật ngữ “phần trăm (%) theo khối lượng”, “% khối lượng/khối lượng” và “w/w%” có cùng nghĩa và được sử dụng thay thế nhau. Chúng dùng để chỉ tỷ lệ phần trăm của mỗi thành phần của chế phẩm so với tổng khối lượng của chế phẩm.

Thuật ngữ “tỷ lệ khối lượng” dùng để chỉ mối liên quan về mặt khối lượng của hợp chất đã cho với hợp chất đã cho khác, ví dụ, giữa hydroxypropylmetylxenuloza và carrageenan.

Thuật ngữ “nhiệt độ phòng” để chỉ nhiệt độ của môi trường, mà không có sự làm nóng hoặc làm mát, và thường là từ 20 °C đến 25 °C.

Thuật ngữ “trong các điều kiện được ăn” hoặc “trạng thái đã ăn” như được sử dụng ở đây nghĩa là các tham số dược động học đã được đo khi chế phẩm chứa betahistin hoặc muối được dùng của nó theo sáng chế được sử dụng theo đường miệng cho người đồng thời với thực phẩm hoặc ngay sau khi ăn thực phẩm, như so với “trạng thái đói” hoặc “trong các điều kiện đói”, mà có nghĩa là các tham số dược động học đã được đo khi chế phẩm chứa betahistin theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng cho người mà không có thức ăn.

Thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ chuỗi mạch hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh no mà chứa số lượng nguyên tử cacbon được cụ thể hóa trong phần mô tả hoặc các điểm yêu cầu bảo hộ. Ví dụ bao gồm, trong số những thứ khác, nhóm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, và tert-butyl.

Như được đề cập trên đây, khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề cập đến chế



phẩm giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ chứa lượng betahistin, hoặc muối được dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua, cùng với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dụng, trong đó chế phẩm này thể hiện đặc tính hòa tan đích được đề cập trên đây.

Thuật ngữ “đều đặn”, “giải phóng đều” hoặc “đều” có cùng ý nghĩa và được sử dụng thay thế nhau. Chúng dùng để chỉ đặc tính giải phóng trong đó ít nhất hai lượng riêng rẽ của hoạt chất được giải phóng ở các quãng thời gian cách đều mà tạo ra ít nhất hai đỉnh nồng độ huyết tương phân biệt. Và, thuật ngữ giải phóng “liên tục” để chỉ đặc tính giải phóng trong đó tổng lượng hoạt chất được giải phóng trong nhịp duy nhất mà tạo ra chỉ một đỉnh nồng độ huyết tương.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "giải phóng kéo dài" để chỉ chế phẩm trong đó tốc độ giải phóng hoạt chất khỏi chế phẩm sau khi sử dụng đã được giảm. Nói theo cách khác, chế phẩm thể hiện sự giải phóng hoạt chất chậm hơn tốc độ giải phóng của dược phẩm giải phóng tức thì thông thường được dùng theo cùng đường sử dụng. Nói chung, thuật ngữ "dạng liều dùng giải phóng kéo dài" để chỉ rằng hoạt chất được giải phóng khỏi dạng liều dùng lý trong khoảng thời gian kéo dài và không ở dạng giải phóng tức thì (xem Quality of prolonged release oral solid dosage forms Directive 75/318/EEC tháng 10 năm 1992. Phần 3AQ19a trang 167-174). Trong ngữ cảnh của sáng chế "giải phóng kéo dài" nghĩa là betahistin hoặc muối được dụng của nó được giải phóng khỏi chế phẩm trong khoảng thời gian kéo dài là 24 giờ. Cụ thể, đối với các mục đích của sáng chế, thuật ngữ “giải phóng kéo dài” để chỉ chế phẩm mà biểu hiện đặc tính hòa tan theo đó: lên đến 30% khối lượng betahistin được hòa tan trong 1 giờ; từ 35% đến 45% khối lượng betahistin được hòa tan trong 2 giờ; từ 46% đến 60% khối lượng betahistin được hòa tan trong 4 giờ; từ 61% đến 80% khối lượng betahistin được hòa tan trong 8 giờ; từ 81% đến 97% khối lượng betahistin được hòa tan trong 16 giờ; và từ 98% đến 100% khối lượng betahistin được hòa tan trong 24 giờ, trong đó đặc tính hòa tan được đo bằng thiết bị USP loại I (kiểu giỏ), đặt chế phẩm này trong 900mL axit hydrocloric 0,1N, hoặc đệm axetat có độ pH 4,5, hoặc đệm phosphat có độ pH 6,8, tại 37°C và 100 vòng/phút.

Chế phẩm theo sáng chế chứa betahistin hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa bazơ tự do betahistin tương đương với

48 mg betahistin dihydroclorua. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó betahistin là ở dạng muối được dụng của nó tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua. Thuật ngữ “muối được dụng” được sử dụng ở đây bao hàm muối được tạo thành từ các axit không độc được dụng bao gồm các axit vô cơ hoặc hữu cơ. Không có giới hạn đối với muối này, ngoại trừ nếu sử dụng cho mục đích điều trị, chúng phải được chấp nhận về mặt dược lý. Các muối của betahistin có thể được điều chế từ các axit không độc được dụng, bao gồm các axit vô cơ và hữu cơ. Các axit này bao gồm trong số những chất khác là axit axetic, benzen sulfonic, benzoic, sulfonic long não, xitric, etansulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrocloric, lactic, maleic, malic, mandelic, metanesulfonic, phosphoric, succinic, sulphuric, tartaric, và p-toluensulfonic. Theo một phương án, betahistin là ở dạng muối của axit betahistin dihydrocloric, tức là betahistin dihydroclorua.

Chế phẩm theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế chứa lượng betahistin, hoặc muối được dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua; tốt hơn là chứa 48 mg betahistin dihydroclorua. Khi giá trị của lượng betahistin hoặc muối được dụng được đưa ra, tức là giá trị này “xấp xỉ” do sai số phép đo. Nên hiểu rằng khi lượng 48 mg được đề cập, nó tương ứng với lượng này  $\pm 0,5$ , mà nghĩa là từ 47,5 mg đến 48,5 mg. Độ biến thiên của các kết quả này là do độ nhạy vốn có của dụng cụ phân tích được sử dụng để phân tích.

Theo một phương án, betahistin, hoặc muối được dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua có độ tinh khiết như được yêu cầu bởi các cơ quan có thẩm quyền để được sử dụng làm hoạt chất. Theo một phương án, betahistin, hoặc muối được dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua có độ tinh khiết hóa học bằng hoặc cao hơn 98 % diện tích được đo bằng HPLC; tốt hơn là, bằng hoặc cao hơn 99 % diện tích được đo bằng HPLC.

Các điều kiện phân tích HPLC:

- Lưu lượng: 1,5 mL/phút
- Cột: Zorbax Eclipse XDB C18 (150 mm x 4,6 mm) 5  $\mu$ , Nhà sản xuất: Agilent
- Kích thước lỗ rỗng của cột: 5  $\mu$
- Các pha: Đệm:ACN(60:40)

- Nhiệt độ cột: 35°C
- Thể tích tiêm: 15 µL
- Bước sóng phát hiện: 260 nm
- Gradient: NA
- Đẳng dòng: Đệm:ACN(60:40)

Theo một phương án, betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua là dạng kết tinh.

Theo một phương án, chế phẩm dạng rắn dùng đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ theo sáng chế bộc lộ đặc tính hòa tan theo đó: lên đến 30% khối lượng betahistin được hòa tan trong 1 giờ; từ 35% đến 45% khối lượng betahistin được hòa tan trong 2 giờ; từ 46% đến 60% khối lượng betahistin được hòa tan trong 4 giờ; từ 61% đến 80% khối lượng betahistin được hòa tan trong 8 giờ; từ 81% đến 95% khối lượng betahistin được hòa tan trong 16 giờ; và từ 98% đến 100% khối lượng betahistin được hòa tan trong 24 giờ, trong đó đặc tính hòa tan được đo bằng cách sử dụng dụng cụ USP loại I (kiểu giỏ), được chế phẩm này trong 900mL axit hydrocloric 0,1N, hoặc đệm axetat có độ pH 4,5, hoặc đệm phosphat có độ pH 6,8, tại 37°C và 100 vòng/phút.

Theo một phương án, chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ theo sáng chế thể hiện đặc tính hòa tan theo đó: lên đến 30% khối lượng betahistin được hòa tan trong 1 giờ; từ 35% đến 40% khối lượng betahistin được hòa tan trong 2 giờ; từ 46% đến 58% khối lượng betahistin được hòa tan trong 4 giờ; từ 61% đến 78% khối lượng betahistin được hòa tan trong 8 giờ; từ 81% đến 95% khối lượng betahistin được hòa tan trong 16 giờ; và từ 98% đến 100% khối lượng betahistin được hòa tan trong 24 giờ, trong đó đặc tính hòa tan được đo bằng cách sử dụng thiết bị USP loại I (kiểu giỏ), đặt chế phẩm này trong 900mL axit hydrocloric 0,1N, hoặc đệm axetat có độ pH 4,5, hoặc đệm phosphat có độ pH 6,8, tại 37°C và 100 vòng/phút.

Theo một phương án, sau khi dùng liều đơn qua đường miệng của chế phẩm trong điều kiện được ăn, betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua thể hiện nồng độ huyết tương tối đa (C<sub>max</sub>) là từ 400 ng/ml đến 700 ng/ml được biểu hiện dưới dạng nồng độ huyết tương của chất chuyển

hóa axit 2-pyridylaxetic (2-PAA) của nó. Theo phương án được ưu tiên, sau khi dùng liều đơn qua đường miệng của chế phẩm trong điều kiện được ăn, betahistin, hoặc muối được dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua thể hiện nồng độ huyết tương tối đa (Cmax) là từ 500 ng/ml đến 600 ng/ml được biểu hiện dưới dạng nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa axit 2-pyridylaxetic của nó. Theo phương án được ưu tiên hơn, sau khi dùng liều đơn qua đường miệng của chế phẩm trong điều kiện được ăn, betahistin, hoặc muối được dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua thể hiện nồng độ huyết tương tối đa (Cmax) là từ 530 ng/ml đến 570 ng/ml được biểu hiện dưới dạng nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa axit 2-pyridylaxetic của nó. Thuật ngữ "Cmax" để chỉ nồng độ tối đa của chất chuyển hóa của betahistin 2-PAA trong máu sau khi dùng liều đơn của chế phẩm trong điều kiện được ăn.

Theo một phương án, sau khi sử dụng liều đơn của chế phẩm trong điều kiện được ăn, betahistin, hoặc muối được dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua biểu hiện thời gian đạt đến nồng độ huyết tương tối đa (Tmax) là từ 5 giờ đến 7 giờ được biểu hiện dưới dạng nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa axit 2-pyridylaxetic (2-PAA) của nó. Theo phương án được ưu tiên, sau khi dùng liều đơn qua đường miệng của chế phẩm trong điều kiện được ăn, betahistin, hoặc muối được dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua thể hiện thời gian đạt đến nồng độ huyết tương tối đa (Tmax) là từ 5 giờ đến 6 giờ được biểu hiện dưới dạng nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa axit 2-pyridylaxetic của nó. Theo phương án đặc biệt ưu tiên, sau khi dùng liều đơn qua đường miệng của chế phẩm trong điều kiện được ăn, betahistin, hoặc muối được dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua thể hiện thời gian đạt đến nồng độ huyết tương tối đa (Tmax) là từ 5,2 giờ đến 5,6 giờ được biểu hiện dưới dạng nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa axit 2-pyridylaxetic của nó. Thuật ngữ "Tmax" để chỉ thời gian tính bằng giờ khi Cmax đạt được sau khi dùng liều đơn qua đường miệng của chế phẩm theo sáng chế trong điều kiện được ăn.

Theo một phương án, sau khi dùng liều đơn qua đường miệng của chế phẩm trong điều kiện được ăn, betahistin, hoặc muối được dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua thể hiện diện tích dưới đường cong thời gian/nồng độ huyết tương từ thời gian 0 đến 24 giờ (AUC (0-24)) là từ 5000 ng.giờ/ml đến 10000

ng.giờ/ml được biểu hiện dưới dạng nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa axit 2-pyridylaxetic của nó. Theo phương án được ưu tiên, sau khi dùng liều đơn qua đường miệng của chế phẩm trong điều kiện được ăn, betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua thể hiện diện tích dưới đường cong thời gian/nồng độ huyết tương từ thời gian 0 đến 24 giờ (AUC (0-24)) là từ 6000 ng.giờ/ml đến 8000 ng.giờ/ml được biểu hiện dưới dạng nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa axit 2-pyridylaxetic của nó. Theo phương án được ưu tiên hơn, sau khi dùng liều đơn qua đường miệng của chế phẩm trong điều kiện được ăn, betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua thể hiện diện tích dưới đường cong thời gian/nồng độ huyết tương từ thời gian 0 đến 24 giờ (AUC (0-24)) là từ 6500 ng.giờ/ml đến 7500 ng.giờ/ml được biểu hiện dưới dạng nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa axit 2-pyridylaxetic của nó. Thuật ngữ "AUC" dùng để chỉ diện tích dưới đường cong thời gian/nồng độ huyết tương sau khi dùng liều đơn qua đường miệng của chế phẩm theo sáng chế.  $AUC_0-\infty$  để chỉ diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương so với thời gian từ thời gian 0 đến vô tận và  $AUC_{0-t}$  để chỉ diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương so với thời gian từ thời gian 0 đến thời gian t.

Theo một phương án, sau khi dùng liều đơn qua đường miệng của chế phẩm trong điều kiện được ăn, betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua thể hiện thời gian bán hủy ( $T_{1/2}$ ) từ 8 giờ đến 10 giờ được biểu hiện dưới dạng nồng độ của chất chuyển hóa axit 2-pyridylaxetic của nó. Theo phương án được ưu tiên, sau khi dùng liều đơn qua đường miệng của chế phẩm trong điều kiện được ăn, betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua thể hiện thời gian bán hủy ( $T_{1/2}$ ) từ 8,5 giờ đến 9,5 giờ được biểu hiện dưới dạng nồng độ của chất chuyển hóa axit 2-pyridylaxetic của nó. Thuật ngữ "thời gian bán hủy ( $T_{1/2}$ )" để chỉ thời gian cần để chất chuyển hóa của betahistin axit 2-pyridylaxetic (2-PAA) bị mất một nửa hoạt tính dược lý của nó.

Các giá trị của các tham số dược động học sau liều đơn duy nhất của chế phẩm theo sáng chế như được đề cập trên đây (tức là  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ) cũng như các tham số dược động học mô phỏng sau phác đồ phức tạp của liều đơn duy nhất của chế phẩm theo sáng chế ở trạng thái ổn định (xem các giá trị của  $AUC_{0-\tau,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ , và  $C_{min,ss}$  trong Ví dụ 5) chỉ ra rằng, khi được sử dụng dưới dạng liều đơn hoặc

đa liều (trạng thái ổn định) trong điều kiện được ăn, việc sử dụng một lần mỗi ngày của chế phẩm dạng rắn qua đường miệng theo sáng chế thể hiện nồng độ máu tối đa ( $C_{min}$ ) thấp hơn và nồng độ máu tối thiểu ( $C_{max}$ ) cao hơn của chất chuyển hóa của betahistin 2-PAA như được so sánh với việc sử dụng hai lần mỗi ngày của chế phẩm giải phóng tức thì dạng rắn dùng qua đường miệng. Như vậy, chế độ dược động học tương tự (ví dụ ở  $C_{max}$  và  $C_{min}$ ) sẽ được kỳ vọng cho nồng độ máu của thuốc gốc betahistin, mà thể hiện khoảng 1% độ sinh khả dụng tuyệt đối. Ngoài ra, giá trị của AUC, mà là tổng tiếp xúc với thuốc được biểu lộ sau khi dùng một lần mỗi ngày chế phẩm theo sáng chế, là tương đương về mặt sinh học với tổng tiếp xúc với thuốc thu được sau khi sử dụng hai lần mỗi ngày chế phẩm giải phóng tức thì. Như vậy, chế phẩm theo sáng chế có thể được coi là tương đương với sử dụng hai lần mỗi ngày của chế phẩm giải phóng tức thì theo Cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu (EMA) “Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms” (xem EMA/CPMP/EWP/280/96Corr1). Khoảng tin cậy 90% đối với tỷ lệ của các tham số dược động học của chế phẩm theo sáng chế và chế phẩm so sánh nằm ngoài phạm vi của sáng chế được chứa bên trong khoảng chấp nhận được là 80,00-125,00% theo EMA “Guideline on the investigation of bioequivalence” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr, 2010).

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó tá dược hoặc chất mang dược dụng bao gồm một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước. Thuật ngữ “chất tạo thành chất nền ưa nước” dùng để chỉ tá dược hoặc chất mang dược dụng mà tạo thành dạng gel khi tiếp xúc với nước, và do đó, hoạt động dưới dạng polyme kiểm soát tốc độ phân tán ưa nước.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước là ở lượng từ 20% đến 85% khối lượng đối với tổng khối lượng của chế phẩm. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước là ở lượng từ 35% đến 65% khối lượng đối với tổng khối lượng của chế phẩm. Theo phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước là ở lượng từ 40% đến 60%, tốt hơn là từ 45% đến 55%, và tốt hơn nữa là từ 50% đến 55%, theo khối lượng đối với tổng khối lượng của chế phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó tá dược hoặc chất mang dược dụng bao gồm một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước được chọn từ nhóm bao gồm các dẫn xuất của xenluloza, các polysacarit không phải xenluloza; polyvinylpyrrolidon; polyvinylaxetat; rượu polyvinylic; axit polyacrylic; axit hyaluronic, muối của axit hyaluronic; polyetylen oxit; và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó tá dược hoặc chất mang dược dụng bao gồm một hoặc nhiều dẫn xuất của xenluloza là xenluloza ete được chọn từ nhóm bao gồm metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó chất tạo thành chất nền ưa nước này bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó chất tạo thành chất nền ưa nước này bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza có hàm lượng gốc methoxy từ 15% đến 30% khối lượng của khối lượng hydroxypropylemetylxenluloza; tốt hơn là từ 19% đến 24% khối lượng của khối lượng hydroxypropylemetylxenluloza. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó chất tạo thành chất nền ưa nước này bao gồm hydroxypropylmetylxenluloza có hàm lượng gốc hydroxypropyl từ 5% đến 15% khối lượng của khối lượng hydroxypropylemetylxenluloza; tốt hơn là từ 7% đến 12% khối lượng của khối lượng hydroxypropylemetylxenluloza. Phép đo hàm lượng gốc methoxy và gốc hydroxypropyl có thể được thực hiện theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo phương án cụ thể, chất tạo thành chất nền ưa nước này là hydroxypropyl metylxenluloza K100M.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó chất tạo thành chất nền ưa nước này bao gồm hydroxypropylmetylxenluloza có độ nhớt biểu kiến từ 65000 mPa·s đến 150000 mPa·s; tốt hơn là từ 75000 mPa·s đến 140000 mPa·s. Thuật ngữ “độ nhớt biểu kiến” dùng để chỉ sự kháng trượt của chất lỏng, còn gọi là độ nhớt động hoặc độ nhớt trượt và được định nghĩa về mặt toán học là thương của ứng suất so với tốc độ trượt. Phép đo độ nhớt biểu kiến có thể được thực hiện theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Thường là, độ nhớt này được đo bằng cách sử dụng thiết bị như nhớt kế quay hoặc lưu tốc kế mà đo mômen quay được dùng trên

trục trong sự tiếp xúc với mẫu khi nó được quay tại vận tốc góc được kiểm soát chính xác. Việc chuyển đổi mômen quay và vận tốc thành ứng suất và tốc độ trượt lần lượt đơn giản bằng cách nhân với hằng số hiệu chuẩn. Trong sáng chế, phương pháp đo độ nhớt được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch chứa 2% khối lượng hydroxypropylmetylxenluloza trong nước tại 20°C bằng cách sử dụng lưu tốc kế dụng cụ TA được làm khít với hệ thống đo đĩa hình nón và sử dụng chu kỳ tăng liên tiếp tốc độ trượt từ 0 đến 150 s<sup>-1</sup> và sau đó giảm từ 150 xuống 0 s<sup>-1</sup>.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó chất tạo thành chất nền ưa nước bao gồm một hoặc nhiều polysacarit không phải xenluloza được chọn từ nhóm bao gồm carrageenan; amyloza sulfat; xylan sulfat; galactomannan; gôm guar; gôm carob; gôm arabic; gôm sterculia; thạch; axit alginic, muối của axit alginic; và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó chất tạo thành chất nền ưa nước bao gồm carrageenan; tốt hơn là carrageenan được chọn từ nhóm bao gồm lambda-carrageenan, iota carrageenan, kappa-carrageenan và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước là lambda-carrageenan. Cụ thể, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước là lambda-carrageenan viscarin PH 209.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế bao gồm hai hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước. Theo phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế bao gồm hai chất tạo thành chất nền ưa nước. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước bao gồm hỗn hợp của hydroxypropylmetylxenluloza và carrageenan.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó chất tạo thành chất nền ưa nước bao gồm hỗn hợp của hydroxypropylmetylxenluloza và carrageenan trong đó tỷ lệ khối lượng giữa hydroxypropylmetylxenluloza và carrageenan là từ 3:1 đến 12:1; tốt hơn là từ 5:1 đến 11:1; tốt hơn nữa là từ 6:1 đến 10:1. Theo phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó chất tạo thành chất nền ưa nước bao gồm hỗn hợp của hydroxypropylmetylxenluloza và carrageenan trong đó tỷ lệ khối lượng giữa hydroxypropylmetylxenluloza và



carrageenan là 9:1.

Các chế phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng. Thuật ngữ “tá dược hoặc chất mang dược dụng” dùng để chỉ các tá dược hoặc chất mang thích hợp để sử dụng trong công nghệ dược để bào chế chế phẩm sử dụng trong y học.

Các chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng bất kỳ mà bao gồm dạng liều đơn vị đơn liều bất kỳ và dạng liều đơn vị đa liều bất kỳ. Thuật ngữ “đơn vị đơn liều” bao hàm một thực thể như viên nén đơn, hạt đơn, và viên nhỏ đơn. Thuật ngữ “dạng liều đơn vị đơn liều” xác định dạng liều mà chỉ gồm một đơn vị chứa lượng hữu hiệu của betahistin. Thuật ngữ “dạng liều đơn vị đa liều” xác định dạng liều mà gồm nhiều hơn một đơn vị chứa lượng hữu hiệu của betahistin. Thường là, dạng liều đơn vị đa liều dựa vào các đơn vị con như hạt, viên nhỏ hoặc viên nén nhỏ. Chúng thường được phân phối ở dạng viên nang gelatin cứng hoặc được chuyển đổi thành viên nén. Do đó, cũng là bộ phận của sáng chế, dạng liều đơn vị mà chứa chế phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, dạng liều đơn vị mà chứa chế phẩm theo sáng chế là dạng liều đơn vị đơn liều. Theo một phương án, dạng liều đơn vị mà chứa chế phẩm theo sáng chế là dạng liều đơn vị đa liều.

Các tá dược và/hoặc chất mang thích hợp, và các lượng của chúng, có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật theo loại chế phẩm được bào chế.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa: lượng betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua; từ 20 đến 85% khối lượng của một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước như được xác định trên đây; từ 20 đến 40% khối lượng của một hoặc nhiều chất pha loãng; từ 0,1 đến 15% khối lượng của một hoặc nhiều chất ổn định; tùy ý từ 0,1 đến 15% khối lượng của một hoặc nhiều chất gắn kết; tùy ý từ 0,1 đến 10% khối lượng của một hoặc nhiều chất gây trượt; và tùy ý từ 0,1 đến 10% khối lượng của một hoặc nhiều chất bôi trơn; tổng các thành phần là 100% khối lượng.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa: lượng betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua; từ 35 đến 65%, tốt hơn là từ 40 đến 60%, tốt hơn nữa là từ 45 đến 55%, thậm chí tốt hơn nữa là

từ 50 đến 55%, theo khối lượng của một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước như được xác định trên đây; từ 25 đến 35%, tốt hơn là từ 28 đến 30%, theo khối lượng của một hoặc nhiều chất pha loãng; tùy ý, từ 0,5 đến 5%, tốt hơn là từ 1 đến 2%, theo khối lượng của một hoặc nhiều chất gắn kết; tốt hơn là từ 1 đến 10%, tốt hơn nữa là từ 5 đến 7%, theo khối lượng của một hoặc nhiều chất ổn định; tùy ý từ 0,5 đến 5%, tốt hơn là từ 1 đến 3%, theo khối lượng của một hoặc nhiều chất gây trượt; và tùy ý từ 0,5 đến 5%, tốt hơn là từ 1 đến 3%, theo khối lượng của một hoặc nhiều chất bôi trơn; tổng của các thành phần là 100% khối lượng.

Thuật ngữ "chất độn" và "chất pha loãng" có cùng ý nghĩa và được sử dụng thay thế nhau. Chúng dùng để chỉ tá dược hoặc chất mang (nguyên liệu) được dùng mà làm phòng kích thước của chế phẩm, làm cho nó thực tế để sản xuất và thuận tiện cho người dùng sử dụng. Các nguyên liệu thường được sử dụng làm chất độn bao gồm canxi cacbonat, canxi phosphat, canxi phosphat dibazơ, canxi sulfat tribazơ, canxi carboxymetyl xenluloza, xenluloza, các sản phẩm xenluloza như xenluloza vi tinh thể và muối của nó, dẫn xuất của dextrin, dextrin, dextroza, fructoza, lactitol, lactoza, tinh bột hoặc tinh bột được cải biến, magie cacbonat, magie oxit, maltitol, maltodextrin, maltoza, mannitol, sorbitol, tinh bột, sucroza, đường, xylitol, erythritol và hỗn hợp của nó. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó tá dược hoặc chất mang được dùng bao gồm một hoặc nhiều chất độn; tốt hơn là bao gồm xenluloza vi tinh thể. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó tá dược hoặc chất mang được dùng bao gồm một hoặc nhiều chất độn, tốt hơn là xenluloza vi tinh thể, ở lượng từ 20 đến 40%, tốt hơn là từ 25 đến 35%, tốt hơn nữa là từ 28 đến 30%, theo khối lượng của chế phẩm.

Thuật ngữ "chất ổn định" để chỉ chất bất kỳ mà làm chậm hoặc kìm hãm sự phân hủy hoặc thay đổi của hoạt chất. Ví dụ về chất ổn định thích hợp cho sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axit alpha-hydroxyl carboxylic như axit lactic, axit tartaric hoặc axit xitric. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó tá dược hoặc chất mang được dùng bao gồm một hoặc nhiều chất ổn định; tốt hơn là bao gồm axit xitric. Chế phẩm theo sáng chế mà chứa axit xitric làm chất ổn định là đặc biệt có lợi, vì chúng thể hiện độ ổn định cao hơn. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó tá dược hoặc chất mang được dùng bao gồm

một hoặc nhiều chất ổn định ở lượng từ 0,1 đến 15%, tốt hơn là từ 1 đến 10%, tốt hơn nữa là từ 5 đến 7%, theo khối lượng của chế phẩm.

Thuật ngữ “chất gắn kết” dùng để chỉ hợp chất được dụng bất kỳ có các tính chất liên kết. Các nguyên liệu thường được sử dụng làm chất gắn kết bao gồm povidon như polyvinylpyrrolidon K30, các polyme metylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, L-hydroxypropyl xenluloza (được thể thấp), hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC), natri carboxymetyl xenluloza, carboxymetylen, carboxymetylhydroxyetyl xenluloza và các dẫn xuất của xenluloza khác, tinh bột hoặc các tinh bột được cải biến và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó tá dược hoặc chất mang được dụng bao gồm một hoặc nhiều chất gắn kết; tốt hơn là bao gồm polyvinylpyrrolidon, ví dụ polyvinylpyrrolidon K30. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó tá dược hoặc chất mang được dụng bao gồm một hoặc nhiều chất gắn kết ở lượng từ 0,1 đến 15%, tốt hơn là từ 0,5 đến 5%, tốt hơn nữa là từ 1 đến 2%, theo khối lượng của chế phẩm.

Thuật ngữ “chất gây trượt” dùng để chỉ chất mà cải thiện đặc tính chảy của các hỗn hợp bột ở trạng thái khô. Các nguyên liệu thường được sử dụng làm chất gây trượt bao gồm magie stearat, silic dioxit dạng keo hoặc đá tal. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó tá dược hoặc chất mang được dụng bao gồm một hoặc nhiều chất gây trượt; tốt hơn là bao gồm silic dioxit dạng keo. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó tá dược hoặc chất mang được dụng bao gồm một hoặc nhiều chất gây trượt ở lượng từ 0,1 đến 10%, tốt hơn là từ 0,5 đến 5%, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3%, theo khối lượng của chế phẩm.

Thuật ngữ "chất bôi trơn" dùng để chỉ chất mà ngăn ngừa các thành phần chế phẩm khỏi vón cục với nhau và khỏi dính vào máy dập viên hoặc máy nhồi viên nang và cải thiện độ lưu động của hỗn hợp chế phẩm. Các nguyên liệu thường được sử dụng làm chất bôi trơn bao gồm natri oleat, natri stearat, natri benzoat, natri stearat, natri clorua, axit stearic, natri stearyl fumarat, canxi stearat, magie stearat, magie lauryl sulfat, natri stearyl fumarat, các este sucroza hoặc axit béo, kẽm, polyetylen glycol, đá tal và hỗn hợp của chúng. Sự có mặt của chất bôi trơn được đặc biệt ưu tiên khi chế phẩm này là viên nén để cải thiện quy trình tạo viên nén.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó tá dược hoặc chất mang dược dụng bao gồm một hoặc nhiều chất bôi trơn; tốt hơn là bao gồm hỗn hợp của natri stearyl fumarat và đá tal, tốt hơn là ở tỷ lệ 1:1. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm trong đó tá dược hoặc chất mang dược dụng bao gồm một hoặc nhiều chất bôi trơn ở lượng từ 0,1 đến 10%, tốt hơn là từ 0,5 đến 5%, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3%, theo khối lượng của chế phẩm.

Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các thành phần khác, như chất tạo màu, chất gây rã, và các thành phần khác đã biết trong tình trạng kỹ thuật để sử dụng trong cơ dạng rắn dùng đường miệng.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa: lượng betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua; từ 20 đến 85% khối lượng của hỗn hợp chứa hydroxypropylmetylxenluloza và carrageenan như được xác định trên đây, tốt hơn là ở tỷ lệ khối lượng là từ 3:1 đến 12:1; từ 20 đến 40% khối lượng xenluloza vi tinh thể; từ 0,1 đến 15% khối lượng axit xitric; tùy ý, từ 0,1 đến 15% khối lượng của một hoặc nhiều polyvinylpyrrolidon; tùy ý từ 0,1 đến 10% khối lượng của silic dioxit dạng keo, tốt hơn là ở tỷ lệ khối lượng là từ 1:2 đến 2:1; và tùy ý từ 0,1 đến 10% khối lượng của hỗn hợp chứa natri stearyl fumarat và đá tal như được xác định trên đây, tốt hơn là ở tỷ lệ khối lượng là 1:1; tổng các thành phần là 100% khối lượng.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa: lượng betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua; từ 35 đến 65%, tốt hơn nữa là từ 40 đến 60%, tốt hơn nữa là từ 45 đến 55%, thậm chí tốt hơn nữa là từ 50 đến 55% khối lượng của hỗn hợp chứa hydroxypropylmetylxenluloza và carrageenan như được xác định trên đây, tốt hơn là ở tỷ lệ khối lượng là từ 3:1 đến 12:1; tốt hơn là từ 5:1 đến 11:1; tốt hơn nữa là từ 6:1 đến 10:1, và thậm chí tốt hơn nữa là 9:1; từ 25 đến 35%, tốt hơn nữa là từ 28 đến 30%, theo khối lượng của xenluloza vi tinh thể; tùy ý, từ 0,5 đến 5%, tốt hơn là từ 1 đến 3% khối lượng polyvinylpyrrolidon; từ 1 đến 10%, tốt hơn là từ 5 đến 7% khối lượng axit xitric; tùy ý từ 0,5 đến 5%, tốt hơn là từ 1 đến 3% khối lượng silic dioxit dạng keo; và tùy ý từ 0,5 đến 5%, tốt hơn là từ 1 đến 3% khối lượng hỗn hợp của natri stearyl fumarat và đá tal như được xác định trên đây, tốt hơn là ở tỷ lệ khối lượng 1:1; trong đó tổng các thành phần là 100% khối

lượng.

Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm theo sáng chế chứa: 48 mg betahistin dihydroclorua; từ 50 đến 55% khối lượng của hỗn hợp chứa hydroxypropylmetylxenluloza và carrageenan ở tỷ lệ khối lượng 9:1; từ 28 đến 30%, theo khối lượng của xenluloza vi tinh thể; từ 1 đến 2% khối lượng của polyvinylpyrrolidon; từ 5 đến 7% khối lượng của axit xitric; từ 1 đến 3% khối lượng của silic dioxit dạng keo; và từ 1 đến 3% khối lượng của hỗn hợp chứa natri stearyl fumarat và đá tal ở tỷ lệ khối lượng 1:1; trong đó tổng của các thành phần là 100% khối lượng.

Khía cạnh khác của sáng chế là quy trình bào chế các chế phẩm theo sáng chế như được xác định trên đây. Các chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Phương pháp và các điều kiện thích hợp có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật theo loại chế phẩm được bào chế.

Theo một phương án, chế phẩm này là ở dạng viên nén. Theo một phương án, quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế ở dạng viên nén như được xác định trên đây bao gồm viên nén dạng hạt ướt. Quy trình sản xuất chế phẩm này bao gồm phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật mà bao gồm bước tạo hạt ướt. Theo một phương án, quy trình bào chế chế phẩm như được xác định trên đây bao gồm bước: (a) điều chế dung dịch chứa betahistin hoặc muối dược dụng của nó trong dung môi phân cực được chọn từ nhóm  $(C_1-C_4)$ alkyl-CO- $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_1-C_4)$ alkyl-COO- $(C_1-C_4)$ alkyl, nước và hỗn hợp của chúng; (b) sàng và trộn một hoặc nhiều chất pha loãng, một hoặc nhiều chất ổn định và tùy ý một hoặc nhiều chất gắn kết để thu được hỗn hợp; (c) tạo hạt hỗn hợp của bước (b) bằng cách bổ sung dung dịch của bước (a) để thu được hạt ướt; (d) sấy khô các hạt ướt thu được trong bước (c) để thu được các hạt khô; (e) trộn các hạt khô thu được trong bước (d) với một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước để thu được hỗn hợp; (f) tùy ý, trộn hỗn hợp thu được trong bước (e) với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được chọn từ nhóm bao gồm chất gây trượt và chất bôi trơn để thu được hỗn hợp; (g) ép hỗn hợp thu được trong bước (f) để tạo thành các viên nén, và (h) tùy ý, phủ viên nén thu được trong bước (g). Quy trình này có lợi vì cho phép bào chế chế phẩm ổn định chứa lượng betahistin, hoặc muối dược dụng

của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua, cùng với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng mà có đặc tính hòa tan được nhắm đích. Cụ thể, quy trình này bao gồm bước tạo hạt ẩm mà cho phép bào chế các hạt hợp chất trung gian chứa hoạt chất betahistin cùng với một hoặc nhiều chất pha loãng, một hoặc nhiều chất ổn định và tùy ý một hoặc nhiều chất gắn kết. Bước quy trình này tăng cường độ ổn định của hoạt chất và tránh sự hấp thụ hoặc sự hút ẩm hoặc các phân tử nước từ không khí. Quy trình này đặc biệt có lợi trong trường hợp này, vì betahistin, đặc biệt là betahistin dihydroclorua, là hoạt chất hòa tan trong nước và hút ẩm cao.

Theo một phương án, bước (a) của quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế được thực hiện tại nhiệt độ phòng. Theo một phương án, bước (a) của quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế được thực hiện trong máy tạo hạt trộn nhanh.

Theo một phương án, bước (b) của quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế được thực hiện tại nhiệt độ phòng. Theo một phương án, bước (a) của quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế được thực hiện trong máy tạo hạt trộn nhanh.

Theo một phương án, bước (c) của quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế được thực hiện tại nhiệt độ phòng, tốt hơn là tại nhiệt độ phòng từ 20°C đến 25°C. Theo một phương án, bước (c) của quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế được thực hiện trong thiết bị trộn tạo hạt bất kỳ; tốt hơn là trong máy tạo hạt trộn nhanh.

Theo một phương án, bước (d) của quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế được thực hiện tại nhiệt độ phòng từ 45°C đến 70°C; tốt hơn là từ 50°C đến 60°C. Theo một phương án, bước (d) của quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế được thực hiện tới khi hàm lượng nước (LOD) bằng hoặc nhỏ hơn 2% khối lượng.

Theo một phương án, các bước (e) và (f) của quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế được thực hiện tại nhiệt độ phòng, tốt hơn là được thực hiện tại nhiệt độ phòng từ 20°C đến 25°C.

Theo một phương án, bước ép (g) của quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị máy ép. Theo một phương án, bước ép (g) của quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế được thực hiện tại lực ép là từ 150N đến 220 N; cụ thể là tại 180 N để thu được viên nén có khối lượng khoảng từ 700 đến 900 mg, tốt hơn là có khối lượng khoảng từ 750 đến 800 mg, tốt hơn nữa là có khối lượng khoảng 785 mg.

Tất cả các phương án được bộc lộ trên đây đối với chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ theo sáng chế cũng áp dụng quy trình bào chế này.

Theo một phương án, chế phẩm này là ở dạng viên nang gelatin cứng. Theo một phương án, quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong tình trạng kỹ thuật để bào chế viên nang gelatin cứng. Thông thường, quy trình này bao gồm bước trộn betahistin, hoặc lượng có hiệu quả dược lý, với tá dược hoặc chất mang dược dụng thích hợp sau đó nhồi viên nang gelatin cứng thủ công, hoặc bằng cách sử dụng các máy bán tự động hoặc tự động.

Theo một phương án, chế phẩm này là ở dạng viên nhỏ. Theo một phương án, quy trình bào chế chế phẩm theo sáng chế có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật để bào chế viên nhỏ. Thông thường, các viên nhỏ có thể được bào chế bằng quy trình ép đùn tạo viên hoặc bằng cách tạo lớp lõi trong.

Chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ này có thể được xác định bằng quy trình bào chế nó như được xác định trên đây và do đó, chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ theo sáng chế có thể thu được bằng quy trình theo sáng chế được coi là bộ phận của sáng chế. Đối với các mục đích của sáng chế, sự thể hiện "có thể thu được", "thu được" và các sự thể hiện tương đương được sử dụng thay thế cho nhau, và trong trường hợp bất kỳ, sự thể hiện "có thể thu được" bao hàm cả sự biểu hiện "thu được".

Tất cả các phương án được bộc lộ trên đây về chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ theo sáng chế, cũng như quy trình bào chế chúng, cũng áp dụng cho chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ thu được bởi quy trình bào chế này.

Khía cạnh thứ ba của sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ theo sáng chế như được xác định trên đây để sử dụng làm thuốc. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ theo sáng chế như được xác định trên đây để sử dụng làm thuốc trong đó thuốc này được sử dụng một lần mỗi ngày.

Tất cả các phương án được bộc lộ trên đây về chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ theo sáng chế cũng áp dụng cho chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ được giới hạn bởi việc sử dụng nó.

Trong toàn bộ phần mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ, từ "bao gồm" và các biến thể của từ này, không nhằm để loại trừ các dấu hiệu kỹ thuật, các chất bổ trợ, các thành phần, hoặc các bước khác. Hơn nữa, từ "bao gồm" bao hàm cả trường hợp "gồm". Các mục đích, ưu điểm và dấu hiệu bổ sung của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật dựa vào sự thẩm định phần mô tả hoặc có thể được tiếp thu từ việc thực hành sáng chế. Các ví dụ và hình vẽ sau đây được cung cấp theo cách minh họa, và chúng không được nhằm để giới hạn sáng chế. Các dấu hiệu tham chiếu liên quan đến các hình vẽ và được đặt trong dấu ngoặc đơn trong phần yêu cầu bảo hộ, chỉ đơn thuần nhằm làm tăng tính dễ hiểu cho phần yêu cầu bảo hộ, và sẽ không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của phần yêu cầu bảo hộ. Hơn nữa, sáng chế bao hàm tất cả những sự kết hợp có khả năng của các phương án cụ thể và được ưu tiên được mô tả ở đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Những cân nhắc chung

Phân tử được đo được động học: chất chuyển hóa của betahistin 2-PAA: Theo như Tổng hợp của châu Âu về các đặc tính sản phẩm của viên nén betahistin dihydroclorua (viên nén Betaserc®) được sử dụng qua đường miệng, betahistin được hấp thụ dễ dàng và gần như hoàn toàn từ tất cả các phần của đường dạ dày-ruột. Sau khi hấp thụ, thuốc được chuyển hóa dễ dàng và gần như hoàn toàn thành axit 2-pyridylaxetic (2-PAA). Độ sinh khả dụng tuyệt đối của betahistin, được định liều dưới dạng viên nén giải phóng tức thì hoặc viên nén tan trong miệng, được ước tính là xung quanh 1% do sự chuyển hóa qua thứ nhất rất cao. Các mức betahistin huyết tương rất thấp. Do đó, phần lớn các phân tích dược động học này là dựa trên các phép đo 2-PAA trong huyết tương và nước tiểu, mà được coi là chỉ thị thay thế cho phân tích sinh học betahistin. Như vậy, đương lượng sinh học dựa trên chất chuyển hóa axit 2-pyridylaxetic (2-PAA) được coi là chấp nhận được bởi Cơ quan quản lý dược phẩm. Cũng vậy, được kỳ vọng là các phân tích dược động học dựa trên các mức huyết tương



của thuốc gốc sẵn có thấp sẽ tạo ra các kết quả đương lượng sinh học tương tự.

#### Ví dụ 1 - Chế phẩm

Các thành phần của ví dụ về chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế ở dạng viên nén được trình bày trong Bảng 1, trong đó các lượng của các thành phần được tính theo tỷ lệ phần trăm khối lượng:

Bảng 1

Tên	Chức năng	Ví dụ 1	
		Mg/viên nén	(% w/w)
Betahistin dihydroclorua	Hoạt chất	48	6,11
Vi tinh thể xenluloza	Chất pha loãng	230	29,30
Axit xitric khan	Chất ổn định	50	6,37
Polyvinylpyrrolidon K30	Chất liên kết	12	1,53
Hydroxypropylmetylxenluloza K100M premium CR	Chất tạo thành chất nền ưa nước	374	47,64
Lambda carrageenan <sup>(1)</sup>		40	5,10
Silic dioxit khan dạng keo	Chất gây trượt	15	1,91
Đá tal	Chất bôi trơn	8	1,02
Natri stearyl fumarat	Chất bôi trơn	8	1,02
	Tổng khối lượng	785	100

(1) Có bán sẵn dưới dạng viscarin PH 209

Chế phẩm theo sáng chế của Ví dụ 1 như được xác định trong Bảng 1 được thực hiện theo quy trình được bộc lộ dưới đây bằng cách sử dụng các lượng của các thành phần được xác định trong Bảng trên đây:

- (a) betahistin được hòa tan trong lượng nước tinh khiết đủ để hòa tan hoàn toàn betahistin có khuấy liên tục tới khi thu được dung dịch trong;
- (b) hỗn hợp của chất pha loãng, chất ổn định và chất gắn kết được khuấy và được rây qua sàng mắt 40 và được nạp trong máy tạo hạt trộn nhanh (rapid mixer granulator - RMG);
- (c) tạo hạt hỗn hợp thu được trong bước (b) bằng cách bổ sung dung dịch thu được trong bước (a). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 5 phút để thu được hạt ướt;
- (d) các hạt ướt thu được trong bước (c) được sấy khô trong máy sấy tại nhiệt độ  $55 \pm 10^\circ\text{C}$  tới khi hàm lượng nước (LOD - hàm lượng mất khi sấy) đạt đến 2,0%. Sau đó,

các hạt đã sấy được rây qua sàng mắt 40 và được trộn trong 5 phút tại 16 vòng/phút;

(e) hỗn hợp của chất tạo thành chất nền ưa nước được điều chế và được rây qua sàng mắt 40; và hỗn hợp này được bổ sung vào các hạt khô thu được trong bước (d) và được trộn trong máy trộn trong 20 phút tại 16 vòng/phút;

(f) hỗn hợp thu được trong bước (e) được bổ sung chất gây trượt và chất bôi trơn được rây trước đó qua sàng qua sàng mắt 40; và hỗn hợp tạo thành được trộn trong 5 phút tại 16 vòng/phút;

(g) hỗn hợp tạo thành thu được trong bước (f) được ép bằng cách sử dụng máy dập dạng lõm ovan 18x10mm để thu được viên nén có độ cứng từ 150 N đến 220 N.

Viên nén thu được thể hiện tổng hàm lượng tạp chất dưới 0,15%, như được đo bằng phương pháp HPLC.

Các điều kiện của phương pháp HPLC là như sau:

- Lưu lượng: 1,3 mL/phút
- Cột: C18 bazơ không đều (250 mm x 4,6 mm), 4  $\mu$ ; Nhà sản xuất: Chromatopak
- Kích thước lỗ rỗng của cột: 4  $\mu$
- Các pha: Pha động A: [(Đệm: Metanol: Axetonitril): (45:40:15)].

Pha động B: [(Đệm :Axetonitril): (45:55)].

- Bước sóng phát hiện: 260 nm
- Thể tích tiêm: 50  $\mu$ L
- Nhiệt độ cột: 25°C
- Gradient:

Thời gian (Phút)	Pha động A (% thể tích/thể tích)	Pha động B (% thể tích/thể tích)
0,0	100	0
6,0	100	0
48,0	0	100
53,0	0	100
54,0	100	0
70,0	100	0

## Ví dụ 2 - Thử nghiệm sự hòa tan

Đặc tính hòa tan của chế phẩm viên nén giải phóng kéo dài của Ví dụ 1 chứa 48 mg betahistin dihydroclorua được đo trong các điều kiện độ pH khác nhau.

Các điều kiện của bể hòa tan

- Tốc độ cánh khuấy: 100 vòng/phút
- Nhiệt độ môi trường hòa tan:  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Môi trường hòa tan: Các điều kiện A: 0,1N HCl

Các điều kiện B: độ pH 4,5 với đệm axetat

Các điều kiện C: độ pH 6,8 với đệm phosphat

- Thể tích lọ: 900 mL
- Thời điểm (giờ): 0,5, 1, 4, 8, 16, và 24.
- Số các đơn vị: 6

Phương pháp:

Đối với thiết bị hòa tan có 900mL môi trường hòa tan như được xác định trên đây cho mỗi lọ trong số sáu lọ thủy tinh và trong các điều kiện được đề cập trên đây, viên nén của mẫu thử nghiệm được bổ sung vào mỗi chụp bên dưới kiểu giỏ, cẩn thận để loại trừ bọt khí khỏi bề mặt của viên nén và ngay lập tức khởi động thiết bị.

Sau đó, tại mỗi thời điểm, 10 mL mẫu thử nghiệm từ mỗi lọ trong số sáu lọ thủy tinh được rút ra. Sau đó, 2 mL phần chia của mẫu thử nghiệm được chuyển từ mẫu thu thập vào ống thử nghiệm đơn, trong đó nó được trộn và được lọc qua thiết bị lọc 0,45 $\mu$  polyvinyliden florua (thiết bị lọc PVDF). Ngoài ra, thể tích rút tại mỗi thời điểm được thay thế bằng cách bổ sung lượng tương đương của môi trường hòa tan mới tại  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

Các điều kiện phân tích sắc ký

- Trang thiết bị: Sắc ký lỏng hiệu năng cao được trang bị dụng cụ lấy mẫu tự động, dụng cụ phát hiện UV và ngăn cột điều nhiệt gắn sẵn.
- Cột: Zorbax Eclipse XDB C18 (150 mm x 4,6 mm), 5  $\mu$ , Nhà sản xuất: Agilent hoặc tương đương

- Lưu lượng: 1,5 mL/phút
- Nhiệt độ cột: 35°C
- Thể tích tiêm: 10  $\mu$ L
- Bước sóng: 260 nm
- thời gian chạy 3,5 phút
- Thời gian lưu của betahistin: khoảng 2,7 phút

Pha động: trộn 600 thể tích của Đệm 1 và 400 thể tích của Axetonitril, được lọc qua thiết bị lọc Ni lông 0,45  $\mu$ , và được khử khí bằng khuấy siêu âm.

Đệm 1: hòa tan 4,6 g natri dihydro orthophosphat monohydrat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) trong 900 mL nước; bổ sung 0,66 g hexylamin và trộn. Sau đó, độ pH được điều chỉnh đến  $2,7 \pm 0,05$  bằng cách bổ sung 10 % thể tích/thể tích của axit orthophosphoric. Cuối cùng, tạo ra đến 1000 mL bằng nước và trộn; và bổ sung 2,7 g natri dodexyl sulfat bằng cách khuấy nhẹ tới khi hòa tan.

Chế phẩm gốc betahistin chuẩn tham chiếu nội bộ: Chuyển 33,3 mg betahistin dihydroclorua tiêu chuẩn thông dụng vào bình thót cổ có thể tích 50 mL; bổ sung 40 mL nước và khuấy siêu âm đến khi hòa tan. Cuối cùng, pha loãng đến thể tích bằng nước và trộn để có nồng độ cuối là 0,666 mg/mL .

Chế phẩm betahistin chuẩn nội bộ: Pha loãng 4,0 mL chế phẩm gốc betahistin chuẩn tham chiếu nội bộ đến 50 mL với môi trường hòa tan như được xác định trên đây và trộn tới khi có nồng độ cuối là 0,053 mg/mL.

#### Phương pháp

Sự phù hợp hệ thống: Làm cân bằng cột với pha động như được xác định trên đây tại điều kiện xác định trên đây tới đường cơ sở ổn định thu được. Tiêm sáu mũi tiêm lặp lại của chế phẩm chuẩn vào sắc ký lỏng và ghi sắc phổ. Đo sự đáp ứng đối với đỉnh betahistin.

Trong sắc phổ thu được với chế phẩm chuẩn:

- %Độ lệch chuẩn tương đối đối với diện tích đỉnh betahistin của sáu mũi tiêm lặp lại không nên lớn hơn 2,00.

- Các đĩa lý thuyết đối với đỉnh betahistin không nên nhỏ hơn 1000.

Hệ số tạo đuôi cho đỉnh betahistin nên nằm trong khoảng từ 0,80 và 2,00.

Quy trình: Tiêm riêng rẽ mỗi mũi tiêm đơn của môi trường hòa tan dưới dạng trống và mẫu thử nghiệm vào sắc ký lỏng và ghi sắc phổ. Đo sự đáp ứng đối với đỉnh betahistin. Tính lượng đã hòa tan của betahistin dihydroclorua ở tỷ lệ phần trăm của lượng ghi trên nhãn từ các diện tích đỉnh trung bình của chế phẩm chuẩn và diện tích đỉnh của mẫu thử nghiệm và phần trăm hiệu lực của tiêu chuẩn thông dụng được sử dụng.

Tính toán: % của betahistin dihydroclorua hòa tan

$$\frac{A_u}{A_s} \times \frac{W_1}{50} \times \frac{4}{50} \times \frac{900}{L.C.} \times P$$

Trong đó,

A<sub>u</sub> = Diện tích đỉnh do betahistin thu được với chế phẩm mẫu.

A<sub>s</sub> = Diện tích đỉnh trung bình do betahistin thu được với chế phẩm chuẩn.

W<sub>1</sub> = Khối lượng betahistin dihydroclorua tiêu chuẩn thông dụng được tính bằng mg.

L.C. = Lượng ghi trên nhãn của betahistin dihydroclorua theo mg/viên nén.

P = Hiệu lực của betahistin dihydroclorua tiêu chuẩn thông dụng theo phần trăm là cơ sở.

Tính hệ số hiệu chỉnh cho phần trăm mất được chất tại cuối mỗi thời điểm. Bổ sung hệ số hiệu chỉnh này vào giá trị của % được hòa tan thu được ở thời điểm thành công.

Rút thể tích X % hòa tan (% lượng ghi trên nhãn) tại mỗi thời điểm

Hệ số hiệu chỉnh: -----

Thể tích của môi trường hòa tan

Trong thời điểm 0,5 giờ: % hòa tan trong giờ thứ 0,5.

Trong thời điểm 1 giờ: Hệ số hiệu chỉnh của giờ thứ 0,5+ % hòa tan trong giờ thứ 1.

Trong thời điểm 4 giờ: Hệ số hiệu chỉnh của (giờ thứ 0,5+giờ thứ 1) + % hòa tan trong giờ thứ 4.

Trong thời điểm 8 giờ: Hệ số hiệu chỉnh của (giờ thứ 0,5+giờ thứ 1+giờ thứ 4) + % hòa tan trong giờ thứ 8.

Trong thời điểm 16 giờ: Hệ số hiệu chỉnh của (giờ thứ 0,5+giờ thứ 1+giờ thứ 4+giờ thứ 8)+% hòa tan trong giờ thứ 16.

Trong thời điểm 24 giờ: Hệ số hiệu chỉnh của (giờ thứ 0,5+giờ thứ 1+giờ thứ 4+giờ thứ 8+giờ thứ 16) + % hòa tan trong giờ thứ 24.

Kết quả

Phần trăm khối lượng của betahistin dihydroclorua được giải phóng từ chế phẩm của Ví dụ 1 theo sáng chế trải qua các điều kiện hòa tan khác nhau tại các thời

điểm từ 0,5 giờ đến 24 giờ; cũng như độ lệch chuẩn tương đối được trình bày trong Bảng 2:

Bảng 2

Môi trường	Các điều kiện A		Các điều kiện B		Các điều kiện C	
Thời điểm (giờ)	Sự giải phóng betahistin (%)	RSD (%)	Sự giải phóng betahistin (%)	RSD (%)	Sự giải phóng betahistin (%)	RSD (%)
0,5	19	1,35	18	2,75	18	0,55
1	27	1,14	25	2,73	25	0,79
2	39	1,31	37	2,32	37	0,73
4	56	1,14	53	3,03	54	0,58
6	69	1,21	66	2,62	66	0,52
8	77	1,22	74	2,47	75	0,77
10	84	1,28	81	2,39	82	0,82
12	89	1,32	85	2,49	88	0,86
16	95	1,44	91	2,81	95	0,96
20	98	1,56	95	2,67	98	1,39
24	100	1,7	98	2,56	102	1,39

Các kết quả đặc tính hòa tan trong Bảng 2 thể hiện là chế phẩm chứa betahistin dihydroclorua 48 mg theo sáng chế có đặc tính hòa tan đáp ứng yêu cầu bất kể độ pH nào. Nghĩa là lên đến 30% betahistin được hòa tan trong 1 giờ; từ 35% đến 45% betahistin được hòa tan trong 2 giờ; từ 46% đến 60% betahistin được hòa tan trong 4 giờ; từ 61% đến 80% betahistin được hòa tan trong 8 giờ; từ 81% đến 97% betahistin được hòa tan trong 16 giờ; và từ 98% đến 100% khối lượng betahistin được hòa tan trong 24 giờ.

Ngoài ra, đặc tính hòa tan đích được thể hiện trong Bảng 2 được duy trì thậm chí khi thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong sự có mặt của lên đến 40% etanol trong môi trường 0,1N HCl lên đến 2 giờ.

Do đó, các chế phẩm theo sáng chế là có lợi vì chúng thể hiện khả năng hòa tan độc lập với độ pH và chúng tránh được hiệu ứng giảm sút liều (thậm chí trong sự có mặt của etanol) tại những giờ đầu (trong khoảng từ 0 đến 2 giờ). Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế cũng cho phép kiểm soát sự giải phóng betahistin dihydroclorua ngay cả khi sự hòa tan của betahistin dihydroclorua đã bắt đầu sẵn (tức là trong khoảng từ 4

đến 16 giờ) mà không cần bổ sung các tầng hoặc lớp phủ giải phóng có kiểm soát bổ sung. Cũng có lợi ích vì chế phẩm theo sáng chế cho phép duy trì lượng có hiệu quả điều trị của betahistin trong 24 giờ và ngay cả tại khoảng thời gian kéo dài sau vài ngày (trạng thái ổn định đa liều) với liều dùng một lần mỗi ngày. Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế làm cải thiện khả năng dung nạp bằng cách giảm sự dao động giữa các nồng độ huyết tương đỉnh và đáy do sự giải phóng ở trạng thái ổn định của thuốc trong khoảng thời gian kéo dài.

### Ví dụ 3 - Thử nghiệm độ sinh khả dụng

Độ sinh khả dụng của chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế được nghiên cứu.

#### A. Thiết kế nghiên cứu

Thí nghiệm được tiến hành dưới dạng nghiên cứu sinh khả dụng so sánh, liều dùng qua đường miệng, giao nhau, hai thời điểm, hai công thức, ngẫu nhiên, cân bằng, nhãn mở ở các điều trị là người trưởng thành, khỏe mạnh, bình thường trong điều kiện được ăn

#### B. Các tình nguyện viên

Số lượng đáng kể các tình nguyện viên là người trưởng thành, khỏe mạnh được sàng lọc với sự chấp thuận của họ để chọn ra 16 đối tượng trong nghiên cứu, và mà còn tuân theo tiêu chí lựa chọn sau đây:

- Các điều trị là người trưởng thành, khỏe mạnh có độ tuổi từ 18 đến 45 tuổi (bao gồm cả tuổi 18 và 45).
- Có Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index - BMI) nằm trong khoảng từ 18,5 đến 30,0 (bao gồm cả giá trị 18,5 và 30), được tính là khối lượng theo kg/chiều cao theo m<sup>2</sup>.
- Không có các bệnh đáng kể hoặc các phát hiện bất thường đáng kể về mặt lâm sàng trong quá trình sàng lọc, tiền sử y khoa, thí nghiệm lâm sàng, các đánh giá phòng thí nghiệm, các kết quả 12 đạo trình nhĩ tim (12 lead ECG), và X quang ngực (hình ảnh sau-trước).
- Có khả năng hiểu và tuân theo quy trình nghiên cứu, theo ý kiến của Nhà nghiên cứu.
- Tình nguyện viên là người không hút thuốc và không uống rượu.

- Có khả năng viết bản cam kết tình nguyện thông báo chấp thuận tham gia nghiên cứu.
- Trong trường hợp đối tượng là nữ giới:
  - Đã triệt sản ít nhất 6 tháng trước khi tham gia vào nghiên cứu; hoặc
  - Nếu có khả năng mang thai sẽ bằng lòng sử dụng phương pháp tránh thai kép hoặc dụng cụ tránh thai thích hợp và hiệu quả trong suốt quá trình nghiên cứu, và
  - Xét nghiệm mang thai huyết thanh phải âm tính.

### C. Mẫu

Các mẫu được sử dụng trong thử nghiệm độ sinh khả dụng là như sau:

- a) Mẫu thử nghiệm: Chế phẩm giải phóng kéo dài của Ví dụ 1 ở dạng viên nén được bao gói bên trong gói nhôm-Nhôm chứa 48mg betahistin dihydroclorua; và
- b) Thử nghiệm đối chứng: Betaserc® 24 mg ở dạng viên nén.

### D. Phương pháp thử nghiệm

Các mẫu thử nghiệm và đối chứng được sử dụng cho các đối tượng ở tư thế ngồi với  $240 \pm 02$  mL nước uống tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Viên nén cần được nuốt phải nguyên vẹn mà không nhai hoặc nghiền nát.

Đối với mẫu thử nghiệm:

Sau khi nhịn đói qua đêm ít nhất 10 giờ, các đối tượng được phục vụ bữa sáng chay hàm lượng calo cao chất béo cao tiêu chuẩn, mà họ được yêu cầu ăn trong vòng 30 phút. Mẫu thử nghiệm là được sử dụng một lần tại 30 phút sau khi được phục vụ bữa sáng chay calo cao chất béo cao tiêu chuẩn.

Đối với mẫu đối chứng:

Sau khi nhịn đói qua đêm ít nhất 10 giờ, các đối tượng được phục vụ bữa sáng chay hàm lượng calo cao chất béo cao tiêu chuẩn, mà họ được yêu cầu ăn trong vòng 30 phút. Liều thứ nhất của sản phẩm mẫu đối chứng được sử dụng tại 30 phút sau khi được phục vụ bữa sáng chay hàm lượng calo cao chất béo cao tiêu chuẩn. Ngoài ra, bữa sáng chay hàm lượng calo cao chất béo cao tiêu chuẩn nữa được phục vụ tại 11,5 giờ sau khi dùng liều thứ nhất, mà họ được yêu cầu ăn trong vòng 30 phút. Liều thứ hai được sử dụng tại 12,00 giờ (khoảng thời gian giữa hai liều liên tiếp là  $12 \text{ giờ} \pm 5$



phút).

#### Lấy mẫu

Tại thời gian ban đầu và tại mỗi giờ (tức là mỗi thời điểm) sau khi sử dụng, máu được thu thập.

Các mẫu máu được thu thập qua ống thông tĩnh mạch (Venflon) được đặt ven cẳng tay của đối tượng. Ống thông tĩnh mạch được giữ tại chỗ lâu nhất có thể bằng cách tiêm 0,5 mL dung dịch nước muối sinh lý để ngăn ống thông khỏi bị tắc để thu thập tất cả các mẫu máu trong quá trình giữ.

Các mẫu máu được ly tâm tại 3000· 100 rcf trong 5 phút dưới 10°C để tách huyết tương. Huyết tương đã tách được chuyển vào ống polypropylen được dán nhãn trước và được bảo quản thẳng đứng trong hộp chứa đá khô hoặc trong tủ đông tại nhiệt độ  $-65 \pm 10$  °C để bảo quản tạm thời như được yêu cầu.

Cuối cùng các mẫu này được chuyển bằng cách giữa chúng trong đá khô và được bảo quản trong tủ đông phân tích sinh học tại  $-65 \pm 10$  °C tới khi hoàn thành phân tích

#### Những sự xác định

Phương pháp bao gồm đo nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa của betahistin axit 2-pyridylaxetic (2-PAA) trong 24 giờ tại các thời điểm đã định trước.

Nồng độ huyết tương trung bình của chất chuyển hóa axit 2-pyridylaxetic được xác định.

Các giá trị của nồng độ axit 2-pyridylaxetic sau khi dùng một lần mỗi ngày của mẫu thử nghiệm theo sáng chế và sau khi dùng hai lần mỗi ngày của mẫu đối chứng được tổng hợp trong Bảng 3. Ngoài ra, đặc tính nồng độ huyết tương-thời gian sau khi sử dụng hai lần mỗi ngày của mẫu thử nghiệm được trình bày trong Hình 1.

Bảng 3

Thời điểm (giờ)	Nồng độ huyết tương của axit 2-pyridylaxetic sau khi dùng một lần mỗi ngày chế phẩm theo sáng chế (ng/mL)	Thời điểm (giờ)	Nồng độ huyết tương trung bình của axit 2-pyridylaxetic sau khi dùng hai lần mỗi ngày betaserc (ng/mL)
1	0	0	0
2	18,603	0,25	33,658
3	102,149	0,5	163,894
4	245,141	0,75	279,357
5	365,008	1	389,983
6	418,641	1,25	484,561
7	430,711	1,5	520,104
8	467,489	1,75	535,899
9	472,716	2	541,278
10	497,257	2,5	512,795
11	521,026	3	474,648
12	555,301	4	405,296
13	531,893	6	280,773
14	535,699	8	187,779
15	500,475	10	122,531
16	450,886	12	85,617
17	403,466	12,25	87,553
18	360,009	12,5	125,143
19	317,407	12,75	207,204
20	299,445	13	285,08
21	284,528	13,25	348,117
22	275,104	13,5	372,977
23	229,401	13,75	412,126
24	204,423	14	436,498
		14,5	504,953
		15	528,722
		16	490,048
		18	408,271
		20	330,138

Hơn nữa, các tham số dược động học chính được thể hiện sau khi dùng một lần mỗi ngày của chế phẩm theo sáng chế (Ví dụ 1) và dùng hai lần mỗi ngày của mẫu đối chứng được đo bằng phương pháp LC-MS / MS.

Cụ thể là, các giá trị  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC,  $T_{lag}$ ,  $t_{1/2}$ , (thời gian bán hủy) và  $\lambda_z$  (hằng số tốc độ bài tiết) cũng như độ lệch chuẩn (SD) của mẫu thử nghiệm và mẫu đối chứng được tổng hợp trong Bảng 4.

Bảng 4

Các tham số dược động học	Đơn vị của các tham số	Trung bình $\pm$ SD (số liệu chưa chuyển đổi)	
		Mẫu thử nghiệm	Mẫu đối chứng
$T_{max}^{(a)}$	Giờ	5,517 (5,000 - 7,000)	13,250 (0,500 - 18,000)
$C_{max}$	ng/mL	565,241 $\pm$ 50,0996	668,300 $\pm$ 129,3477
$AUC_{0-t}$	ng.giờ/mL	7187,278 $\pm$ 1106,3093	7459,269 $\pm$ 1276,1453
$AUC_{0-\infty}$	ng.giờ/mL	9042,249 $\pm$ 2274,5611	8639,921 $\pm$ 1581,1539
$\lambda_z$	1/giờ	0,086 $\pm$ 0,0297	0,155 $\pm$ 0,0286
$t_{1/2}$	giờ	9,086 $\pm$ 3,4656	4,616 $\pm$ 0,7698
AUC_%Extrap_obs	%	18,573 $\pm$ 9,1528	13,417 $\pm$ 2,9479
$T_{lag}^{(a,b)}$		0,000	-

(a)  $T_{max}$  và  $T_{lag}$  được thể hiện dưới dạng giá trị trung vị (min-max).

(b) được tính chỉ cho chế phẩm thử nghiệm.

Các phân tích độ sinh khả dụng tương đối (tức là trung bình bình phương tối thiểu hình học, tỷ lệ, khoảng tin cậy 90%, CV và kháng nguyên đối tượng nội bộ) của mẫu thử nghiệm so với mẫu đối chứng đối với chất chuyển hóa của betahistin axit 2-Pyridylaxetic được tổng hợp trong Bảng 5:

Bảng 5

Các tham số dược động học	Đơn vị của các tham số	Trung bình $\pm$ SD của Mẫu thử nghiệm
$T_{max}^{(a)}$	Giờ	5,517 (5,000 - 7,000)
$C_{max}$	ng/mL	565,241 $\pm$ 50,0996
$AUC_{0-t}$	ng.giờ/mL	7187,278 $\pm$ 1106,3093
$AUC_{0-\infty}$	ng.giờ/mL	9042,249 $\pm$ 2274,5611
$\lambda_z$	1/giờ	0,086 $\pm$ 0,0297
$t_{1/2}$	Giờ	9,086 $\pm$ 3,4656
$AUC_{\%Extrap\_obs}$	%	18,573 $\pm$ 9,1528
$T_{lag}^{(a,b)}$		0,000

(a)  $T_{max}$  và  $T_{lag}$  được thể hiện dưới dạng giá trị trung vị (min-max).

(b) được tính chỉ cho chế phẩm thử nghiệm.

Các tham số dược động học trên đây và các giá trị của nồng độ huyết tương trung bình của chất chuyển hóa của betahistin axit 2-pyridylaxetic được trình bày trong các bảng trên đây chứng tỏ là việc sử dụng một lần mỗi ngày của chế phẩm theo sáng chế mà chứa 48 mg thể hiện nồng độ mới tối đa thấp hơn và nồng độ máu tối thiểu cao hơn việc sử dụng hai lần mỗi ngày của chế phẩm đối chứng. Điều này là có lợi vì khả năng dung nạp hoạt chất được cải thiện, và cả kiểm soát hiệu quả.

Các giá trị được đề cập trên đây cũng thể hiện là sự dao động nồng độ huyết tương đã được giảm. Sự giảm ở sự dao động huyết tương này cho phép duy trì lượng có hiệu quả huyết tương của betahistin trong 24 giờ sau khi sử dụng một lần mỗi ngày, và tránh được các tác dụng phụ dưới liều hoặc quá liều liên quan đến sử dụng hai lần mỗi ngày của chế phẩm giải phóng tức thì mà chứa 24mg betahistin dihydroclorua (mẫu đối chứng).

Hơn nữa, cũng bất ngờ phát hiện ra là giá trị của AUC mà là tổng tiếp xúc với thuốc được biểu lộ sau khi dùng một lần mỗi ngày chế phẩm theo sáng chế là tương đương về mặt sinh học với tổng tiếp xúc với thuốc thu được sau khi sử dụng hai lần mỗi ngày của mẫu đối chứng giải phóng tức thì. Có nghĩa là chế phẩm theo sáng chế có độ sinh khả dụng so sánh được, vì tốc độ và quy mô mà betahistin dihydroclorua được hấp thụ từ chế phẩm theo sáng chế và trở nên sẵn có tại vị trí hoạt động của thuốc là giống với mẫu đối chứng. Do đó, việc sử dụng một lần mỗi ngày của chế

phẩm theo sáng chế có thể được coi là tương đương với việc sử dụng hai lần mỗi ngày của đối chứng giải phóng tức thì theo hướng dẫn về các chế phẩm giải phóng được cải biến của Cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu (EMA).

Kết luận là, chế phẩm theo sáng chế mà chứa betahistin, hoặc muối được dùng của nó, tương đương với 48mg betahistin dihydroclorua cho phép đơn giản hóa liều lượng học của bệnh nhân betahistin bằng cách làm giảm số lần sử dụng hàng ngày. Điều này là có lợi vì cho phép làm giảm tỷ lệ phần trăm bệnh nhân từ bỏ và kết quả là làm tăng hiệu quả điều trị.

Danh mục tài liệu viện dẫn

1. Kovshel A. Yu. et al, “sustained release betahistine tablets: elaboration of their composition and technology”, Pharmacy, 2014, vol.6, pp. 40.
2. Quality of prolonged release oral solid dosage forms Directive 75/318/EEC October 1992. Section 3AQ19a pp. 167-174.
3. Public Assessment Report of the Medicines Evaluation Board in The Netherlands for betahistine hydrochloride (EU-procedure number: NL/H/1046/01-02/MR; Registration number in the Netherlands: RVG 34738, 34739; 25 March 2008)
4. “Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms” European medicines Agency (EMA) available on June 2017 in the website EMA/CPMP/EWP/280/96Corr1.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng liên tục kéo dài trong 24 giờ chứa lượng betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg betahistin dihydroclorua, cùng với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng, trong đó chế phẩm này thể hiện đặc tính hòa tan theo đó:

lên đến 30% khối lượng betahistin được hòa tan trong 1 giờ;

từ 35% đến 45% khối lượng betahistin được hòa tan trong 2 giờ;

từ 46% đến 60% khối lượng betahistin được hòa tan trong 4 giờ;

từ 61% đến 80% khối lượng betahistin được hòa tan trong 8 giờ;

từ 81% đến 97% khối lượng betahistin được hòa tan trong 16 giờ; và

từ 98% đến 100% khối lượng betahistin được hòa tan trong 24 giờ

trong đó đặc tính hòa tan được đo bằng cách sử dụng thiết bị USP loại I (kiểu giỏ), đặt chế phẩm này trong 900mL đệm phosphat có độ pH 6,8, tại 37°C và 100 vòng/phút;

tá dược hoặc chất mang dược dụng bao gồm một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước; và

chất tạo thành chất nền ưa nước này là hỗn hợp của hydroxypropylmetylxenluloza và carrageenan.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa muối betahistin dihydroclorua.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước là ở lượng từ 20% đến 85%, tốt hơn là ở lượng từ 35% đến 65%, tốt hơn là từ 40% đến 60%, tốt hơn nữa là từ 45% đến 55%, và tốt hơn nữa là từ 50% đến 55%, theo khối lượng của tổng khối lượng của chế phẩm.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ khối lượng của hydroxypropylmetylxenluloza và carrageenan là từ 3:1 đến 12:1, tốt hơn là từ 5:1 đến 11:1, tốt hơn nữa là từ 6:1 đến 10:1, và thậm chí tốt hơn nữa là 9:1.

5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa:

lượng betahistin, hoặc muối dược dụng của nó, tương đương với 48 mg

betahistin dihydroclorua;

từ 20 đến 85% khối lượng của một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước  
như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 12;

từ 20 đến 40% khối lượng của một hoặc nhiều chất pha loãng;

từ 0,1 đến 15% khối lượng của một hoặc nhiều chất ổn định;

tùy ý, từ 0,1 đến 15% khối lượng của một hoặc nhiều chất gắn kết;

tùy ý, từ 0,1 đến 10% khối lượng của một hoặc nhiều chất gây trượt;

và tùy ý, từ 0,1 đến 10% khối lượng của một hoặc nhiều chất bôi trơn;

tổng của các thành phần là 100% khối lượng.

6. Quy trình bào chế chế phẩm như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, quy trình này bao gồm các bước:

(a) điều chế dung dịch của betahistin hoặc muối được dụng của nó trong dung môi phân cực được chọn từ nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl)-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, nước và hỗn hợp của chúng:

(b) sàng và trộn một hoặc nhiều chất pha loãng, một hoặc nhiều chất ổn định và tùy ý một hoặc nhiều chất gắn kết để thu được hỗn hợp;

(c) tạo hạt hỗn hợp của bước (b) bằng cách bổ sung dung dịch của bước (a) để thu được hạt ướt;

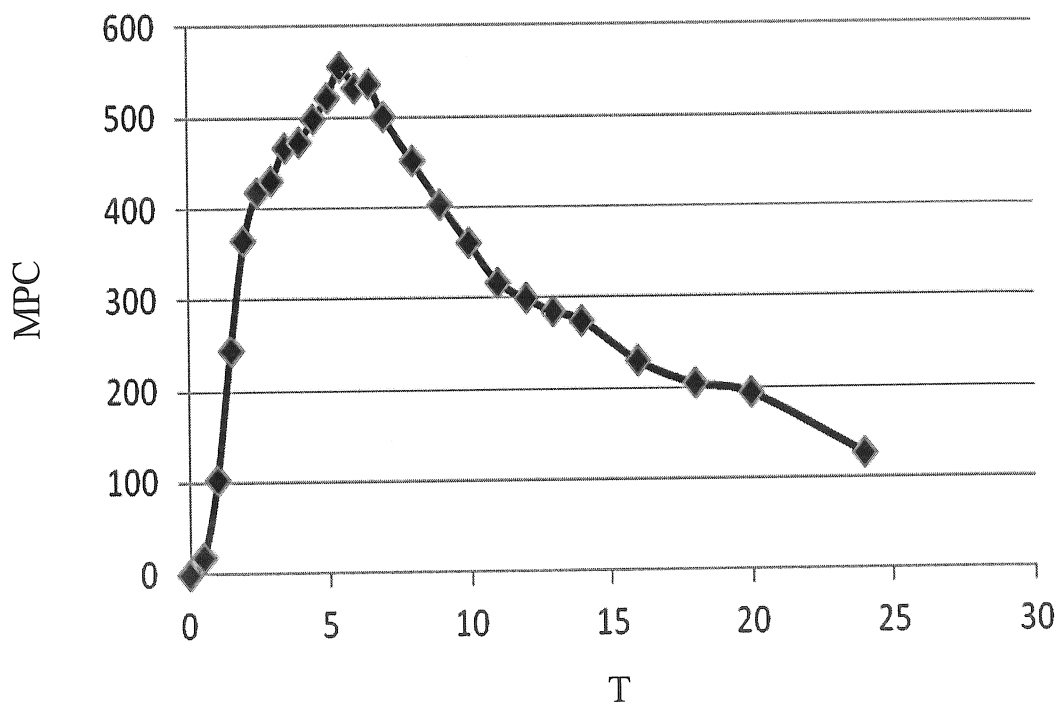
(d) sấy khô các hạt ướt thu được trong bước (c) để thu được các hạt khô;

(e) trộn các hạt khô thu được trong bước (d) với một hoặc nhiều chất tạo thành chất nền ưa nước để thu được hỗn hợp,

(f) tùy ý, trộn hỗn hợp thu được trong bước (e) với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được chọn từ nhóm bao gồm chất gây trượt và chất bôi trơn để thu được hỗn hợp;

(g) ép hỗn hợp thu được trong bước (f) để tạo thành các viên nén, và

(h) tùy ý, phủ viên nén thu được trong bước (g).



Hình 1 thể hiện nồng độ huyết tương trung bình (mean plasma concentration - MPC) trong 24 giờ sau khi sử dụng qua đường miệng duy nhất chế phẩm của Ví dụ 1 của sáng chế chứa 48 mg betahistin dihydroclorua. MPC là nồng độ huyết tương trung bình (ng/mL) và T để chỉ thời gian được tính theo giờ.