



(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)



1-0040175

(51)^{2019.01} A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 31/426

(13) B

(21) 1-2020-00203

(22) 13/07/2018

(86) PCT/KR2018/007950 13/07/2018

(87) WO2019/013583 17/01/2019

(30) 10-2017-0089900 14/07/2017 KR; 10-2018-0007928 22/01/2018 KR

(45) 25/06/2024 435

(43) 27/04/2020 385

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

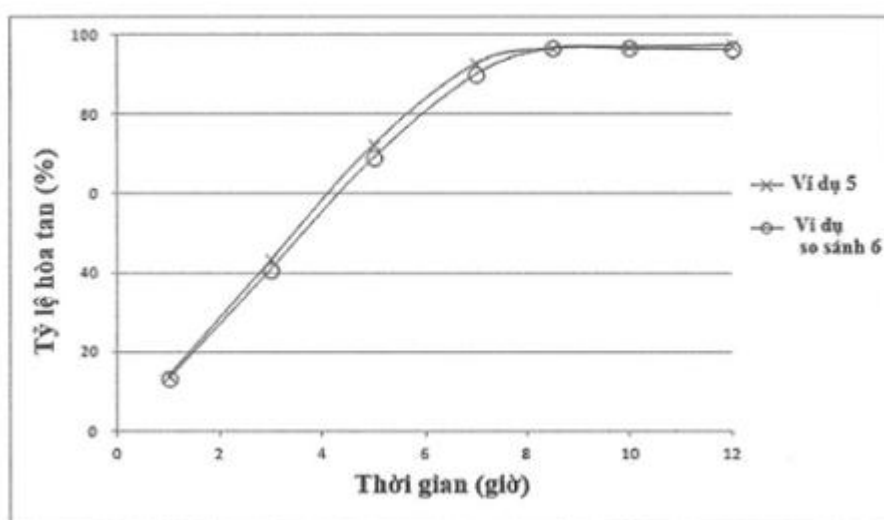
35-14, Jeyakongdan 4-gil, Hyangnam-eup Hwaseong-si Gyeonggi-do 18623, Korea

(72) YOON, Jae Hee (KR); KANG, Han (KR).

(74) Công ty TNHH Trường Xuân (AGELESS CO.,LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hoạt chất và chất kiểm soát sự giải phóng để điều chỉnh sự giải phóng hoạt chất, trong đó hoạt chất là ít nhất một chất được chọn từ trong số mirabegron và muối được dụng của nó, và chất kiểm soát sự giải phóng là polyme hình thành hydrogel, polyme hình thành hydrogel là ít nhất một chất được chọn từ trong số polyetylen oxit, hydroxypropyl methyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, natri cacboxymethylxenluloza, và hydroxyetyl xenluloza và có khối lượng phân tử trung bình dao động từ 100 000 đến 8 000 000. Sáng chế có khả năng ngăn chặn sự tạo ra tạt chất trong đó và kiểm soát hiệu quả sự giải phóng ít nhất một chất được chọn từ trong số mirabegron và muối được dụng của nó.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm và phương pháp bào chế dược phẩm này, và cụ thể hơn là dược phẩm, giúp dễ dàng kiểm soát sự giải phóng mirabegron hoặc muối dược dụng của nó và sự ổn định đạt được, và phương pháp bào chế dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Anilit của axit (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]axetic, được phát triển bởi Astellas, đã được báo cáo là hợp chất có tác dụng thúc đẩy sự tiết insulin và tăng cường sự nhạy insulin và tác dụng chống béo phì và chống tăng lipit máu, và hữu ích trong điều trị bệnh đái tháo đường (Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO1999/020607).

Ngoài ra, hợp chất trên đã được báo cáo là hữu ích để làm chất điều trị triệu chứng tiểu gấp, đi tiểu nhiều và/hoặc tiểu không tự chủ có thể xuất hiện ở các bệnh nhân bàng quang hoạt động quá mức (Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2004/041276).

Anilit của axit (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]axetic thường được gọi là mirabegron, hiện đang được chấp thuận cho điều trị cho bệnh nhân bàng quang hoạt động quá mức, và có sẵn trên thị trường dưới dạng viên nén bán ra kéo dài dưới tên sản phẩm Betmiga.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010/038690 cho thấy rằng thời gian bán rã bài tiết của mirabegron dài khoảng 18 đến 24 giờ, và do đó, để duy trì mức độ của nó trong máu, nhu cầu kiểm soát sự giải phóng nó không lớn, nhưng các chế phẩm giải phóng tức thì bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn uống và do đó ghi nhận nhu cầu phát triển các chế phẩm để tránh ảnh hưởng này. Hơn nữa, như được bộc lộ trong tài liệu tương tự, chế phẩm có khả năng giải phóng thuốc được duy trì liên tục trong 4 giờ hoặc hơn có thể làm giảm ảnh hưởng của chế độ ăn uống, và chế phẩm sử dụng chất phụ gia cho phép nước thấm vào trong và sử dụng vật liệu polyme hình thành hydrogel đã được biết tương ứng với nó (Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010/038690).

Tác giả sáng chế đã nhận ra sự cần thiết để cải thiện chế phẩm mirabegron này trong quá trình nghiên cứu nó.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

(Tài liệu sáng chế 1) Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO1999/020607, Bản mô tả

(Tài liệu sáng chế 2) Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2004/041276, Bản mô tả

(Tài liệu sáng chế 3) Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010/038690, Bản mô tả

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất được phẩm được cải tiến.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất phương pháp bào chế được phẩm được cải tiến.

Mục tiêu của sáng chế không bị giới hạn như đã nêu ở trên, và các mục tiêu khác không được đề cập ở đây sẽ được hiểu rõ ràng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả sau đây.

Trong quá trình nghiên cứu chế phẩm mirabegron, tác giả sáng chế đã tìm thấy rằng, tạp chất có thể xuất hiện, như trong dược phẩm giải phóng có kiểm soát được bọc lộ trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010/038690, và do đó đã tiến hành nghiên cứu để giải quyết vấn đề này, dẫn đến giải pháp kỹ thuật của sáng chế.

Phương án của sáng chế đề xuất được phẩm chứa hoạt chất và tác nhân kiểm soát sự giải phóng để điều chỉnh sự phải phóng của hoạt chất, hoạt chất là ít nhất một chất được chọn từ trong số mirabegron và muối dược dụng của nó, chất kiểm soát sự giải phóng là polyme hình thành hydrogel, và polyme hình thành hydrogel là ít nhất một chất được chọn từ trong số polyetylen oxit, hydroxypropyl metyl xenluloza, hydroxypropyl

xenluloza, natri cacboxymetyl xenluloza và hydroxyetyl xenluloza và có khối lượng phân tử trung bình dao động từ 100 000 đến 8 000 000.

Chất kiểm soát sự giải phóng có thể bao gồm duy nhất polyme hình thành hydrogel.

Ngoài ra, chất kiểm soát sự giải phóng không chứa chất phụ gia cho phép nước thấm vào trong chế phẩm.

Chất phụ gia cho phép nước thấm vào trong chế phẩm có thể là bazơ ưa nước.

Bazơ ưa nước có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm polyetylen glycol, polyvinyl pyrrolidon, D-mannitol, D-sorbitol, xylitol, lactoza, sucroza, maltoza khan, D-fructoza, dextran, glucoza, dầu thầu dầu làm cứng bởi polyoxyetylen, polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, este axit béo cấp cao của polyoxyetylen sobitan, axit xitric, axit tactic, glyxin, β -alanin, lysin hydroclorit và meglumin.

Dược phẩm có thể còn chứa ít nhất một chất được chọn từ nhóm trong số chất kết dính, chất chống oxy hóa, và chất bôi trơn.

Dược phẩm có thể được cấu hình sao cho lớp phủ bao gồm chất phủ được tạo ra trên bề mặt của lõi bao gồm hoạt chất, chất kiểm soát sự giải phóng, chất kết dính, chất chống oxy hóa, và chất bôi trơn.

Lớp phủ có thể được tạo ra bằng cách hòa tan hoặc làm phân tán chất phủ trong dung môi dễ bay hơi và phủ bề mặt của lõi bằng màng.

Dung môi dễ bay hơi có thể là etanol.

Dược phẩm có thể bao gồm 5 đến 25% khối lượng hoạt chất, 60 đến 90% khối lượng chất kiểm soát sự giải phóng, 1 đến 5% khối lượng chất kết dính, 0,1 đến 1% khối lượng chất chống oxy hóa, 1 đến 6% khối lượng chất bôi trơn, và 1 đến 10% khối lượng chất phủ.

Chất bôi trơn có thể bao gồm silicon dioxit và magiê stearat, và lượng silicon dioxit có thể là 1 đến 3% khối lượng và lượng magiê stearat có thể là 1 đến 3% khối lượng trong dược phẩm.

Silicon dioxid có thể silicon dioxid keo.

Chất phủ có thể là chất phủ màng.

Lượng tạp chất trong dược phẩm có thể là 0,2% khối lượng hoặc thấp hơn.

Polyme hình thành hydrogel có thể là polyetylen oxit, khối lượng phân tử trung bình của nó dao động từ 100 000 đến dưới 1 000 000.

Polyme hình thành hydrogel có thể là polyetylen oxit, và polyetylen oxit có thể bao gồm polyetylen oxit có khối lượng phân tử trung bình dao động từ 100 000 đến dưới 500 000 và polyetylen oxit có khối lượng phân tử trung bình dao động từ 500 000 đến dưới 1 000 000.

Dựa trên 100 phần khối lượng của polyetylen oxit có khối lượng phân tử trung bình dao động từ 100 000 đến dưới 500 000, lượng polyetylen oxit có khối lượng phân tử trung bình có thể dao động từ 500 000 đến dưới 1 000 000, nhưng không bị giới hạn ở đó, ví dụ, 10 đến 1000 phần khối lượng, tốt hơn là 50 đến 500 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 100 đến 350 phần khối lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là 250 đến 350 phần khối lượng.

Dược phẩm có thể là chế phẩm đường uống.

Lượng hoạt chất có thể là 1 đến 500 mg.

Dược phẩm có thể được dùng ngày một lần.

Phương án khác của sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm, phương pháp bao gồm (A) bào chế hạt bằng cách làm phân tán hoặc hòa tan chất kết dính và chất chống oxy hóa trong dung môi để thu được dung dịch, mà sau đó được trộn với hỗn hợp của hoạt chất và chất kiểm soát sự giải phóng và (B) thu được viên nén bằng cách bổ sung hạt với chất bôi trơn và tạo viên nén, trong đó chất kết dính là hydroxypropyl xenluloza, chất chống oxy hóa là butylhydroxytoluen, hoạt chất là ít nhất một chất được chọn từ trong số mirabegron và muối được dụng của nó, chất kiểm soát sự giải phóng là polyme hình thành hydrogel, polyme hình thành hydrogel là ít nhất một chất được chọn từ trong số polyetylen oxit, hydroxypropyl metyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza,

natri cacboxymetylxenluloza và hydroxyetyl xenluloza, khối lượng phân tử trung bình của nó dao động từ 100 000 đến 8 000 000, và chất bôi trơn là silicon dioxit và magiê stearat.

Phương pháp bào chế được phẩm có thể còn bao gồm (C) phủ viên nén với màng bằng cách hòa tan hoặc làm phân tán chất phủ màng trong dung môi dễ bay hơi.

Dung môi dễ bay hơi có thể là etanol.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Theo sáng chế, chế phẩm có khả năng ngăn chặn sự tạo ra tạp chất trong nó và kiểm soát hiệu quả sự giải phóng của ít nhất một chất được chọn từ trong số mirabegron và muối được dụng của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là biểu đồ diễn tiến thể hiện quy trình bào chế được phẩm theo phương án của sáng chế;

FIG. 2 là biểu đồ thể hiện kết quả kiểm tra độ hòa tan tương đối trong môi trường hòa tan pH 4,0; và

FIG. 3 là biểu đồ thể hiện kết quả kiểm tra độ hòa tan tương đối trong môi trường hòa tan pH 6,8.

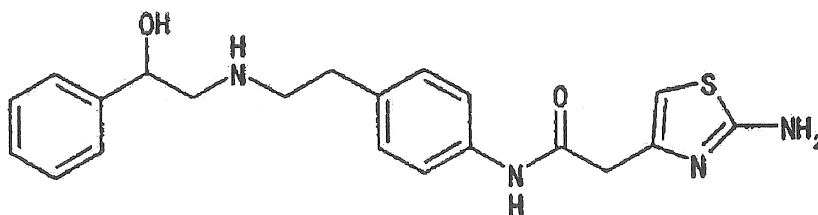
Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, hiệu quả và đặc tính của sáng chế sẽ được hiểu rõ ràng hơn từ sự mô tả chi tiết dưới đây được thực hiện cùng với các hình vẽ đi kèm. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các phương án được bộc lộ ở đây, và có thể được biến đổi thành các dạng khác. Các phương án này được đề xuất để giải thích cặn kẽ sáng chế và để truyền tải đầy đủ bản chất của sáng chế đến người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và sáng chế chỉ được chỉ định bởi phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Phương án của sáng chế đề xuất được phẩm chứa hoạt chất và chất kiểm soát sự giải phóng để điều chỉnh sự giải phóng hoạt chất.

Hoạt chất là ít nhất một chất được chọn từ trong số mirabegron và muối được dụng của nó.

Mirabegron có tên hợp chất là anilit của axit (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]axetic, và có thể được thể hiện bằng công thức cấu tạo sau.



Ví dụ muối được dùng của mirabegron có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở đó, muối bổ sung axit với axit vô cơ chẳng hạn như axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, v.v., và muối bổ sung axit với axit formic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit citric, axit tartaric, axit cacbonic, axit picric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit glutamic và các axit tương tự.

Liều lượng của hoạt chất có thể được xác định thích hợp phụ thuộc vào điều kiện riêng rẽ trong việc xem xét triệu chứng, tuổi và giới tính của đối tượng dùng, và các điều kiện tương tự, và trong trường hợp dùng đường uống thông thường cho người lớn, hoạt chất có thể được dùng ngày một lần với liều lượng 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg.

Theo phương án của sáng chế, chế phẩm có thể được sử dụng cho đường uống. Ngoài ra, có thể được dùng ngày một lần.

Hoạt chất tốt hơn là được chứa với lượng 5 đến 28% khối lượng, và tốt hơn nữa là 5 đến 25% khối lượng, dựa trên tổng khối lượng dược phẩm. Trong phạm vi trên, sự giải phóng của nó có thể được kiểm soát dễ dàng hơn. Dược phẩm được cung cấp dưới dạng liều đơn vị, và lượng hoạt chất trong dạng liều đơn vị tốt hơn là 1 đến 500 mg, và tốt hơn nữa là 10 đến 300 mg.

Chất kiểm soát sự giải phóng có nghĩa là bao gồm chất trì hoãn sự giải phóng mà trì hoãn sự giải phóng của hoạt chất từ chế phẩm. Chất kiểm soát sự giải phóng là polyme hình thành hydrogel. Polyme hình thành hydrogel là polyme trương nở khi tiếp xúc với môi trường tan được trong nước, và là ít nhất một chất được chọn từ trong số polyetylen oxit, hydroxypropyl methyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, natri cacboxymetylxenluloza và hydroxyetyl xenluloza, và khối lượng phân tử trung bình của nó nằm trong khoảng 100 000 đến 8 000 000, và tốt hơn là 100 000 đến dưới 1 000 000. Tốt hơn là, polyme hình thành hydrogel là polyetylen oxit. Polyetylen oxit có thể bao gồm polyetylen oxit có khối lượng phân tử trung bình dao động từ 100 000 đến dưới 500 000 và polyetylen oxit có khối lượng phân tử trung bình là 500 000 đến dưới 1 000 000. Ở đây, dựa trên 100 phần khối lượng của polyetylen oxit có khối lượng phân tử trung bình dao động từ 100 000 đến dưới 500 000, lượng polyetylen oxit có khối lượng phân tử trung bình có thể là 500 000 đến dưới 1 000 000, nhưng không bị giới hạn ở đó, ví dụ, 10 đến 1000 phần khối lượng, tốt hơn là 50 đến 500 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 100 đến 350 phần khối lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là 250 đến 350 phần khối lượng. Khi polyme này được áp dụng theo cách này, sự giải phóng được kiểm soát trở nên dễ dàng hơn. Khối lượng phân tử trung bình có thể là khối lượng phân tử trung bình số hoặc khối lượng phân tử trung bình khối. Chất kiểm soát sự giải phóng bao gồm chỉ polyme hình thành hydrogel. Cụ thể là, chất kiểm soát sự giải phóng không bao gồm chất phụ gia cho phép nước thấm vào trong chế phẩm. Chất phụ gia cho phép nước thấm vào trong chế phẩm có thể là bazơ ưa nước. Bazơ ưa nước được biết là thường được sử dụng trong chế phẩm mirabegron, và lượng nước cần thiết để hòa tan 1 g bazơ ưa nước có thể là 10 mL hoặc ít hơn theo phương án, 6 mL hoặc ít hơn theo phương án khác, 5 mL hoặc ít hơn vẫn theo phương án khác, và 4 mL hoặc ít hơn theo phương án khác nữa, ở $20\pm 5^{\circ}\text{C}$. Bazơ ưa nước có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm, ví dụ, polyetylen glycol, polyvinyl pyrrolidon, D-mannitol, D-sorbitol, xylitol, lactoza, sucroza, maltoza khan, D-fructoza, dextran, glucoza, dầu thầu dầu làm cứng bởi polyoxyetylen,

polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, este axit béo cấp cao của polyoxyetylen socbitan, axit xitric, axit tactric, glyxin, β -alanin, lysin hydroclorit và meglumin. Do bazơ ura nước này không được sử dụng, dường như việc tạo ra tạp chất có thể bị ngăn chặn, như được khẳng định sau đây.

Chất kiểm soát sự giải phóng tốt hơn là được chứa với lượng 60 đến 90% khối lượng dựa trên tổng khối lượng được phẩm. Khi lượng của nó nằm trong khoảng trên, có mối lo ngại rằng sẽ không dễ để kiểm soát việc giải phóng hoạt chất.

Theo phương án của sáng chế, được phẩm có thể còn bao gồm ít nhất một chất được chọn từ trong số chất kết dính, chất chống oxy hóa, và chất bôi trơn.

Chất kết dính không bị giới hạn ở đây, nhưng có thể là ít nhất một chất được chọn từ hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, polyvinyl pyrrolidon, metyl xenluloza, cacboxymetyl xenluloza, natri cacboxymetyl xenluloza, trehaloza, và pullulan, và tốt hơn là hydroxypropyl xenluloza. Lượng chất kết dính tốt hơn là 1 đến 5% khối lượng dựa trên tổng khối lượng được phẩm.

Chất chống oxy hóa không bị giới hạn ở đó, nhưng có thể là ít nhất một chất được chọn từ butylhydroxytoluen (BHT), propyl gallat (PG), butylhydroxyanisol (BHA), axit ascobic, natri ascobat, axit erythorbic, natri nitrit, natri bisulfit, natri pyrosulfit, axit xitric và natri edetat, và tốt hơn là butylhydroxytoluen (BHT).

Lượng chất chống oxy hóa tốt hơn là 0,1 đến 1% khối lượng dựa trên tổng khối lượng được phẩm.

Chất bôi trơn không bị giới hạn ở đó, nhưng có thể là ít nhất một chất được chọn từ magiê stearat, canxi stearat, silicon dioxit, và đá tan. Lượng chất bôi trơn tốt hơn là 1 đến 6% khối lượng, và tốt hơn là 2 đến 6% khối lượng, dựa trên tổng khối lượng được phẩm. Chất bôi trơn tốt hơn là bao gồm silicon dioxit và magiê stearat. Trong được phẩm, lượng silicon dioxit tốt hơn là 0,5 đến 3% khối lượng, và tốt hơn nữa là 1 đến 3% khối lượng, và lượng magiê stearat tốt hơn là 0,5 đến 3% khối lượng, và tốt hơn nữa là 1 đến 3% khối lượng. Ở đây, silicon dioxit có thể là silicon dioxit keo.

Theo phương án của sáng chế, dược phẩm có thể là chế phẩm đường uống.

Khi dược phẩm của sáng chế bao gồm cả chất kết dính, chất chống oxy hóa và chất bôi trơn, có thể được cung cấp dưới dạng viên nén chứa hoạt chất, chất kiểm soát sự giải phóng, chất kết dính, chất chống oxy hóa, và chất bôi trơn.

Theo phương án của sáng chế, dược phẩm có thể bao gồm, dựa trên tổng khối lượng của nó, 5 đến 28% khối lượng hoạt chất, 60 đến 90% khối lượng của chất kiểm soát sự giải phóng, 1 đến 5% khối lượng chất kết dính, 0,1 đến 1% khối lượng chất chống oxy hóa, và 1 đến 6% khối lượng chất bôi trơn. Khi lượng của nó nằm trong khoảng trên, có mối lo ngại rằng sẽ không dễ dàng để kiểm soát sự giải phóng hoạt chất.

Ngoài ra, dược phẩm theo phương án của sáng chế có thể được cấu hình sao cho lớp phủ bao gồm chất phủ có thể được tạo ra trên bề mặt của lõi bao gồm hoạt chất, chất kiểm soát sự giải phóng, chất kết dính, chất chống oxy hóa, và chất bôi trơn. Lớp phủ này có thể được tạo ra bằng cách hòa tan hoặc làm phân tán chất phủ trong dung môi dễ bay hơi và phủ bề mặt lõi bằng màng. Khi lớp phủ được tạo ra thông qua việc phủ màng sử dụng dung môi dễ bay hơi, và viên nén ổn định hơn có thể thu được, và việc tạo thành tạp chất có thể được ngăn chặn hơn nữa. Ở đây, dung môi dễ bay hơi không bị giới hạn, miễn là nó có khả năng hòa tan hoặc làm phân tán chất phủ màng và dễ bay hơi, và có thể, ví dụ, etanol. Ở đây, dược phẩm có thể được tạo dưới dạng viên nén phủ. Dược phẩm theo phương án của sáng chế có thể bao gồm, dựa trên tổng khối lượng của nó, 5 đến 25% khối lượng hoạt chất, 60 đến 90% khối lượng chất kiểm soát sự giải phóng, 1 đến 5 % khối lượng chất kết dính, 0,1 đến 1% khối lượng chất chống oxy hóa, 1 đến 6% khối lượng chất bôi trơn, và 1 đến 10% khối lượng chất phủ. Khi lượng của nó nằm trong khoảng trên, có mối lo ngại rằng sẽ không dễ dàng để kiểm soát sự giải phóng của hoạt chất.

Chất bôi trơn gồm silicon dioxit và magiê stearat, và trong dược phẩm, lượng silicon dioxit tốt hơn là 0,5 đến 3% khối lượng, và tốt hơn nữa là 1 đến 3% khối lượng,

và lượng magiê stearat tốt hơn là 0,5 đến 3% khối lượng, và tốt hơn nữa là 1 đến 3% khối lượng.

Chất phủ có thể chất phủ màng. Chất phủ màng không bị giới hạn, miễn là có thể phủ bề mặt dược phẩm, nhưng có thể bao gồm, ví dụ, chất phủ màng Opadry.

Chất phủ màng Opadry (đã đăng ký nhãn hiệu) (có sẵn từ Colorcon Inc.) là hệ thống phủ màng một bước, trong đó polyme, chất làm dẻo và bột màu, khi cần thiết, có thể được kết hợp trong chất cô đặc khan.

Theo phương án của sáng chế, lượng tạp chất có thể là 0,2% khối lượng hoặc ít hơn dựa trên tổng khối lượng dược phẩm. Tạp chất là các chất liên quan riêng rẽ khác. Các chất liên quan riêng rẽ khác biểu thị các chất liên quan, ngoại trừ (R)-2-((4-aminophenetyl)amino)-1-phenyletanol, 2-(2-aminothiazol-4-yl)-N-(4-(2-(phenethylamino)ethyl)phenyl)axetamid, (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-N-(4-(2-((4-(2-(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino)ethyl)phenyl)amino)-2-oxoethyl)thiazol-2-yl)axetamid, và (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-N-(4-(2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)phenethyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)axetamid, trong tổng số các chất liên quan. Như đã mô tả ở trên, dược phẩm của sáng chế là chế phẩm có độ ổn định trong đó sự tạo ra tạp chất bị triệt tiêu mạnh đến mức 0,2% khối lượng hoặc thấp hơn, sẽ được khẳng định thông qua các ví dụ thử nghiệm dưới đây. Khi sử dụng bazơ ưa nước làm dược phẩm được kiểm soát sự giải phóng đã bộc lộ trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010/038690, lượng tạp chất vượt quá 0,2% khối lượng, dựa vào đó sáng chế được coi là vượt trội.

Dưới đây là sự mô tả chi tiết phương pháp bào chế dược phẩm theo phương án của sáng chế với tham chiếu đến FIG. 1. FIG. 1 là biểu đồ diễn tiến thể hiện quy trình bào chế dược phẩm theo phương án của sáng chế.

Theo phương án của sáng chế, phương pháp bào chế dược phẩm có thể bao gồm, như thể hiện trong FIG. 1, (A) bào chế hạt và (B) thu lấy viên nén. Trong bước (A), chất kết dính và chất chống oxy hóa được làm phân tán hoặc hòa tan trong dung môi, và sau đó được trộn với hỗn hợp của hoạt chất và chất kiểm soát sự giải phóng, qua đó bào chế

hạt. Trong bước (B), hạt được bổ sung chất bôi trơn và nén, do đó thu được viên nén. Ở đây, chất kết dính là hydroxypropyl xenluloza, chất chống oxy hóa là butylhydroxytoluen, hoạt chất là ít nhất một chất được chọn từ trong số mirabegron và muối được dụng của nó, chất kiểm soát sự giải phóng là polyme hình thành hydrogel, polyme hình thành hydrogel là ít nhất một chất được chọn từ trong số polyetylen oxit, hydroxypropyl metyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, natri cacboxymetylxenluloza và hydroxyetyl xenluloza và có khối lượng phân tử trung bình dao động từ 100 000 đến 8 000 000, và chất bôi trơn là silicon dioxit và magiê stearat. Theo đó, dược phẩm có thể thu được hiệu quả dưới dạng viên nén.

Phương pháp của sáng chế có thể còn bao gồm (C) phủ viên nén với màng bằng cách hòa tan hoặc làm phân tán chất phủ màng trong dung môi dễ bay hơi. Khi việc phủ màng được thực hiện sử dụng dung môi dễ bay hơi theo cách này, độ ổn định cao hơn của viên nén có thể đạt được và sự tạo ra tạp chất có thể được ngăn ngừa hơn nữa, được khẳng định dựa trên kết quả thử nghiệm. So với khi nước được sử dụng làm dung môi, như trong dược phẩm được kiểm soát sự giải phóng được bộc lộ trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010/038690, sử dụng dung môi dễ bay hơi có thể làm giảm hàm lượng nước của chế phẩm, theo đó sự tạo ra tạp chất chẳng hạn như các chất liên quan có thể được ngăn chặn hơn nữa. Dung môi dễ bay hơi không bị giới hạn, miễn là có thể hòa tan hoặc làm phân tán chất phủ màng và dễ bay hơi, nhưng có thể là, ví dụ, etanol.

Ngoài ra, chế phẩm của sáng chế có thể được sản xuất thông qua phương pháp thích hợp đã được biết trong lĩnh vực này, và có thể tham khảo, ví dụ, Khoa học Dược của Remington (phiên bản mới nhất), Công ty xuất bản Mack, Easton PA, v.v.

Mặc dù sự mô tả chung được bỏ qua để tránh dư thừa quá mức, các vấn đề được mô tả liên quan đến dược phẩm và phương pháp bào chế dược phẩm này theo sáng chế được áp dụng được áp dụng như nhau trong cùng phạm vi trừ khi chúng trái ngược nhau.

Việc hiểu rõ hơn về sáng chế được đưa ra thông qua các ví dụ, ví dụ so sánh và ví dụ thử nghiệm sau. Vật liệu được sử dụng trong các ví dụ, ví dụ so sánh và ví dụ thử nghiệm sau tương ứng với các loại tốt nhất có sẵn trên thị trường.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 đến ví dụ 5: Viên nén phủ

Ví dụ 1

Trộn 75 g mirabegron và 225 g polyetylen oxit (được sản xuất bởi Dow Chemical, WSR N-80, có khối lượng phân tử trung bình 200 000), đặt trong máy trộn tốc độ cao, bổ sung với dung dịch của hydroxypropyl xenluloza (được sản xuất bởi Nippon Soda, HPC-L, sau đây cũng vậy) và butylhydroxytoluen (được sản xuất bởi Spectrum Chemical, sau đây cũng vậy) hòa tan trong etanol, trộn và tạo hạt, do đó thu được hạt. Do đó làm khô hạt thu được, sàng lọc, trộn với 7,5 g magiê stearat dạng bột (được sản xuất bởi FACI, sau đây cũng vậy) và 7,5 g axit silic khan nhẹ (được sản xuất bởi Fuji Silysia, Aerosil 200, colloidal silicon dioxit, sau đây cũng vậy), và nén sử dụng máy nén quay, do đó thu được viên nén (216 mg trên mỗi viên nén). Sử dụng máy phủ, do đó viên nén thu được được phun phủ bằng dung dịch phân tán của chất phủ màng (Opadry; Opadry 03F220071_màu vàng (chứa HPMC 60P, oxit sắt màu vàng, và PEG8000), sau đây cũng vậy) trong etanol, theo đó thu được được phẩm (viên nén phủ, 224 mg trên mỗi viên nén).

Ví dụ 2

Trộn 75 g mirabegron và 225 g polyetylen oxit (được sản xuất bởi Dow Chemical, WSR-1105, có khối lượng phân tử trung bình 900 000), đặt trong máy trộn tốc độ cao, bổ sung với dung dịch của hydroxypropyl xenluloza và butylhydroxytoluen hòa tan trong etanol, trộn, và tạo hạt, do đó thu được hạt. Do đó làm khô hạt thu được, sàng lọc, trộn với 7,5 g magiê stearat dạng bột và 7,5 g của axit silic khan nhẹ, và nén sử dụng máy nén quay, do đó thu được viên nén (216 mg trên mỗi viên nén). Sử dụng máy phủ, do đó viên nén thu được được phun phủ bằng dung dịch phân tán của chất phủ màng

(Opadry) trong etanol, theo đó thu được được phẩm (viên nén phủ, 224 mg trên mỗi viên nén).

Ví dụ 3

Trộn 75 g mirabegron, 112,5 g polyetylen oxit WSR N-80 và 112,5 g polyetylen oxit WSR-1105, đặt trong máy trộn tốc độ cao, bổ sung với dung dịch của hydroxypropyl xenluloza và butylhydroxytoluen hòa tan trong etanol, trộn, và tạo hạt, do đó thu được hạt. Do đó làm khô hạt thu được, sàng lọc, trộn với 7,5 g magiê stearat dạng bột và 7,5 g axit silic khan nhẹ, và nén sử dụng máy nén quay, do đó thu được viên nén (216 mg trên mỗi viên nén). Sử dụng máy phủ, do đó viên nén thu được được phun phủ bằng dung dịch phân tán của chất phủ màng (Opadry) trong etanol, theo đó thu được được phẩm (viên nén phủ, 224 mg trên mỗi viên nén).

Ví dụ 4

Trộn 75 g mirabegron, 101,25 g polyetylen oxit WSR N-80 và 123,75 g polyetylen oxit WSR-1105, đặt trong máy trộn tốc độ cao, bổ sung với dung dịch của hydroxypropyl xenluloza và butylhydroxytoluen hòa tan trong etanol, trộn, và tạo hạt, do đó thu được hạt. Do đó làm khô hạt thu được, sàng lọc, trộn với 7,5 g magiê stearat dạng bột và 7,5 g axit silic khan nhẹ, và nén sử dụng máy nén quay, do đó thu được viên nén (216 mg trên mỗi viên nén). Sử dụng máy phủ, do đó viên nén thu được được phun phủ bằng dung dịch phân tán của chất phủ màng (Opadry) trong etanol, theo đó thu được được phẩm (viên nén phủ, 224 mg trên mỗi viên nén).

Ví dụ 5

Trộn 75 g mirabegron, 56,25 g polyetylen oxit WSR N-80 và 168,75 g polyetylen oxit WSR-1105, đặt trong máy trộn tốc độ cao, bổ sung với dung dịch của hydroxypropyl xenluloza và butylhydroxytoluen hòa tan trong etanol, trộn, và tạo hạt, do đó thu được hạt. Do đó làm khô hạt thu được, sàng lọc, trộn với 7,5 g magiê stearat dạng bột và 7,5 g axit silic khan nhẹ, và nén sử dụng máy nén quay, do đó thu được viên nén (216 mg trên mỗi viên nén). Sử dụng máy phủ, do đó viên nén thu được được phun phủ

bằng dung dịch phân tán của chất phủ màng trong etanol, theo đó thu được được phẩm (viên nén phủ, 224 mg trên mỗi viên nén).

Công thức tương ứng của ví dụ 1 đến ví dụ 5 được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Ví dụ	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5
Mirabegron (g)	75	75	75	75	75
Polyetylen oxit (WSR N-80, g)	225	-	112,5	101,25	56,25
Polyetylen oxit (WSR-1105, g)	-	225	112,5	123,75	168,75
HPC-L (g)	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Butylhydroxytoluen (g)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Magiê stearat (g)	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Aerosil 200 (g)	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Chất phủ màng (g)	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp

Ví dụ so sánh 1 đến ví dụ so sánh 5: Viên nén phủ

Chế phẩm của ví dụ so sánh 1 đến ví dụ so sánh 5 được bào chế sử dụng cả chất phụ gia cho phép nước thấm vào trong chế phẩm và polyme hình thành hydrogel, theo cách thức tương tự như được mô tả trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010/038690.

Ví dụ so sánh 1

Trộn 75 g mirabegron, 38,79 g polyetylen oxit (được sản xuất bởi Dow Chemical, WSR-301, có khối lượng phân tử trung bình 4 000 000), 45 g polyetylen glycol (được sản xuất bởi Sanyo Chemical, PEG 6000, sau đây cũng vậy), 133,71 g

lactoza monohydrat (được sản xuất bởi DFE Pharma, sau đây cũng vậy), 0,15 g butylhydroxytoluen và 2,85 g magiê stearat, ép sử dụng máy đầm con lăn, và sàng lọc, do đó thu được hạt. Do đó trộn hạt thu được với 45 g PROSOLV HD90 dạng bột (được sản xuất bởi JRS Pharma, xenluloza vi tinh thể mật độ cao được silic hóa gồm xenluloza vi tinh thể và silicon dioxit keo, sau đây cũng vậy) và 7,5 g magiê stearat, và nén sử dụng máy nén quay, do đó thu được viên nén (232 mg trên mỗi viên nén). Sử dụng máy phủ, do đó viên nén thu được được phun phủ bằng dung dịch phân tán của chất phủ màng (Opadry) trong nước, theo đó thu được viên nén phủ (240 mg trên mỗi viên nén).

Ví dụ so sánh 2

Trộn 75 g mirabegron, 44,925 g polyetylen oxit (được sản xuất bởi Dow Chemical, WSR-301), 45 g polyetylen glycol, 127,575 g lactoza monohydrat, 0,15 g butylhydroxytoluen và 2,85 g magiê stearat, ép sử dụng máy đầm con lăn, và sàng lọc, do đó thu được hạt. Do đó trộn hạt thu được với 45 g PROSOLV HD90 dạng bột và 7,5 g magiê stearat và nén sử dụng máy nén quay, do đó thu được viên nén (232 mg trên mỗi viên nén). Sử dụng máy phủ, do đó viên nén thu được được phun phủ bằng dung dịch phân tán của chất phủ màng (Opadry) trong nước, theo đó thu được viên nén phủ (240 mg trên mỗi viên nén).

Ví dụ so sánh 3

Trộn 75 g mirabegron, 44,925 g polyetylen oxit (được sản xuất bởi Dow Chemical, WSR-301), 45 g polyetylen glycol, 172,575 g lactoza khan (được sản xuất bởi DFE Pharma, sau đây cũng vậy), 0,15 g butylhydroxytoluen và 2,85 g magiê stearat, ép sử dụng máy đầm con lăn, và sàng lọc, do đó thu được hạt. Do đó trộn hạt thu được với 7,5 g magiê stearat dạng bột và nén sử dụng máy nén quay, do đó thu được viên nén (232 mg trên mỗi viên nén). Sử dụng máy phủ, do đó viên nén thu được được phun phủ bằng dung dịch phân tán của chất phủ màng (Opadry) trong nước, theo đó thu được viên nén phủ (240 mg trên mỗi viên nén).

Ví dụ so sánh 4

Trộn 75 g mirabegron, 45 g polyetylen oxit (được sản xuất bởi Dow Chemical, WSR-301), 45 g polyetylen glycol, 127,65 g lactoza monohydrat, 45 g PROSOLV HD90, 1,5 g butylhydroxytoluen và 2,85 g magiê stearat, ép sử dụng máy đầm con lăn, và sàng lọc, do đó thu được hạt. Do đó trộn hạt thu được với 7,5 g magiê stearat dạng bột và nén sử dụng máy nén quay, do đó thu được viên nén (233 mg trên mỗi viên nén). Sử dụng máy phủ, do đó viên nén thu được được phun phủ bằng dung dịch phân tán của chất phủ màng (Opadry) trong etanol, theo đó thu được viên nén phủ (241 mg trên mỗi viên nén).

Ví dụ so sánh 5

Trộn 75 g mirabegron, 135 g polyetylen oxit (được sản xuất bởi Dow Chemical, WSR N-60K, có khối lượng phân tử trung bình 2 000 000), 75 g polyetylen glycol, 15 g hydroxypropyl xenluloza, 1,5 g butylhydroxytoluen và 2,85 g magiê stearat, ép sử dụng máy đầm con lăn, và sàng lọc, do đó thu được hạt. Do đó trộn hạt thu được với 7,5 g magiê stearat dạng bột và nén sử dụng máy nén quay, do đó thu được viên nén (207,9 mg trên mỗi viên nén). Sử dụng máy phủ, do đó viên nén thu được được phun phủ bằng dung dịch phân tán của chất phủ màng (Opadry) trong etanol, theo đó thu được viên nén phủ (215,9 mg trên mỗi viên nén).

Công thức tương ứng của ví dụ so sánh 1 đến ví dụ so sánh 5 được thể hiện trong bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Ví dụ so sánh	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5
Mirabegron (g)	75	75	75	75	75
Polyetylen oxit (WSR N-60K, g)	-	-	-	-	135
Polyetylen oxit	38,79	44,925	44,925	45	-

(WSR-301, g)					
PEG 6000 (g)	45	45	45	45	75
Lactosa monohydrat (g)	133,71	127,575	-	127,65	-
Lactosa khan (g)	-	-	172,575	-	-
PROSOLV HD90 (g)	-	-	-	45	-
HPC-L (g)	-	-	-	-	15
Butylhydroxytoluen (g)	0,15	0,15	0,15	1,5	1,5
Magiê stearat (g)	2,85	2,85	2,85	2,85	2,85
PROSOLV HD90 (g)	45	45	-	-	-
Magiê stearat (g)	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Chất phủ màng (g)	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp	Lượng thích hợp

Ví dụ so sánh 6

Chế phẩm mirabegron có sẵn trên thị trường (Betmiga PR (giải phóng kéo dài) viên 50 mg, Số lô: 16C20/41, có sẵn từ Astellas) được cung cấp.

Ví dụ so sánh 7

Trộn 75 g mirabegron, 36,68 g polyetylen oxit WSR N-80, 110,05 g polyetylen oxit WSR-1105, và 78,26 g polyetylen glycol PEG 6000, đặt trong máy trộn tốc độ cao, bổ sung với dung dịch của 7,5 g hydroxypropyl xenluloza (HPC-L) và 1,5 g butylhydroxytoluen (BHT) hòa tan trong etanol, trộn và tạo hạt, do đó thu được hạt. Do đó làm khô hạt thu được, sàng lọc, trộn với 7,5 g magiê stearat dạng bột và 7,5 g axit silic khan nhẹ (Aerosil 200), và nén sử dụng máy nén quay, do đó thu được viên nén (216 mg trên mỗi viên nén). Sử dụng máy phủ, do đó viên nén thu được được phun phủ bằng dung dịch phân tán của chất phủ màng (Opadry) trong etanol, theo đó thu được được phẩm (viên nén phủ, 224 mg trên mỗi viên nén).

Ví dụ so sánh 8

Đặt 50 g mirabegron, 140 g polyetylen oxit (được sản xuất bởi Dow Chemical, WSR N-60K, có khối lượng phân tử trung bình 2 000 000), và 289,2 g polyetylen glycol (PEG 6000) trong máy tạo hạt tăng sôi (GPCG2, Glatt) và tạo hạt với sự hiện diện của 150 g dung dịch nước của 10 % khối lượng hydroxypropyl xenluloza (HPC-L), do đó thu được hạt. Do đó sàng lọc hạt thu được, trộn với 5 g magiê stearat dạng bột và 0,8 g butylhydroxytoluen (BHT), và nén sử dụng máy nén quay, do đó thu được viên nén (250 mg trên mỗi viên nén). Sử dụng máy phủ, do đó viên nén thu được được phun phủ bằng dung dịch phân tán của chất phủ màng (Opadry) trong nước, theo đó thu được viên nén phủ (257,5 mg trên mỗi viên nén).

Ví dụ thử nghiệm 1: Kiểm tra chất liên quan

Phân tích các chất liên quan, cụ thể là, các chất liên quan riêng rẽ khác của ví dụ so sánh 1 đến ví dụ so sánh 5 và ví dụ 1 và ví dụ 5, và đánh giá lượng tạp chất được tạo ra. Ở đây, các chất liên quan riêng rẽ khác biểu thị các chất liên quan, ngoại trừ (R)-2-((4-aminophenetyl)amino)-1-phenyletanol {MIR-1}, 2-(2-aminothiazol-4-yl)-N-(4-(2(phenetylamino)etyl)phenyl)axetamit {MIR deshydroxy}, (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-N-(4-(2-((4-(2-((2-hydroxy-2-phenyletyl)amino)etyl)phenyl)amino)-2-oxoetyl)thiazol-2-yl)axetamit {Diamit-2}, và (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-N-(4-(2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)phenetyl)-N-(2-hydroxy-2-phenyletyl)axetamit {Diamit-1}, trong tổng số các chất liên quan. Thực hiện đánh giá chúng thông qua sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC - high-performance liquid chromatography), trong số các phương pháp thử nghiệm chung được quy định trong Dược điển Hàn Quốc. Hàm lượng MIR-1 là 0,4% hoặc ít hơn, MIR deshydroxy là 0,4% hoặc ít hơn, Diamit-2 là 0,4% hoặc ít hơn, Diamit-1 là 0,4% hoặc ít hơn, các chất liên quan riêng rẽ khác là 0,2% hoặc ít hơn, và tổng số các chất liên quan là 1,8% hoặc ít hơn được đánh giá là thích hợp, và vượt quá các phạm vi trên được đánh giá là không thích hợp.

Phương pháp kiểm tra cụ thể được mô tả dưới đây.

(1) Công thức của dung dịch kiểm tra

Dung dịch kiểm tra cho mỗi ví dụ so sánh 1 đến ví dụ so sánh 5, ví dụ 1 và ví dụ 5 được tạo công thức. Đặt năm viên nén trong bình định mức 200 mL, bổ sung với 120 mL nước và khuấy đến khi viên nén phân rã hoàn toàn, bổ sung với 80 mL axetonitril và khuấy trong 20 phút, chiết xuất siêu âm trong 10 phút, làm mát đến nhiệt độ phòng, và bổ sung với dung dịch pha loãng đến vạch đã đánh dấu. Ly tâm dung dịch thu được, sau đó lấy chính xác 15 mL dịch nổi sạch, đặt trong bình định mức 25 mL và sau đó bổ sung với dung dịch pha loãng đến vạch đã đánh dấu. Lọc lượng thích hợp của dung dịch thu được sử dụng màng lọc {0,45 μ m}, và loại bỏ 2 mL đầu tiên của nó và đặt dịch lọc còn lại trong lọ và sử dụng làm dung dịch kiểm tra. Dung dịch pha loãng là dung dịch được trộn của nước và axetonitril {nước/axetonitril (3/2)}.

(2) Công thức của dung dịch chuẩn

Cân chính xác khoảng 15,0 mg mẫu mirabegron, đặt trong bình định mức 100 mL, bổ sung với 40 mL dung dịch pha loãng, chiết xuất siêu âm trong 5 phút và do đó hòa tan hoàn toàn, làm mát đến nhiệt độ phòng, và bổ sung với dung dịch pha loãng đến vạch đã đánh dấu. Lấy chính xác 1 mL dung dịch thu được, đặt trong bình định mức 100 mL, bổ sung với dung dịch pha loãng đến vạch đã đánh dấu, và sau đó lọc bằng màng lọc {0,45 μ m}, và đặt dịch lọc còn lại trong lọ và do đó sử dụng làm dung dịch chuẩn. Dung dịch pha loãng là dung dịch được trộn của nước và axetonitril {nước /axetonitril (3/2)}.

(3) Điều kiện vận hành

Điều kiện vận hành HPLC cụ thể được mô tả dưới đây. Lượng chất liên quan được tính toán từ diện tích đỉnh A_T và A_S của dung dịch kiểm tra và dung dịch chuẩn.

Máy dò: Máy quang phổ hấp thụ UV (bước sóng đo: 240 nm)

Cột: XTerra RP8 (4,6 mm x 250 mm, 5 μ m) hoặc cột tương đương

Nhiệt độ cột: 27°C

Nhiệt độ mẫu: 10°C

Lượng đưa vào: 10 μ L

Pha động: Thay đổi tỷ lệ trộn của pha động A và pha động B như bên dưới và kiểm soát theo cách thức gradient nồng độ.

Pha động A: Hòa tan dung dịch đậm (1,56 g natri dihydrogen phosphat dihydrat và 0,34 g tetrabutylammoni hydrogen sulfat trong 1000 mL nước, và điều chỉnh pH của nó đến 7,2 sử dụng dung dịch nước natri hydroxit 5 mol/L)

Pha động B: Dung dịch trộn của axetonitril và nước {axetonitril/nước (3/2)}

Bảng 3

Thời gian (phút)	Lưu lượng dòng chảy (mL/min)	Pha động A (vol%)	Pha động B (vol%)
0	0,8	75	25
5	0,8	75	25
45	0,8	20	80
50	0,8	0	100
55	1,5	75	25
63	1,5	75	25
65	0,8	75	25
70	0,8	75	25

(4) Phương trình tính toán

$$\text{Lượng chất liên quan (\%)} = \frac{W_s \times A_T \times 333 \times P}{N \times A_s \times D \times 10000 \times RRF}$$

W_s : lượng chuẩn mirabegron được lấy (mg)

N : số lượng mẫu

A_T : diện tích đỉnh của mỗi chất liên quan trong dung dịch kiểm tra

A_s : diện tích đỉnh của mirabegron trong dung dịch chuẩn

D : lượng được đánh dấu của mirabegron trên mỗi viên nén (mg)

P : độ tinh khiết của chuẩn mirabegron (%)

333/10000: hệ số pha loãng

RRF: hệ số đáp ứng tương đối của chất liên quan

(5) Thời gian duy trì tương đối (RRT- relative retention time) và hệ số đáp ứng tương ứng (RRF-relative response factor)

Bảng 4

Nguyên liệu	Thời gian duy trì tương đối (RRT)	Hệ số đáp ứng tương đối (RRF)
MIR-1*	0,49	0,80
Mirabegron	1,00	-
MIR deshydroxy*	1,11	0,94
Diamit-2*	1,44	0,67
Diamit-1*	1,68	0,78
Các chất liên quan riêng rẽ khác	-	1,00

Theo các ví dụ, lượng tất cả các chất MIR-1, MIR deshydroxy, Diamit-2, và Diamit-1 được đánh giá là thích hợp, và kết quả của các chất liên quan riêng rẽ khác được thể hiện so với các ví dụ so sánh trong bảng 5 dưới đây.

Bảng 5

	Các chất liên quan	Độ pha tạp của viên nén không phủ (%)		Độ pha tạp của viên nén phủ (%)	
Ví dụ so sánh 1	Các chất liên quan riêng rẽ khác	-	-	1,30	Không thích hợp
Ví dụ so sánh 2	Các chất liên quan riêng rẽ khác	0,22	Không thích hợp	0,97	Không thích hợp
Ví dụ so sánh 3	Các chất liên quan riêng rẽ khác	0,24	Không thích hợp	0,83	Không thích hợp
Ví dụ so sánh 4	Các chất liên quan	0,30	Không thích hợp	0,37	Không thích hợp

	riêng rẽ khác				
Ví dụ so sánh 5	Các chất liên quan riêng rẽ khác	0,74	Không thích hợp	0,75	Không thích hợp
Ví dụ 1	Các chất liên quan riêng rẽ khác	0,02	Thích hợp	-	-
Ví dụ 5	Các chất liên quan riêng rẽ khác	0,04	Thích hợp	0,03	Thích hợp

Như rõ ràng từ bảng 5, theo ví dụ so sánh 1 đến ví dụ so sánh 5, lượng các chất liên quan riêng rẽ khác vượt quá 0,2% và do đó được đánh giá là không thích hợp. Tất cả các chế phẩm của ví dụ so sánh 1 đến ví dụ so sánh 5 bao gồm, là chất kiểm soát sự giải phóng, ít nhất một bazơ ưa nước cho phép nước thấm vào trong chế phẩm. Trong số này, ví dụ so sánh 1 đến ví dụ so sánh 3 là các chế phẩm được phun phủ bằng dung dịch phân tán nước theo cách tương tự như phương pháp được bộc lộ trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010/038690 và ví dụ so sánh 4 là chế phẩm được phun phủ bằng dung dịch phân tán etanol. Ví dụ so sánh 5 là chế phẩm trong đó lượng polyetylen glycol trong bazơ ưa nước là rất cao so với các chế phẩm khác.

Khi so sánh ví dụ so sánh 1 đến ví dụ so sánh 3 với ví dụ so sánh 4, lượng các chất liên quan riêng rẽ khác được tăng đáng kể sau khi phủ so với trước khi phủ. Dựa trên kết quả này, khi phun phủ được thực hiện sử dụng dung dịch phân tán của chất phủ màng trong etanol, sự tạo ra tạp chất bị ngăn chặn nhiều hơn khi sử dụng dung dịch phân tán nước.

Theo ví dụ so sánh 5, lượng polyetylen glycol trong bazơ ưa nước là rất cao so với các chế phẩm khác, và lượng các chất liên quan riêng rẽ khác cũng cao trong viên nén không phủ. Kết quả này thể hiện rằng theo nhiều ví dụ được bộc lộ trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010/038690, polyetylen glycol, đóng vai trò như là bazơ ưa nước, có thể gây ra vấn đề về ổn định của chế phẩm thấp.

Không giống như ví dụ so sánh sử dụng bazơ ưa nước làm chất kiểm soát sự giải phóng, theo tất cả các ví dụ sử dụng chất kiểm soát sự giải phóng bao gồm chỉ polyme hình thành hydrogel, việc tạo ra tạp chất đã bị ngăn chặn đáng kể. Dược phẩm của sáng chế đã ổn định hơn dù sử dụng chất kiểm soát sự giải phóng gồm chỉ polyme hình thành hydrogel mà không cần bazơ ưa nước.

Do đó, có thể kết luận rằng dược phẩm của sáng chế có khả năng ngăn ngừa sự tạo ra tạp chất và do đó độ ổn định cao hơn của nó có thể thu được bằng cách sử dụng chất kiểm soát sự giải phóng bao gồm chỉ polyme hình thành hydrogel (không bao gồm bazơ ưa nước) và nhờ vào lớp phủ được hình thành bằng cách sử dụng dung môi dễ bay hơi.

Ví dụ thử nghiệm 2: Kiểm tra độ hòa tan

Các ví dụ và ví dụ so sánh đã được kiểm tra độ hòa tan theo phương pháp kiểm tra sự hòa tan USP (phương pháp Paddle). Như dung dịch kiểm tra, mỗi dung dịch đệm axit axetic pH 4,0 và dung dịch đệm axit phosphoric pH 6, 8 được sử dụng với lượng 900 mL. Ở đây, thực hiện khuấy ở 50 rpm. Kết quả lần lượt của nó được thể hiện trong bảng 6 và bảng 7 dưới đây.

Bảng 6

pH 4,0	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 5
1 giờ	20%	10%	12%	14%
3 giờ	51%	31%	43%	43%
8,5 giờ	97%	88%	91%	97%
12 giờ	99%	95%	91%	98%

Bảng 7

pH 6,8	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 5
1 giờ	11%	5%	7%	7%
3 giờ	37%	22%	33%	26%

8,5 giờ	98%	79%	89%	87%
12 giờ	100%	96%	89%	97%

Như rõ ràng từ bảng 6 và bảng 7, tỷ lệ hòa tan trong 1 giờ ít hơn 20% theo tất cả các ví dụ. Ngược lại, chế phẩm của ví dụ so sánh thể hiện tỷ lệ hòa tan cao.

Ví dụ thử nghiệm 3: Kiểm tra độ hòa tan tương đối

Ví dụ 5 và ví dụ so sánh 6 (viên nén Betmiga PR) được kiểm tra độ hòa tan như trong ví dụ thử nghiệm 2, và so sánh kiểu hòa tan. Các kết quả được thể hiện trong bảng 8 và bảng 9 dưới đây và trong FIG. 2 và FIG. 3.

Bảng 8

pH 4,0	Tỷ lệ hòa tan trung bình						
Thời gian (giờ)	1	3	5	7	8,5	10	12
Ví dụ 5	14%	43%	73%	93%	97%	97%	98%
Ví dụ so sánh 6	13%	41%	69%	90%	97%	97%	96%
	Độ sai lệch của tỷ lệ hòa tan trung bình (Ví dụ 5 - Ví dụ so sánh 6)						
Độ sai lệch	1%	2%	3%	3%	0%	0%	1%

Bảng 9

pH 6,8	Tỷ lệ hòa tan trung bình						
Thời gian (giờ)	1	3	5	7	8,5	10	12
Ví dụ 5	7%	26%	52%	74%	87%	93%	97%
Ví dụ so sánh 6	9%	32%	58%	80%	92%	99%	98%
	Độ sai lệch của tỷ lệ hòa tan trung bình (Ví dụ 5 - Ví dụ so sánh 6)						
Độ sai lệch	-2%	-6%	-6%	-6%	-5%	-5%	-1%

FIG. 2 là biểu đồ thể hiện kết quả kiểm tra độ hòa tan tương đối trong môi trường hòa tan pH 4,0, và FIG. 3 là biểu đồ thể hiện kết quả kiểm tra độ hòa tan tương đối trong môi trường hòa tan pH 6,8.

Như rõ ràng từ bảng 8 và bảng 9 và FIG. 2 và FIG. 3, chế phẩm của ví dụ thể hiện kiểu hòa tan tương đương với kiểu hòa tan của chế phẩm có sẵn trên thị trường.

Do đó, có thể kết luận rằng được phẩm của sáng chế có thể thể hiện kiểu hòa tan tương đương với kiểu hòa tan của chế phẩm có sẵn trên thị trường, và do đó tương đương được động học, và tương đương hoặc vượt trội hiệu quả thuốc cuối cùng.

Ví dụ thử nghiệm 4: Kiểm tra chất liên quan đối với ví dụ so sánh 7 và ví dụ so sánh 8

Việc kiểm tra chất liên quan được thực hiện thêm theo cách thức tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1, với ngoại trừ rằng ví dụ so sánh 7 và ví dụ so sánh 8 được sử dụng, thay vì các ví dụ so sánh 1 đến ví dụ so sánh 5. Các kết quả được thể hiện trong bảng 10 dưới đây.

Bảng 10

	Các chất liên quan	Độ pha tạp của viên nén không phủ (%)		Độ pha tạp của viên nén phủ (%)	
Ví dụ so sánh 7	Các chất liên quan riêng rẽ khác	0,34	Không thích hợp	0,30	Không thích hợp
Ví dụ so sánh 8	Các chất liên quan riêng rẽ khác	0,34	Không thích hợp	0,42	Không thích hợp

Như rõ ràng từ bảng 10, theo ví dụ so sánh 7 và ví dụ so sánh 8, lượng các chất liên quan riêng rẽ khác vượt quá 0,2%, được coi là không thích hợp. Theo ví dụ so sánh 7, không giống như các ví dụ so sánh khác, hai loại polyetylen oxit có khối lượng phân tử khác nhau được sử dụng như trong ví dụ 3 đến ví dụ 5. Trong trường hợp này, có thể khẳng định rằng tạp chất được tạo ra ở mức định trước hoặc cao hơn, như trong các ví dụ so sánh khác. Kết quả này chỉ ra rằng sự khác biệt trong sự tạo ra tạp chất phụ thuộc vào liệu bazơ ưa nước có được sử dụng làm chất kiểm soát sự giải phóng. Ngoài ra, ví dụ so sánh 8 là chế phẩm được bào chế để phù hợp hơn với các ví dụ được bộc lộ trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2010/038690, so với các ví dụ so sánh khác. Trong trường hợp này, có thể khẳng định rằng tạp chất được tạo ra ở mức định trước hoặc cao

hơn, như trong các ví dụ so sánh khác. Các kết quả này chỉ ra rằng sự ổn định của chế phẩm có thể trở thành vấn đề khi sử dụng bazơ ưa nước làm chất kiểm soát sự giải phóng. Do đó, dựa trên kết quả kiểm tra các chất liên quan theo ví dụ so sánh 7 và ví dụ so sánh 8, được khẳng định thêm rằng sự tạo ra tạp chất theo sáng chế được ngăn chặn.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Dược phẩm của sáng chế có khả năng ngăn chặn sự tạo ra tạp chất trong đó và kiểm soát hiệu quả sự giải phóng của ít nhất một chất được chọn từ trong số mirabegron và muối được dụng của nó, và do đó có khả năng ứng dụng trong công nghiệp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm bao gồm:

hoạt chất và chất kiểm soát sự giải phóng để kiểm soát sự giải phóng của hoạt chất, và còn bao gồm:

chất kết dính, chất chống oxy hóa, chất bôi trơn, và lớp phủ,

trong đó hoạt chất là ít nhất một chất được chọn từ trong số mirabegron và muối được dụng của nó,

chất kiểm soát sự giải phóng bao gồm polyme hình thành hydrogel,

polyme hình thành hydrogel là ít nhất một chất được chọn từ trong số polyetylen oxit, hydroxypropyl methyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, natri cacboxymethylxenluloza, và hydroxyetyl xenluloza, và có khối lượng phân tử trung bình dao động từ 100 000 đến 8 000 000,

chất kết dính là ít nhất một chất được chọn từ hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl methyl xenluloza, polyvinyl pyrrolidon, methyl xenluloza, cacboxymetyl xenluloza, natri cacboxymethylxenluloza, trehaloza, và pullulan,

chất chống oxy hóa là ít nhất một chất được chọn từ butylhydroxytoluen (BHT), propyl gallat (PG), butylhydroxyanisol (BHA), axit ascobic, natri ascobat, axit erythorbic, natri nitrit, natri bisulfit, natri pyrosulfit, axit xitric và natri edetat,

chất bôi trơn là ít nhất một chất được chọn từ magiê stearat, canxi stearat, silicon dioxit, và đá tan,

lớp phủ bao gồm màng chất phủ được hòa tan hoặc làm phân tán chất trong etanol và lớp phủ được tạo ở bề mặt của lõi được bào chế từ hoạt chất, chất kiểm soát sự giải phóng, chất kết dính, chất chống oxy hóa, và chất bôi trơn, và

hoạt chất được chứa với lượng 5 đến 25% khối lượng, chất kiểm soát sự giải phóng được chứa với lượng 60 đến 90% khối lượng, chất kết dính được chứa với lượng 1 đến 5% khối lượng, chất chống oxy hóa được chứa với lượng 0,1 đến 1% khối lượng, và chất bôi trơn được chứa với lượng 1 đến 6% khối lượng và chất phủ được chứa trong

lượng 1-10% trọng lượng dựa vào tổng khối lượng dược phẩm, trong đó lượng tạp chất là 0,2% trọng lượng hoặc nhỏ hơn.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất bôi trơn bao gồm silicon dioxit và magiê stearat, và lượng silicon dioxit là 1 đến 3% khối lượng và lượng magiê stearat là 1 đến 3% khối lượng trong dược phẩm.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó silicon dioxit là silicon dioxit keo.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất phủ là chất phủ màng.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó polyme hình thành hydrogel là polyetylen oxit, và polyetylen oxit bao gồm polyetylen oxit có khối lượng phân tử trung bình dao động từ 100 000 đến dưới 500 000 và polyetylen oxit có khối lượng phân tử trung bình dao động từ 500 000 đến dưới 1 000 000.

6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó polyme hình thành hydrogel là polyetylen oxit và có khối lượng phân tử trung bình dao động từ 100 000 đến dưới 1 000 000.

7. Phương pháp bào chế dược phẩm, phương pháp bao gồm:

(A) bào chế hạt bằng cách làm phân tán hoặc hòa tan chất kết dính và chất chống oxy hóa trong dung môi để cho ra dung dịch, sau đó được trộn với hỗn hợp của hoạt chất và chất kiểm soát sự giải phóng; và

(B) thu được viên nén bằng cách bổ sung hạt với chất bôi trơn và thực hiện nén,

(C) phủ viên nén với màng bằng cách hòa tan hoặc làm phân tán chất phủ màng trong etanol,

trong đó chất kết dính là hydroxypropyl xenluloza,

chất chống oxy hóa là butylhydroxytoluen,

hoạt chất là ít nhất một chất được chọn từ trong số mirabegron và muối dược dụng của nó,

chất kiểm soát sự giải phóng bao gồm polyme hình thành hydrogel, polyme hình thành hydrogel là ít nhất một chất được chọn từ trong số polyetylen oxit, hydroxypropyl methyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, natri cacboxymethylxenluloza, và hydroxyetyl

xenluloza và có khối lượng phân tử trung bình dao động từ 100 000 đến 8 000 000,

chất bôi trơn bao gồm silicon dioxit và magiê stearat, và

hoạt chất được chứa với lượng 5 đến 25% khối lượng, chất kiểm soát sự giải phóng được chứa với lượng 60 đến 90% khối lượng, chất kết dính được chứa với lượng 1 đến 5% khối lượng, chất chống oxy hóa được chứa với lượng 0,1 đến 1% khối lượng, và chất bôi trơn được chứa với lượng 1 đến 6% khối lượng và chất phủ được chứa trong lượng 1-10% trọng lượng dựa vào tổng khối lượng được phẩm, trong đó lượng tạp chất là 0,2% trọng lượng hoặc nhỏ hơn.

Fig. 1

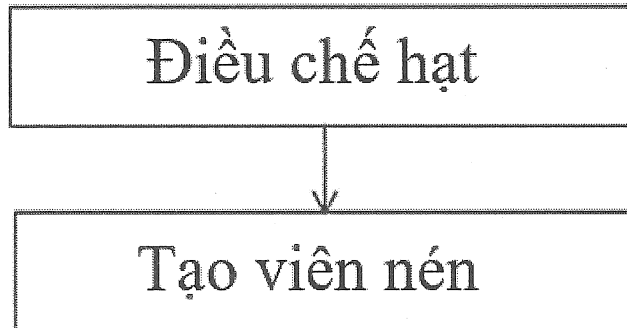


Fig. 2

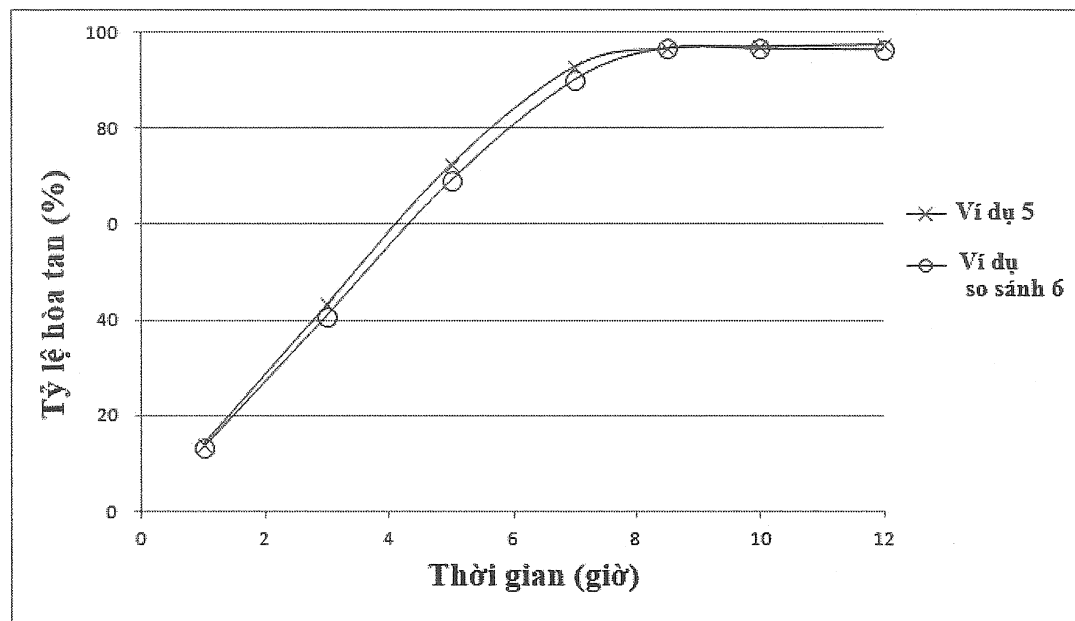


Fig. 3

