



(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



1-0043199

(51)^{2020.01} A61K 9/16; A61K 9/50; A61K 31/4439 (13) B

(21) 1-2021-00895

(22) 26/07/2019

(86) PCT/KR2019/009371 26/07/2019

(87) WO2020/040438 27/02/2020

(30) 10-2018-0098744 23/08/2018 KR

(45) 25/02/2025 443

(43) 25/05/2021 398

(73) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)

8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu Seoul 03742, Korea

(72) CHOI, Jong Seo (KR); KIM, Min Soo (KR); PARK, Shin Jung (KR); LIM, Jong Lae (KR).

(74) CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN TƯ VẤN ĐẦU TƯ VÀ SỞ HỮU TRÍ TUỆ
INTERFIVE (INTERFIVE CO., LTD)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA ESOMEPRAZOL VÀ NATRI BICACBONAT VÀ
PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(21) 1-2021-00895

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối dược dụng của nó, và natri bicacbonat, và phương pháp bào chế dược phẩm này. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến dược phẩm trong đó trước tiên natri bicacbonat bị phân rã để tăng độ pH, và sau đó omeprazol được hòa tan để đặc tính giải phóng của hoạt chất tăng lên, và do đó độ hòa tan và độ sinh khả dụng của dược chất tăng lên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối dược dụng của nó và natri bicacbonat, và phương pháp bào chế dược phẩm này. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến dược phẩm trong đó natri bicacbonat trước tiên được hòa tan để tăng độ pH, và sau đó esomeprazol được hòa tan sao cho các đặc tính giải phóng của hoạt chất tăng lên và do đó mức độ hòa tan và độ sinh khả dụng của dược chất cũng tăng lên.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Omeprazol có tên hóa học là 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl-1H-benzimidazol. Omeprazol tồn tại ở hai dạng đồng phân, là đồng phân R và đồng phân S. Đồng phân S được biết là có hiệu quả tuyệt vời xét về hiệu quả điều trị và tác dụng phụ so với đồng phân R. Đồng phân S là (S)-5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)-metyl]sulfinyl-1H-benzimidazol, thường được gọi là esomeprazol.

Esomeprazol là một chất ức chế bơm proton điển hình (proton pump inhibitor -PPI) được sử dụng để điều trị rối loạn tiêu hóa, bệnh loét dạ dày, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, hội chứng Zollinger-Ellison và các bệnh tương tự.

Đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này là, omeprazol, đặc biệt là esomeprazol, dễ bị phân hủy hoặc chuyển hóa trong môi trường axit. Cụ thể hơn là, esomeprazol được biết là có thời gian bán rã ít hơn 10 phút trong dung dịch nước có độ pH = 3 hoặc thấp hơn. Do đó, mức độ phân rã của esomeprazol sẽ tăng thêm nếu có hợp chất axit, và cũng bị ảnh hưởng bởi độ ẩm, nhiệt độ, dung môi hữu cơ và ánh sáng. Do đó, có nhu cầu rất lớn về chế phẩm esomeprazol ổn định. Để giải quyết vấn

đề về tính ổn định, Patent Hàn Quốc số 10-0384960 mô tả phương pháp bào chế viên nén chứa muối magiê của esomeprazol, sau đó bao bằng màng mỏng bao tan trong ruột cho nó, bổ sung tá dược và bào chế ở dạng viên nén. Viên nén được bào chế theo phương pháp nêu trên hiện đã được bán ra thị trường với tên thương mại là Nexium.

Tuy nhiên, viên nén bao tan trong ruột như Nexium không thích hợp để điều trị bệnh cần tác dụng điều trị ngay lập tức sau khi sử dụng, như bệnh liên quan đến axit dạ dày, do nó được thiết kế để hòa tan và hấp thụ trong ruột non mà không hấp thụ ngay trong dạ dày.

Patent Hàn Quốc số 10-1104349 mô tả viên nén và viên nang bao tan trong ruột mà vấn đề về độ ổn định và các đặc tính vật lý của omeprazol đã được cải thiện bằng cách bào chế chế phẩm phân tán rắn chứa magiê oxit và povidon.

Công bố bằng Hàn Quốc số 10-1996-0003605 mô tả phương pháp bào chế chế phẩm phân tán rắn chứa omeprazol làm hoạt chất trong đó beta-xyclodextrin và natri hydroxit được cho vào làm chất làm ổn định. Tuy nhiên, giải pháp nêu trong sáng chế này gặp vấn đề trong việc sử dụng natri hydroxit gây hại cho cơ thể người. Quy trình bào chế chế phẩm phân tán rắn bao gồm việc hòa tan hoạt chất omeprazol trong dung môi và do đó trong quá trình này, một chất làm ổn định như natri hydroxit cần cho vào để làm ổn định omeprazol.

Để giải quyết vấn đề này, Patent Hàn Quốc số 10-0679767 mô tả phương pháp sử dụng chất đệm như natri bicacbonat cho omeprazol. Tuy nhiên, giải pháp của sáng chế này chỉ đề cập đến chế phẩm hỗn hợp chứa đồng thời omeprazol và natri bicacbonat làm chất đệm, và không giải quyết được vấn đề phân rã của omeprazol khi omeprazol của chế phẩm hỗn hợp này bị phân rã và hòa tan trong dịch dạ dày.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Sáng chế đề xuất chế phẩm hòa tan ngay lập tức trong dịch dạ dày, nhờ đó tạo ra hiệu quả nhanh, đồng thời giải quyết vấn đề không ổn định của omeprazol ở độ pH

thấp.

Do đó, các tác giả sáng chế phát triển chế phẩm trong đó omeprazol hòa tan ngay lập tức sau khi độ pH của dịch axit dạ dày được trung hòa bằng cách điều chỉnh độ tan của các hoạt chất trong chế phẩm hỗn hợp chứa omeprazol và natri bicacbonat. Dựa trên điều này, các tác giả sáng chế hoàn thành sáng chế này.

Giải quyết vấn đề

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó; và natri bicacbonat, khác biệt ở chỗ omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó ở dạng viên nhỏ hoặc dạng hạt, và khi chế phẩm được hòa tan trong dung dịch, trước tiên natri bicacbonat được hòa tan, và sau đó là omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó được hòa tan.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là đồ thị minh họa mức độ tan và sự thay đổi độ pH theo thời gian trong Ví dụ 1.

Fig. 2 là đồ thị minh họa mức độ tan và sự thay đổi độ pH theo thời gian trong Ví dụ 3.

Fig. 3 là đồ thị minh họa mức độ tan và sự thay đổi độ pH theo thời gian trong Ví dụ 4.

Fig. 4 là đồ thị minh họa giá trị pH trung bình sau một lần sử dụng được chất thử nghiệm và được chất đối chứng.

Fig. 5 là đồ thị minh họa giá trị pH trung bình sau khi sử dụng lặp lại được chất thử nghiệm và được chất đối chứng.

Fig. 6 là đồ thị minh họa mức độ hòa tan theo hàm lượng của natri bicacbonat trong hạt esomeprazol.

Fig. 7 là đồ thị minh họa tỉ lệ vùng dưới đường cong AUC (area under the curve) của mức độ hòa tan theo hàm lượng của natri bicacbonat trong hạt

esomeprazol.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, "viên nhỏ" có thể được bào chế bằng cách phun dung dịch bao chứa hoạt chất hoặc tá dược lên viên hình cầu bằng đường trắng.

Theo sáng chế, "hạt" có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tạo hạt ướt bằng cách sử dụng dung dịch liên kết hoặc phương pháp tạo hạt khô không sử dụng dung dịch liên kết.

Theo một phương án, viên nhỏ hoặc hạt có thể chứa natri bicacbonat với tỉ lệ 30% hoặc ít hơn so với tổng trọng lượng của natri bicacbonat có trong chế phẩm. Tốt hơn là, omeprazol có mặt ở dạng hạt, và khi được bào chế bằng phương pháp tạo hạt ướt, hạt omeprazol có thể chứa natri bicacbonat với lượng bằng 30% hoặc ít hơn dựa trên tổng trọng lượng natri bicacbonat có trong chế phẩm.

Theo một phương án, viên nhỏ hoặc hạt có thể được bao bằng chất bao và có thể không chứa natri bicacbonat.

Theo một phương án khác, chất bao ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm rượu polyvinyl, povidon, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, polyvinyl axetat, etyl xenluloza, và copolyme dimethylaminoetyl metacrylat • metyl metacrylat .

Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm, trong đó được phẩm này được hòa tan trong dung dịch ở độ pH=1,2 bằng phương pháp thử nghiệm hòa tan dòng chảy qua tế bào (flow through cell-FTC), tỉ lệ thời gian dung dịch đạt đến độ pH= 6,5 so với thời gian đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là thấp hơn 1.

Cụ thể là, do omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó ổn định trong môi trường có độ pH = 5,0, tốt hơn là độ pH = 6,0, và tốt hơn nữa là độ pH = 6,5 hoặc cao hơn, được ưu tiên nếu dung dịch đạt đến độ pH = 6,5, và sau đó nồng độ của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng

của nó đạt đến mức cao nhất.

Phương pháp thử nghiệm hòa tan dòng chảy qua tế bào theo sáng chế được định nghĩa là phương pháp thử nghiệm hòa tan cho chế phẩm rắn trong thiết bị USP 4, và là phương pháp thử nghiệm hòa tan trong đó dược chất được gắn với một tế bào và dung dịch thử nghiệm đi qua tế bào đó. Phương pháp thử nghiệm hòa tan này có thể xác định tốc độ giải phóng của dược chất đồng thời duy trì được tình trạng thấp tương tự với trạng thái cơ thể sống do độ pH của dung dịch thử nghiệm có thể thay đổi tức thì.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối dược dụng của nó là trong vòng 20 phút khi chế phẩm này được hòa tan trong dung dịch ở độ pH=1,2 bằng phương pháp thử nghiệm độ hòa tan của dòng chảy qua tế bào. Tốt hơn là, thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối dược dụng của nó là nằm trong khoảng từ 5 phút đến 15 phút.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất dược phẩm, trong đó độ pH trong dạ dày tăng lên trong vòng 50 phút sau một lần sử dụng dược phẩm. Tốt hơn là, độ pH trong dạ dày tăng trong vòng 45 phút sau một lần sử dụng.

Theo sáng chế, omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối dược dụng của nó là esomeprazol.

Ngoài ra, theo sáng chế, omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối dược dụng của nó là muối magiê của esomeprazol.

Ngoài ra, theo sáng chế, omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối dược dụng của nó là magiê trihydrat esomeprazol.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dược phẩm chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối dược dụng của nó; và natri bicacbonat, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) bao lõi bằng dung dịch bao thứ nhất chứa omeprazol, đồng phân quang học

của nó hoặc muối được dụng của nó để tạo ra sản phẩm được bao thứ nhất;

(b) bao sản phẩm được bao thứ nhất bằng dung dịch bao thứ hai chứa chất bao để tạo ra sản phẩm được bao thứ hai;

(c) trộn sản phẩm được bao thứ hai với natri bicacbonat để thu được hỗn hợp;

(d) tạo viên nén hỗn hợp để thu được viên nén chưa được bao; và

(e) bao viên nén chưa được bao bằng dung dịch bao thứ ba và sau đó làm khô để thu được viên nén được bao. Theo một phương án, trong bước (c), natri bicacbonat được tạo hạt ướt và sau đó được trộn với sản phẩm được bao. Theo một phương án khác, lõi có thể là viên cầu bằng đường trắng.

Chất bao theo sáng chế ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm rượu polyvinyl, povidon, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, polyvinyl axetat, etyl xenluloza, và copolyme dimetylaminoetyl metacrylat • metyl metacrylat, nhưng không chỉ giới hạn ở những chất này.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế được phẩm chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó; và natri bicacbonat, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) trộn omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó với natri bicacbonat để thu được hỗn hợp;

(b) nhào trộn hỗn hợp với dung dịch liên kết để thu được sản phẩm đã nhào trộn;

(c) trộn sản phẩm đã nhào trộn với natri bicacbonat để thu được hỗn hợp cuối cùng;

(d) tạo viên nén hỗn hợp cuối cùng để thu được viên nén chưa được bao; và

(e) bao viên nén chưa được bao bằng dung dịch bao và sau đó sấy khô để thu được viên nén được bao,

trong đó hàm lượng của natri bicacbonat được trộn trong bước (a) là từ 0 đến 75% hoặc thấp hơn dựa trên tổng trọng lượng của natri bicacbonat có trong chế phẩm.

Tốt hơn là, hàm lượng natri bicacbonat được trộn trong bước (a) chiếm 30% hoặc thấp hơn dựa trên tổng trọng lượng của natri bicacbonat có trong chế phẩm.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dược phẩm chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó; và natri bicacbonat, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) trộn omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó với natri bicacbonat để thu được hỗn hợp;

(b) tạo huyền phù nhót cho hỗn hợp để thu được sản phẩm dạng huyền phù nhót;

(c) trộn sản phẩm dạng huyền phù nhót với natri bicacbonat để thu được hỗn hợp cuối cùng;

(d) tạo viên nén hỗn hợp cuối cùng để thu được viên nén chưa được bao; và

(e) bao viên nén chưa được bao bằng dung dịch bao và sau đó sấy khô để thu được viên nén được bao.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế dược phẩm, trong đó khi chế phẩm này được hòa tan trong dung dịch ở độ pH=1,2 bằng phương pháp thử nghiệm độ hòa tan của dòng chảy qua tế bào, tỉ lệ thời gian để dung dịch đạt đến độ pH= 6,5 so với thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là thấp hơn 1.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế dược phẩm, trong đó khi chế phẩm này được hòa tan trong dung dịch ở độ pH=1,2 bằng phương pháp thử nghiệm độ hòa tan của dòng chảy qua tế bào, thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là trong vòng 20 phút. Tốt hơn là, thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là nằm trong khoảng từ 5 phút đến 15 phút.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dược phẩm, trong đó độ pH

trong dạ dày tăng lên trong vòng 50 phút sau một lần sử dụng chế phẩm. Tốt hơn là, độ pH trong dạ dày tăng trong vòng 45 phút sau một lần sử dụng chế phẩm.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó, và natri bicacbonat, trong đó mức độ giải phóng được điều chỉnh sao cho natri bicacbonat được hòa tan trước để ngăn phân rã omeprazol.

Sáng chế đề xuất dược phẩm trong đó natri bicacbonat trước tiên được hòa tan trong dung dịch từ chế phẩm hỗn hợp của omeprazol và natri bicacbonat để làm tăng độ pH của dung dịch, và sau đó omeprazol được hòa tan để ngăn ngừa sự phân rã của omeprazol và nhờ đó độ sinh khả dụng của dược chất tăng lên, và omeprazol có thể đạt đến tốc độ hòa tan tối đa trong vòng 20 phút sau khi sử dụng, nhờ đó đạt được hiệu quả ngay lập tức.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ dưới đây. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ có mục đích minh họa nhằm để hiểu rõ hơn sáng chế, chứ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

[Ví dụ 1]

Bào chế viên nén hỗn hợp chứa esomeprazol và natri bicacbonat (viên nhỏ)

Viên nén theo ví dụ 1 được bào chế theo phương pháp bào chế dưới đây.

1. Bao viên nhỏ thứ nhất

Hydroxypropyl xenluloza được cho vào và được hòa tan trong nước tinh khiết, và sau đó arginin, simethicon, esomeprazol magiê trihydrat (20mg đến 40mg esomeprazol), magiê oxit, và bột talc được cho vào và phân tán để điều chế dung dịch bao thứ nhất. Viên đường trắng được cho vào máy bao tăng sôi và dung dịch bao thứ nhất được phun lên để thực hiện quy trình bao viên nhỏ lần thứ nhất (sản phẩm được bao thứ nhất).

2. Bao viên nhỏ lần thứ hai

Nước tinh khiết, rượu polyvinyl, bột talc, titan oxit, glycerol monocaprylocaprate, và natri lauryl sulfat được cho vào thùng điều chế được cho vào thùng điều chế để điều chế dung dịch bao thứ hai. Sản phẩm được bao lần thứ nhất được cho vào máy bao tăng sôi và dung dịch bao thứ hai được phun lên để thực hiện quy trình bao viên nhỏ lần thứ hai (sản phẩm được bao lần hai).

3. Trộn nhanh (phương pháp trộn đơn giản)

Sản phẩm được bao thứ hai được cho vào máy trộn, và natri bicacbonat (800 mg) được cho vào. Trong trường hợp này, nước tinh khiết có thể được cho vào tùy vào hàm lượng ẩm. Ngoài ra, copovidon, crospovidon và natri stearyl fumarat được cho vào đó và được trộn (hỗn hợp cuối cùng).

4. Tạo viên nén

Hỗn hợp cuối cùng được tạo viên nén bằng máy ép viên nén (unviên nén được bao).

5. Bao lần thứ ba

Rượu polyvinyl, bột talc, titan oxit, glyxerol monocaprylocaprat, natri lauryl sulfat, oxit sắt đỏ, oxit sắt đen, oxit sắt vàng, và nước tinh khiết được cho vào thùng điều chế và hòa tan để tạo ra dung dịch bao thứ ba. Viên nén chưa được bao được cho vào máy bao, và được bao bằng dung dịch bao thứ ba, và sau đó được sấy khô để thu được viên nén được bao.

[Ví dụ 2]

Bào chế viên nén hỗn hợp chứaesomeprazol và natri bicacbonat (viên nhỏ)

Viên nén theo ví dụ 2 được bào chế theo phương pháp bào chế của ví dụ 1 nêu trên, và sử dụng quy trình tạo hạt ướt thay cho việc trộn đơn giản trong giai đoạn trộn nhanh ở bước 3 trong phương pháp bào chế.

3. Trộn nhanh (phương pháp tạo hạt ướt)

Dung dịch liên kết được bào chế bằng copovidon và nước trong một thùng riêng biệt, và sau đó được nhào trộn với natri bicacbonat (800 mg), và sấy khô để tạo

ra sản phẩm đã nhào trộn. Sau đó, sản phẩm nhào trộn và sản phẩm được bao thứ hai được cho vào máy trộn, và copovidon, crospovidon, và natri stearyl fumarat được cho vào và trộn (hỗn hợp cuối cùng).

[Ví dụ 3]

Bào chế viên nén hỗn hợp chứa esomeprazol và natri bicacbonat (wet granulation)

Viên nén theo ví dụ 3 (20mg đến 40mg esomeprazol, 800mg natri bicacbonat) được bào chế theo phương pháp bào chế dưới đây.

1. Trộn

Esomeprazol magiê trihydrat, xenluloza vi tinh thể, và natri bicacbonat được cho vào và trộn bằng máy trộn tốc độ cao.

2. Nhào trộn

Hydroxypropyl xenluloza được cho vào và được hòa tan trong nước tinh khiết để điều chế dung dịch liên kết. Dung dịch liên kết được cho vào hỗn hợp và nhào trộn.

3. Trộn lần cuối và làm trơn

Sản phẩm nhào trộn, natri bicacbonat, copovidon, và croscacmeloza natri được cho vào máy trộn và được trộn, và sau đó natri stearyl fumarate được cho vào và được làm trơn để tạo ra hỗn hợp cuối cùng.

4. Tạo viên nén và bao

Hỗn hợp cuối cùng được tạo viên nén bằng máy ép viên nén (unviên nén được bao). Rượu polyvinyl, titan oxit, polyetylen glycol, bột talc và nước tinh khiết được cho vào thùng điều chế và hòa tan. Viên nén chưa được bao được cho vào máy bao, được bao, và sau đó được sấy khô để thu được viên nén được bao.

[Ví dụ 4]

Bào chế viên nén hỗn hợp chứa esomeprazol và natri bicacbonat (tạo hạt khô)

Viên nén theo ví dụ 4 (20mg đến 40mg esomeprazol, 800mg natri bicacbonat) được bào chế theo phương pháp bào chế dưới đây.

1. Trộn và làm trơn

Esomeprazol magiê trihydrat, natri bicacbonat, magiê oxit, và crospovidon được cho vào và trộn, và sau đó natri stearyl fumarat được cho vào và được làm trơn để thu được hỗn hợp.

2. Tạo huyền phù nhót

Hỗn hợp được tạo huyền phù nhót bằng máy tạo huyền phù nhót.

3. Trộn lần cuối và làm trơn

Sản phẩm được tạo huyền phù nhót, natri bicacbonat, copovidon và crospovidon được cho vào và trộn, sau đó natri stearyl fumarat được cho vào và được làm trơn để thu được hỗn hợp cuối cùng.

4. Tạo viên nén và bao

Hỗn hợp cuối cùng được tạo viên nén bằng máy ép viên nén (unviên nén được bao). Hydroxypropyl methyl xenluloza, titan oxit, polyetylen glycol, và nước tinh khiết được cho vào thùng điều chế và hòa tan. Viên nén chưa được bao được cho vào máy bao, được bao, và sau đó được sấy khô để thu được viên nén được bao.

[Ví dụ thử nghiệm 1]

Thử nghiệm so sánh hòa tan viên nén

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện trên viên nén theo các ví dụ 1, 3 và 4 (20 mg esomeprazol/800 mg natri bicacbonat) được tạo ra ở trên, và thử nghiệm hòa tan và điều kiện phân tích là như sau.

<Điều kiện thử nghiệm hòa tan>

1) Phương pháp hòa tan: thử nghiệm hòa tan, thử nghiệm chung, Korean Pharmacopoeia, Phương pháp 3 (Phương pháp dòng chảy qua tế bào)

2) Môi trường hòa tan: pH=1,2 → pH=4,0 → pH=6,8

3) Nhiệt độ hòa tan: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

4) Tốc độ dòng: 2 mL/phút

5) Thời gian thử nghiệm: pH=1,2 (15 phút) → pH 4,0 (15 phút) → pH 6,8 (30

phút)

6) Kích thước tế bào: 22,4 mm

<HPLC analysis condition>

1) máy đo: quang phổ kế UV (bước sóng đo: 302 nm)

2) Cột : Capcell Pak C18 (4.6 × 150 mm, 5 μm) hoặc cột tương đương

3) Lượng cho vào: 20 μL

4) Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút

5) Nhiệt độ cột : nhiệt độ không đổi gần 30°C

6) Nhiệt độ mẫu : nhiệt độ không đổi gần 10°C

7) Pha động: hỗn hợp gồm axetonitril, dung dịch đệm ở độ pH=7,3*, và nước (350 : 500 : 150)

* Dung dịch đệm ở độ pH=7,3 được điều chế như sau: dung dịch natri dihydrogen phosphat 1 mol/L và dung dịch dinatri hydrogen phosphat 0,5mol/lít được lần lượt lấy với lượng 10,5ml và 60ml, để cho vào bình nón dung tích 1lít, sau đó đổ nước tinh khiết vào bình nón bằng đến vạch đánh dấu.

Kết quả của thử nghiệm hòa tan, và các kết quả của nồng độ esomeprazol (ng/mL) và sự thay đổi độ pH của dung dịch được thể hiện ở Bảng 1 dưới đây và các Hình vẽ từ 1 đến 3.

[Bảng 1]

(Nồng độ ng/mL)

Thời gian (phút)	Ví dụ 1		Ví dụ 3		Ví dụ 4	
	Nồng độ	pH	Nồng độ	pH	Nồng độ	pH
0	0	0	0	0	0	0
2,5	202,78	5,5	295,72	4,1	231,61	4,3
5,0	406,47	7,4	636,09	6,9	318,06	8,6
7,5	562,32	7,1	586,48	6,9	309,97	7

10,0	784,79	6,8	554,86	6,8	293,27	6,8
12,5	675,5	6,6	493,97	6,6	283,83	6,6
15,0	590,3	6,5	439,15	6,5	277,46	6,5
20,0	449,34	6	302,99	6	247,03	5,9
25,0	265,89	4,4	116,18	4,4	219,63	4,4
30,0	161,48	4,9	41,49	4,9	151,57	4,9
35,0	107,6	4,9	24,4	4,7	58,18	4,9
40,0	68,28	4,7	27,32	4,8	20,85	4,9
45,0	64,06	4,9	39,93	4,9	12,33	4,9
50,0	43,81	4,7	39,44	4,5	13,8	4,7
55,0	26,08	4,4	37,29	4,4	20,13	4,5
60,0	21,33	4,3	37,31	4,2	19,9	4,3

Như thể hiện trong Bảng 1 nêu trên và các Hình vẽ từ 1 đến 3, khẳng định là, trong viên nén theo các ví dụ 1, 3 và 4, thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của esomeprazol lần lượt là khoảng 10 phút (Ví dụ 1), khoảng 5 phút (Ví dụ 3), và khoảng 5 phút (Ví dụ 4), và thời gian để đạt đến độ pH = 6,5 đều thấp hơn 5 phút. Do đó, trong viên nén theo ví dụ từ 1 đến 3, có thể khẳng định được rằng tỉ lệ thời gian để dung dịch đạt đến độ pH = 6,5 so với thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol đều thấp hơn 1.

Tuy nhiên, có thể thấy là nồng độ tối đa của esomeprazol là cao nhất trong Ví dụ 1. Điều này là do đặc tính của esomeprazol là dễ bị phân hủy trong điều kiện axit, và có thể thấy là viên nén có phương thức giải phóng mà trong đó trước tiên natri bicacbonat được giải phóng, và esomeprazol được giải phóng nhanh ngay sau khi axit dạ dày được trung hòa, thể hiện hiệu quả tuyệt vời nhất của dược chất. Do đó, có thể thấy là đầu tiên viên nén của Ví dụ 1 đạt đến độ pH = 6,5 trong khoảng thời gian từ

2,5 đến 5 phút sau khi sử dụng, và đạt đến nồng độ tối đa của esomeprazol sau 10 phút, và do đó thể hiện phổ giải phóng tuyệt vời nhất.

Kết quả là, natri bicacbonat có thể bị phân rã nhanh và ngay cả trong trường hợp này, natri bicacbonat bị phân rã, và esomeprazol được giải phóng sau một khoảng thời gian nhất định để đạt được đến nồng độ tối đa, qua đó thể hiện hiệu quả tuyệt vời.

[Ví dụ thử nghiệm 2]

Các kết quả thử nghiệm lâm sàng của hỗn hợp esomeprazol và natri bicacbonat

Để so sánh và đánh giá các đặc tính dược động học và dược lý học và an toàn sau một lần sử dụng và sử dụng lặp lại viên nén theo ví dụ 1 (20mg esomeprazol/800 mg natri bicacbonat) và viên nén Nexium (D027 20mg) cho người lớn khỏe mạnh, thử nghiệm lâm sàng được thực hiện bằng cách sử dụng lặp lại, ngẫu nhiên, công khai, thiết kế thử chéo 2x2 như thể hiện trong Bảng 2 dưới đây.

[Bảng 2]

Nhóm	Số bệnh nhân	Giai đoạn 1	Giai đoạn 2	Thụt rửa
A	20	T	R	ít nhất 7 ngày hoặc hơn
B	20	R	T	ít nhất 7 ngày hoặc hơn

• T: 1 viên nén của Ví dụ 1, được sử dụng qua đường miệng mỗi ngày một lần trong 7 ngày trong điều kiện ăn kiêng

• R: 1 viên nén D027 20mg, được sử dụng qua đường miệng mỗi ngày một lần trong 7 ngày trong điều kiện ăn kiêng

Tất cả các bệnh nhân đều được sử dụng dược chất nghiên cứu (R hoặc T) đồng thời vào buổi sáng, khoảng 1 giờ sau, bắt đầu ăn bữa ăn tiêu chuẩn (700-800 kcal, chứa 5-25% chất béo), và kết thúc bữa ăn trong vòng 20 phút.

Các bệnh nhân được theo dõi độ pH cơ bản trong 24 giờ trong giai đoạn 1, và

sau đó được sử dụng thuốc nghiên cứu một lần một ngày trong tổng số 7 ngày theo từng nhóm chỉ định từ ngày thứ nhất của Giai đoạn 1. Tất cả các bệnh nhân đều bắt đầu ăn bữa ăn tiêu chuẩn khoảng 1 giờ sau khi sử dụng thuốc nghiên cứu và kết thúc bữa ăn trong vòng 20 phút.

Số liệu định lượng về độ pH và được động học trong máu trong 24 giờ sau khi sử dụng thuốc một lần được thực hiện trong ngày đầu của Giai đoạn 1, và số liệu định lượng độ pH và được động học trong máu trong 24 giờ sau khi sử dụng lặp lại được thực hiện vào ngày thứ 7 của Giai đoạn 1, và tất cả các bệnh nhân được ra viện vào ngày thứ 8. Sau khi sử dụng liều cuối của Giai đoạn 1, các bệnh nhân được thụt tháo trong 7 ngày hoặc hơn, và sau đó được nhập viện lại, và thực hiện Giai đoạn 2 là giai đoạn thử nghiệm lâm sàng.

Sau khi sử dụng một lần và sau khi sử dụng lặp lại, giá trị pH trung bình theo phút được thể hiện trong các hình vẽ Fig. 4 và 5. Như thể hiện trong Fig. 4, có thể khẳng định là độ pH tăng từ thời điểm 30 phút sau khi sử dụng một liều viên nén của Ví dụ 1, trong khi đó độ pH tăng từ thời điểm 1 giờ sau khi sử dụng một liều thuốc đối chứng.

Ngoài ra, như thể hiện trong Fig. 5, có thể khẳng định là độ pH tăng từ thời điểm khoảng 20 phút sau khi sử dụng liều lặp lại viên nén của Ví dụ 1, trong khi đó độ pH tăng dần từ thời điểm 30 phút sau khi sử dụng liều lặp lại thuốc đối chứng.

Kết quả là, như được khẳng định trong Ví dụ thử nghiệm 1, có thể thấy là viên nén của Ví dụ 1 làm tăng nhanh độ pH trong dạ dày sau khi sử dụng.

[Ví dụ thử nghiệm 3]

Thử nghiệm so sánh về tốc độ hòa tan theo hàm lượng của natri bicacbonat trong hạt esomeprazol

Thử nghiệm sau đây được thực hiện để khẳng định tỉ lệ % thích hợp theo trọng lượng của natri bicacbonat có trong các hạt esomeprazol.

Theo phương pháp bào chế của ví dụ 3 nêu trên, viên nén theo ví dụ từ 5 đến

10 được bào chế, nhưng trong bước <1. trộn> của Ví dụ 3, khi bào chế các hạt esomeprazol, các viên nén chứa 0, 10, 30, 40, 50 và 75% theo trọng lượng natri bicacbonat so với trọng lượng (800mg) của natri bicacbonat của toàn bộ viên nén được bào chế. Thử nghiệm hòa tan được thực hiện cho viên nén theo ví dụ từ 5 đến 10 nêu trên, và thử nghiệm hòa tan và điều kiện phân tích như sau.

<Điều kiện thử nghiệm hòa tan>

1) Phương pháp hòa tan: thử nghiệm hòa tan, thử nghiệm chung, Korean Pharmacopoeia, Phương pháp 3 (Phương pháp dòng chảy qua tế bào)

2) Môi trường hòa tan: pH=1,2 → pH=4,0

3) Nhiệt độ hòa tan: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

4) Tốc độ dòng: 2 ml/phút

5) Thời gian thử nghiệm: pH=1.2 (15 phút) → pH=4,0 (30 phút)

6) Kích thước tế bào: 22,4 mm

<Điều kiện phân tích HPLC>

1) Máy đo: Quang phổ kế tia UV (chiều dài bước sóng đo: 302 nm)

2) Cột : Capcell Pak C18 ($4,6 \times 150$ mm, $5\mu\text{m}$) hoặc cột tương đương

3) Lượng nạp vào: $20\mu\text{L}$

4) Tốc độ dòng: 1,0ml/phút

5) Nhiệt độ cột: nhiệt độ không đổi gần 30°C

6) Nhiệt độ mẫu: nhiệt độ không đổi gần 10°C

7) Pha động: hỗn hợp gồm axetonitril, dung dịch đệm ở độ pH=7,3*, và nước (350 : 500 : 150)

* Dung dịch đệm ở độ pH=7,3 được điều chế như sau: dung dịch dihydrogen phosphat 1 mol/L natri và dung dịch dinatri hydrogen phosphat 0,5 mol/L được lần lượt lấy với lượng 10,5ml và 60ml, để cho vào bình nón dung tích 1l, sau đó đổ nước tinh khiết vào bình nón đến vạch hiệu chỉnh.

Các kết quả của thử nghiệm hòa tan được thể hiện trong Bảng 3, và các Hình 6

và 7.

[Bảng 3]

		Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10
% theo trọng lượng của natri bicarbonat trong các hạt		0	10	30	40	50	75
% theo trọng lượng của natri bicarbonat trong giai đoạn trộn nhanh		100	90	70	60	50	25
nồng độ* esomeprazol	5 phút	1,00	1,00	0,96	0,96	0,92	0.91
	10 phút	0,80	0,79	0,70	0,79	0,60	0.64
	15 phút	0,58	0,58	0,54	0,57	0,30	0.27
	30 phút	0,14	0,14	0,19	0,11	0,02	0.02
	45 phút	0,05	0,05	0,07	0,02	0,00	0.00
AUC		16.29	16,24	16,15	15,07	9,89	9,84
a/b**		1.00	1,00	0,99	0,93	0,61	0,61
* Nồng độ esomeprazol được thể hiện là mức độ hòa tan (ng/mL) vào mỗi thời điểm so với mức độ hòa tan (ng/mL) tại thời điểm 5 phút trong bảng ở Ví dụ 5. ** b là diện tích dưới đường cong (AUC - area under the curve) của tốc độ hòa tan của Ví dụ 5, và thể hiện diện tích dưới đường cong của mỗi Ví dụ từ 5 đến 10.							

Như thể hiện trong Bảng 3 nêu trên, khẳng định được rằng AUC giảm trong các Ví dụ 8 đến 10 chứa trên 30% theo trọng lượng natri bicarbonat trong các hạt dựa trên trọng lượng (800mg) natri bicarbonat của toàn bộ viên nén. Do đó, có thể thấy

rằng thích hợp để sử dụng natri bicacbonat bên trong hạt với lượng 30% hoặc thấp hơn dựa trên hàm lượng natri bicacbonat (800mg) của toàn bộ viên nén.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó; và natri bicacbonat,

khác biệt ở chỗ omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó ở dạng viên nhỏ hoặc hạt,

viên nhỏ hoặc hạt chứa natri bicacbonat với lượng 30% hoặc thấp hơn dựa trên tổng trọng lượng của natri bicacbonat có trong dược phẩm và

khi dược phẩm này được hòa tan trong dung dịch ở độ pH=1,2 bằng phương pháp thử nghiệm độ hòa tan của dòng chảy qua tế bào, trước tiên natri bicacbonat được hòa tan, và sau đó omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó được hòa tan, tỉ lệ thời gian để dung dịch đạt đến độ pH=6,5 so với thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là thấp hơn 1 và thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là trong vòng 20 phút.

2. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ viên nhỏ hoặc hạt được bao bằng chất bao.

3. Dược phẩm theo điểm 2, khác biệt ở chỗ chất bao ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm rượu polyvinyl, povidon, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl methyl xenluloza, polyvinyl axetat, etyl xenluloza và copolyme dimetylaminoethyl metacrylat · methyl metacrylat.

4. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 5 phút đến 15 phút.

5. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là esomeprazol.

6. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là muối magiê của esomeprazol.

7. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là esomeprazol magiê trihydrat.

8. Phương pháp điều chế dược phẩm chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó; và natri bicacbonat, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) bao lõi bằng dung dịch bao thứ nhất chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó để tạo ra sản phẩm được bao thứ nhất;

(b) bao sản phẩm được bao thứ nhất bằng dung dịch bao thứ hai chứa chất bao để tạo ra sản phẩm được bao thứ hai;

(c) trộn sản phẩm được bao thứ hai với natri bicacbonat để thu được hỗn hợp;

(d) tạo viên nén hỗn hợp để thu được viên nén chưa được bao; và

(e) bao viên nén chưa được bao bằng dung dịch bao thứ ba và sau đó sấy khô để thu được viên nén được bao;

trong đó khi dược phẩm này được hòa tan trong dung dịch ở độ pH=1,2 bằng phương pháp thử nghiệm độ hòa tan của dòng chảy qua tế bào, trước tiên natri bicacbonat được hòa tan, và sau đó omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó được hòa tan,

tỉ lệ thời gian để dung dịch đạt đến độ pH=6,5 so với thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó

là thấp hơn 1 và

thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là trong vòng 20 phút.

9. Phương pháp điều chế được phẩm theo điểm 8, khác biệt ở chỗ chất bao ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm rượu polyvinyl, povidon, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, polyvinyl axetat, etyl xenluloza, và copolyme dimethylaminoethyl metacrylat · metyl metacrylat.

10. Phương pháp theo điểm 8, khác biệt ở chỗ trong bước (c), natri bicacbonat được tạo hạt ướt và sau đó được trộn với sản phẩm được bao.

11. Phương pháp điều chế được phẩm chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó; và natri bicacbonat, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) trộn omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó với natri bicacbonat để thu được hỗn hợp;

(b) nhào trộn hỗn hợp với dung dịch liên kết để thu được sản phẩm đã nhào trộn;

(c) trộn sản phẩm nhào trộn với natri bicacbonat để thu được hỗn hợp cuối cùng;

(d) tạo viên nén hỗn hợp cuối cùng để thu được viên nén chưa được bao; và

(e) bao viên nén chưa được bao bằng dung dịch bao và sau đó sấy khô để thu được viên nén được bao,

trong đó hàm lượng của natri bicacbonat được trộn trong bước (a) chiếm 30% hoặc thấp hơn dựa trên tổng trọng lượng của natri bicacbonat;

khi được phẩm này được hòa tan trong dung dịch ở độ pH=1,2 bằng phương

pháp thử nghiệm độ hòa tan của dòng chảy qua tế bào, trước tiên natri bicacbonat được hòa tan, và sau đó omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó được hòa tan,

tỉ lệ thời gian để dung dịch đạt đến độ pH=6,5 so với thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là thấp hơn 1 và

thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là trong vòng 20 phút.

12. Phương pháp điều chế dược phẩm chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó; và natri bicacbonat, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) trộn omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó với natri bicacbonat để thu được hỗn hợp;

(b) tạo huyền phù nhót cho hỗn hợp để thu được sản phẩm dạng huyền phù nhót;

(c) trộn sản phẩm dạng huyền phù nhót với natri bicacbonat để thu được hỗn hợp cuối cùng;

(d) tạo viên nén hỗn hợp để thu được viên nén chưa được bao; và

(e) bao viên nén chưa được bao bằng dung dịch bao và sau đó sấy khô để thu được viên nén được bao;

trong đó hàm lượng của natri bicacbonat được trộn trong bước (a) chiếm 30% hoặc thấp hơn dựa trên tổng trọng lượng của natri bicacbonat;

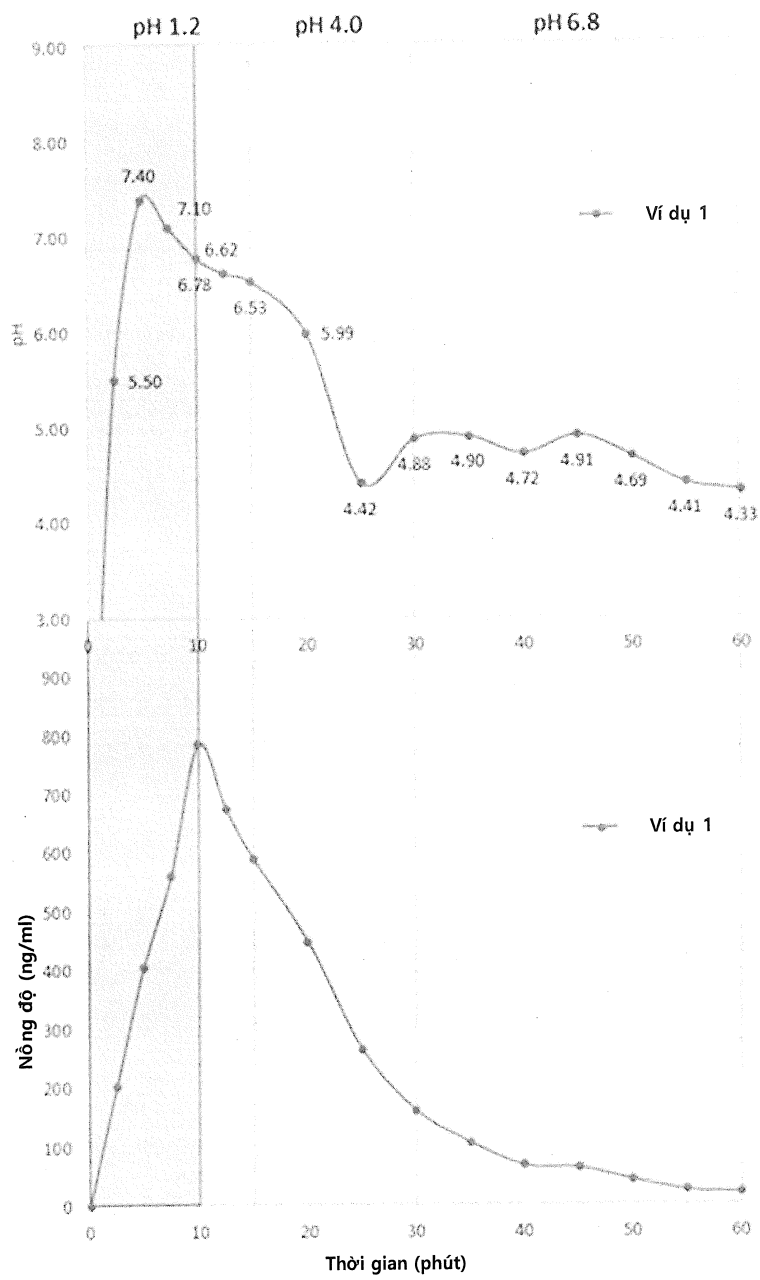
khi dược phẩm này được hòa tan trong dung dịch ở độ pH=1,2 bằng phương pháp thử nghiệm độ hòa tan của dòng chảy qua tế bào, trước tiên natri bicacbonat được hòa tan, và sau đó omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó được hòa tan,

tỉ lệ thời gian để dung dịch đạt đến độ pH=6,5 so với thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là thấp hơn 1 và

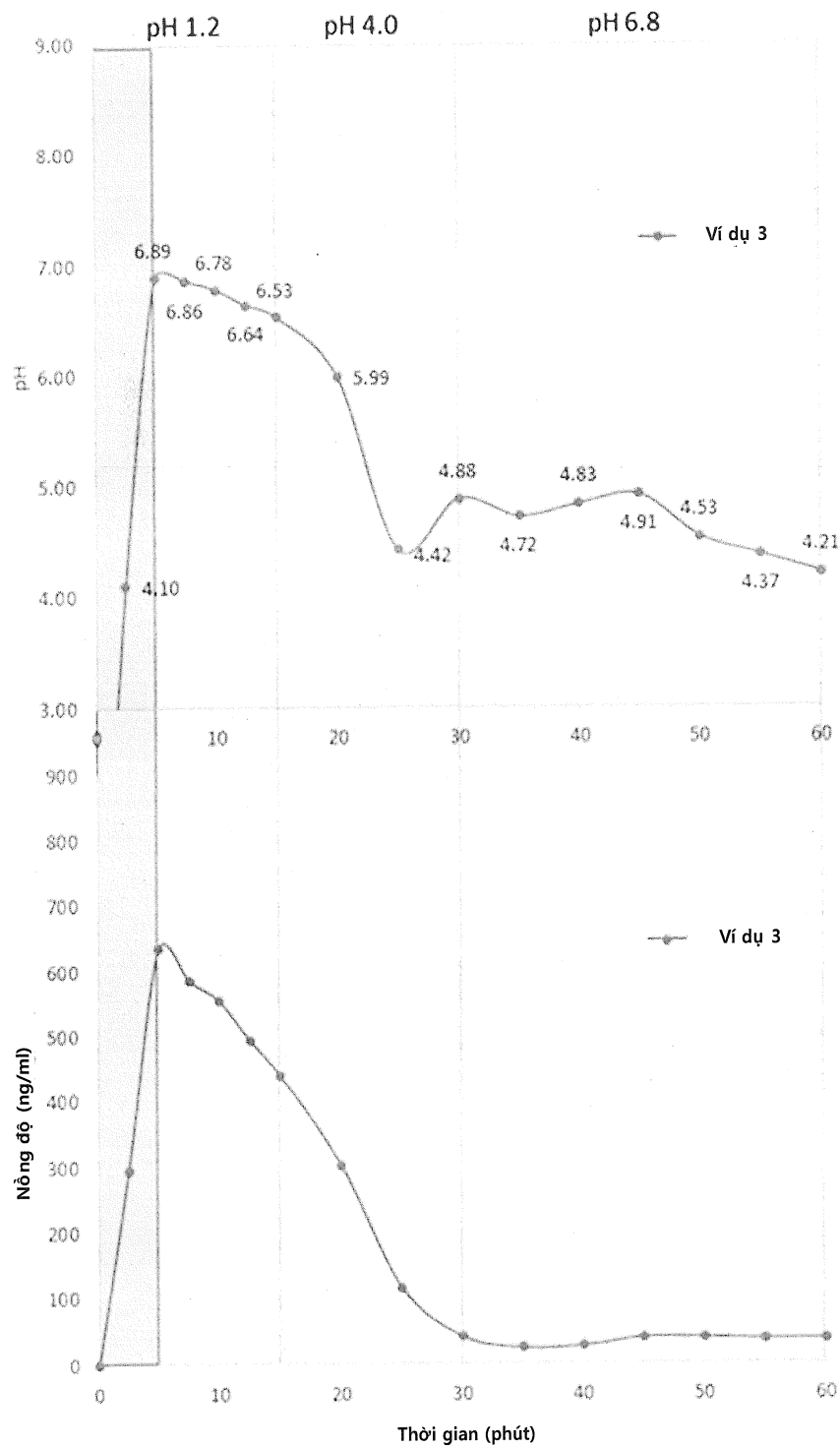
thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó là trong vòng 20 phút.

13. Phương pháp điều chế dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 12, khác biệt ở chỗ thời gian để đạt đến nồng độ cao nhất của omeprazol, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 5 phút đến 15 phút.

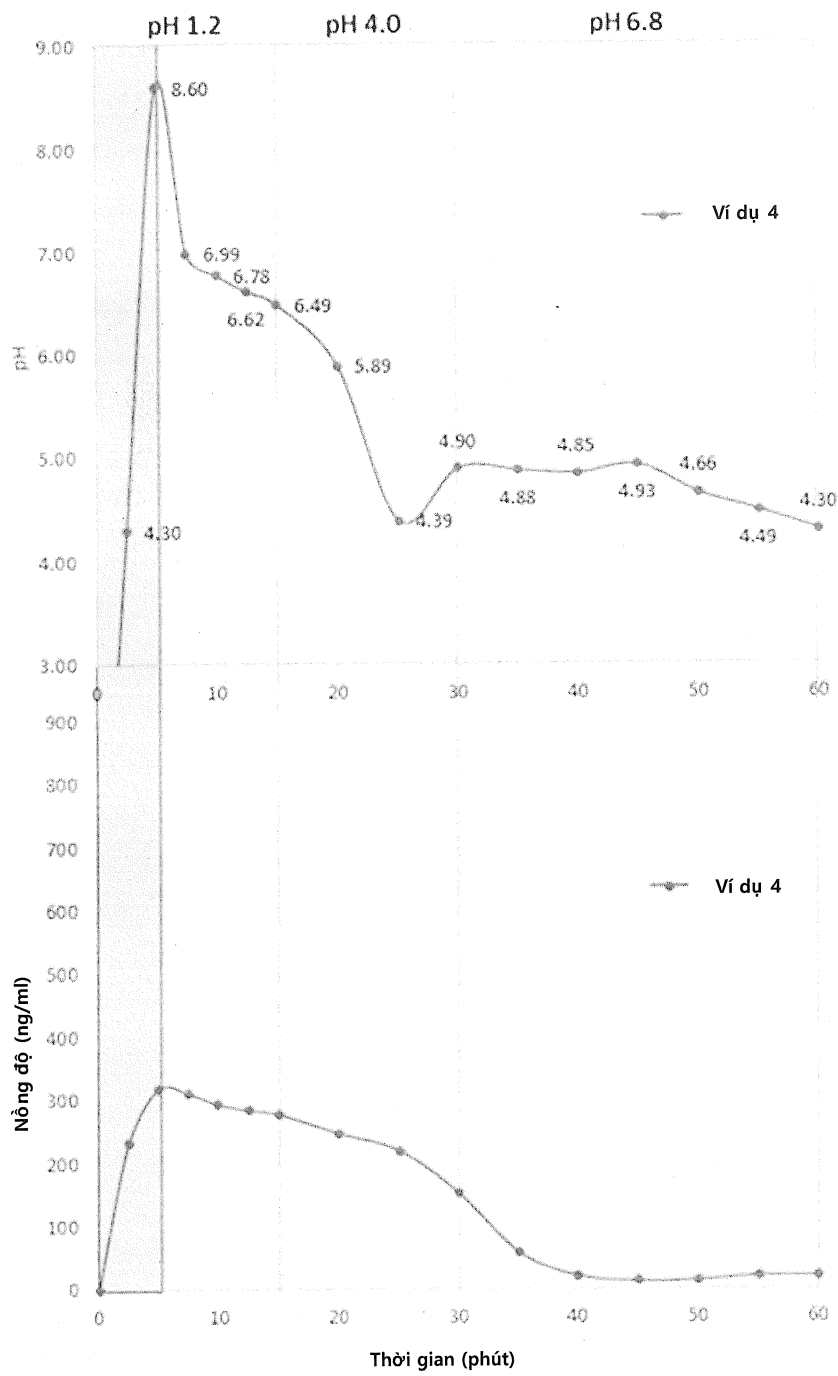
[Fi. 1]



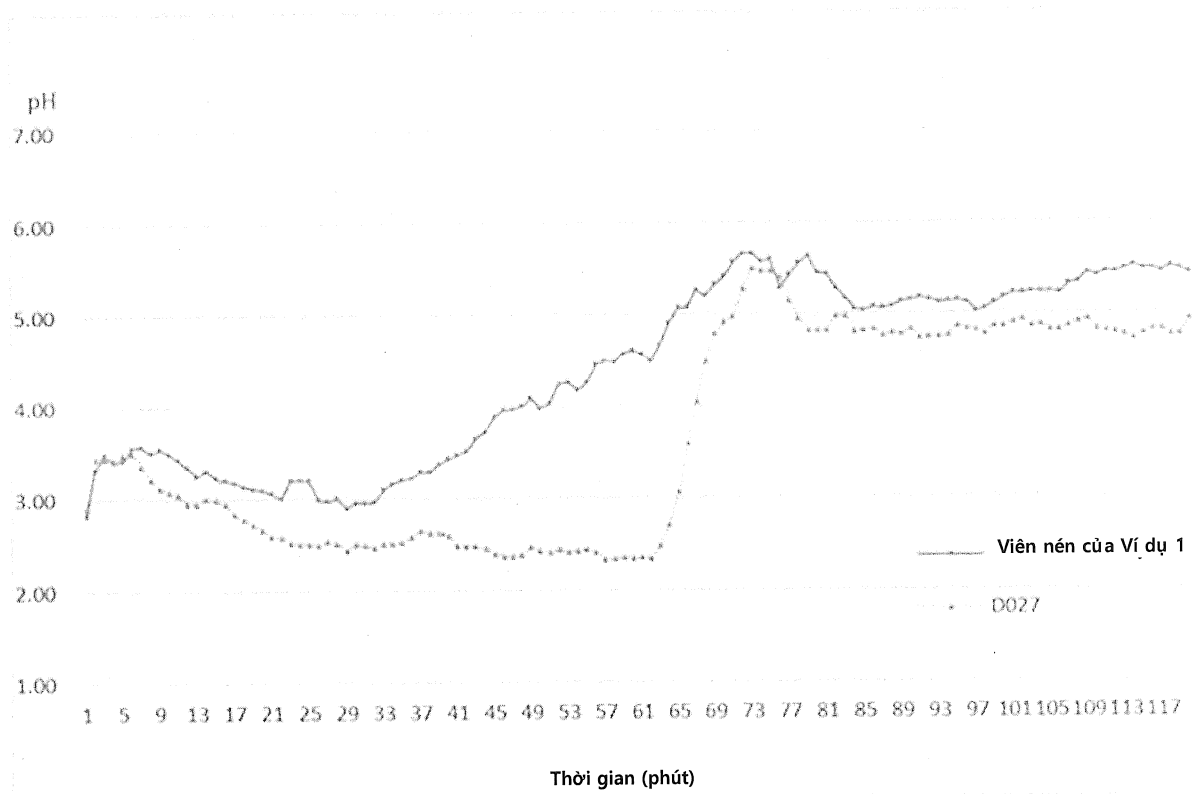
[Fig.2]



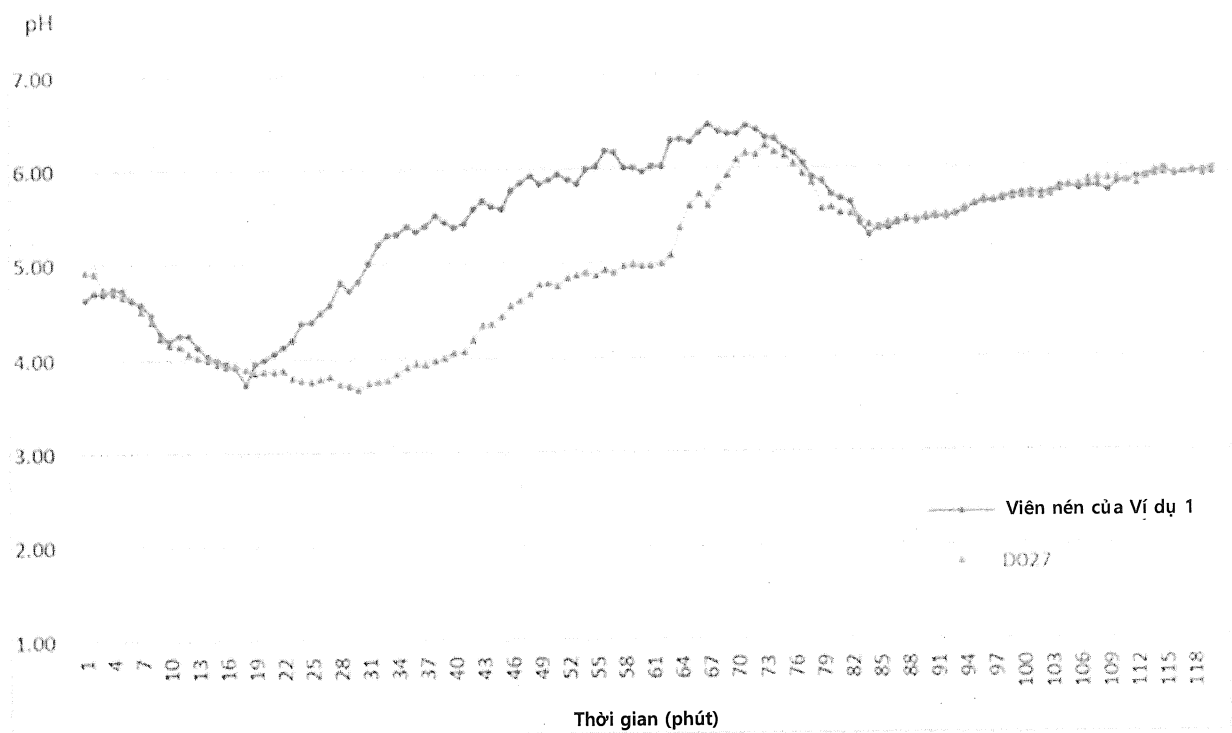
[Fig.3]



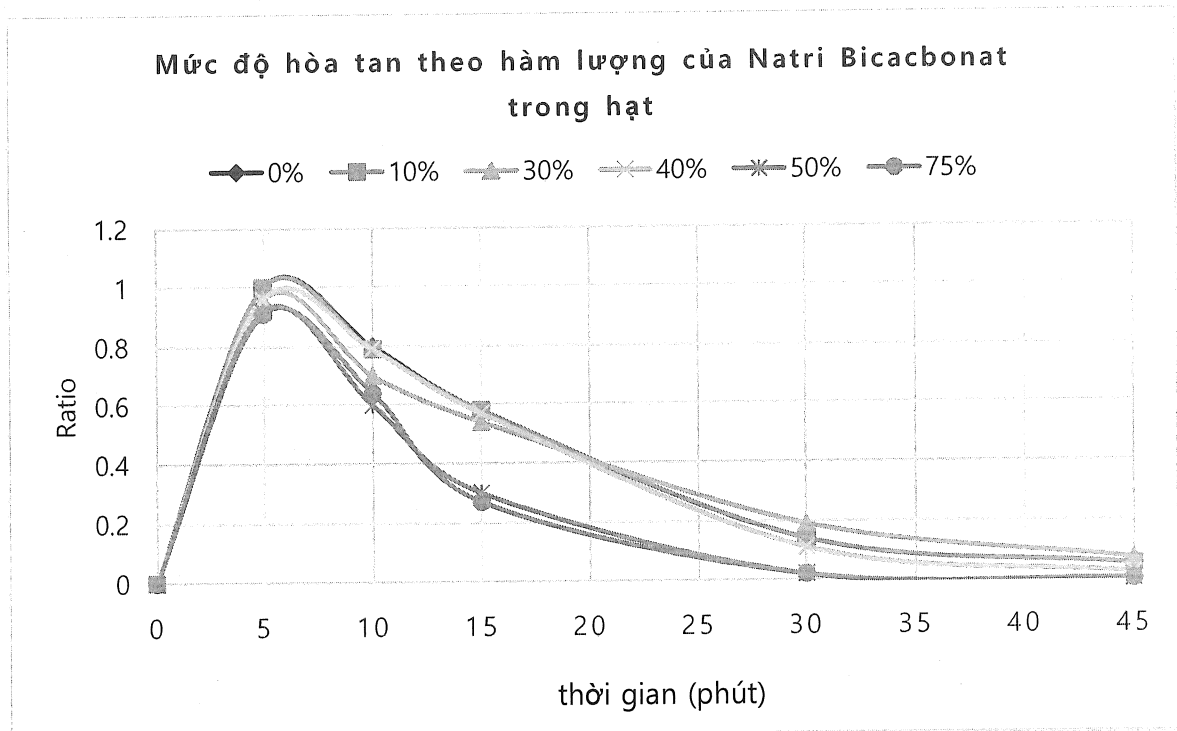
[Fig. 4]



[Fig.5]

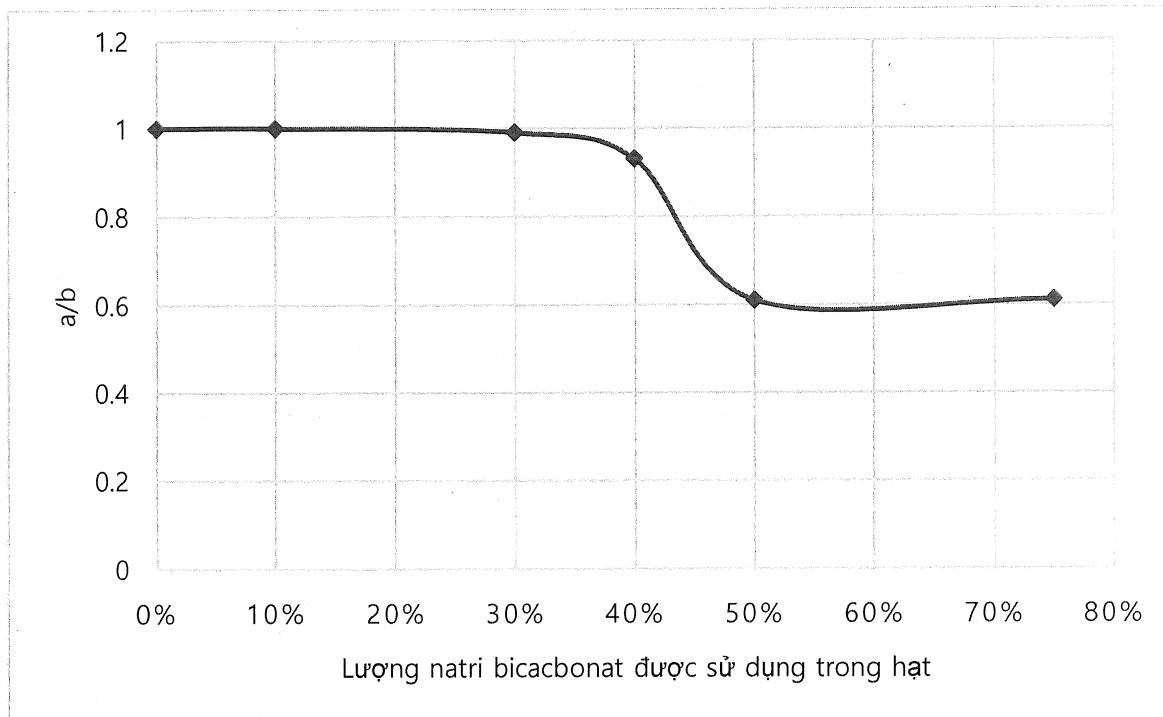


[Fig. 6]



* trục tung: mức độ hòa tan tại từng điểm so với mức độ hòa tan tối đa

[Fig. 7]



* b là diện tích dưới đường cong (AUC-area under the curve) của mức độ hòa tan của Ví dụ 5, và a là AUC của từng Ví dụ từ 5 đến 10.