



(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



1-0044278

(51)^{2020.01} **A61K 9/20; A61K 31/7034; A61P 3/10; (13) B**
A61K 31/522; A61K 9/00

(21) 1-2020-07184

(22) 13/05/2019

(86) PCT/KR2019/005753 13/05/2019

(87) WO2019/221473 21/11/2019

(30) 10-2018-0055146 14/05/2018 KR

(45) 25/03/2025 444

(43) 26/04/2021 397A

(71) HK INNO.N CORPORATION (KR)

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

(72) LEE, Jung-hwan (KR); CHO, Young Dae (KR); KANG, Bok Ki (KR); YOON, Mi Young (KR); JO, Geunhyeong (KR).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA CHẤT ỨC CHẾ KÊNH
ĐỒNG VẬN CHUYỂN NATRI-GLUCOZA 2 VÀ CHẤT ỨC CHẾ ENZYM
DIPEPTIDYL PEPTIDAZA 4 VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM
NÀY

(21) 1-2020-07184

(57) Sáng chế đề cập đến thuốc uống dạng bào chế kết hợp chứa chất ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucoza 2 và chất ức chế enzym dipeptidyl peptidaza 4 và phương pháp sản xuất thuốc này. Trong đó, thuốc uống dạng bào chế kết hợp chứa dapagliflozin, muối dược dụng của nó, dạng ngậm nước của nó, dạng đồng kết tinh của nó, hoặc dạng solvat của nó; linagliptin, muối dược dụng của nó, dạng ngậm nước của nó hoặc dạng solvat của nó; và tá dược, thuốc dạng bào chế chứa dược phẩm và phương pháp sản xuất dược phẩm này. Dược phẩm tăng cường hiệu quả điều trị đối với bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin, giảm tác dụng phụ của thuốc và đảm bảo tốc độ hòa tan tương đương và tương đương phi lâm sàng so với các tác nhân riêng lẻ bao gồm một thành phần hoạt tính. Dược phẩm không chỉ cho phép giảm thiểu kích thước của viên nén mà còn tăng cường độ ổn định chất lượng sản phẩm, từ đó cải thiện sự tiện lợi của bệnh nhân khi dùng thuốc cũng như sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân. Do đó, dược phẩm được sử dụng làm tác nhân phòng hoặc điều trị bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

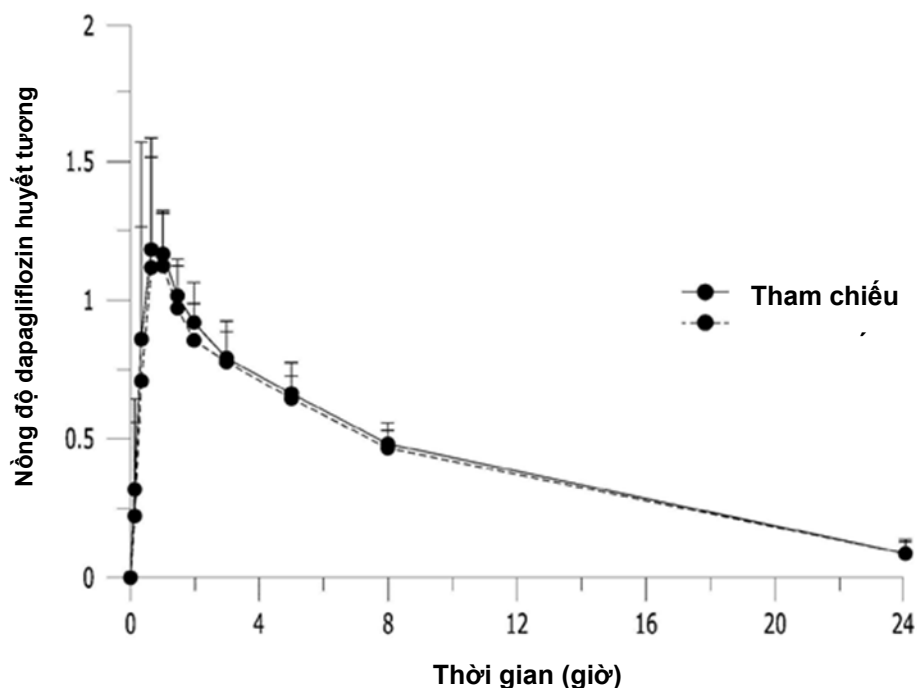


Fig.1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng qua đường miệng chứa chất ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucoza 2 (SGLT-2) và chất ức chế enzym dipeptidyl peptidaza 4 (DPP-IV) và phương pháp bào chế dược phẩm này, và cụ thể hơn là đề cập đến dược phẩm chứa chất ức chế SGLT-2 và chất ức chế DPP-IV hoặc muối dược dụng của chúng cùng phương pháp bào chế dược phẩm này cho phép giảm thiểu kích thước của viên nén đồng thời cải thiện độ ổn định của thuốc để nâng cao sự tiện lợi của bệnh nhân khi dùng thuốc cũng như sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đái tháo đường tuýp 2 không phụ thuộc insulin (NIDDM) là tình trạng đe dọa sức khỏe nghiêm trọng và là căn bệnh ngày càng phổ biến làm giảm đáng kể tuổi thọ do các biến chứng tần suất cao. Trên toàn thế giới, đái tháo đường tuýp 2 chiếm trên 85% số ca mắc đái tháo đường và có khoảng 171 triệu người mắc bệnh. Bệnh được đặc trưng bởi sự sản xuất quá nhiều glucoza ở gan và tăng đường huyết do kháng insulin ngoại vi. Tăng đường huyết được cho là yếu tố nguy cơ chính đối với sự khởi phát các biến chứng do đái tháo đường và có thể là nguyên nhân trực tiếp gây suy giảm bài tiết insulin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 đang tiến triển. Do các biến chứng mao mạch liên quan đến bệnh đái tháo đường, bệnh đái tháo đường tuýp 2 hiện là nguyên nhân thường gặp nhất gây mất thị lực ở người trưởng thành, suy thận và cắt cụt chi ở các nước phát triển. Ngoài ra, đái tháo đường tuýp 2 còn liên quan đến sự tăng gấp 2-5 lần các rủi ro của bệnh lý tim mạch. Do vậy, kiểm soát liên tục mức glucoza huyết tương đối ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có thể làm giảm các biến chứng đái tháo đường và hoạt động bất thường của tế bào beta trong giai đoạn bệnh đang tiến triển.

Glucoza huyết tương thường được lọc bởi cầu thận và được tái hấp thu tích cực ở ống lượn gần. Kênh đồng vận chuyển natri-glucoza (SGLT-2) được cho là kênh vận chuyển

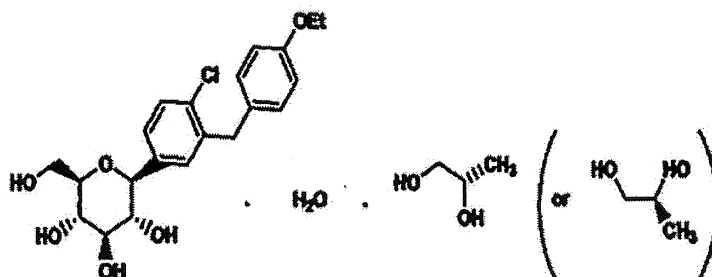
chính tham gia vào quá trình hấp thu glucose thứ cấp tại vị trí này. Các chất ức chế kênh đồng vận chuyển glucoza phụ thuộc natri (SGLT-2) trong thận được lựa chọn để duy trì lượng glucoza huyết tương bình thường bằng cách tăng tiết glucoza vào nước tiểu, qua đó cải thiện độ nhạy insulin và trì hoãn khởi phát biến chứng đái tháo đường.

Chất ức chế SGLT-2 dùng qua đường uống, cụ thể là hợp chất có công thức hóa học I dưới đây hoặc muối được dụng của nó hoặc dạng solvat của nó (sau đây được gọi là “dapagliflozin”) được đề xuất trong sáng chế WO 01/27128 và WO 03/099836, được liệt kê trong danh sách tài liệu sáng chế tham khảo dưới đây.

Sáng chế Mỹ có số công bố 2008-0004336 đề xuất dapagliflozin dưới dạng (S)-propylen glycol ((S)-PG) hydrat và (R)-propylen glycol ((R)-PG) hydrat.

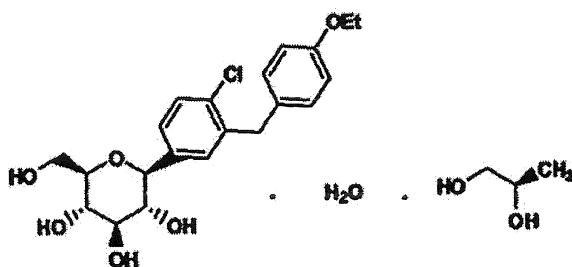
(S)-propylen glycol hydrat sau đây được gọi là “dạng SC-3” và có cấu tạo được thể hiện trong công thức hóa học Ia dưới đây:

Công thức hóa học Ia



(R)-propylen glycol hydrat sau đây được gọi là “dạng SD-3” và có cấu tạo được thể hiện trong công thức hóa học Ib dưới đây:

Công thức hóa học Ib



Phương pháp sản xuất dạng (S)-PG hydrat và (R)-PG hydrat của dapagliflozin được đề xuất trong sáng chế Mỹ có số công bố 2008-0004336 được liệt kê trong danh sách tài liệu sáng chế tham khảo dưới đây.

Hợp chất linagliptin là chất ức chế enzym DPP-IV. Enzym DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase IV) hay được gọi là CD26 là enzym serin proteaza có chức năng cảm ứng cắt bỏ liên kết dipeptit từ đầu n của các protein thừa prolin hoặc alanin ở đầu N. Nhờ vào đặc tính này, chất ức chế enzym DPP-IV can thiệp vào nồng độ trong huyết tương của các peptit hoạt tính sinh học bao gồm peptit GLP-1 và được coi là loại thuốc có triển vọng để điều trị bệnh đái tháo đường, nhất là bệnh đái tháo đường tuýp 2. Sáng chế WO 2007/128724 đề xuất được phẩm chứa linagliptin là thành phần được tính đơn lẻ.

Mặt khác, khi mắc bệnh đái tháo đường trong một thời gian dài, phác đồ điều trị đái tháo đường bằng đường uống không còn tác dụng đối với hầu hết bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và trở nên phụ thuộc insulin, phải tiêm hàng ngày và đo nồng độ glucoza nhiều lần trong ngày.

Các ví dụ đã biết về các loại thuốc uống điều trị bệnh đái tháo đường thường được sử dụng trong điều trị đái tháo đường bằng đường uống thông thường (cụ thể như điều trị sơ cấp hoặc thứ cấp, và/hoặc đơn lẻ hoặc (ban đầu hoặc bổ sung)) bao gồm metformin, sulfonyleure, thiazolidindion, glinit, và thuốc ức chế glucosidaza.

Tuy nhiên, ngay cả khi dùng các loại thuốc kể trên trong thời gian dài cũng có thể dẫn đến thất bại điều trị cao ở một tỷ lệ lớn các bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và có thể là nguyên nhân chính gây ra các biến chứng liên quan đến tăng đường huyết lâu dài hoặc các tổn thương mãn tính (ví dụ, các biến chứng ở mao mạch hoặc mạch lớn chẳng hạn như bệnh thận do mắc đái tháo đường, bệnh võng mạc hoặc bệnh thần kinh, hoặc biến chứng tim mạch).

Do đó, cần có phương pháp, thuốc và dược phẩm không chỉ có hiệu quả tốt trong kiểm soát đường huyết, cải thiện bệnh tật, tỷ lệ mắc và tử vong do tim mạch, mà tính ổn định của thuốc cũng cần được cải thiện.

Tài liệu kỹ thuật hiện nay

Tài liệu sáng chế 1: Sáng chế quốc tế WO/01/27128

Tài liệu sáng chế 2: Sáng chế quốc tế WO/03/099836

Tài liệu sáng chế 3: Sáng chế quốc tế WO/2005/092877

Tài liệu sáng chế 4: Sáng chế quốc tế WO/2006/064033

Tài liệu sáng chế 5: Sáng chế quốc tế WO/2006/034489

Tài liệu sáng chế 6: Sáng chế quốc tế WO/2006/117359

Tài liệu sáng chế 7: Sáng chế quốc tế WO/2006/117360

Tài liệu sáng chế 8: Sáng chế quốc tế WO/2008/049923

Tài liệu sáng chế 9: Sáng chế quốc tế WO/2007/028814

Tài liệu sáng chế 10: Sáng chế quốc tế WO/2007/025943

Tài liệu sáng chế 11: Sáng chế quốc tế WO/2007/031548

Tài liệu sáng chế 12: Sáng chế quốc tế WO/2007/093610

Tài liệu sáng chế 13: Sáng chế quốc tế WO/2007/128749

Tài liệu sáng chế 14: Sáng chế quốc tế WO/2008/055870

Tài liệu sáng chế 15: Sáng chế quốc tế WO/2008/055940

Tài liệu sáng chế 16: Sáng chế quốc tế WO/2010/092124

Tài liệu sáng chế 17: Sáng chế quốc tế WO/2015/011113

Tài liệu sáng chế 18: Sáng chế Mỹ có số công bố US 2008-0004336

Tài liệu sáng chế 19: Sáng chế quốc tế WO/2007/128724

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa chất ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucoza (SGLT-2) và chất ức chế enzym dipeptidyl peptidaza 4 (DPP-IV) cùng phương pháp bào chế dược phẩm này.

Cụ thể hơn là, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm cho phép giảm thiểu kích thước của viên nén đồng thời cải thiện độ ổn định của thuốc, từ đó nâng cao sự tiện lợi của bệnh nhân khi dùng thuốc cũng như sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân.

Để đạt được các mục đích trên, sáng chế đề xuất được phẩm không chỉ cho phép giảm đáng kể kích thước viên nén mà còn làm tăng độ ổn định chất lượng được phẩm đồng thời đảm bảo tốc độ hòa tan tương đương và tương đương phi lâm sàng so với các dạng bào chế đơn lẻ bao gồm dapagliflozin hoặc linagliptin là thành phần hoạt tính, từ đó cải thiện sự tiện lợi của bệnh nhân khi dùng thuốc cũng như sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó, hoặc dạng solvat của nó; linagliptin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó hoặc dạng solvat của nó; và tá dược, trong đó tá dược là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm manitol, tinh bột hồ hóa sơ bộ, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, canxi phosphat, canxi cacbonat, và xenluloza vi tinh thể được silic hóa. Được phẩm theo sáng chế có thể được bào chế cho phép giảm thiểu kích thước viên nén và cải thiện độ ổn định của thuốc để nâng cao sự tiện lợi của bệnh nhân khi dùng thuốc cũng như sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân, đồng thời thể hiện hiệu quả tốt khi được kết hợp ở dạng bào chế viên nén đường uống so với dạng đơn lẻ dapagliflozin hoặc linagliptin.

Được phẩm theo sáng chế giúp tăng cường hiệu quả điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2, giảm bớt tác dụng phụ của thuốc, và cải thiện sự tiện lợi của bệnh nhân khi dùng thuốc cũng như sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân nhờ giảm đáng kể kích thước viên nén và tăng cường độ ổn định chất lượng của sản phẩm cũng như đảm bảo tốc độ hòa tan tương đương và tương đương phi lâm sàng so với dạng bào chế đơn lẻ bao gồm một thành phần hoạt tính.

Ngoài ra, phương pháp bào chế được phẩm theo sáng chế cho phép quá trình sản xuất trở nên đơn giản, loại bỏ sự cần thiết có một cơ sở sản xuất riêng biệt, từ đó giảm chi phí sản xuất và cho phép giảm đáng kể kích thước của các dạng bào chế, qua đó tăng cường sự tiện lợi của bệnh nhân khi dùng thuốc cũng như sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ thể hiện kết quả thử nghiệm phi lâm sàng của chất dapagliflozin khi được sử dụng đồng thời ở ví dụ so sánh 1 và 2 và được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế;

Fig.2 là biểu đồ thể hiện kết quả thử nghiệm phi lâm sàng của chất linagliptin khi được sử dụng đồng thời ở ví dụ so sánh 1 và 2 và được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế;

Fig.3 là đồ thị so sánh thể hiện trọng lượng và kích thước của dạng bào chế trong ví dụ so sánh 1 và 2 và ví dụ theo sáng chế.

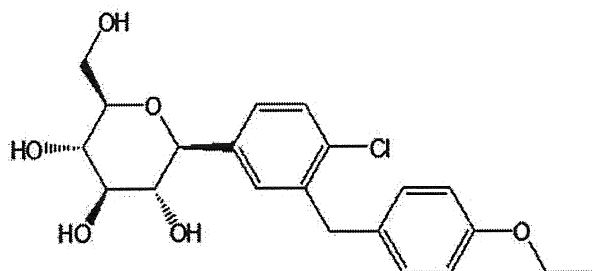
Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết thông qua các ví dụ. Tuy nhiên, cần hiểu rõ rằng các ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa làm sáng tỏ sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các thành phần đơn lẻ được sử dụng trong các ví dụ và ví dụ so sánh là các chất phổ biến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật và được mua để sử dụng.

Thuật ngữ “dapagliflozin” được dùng ở đây để chỉ chất (1S)-1,5-anhydro-1-[4-clo-3-(4-etoxybenzyl)phenyl]-D-gluxitol dùng để điều trị đái tháo đường theo đường uống có cấu tạo theo công thức hóa học 1 dưới đây. Kênh vận chuyển natri-glucoza 2 (SGLT-2) là một dạng kênh vận chuyển glucoza biểu lộ ở tiểu quản thận. Chúng tái hấp thụ hơn 90% lượng glucoza đã lọc và giải phóng chúng vào dòng máu. Dapagliflozin ức chế sự tái hấp thụ glucoza và bài tiết glucoza vào trong nước tiểu, từ đó ngăn chặn sự tăng đường huyết.

Công thức hóa học 1



Thuật ngữ “được dụng” được sử dụng ở đây để chỉ loại chất khả dụng về mặt sinh lý và thường không gây các phản ứng dị ứng khi sử dụng cho người như rối loạn dạ dày ruột và chóng mặt hoặc các phản ứng tương tự.

Thuật ngữ “muối” được sử dụng ở đây để chỉ loại muối axit được tạo thành với axit không được dụng, tức là muối này được tạo ra theo các phương pháp thông thường đã biết. Cụ thể là, muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn các muối được dụng hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý có nguồn gốc từ các axit vô cơ, axit hữu cơ, và bazơ được liệt kê sau đây. Chẳng hạn như, nhưng không giới hạn, các axit thích hợp bao gồm axit clohydric, axit bromic, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit perchloric, axit fumaric, axit maleic, axit phosphoric, axit glycolic, axit lactic, axit salixylic, axit succinic, axit p-toluensulfonic, axit tartaric, axit axetic, axit xitric, axit metansulfonic, axit fomic, axit benzoic, axit malonic, axit 2-naphthalensulfonic, axit benzensulfonic, v.v... Các muối gốc bazơ thích hợp, nhưng không giới hạn, bao gồm các kim loại kiềm như natri hoặc kali, hoặc kim loại kiềm thổ như magie.

Thuật ngữ “hydrat” được sử dụng ở đây để chỉ hợp chất có chứa dapagliflozin liên kết với nước bằng lực liên kết phân tử không cộng hóa trị và chứa một lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ nước. Cụ thể là, tỷ lệ nước trong dạng hydrat có thể là khoảng 0,25-10 mol trên một mol thành phần hoạt tính. Cụ thể hơn nữa là, tỷ lệ nước trong dạng hydrat có thể là khoảng 0,5 mol, khoảng 1 mol, khoảng 1,5 mol, khoảng 2 mol, khoảng 3 mol, khoảng 5 mol, v.v... trên một mol thành phần hoạt tính.

Thuật ngữ “khoảng” được sử dụng ở đây để chỉ ra rằng giá trị được nêu có sai số $\pm 10\%$.

Thuật ngữ “dạng đồng kết tinh” được sử dụng ở đây để chỉ dạng tinh thể bao gồm một hoặc nhiều chất trong mạng tinh thể. Dạng đồng kết tinh bao gồm phức hợp phân tử tinh thể của hai hoặc nhiều không bay hơi được liên kết với nhau trong một mạng tinh thể thông qua các tương tác không ion.

Thuật ngữ “solvat” được sử dụng ở đây để chỉ hợp chất có chứa dapagliflozin liên kết với dung môi bằng lực liên kết phân tử không cộng hóa trị và chứa một lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ dung môi. Các dung môi thích hợp là loại bay hơi và không độc, và có thể được sử dụng cho người với một lượng rất nhỏ. Cụ thể là, tỷ lệ dung môi trong dạng

solvat có thể là khoảng 0,25-10 mol trên một mol thành phần hoạt tính. Cụ thể hơn nữa là, tỷ lệ dung môi trong dạng solvat có thể là khoảng 0,5 mol, khoảng 1 mol, khoảng 1,5 mol, khoảng 2 mol, khoảng 3 mol, khoảng 5 mol, v.v... trên một mol thành phần hoạt tính.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó, hoặc dạng solvat của nó có thể là dapagliflozin, dạng đồng kết tinh của dapagliflozin, dạng hydrat của dapagliflozin, hoặc dạng solvat của dapagliflozin; và cụ thể hơn nữa là dapagliflozin, dạng đồng kết tinh của dapagliflozin với prolin (tỷ lệ phân tử = 1:2); dapagliflozin (S)-propandiol ngậm 1 nước, dapagliflozin (R)-propandiol ngậm 1 nước, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc dạng đồng kết tinh của dapagliflozin với muối xitrat; và cụ thể hơn nữa là dapagliflozin hoặc dạng đồng kết tinh của dapagliflozin với muối xitrat.

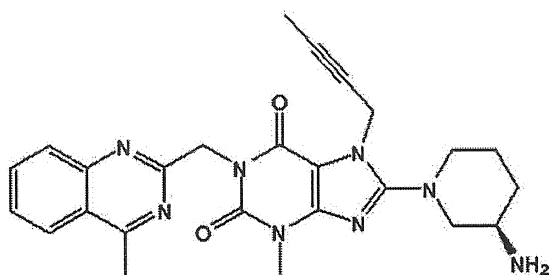
Theo phương án thực hiện của sáng chế, dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó có hoặc dạng solvat của nó có thể ở dạng tinh thể.

Thuật ngữ “kết tinh” được sử dụng ở đây để chỉ chất ở pha rắn mà cấu trúc bên trong được sắp xếp đều đặn ở cấp độ phân tử và tạo ra một mẫu nhiễu xạ tia X đồng nhất có một đỉnh xác định. Chất này cũng có thể thể hiện các đặc tính của chất lỏng khi tăng nhiệt thích hợp, và sự chuyển pha rắn-lỏng của nó được đặc trưng bởi bước nhảy pha (điểm nóng chảy).

Thuật ngữ “dapagliflozin” được sử dụng ở đây nhằm chỉ chính dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó.

Thuật ngữ “linagliptin” được sử dụng ở đây là hợp chất 8-[(3R)-3-amino-1-piperidinyl]-7-(2-butyryl)-3,7-dihydro-3-methyl-1-[(4-methyl-2-quinazolinyl)methyl]-1H-purin-2,6-dion có cấu tạo như được thể hiện trong công thức hóa học 2 dưới đây. Hợp chất này thuộc dãy chất ức chế enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-IV) dùng cho đường uống (thuốc uống hạ đường huyết). Hormon incretin được tiết ra bởi dạ dày ruột trong quá trình tiêu hóa thức ăn điều hòa đường huyết bằng cách kiểm soát tiết insulin và glucagon tùy thuộc vào mức đường huyết.

Công thức hóa học 2



Theo các phương án thực hiện của sáng chế, linagliptin hoặc muối được dụng của nó, hoặc dạng hydrat của nó, hoặc dạng solvat của nó có thể là linagliptin, dạng đồng kết tinh của linagliptin, dạng hydrat của linagliptin, hoặc dạng solvat của linagliptin; và cụ thể hơn nữa là linagliptin dạng tinh khiết.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, linagliptin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó có hoặc dạng solvat của nó có thể ở dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình; và cụ thể hơn nữa là ở dạng tinh thể.

Thuật ngữ “linagliptin” được sử dụng ở đây là một tập hợp nhằm chỉ chính dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó.

Thuật ngữ “tá dược” được sử dụng ở đây để chỉ các hợp chất trợ được sử dụng phổ biến, chẳng hạn như chất hòa loãng, chất dẫn thuốc, chất bảo quản, chất kết dính, hoặc chất ổn định. Tá dược bao gồm manitol, tinh bột hồ hóa sơ bộ, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, canxi phosphat, canxi cacbonat (CaCO_3), xenluloza vi tinh thể được silic hóa, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, canxi phosphat có thể là canxi phosphat khan, canxi phosphat hydrat, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, canxi phosphat khan có thể là canxi phosphat khan ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), canxi hydrophosphat khan (CaHPO_4), hoặc canxi dihydrophosphat khan ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$), và cụ thể hơn là canxi phosphat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$).

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, canxi phosphat hydrat có thể là canxi hydrophosphat hydrat hoặc canxi dihydrophosphat hydrat, và cụ thể là canxi hydrophosphat hydrat.

Ví dụ, canxi phosphat có thể là canxi phosphat khan, canxi hydrophosphat hydrat, hoặc hỗn hợp của chúng.

Cụ thể là, tá dược có thể bao gồm hai hay nhiều các tá dược khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm gồm manitol, tinh bột hồ hóa sơ bộ, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, canxi phosphat, canxi cacbonat (CaCO_3), và xenluloza vi tinh thể được silic hóa. Cụ thể hơn là, tá dược có thể bao gồm ba hay nhiều hơn các tá dược khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm gồm manitol, tinh bột hồ hóa sơ bộ, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, canxi phosphat, canxi cacbonat (CaCO_3), và xenluloza vi tinh thể được silic hóa. Cụ thể hơn nữa là, tá dược có thể bao gồm ba tá dược khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm gồm manitol, tinh bột hồ hóa sơ bộ, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, canxi phosphat, canxi cacbonat (CaCO_3), và xenluloza vi tinh thể được silic hóa.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, tá dược có thể được kết hợp từ manitol, xenluloza vi tinh thể được silic hóa và xenluloza vi tinh thể, hoặc được kết hợp từ tinh bột hồ hóa sơ bộ, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp và canxi phosphat khan, hoặc được kết hợp từ manitol, canxi hydrophosphat hydrat và canxi cacbonat, hoặc được kết hợp từ xenluloza vi tinh thể được silic hóa, xenluloza vi tinh thể và tinh bột hồ hóa sơ bộ, hoặc được kết hợp từ hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, canxi phosphat khan và canxi hydrophosphat hydrat, hoặc được kết hợp từ manitol, xenluloza vi tinh thể được silic hóa và canxi cacbonat, hoặc được kết hợp từ xenluloza vi tinh thể, tinh bột hồ hóa sơ bộ và hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, hoặc được kết hợp từ canxi phosphat khan, canxi hydrophosphat hydrat và canxi cacbonat.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm chứa ba tá dược khác nhau được chọn từ nhóm gồm manitol, tinh bột hồ hóa sơ bộ, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, canxi phosphat, canxi cacbonat (CaCO_3), và xenluloza vi tinh thể được silic hóa. Ba tá dược này có thể có các tỷ lệ về trọng lượng khác nhau trong dược phẩm, và cụ thể là có trong dược phẩm với tỷ lệ theo trọng lượng theo thứ tự là 1: 1,5-2,5: 2-3.

Trong quá trình bào chế dược phẩm chứa linagliptin, linagliptin bị phân hủy, tách biệt, và không tương thích với các tá dược phổ biến như tinh bột natri glycolat, natri

croscarmelloza, axit tartaric, đường, fructoza, sacaroza, sucroza, lactoza, hoặc maltodextrin. Các tá dược phổ biến này rất ổn định. Tuy nhiên, sự tiếp xúc chặt với tá dược khác và/hoặc tỷ lệ tá dược : thuốc trong dạng bào chế chẳng hạn như viên nén cao khiến linagliptin phản ứng với một số tá dược được sử dụng để tạo dạng bào chế rắn sinh ra các tạp chất không mong muốn. Linagliptin phản ứng với đường khử và các nhóm chức cacboxylic và cacbonyl khác được tạo ra trên bề mặt của tá dược do sự oxy hóa. Nhược điểm không thể đoán trước này trở nên nghiêm trọng do làm giảm liều lượng của linagliptin.

Dược phẩm theo sáng chế có thể khắc phục nhược điểm này của linagliptin. Cụ thể là, dược phẩm theo sáng chế có thể thể hiện độ ổn định tốt ngay cả khi bao gồm linagliptin làm thành phần hoạt tính và xenluloza vi tinh thể là tá dược.

Hơn nữa, dược phẩm theo sáng chế có thể cải thiện sự tiện lợi của bệnh nhân khi dùng thuốc. Mặc dù bao gồm hai thành phần thuốc khác nhau nhưng dược phẩm theo sáng chế cho phép giảm thiểu kích thước của viên nén và thể hiện hiệu quả điều trị tốt và độ ổn định cao, từ đó cải thiện đáng kể sự tiện lợi của bệnh nhân khi dùng thuốc.

Ngoài ra, độ ổn định cao của dược phẩm giúp quá trình sản xuất trở nên đơn giản, do đó phù hợp để sản xuất với số lượng lớn và thuận lợi về mặt kinh tế. Mặt khác, dược phẩm theo sáng chế không thực hiện quá trình hòa tan thành phần hoạt tính và một hoặc nhiều polyme trong dung môi và sau đó làm bay hơi chúng nên không yêu cầu thiết bị sản xuất riêng biệt (chẳng hạn như máy sấy tạo hạt tầng sôi (FBG), sấy phun), và do vậy quá trình sản xuất trở nên đơn giản và khả thi về mặt kinh tế.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, ngoài tá dược, dược phẩm có thể bao gồm thêm chất phụ gia dược dụng, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn, chất kết dính, chất gây rã, chất làm lỏng, chất làm trơn hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, chất kết dính có thể là, nhưng không giới hạn, povidon, copovidon, etyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, natri cacboxymetyl xenluloza, tinh bột hoặc hỗn hợp của chúng. Cụ thể là, chất kết dính có thể là povidon, copovidon, etyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, natri cacboxymetyl xenluloza, tinh bột hồ hóa sơ bộ hoặc hỗn hợp của chúng; và cụ thể hơn nữa là copovidon, etyl xenluloza hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, chất gây rã có thể là, nhưng không giới hạn, axit alginic, canxi cacboxymetyl xenluloza, tinh bột, crospovidon, natri croscarmeloza, canxi croscarmeloza, tinh bột natri glycolat hoặc hỗn hợp của chúng. Cụ thể là, chất gây rã có thể là axit alginic, canxi cacboxymetyl xenluloza, crospovidon, natri croscarmeloza, tinh bột natri glycolat hoặc hỗn hợp của chúng; và cụ thể hơn nữa là crospovidon.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, chất làm loãng có thể là, nhưng không giới hạn, silic dioxit dạng keo khan, aerosil, magie nhôm silicat, silic dioxit, rượu polyvinyl, silic dioxit hydrat hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, chất làm trơn có thể là, nhưng không giới hạn, magie stearat, canxi stearat, tinh bột ngô, bột talc, natri stearyl fumarat, magie oxit nhẹ hoặc hỗn hợp của chúng. Cụ thể là, chất làm trơn có thể là magie stearat.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm có thể bao gồm khoảng 1,5-10% tổng trọng lượng dược phẩm dạng kết hợp của dapagliflozin hoặc muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó, 10-85% tổng trọng lượng dược phẩm là ít nhất một tá dược, khoảng 0,2-15% tổng trọng lượng dược phẩm là ít nhất một chất kết dính, và khoảng 0,2-10% tổng trọng lượng dược phẩm là ít nhất một chất gây rã.

Trong dược phẩm theo sáng chế, các thành phần chính bao gồm dapagliflozin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó; và linagliptin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó hoặc dạng solvat của nó có thể chiếm khoảng 1,5-10% tổng trọng lượng dược phẩm. Tỷ lệ trọng lượng của dapagliflozin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó so với linagliptin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó hoặc dạng solvat của nó có thể là 1,5-3:1.

Trong dược phẩm theo sáng chế, tá dược có thể chiếm cụ thể là, nhưng không giới hạn, 10-85% tổng trọng lượng dược phẩm.

Trong dược phẩm theo sáng chế, chất kết dính có thể chiếm cụ thể là, nhưng không giới hạn, 0,2-15% tổng trọng lượng dược phẩm.

Trong dược phẩm theo sáng chế, chất gây rã có thể chiếm 0,2-10% tổng trọng lượng dược phẩm, nhưng không giới hạn.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm có thể có, nhưng không giới hạn, dạng hạt, viên nang hoặc dạng viên nén, và cụ thể là, dược phẩm có dạng viên nén.

Viên nén bao gồm viên nén không có lớp bao và viên nén có một hoặc nhiều lớp bao, và có thể là loại viên nén một lớp hoặc viên nén nhiều lớp. Hơn nữa, viên nén có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, các viên nén nhỏ, viên nén tan chảy, viên nén nhai, viên nén sủi bọt và viên nén rã.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, dược phẩm có thể là viên nén lớp kép hoặc viên nén hai lớp hoặc viên nén một lớp, và cụ thể là viên nén một lớp.

Thuật ngữ “viên nén một lớp” được sử dụng ở đây để chỉ viên nén không có các lớp chất khác nhau được phân tách riêng biệt ngoại trừ lớp bao.

Thuật ngữ “viên nén lớp kép hay hai lớp” được sử dụng ở đây để chỉ viên nén ngoại trừ lớp bao còn có hai lớp riêng biệt, trong đó viên nén kép là viên nén có hai lớp bao gồm thành phần chính khác nhau ngoại trừ lớp bao được phru mỏng; và viên nén hai lớp là viên nén có lớp bổ sung ngoại trừ lớp bao được tạo thành trên bề mặt viên nén bên trong để bọc lấy viên nén lõi trong.

Hơn nữa, thuật ngữ “lớp bao” được sử dụng ở đây để chỉ lớp chứa các thành phần không có hoạt tính và bao phía ngoài viên nén. Lớp bao được tạo thành có thể chiếm khoảng 1-5% tổng trọng lượng viên nén không bao gồm lớp phủ, và cụ thể hơn là chiếm khoảng 2-4% tổng trọng lượng viên nén không bao gồm lớp phủ.

Trọng lượng của viên nén một lớp theo sáng chế có thể dao động từ 100 mg đến 300 mg, và cụ thể là dao động từ 180 mg đến 220 mg.

Dược phẩm theo sáng chế mặc dù chứa đồng thời dapagliflozin và linagliptin là thành phần hoạt tính nhưng có thể được bào chế thành viên nén một lớp với kích thước được duy trì nhỏ hơn mức đã xác định, từ đó cải thiện đáng kể sự tiện lợi dùng thuốc của bệnh nhân.

Theo các ví dụ thí nghiệm cụ thể của sáng chế, khi được phẩm theo sáng chế được bảo quản ở 60°C và độ ẩm tương đối (RH) 80% trong 4 tuần thì các sản phẩm phân hủy của dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó; và linagliptin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó hoặc dạng solvat của nó chỉ chiếm lượng dưới 1% tổng trọng lượng của dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó; và linagliptin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó hoặc dạng solvat của nó; và các sản phẩm phân hủy của nó (tức là các sản phẩm phân hủy của dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó; và các sản phẩm phân hủy của linagliptin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó hoặc dạng solvat của nó).

Cụ thể là, khi được phẩm theo sáng chế được bảo quản ở 60°C và 80% RH trong 4 tuần, các sản phẩm phân hủy của dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó; và linagliptin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó hoặc dạng solvat của nó chỉ chiếm 0,01-0,99 % tổng trọng lượng của dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó; và linagliptin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó; và các sản phẩm phân hủy của nó (tức là các sản phẩm phân hủy của dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó; và các sản phẩm phân hủy của linagliptin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó).

Theo đó, có thể thấy rằng được phẩm theo sáng chế có độ ổn định tốt.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, được phẩm có thể được sử dụng để phòng hoặc điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh liên quan đến đái tháo đường hoặc biến chứng đái tháo đường.

Thuật ngữ “bệnh đái tháo đường” được sử dụng ở đây để chỉ một loại bệnh chuyển hóa, chẳng hạn như không tiết đủ hoặc lỗi liên quan đến tiết insulin, và cụ thể là chỉ bệnh đái tháo đường tuýp 2.

Thuật ngữ “bệnh liên quan đến đái tháo đường” được sử dụng ở đây để chỉ bệnh có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, tăng đường huyết, tăng insulin huyết, tăng lipit máu,

kháng insulin, giảm dung nạp glucoza lúc đói, béo phì, vồng mạc đái tháo đường, thoái hóa điểm vàng, đục thủy tinh thể, bệnh thận do tiểu đường, xơ cứng cầu thận, bệnh lý thần kinh do đái tháo đường, mất khả năng cương dương, hội chứng tiền kinh nguyệt, tắc nghẽn mạch máu, và viêm loét đại tràng.

Thuật ngữ “biến chứng tiểu đường” được sử dụng ở đây để chỉ các bệnh liên quan đến các tổn thương mạch máu, cụ thể là có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, bệnh động mạch vành, đột quỵ, hẹp động mạch ngoại biên, bệnh cơ tim giãn, và suy tim. Chứng tăng đường huyết sau bữa ăn được cho là có yếu tố gây nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao hơn so với tăng glucoza lúc đói, do đó các biến chứng xuất hiện chủ yếu ở bệnh lý tim mạch.

Thuật ngữ “phòng” được sử dụng ở đây để chỉ sự trì hoãn khởi phát bệnh, rối loạn hoặc bệnh lý. Phòng có thể được cho là hoàn toàn khi sự khởi phát bệnh, rối loạn hoặc bệnh lý bị trì hoãn trong một khoảng thời gian xác định trước.

Thuật ngữ “điều trị” được sử dụng ở đây để chỉ sự làm giảm, cải thiện, giảm nhẹ, ức chế hoặc trì hoãn một phần hoặc hoàn toàn khởi phát bệnh, rối loạn và/hoặc bệnh lý, làm giảm mức độ nghiêm trọng hoặc ngăn chặn sự xuất hiện của một hoặc nhiều triệu chứng hoặc đặc điểm của bệnh lý.

Sáng chế đề xuất được phẩm dùng qua đường miệng chứa chất ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucoza 2 (SGLT-2) và chất ức chế enzym dipeptidyl peptidaza 4 (DPP-IV).

Thuật ngữ “dùng đường uống” được sử dụng ở đây để chỉ việc sử dụng một hợp chất được sản xuất có các thành phần hoạt tính có thể hấp thu thông qua dạ dày ruột.

Dược phẩm dùng qua đường miệng có thể có dạng hạt, dạng viên nang hoặc dạng viên nén, và tốt nhất là ở dạng viên nén.

Trọng lượng của thuốc uống dạng bào chế có thể dao động từ 100 mg đến 300 mg, và cụ thể là dao động từ 180 mg đến 220 mg.

Phương pháp bào chế dược phẩm

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm, bao gồm: (1) bước phối trộn dapagliflozin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó, hoặc dạng solvat của nó, linagliptin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng

kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó, và tá dược để tạo thành hỗn hợp; (2) bước tạo hạt từ hỗn hợp bằng cách tạo hạt ướt; và (3) bước làm khô hạt và rây hạt khô.

Trong phương pháp sản xuất, tá dược bao gồm manitol, tinh bột hồ hóa sơ bộ, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, canxi phosphat khan, canxi phosphat hydrat, canxi cacbonat, xenluloza vi tinh thể được silic hóa, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các thành phần, chẳng hạn như dapagliflozin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó, hoặc dạng solvat của nó, linagliptin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó, và tá dược và hàm lượng của chúng được mô tả chi tiết như trên.

Phương pháp sản xuất theo sáng chế là phương pháp bào chế dược phẩm có chất lượng tốt bằng các thiết bị đơn giản được sử dụng trong các nhà máy dược phẩm. Cụ thể là, không cần thiết trang bị thiết bị sản xuất riêng biệt và quá trình sản xuất đơn giản, từ đó không những giảm chi phí sản xuất cũng như giảm thiểu kích thước của dạng bào chế mà còn tăng cường sự tiện lợi của bệnh nhân khi dùng thuốc cũng như sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, phương pháp sản xuất có thể bao gồm thêm bước bổ sung các chất phụ gia dược dụng, chẳng hạn như chất kết dính, chất gây rã, chất làm lỏng, chất làm trơn hoặc hỗn hợp của chúng trong bước (1). Cụ thể là, phương pháp sản xuất bao gồm thêm bước bổ sung chất kết dính, chất gây rã hoặc hỗn hợp của chúng trong số các chất phụ gia dược dụng ở bước (1).

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, chất kết dính có thể được bổ sung vào dưới dạng đã hòa tan trong dung môi.

Chất kết dính, chất gây rã, chất làm lỏng, chất làm trơn, và hàm lượng của chúng được mô tả chi tiết như trên.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, phương pháp sản xuất có thể được thiết kế để thực hiện bào chế và tạo hạt hỗn hợp bao gồm dapagliflozin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó, hoặc dạng solvat của nó, linagliptin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó,

tá dược và chất phụ gia được dụng trong bước (1), (2) và (3) một cách tương thích hoặc riêng biệt. Cụ thể là, từng bước được thực hiện riêng biệt.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, phương pháp sản xuất có thể bao gồm thêm bước cân dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó, hoặc dạng solvat của nó, linagliptin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó, tá dược và chất phụ gia được dụng trước bước (1).

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, bước tạo hạt có thể được thực hiện bằng cách bổ sung vào hỗn hợp của bước (1) dung dịch kết dính có được bằng cách hòa tan chất kết dính trong dung môi.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, phương pháp sản xuất có thể bao gồm thêm bước bổ sung chất làm loãng, chất làm trơn hoặc hỗn hợp của chúng vào các hạt của bước (3) để tạo ra hỗn hợp bao gồm các hạt.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, phương pháp sản xuất có thể bao gồm thêm bước ép hạt đi qua lưới sàng sau bước (3). Quá trình đóng viên là quá trình ép các hạt, nhưng không giới hạn, thành viên nén một lớp hoặc viên nén hai lớp.

Theo các phương án thực hiện của sáng chế, phương pháp sản xuất có thể bao gồm thêm bước bao viên thích hợp sau quá trình đóng viên.

Dược phẩm theo sáng chế sử dụng dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó, hoặc dạng solvat của nó, linagliptin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó làm thành phần hoạt tính không chỉ cải thiện độ ổn định của sản phẩm cũng như đảm bảo tốc độ hòa tan tương đương và tương đương phi lâm sàng so với dạng bào chế đơn lẻ bao gồm một thành phần hoạt tính mà còn cho phép giảm thiểu kích thước viên nén, từ đó cải thiện sự tiện lợi của bệnh nhân khi dùng thuốc cũng như sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân, và thể hiện như một tác nhân hiệu quả trong phòng hoặc điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2.

Sử dụng dược phẩm trong sản xuất dạng bào chế dùng cho bệnh đái tháo đường, bệnh liên quan đến đái tháo đường hoặc biến chứng đái tháo đường

Dược phẩm theo sáng chế dùng để sản xuất dạng bào chế có thể bổ sung chất mang được dụng hoặc tương tự và có thể bao gồm thêm các chất khác.

Bệnh đái tháo đường, bệnh liên quan đến đái tháo đường hoặc biến chứng đái tháo đường giống với mô tả nêu trên, trừ khi được mô tả thêm.

Bệnh đái tháo đường, bệnh liên quan đến đái tháo đường hoặc biến chứng đái tháo đường giống với mô tả nêu trên, trừ khi được mô tả thêm.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị” được sử dụng ở đây để chỉ lượng thuốc hiệu quả dùng để điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh liên quan đến đái tháo đường hoặc biến chứng đái tháo đường, chẳng hạn như toàn bộ lượng chất được sử dụng để điều trị có hiệu quả trong ngăn ngừa khởi phát hoặc tái phát của bệnh đái tháo đường, bệnh liên quan đến đái tháo đường hoặc biến chứng đái tháo đường, làm giảm các triệu chứng, ức chế trực tiếp hoặc gián tiếp các hậu quả bệnh lý, ngăn ngừa di căn, làm giảm tỷ lệ tiến triển, giảm nhẹ hoặc tạm thời giảm nhẹ tình trạng bệnh, hoặc cải thiện tiên lượng bệnh. Mặt khác, lượng có hiệu quả điều trị có thể được hiểu là bao gồm tất cả các liều lượng làm cho các triệu chứng của bệnh dị ứng được cải thiện hoặc chữa khỏi hoàn toàn bằng dược phẩm.

Thuật ngữ phòng hoặc điều trị trong bản mô tả này bao gồm thêm không chỉ xử lý bệnh trước khi khởi phát các triệu chứng mà còn ức chế hoặc tránh các triệu chứng bệnh bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế. Trong điều trị bệnh, liều dự phòng hoặc liều điều trị của một thành phần hoạt tính cụ thể có thể khác nhau tùy thuộc vào tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng, và đường sử dụng đối với hoạt chất. Liều dùng và tần suất dùng có thể thay đổi tùy thuộc vào độ tuổi, cân nặng và đáp ứng của từng bệnh nhân. Chế độ liều dùng phù hợp có thể được người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật lựa chọn dễ dàng. Ngoài ra, phương pháp điều trị theo sáng chế có thể bao gồm thêm việc sử dụng thêm một lượng có hiệu quả điều trị dạng bào chế có hoạt tính bổ sung hữu ích trong điều trị bệnh cùng với dược phẩm theo sáng chế, trong đó dạng bào chế có hoạt tính bổ sung có tác dụng hiệp đồng hoặc bổ sung với dược phẩm theo sáng chế.

Thuật ngữ “động vật có vú bao gồm con người” được sử dụng ở đây để chỉ các loài động vật có vú, cụ thể như con người, khỉ, gia súc, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột.

Bệnh đái tháo đường, bệnh liên quan đến đái tháo đường hoặc biến chứng đái tháo đường giống với mô tả nêu trên, trừ khi được mô tả thêm.

Thuật ngữ “sử dụng” được sử dụng ở đây để chỉ bất kỳ phương pháp nào mà sử dụng được phẩm theo sáng chế cho đối tượng sinh học. Các phương pháp này được hiểu rõ bởi những người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, và có thể bao gồm, nhưng không giới hạn, sử dụng theo đường tiêm chẳng hạn như tiêm tĩnh mạch, tiêm động mạch, tiêm bắp và tiêm dưới da, sử dụng theo đường uống, dùng thuốc qua da, dùng bằng đường hít, dùng theo đường mũi, dùng thuốc tại chỗ, đặt âm đạo, nhỏ mắt, dùng thuốc mỡ, dùng nội sọ, đặt trực tràng và dùng ngoài đường tiêu hóa. Việc sử dụng có thể được thực hiện liên tục hoặc ngắt quãng. Theo các khía cạnh khác nhau, được phẩm theo sáng chế có thể có được sử dụng để điều trị, tức là được sử dụng để điều trị bệnh hiện mắc. Theo các khía cạnh khác, được phẩm theo sáng chế có thể có được sử dụng để điều trị dự phòng, tức là được sử dụng để phòng bệnh.

Các đặc điểm của được phẩm theo sáng chế, phương pháp bào chế, dạng bào chế và cách sử dụng, và phương pháp điều trị là như nhau trừ khi chúng mâu thuẫn với nhau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 đến 8: Bào chế được phẩm

Viên nén được sản xuất theo thành phần và hàm lượng được thể hiện trên bảng 1 dưới đây. Hàm lượng được thể hiện trên bảng 1 là hàm lượng chứa trong một viên nén (không bao gồm lớp bọc). Lớp bọc chiếm 4% về trọng lượng so với trọng lượng của viên nén chưa bọc.

Bảng 1: Thành phần và hàm lượng của viên nén trong các ví dụ 1-8

	Thành phần	Các ví dụ							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Thành phần chính	SGLT-2 (dapagliflozin)	5	5	5	5	5	5	5	5
Thành phần chính	DPP-IV (linagliptin)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5

Tá dược	Manitol	37,5	-	15	-	-	31	-	-
Tá dược	Xenluloza vi tinh thể được silic hóa	31	-	-	37,5	-	15	-	-
Tá dược	Xenluloza vi tinh thể	15	-	-	31	-	-	37,5	-
Tá dược	Tinh bột hồ hóa sơ bộ	-	37,5	-	15	-	-	31	-
Tá dược	Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	-	31	-	-	37,5	-	15	-
Tá dược	Canxi phosphat khan (Ca ₃ (PO ₄) ₂)	-	15	-	=	31	-	-	37,5
Tá dược	Canxi hydro phosphat ngâm 1 nước	-	-	37,5	-	15	-	-	31
Tá dược	Canxi cacbonat	-	-	31	-	-	37,5	-	15
Chất kết dính	Etyl xenluloza	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Chất làm lỏng	Silic dioxit dạng keo khan	2	2	2	2	2	2	2	2
Chất kết dính	Copovidon	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Chất gây rã	Crospovidon	2	2	2	2	2	2	2	2
Chất làm trơn	Magie stearat	1	1	1	1	1	1	1	1
	Tổng (% trọng lượng)	100	100	100	100	100	100	100	100

Dược phẩm theo sáng chế được bào chế theo các bước sau: cân các thành phần được liệt kê trên bảng 1; cho chất kết dính vào nước tinh khiết để tạo thành dung dịch chất kết dính; khuấy trộn các thành phần chính, thêm vào tá dược, chất làm lỏng, chất gây rã để thu được các hạt; sấy khô các hạt và rây các hạt khô qua lưới lọc; thêm chất làm trơn để tạo thành dược phẩm hoàn chỉnh; và sau đó dược phẩm hoàn chỉnh được nén để tạo thành viên nén một lớp.

Ví dụ so sánh

Ví dụ so sánh 1: Sản xuất dạng bào chế đơn lẻ chất ức chế SGLT-2

Viên nén Posiga® (AstraZeneca Hàn Quốc) có chứa 10 mg dapagliflozin được sử dụng làm dạng bào chế đơn lẻ chất dapagliflozin, và trọng lượng mỗi viên nén là 260 mg.

Ví dụ so sánh 2: Sản xuất dạng bào chế đơn lẻ chất ức chế DPP-IV

Viên nén Tragenta® (Boehringer Ingelheim Hàn Quốc) có chứa 5 mg linagliptin được sử dụng làm dạng bào chế đơn lẻ linagliptin, và trọng lượng mỗi viên nén là 185 mg.

Ví dụ thí nghiệm

Ví dụ thí nghiệm 1: Thử nghiệm độ ổn định

Thử nghiệm độ ổn định được thực hiện để đánh giá độ ổn định của dược phẩm theo sáng chế. Cụ thể là, như được thể hiện trên Fig.2, dạng bào chế kết hợp trong ví dụ 1 và dạng bào chế đơn lẻ trong ví dụ so sánh 1 và 2 được lưu trữ dưới điều kiện khắc nghiệt (60°C, độ ẩm tương đối (RH) 80%) trong 4 tuần và sau đó được đánh giá lượng tạp chất trong mẫu.

Bảng 2. So sánh lượng tạp chất tổng số trong dạng bào chế kết hợp và các dạng bào chế đơn lẻ

	Ban đầu	Sau 4 tuần lưu trữ dưới điều kiện khắc nghiệt (60°C, 80% RH)
Ví dụ 1	0,0 %	0,7 %
Ví dụ so sánh 1, 2	0,0 %	3,5 %

Từ kết quả có thể thấy, sau 4 tuần lưu trữ dưới điều kiện khắc nghiệt, lượng tạp chất tổng số trong dạng bào chế đơn lẻ của Ví dụ so sánh 1 hoặc 2 là 3,5% và lượng tạp chất tổng số trong dạng bào chế kết hợp trong ví dụ 1 là 0,7%. Mặt khác, dạng bào chế kết hợp trong ví dụ 1 thể hiện độ ổn định cao và độ ổn định được đảm bảo bằng hoặc cao hơn so với độ ổn định của dạng bào chế đơn lẻ trong ví dụ so sánh 1 hoặc 2. Điều này chỉ ra rằng dược phẩm theo sáng chế có chất lượng và độ ổn định được cải thiện đáng kể so với dạng bào chế đơn

lẻ thương mại trong ví dụ so sánh 1 và 2, từ đó giúp dễ dàng sử dụng và bảo quản, và thậm chí có thể sản xuất hàng loạt trong lĩnh vực dược phẩm.

Ví dụ thí nghiệm 2: Thử nghiệm độ hòa tan trong ví dụ 1-8 và ví dụ so sánh 1

Dạng bào chế kết hợp trong ví dụ 1-8 và dạng bào chế đơn lẻ trong ví dụ so sánh 1 được thử nghiệm so sánh độ hòa tan với dapagliflozin trong dung dịch thử độ hòa tan 1 (900 ml dung dịch có độ pH 1,2) với tốc độ khuấy 50 vòng/phút ở $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ theo phương pháp thử nghiệm II - Dược điển Mỹ (USP) (phương pháp cánh khuấy).

Kết quả của thử nghiệm độ hòa tan được thể hiện trên bảng 3.

Bảng 3: So sánh tốc độ hòa tan trong ví dụ so sánh 1 và ví dụ 1-8 (đơn vị: %)

Dung dịch hòa tan	Mẫu	Thời gian (phút)			
		5	10	15	30
pH 1,2 (Tốc độ hòa tan)	Ví dụ so sánh 1	54,07	90,19	94,36	97,10
pH 1,2 (độ chênh lệch tốc độ hòa tan)	Ví dụ 1	4,79	2,48	0,66	0,35
	Ví dụ 2	1,81	0,35	1,03	0,67
	Ví dụ 3	5,89	2,38	1,69	1,62
	Ví dụ 4	3,85	5,59	3,94	3,07
	Ví dụ 5	9,91	4,08	1,17	0,38
	Ví dụ 6	0,57	0,68	0,62	0,04
	Ví dụ 7	2,47	5,38	5,45	4,21
	Ví dụ 8	0,36	3,12	1,80	0,27

Từ kết quả thử nghiệm độ hòa tan có thể thấy, dạng bào chế kết hợp trong ví dụ 1-8 mà sử dụng các tá dược, chẳng hạn như manitol, xenluloza vi tinh thể được silic hóa, tinh bột hồ hóa sơ bộ, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, canxi phosphat khan, canxi hydrophosphat hydrat, canxi cacbonat, v.v... có tốc độ hòa tan tương đương với dạng bào chế đơn lẻ trong ví dụ so sánh 1, từ đó đảm bảo độ hòa tan của thành phần hoạt tính trong dạng bào chế kết hợp tương đương với trong dạng bào chế đơn lẻ trong ví dụ so sánh 1.

Ví dụ thí nghiệm 3: Thử nghiệm độ hòa tan trong ví dụ 1-8 và ví dụ so sánh 2

Dạng bào chế kết hợp trong ví dụ 1-8 và dạng bào chế đơn lẻ trong ví dụ so sánh 2 được thử nghiệm so sánh độ hòa tan với linagliptin trong dung dịch thử độ hòa tan 1 (900 ml dung dịch có độ pH 1,2) với tốc độ khuấy 50 vòng/phút ở $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ theo phương pháp thử nghiệm II - Dược điển Mỹ (USP) (phương pháp cánh khuấy).

Kết quả của thử nghiệm độ hòa tan được thể hiện trên bảng 4.

Bảng 4: So sánh tốc độ hòa tan trong ví dụ so sánh 2 và ví dụ 1-8 (đơn vị: %)

Dung dịch hòa tan	Mẫu	Thời gian (phút)			
		5	10	15	30
pH 1,2 (Tốc độ hòa tan)	Ví dụ so sánh 2	27,56	64,88	92,92	95,30
pH 1,2 (độ chênh lệch tốc độ hòa tan)	Ví dụ 1	2,22	15,17	1,82	1,83
	Ví dụ 2	7,38	11,56	5,06	1,32
	Ví dụ 3	2,67	8,26	3,6	0,94
	Ví dụ 4	0,5	13,75	0,48	0,35
	Ví dụ 5	1,34	11,12	0,01	1,98
	Ví dụ 6	7,51	5,74	2,47	2,49
	Ví dụ 7	6,74	17,73	2,15	0,28
	Ví dụ 8	3,27	14,37	0,6	0,17

Từ kết quả thử nghiệm độ hòa tan có thể thấy, dạng bào chế kết hợp trong ví dụ 2-8 mà sử dụng các tá dược, chẳng hạn như manitol, xenluloza vi tinh thể được silic hóa, tinh bột hồ hóa sơ bộ, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, canxi phosphat khan, canxi hydrophosphat hydrat, canxi cacbonat, v.v... có tốc độ hòa tan tương đương với dạng bào chế đơn lẻ trong ví dụ so sánh 2, từ đó đảm bảo độ hòa tan của thành phần hoạt tính trong dạng bào chế kết hợp tương đương với trong dạng bào chế đơn lẻ trong ví dụ so sánh 2.

Ví dụ thí nghiệm 4: Thử nghiệm phi lâm sàng

Đánh giá so sánh liên quan đến dược động học in vivo của dược phẩm trong ví dụ 1 và dược động học in vivo trong đồng sử dụng dược phẩm trong ví dụ so sánh 1 và 2 được thực hiện trên cho bec-gie đực. Trong bài thử nghiệm, các dạng bào chế được cho bec-gie (đực) đã nhin ăn uống trong hai giai đoạn với hai tuần nghỉ bằng cách áp dụng thiết kế nghiên cứu bắt chéo.

Kết quả của thử nghiệm phi lâm sàng được thể hiện trên bảng 5 và trên Fig. 1 và 2.

Bảng 5: Kết quả thử nghiệm phi lâm sàng của dược phẩm theo sáng chế và các ví dụ so sánh

(a) SGLT-2 (Dapagliflozin)

	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ 1	Tỷ lệ trung bình hình học (khoảng tin cậy (CI) 90%)
$T_{\max}$ (giờ)	0,75±0,47 (63,3)	0,67±0,25 (37,1)	-
$T_{1/2}$ (giờ)	6,57±1,40 (21,3)	6,66±1,73 (25,9)	-
$C_{\max}$ (ng/ml)	1,40±0,25 (17,7)	1,33±0,15 (11,5)	0,96 (0,87~1,05)
AUC_{last} (ngxh/ml)	10,46±1,59 (15,2)	10,03±1,20 (12,0)	0,96 (0,94~0,99)

(b) DPP-IV (Linagliptin)

	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ 1	Tỷ lệ trung bình hình học (90% CI)
$T_{\max}$ (giờ)	1,36±1,36 (99,7)	1,01±0,52 (51,3)	-
$T_{1/2}$ (giờ)	2,22±0,74 (32,2)	2,15±0,46 (21,5)	-
$C_{\max}$ (ng/ml)	64,00±38,08 (59,5)	68,03±39,64 (58,3)	1,08 (0,95~1,23)
AUC_{last} (ngxh/ml)	185,87±122,20 (65,7)	182,27±99,48 (54,6)	1,03 (0,94~1,13)

Dạng bào chế kết hợp trong ví dụ 1 vẫn duy trì mức nồng độ tương đương trong máu và AUC (diện tích dưới đường cong thời gian-nồng độ máu) giống như dạng bào chế đơn lẻ có sẵn trên thị trường trong ví dụ so sánh 1 và 2. Điều này có thể xác nhận rằng dạng bào chế kết hợp trong ví dụ 1 có hiệu quả thuốc được duy trì trong thời gian dài mà không giảm sinh khả dụng so với dạng bào chế đơn lẻ có sẵn trên thị trường trong ví dụ so sánh 1 và 2.

Do đó, từ kết quả thử nghiệm phi lâm sàng cho thấy dạng bào chế kết hợp theo sáng chế đảm bảo tương đương phi lâm sàng so với dạng bào chế đơn lẻ trong ví dụ so sánh 1 và 2.

Ví dụ thí nghiệm 5: Quan sát bên ngoài

Các dạng bào chế trong ví dụ so sánh 1 và 2 và ví dụ 1 được chụp ảnh để quan sát bên ngoài, được đo chiều dài, chiều rộng và độ dày được bằng thước cặp cơ và trọng lượng được cân bằng cân điện tử.

Các kết quả đo đạc được thể hiện trên Fig.3 cho thấy rằng dạng bào chế kết hợp trong ví dụ 1 có trọng lượng thấp hơn so với kết hợp hai dạng bào chế đơn lẻ trong ví dụ so sánh 1 và 2 khoảng 46,7% ($445 \text{ mg} (260 \text{ mg} + 185 \text{ mg}) > 208 \text{ mg}$).

Ngoài ra, dạng bào chế kết hợp trong ví dụ 1 có chiều dài, chiều rộng và độ dày tương đương với mỗi dạng bào chế đơn lẻ trong ví dụ so sánh 1 hoặc 2.

Dược phẩm theo sáng chế tăng cường hiệu quả điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2, giảm bớt tác dụng phụ của thuốc, và cải thiện sự tiện lợi của bệnh nhân khi dùng thuốc cũng như sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân nhờ giảm thiểu kích thích viên nén và tăng cường độ ổn định chất lượng của sản phẩm cũng như đảm bảo tốc độ hòa tan tương đương và tương đương phi lâm sàng so với dạng bào chế đơn lẻ bao gồm một thành phần hoạt tính, từ đó thể hiện như một tác nhân hiệu quả để phòng hoặc điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng qua đường miệng chứa:

dapagliflozin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó, hoặc dạng solvat của nó;

linagliptin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó hoặc dạng solvat của nó; và

tá dược,

trong đó tá dược bao gồm ít nhất ba chất được chọn từ nhóm bao gồm manitol, tinh bột hồ hóa sơ bộ, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, canxi phosphat, canxi cacbonat, và xenluloza vi tinh thể được silic hóa,

trong đó ít nhất ba tá dược là khác nhau.

2. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn bao gồm thêm ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm chất kết dính, chất gây rã, chất làm lỏng, và chất làm trơn.

3. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 2, trong đó dược phẩm này chứa tổ hợp của dapagliflozin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó hoặc dạng solvat của nó và linagliptin, muối dược dụng của nó, dạng hydrat của nó hoặc solvat của nó chiếm 1,5-10,0% tổng trọng lượng của dược phẩm,

ít nhất ba tá dược chiếm 10-85% tổng trọng lượng của dược phẩm,

ít nhất một chất kết dính chiếm 0,2-15% tổng trọng lượng của dược phẩm,

và ít nhất một chất gây rã chiếm 0,2-10% tổng trọng lượng của dược phẩm.

4. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 2, trong đó chất kết dính ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm povidon, copovidon, etyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, natri cacboxymetyl xenluloza, và tinh bột hồ hóa sơ bộ.

5. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 2, trong đó chất gây rã ít nhất là một chất được chọn từ nhóm bao gồm axit alginic, canxi cacboxymetyl xenluloza, natri croscarmeloza, crospovidon, tinh bột natri glycolat.

6. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ 1-5, trong đó dược phẩm này có dạng hạt, viên nang hoặc dạng viên nén.

7. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 6, trong đó dược phẩm này có dạng viên nén.

8. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 7, trong đó trọng lượng dạng viên nén là 100-300 mg.

9. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó thuốc được bảo quản ở 60°C và độ ẩm tương đối 80% trong 4 tuần, sản phẩm phân hủy của dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó, hoặc dạng solvat của nó; và sản phẩm phân hủy của linagliptin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó hoặc dạng solvat của nó tồn tại với lượng dưới 1% tổng trọng lượng của dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó, hoặc dạng solvat của nó; linagliptin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó hoặc dạng solvat của nó.

10. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó tá dược là tổ hợp của manitol, xenluloza vi tinh thể được silic hóa và xenluloza vi tinh thể, tổ hợp của tinh bột hồ hóa sơ bộ, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp và canxi phosphat khan, tổ hợp của manitol, canxi hydrophosphat hydrat và canxi cacbonat, tổ hợp của xenluloza vi tinh thể được silic hóa, xenluloza vi tinh thể và tinh bột hồ hóa sơ bộ, tổ hợp của hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, canxi phosphat khan và canxi hydrophosphat hydrat, tổ hợp của manitol, xenluloza vi tinh thể được silic hóa và canxi cacbonat, tổ hợp của xenluloza vi tinh thể, tinh bột hồ hóa sơ bộ và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, tổ hợp của canxi phosphat khan, canxi hydrophosphat hydrat và canxi cacbonat.

11. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó canxi phosphat có thể là canxi phosphat khan, canxi phosphat hydrat, hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó canxi phosphat khan là ít nhất một thành phần được lựa chọn trong nhóm bao gồm canxi phosphat khan ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), canxi hydrophosphat khan (CaHPO_4), canxi dihydrophosphat khan ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$), và

trong đó canxi phosphat hydrat là ít nhất một thành phần được lựa chọn trong nhóm bao gồm canxi hydrophosphat hydrat và canxi dihydrophosphat hydrat.

12. Phương pháp bào chế được phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, bao gồm các bước:

(1) bước phối trộn dapagliflozin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó, dạng đồng kết tinh của nó, hoặc dạng solvat của nó; linagliptin, muối được dụng của nó, dạng hydrat của nó hoặc dạng solvat của nó; và tá dược để tạo thành hỗn hợp; (2) bước tạo hạt từ hỗn hợp bằng cách tạo hạt ướt; và (3) bước làm khô hạt và rây hạt khô.

13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó bước chuẩn bị hỗn hợp còn bao gồm thêm bước bổ sung ít nhất một chất kết dính hoặc một chất gây rã.

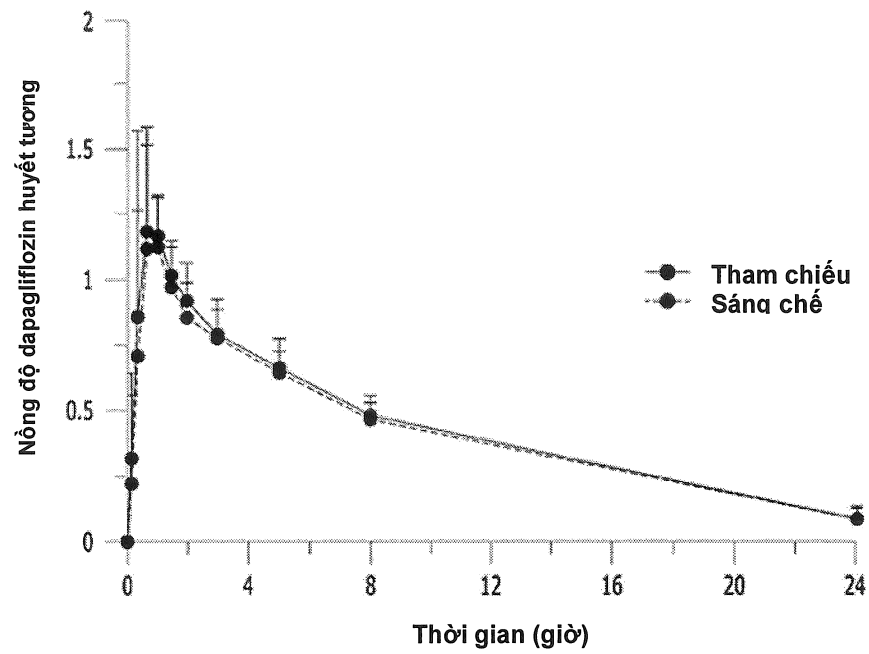


Fig.1

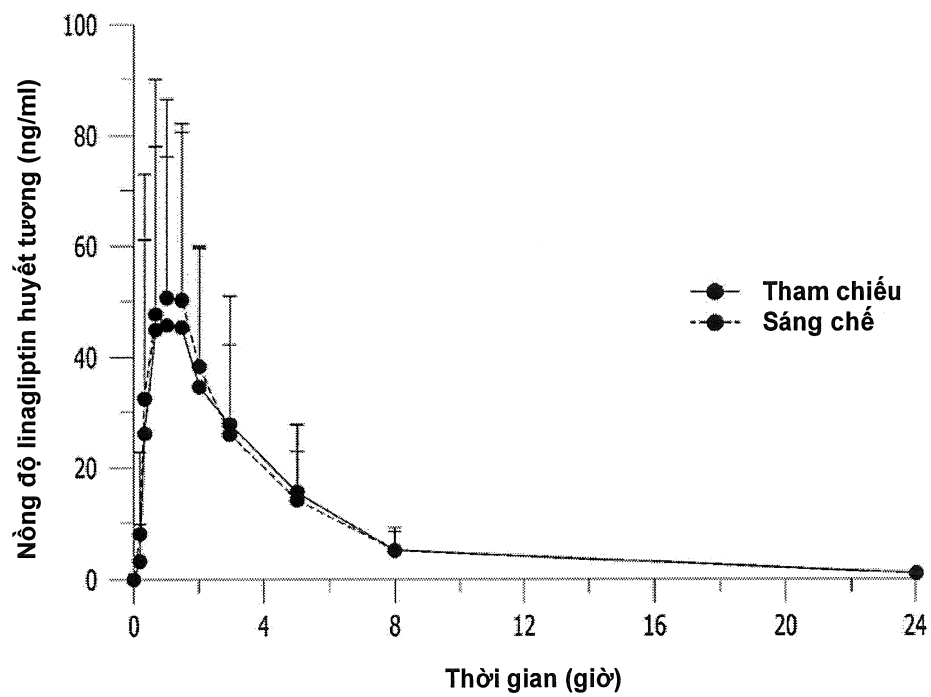


Fig.2

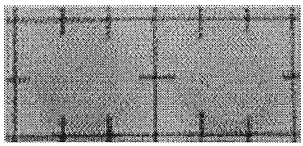
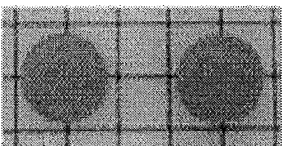
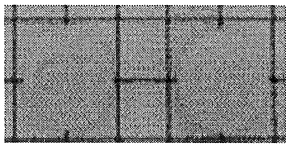
	Ví dụ so sánh 1 Viên nén Posiga® (AstraZeneca)	Ví dụ so sánh 2 Viên nén Tragenta® (Boehringer Ingelheim)	Ví dụ 1 (CJ HealthCare)
Hình ảnh thực tế			
Chiều dài	11,00 mm	8,23 mm	8,00 mm
Chiều rộng	8,00 mm	8,23 mm	8,00 mm
Độ dày	3,00 mm	3,65 mm	4,00 mm
Hình dạng	Kim cương	Tròn	Tròn
Trọng lượng	260 mg	185 mg	208 mg

Fig.3