



(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)



1-0044619

(51)^{2020.01} A61K 9/14; A61K 31/58

(13) B

(21) 1-2020-03031

(22) 12/11/2018

(86) PCT/KR2018/013684 12/11/2018

(87) WO 2019/103373 A2 31/05/2019

(30) 10-2017-0155985 21/11/2017 KR

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/08/2020 389A

(71) KOREA PRIME PHARM CO., LTD. (KR)

211, Jungang-ro, Dong-gu, Gwangju 61473 Republic of Korea

(72) KIM, Dae Ik (KR); SHIN, Woo Cheoul (KR).

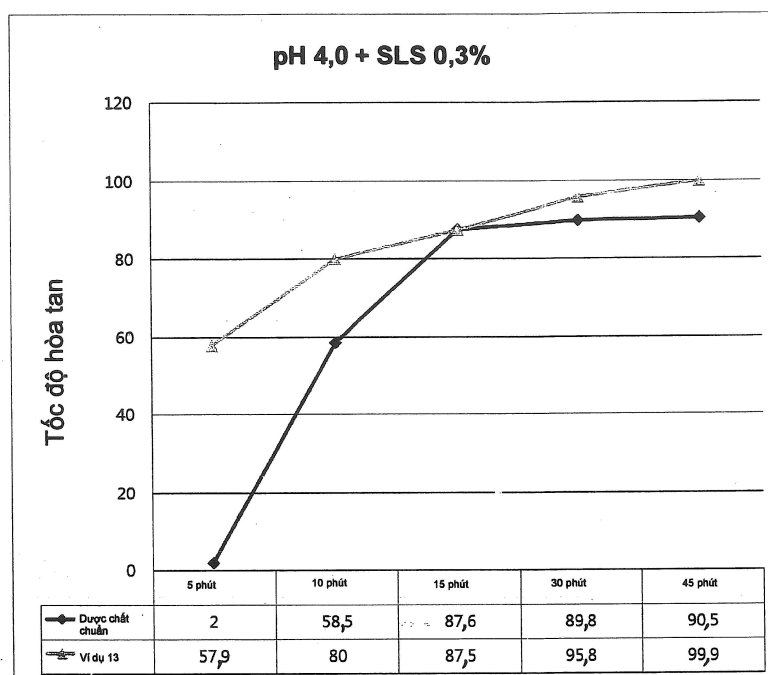
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Trần & Trần (TRAN & TRAN CO., LTD.)

(54) THẺ PHÂN TÁN RẮN CHỨA DUTASTERIT, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ THẺ PHÂN TÁN RẮN NÀY VÀ DƯỢC PHẨM BAO GỒM THẺ PHÂN TÁN RẮN NÀY

(21) 1-2020-03031

(57) Sáng chế đề cập đến thể phân tán rắn chứa dutasterit để cải thiện độ tan hoặc tốc độ hòa tan của dutasterit kém tan, phương pháp điều chế thể phân tán rắn này, và dược phẩm bao gồm thể phân tán rắn này. Thể phân tán rắn theo sáng chế bao gồm: chất đồng kết tủa bao gồm dutasterit và chất mang polyme tan trong nước; và chất hấp phụ. Dutasterit và chất mang polyme tan trong nước có mặt với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng 1:10-100 trong chất đồng kết tủa. Thể phân tán rắn theo sáng chế thể hiện tốc độ hòa tan bằng hoặc lớn hơn so với các viên nang mềm A.VODART® và chứa lượng tối thiểu của các chất liên quan, đạt được tính ổn định tốt khi bảo quản.

[Fig.5]



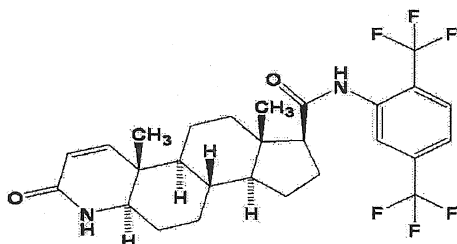
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thể phân tán rắn chứa dutasterit dùng để cải thiện độ tan hoặc tốc độ hòa tan của dutasterit kém tan, phương pháp điều chế thể phân tán rắn này, và được phẩm chứa thể phân tán rắn này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dutasterit có tên hóa học 17 β -N-[2,5-bis(triflometyl)]phenylcarbamoyl-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on được biểu diễn bằng công thức I:

[Công thức 1]



Dutasterit ức chế hoạt tính của 5 α -reductaza mà chuyển hóa testosterone, hormon sinh dục nam, thành dihydrotestosterone, tác nhân gây ra chứng rụng tóc androgen di truyền và chứng tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Do khả năng này, dutasterit được sử dụng để điều trị chứng tăng sản tuyến tiền liệt lành tính và chứng rụng tóc androgen di truyền.

Dutasterit là dược chất kém tan vốn có độ tan chỉ bằng 0,038 ng/ml trong nước và tương đối kém bền ở mức đủ để bị phân hủy bằng cách oxy hóa và thủy phân (Subba Rao & Radhakrishnanand, Chromatopia 67, 841-845 (2008)).

Do đó, dutasterit được bào chế thành các chế phẩm dạng lỏng để làm tăng tốc độ hòa tan của nó hoặc được sản xuất và có bán sẵn trên thị trường ở dạng các viên nang mềm chứa chất làm ổn định để làm ổn định nó.

Sản phẩm có bán sẵn trên thị trường đại diện cho dutasterit là AVODART® (Glaxosmithkline), vốn là sản phẩm biệt dược gốc.

AVODART® là dược phẩm trong đó dutasterit được làm ổn định và được hòa tan đồng thời sao cho nó có thể được hấp thụ từ đường dạ dày-ruột non khi được sử dụng qua

đường miệng. Viên nang AVODART® có bán sẵn trên thị trường được bào chế bằng cách hòa tan 0,5 mg dutasterit và 0,035 mg butylat hydroxytoluen làm chất làm ổn định đối với quá trình oxy hóa và thủy phân trong 349,5 mg mono/diglyxerit của axit capric/axit caprylic dạng dầu và nạp dung dịch vào nang gelatin mềm (AVODART®, hồ sơ xét duyệt hóa chất của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA chemistry review)).

Tuy nhiên, các chế phẩm viên nang mềm như viên nang AVODART® như vậy lại có các vấn đề riêng của chúng.

Điều đó có nghĩa là, các tính chất và hình dạng của chế phẩm viên nang mềm bị biến chất vì các viên nang có xu hướng hóa mềm hoặc hóa rắn trong khi bảo quản do độ nhạy của hợp phần chính gelatin đối với nhiệt và độ ẩm. Hơn nữa, gelatin có thể được tạo liên kết ngang nhờ phản ứng giữa các hợp phần bên trong và nang, dẫn đến sự phân hủy hoặc sự hòa tan chậm. Việc thêm các chất làm ổn định như butylat hydroxytoluen là cần thiết để tăng cường tính ổn định của các chế phẩm dạng lỏng khi xét về các đặc tính của các chế phẩm dạng lỏng này. Tuy nhiên, butylat hydroxytoluen được báo cáo là gây ra bệnh ung thư, bệnh hen, và các rối loạn hành vi ở trẻ em.

Trong các nỗ lực nhằm khắc phục các nhược điểm của viên nang mềm AVODART®, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để bào chế dutasterit thành các chế phẩm dạng rắn. Một số ví dụ tiêu biểu trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết được đưa ra trong các công bố sau đây, các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Công bố bằng sáng chế Hàn Quốc số 2016-0087658 (“Tài liệu sáng chế 1”) bộc lộ dược phẩm mà được bào chế bằng cách hòa tan dutasterit trong tác nhân làm tan, tạo huyền phù dung dịch trong axit silixic khan nhẹ, nhũ hóa đồng thể huyền phù, trộn nhũ tương với chất phân rã và chất phân tán, và làm khô hỗn hợp. Tuy nhiên, việc sử dụng tác nhân làm tan ở dạng chất lỏng dạng dầu lại tạo ra gánh nặng cho quá trình tiêu hóa và hấp thụ. Hơn nữa, hàm lượng tác nhân làm tan trong chế phẩm dạng rắn cần được giới hạn càng nhỏ càng tốt; nếu không thì sẽ khó bào chế chế phẩm dạng rắn.

Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1055412 (“Công bố bằng sáng chế 2”) bộc lộ phương pháp bào chế viên nén bao gồm bước hòa tan dutasterit, poloxame ở dạng chất hoạt động bề mặt, và propylen glycol monocaprylat ở dạng tác nhân làm tan dạng dầu trong etanol và hấp phụ dung dịch vào chất hấp phụ gồm xenluloza vi tinh thể được silic hóa và silic dioxit. Tuy nhiên, có khả năng là việc sử dụng etanol trong quá trình xử lý để cải thiện

độ tan của thành phần chính lại làm thay đổi tính kết tinh của dutasterit, và kết quả là, sự hình thành các chất liên quan của dutasterit được đẩy nhanh, làm tăng nguy cơ tính ổn định của các viên nén có thể bị suy giảm.

Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-0962447 (“Tài liệu sáng chế 3”) bộc lộ chế phẩm tự nhũ hóa dùng để hòa tan dutasterit và viên nén được bào chế từ chế phẩm tự nhũ hóa này. Tuy nhiên, không thể tránh được việc chế phẩm tự nhũ hóa phải sử dụng chất hoạt động bề mặt như poloxame hoặc este sucroza với lượng lớn để tạo ra nhũ tương tự phân tán. Chất hoạt động bề mặt này có thể gây ra các vấn đề như các rối loạn ở dạ dày-ruột non khi uống thuốc viên.

Các tài liệu đã biết

(Tài liệu sáng chế 1) Công bố bằng sáng chế Hàn Quốc số 2016-0087658 A (22.07.2016)

(Tài liệu sáng chế 2) Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1055412 B1 (02.08.2011)

(Tài liệu sáng chế 3) Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-0962447 B1 (03.06.2010)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần giải quyết bởi sáng chế

Do đó, các tác giả sáng chế đã nỗ lực đề xuất chế phẩm dạng rắn chứa dutasterit mà có tốc độ hòa tan và độ tan bằng hoặc lớn hơn so với các viên nang mềm và có tính ổn định khi bảo quản tốt hơn so với các viên nang mềm trong khi tránh được việc phải sử dụng dung môi hữu cơ như etanol và chất làm ổn định như butylat hydroxytoluen, vốn có hại cho con người, và phương pháp bào chế chế phẩm dạng rắn chứa dutasterit này.

Biện pháp giải quyết vấn đề

Sáng chế đã được thực hiện với nỗ lực giải quyết vấn đề của lĩnh vực kỹ thuật đã biết và đề xuất thể phân tán rắn chứa dutasterit bao gồm: chất đồng kết tủa bao gồm dutasterit và chất mang polyme tan trong nước; và chất hấp phụ, trong đó dutasterit và chất mang polyme tan trong nước có mặt với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng 1:10-100 trong chất đồng kết tủa này.

Trong sáng chế, chất mang polyme tan trong nước được chọn từ polyetylen glycol,

polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, các copolyme polyvinylpyrrolidon-polyvinyl axetat, các copolyme rượu polyvinyllic-polyvinylpyrrolidon, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, và các hỗn hợp của chúng.

Trong sáng chế, dutasterit và chất hấp phụ có mặt với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng 1:20-80.

Trong sáng chế, chất hấp phụ được chọn từ magie nhôm silicat, silic dioxit keo, atapulgít, bentonit, kaolin, và các hỗn hợp của chúng.

Trong sáng chế, thể phân tán rắn còn bao gồm ít nhất một chất dẻo hóa được chọn từ D- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 suxinat (TPGS), polyetylen glycol 400, các este xitrat, và triaxetin.

Trong sáng chế, thể phân tán rắn còn bao gồm ít nhất một chất hoạt động bề mặt được chọn từ natri lauryl sulfat, các este polyoxyetylen sorbitan của axit béo, các sản phẩm chuyển hóa este of các triglyxerit của dầu thực vật tự nhiên và các polyalkylen polyol, các este polyoxyetylen của axit béo, các este sorbitan của axit béo, các este propylen glycol của mono- và diacid béo, các C₁₋₅ alkyl hoặc tetrahydrofurfuryl diete hoặc ete không hoàn toàn được dung của các mono- hoặc polyoxy-alkandiol, các ete polyoxyetylen của axit béo, và các copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm dùng để điều trị chứng tăng sản tuyến tiền liệt hoặc chứng rụng tóc androgen di truyền bao gồm thể phân tán rắn trong đó được phẩm này bao gồm dutasterit ở dạng thành phần hoạt tính chính.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế thể phân tán rắn chứa dutasterit, bao gồm các bước: gia nhiệt polyme tan trong nước đến nhiệt độ lớn hơn hoặc bằng điểm nóng chảy của polyme tan trong nước kết hợp với khuấy và thêm dutasterit vào polyme tan trong nước nóng chảy; làm nguội hỗn hợp và thêm chất hấp phụ vào đó; và làm khô hỗn hợp thu được.

Trong sáng chế, polyme tan trong nước và chất hấp phụ được sử dụng với lượng lần lượt nằm trong khoảng từ 10 đến 100 phần trọng lượng và từ 20 đến 80 phần trọng lượng, dựa trên một phần trọng lượng của dutasterit.

Hiệu quả của sáng chế

Thể phân tán rắn theo sáng chế thể hiện tốc độ hòa tan bằng hoặc lớn hơn so với

các viên nang mềm AVODART® và chứa lượng tối thiểu của các chất liên quan, đạt được tính ổn định tốt khi bảo quản.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.6 là các đồ thị so sánh các tốc độ hòa tan của dutasterit từ các chế phẩm được điều chế trong các Ví dụ 1-13 và AVODART®.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế giờ đây sẽ được mô tả chi tiết.

Sáng chế đề xuất thể phân tán rắn chứa dutasterit bao gồm: chất đồng kết tủa bao gồm dutasterit và chất mang polyme tan trong nước; và chất hấp phụ, trong đó dutasterit và chất mang polyme tan trong nước có mặt với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng 1:10-100 trong chất đồng kết tủa này.

Dutasterit ở dạng thành phần hoạt tính chính và chất mang polyme tan trong nước được phân tán đều và làm kết tủa trong chất đồng kết tủa.

Ở thể phân tán rắn theo sáng chế, chất đồng kết tủa được hấp phụ vào chất hấp phụ. Sự hấp phụ này làm tăng tính thấm ướt của dutasterit để tăng cường hơn nữa độ tan và tốc độ hòa tan của dutasterit.

Loại và trọng lượng phân tử của chất mang polyme tan trong nước, các tính chất kết tinh, độ tan và tái kết tinh của dược chất, sự lựa chọn chất hoạt động bề mặt thích hợp, và hàm lượng các hợp phần trong thể phân tán rắn có ý nghĩa quan trọng để điều chế hiệu quả thể phân tán rắn. Ngoài ra, các tham số xử lý liên quan đến độ xốp và tính thấm ướt của các hạt cần được điều chỉnh một cách phù hợp. Nếu hàm lượng của dược chất vượt quá giới hạn trên được xác định trên đây, thì dược chất có mặt ở dạng tinh thể, và kết quả là, nó bị thay đổi không đáng kể về độ tan và dễ dàng được tái kết tinh, khiến cho khó thu được các hiệu quả mong muốn của thể phân tán rắn. Trong khi đó, nếu hàm lượng của chất mang polyme vượt quá giới hạn trên được xác định trên đây, thì độ tan và tốc độ hòa tan của dược chất tăng nhưng lượng chất mang polyme tan trong nước không phải được chất phải được tối ưu hóa sao cho thể phân tán rắn được bào chế thành các chế phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng, vốn là đường sử dụng dược chất được ưu tiên nói chung. Vì sự gia tăng ở tính kết tinh và độ tan của dược chất có thể thay đổi phụ thuộc vào cách thức

thể phân tán rắn được điều chế, nên việc xác định phương pháp thích hợp để điều chế thể phân tán rắn cũng có ý nghĩa quan trọng.

Cụ thể, dutasterit và chất mang polyme tan trong nước có mặt với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng 1:10-100 trong chất đồng kết tủa. Tốt hơn, nếu chất mang polyme tan trong nước tốt hơn là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 80 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 30 đến 70 phần trọng lượng, dựa trên một phần trọng lượng của dutasterit, nhưng lượng dutasterit và chất mang polyme tan trong nước không nhất thiết bị giới hạn ở đó. Nếu hàm lượng của chất mang polyme tan trong nước nhỏ hơn 10 phần trọng lượng, dựa trên một phần trọng lượng của dutasterit, dutasterit và chất mang polyme tan trong nước được làm đồng kết tủa không đủ, khiến cho không thể thu được độ tan và tốc độ hòa tan tăng cường, và có nguy cơ là dutasterit không thể được làm ổn định. Trong khi đó, nếu hàm lượng của chất mang polyme tan trong nước vượt quá 100 phần trọng lượng, dựa trên một phần trọng lượng của dutasterit, chế phẩm trở nên nhớt quá mức, khiến cho khó thu được thể phân tán rắn, hàm lượng của thể phân tán rắn gia tăng, và có ít khả năng là lượng các chất phụ gia như tá dược có thể được kiểm soát, kết quả là khó bào chế các chế phẩm dạng rắn như viên nén và chất mang polyme tan trong nước kết tủa và kết tủa.

Chất mang polyme tan trong nước được chọn từ polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, các copolyme polyvinylpyrrolidon-polyvinyl axetat, các copolyme rượu polyvinyllic-polyvinylpyrrolidon, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, và các hỗn hợp của chúng. Polyetylen glycol hoặc polyvinylpyrrolidon được ưu tiên. Polyetylen glycol được ưu tiên hơn.

Cụ thể, polyetylen glycol được phân loại thành các loại khác nhau có các trọng lượng phân tử khác nhau, như được thể hiện ở Bảng 1. Các loại polyetylen glycol được thể hiện ở Bảng 1 có các độ nhớt và các điểm nóng chảy khác nhau, mà có thể được xem xét bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà dự định điều chế chất đồng kết tủa. Cụ thể, việc sử dụng các sản phẩm polyetylen glycol trong phạm vi từ PEG4000 đến PEG6000 được ưu tiên khi tốc độ hòa tan của dutasterit và các tính chất vật lý (bao gồm tính chảy và khả năng tạo viên nén) của chế phẩm dạng rắn được xem xét. Việc sử dụng PEG4000 được ưu tiên hơn.

[Bảng 1]

Polyetylen glycol trọng lượng phân tử trung bình	1000	1500	4000	6000	8000	20000	30000
Điểm nóng chảy (°C)	37-40	44-48	50-58	55-63	60-63	60-63	65-70

Sự hình thành chất đồng kết tủa được khởi đầu bằng cách trộn chất mang polyme tan trong nước ở trạng thái nóng chảy với thành phần hoạt tính dutasterit. Chất mang polyme tan trong nước được gia nhiệt sơ bộ đến nhiệt độ hơi cao hơn so với nhiệt độ nóng chảy của nó cho đến khi nó trở thành chất lỏng mà có thể được trộn với thành phần hoạt tính dutasterit kết hợp với khuấy. Quá trình đồng kết tủa được hoàn thành bằng cách làm nguội (bao gồm làm nguội đến nhiệt độ trong phòng). Nhờ bước làm nguội, chất đồng kết tủa trở thành chất từ bán rắn đến chất rắn. Khi polyetylen glycol có trọng lượng phân tử cao, ưu tiên gia nhiệt chất đồng kết tủa với sự có mặt của chất dẻo hóa. Việc gia nhiệt với sự có mặt của chất dẻo hóa giúp làm giảm nhiệt độ nóng chảy của chất mang polyme tan trong nước và được ưu tiên nhờ vào sự nóng chảy đồng đều.

Chất đồng kết tủa chỉ gồm dutasterit và chất mang polyme tan trong nước thì hơi nhớt, khiến cho hơi khó tạo thành thể phân tán rắn ở dạng bột. Sự có mặt của chất hấp phụ tạo điều kiện thuận lợi cho việc bào chế thể phân tán rắn thành các chế phẩm dạng rắn. Sự hấp phụ chất đồng kết tủa vào chất hấp phụ cải thiện tính chảy và khả năng tạo viên nén của thể phân tán rắn, tạo điều kiện thuận lợi theo cách có lợi cho việc bào chế thể phân tán rắn thành viên nén và việc xử lý thể phân tán rắn. Đáng ngạc nhiên là, sự hấp phụ này cũng hữu hiệu trong việc làm tăng tốc độ hòa tan của dutasterit. Vật liệu gắn kết với chất hấp phụ thường có xu hướng được giải phóng khỏi chất hấp phụ ở tốc độ không đổi phụ thuộc vào nồng độ của nó. Do đó, đây là điều đặc biệt khi việc sử dụng chất hấp phụ trong sáng chế cải thiện sự hòa tan của dutasterit ra khỏi chất đồng kết tủa. Điều này được dự đoán vì sự tương tác giữa các hạt chất đồng kết tủa bị giảm, có lẽ là do sự có mặt của chất hấp phụ, nhưng cơ chế chính xác của nó cần được làm rõ.

Chất hấp phụ được chọn từ magie nhôm silicat (bao gồm magie nhôm metasilicat, silic dioxit (bao gồm silic dioxit keo), atapulgit, xenluloza vi tinh thể, lactoza, bentonit, kaolin, và các hỗn hợp của chúng. Magie nhôm metasilicat được ưu tiên.

Chất hấp phụ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 80 phần trọng lượng, dựa trên một phần trọng lượng của dutasterit. Nếu chất hấp phụ có mặt với lượng ít hơn 20 phần trọng lượng, dựa trên một phần trọng lượng của dutasterit, thì hiệu quả của việc gắn

kết chất mang polyme vào chất hấp phụ là không đáng kể, và kết quả là, ảnh hưởng của chất hấp phụ đến sự cải thiện về tính chảy, khả năng tạo viên nén, và tốc độ hòa tan là không đủ. Trong khi đó, nếu chất hấp phụ có mặt với lượng vượt quá 80 phần trọng lượng, dựa trên một phần trọng lượng của dutasterit, thì kích thước của viên nén tăng quá mức và có nguy cơ là chất hấp phụ có thể có ảnh hưởng xấu tới các tính chất vật lý (như tốc độ hòa tan) của viên nén.

Thế phân tán rắn có thể còn bao gồm chất dẻo hóa. Chất dẻo hóa bất kỳ mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc đúc nóng chảy của chất mang polyme tan trong nước có thể được sử dụng mà không bị giới hạn trong sáng chế. Tốt hơn, nếu chất dẻo hóa là D- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 suxinat (TPGS), polyetylen glycol 400, các este xitrat, triaxetin hoặc hỗn hợp của chúng. Polyetylen glycol 400 được ưu tiên. Chất dẻo hóa được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% theo trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của thế phân tán rắn.

Thế phân tán rắn có thể được điều chế bằng phương pháp bao gồm các bước: gia nhiệt polyme tan trong nước kết hợp với khuấy và thêm dutasterit vào polyme tan trong nước nóng chảy; làm nguội hỗn hợp và thêm chất hấp phụ vào đó; và làm khô hỗn hợp thu được. Theo phương án ưu tiên, thế phân tán rắn bao gồm polyme tan trong nước với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 100 phần trọng lượng và chất hấp phụ với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 80 phần trọng lượng, dựa trên một phần trọng lượng của dutasterit.

Thế phân tán rắn theo sáng chế có thể được sử dụng mà không cần tinh chế thêm làm thuốc để sử dụng qua đường miệng. Thế phân tán rắn có thể được bào chế với ít nhất một tá dược, chất phân rã, tá dược dính, chất tạo màu, chất làm ổn định, chất làm ngọt hoặc tá dược trơn được dùng để tạo ra các chế phẩm mong muốn như thuốc bột, thuốc cốm, viên nang hoặc viên nén. Tốt hơn, nếu thế phân tán rắn được sản xuất into viên nén bao màng.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm dùng để điều trị chứng tăng sản tuyến tiền liệt hoặc chứng rụng tóc androgen di truyền bao gồm thế phân tán rắn ở dạng thành phần hoạt tính.

Dược phẩm theo sáng chế, cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, có thể được bào chế thành các chế phẩm thích hợp. Dược phẩm có thể còn bao gồm tá dược hoặc chất pha loãng. Thuật ngữ “dược dụng” dùng để chỉ các chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý và không gây ra các phản ứng dị ứng như các rối loạn ở dạ dày-ruột non và sự chóng

mặt hoặc các phản ứng tương tự khi được sử dụng cho người.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm ít nhất một chất hoạt động bề mặt được chọn từ natri lauryl sulfat, các este polyoxyetylen sorbitan của axit béo, các sản phẩm chuyển hóa este của các triglycerit của dầu thực vật tự nhiên và các polyalkylen polyol, các este polyoxyetylen của axit béo, các este sorbitan của axit béo, các este propylen glycol của mono- và diacid béo, các C₁₋₅ alkyl hoặc tetrahydrofurfuryl diete hoặc ete không hoàn toàn được dung của mono- hoặc polyoxy-alkandiol trọng lượng phân tử thấp, các ete polyoxyetylen của axit béo, và các copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen. Chất hoạt động bề mặt là có lợi vì có khả năng cải thiện tốc độ hòa tan và độ tan của dutasterit kém tan. Tuy nhiên, sự có mặt của lượng dư chất hoạt động bề mặt có thể gây ra các rối loạn ở dạ dày-ruột non. Do đó, không khuyến nghị việc sử dụng lượng dư của chất hoạt động bề mặt. Không cần sử dụng lượng dư của chất hoạt động bề mặt vì sự hòa tan và độ tan của thể phân tán rắn được bảo đảm trong sáng chế, không giống như giải pháp đã biết trong lĩnh vực. Vì điều này, tốt hơn nếu lượng chất hoạt động bề mặt được giới hạn nhiều nhất là 20% theo trọng lượng, tốt hơn nữa là nhiều nhất là 15% theo trọng lượng, thậm chí tốt hơn nữa là nhiều nhất là 10% theo trọng lượng.

Chất mang được dụng có thể là, ví dụ, chất mang để sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Các chất mang thích hợp để sử dụng qua đường miệng bao gồm lactoza, tinh bột, các dẫn xuất xenluloza, magie stearat, và axit stearic.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất phụ gia như tác nhân làm trơn, tác nhân làm ướt, tác nhân làm ngọt, tác nhân tạo hương vị, tác nhân nhũ hóa, và tác nhân tạo huyền phù. Các chất mang và các chế phẩm được dụng khác có thể được tìm thấy trong Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng to các động vật có vú, bao gồm người, qua các đường sử dụng khác nhau. Ví dụ, chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, chế phẩm này có thể được sử dụng trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong tủy, trong màng cứng, trong tim, qua chân bì, dưới da, trong phúc mạc, trong mũi, theo đường dạ dày - ruột non, khu trú, dưới lưỡi hoặc qua trực tràng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành các chế phẩm để sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa phụ thuộc vào đường sử dụng được mô tả trên đây.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành các chế phẩm để sử dụng qua đường miệng, như thuốc bột, thuốc cốm, viên nén, viên tròn, viên bao đường, viên nang, dung dịch, gel, si rô, huyền phù đặc, và hỗn dịch, bằng các phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, các chế phẩm dùng qua đường miệng có thể là viên nén hoặc viên bao đường. Trong trường hợp này, viên nén hoặc viên bao đường có thể được bào chế bằng cách trộn lẫn thành phần hoạt tính với tá dược rắn, nghiền bột hỗn hợp, thêm chất trợ thích hợp vào bột, và tạo hạt hỗn hợp. Ví dụ về các tá dược thích hợp bao gồm: các đường như lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, xylitol, erythritol, và maltitol; các tinh bột như tinh bột ngô, tinh bột lúa mì, tinh bột gạo, và tinh bột khoai tây; các xenluloza như xenluloza, metyl xenluloza, natri carboxymetylxenluloza, và hydroxypropyl metylxenluloza; và các tá dược độn như gelatin và polyvinylpyrrolidon. Dược phẩm theo sáng chế có thể tùy ý còn bao gồm chất phân rã, ví dụ, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, aga, axit alginic hoặc natri alginat.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất phụ gia được chọn từ chất chống đông, tá dược trơn, tác nhân làm ướt, hương liệu, và chất bảo quản.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành các chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, như các chế phẩm tiêm được, kem, thuốc xức, thuốc bôi dẻo để bôi bên ngoài, chất làm ẩm, gel, khí dung, và thuốc xông hít qua mũi. Các chế phẩm này được mô tả trong Remington's Pharmaceutical Science, 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995, vốn là sách hướng dẫn đã biết nói chung trong tất cả các lĩnh vực hóa dược.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được giải thích chi tiết hơn dựa vào các ví dụ sau đây. Tuy nhiên, lưu ý rằng các ví dụ này được cung cấp chỉ cho các mục đích minh họa và không được dự định làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Các ví dụ

Viên nén bao màng có các thành phần được thể hiện trong Bảng 2 và 3 được bào chế theo phương pháp cơ bản sau đây.

Phương pháp

Chất mang polyme tan trong nước và chất dẻo hóa được hòa tan ở nhiệt độ 70-80°C và dutasterit được thêm vào đó. Hỗn hợp này được khuấy để thu được hỗn dịch đồng nhất. Hỗn dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và chất hấp phụ được thêm vào đó. Hỗn hợp thu được được khuấy để thu được thể phân tán rắn đồng nhất (Tùy ý, thể phân tán rắn được làm khô và nghiền bột). Tá dược, chất phân rã, và chất hoạt động bề mặt được thêm vào thể phân tán rắn. Hỗn hợp được làm đồng nhất, tá dược trộn được thêm vào đó, tiếp theo trộn và nén thành viên nén không bao.

[Bảng 2]

Các hợp phần		Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6
Thành phần chính	Dutasterit	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Các chất mang polyme	PEG4000	20,0	20,0	-	30,0	30,0	30,0
	PEG30000			-			
Các chất dẻo hóa	PEG400	5,5	5,5	-	5,5	5,5	5,5
	HPC-L (4000)	-	-	0,5	-	-	-
Các chất hấp phụ	Syloit XDP3150	20,0	20,0	-	20,0	20,0	20,0
	Magie nhôm silicat	-	-	-	-	-	-
Các tá dược	MCC102	52,0	50,0	62,0	30,0	15,0	15,0
	Manitol	-	-	-	22,0	17,0	17,0
	Prosolv SMCC 90	-	-	-	-	-	-
	Lactosa khan	-	-	-	30,0	15,0	15,0
	Lactosa D	-	-	45			
Các chất phân rã	Crospovidon	30,0	40,0	25,0	5,0	40,0	40,0
	Natri tinh bột glycolat	10,0	20,0	-	-	-	-
Chất hoạt động bề mặt	SLS	15,0	15,0	-	10,0	10,0	10,0
Các tá dược trộn	Magie stearat	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Silic dioxit keo	-	-	-	-	-	3,0

Tổng trọng lượng		155,0	173,0	135,0	155,0	155,0	158,0

[Bảng 3]

Các hợp phần		Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12
Thành phần chính	Dutasterit	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Các chất mang polyme	PEG4000	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	-
	PEG30000	-	-	-	-	-	30,0
Các chất dẻo hóa	PEG400	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
	HPC-L (4000)	-	-	-	-	-	-
Các chất hấp phụ	Syloit XDP3150	20,0	20,0	-	-	-	-
	Magie nhôm silicat	-	-	20,0	20,0		20,0
Các tá dược	MCC102	50,0	-	15,0	-	15,0	-
	Manitol	-	-	17,0	-	-	-
	Prosolv SMCC 90	-	32,0	-	32,0	32,0	32,0
	Lactosa khan	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
	Lactosa D	-	-	-	-	-	-
Các chất phân rã	Crospovidon	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
	Natri tinh bột glycolat	-	-	-	-	-	-
Chất hoạt động bề mặt	SLS	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Các tá dược trơn	Magie stearat	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Silic dioxit keo	-	-	3,0	-	-	-
Tổng trọng lượng		173,0	155,0	158,0	155,0	150,0	155,0

Ví dụ 13

Dung dịch chứa Opadry Blue (03F40519) trong 5,58 mg nước tinh khiết và 22,32 mg etanol làm dung môi được bao lên viên nén không bao của Ví dụ 10 để bào chế viên nén bao màng.

Đánh giá các đặc tính của các chế phẩm

Độ cứng và độ vỡ của các chế phẩm được đo bằng cách sử dụng thiết bị thử độ

cứng (KTF-25, International Engineering) và thiết bị thử độ bở (3880, KIYA SEISAKUSHO). Chế phẩm được đánh giá là có khả năng tạo viên nén tốt khi độ bở là $\leq 0,5\%$, góc nghỉ biểu thị tính chảy của chế phẩm là $\leq 45^\circ$, và giá trị CI là $\leq 30\%$.

Đánh giá tốc độ hòa tan

[Các điều kiện thử nghiệm sự hòa tan]

Các điều kiện thử nghiệm sự hòa tan được nêu rõ trong phương pháp thử nghiệm và tiêu chuẩn (HCl 0,1 N, SLS 2,0%) được áp dụng đối với các viên nang mềm AVODART® ở dạng các chế phẩm chuẩn. Các điều kiện thử nghiệm sự hòa tan được nêu rõ trong phương pháp thử nghiệm và tiêu chuẩn hoặc các điều kiện thử nghiệm tương đương bào chế biến đổi (SLS 0,3%) được áp dụng đối với các chế phẩm thu được từ Ví dụ 1-12.

Đặc tính của các chế phẩm thu được từ Ví dụ 1-12 được tóm tắt trong Bảng 4. Tốc độ hòa tan từ các chế phẩm được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.6.

[Bảng 4]

Ví dụ số	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Độ bở	tốt	tốt	tốt	tốt	tốt	tốt	kém	tốt	tốt	tốt	Không thể nhào trộn và nén	
Tính chảy	kém	kém	kém	kém	kém	kém	kém	kém	tốt	tốt		
Khả năng tạo viên nén	4kP	4kP	4kP	4kP	4kP	4kP	4kP	4kP	5kP	9kP		

Giá trị độ cứng của các chế phẩm thu được từ Ví dụ 1-8 đo được nằm trong khoảng 2-4 kP, nên khá là không thích hợp để bao viên. Việc sử dụng syloit dẫn đến tính chảy kém trong quá trình tạo viên nén do kích thước lớn của nó, gây ra mức độ biến thiên lớn bằng 10%.

Ngược lại, các chế phẩm thu được từ Ví dụ 9 và 10 có khả năng chảy tốt và có giá trị độ cứng nằm trong khoảng 5-7 kP, cho thấy rằng các chế phẩm này không gây ra vấn đề nào trong quá trình bao viên.

Các chế phẩm thu được từ Ví dụ 11 và 12 có vấn đề trong quá trình nhào trộn hoặc không thể được nén viên do chúng không có khả năng đi qua rây sau khi trộn.

Tốc độ hòa tan của dutasterit từ các chế phẩm thu được từ Ví dụ 1-10 đều cao. Tuy nhiên, các chế phẩm thu được từ Ví dụ 3 có tốc độ hòa tan cuối lại nằm ở khoảng đầu 70%, vốn thấp hơn so với tốc độ hòa tan từ các chế phẩm chuẩn. Ngược lại, các chế phẩm thu được từ Ví dụ 13 có tốc độ hòa tan $\geq 80\%$ sau 45 phút dựa trên phương pháp thử nghiệm và tiêu chuẩn, như được thể hiện trên Fig.6, và thể hiện các tính chất hòa tan đều tốt hơn so với các chế phẩm chuẩn.

Đánh giá tính ổn định khi bảo quản của các chế phẩm

Tính ổn định khi bảo quản của các chế phẩm được đánh giá theo các tiêu chuẩn thử nghiệm đối với các chất liên quan. Như được thể hiện ở Bảng 5, các chế phẩm không gây ra vấn đề nào cho tính ổn định khi bảo quản.

[Bảng 5]

Thử nghiệm chất liên quan 1/<16.08.2017>					
		Vật liệu thô	Ban đầu	Sau 2 tháng trong các điều kiện thúc đẩy	
Chuẩn				Chai HDPE	PVDC
$\leq 0,2\%$	Chất liên quan A	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
$\leq 0,15\%$	Chất liên quan B	Không phát hiện	$\leq 0,05\%$ (0,003%)	Không phát hiện	Không phát hiện
$\leq 0,2\%$	Chất liên quan C	$\leq 0,05\%$ (0,011%)	0,14%	0,08%	0,07%
$\leq 0,3\%$	Chất liên quan E	Không phát hiện	Không phát hiện	$\leq 0,05\%$ (0,01%)	Không phát hiện
$\leq 0,4\%$	Chất liên quan F	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
$\leq 0,3\%$	Chất liên quan G	Không phát hiện	$\leq 0,05\%$ (0,02%)	$\leq 0,05\%$ (0,01%)	Không phát hiện
Chất liên quan chưa biết $\leq 0,1\%$	Chất liên quan chưa biết	$\leq 0,05\%$ (0,009%)	$\leq 0,05\%$ (0,004%)	$\leq 0,05\%$ (0,01%)	$\leq 0,05\%$ (0,004%)
Chất liên quan chưa biết $\leq 0,1\%$	Chất liên quan chưa biết	$\leq 0,05\%$ (0,005%)	$\leq 0,05\%$ (0,006%)	Không phát hiện	$\leq 0,05\%$ (0,01%)
Chất liên quan chưa biết $\leq 0,1\%$	Chất liên quan chưa biết	$\leq 0,05\%$ (0,008%)	$\leq 0,05\%$ (0,007%)	Không phát hiện	$\leq 0,05\%$ (0,005%)
Chất liên quan chưa biết $\leq 0,1\%$	Chất liên quan chưa biết	Không phát hiện	$\leq 0,05\%$ (0,003%)	Không phát hiện	0,096%

Chất liên quan chưa biết $\leq 0,1\%$	Chất liên quan chưa biết	Không phát hiện	$\leq 0,05\%$ (0,006%)	Không phát hiện	$\leq 0,05\%$ (0,007%)
Chất liên quan chưa biết $\leq 0,1\%$	Chất liên quan chưa biết	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện	$\leq 0,05\%$ (0,006%)
Đánh giá		Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thở phân tán rắn chứa dutasterit bao gồm: chất đồng kết tủa bao gồm dutasterit và chất mang polyme tan trong nước; chất hấp phụ; và chất hoạt động bề mặt, trong đó chất mang polyme tan trong nước là polyetylen glycol trong phạm vi từ PEG4000 đến PEG6000; trong đó dutasterit và chất mang polyme tan trong nước có mặt với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng 1:10-100 trong chất đồng kết tủa, trong đó hàm lượng chất hoạt động bề mặt là 20% tổng trọng lượng của thở phân tán rắn hoặc nhỏ hơn, trong đó chất hấp phụ là magie nhôm silicat, và trong đó hàm lượng của chất hấp phụ trong khoảng từ 20 đến 80 phần trọng lượng, dựa trên một phần trọng lượng của dutasterit.
2. Thở phân tán rắn theo điểm 1, trong đó thở phân tán này còn bao gồm ít nhất một chất dẻo hóa được chọn từ D- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 suxinat (TPGS), polyetylen glycol 400, các este xitrat, và triaxetin.
3. Thở phân tán rắn theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt được chọn từ ít nhất một trong số natri lauryl sulfat, các este polyoxyetylen sorbitan của axit béo, các sản phẩm chuyển hóa este of các triglyxerit của dầu thực vật tự nhiên và các polyalkylen polyol, các este polyoxyetylen của axit béo, các este sorbitan của axit béo, các este propylen glycol của mono- và diacid béo, các C₁₋₅ alkyl hoặc tetrahydrofurfuryl diete hoặc ete không hoàn toàn được dung của mono- hoặc polyoxy-alkanediol trọng lượng phân tử thấp, các ete polyoxyetylen của axit béo, và các copolyme polyoxyetylen-polyoxypropylen.
4. Dược phẩm dùng để điều trị chứng tăng sản tuyến tiền liệt hoặc chứng rụng tóc androgen di truyền bao gồm thở phân tán rắn theo điểm 1 trong đó dược phẩm này bao gồm dutasterit ở dạng thành phần hoạt tính chính.
5. Phương pháp điều chế thở phân tán rắn chứa dutasterit, khác biệt ở chỗ bao gồm các

bước theo thứ tự sau: gia nhiệt chất mang polyme tan trong nước đến nhiệt độ lớn hơn hoặc bằng điểm nóng chảy của chất mang polyme tan trong nước kết hợp với khuấy và thêm dutasterit vào chất mang polyme tan trong nước nóng chảy;

làm nguội hỗn hợp và thêm chất hấp phụ vào đó;

làm khô hỗn hợp thu được; và thêm bước bổ sung chất hoạt động bề mặt,

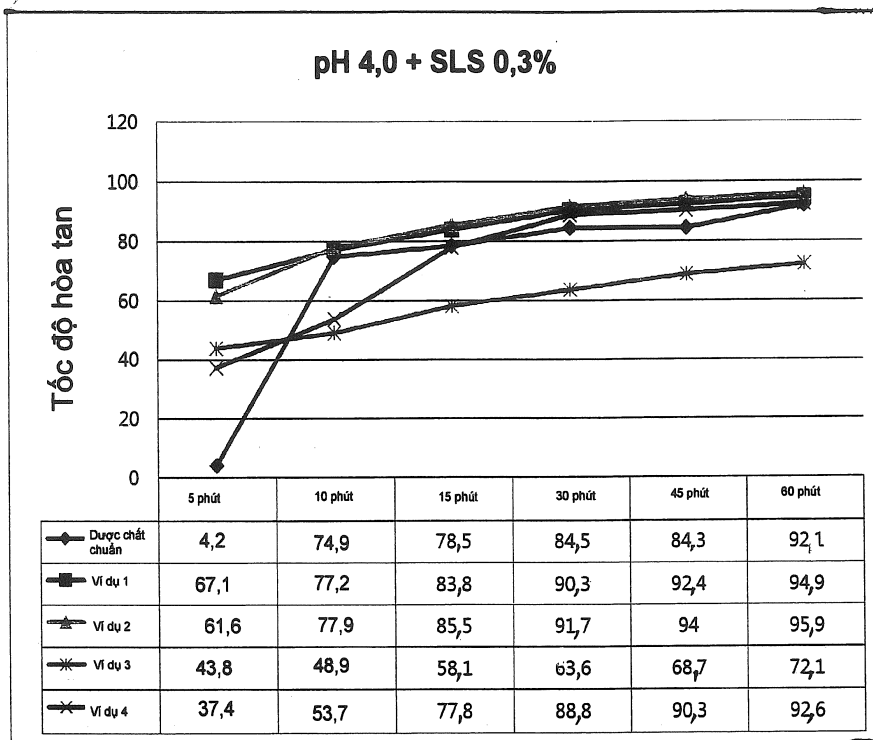
trong đó chất mang polyme tan trong nước là polyetylen glycol trong phạm vi từ PEG4000 đến PEG6000;

trong đó hàm lượng của chất mang polyme tan trong nước nằm trong khoảng 10 đến 100 phần trọng lượng của chất mang polyme tan trong nước dựa trên một phần trọng lượng của dutasterit;

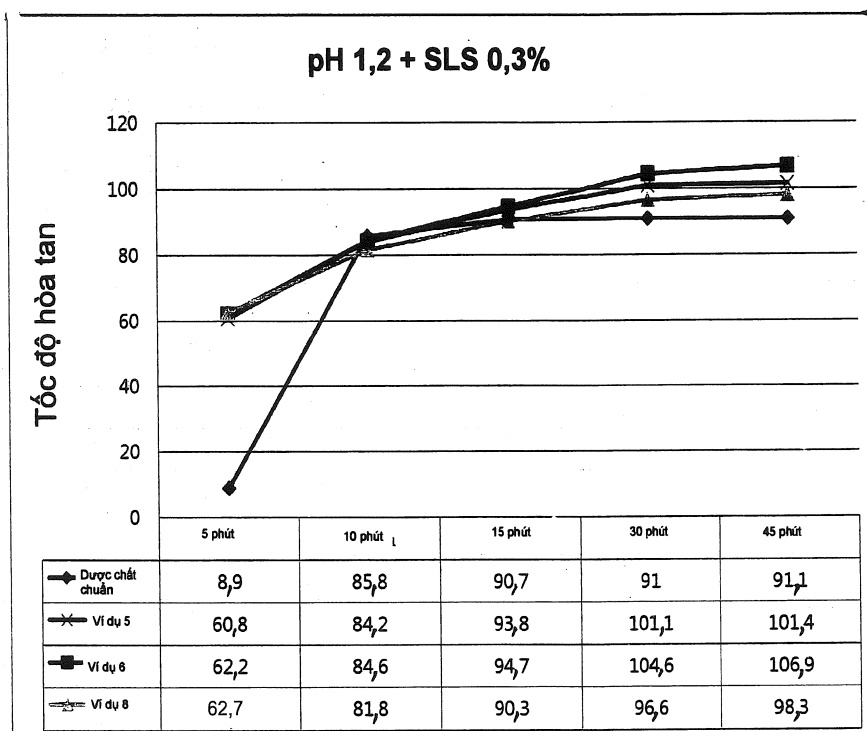
trong đó hàm lượng chất hoạt động bề mặt là 20% tổng trọng lượng của thể phân tán rắn hoặc nhỏ hơn;

trong đó hàm lượng của chất hấp phụ trong khoảng từ 20 đến 80 phần trọng lượng của chất hấp phụ, dựa trên một phần trọng lượng của dutasterit.

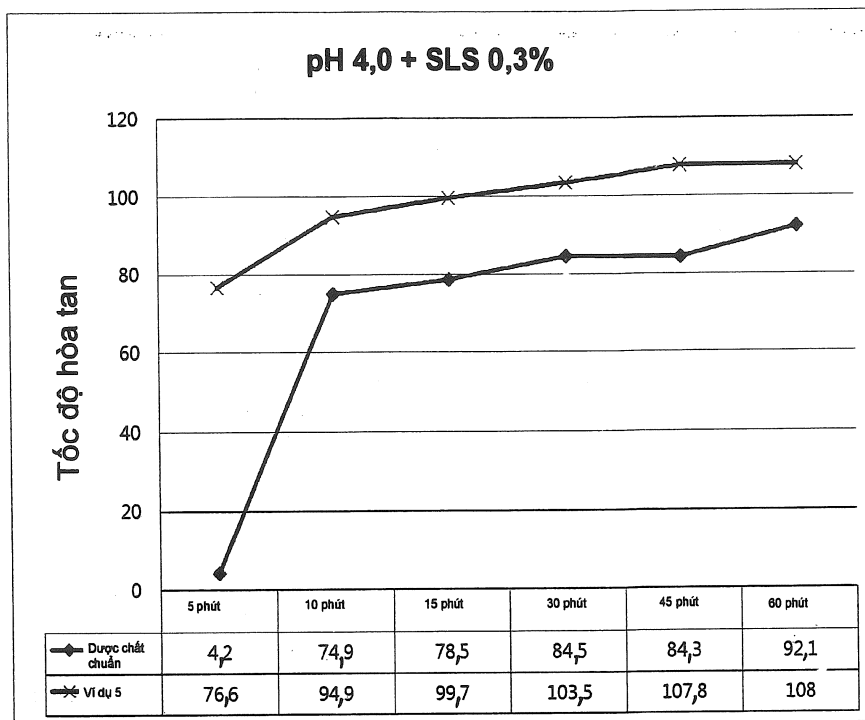
[Fig.1]



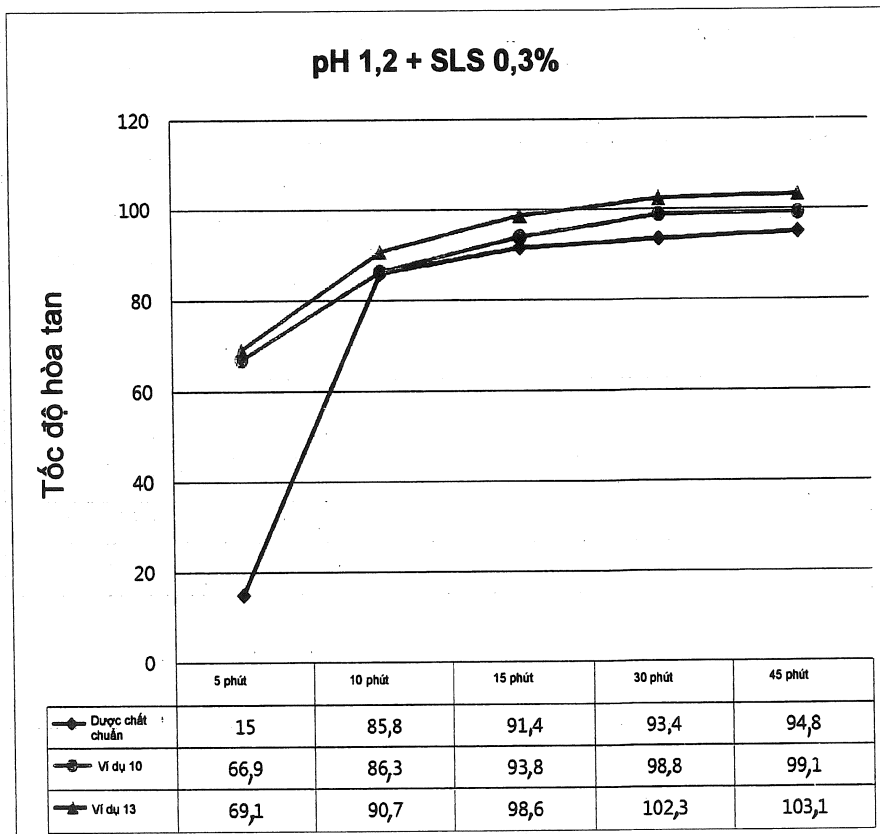
[Fig.2]



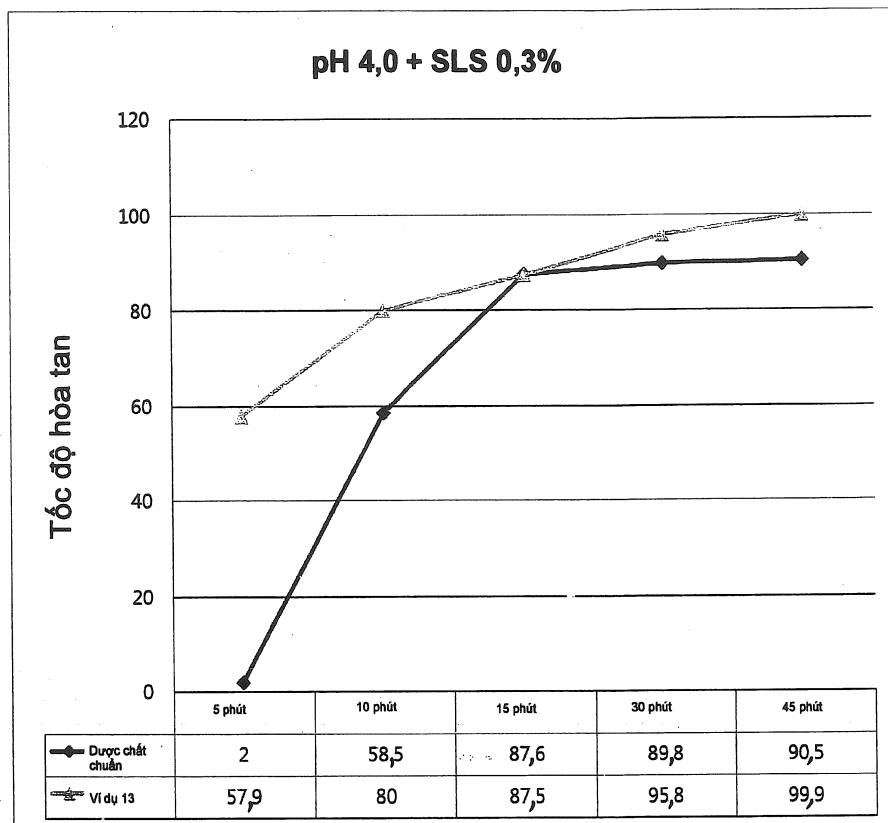
[Fig.3]



[Fig.4]



[Fig.5]



[Fig.6]

