



- (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
(51)^{2022.01} A61K 9/48; A61P 17/14; A61P 13/08; (13) B
A61K 31/58



1-0049446

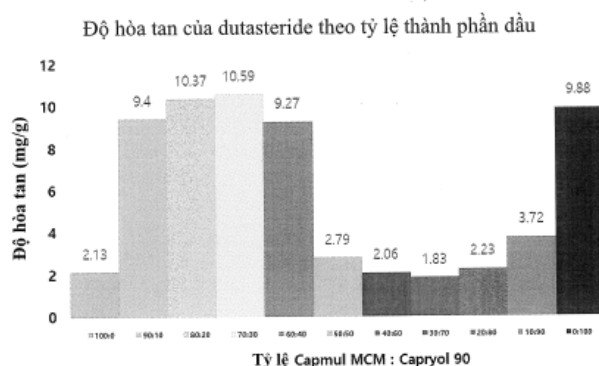
-
- (21) 1-2023-00108 (22) 12/01/2021
(86) PCT/KR2021/000416 12/01/2021 (87) WO 2022/035003 17/02/2022
(30) 10-2020-0102523 14/08/2020 KR
(45) 25/08/2025 449 (43) 25/05/2023 422A
(73) PHIL INTERNATIONAL CO., LTD. (KR)
17, Nonhyeon-ro 99-gil, Gangnam-gu, Seoul 06126 Republic of Korea
(72) LEE, Jin Kyo (KR); SHIN, Hyung Soo (KR); KIM, Jung A (KR); SOHN, Soo Bin
(KR); KIM, Sang Dong (KR).
(74) CÔNG TY LUẬT TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN AMBYS HÀ NỘI (AMBYS
HANOI)
-

- (54) DƯỢC PHẨM CHỨA DUTASTERIDE, VIÊN NANG CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY,
VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ

(21) 1-2023-00108

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa dutasteride, và cụ thể hơn là dược phẩm chứa dutasteride, glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat, trong đó tỷ lệ khối lượng của glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat là từ 9:1 đến 6:4, viên nang chứa dược phẩm này; và phương pháp bào chế dược phẩm thành viên nang. Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa ổn định dutasteride ở nồng độ cao mà không chứa chất hoạt động bề mặt riêng biệt, và có thể dễ dàng điều chế với chi phí thấp. Với việc chứa dược phẩm này, dạng bào chế theo sáng chế có thể có kích thước nhỏ trong khi chứa dutasteride ở nồng độ cao, hoặc có thể chứa một lượng lớn dutasteride trong một dạng bào chế, và do đó có thể cải thiện sự tuân thủ dùng thuốc. Ngoài ra, khi phương pháp bào chế theo sáng chế được sử dụng, có thể điều chế dạng bào chế dutasteride tuyệt vời như được mô tả ở trên thông qua quy trình đơn giản.

Fig.2



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa dutasteride, và cụ thể hơn là dược phẩm chứa dutasteride, glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat, trong đó tỷ lệ khối lượng của glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat là từ 9:1 đến 6:4, viên nang chứa dược phẩm này; và phương pháp bào chế dược phẩm thành viên nang.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dutasteride là một loại thuốc ức chế nội tiết tố nam androgen, và được sử dụng để điều trị chứng tăng sản tuyến tiền liệt lành tính và chứng rụng tóc do nội tiết tố nam. Dutasteride được sử dụng rộng rãi trên thị trường dưới tên thương mại là Avodart, và Avodart này là viên nang mềm hình chữ nhật thuôn dài với trục chính khoảng 19,1mm, trục phụ khoảng 6,7mm và khối lượng chất bên trong khoảng 380mm. Vì dutasteride hòa tan kém, nên một lượng lớn dầu được sử dụng để hòa tan dutasteride, do đó kích thước của dạng bào chế lớn, và do đó, có một vấn đề là khả năng tuân thủ thuốc của nó thấp.

Về vấn đề này, Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1679380 bộc lộ phương pháp cải thiện việc tuân thủ thuốc bằng cách chứa propylen glycol monolaurat với lượng lớn hơn hoặc bằng 84,0% khối lượng và chất hoạt động bề mặt có chỉ số cân bằng ưa nước-ưa béo (hydrophilic-lipophilic balance - HLB) lớn hơn hoặc bằng 10 trong chất chứa trong viên nang để tăng độ hòa tan của dutasteride và giảm kích thước viên nang. Tuy nhiên, khi sử dụng chất hoạt động bề mặt có chỉ số HLB cao, chất hoạt động bề mặt đó có thể phản ứng với gelatin là chất nền của viên nang, để trì hoãn sự tan rã và giảm tốc độ hòa tan theo thời gian do liên kết chéo. Ngoài ra, vì propylen glycol monolaurat chứa một lượng lớn hơn hoặc bằng 84,0% khối lượng trong phương pháp này là loại dầu tương đối đắt tiền, nên có một vấn đề là giá thành của sản phẩm tăng lên.

Ngoài ra, Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1833280 bộc lộ phương pháp cải thiện độ ổn định bằng cách chứa chất hoạt động bề mặt trong thành phần để hòa tan dutasteride và sử dụng gelatin succinylat hóa làm màng viên nang và các chất ức chế liên kết ngang (glyxin và axit xitric). Tuy nhiên, có những rắc rối trong quy trình bao gồm các chất hoạt động bề mặt khác nhau và nước để hòa tan dutasteride và thêm các chất ức chế liên kết chéo vào màng viên nang.

Theo đó, các tác giả sáng chế đã cố gắng phát triển một kỹ thuật có khả năng cải thiện khả năng hòa tan của dutasteride mà không bao gồm chất hoạt động bề mặt, cụ thể là chất hoạt động bề mặt có chỉ số HLB cao, hạ giá thành của sản phẩm bằng cách sử dụng nguyên liệu thô tương đối rẻ tiền, và tăng tính dễ dàng của quy trình.

Tài liệu tham khảo

Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1679380

Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1833280

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích chính của sáng chế là tạo ra dược phẩm có khả năng chứa dutasteride ổn định ở nồng độ cao mà không chứa chất hoạt động bề mặt, cụ thể là chất hoạt động bề mặt có chỉ số HLB cao và dễ dàng điều chế với chi phí thấp.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất viên nang có khả năng cải thiện sự tuân thủ dùng thuốc khi sử dụng dược phẩm này.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất phương pháp bào chế mà có thể dễ dàng thực hiện bằng các quy trình đơn giản làm phương pháp có khả năng bào chế viên nang nói trên.

Theo khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa dutasteride, và cụ thể hơn là dược phẩm chứa dutasteride, glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat, trong đó tỷ lệ khối lượng của glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat là từ 9:1 đến 6:4.

Theo sáng chế, tốt hơn là dược phẩm chứa dutasteride với lượng từ 0,1 đến 1% khối lượng.

Theo sáng chế, dược phẩm không nên chứa chất hoạt động bề mặt có chỉ số HLB lớn hơn hoặc bằng 6.

Theo sáng chế, dược phẩm được ưu tiên chứa thêm chất chống oxy hóa.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất viên nang chứa dược phẩm này.

Theo dạng bào chế này của sáng chế, ưu tiên màng viên nang bao gồm màng viên nang chứa gelatin succinylat hóa.

Theo một khía cạnh khác nữa của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế bao gồm các bước: điều chế chất chứa trong viên nang chứa dutasteride, glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat, trong đó tỷ lệ khối lượng của glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat là từ 9:1 đến 6:4; và gói kín chất chứa trong viên nang bằng màng viên nang chứa gelatin succinylat hóa.

Theo phương pháp của sáng chế, chất chứa trong viên nang được ưu tiên điều chế bằng cách chứa dutasteride với lượng từ 0,1 đến 1% khối lượng.

Theo phương pháp của sáng chế, chất chứa trong viên nang được ưu tiên điều chế mà không chứa chất hoạt động bề mặt có trị số HLB lớn hơn hoặc bằng 6.

Theo phương pháp của sáng chế, chất chứa trong viên nang được ưu tiên điều chế bằng cách chứa thêm chất chống oxy hóa.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa ổn định dutasteride ở nồng độ cao mà không chứa chất hoạt động bề mặt riêng biệt, và có thể dễ dàng điều chế với chi phí thấp. Với việc chứa dược phẩm này, dạng bào chế theo sáng chế có thể có kích thước nhỏ trong khi chứa dutasteride ở nồng độ cao, hoặc có thể chứa một lượng lớn dutasteride trong một dạng bào chế, và do đó có thể cải thiện sự tuân thủ dùng thuốc. Ngoài ra, khi phương pháp bào chế theo sáng chế được sử dụng, có thể điều chế dạng bào chế dutasteride tuyệt vời như được mô tả ở trên thông qua quy trình đơn giản.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là cấu trúc hóa học của dutasteride.

Fig. 2 minh họa khả năng hòa tan của dutasteride theo tỷ lệ thành phần của glyxerol monocaprylocaprat (Capmul MCM) và propylen glycol monocaprylat (Capryol 90).

Fig. 3 so sánh và minh họa các kiểu hòa tan của viên nang theo phương án được lấy làm ví dụ của sáng chế và viên nang Avodart.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dược phẩm theo sáng chế chứa dutasteride, glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat, trong đó tỷ lệ khối lượng của glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat là từ 9:1 đến 6:4.

Theo sáng chế, dutasteride là hợp chất có cấu trúc hóa học như trên Fig.1.

Theo sáng chế, glyxerol monocaprylocaprat tốt hơn là glyxerol monocaprylocaprat loại 1 theo tiêu chuẩn Dược điển Châu Âu (European Pharmacopeia - EP), và tốt hơn nữa là Capmul MCM.

Theo sáng chế, propylen glycol monocaprylat tốt hơn là propylen glycol monocaprylat loại 2 theo tiêu chuẩn Dược điển Hoa Kỳ (USP), và tốt hơn nữa là Capryol 90.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là chứa dutasteride với lượng từ 0,1 đến 1% khối lượng.

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế chứa glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat với lượng kết hợp từ 50 đến 99,9% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 60 đến 99,9%, thậm chí tốt hơn nữa là từ 70 đến 99,9%, và thậm chí còn tốt hơn nữa là từ 80 đến 99,9%.

Tỷ lệ khối lượng của glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat trong dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là từ 8:2 đến 7:3.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chỉ bao gồm các thành phần, tức là dutasteride, glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat, và cũng có thể bao gồm thêm các thành phần khác ngoài các thành phần này. Các thành phần bổ sung này có thể chứa các loại thuốc khác ngoài dutasteride, các thành phần phụ để ổn định hoặc

phân phối thuốc, và các chất phụ gia được dụng khác. Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế còn chứa chất chống oxy hóa. Trong trường hợp này, butylhydroxytoluen có thể được sử dụng làm chất chống oxy hóa chẳng hạn.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa thêm dầu bổ sung hoặc chất hoạt động bề mặt khác với glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat. Tuy nhiên, tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế không chứa chất hoạt động bề mặt có chỉ số HLB lớn hơn hoặc bằng 6, và tốt hơn là không chứa propylen glycol monolaurat. Tốt hơn nữa là, dược phẩm theo sáng chế không chứa dầu bổ sung hoặc chất hoạt động bề mặt khác với glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat.

Dược phẩm theo sáng chế có thể là chế phẩm dành cho nhiều mục đích sử dụng khác nhau khi cần tác dụng chữa bệnh của dutasteride. Dutasteride có thể ức chế androgen là nội tiết tố nam, và có thể được sử dụng để ngăn ngừa, điều trị hoặc cải thiện tình trạng rụng tóc do nội tiết tố nam hoặc tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Do đó, dược phẩm theo sáng chế có thể là dược phẩm dành cho mục đích sử dụng nói trên, nghĩa là, dùng để ngăn ngừa, điều trị hoặc cải thiện tình trạng rụng tóc do nội tiết tố nam hoặc tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế cũng có thể là dược phẩm dành cho các mục đích sử dụng khác khi cần tác dụng chữa bệnh của dutasteride.

Dược phẩm theo sáng chế có thể là dược phẩm có dạng bào chế viên nang dutasteride. Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế có thể là dược phẩm có dạng bào chế viên nang mềm.

Viên nang theo sáng chế được đặc trưng bằng cách chứa dược phẩm.

Viên nang theo sáng chế tốt hơn là viên nang mềm, và tốt hơn nữa là viên nang mềm bao gồm màng viên nang chứa gelatin succinylat hóa.

Viên nang theo sáng chế có thể được sử dụng cho các mục đích sử dụng khác nhau khi cần tác dụng chữa bệnh của dutasteride. Viên nang theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, cho mục đích sử dụng được đề cập ở trên, tức là, để ngăn ngừa, điều trị hoặc cải thiện chứng rụng tóc do nội tiết tố nam hoặc tăng sản tuyến tiền liệt lành tính,

hoặc cho các mục đích sử dụng khác khi cần tác dụng chữa bệnh của dutasteride.

Lượng dược phẩm có trong viên nang theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và có thể được đặt một cách thích hợp tùy theo việc sử dụng viên nang. Ví dụ, viên nang theo sáng chế có thể chứa dược phẩm theo sáng chế với lượng từ 50 đến 200mg mỗi viên nang, nhưng lượng này không bị giới hạn như vậy.

Dược phẩm và viên nang theo sáng chế có thể được sử dụng cho đối tượng với lượng thích hợp theo từng lần sử dụng như được mô tả ở trên dựa trên hàm lượng dutasteride chứa trong đó. Về vấn đề liều lượng dutasteride đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, và có thể được sử dụng cho đối tượng trong các phạm vi khác nhau tùy thuộc vào trọng lượng cơ thể, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe, chế độ ăn uống, thời gian sử dụng, phương pháp sử dụng, tốc độ bài tiết và mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Phương pháp bào chế theo sáng chế là phương pháp có khả năng bào chế thành viên nang như mô tả ở trên, và được đặc trưng bằng cách bao gồm các bước: điều chế chất chứa trong viên nang bằng cách chứa dutasteride, glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat, trong đó tỷ lệ khối lượng của glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat là từ 9:1 đến 6:4; và gói kín chất chứa trong viên nang bằng màng viên nang chứa gelatin succinylat hóa.

Theo phương pháp bào chế của sáng chế, tốt hơn là, chất chứa trong viên nang được điều chế bằng cách chứa dutasteride với lượng từ 0,1 đến 1% khối lượng.

Theo phương pháp bào chế của sáng chế, tốt hơn là, chất chứa trong viên nang được điều chế bằng cách chứa glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat với lượng kết hợp từ 50 đến 99,9% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 60 đến 99,9%, thậm chí tốt hơn nữa là từ 70 đến 99,9%, và thậm chí còn tốt hơn nữa là từ 80 đến 99,9%.

Theo phương pháp bào chế của sáng chế, tốt hơn là, tỷ lệ khối lượng của glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat được đặt trong phạm vi từ 8:2 đến 7:3.

Theo phương pháp bào chế của sáng chế, chất chứa trong viên nang có thể được

điều chế bằng cách chỉ chứa dutasteride, glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat, và hơn nữa, chất chứa trong viên nang có thể được điều chế bằng cách bổ sung thêm các thành phần khác ngoài các thành phần này. Các thành phần bổ sung này có thể chứa các loại thuốc khác ngoài dutasteride, các thành phần phụ để ổn định hoặc phân phối thuốc, và các chất phụ gia được dụng khác. Tốt hơn là, chất chứa trong viên nang còn chứa chất chống oxy hóa. Trong trường hợp này, butylhydroxytoluen có thể được sử dụng làm chất chống oxy hóa chẳng hạn.

Ngoài ra, theo phương pháp bào chế của sáng chế, chất chứa trong viên nang có thể được điều chế bằng cách chứa thêm dầu bổ sung hoặc chất hoạt động bề mặt khác với glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat. Tuy nhiên, tốt hơn là, chất chứa trong viên nang không chứa chất hoạt động bề mặt có chỉ số HLB lớn hơn hoặc bằng 6, và tốt hơn là, chất chứa trong viên nang không chứa propylen glycol monolaurat. Tốt hơn nữa là, chất chứa trong viên nang không chứa dầu bổ sung hoặc chất hoạt động bề mặt khác với glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat.

Dạng bào chế dutasteride, tức là công nghệ theo Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1679380 được phát triển để cải thiện việc tuân thủ dùng thuốc của Avodart, chứa propylen glycol monolaurat với lượng lớn hơn hoặc bằng 84% khối lượng trong dược phẩm (chất chứa trong viên nang), nhưng có một vấn đề là chi phí của dạng bào chế này tăng lên vì giá của loại dầu này cao hơn khoảng 2 lần so với giá của glyxerol monocaprylocaprat được sử dụng trong Avodart. Capmul MCM mà là glyxerol monocaprylocaprat được giao dịch ở mức khoảng 52.000 won mỗi kg, trong khi đó lauroglycol FCC mà là propylen glycol monolaurat được giao dịch ở mức khoảng 124.000 won mỗi kg, và Lauroglycol 90 mà là propylen glycol monolaurat loại 2 được giao dịch ở mức khoảng 115.000 won mỗi kg. Đơn giá của propylen glycol monocaprylat được sử dụng trong sáng chế này cũng tương tự như đơn giá của propylen glycol monolaurat. Capryol PGMC mà là propylen glycol monocaprylat loại 1 được giao dịch ở mức giá khoảng 120.000 won mỗi kg, và Capryol 90 mà là propylen glycol monocaprylat loại 2 được giao dịch ở mức giá khoảng 147.000 won mỗi kg. Tuy nhiên, vì một lượng nhỏ dầu này được sử dụng và glyxerol monocaprylocaprat có đơn giá thấp thường được sử dụng trong sáng chế, nên có một

lợi thế là có thể giảm giá thành trong khi cải thiện việc tuân thủ thuốc.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ. Vì các ví dụ này chỉ được đưa ra để minh họa cho sáng chế, nên không có nghĩa là phạm vi bảo hộ của sáng chế bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Khảo sát độ tan của dutasteride theo tỷ lệ thành phần dầu

'Capmul MCM' được sử dụng dưới dạng glyxerol monocaprylocaprat và 'Capryol 90' được sử dụng dưới dạng propylen glycol monocaprylat.

Lượng nguyên liệu thô như trong bảng 1 sau đây được cho vào cốc có dung tích 50ml và khuấy ở nhiệt độ phòng (khoảng 25°C) trong khoảng 1 giờ bằng thanh từ. Sau đó, sau khi để yên cốc ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, khoảng 1ml được lấy ra và ly tâm ở tốc độ khoảng 11.000 vòng/phút, và sau đó lọc phần nổi phía trên, và sau đó định lượng dutasteride bằng sắc ký lỏng.

Bảng 1

	Dutasteride	Capmul MCM	Capryol 90
Nhóm thử nghiệm 1	0,3	20	0
Nhóm thử nghiệm 2	0,3	18	2
Nhóm thử nghiệm 3	0,3	16	4
Nhóm thử nghiệm 4	0,3	14	6
Nhóm thử nghiệm 5	0,3	12	8
Nhóm thử nghiệm 6	0,3	10	10
Nhóm thử nghiệm 7	0,3	8	12
Nhóm thử nghiệm 8	0,3	6	14
Nhóm thử nghiệm 9	0,3	4	16
Nhóm thử nghiệm 10	0,3	2	18

nghiệm 10			
Nhóm thử nghiệm 11	0,3	0	20

* Đơn vị: g

Kết quả là, như thể hiện trong bảng 2 và Fig.2, thấy rằng độ hòa tan của dutasteride trong propylen glycol monocaprylat cao hơn khoảng 5 lần so với trong glyxerol monocaprylocaprat. Ngoài ra, trong số các nhóm thử nghiệm trong đó hai loại dầu được trộn lẫn và sử dụng, thấy rằng độ hòa tan của dutasteride lớn hơn đáng kể khi tỷ lệ khối lượng của glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat là 9:1 đến 6:4, và thấy rằng độ hòa tan của dutasteride là tốt nhất khi tỷ lệ khối lượng là 7:3.

Bảng 2

	Tỷ lệ phần trăm thành phần dầu (%)		Độ hòa tan (mg/g)
	Capmul MCM	Capryol 90	
Nhóm thử nghiệm 1	100	0	2,13
Nhóm thử nghiệm 2	90	10	9,40
Nhóm thử nghiệm 3	80	20	10,37
Nhóm thử nghiệm 4	70	30	10,59
Nhóm thử nghiệm 5	60	40	9,27
Nhóm thử nghiệm 6	50	50	2,79
Nhóm thử nghiệm 7	40	60	2,06
Nhóm thử nghiệm 8	30	70	1,83
Nhóm thử nghiệm 9	20	80	2,23
Nhóm thử nghiệm 10	10	90	3,72
Nhóm thử nghiệm 11	0	100	9,88

Chuẩn bị viên nang

Lượng nguyên liệu thô như trong bảng 3 sau đây được cho vào cốc có mỏ 500ml, và dutasteride được hòa tan hoàn toàn trong khi khuấy bằng máy khuấy cơ học.

Bảng 3

Tên thành phần	Chế phẩm 1	Chế phẩm 2	Chế phẩm 3
Dutasteride	0,5	0,5	0,5
Glyxerol monocaprylocaprat	71,465	83,465	95,465
Propylen glycol monocaprylat	48	36	24
Butylhydroxytoluen	0,035	0,035	0,035

* Đơn vị: g

Để chuẩn bị riêng màng viên nang mềm, màng viên nang được chuẩn bị bằng cách sử dụng gelatin succinylat hóa và chất làm dẻo theo thành phần được trình bày trong bảng 4 sau đây, sau đó viên nang mềm được chuẩn bị bằng máy đúc nạp tự động quay.

Bảng 4

Tên thành phần	Khối lượng (g)
Gelatin succinylat hóa	469
Glyxerin	216
Nước tinh khiết	315
Tổng	1000

Khối lượng và kích thước của viên nang mềm cuối cùng được sản xuất được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5

Thành phần (mg/viên nang)	Chế phẩm 1	Chế phẩm 2	Chế phẩm 3
Dutasteride	0,5mg	0,5mg	0,5mg
Glyxerol monocaprylocaprat	71,465mg	83,465mg	95,465mg
Propylen glycol monocaprylat	48mg	36mg	24mg
Butylhydroxytoluen	0,035mg	0,035mg	0,035mg
Khối lượng thành phần	120mg		
Tổng khối lượng của 1 viên nang	230mg		
Kích thước viên nang	2 Ôvan		

Trục chính (mm)	10,1 mm
Trục phụ (mm)	6,1 mm

Thí nghiệm về tính ổn định

Để đánh giá tính ổn định của dutasteride theo chế phẩm, các chế phẩm trong bảng 6 sau đây đã được sử dụng.

Bảng 6

Tên thành phần	Nhóm thử nghiệm 12	Nhóm thử nghiệm 13	Nhóm thử nghiệm 14
Dutasteride	0,5g	0,5g	0,5g
Glyxerol monocaprylocaprat	111,5g	75,5g	-
Propylen glycol monocaprylat	-	36g	111,5g
30% hydro peroxit (H ₂ O ₂)	8g	8g	8g

Để xác nhận tính ổn định của dutasteride trong glyxerol monocaprylocaprat là loại dầu được sử dụng trong các sản phẩm Avodart, và propylen glycol monocaprylat là loại dầu được sử dụng trong sáng chế, độc lập và khi trong hỗn hợp, độ ổn định được so sánh trong các điều kiện khắc nghiệt (60°C, chứa 2% H₂O₂). 5ml dung dịch của mỗi nhóm thí nghiệm trong bảng 6 được cho vào lọ trong suốt có thể tích 10ml, đậy kín, sau đó bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 60°C, và sau đó xác định lượng các chất liên quan bằng phương pháp sắc ký lỏng. Lượng các chất liên quan so với dutasteride được tính theo phần trăm và được trình bày trong bảng 7 sau đây.

Như thể hiện trong bảng 7, thấy rằng độ ổn định của dutasteride tương đối tốt trong các điều kiện khắc nghiệt trong trường hợp propylen glycol monocaprylat được sử dụng độc lập (nhóm thử nghiệm 14) và trong hỗn hợp (nhóm thử nghiệm 13) so với trường hợp sử dụng glyxerol monocaprylocaprat là loại dầu được sử dụng trong các sản phẩm Avodart, được sử dụng độc lập (nhóm thử nghiệm 12).

Bảng 7

Phân loại	Nhóm thử nghiệm 12	Nhóm thử nghiệm 13	Nhóm thử nghiệm 14
Ban đầu	Không	Không	Không
Ngày thứ 3	0,13%	Không	Không
1 tuần	0,26%	Không	Không
2 tuần	1,34%	0,58%	0,19%

Thí nghiệm về độ hòa tan

Thí nghiệm độ hòa tan so sánh được tiến hành trong các điều kiện thử nghiệm sau đây đối với viên nang mềm được chuẩn bị bằng chế phẩm 2 trong ví dụ 2 và viên nang mềm Avodart 0,5mg có bán trên thị trường (chứa 0,5mg dutasteride trong mỗi viên nang) (n = 6).

Điều kiện kiểm tra độ hòa tan

Phương pháp kiểm tra: Phương pháp kiểm tra độ hòa tan được điển Hàn Quốc 2 (Phương pháp mái chèo)

Dung dịch kiểm tra: 900ml dung dịch axit clohydric 0,1N chứa 2% natri lauryl sulfat

Tốc độ quay: 50 vòng/phút

Kết quả là, như thể hiện trong các bảng 8 và 9 sau đây và Fig.3, viên nang theo sáng chế cho thấy dạng hòa tan tương tự như dạng hòa tan của các viên nang Avodart hiện có.

Bảng 8: Kết quả kiểm tra độ hòa tan của các viên nang Avodart

	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút
Thử nghiệm 1	2,1	32,5	70,9	97,2	97,4
Thử nghiệm 2	25,4	48,3	73,3	79,8	101,8
Thử nghiệm 3	2,1	34,2	50,3	90,4	92,6
Thử nghiệm 4	2,1	44,5	87,5	88,2	92,4
Thử nghiệm 5	2,1	47,6	83,4	94,3	95,2
Thử nghiệm 6	2,4	45,3	79,0	95,4	96,3
Giá trị trung bình	6,0	42,1	74,1	90,9	96,0
Độ lệch chuẩn	9,5	6,9	13,2	6,4	3,5

* Đơn vị: %

Bảng 9: Kết quả kiểm tra độ hòa tan của các viên nang theo sáng chế

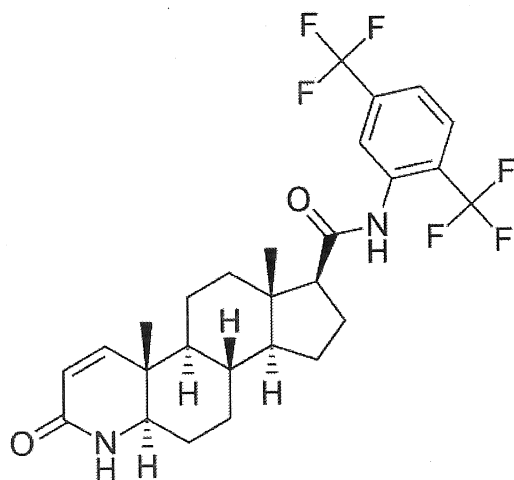
	5 phút	10 phút	15 phút	30 phút	45 phút
Thử nghiệm 1	0,5	38,4	78,4	93,8	94,9
Thử nghiệm 2	1,2	25,3	74,3	95,4	95,9
Thử nghiệm 3	1,1	31,2	77,0	91,8	94,3
Thử nghiệm 4	0,8	26,6	78,2	92,9	96,3
Thử nghiệm 5	1,3	34,2	87,7	93,6	93,9
Thử nghiệm 6	0,4	36,8	68,1	93,4	94,7
Giá trị trung bình	0,9	32,1	77,3	93,5	95,0
Độ lệch chuẩn	0,4	5,4	6,4	1,2	0,9

* Đơn vị: %

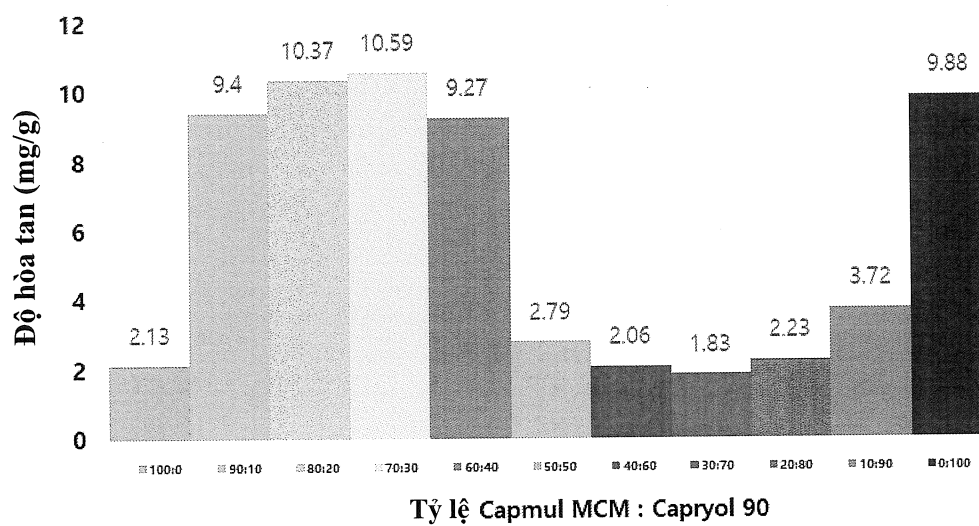
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa dutasteride, glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat, trong đó tỷ lệ khối lượng của glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat là từ 9:1 đến 6:4.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm chứa dutasteride với lượng từ 0,1 đến 1% khối lượng.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm còn chứa chất chống oxy hóa.
4. Viên nang chứa dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.
5. Viên nang theo điểm 4, trong đó màng viên nang bao gồm màng viên nang chứa gelatin succinylat hóa.
6. Phương pháp bào chế bao gồm các bước: điều chế chất chứa trong viên nang bằng cách chứa dutasteride, glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat, trong đó tỷ lệ khối lượng của glyxerol monocaprylocaprat và propylen glycol monocaprylat là từ 9:1 đến 6:4; và
gói kín chất chứa trong viên nang bằng màng viên nang chứa gelatin succinylat hóa.
7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó chất chứa trong viên nang được điều chế bằng cách chứa dutasteride với lượng từ 0,1 đến 1% khối lượng.
8. Phương pháp theo điểm 6, trong đó chất chứa trong viên nang được điều chế bằng cách chứa thêm chất chống oxy hóa.

1/2

Fig.1**Fig.2**

Độ hòa tan của dutasteride theo tỷ lệ thành phần dầu



2/2

Fig.3