



(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)



1-0049686

(51)^{2020.01} A61K 9/20; A61K 9/16; A61P 1/04;
A61K 9/28; A61K 9/50; A61K 31/4439

(13) B

(21) 1-2020-03934

(22) 09/01/2019

(86) PCT/KR2019/000309 09/01/2019

(87) WO2019/146937 01/08/2019

(30) 10-2018-0010980 29/01/2018 KR

(45) 25/08/2025 449

(43) 26/04/2021 397A

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

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

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

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

(54) VIÊN NÉN CHỨA ESOMEPRAZOL VÀ NATRI BICACBONAT

(21) 1-2020-03934

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó, hoặc muối dược dụng của nó, và natri bicacbonat. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến viên nén có độ ổn định tăng chứa liều thấp natri bicacbonat, do đó làm tăng tốc độ hòa tan và độ sinh khả dụng và cũng làm giảm các tác dụng phụ do liều cao natri bicacbonat gây ra.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó, và natri bicacbonat. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến viên nén có độ ổn định tăng chứa liều thấp natri bicacbonat, nhờ đó tốc độ hòa tan và độ sinh khả dụng tăng và cũng làm giảm các tác dụng phụ do liều cao natri bicacbonat gây ra.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

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

Đã biết rõ trong lĩnh vực này là, omeprazol, đặc biệt là, esomeprazol, dễ bị thoái hóa hoặc biến đổi trong môi trường axit hoặc trung tính. Cụ thể hơn là, đã biết rằng esomeprazol có thời gian bán rã chưa đến 10 phút trong dung dịch nước có độ pH bằng 3 hoặc thấp hơn. Như vậy, sự phân rã của esomeprazol được xúc tác bởi hợp chất có tính axit, và cũng chịu tác động của độ ẩm, nhiệt độ, dung môi hữu cơ và ánh sáng.

Do đó, có nhu cầu cao về chế phẩm esomeprazol ổn định. Để giải quyết vấn đề về tính ổn định, Patent Hàn Quốc số 384960 mô tả phương pháp điều chế hạt nhỏ chứa muối magiê của esomeprazol, sau đó bao vỏ nang tan trong ruột, bổ sung tá dược, và bào chế thành viên nén. Chế phẩm được bảo chế dựa trên phương pháp được mô tả ở trên đã được đưa ra thị trường với thương hiệu Nexium®.

Tuy nhiên, viên nén được bao tan trong ruột như Nexium® không thích hợp để điều trị các bệnh cần có tác dụng điều trị ngay sau khi sử dụng, như các bệnh liên quan

đến độ axit trong dạ dày, do nó được bào chế để hòa tan và hấp thụ trong ruột chứ không hấp thụ ngay vào dạ dày.

Patent Hàn Quốc số 1104349 mô tả viên nén và viên nang được bao tan trong ruột trong đó độ ổn định và các đặc tính của omeprazol không đủ được cải thiện bằng cách bào chế chế phẩm phân tán rắn chứa magiê và povidon.

Công bố đơn Hàn Quốc số 10-1996-0003605 mô tả phương pháp điều chế chế phẩm phân tán rắn chứa omeprazol làm hoạt chất trong đó beta-xyclodextrin và natri hydroxit được cho vào làm chất làm ổn định. Tuy nhiên, sáng chế này sử dụng natri hydroxit có hại cho cơ thể người. Quy trình bào chế chế phẩm phân tán rắn bao gồm bước hòa tan hoạt chất, omeprazol, trong dung môi, trong đó cần chất làm ổn định cụ thể như natri hydroxit để làm ổn định omeprazol.

Để giải quyết vấn đề này, bằng sáng chế Hàn Quốc số 679767 mô tả phương pháp sử dụng chất đệm như natri bicacbonat cho omeprazol.

Tuy nhiên, việc sử dụng một lượng lớn natri bicacbonat có nhược điểm là làm giảm hiệu quả của omeprazol và gây ra các tác dụng phụ. Cụ thể là, khi natri bicacbonat được sử dụng với lượng lớn thì dạ dày có thể bị phình lên làm tăng đau đớn ở bệnh nhân nguy kịch. Việc hấp thụ natri bicacbonat có thể giảm đi bằng cách ợ hơi nhưng việc ợ hơi này có thể làm cho axit dạ dày bị đẩy lên, do đó làm nặng thêm bệnh trào ngược dạ dày thực quản. Hơn nữa, các bệnh nhân có các triệu chứng như cao huyết áp hoặc suy tim nên tránh sử dụng natri vì có thể dẫn đến các triệu chứng cao huyết áp. Như vậy, không thích hợp để sử dụng một lượng lớn natri bicacbonat cho bệnh nhân có các triệu chứng này. Ngoài ra, việc sử dụng một lượng lớn natri bicacbonat cho các bệnh nhân có các biến chứng khác nhau có nguy cơ gây ra bệnh nhiễm kiềm chuyển hóa. Hơn nữa, do các chất đệm làm thay đổi độ pH của dạ dày và nước tiểu có thể làm ảnh hưởng đến quá trình hấp thụ, phân tán và chuyển hóa của dược chất nên cần chú ý hơn đến việc sử dụng một lượng lớn natri bicacbonat cùng với omeprazol.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Các tác giả sáng chế đã phát triển chế phẩm chứa natri bicacbonat để làm ổn định omeprazol vốn không ổn định ở độ pH thấp. Để giải quyết vấn đề là một lượng lớn natri bicacbonat sẽ làm tăng độ pH trong dạ dày, sáng chế đề xuất được phẩm sử dụng liều thấp natri bicacbonat để cải thiện độ hòa tan và độ sinh khả dụng.

Giải pháp

Sáng chế đề cập đến được phẩm có độ ổn định tăng chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó, và natri bicacbonat.

Omeprazol có thể là dạng đồng phân quang học bất kỳ của đồng phân S hoặc đồng phân R, tốt hơn là, đồng phân S, tức là esomeprazol.

Thuật ngữ "muối được dụng" như được sử dụng ở đây, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối kim loại chứa natri, kali, canxi, magiê, kẽm, liti, v.v., hoặc muối amoni. Trong số các chất này, muối magiê là được ưu tiên.

Omeprazol, đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó có thể ở dạng solvat chứa hydrat như monohydrat, dihydrat hoặc trihydrat và có thể ở dạng vô định hình hoặc dạng tinh thể.

Được phẩm theo sáng chế có thể chứa từ 15 đến 50 phần theo trọng lượng, tốt hơn là, 20 đến 40 phần theo trọng lượng natri bicacbonat, so với 1 phần theo trọng lượng omeprazol trong omeprazol, đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 mô tả các kết quả phân tích trong thử nghiệm về esomeprazol và omeprazol theo độ pH.

Fig. 2 thể hiện các kết quả trong đó độ pH của dịch dạ dày mô phỏng được đo theo liều natri bicacbonat.

Fig. 3 thể hiện các kết quả của thử nghiệm hòa tan đối với chế phẩm nêu trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1.

Fig. 4 thể hiện các kết quả thay đổi nồng độ trong máu của esomeprazol trong thử nghiệm được chất và thử nghiệm chất đối chứng.

Fig. 5 thể hiện các kết quả trong đó sự thay đổi độ pH trong dạ dày được đo sau khi sử dụng một liều đơn và sau các liều lặp lại trong mỗi thử nghiệm được chất và được chất đối chứng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến viên nén chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó, và natri bicacbonat trong đó omeprazol, đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó có mặt với lượng là 20mg hoặc 40mg tính theo trọng lượng của omeprazol, và natri bicacbonat có mặt với lượng từ 600 đến 1000mg.

Khi lượng natri bicacbonat là 600mg hoặc nhiều hơn, độ pH của dịch dạ dày sẽ trở nên trung tính, tránh được sự phân rã của omeprazol. Với lượng 1000mg hoặc nhiều hơn, sẽ có một chút thay đổi về độ pH của dịch dạ dày.

Tốt hơn là, liều natri bicacbonat có thể từ 700 đến 900mg, tốt hơn nữa là, 800mg.

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa esomeprazol magiê trihydrat và natri bicacbonat trong đó esomeprazol magiê trihydrat có mặt với lượng là 20mg hoặc 40mg tính theo lượng esomeprazol, và natri bicacbonat có mặt với lượng là 800mg.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng hạt nhỏ, viên nang, viên nén bao gồm viên nén một lớp, viên nén hai lớp, viên nén lõi trong hoặc dạng viên nhỏ, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo phương pháp để điều chế liều rắn dùng qua đường miệng bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, cụ thể là, dạng viên nhỏ, hạt nhỏ, viên nang hoặc viên nén.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề cập đến dược phẩm có độ ổn định tăng chứa omeprazol, đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó và natri bicacbonat. Dược phẩm theo sáng chế có độ ổn định tăng và có độ hòa tan và độ sinh khả dụng tăng đồng thời giảm các tác dụng phụ bằng cách chứa liều thấp natri bicacbonat.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết thông qua các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ chỉ có mục đích minh họa nhằm hiểu rõ hơn sáng chế chứ không làm giới hạn phạm vi yêu cầu bảo hộ.

[Ví dụ 1]

Bào chế viên nén esomeprazol chứa natri bicacbonat

Viên nén chứa esomeprazol và natri bicacbonat được bào chế theo phương pháp sau đây.

1. Lớp bao đầu tiên

Hydroxypropyl xenluloza được cho vào và được hòa tan trong nước tinh khiết, sau đó bổ sung arginin, simethicon, nước tinh khiết, esomeprazol magiê trihydrat (22,3 mg; 20,00mg tính theo lượng esomeprazol), magiê oxit, và bột talc, khuếch tán chúng, để bào chế dung dịch bao. Các viên đường được cho vào máy bao hạt tầng sôi, phun dung dịch bao, để tạo ra hạt nhỏ thứ nhất.

2. Lớp bao thứ hai

Rượu polyvinyl, bột talc, titanium oxit, glycerol monocaprylocaprate, và natri lauryl sulfat được cho vào và phân tán trong nước tinh khiết để bào chế dung dịch bao. Nguyên liệu đã được bao từ quy trình bao lớp thứ nhất được cho vào máy bao hạt tầng sôi, phun dung dịch bao, để tạo ra hạt nhỏ thứ hai.

3. Nghiền và tạo viên nén

Hạt nhỏ thứ hai, natri bicacbonat (800 mg), copovidon, và crospovidon được cùng cho vào máy trộn để trộn, sau đó bổ sung natri stearyl fumarat và chất làm trơn để bào chế viên nhỏ. Viên nhỏ đã được bào chế được tạo viên nén.

4. Lớp bao thứ ba

Rượu polyvinyl, bột talc, titanium oxit, glycerol monocaprylocaprate, natri lauryl sulfat, oxit sắt đỏ, oxit sắt đen, và oxit sắt vàng được cho vào nước tinh khiết để bào chế dung dịch bao. Nhân viên nén được cho vào máy bao, phun dung dịch bao, bao, và sấy khô để thu được viên nén được bao màng mỏng cuối cùng.

[Ví dụ so sánh 1]

Bào chế viên nén esomeprazol không chứa natri bicacbonat

Viên nén chứa esomeprazol không chứa natri bicacbonat được bào chế theo phương pháp sau đây.

1. Lớp bao thứ nhất

Hydroxypropyl xenluloza được cho vào và được hòa tan trong nước tinh khiết, sau đó bổ sung arginin, simethicon, nước tinh khiết, esomeprazol magiê trihydrat, magiê oxit, và bột talc, khuấy tán chúng, để bào chế dung dịch bao. Các viên đường được cho vào máy bao hạt tầng sôi, phun dung dịch bao, để tạo ra hạt nhỏ thứ nhất.

2. Lớp bao thứ hai

Rượu polyvinyl, bột talc, titanium oxit, glycerol monocaprylocaprate, và natri lauryl sulfat được cho vào và phân tán trong nước tinh khiết để bào chế dung dịch bao. Sản phẩm đã được bao lớp thứ nhất được cho vào máy bao hạt tầng sôi, phun dung dịch bao, để tạo ra hạt nhỏ thứ hai.

3. Nghiền và tạo viên nén

Hạt nhỏ thứ hai, lactoza, xenluloza vi tinh thể, copovidon, và crospovidon được cùng cho vào máy trộn để trộn, sau đó bổ sung natri stearyl fumarat và chất làm trơn để bào chế viên nhỏ. Các viên nhỏ này được tạo thành viên nén.

4. Lớp bao thứ ba

Rượu polyvinyl, bột talc, titanium oxit, glycerol monocaprylocaprate, natri lauryl sulfat, oxit sắt đỏ, oxit sắt đen, và oxit sắt vàng được cho vào nước tinh khiết để bào chế dung dịch bao. Nhân viên nén được cho vào máy bao, phun dung dịch bao, bao, và sấy khô để thu được viên nén được bao màng mỏng cuối cùng.

[Ví dụ thử nghiệm 1]

Thử nghiệm về độ ổn định của esomeprazol và omeprazol theo độ pH

Dung dịch esomeprazol và dung dịch omeprazol, có nồng độ 20mg/ml, được lần lượt cho vào 2ml vào 100ml dung dịch đệm, sau đó phân tích nồng độ của esomeprazol và omeprazol theo độ pH dựa trên phương pháp phân tích như sau:

<Phương pháp phân tích>

A) Máy đo: Khối phổ hiển thị UV (đo theo bước sóng: 280 nm)

B) Cột: Inertsil C8-3 (4,6 × 150 mm, 5 μm) hoặc cột tương đương

C) Lượng tiêm vào: 20 μ l

D) Tốc độ dòng: 1,5 ml/phút

E) Nhiệt độ cột: Nhiệt độ không đổi gần 40°C

F) Nhiệt độ mẫu: Nhiệt độ không đổi gần 10°C

G) Thời gian phân tích: 6 phút

H) Pha động: Dung dịch đệm ở độ pH= 7,6 và axetonitril (65:35)

Dung dịch đệm ở độ pH= 7,6 được bào chế như sau: 0,725g natri dihydrogen phosphat monohydrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) và 4,472 g dinatri hydro phosphat khan (Na_2HPO_4) được cân để cho vào bình nón đo thể tích có dung tích 1 lít và được hòa tan trong nước tinh khiết, sau đó đổ đầy nước tinh khiết vào bình nón cho đến vạch mốc. 250mL được lấy ra để cho vào bình nón đo thể tích có dung tích 1 lít, sau đó đổ đầy nước tinh khiết vào bình nón cho đến vạch mốc và điều chỉnh độ pH đến 7,6 bằng axit phosphoric.

Các kết quả phân tích được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây và Fig. 1.

[Bảng 1]

		5phút	10phút	15phút	30phút	45phú t	60phú t	120phút
pH 4,0	S-omeprazol	64,1	31,0	15,9	6,9	1,7	0,9	0,1
	Omeprazol	57,2	29,4	15,3	6,7	1,6	0,8	0,1
pH 6,0	S-omeprazol	74,4	72,8	71,0	68,9	66,3	63,6	54,9
	Omeprazol	74,9	74,2	71,7	69,6	65,4	64,1	55,1
pH 6,8	S-omeprazol	95,6	90,8	90,5	89,7	88,9	88,3	86,2
	Omeprazol	91,5	90,5	89,9	89,8	88,8	88,3	85,5
pH 7,0	S-omeprazol	99,6	99,0	99,3	98,9	98,7	98,1	96,8
	Omeprazol	100,5	99,0	98,9	98,2	97,9	97,5	95,8
pH 7,3	S-omeprazol	100,1	100,1	100,0	100,0	100,0	100,0	99,90
	Omeprazol	99,8	100,0	99,9	99,8	99,8	99,8	99,86

pH 7,5	S-omeprazol	99,4	99,3	99,2	99,1	99,3	99,1	98,2
	Omeprazol	100,5	99,7	99,7	99,4	99,2	98,9	98,2
pH 8,0	S-omeprazol	-	-	101,1	100,9	100,7	100,7	100,0
	Omeprazol	-	-	99,7	99,6	99,5	99,5	98,6

Như thể hiện trong bảng 1 nêu trên, có thể khẳng định là esomeprazol và omeprazol ổn định trong ít nhất 2 giờ trong trường hợp độ pH = 7,0 hoặc cao hơn.

[Ví dụ thử nghiệm 2]

Thử nghiệm độ pH của dịch dạ dày mô phỏng theo liều natri bicacbonat

Để xác định liều natri bicacbonat, các điều kiện giải phóng dược chất và dịch dạ dày được xác lập như sau: cụ thể là, 1) nói chung, lượng dịch dạ dày trong các điều kiện nhin ăn là từ 20 đến 50 mL; 2) lượng tiết của dịch dạ dày là khoảng 2 lit/ngày (khoảng 83ml/giờ); 3) tổng lượng dịch dạ dày phản ứng với dược chất (chế phẩm) là vào khoảng 200 mL; và 4) dược chất được lấy cùng với nước trong đó lượng nước là 200ml.

Độ pH được đo theo sự thay đổi liều natri bicacbonat trong dung dịch (37°C) khi 200 ml nước tinh khiết được đưa vào 200 ml dịch dạ dày mô phỏng. Các kết quả đo được thể hiện trong bảng 2 dưới đây và Fig. 2.

[Bảng 2]

natri bicacbonat (mg)	500	600	700	800	900	1.000	1.100	1.200	1.300
pH	5,77	6,51	7,30	7,30	7,31	7,37	7,38	7,38	7,40

Như được thể hiện trong Bảng 2 nêu trên, có thể khẳng định là liều natri bicacbonat tăng thì độ pH tăng. Hơn nữa, một vài thay đổi về độ pH được thấy ở liều natri bicacbonat 1.000 mg hoặc nhiều hơn.

Cũng có thể khẳng định là liều natri bicacbonat có thể làm trung hòa 200 mL dịch dạ dày mô phỏng để đạt được pH trung tính là ít nhất là 600 mg.

[Ví dụ thử nghiệm 3]

Thử nghiệm hòa tan của chế phẩm theo sự có mặt hoặc không có mặt natri bicacbonat

Thử nghiệm hòa tan cho được phẩm của Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 được thực hiện trong các điều kiện đối với thử nghiệm hòa tan và phân tích như sau:

<Điều kiện của thử nghiệm hòa tan>

1) Phương pháp hòa tan: Korean Pharmacopoeia General test, Thử nghiệm hòa tan, phương pháp 3 (Flow Through Cell Method)

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

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

4) Tốc độ dòng: 2 ml/phút

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

<Điều kiện phân tích>

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

2) Cột: Capcell Pak C18 ($4,6 \times 150$ mm, 5 μm) hoặc cột tương đương

3) Lượng tiêm vào: 20 μL

4) Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút

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

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

7) Pha động: Axetonitril, dung dịch đệm ở độ pH= 7,3, và nước (350 : 500 : 150)

Dung dịch đệm ở độ pH= 7,3 được bào chế như sau: dung dịch natri dihydrogen phosphat 1mol/L và dung dịch dinatri hydrogen phosphat 0,5 mol/l được lấy lần lượt với lượng 10,5mL và 60mL, để cho vào bình nón đo thể tích có dung tích 1 lít, sau đó đổ đầy nước tinh khiết vào bình nón cho đến vạch mốc.

Các kết quả của thử nghiệm hòa tan được thể hiện trong bảng 3 dưới đây và Fig.

3.

[Bảng 3]

Tốc độ hòa tan (ng/mL)	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1
5phút	4,462,741	22,929
10phút	3,696,359	8,566
15phút	3,074,658	4,585
20phút	1,954,877	2,185

25phút	1,189,882	835
30phút	786,910	9,793

Như được thể hiện trong Bảng 3 nêu trên, Ví dụ so sánh 1 không chứa natri bicacbonat có tốc độ hòa tan rất thấp, từ đó có thể khẳng định là nó rất ít tan. Trong khi đó, Ví dụ 1 chứa natri bicacbonat có tốc độ hòa tan cao gấp từ hàng trăm đến hàng nghìn lần Ví dụ so sánh 1, đặc biệt là, tốc độ hòa tan cao nhất là lúc 5 phút sau khi sử dụng. Do đó, có thể khẳng định là nó tan rất nhanh.

[Ví dụ thử nghiệm 4]

Nồng độ esomeprazol trong máu

Dược chất thử nghiệm (viên nén được bào chế theo Ví dụ 1) và dược chất đối chứng (Nexium[®] viên nén 20 mg hiện bán trên thị trường) được sử dụng theo liều lặp lại mỗi ngày một lần trong 7 ngày trong điều kiện thúc nhanh để đo sự thay đổi nồng độ esomeprazol trong máu và AUC theo thời gian, được thể hiện trong bảng 4 dưới đây và Fig. 4.

[Bảng 4]

AUC (h·ng/mL)	
Dược chất đối chứng	Dược chất thử nghiệm
2578,09	2802,25

Như thể hiện trong bảng 4 nêu trên, dược chất thử nghiệm có AUC cao hơn dược chất đối chứng.

Hơn nữa, như thể hiện trong Fig. 4, có thể khẳng định là khi sử dụng, dược chất thử nghiệm, so với dược chất đối chứng là dược phẩm bao tan trong ruột, hòa tan ngay lập tức và được hấp thụ thể hiện nồng độ cao trong máu sau khi sử dụng. Xét về bản chất của bệnh, một điều rất quan trọng là đạt được hiệu quả điều trị ngay lập tức, nên có thể khẳng định là dược chất thử nghiệm thể hiện hiệu quả siêu việt đáng kể so với dược chất đối chứng.

So sánh với dược chất đối chứng, dược chất thử nghiệm có nồng độ trong máu cao hơn trong thời gian đến 2 giờ và nồng độ trong máu tương tự sau 2 giờ. Như vậy, có thể khẳng định là dược chất thử nghiệm có độ sinh khả dụng tăng.

[Ví dụ thử nghiệm 5]

Thay đổi độ pH trong dạ dày

Dược chất thử nghiệm (viên nén được bào chế theo Ví dụ 1) và dược chất đối chứng (Nexium[®] viên nén 20 mg hiện bán trên thị trường) được sử dụng theo liều đơn và theo các liều lặp lại trong bảy ngày để đo sự thay đổi của độ pH trong dạ dày. Thời gian dịch dạ dày giữ độ pH ≤ 4 được đo đồng thời quan sát trong 24 giờ sau khi sử dụng. Các kết quả được thể hiện trong bảng 5 dưới đây và Fig. 5.

[Bảng 5]

Tỉ lệ (%) thời gian trong dịch dạ dày có pH ≤ 4 tại các thời điểm cách nhau 24 giờ sau khi sử dụng liều đơn, liều lặp lại	Dược chất thử nghiệm	Dược chất đối chứng
Mức ban đầu	80%	80%
Liều đơn	43,20%	44,49%
Liều lặp lại	30,07%	29,84%

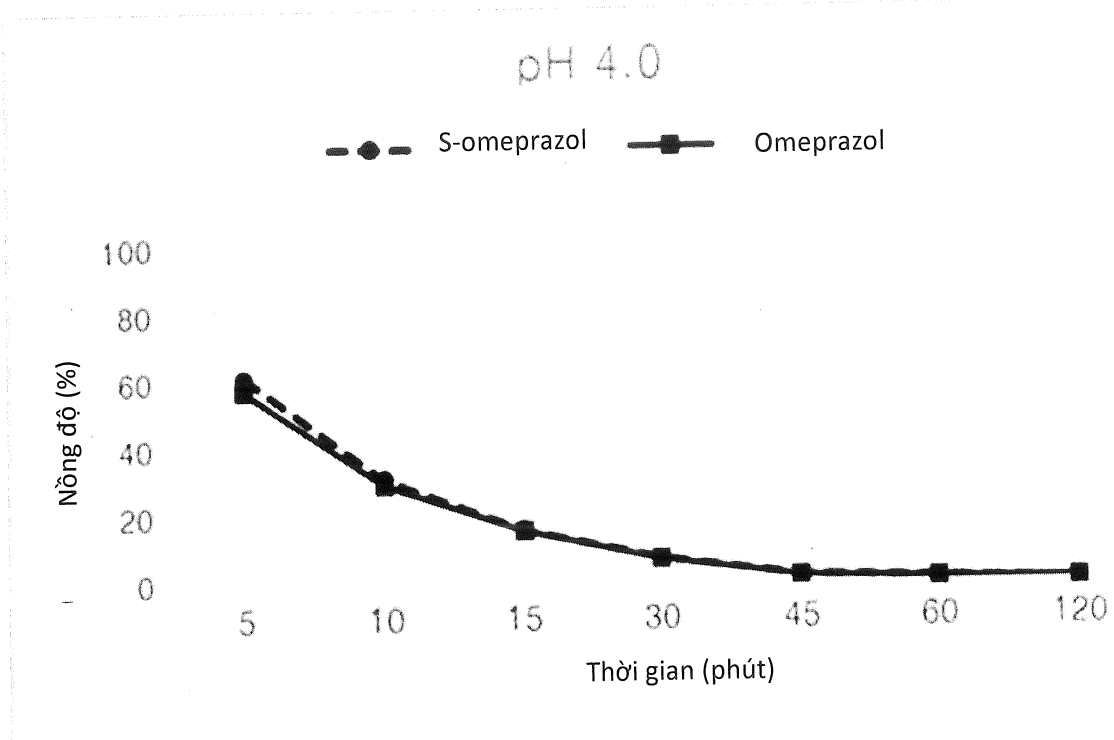
Liều đơn của dược chất đối chứng và dược chất thử nghiệm làm giảm thời gian giữ độ pH dạ dày ≤ 4 từ 80% lần lượt xuống còn 44,49% và 43,20%, so với mức ban đầu. Liều lặp lại của dược chất đối chứng và dược chất thử nghiệm lần lượt làm giảm thời gian này còn 29,84% và 30,07%. Do đó, có thể khẳng định là thời gian giữ độ pH dạ dày ≤ 4 là tương tự nhau trong trường hợp mức ban đầu, liều đơn, và liều lặp lại.

Nói một cách tóm tắt, dược phẩm theo sáng chế có mức độ giải phóng ban đầu, độ hấp thụ và nồng độ dược chất trong máu cao hơn so với chế phẩm bao tan trong ruột, và do đó có độ sinh khả dụng và hiệu quả điều trị các bệnh liên quan đến axit dạ dày cao hơn.

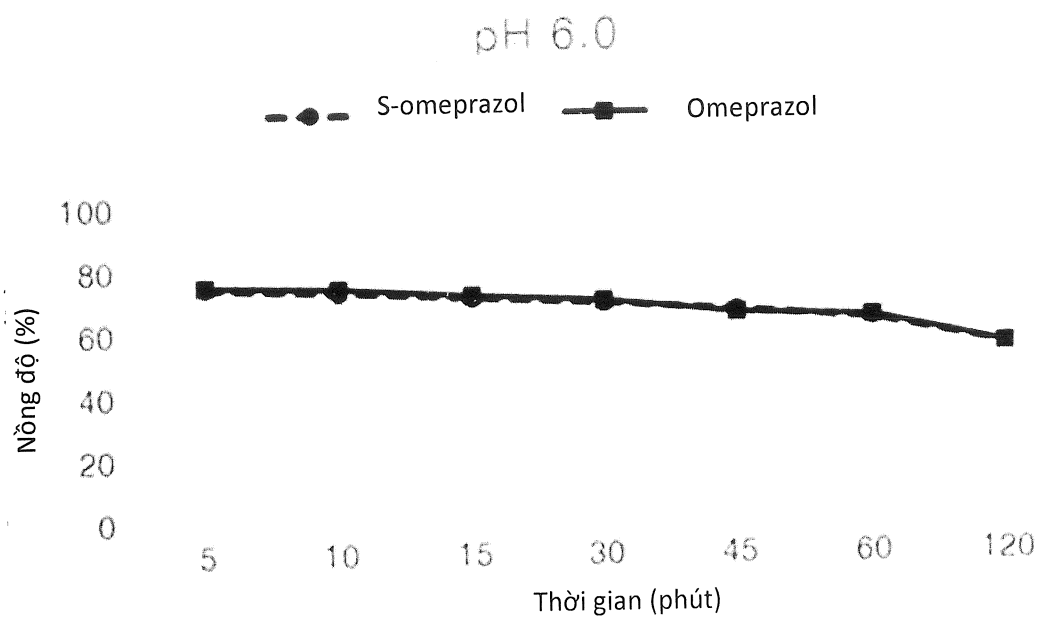
Yêu cầu bảo hộ

1. Viên nén chứa muối magiê của esomeprazol và natri bicacbonat, khác biệt ở chỗ muối magiê của esomeprazol có mặt với lượng 20mg hoặc 40mg dựa trên trọng lượng esomeprazol, và natri bicacbonat có mặt với lượng 800 mg, và muối magiê của esomeprazol ở dạng hạt nhỏ hoặc viên nhỏ, và hạt nhỏ hoặc viên nhỏ này không chứa natri bicacbonat và được bao bằng chất bao.
2. Viên nén theo điểm 1, khác biệt ở chỗ muối magiê của esomeprazol là esomeprazol magiê trihydrat.

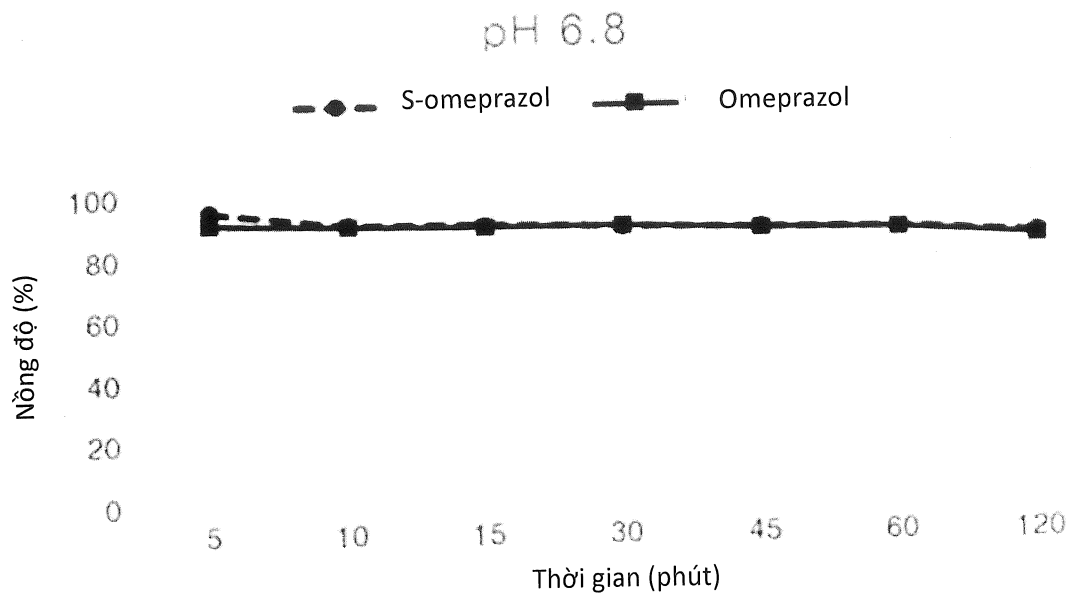
[Fig. 1a]



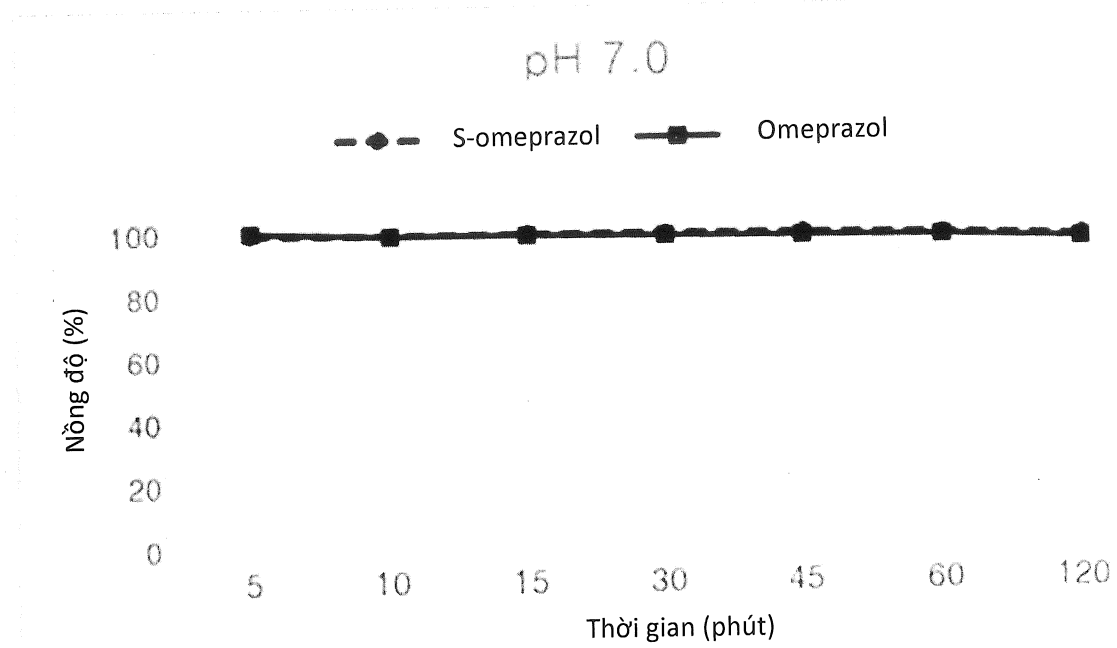
[Fig. 1b]



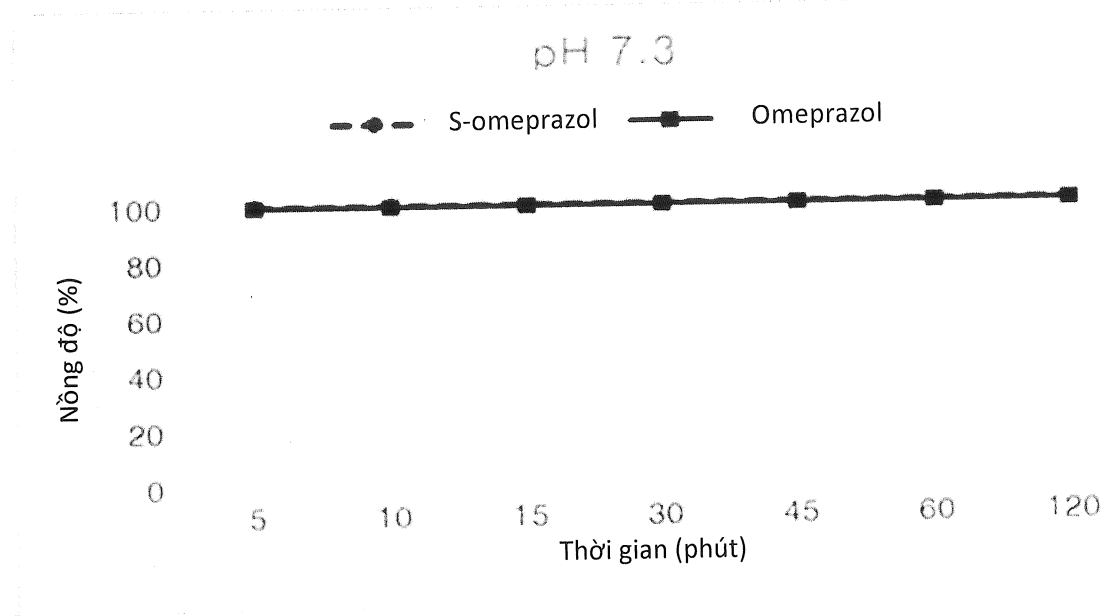
[Fig. 1c]



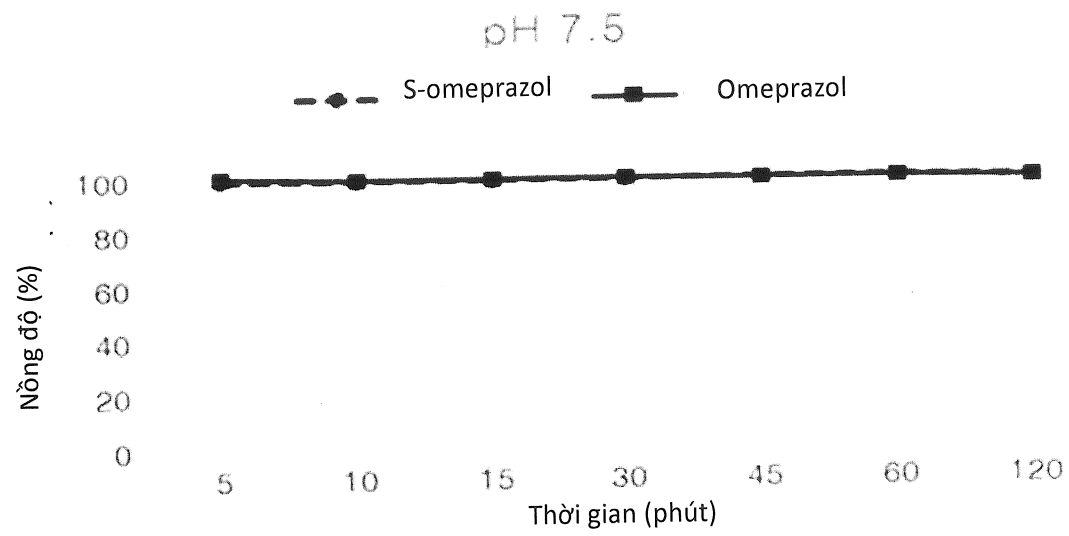
[Fig. 1d]



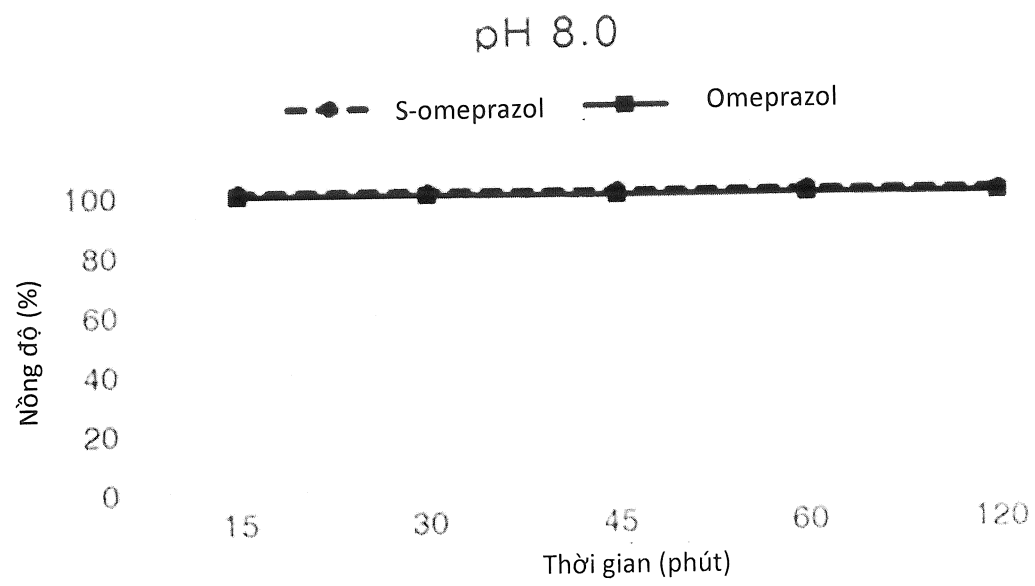
[Fig. 1e]



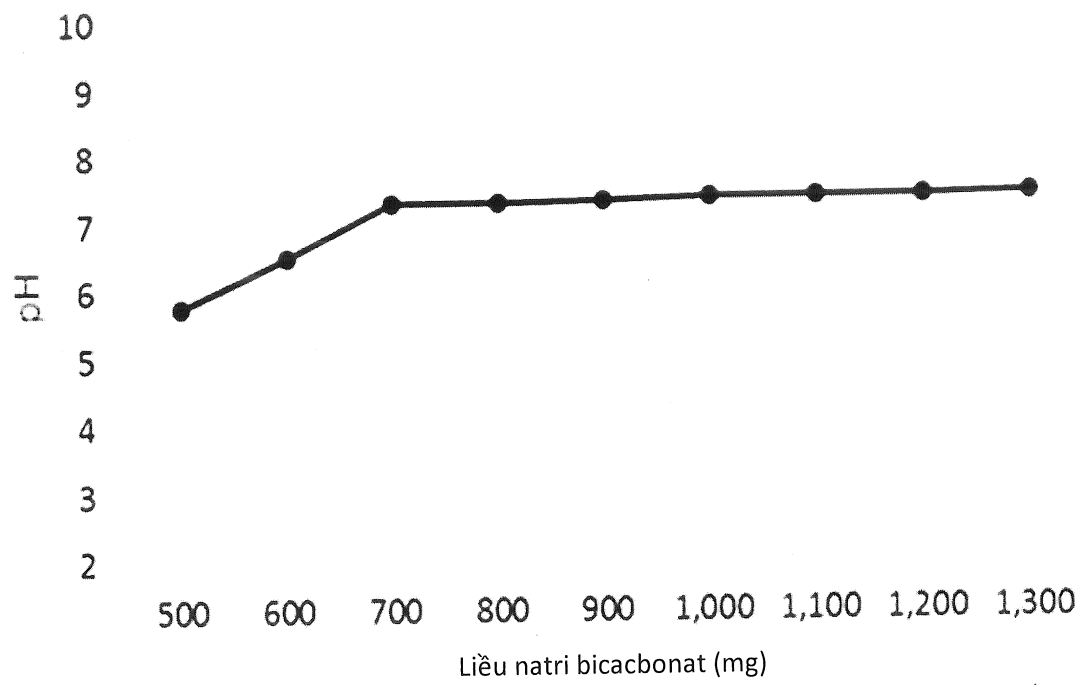
[Fig. 1f]



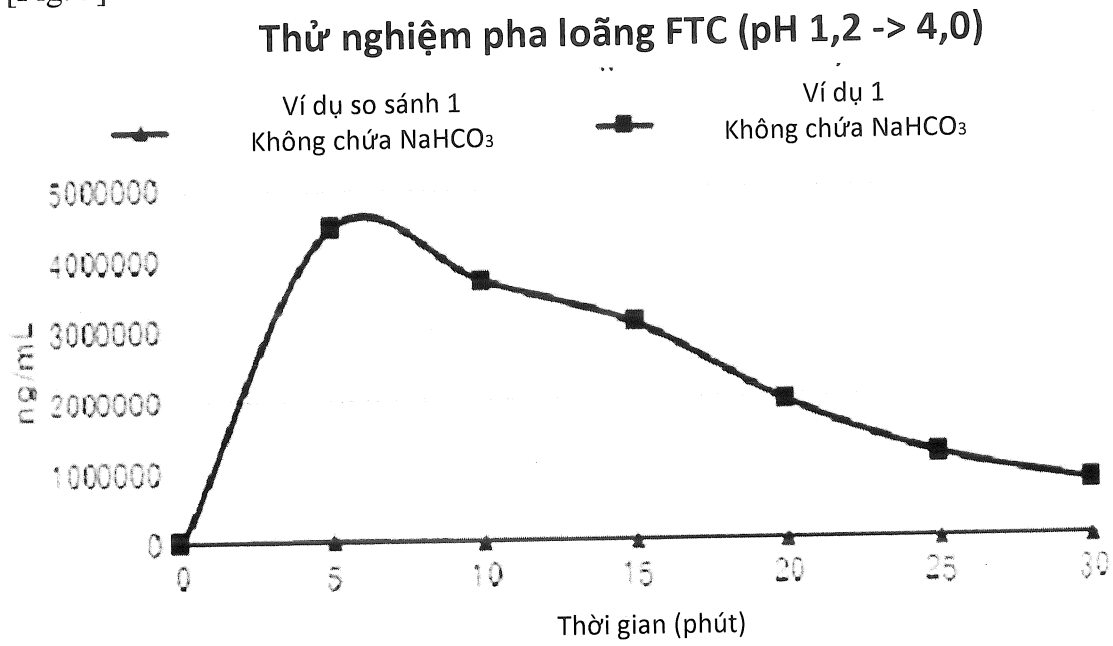
[Fig. 1g]



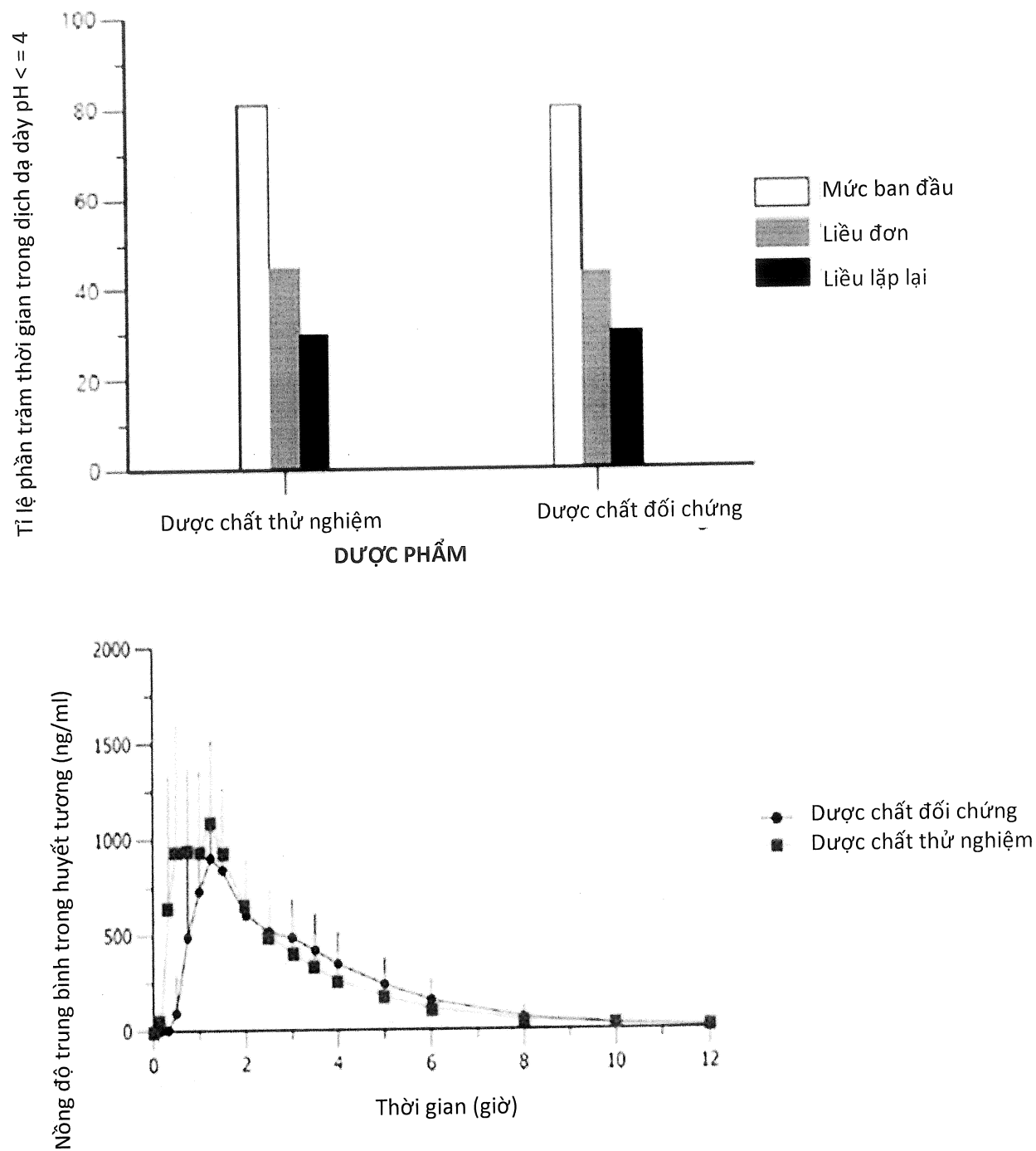
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

