



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0053504

(51)^{2022.01} A61K 9/00; A61K 47/26; A61P 1/04; (13) B
A61K 47/38; A61K 31/4184; A61K
47/32

(21) 1-2023-02885

(22) 21/10/2021

(86) PCT/KR2021/014853 21/10/2021

(87) WO 2022/086238 28/04/2022

(30) 10-2020-0138712 23/10/2020 KR

(45) 25/11/2025 452

(43) 25/07/2023 424A

(73) HK INNO.N CORPORATION (KR)

239 Osongsaengmyeong 2-ro, Osong-eup, Heungdeok-gu, Cheongju-si,
Chungcheongbuk-do, 28158, Republic of Korea

(72) KIM, Min Jung (KR); PARK, Sun Young (KR); LIM, Da Som (KR); JEON, Eun
Kyung (KR); CHO, Young Dae (KR); CHO, Tae Keun (KR).

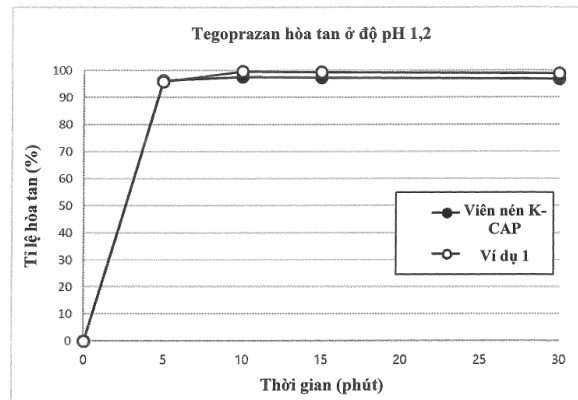
(74) Công ty TNHH Sáng chế ACTIP (ACTIP PATENT LIMITED)

(54) VIÊN NÉN TAN TRONG MIỆNG CHỨA HỢP CHẤT DẪN XUẤT
BENZIMIDAZOL VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ VIÊN NÉN NÀY

(21) 1-2023-02885

(57) Sáng chế đề cập tới viên nén tan trong miệng chứa hợp chất dẫn xuất benzimidazol và phương pháp bào chế viên nén này.

Fig.1



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén tan trong miệng bao gồm hợp chất dẫn xuất benzimidazol và phương pháp bào chế viên nén này, và cụ thể hơn, đó là viên nén tan trong miệng chứa các hạt ướt bao gồm tegoprazan, muối dược dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng; và chất tạo ngọt, và phương pháp bào chế viên nén này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tegoprazan là hợp chất có tên (S)-4-(5,7-điflocroman-4-yloxy)-N,N,2-trimetyl-1H-benzo[đ]imidazol-6-carboxamit (hoặc 7-[(4S)-5,7-điflo-3,4-đihydro-2H-chromen-4-yl]oxy}-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-5-cacboxamit) và là chất ức chế axit cạnh tranh kali (P-CAB) có cơ chế tương tự như chất đối kháng bơm axit (APA). Hợp chất này cạnh tranh với ion kali trong quá trình kết hợp với H^+/K^+ -ATPase (bơm proton), enzym tiết ra các ion H^+ , thành phần của axit dạ dày trong các tế bào vách của dạ dày vào trong lòng dạ dày, nhờ đó làm giảm tiết axit dạ dày.

Tegoprazan được sử dụng như tác nhân điều trị cho bệnh trào ngược dạ dày thực quản, và ít nhất 70% bệnh nhân mắc bệnh trào ngược dạ dày thực quản là người cao tuổi từ 60 tuổi trở lên gặp khó khăn khi nuốt. Nhiều bệnh nhân này có khả năng nuốt kém hơn, và do đó gặp nhiều khó khăn trong việc sử dụng các dạng thuốc uống như viên nén, viên nang và những dạng khác.

Viên nén tan trong miệng rất tiện lợi cho những bệnh nhân này sử dụng, nhưng tegoprazan là loại thuốc có vị đắng ngay cả ở nồng độ thấp, và do đó có giới hạn trong việc phát triển viên nén tan trong miệng chứa tegoprazan.

Do đó, cần phát triển viên nén tan trong miệng có thể tan rã trong khoang miệng trong khoảng thời gian ngắn trong khi thể hiện các đặc tính cảm quan tối ưu với vị đắng của tegoprazan được ẩn giấu.

Tài liệu tham khảo

Tài liệu patent

Công bố đơn quốc tế số WO 2007/072146

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến viên nén tan trong miệng chứa các hạt ướt bao gồm tegoprazan, muối dược dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng; và chất tạo ngọt.

Sáng chế đề cập đến phương pháp để điều chế viên nén tan trong miệng, phương pháp bao gồm: (1) điều chế các hạt ướt bao gồm tegoprazan, muối dược dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng và chất tạo ngọt; (2) điều chế hỗn hợp bằng cách thêm một hoặc nhiều chất phụ gia dược dụng vào các hạt ướt; và (3) ép hỗn hợp thành viên nén.

Sáng chế đề cập đến viên nén tan trong miệng được bào chế bằng phương pháp nêu trên.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Viên nén tan trong miệng theo sáng chế có thể tan trong khoang miệng trong khoảng thời gian ngắn trong khi thể hiện các đặc tính cảm quan tối ưu chẳng hạn như vị đắng bị ẩn giấu, v.v., nhờ đó cải thiện đáng kể sự tuân thủ thuốc của bệnh nhân.

Ngoài ra, so với phương pháp hiện có để ẩn giấu vị đắng, trong đó hạt thuốc được phủ bằng chất polyme hoặc thành phần lipid, hoặc phủ bằng cách sử dụng bazơ tan trong ruột hoặc dạ dày, quy trình điều chế theo sáng chế đơn giản và kinh tế, cũng như thể hiện tốc độ tan rã nhanh và tốc độ giải phóng tối ưu mà không có bất kỳ sự chậm trễ trong việc tan rã và giải phóng thuốc, và sản xuất viên nén và các hạt nhỏ đồng đều, nhờ đó cải thiện sự tuân thủ thuốc của bệnh nhân.

Ngoài ra, so với phương pháp hiện có để ẩn giấu vị đắng bằng cách đơn giản chỉ thêm các hoa văn khác nhau từ các chất tạo ngọt và chất tạo hương vị, quy trình theo sáng chế không thay đổi về mặt bề ngoài do độ ẩm và nhiệt (ví dụ, xuất hiện các đốm màu nâu đậm) trên bề mặt của viên nén, do đó cho thấy tính ổn định bề mặt ngoài viên nén tối ưu và tạo ra tổng lượng các chất liên quan ít hơn, nhờ đó thể hiện tính ổn định tối ưu.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện tốc độ tan rã thuốc tại độ pH 1,2 đối với viên nén được bào

chế theo Ví dụ 1 của sáng chế và viên nén K-CAP;

Fig.2 là đồ thị thể hiện tốc độ tan rã thuốc tại độ pH 4,0 đối với viên nén được bào chế theo Ví dụ 1 của sáng chế và viên nén K-CAP; và

Fig.3 là hình ảnh thể hiện sự thay đổi về các đặc chất của các viên nén được bào chế theo Ví dụ 1 và Ví dụ So sánh 1 trong điều kiện ứng kích và thúc đẩy.

Mô tả chi tiết sáng chế

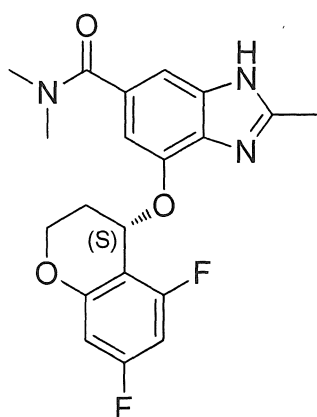
Các thuật ngữ không được định nghĩa cụ thể trong bản mô tả sáng chế nên được hiểu là có ý nghĩa thường được sử dụng trong lĩnh vực mà sáng chế liên quan đến. Ngoài ra, các dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều và ngược lại, trừ khi được định nghĩa khác bởi ngữ cảnh.

Trong bản mô tả sáng chế, các mục được chia ra một cách tùy ý để tiện mô tả bản mô tả sáng chế, và nội dung của bất kỳ mục nào không nên được hiểu là phụ thuộc vào mục đó.

Viên nén tan trong miệng

Sáng chế đề cập đến viên nén tan trong miệng chứa các hạt ướn bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 dưới đây, muối được dụng của nó, dạng hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng; và chất tạo ngọt:

[Công thức 1]



Hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 ở trên được đặt tên là (S)-4-(5,7-điflocroman-4-yloxy)-N,N,2-trimetyl-1H-benzo[đ]imidazol-6-cacboxamit, và còn được gọi là tegoprazan.

Theo sáng chế, thuật ngữ “muối được dụng” có thể dùng để chỉ các muối được tạo

ra với bất kỳ axit vô cơ, axit hữu cơ hoặc bazơ nào, không gây kích ứng nghiêm trọng cho đối tượng sử dụng liều lượng đó, cũng như không gây hư hại cho hoạt tính sinh học và tính chất vật lý của tegoprazan. Các muối được sử dụng ở đây có thể bao gồm các muối thông thường được sử dụng trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, chẳng hạn như các muối cộng axit được tạo ra với axit tự do được dùng. Muối được dùng có thể được lựa chọn cụ thể từ nhóm chỉ bao gồm muối pidolat, muối axetat, muối adipat, muối aspartat, muối benzoat, muối besylat, muối bicacbonat/muối cacbonat, muối bisulphat/muối sulphat, muối borat, muối camsylat, muối xitrat, muối xyclamat, muối edisylat, muối esylat, muối format, muối fumarat, muối gluceptat, muối gluconat, muối glucuronat, muối hexaflophosphat, muối hibenzat, muối hydroclorua/muối clorua, muối hydrobromua/muối bromua, muối hydroiot/muối iot, muối isethionat, muối lactat, muối malat, muối maleat, muối malonat, muối mesylat, muối metylsulphat, muối naphthylat, muối 2-napsylat, muối nicotinat, muối nitrat, muối orotat, muối palmitic, muối pamoat, muối phosphat/muối hydro phosphat/muối dihydro phosphat, muối pyroglutamat, muối sacarat, muối stearat, muối suxinat, muối tanat, muối tartrat, muối tosylat, muối trifloaxetat và muối xinofloat, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó. Bất kỳ muối nào cũng có thể được sử dụng mà không bị giới hạn, miễn là chúng có thể thể hiện hoạt tính dược lý của tegoprazan theo cách thông thường.

Theo sáng chế, thuật ngữ “hydrat” có thể dùng để chỉ đến trường hợp trong đó tegoprazan hoặc muối được dùng của nó và nước được liên kết bởi lực tương tác giữa các phân tử không cộng hóa trị, và có thể bao gồm lượng nước theo tỉ lệ hoặc không theo tỉ lệ.

Theo sáng chế, thuật ngữ “solvat” có thể dùng để chỉ đến trường hợp trong đó tegoprazan hoặc muối được dùng của nó và dung môi khác ngoài nước được liên kết bởi lực tương tác giữa các phân tử không cộng hóa trị và có thể bao gồm lượng dung môi theo tỉ lệ hoặc không theo tỉ lệ.

Theo sáng chế, tegoprazan có thể đề cập đến hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 ở trên, cũng như muối được dùng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo sáng chế, tegoprazan có thể có dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình.

Viên nén tan trong miệng theo sáng chế có thể chứa các hạt ướt và các hạt ướt có

thể bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 ở trên, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng làm thành phần hoạt tính.

Viên nén tan trong miệng theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị các bệnh trung gian do hoạt tính đối kháng bơm axit gây ra nhờ các tính chất của nó trong đó viên nén bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 ở trên, muối được dụng, hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các bệnh trung gian do hoạt tính đối kháng bơm axit gây ra có thể là ít nhất một trong số những bệnh được lựa chọn từ nhóm bao gồm bệnh đường tiêu hóa, bệnh dạ dày thực quản, bệnh trào ngược dạ dày thực quản (gastroesophageal reflux disease: GERD), loét dạ dày tá tràng, loét dạ dày, loét tá tràng, loét do thuốc chống viêm không steroid (NSAID), viêm dạ dày, nhiễm *Helicobacter pylori*, khó tiêu, khó tiêu chức năng, hội chứng Zollinger-Ellison, bệnh trào ngược dạ dày thực quản không gây tổn thương (nonerosive reflux disease: NERD), đau nội tạng, ngứa, buồn nôn, viêm thực quản, khó nuốt, chảy nước miếng, tổn thương đường hô hấp và hen suyễn, và đặc biệt có thể là bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD), nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

“Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD)” có thể đề cập đến trường hợp trong đó dịch vị của dạ dày chảy ngược vào thực quản, gây ra các triệu chứng gây trở ngại trong đời sống hàng ngày hoặc gây ra biến chứng, và có thể được chia thành viêm thực quản có tổn thương (erosive esophagitis: EE) và bệnh trào ngược dạ dày thực quản không gây tổn thương (NERD).

Theo sáng chế, viên nén tan trong miệng có thể bao gồm lượng hiệu quả điều trị của tegoprazan.

Theo sáng chế, thuật ngữ “lượng hiệu quả điều trị” có thể đề cập đến lượng hiệu quả trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh do hoạt tính đối kháng bơm axit gây ra.

Viên nén tan trong miệng theo sáng chế có thể bao gồm các hạt ướt, và các hạt ướt có thể bao gồm chất tạo ngọt.

Theo sáng chế, các hạt ướt có thể bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, và chất tạo ngọt với tỉ lệ trọng lượng từ 1:0,001 đến 1:0,4.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1, muối được dụng của nó, hydrat hoặc

solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, và chất tạo ngọt có thể được bao gồm cụ thể với tỉ lệ trọng lượng từ 1:0,001 đến 1:0,4, 1:0,005 đến 1:0,35 và 1:0,01 đến 1:0,3, cụ thể hơn là từ 1:0,05 đến 1:0,2, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Về vấn đề này, theo một phương án cụ thể theo sáng chế, xác nhận rằng nếu viên nén tan trong miệng của sáng chế bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, và chất tạo ngọt với tỉ lệ trọng lượng từ 1:0,05 đến 1:0,2 (như thể hiện trong Bảng 8), sẽ tạo ra tổng lượng chất liên quan ít hơn, nhờ đó thể hiện tính ổn định tối ưu.

Theo sáng chế, chất tạo ngọt có thể là bất kỳ chất nào được lựa chọn từ nhóm bao gồm đường sucraloza, aspartam, sacarin, kali axesulfam, steviosit, stevia biến tính bằng enzym, sucroza, isomalt, maltitol, manitol, sorbitol, steviol glycosit, erytritol, xyloza, xylitol, lactitol, neotam, riboza, tomatin, polyglycitol, advantam, tagatoza, trehaloza, glucoza, mantoza, đextroza, đường trắng, fructoza, mật ong, glycyrrhizin, monellin, rubusosit, curculin, si-rô ngô, lactoza, các oligosacarit và các hỗn hợp của chúng, và cụ thể có thể là sucraloza, aspartam hoặc maltitol, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Về vấn đề này, trong một phương án cụ thể theo sáng chế, xác nhận rằng viên nén tan miệng theo sáng chế tạo ra tổng lượng chất liên quan ít hơn, do đó thể hiện tính ổn định tối ưu bất kể loại chất tạo ngọt là gì (tham chiếu trên Bảng 8).

Theo sáng chế, chất tạo ngọt có thể bao gồm với lượng từ 0,01 đến 10 wt%, cụ thể là 0,01 đến 10 wt%, 0,01 đến 8 wt%, 0,07 đến 6 wt%, 0,1 đến 4 wt%, cụ thể hơn là 0,1 đến 3 wt%, và cụ thể hơn nữa là 0,7 đến 2 wt% dựa trên tổng trọng lượng của viên nén, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Viên nén tan trong miệng theo sáng chế còn có thể còn bao gồm các chất phụ gia được dụng.

“Các chất phụ gia được dụng” có thể đề cập đến bất kỳ chất phụ gia nào không gây ra kích ứng nghiêm trọng đối với đối tượng sử dụng liều lượng đó, cũng như không gây hư hại đến hoạt tính sinh học và tính chất vật lý của tegoprazan, và cụ thể có thể bao gồm các tá dược, các tá dược rã, các chất pha loãng, các chất tạo hương vị, các chất tạo ngọt, các chất bôi trơn, v.v., nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Viên nén tan trong miệng theo sáng chế còn có thể bao gồm tá dược rã làm các

chất phụ gia được dụng.

Theo sáng chế, tá dược đã có thể được lựa chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri croscarmelloza, natri tinh bột glycolat, axit alginic, natri alginat, hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp, cacboxymetylxenluloza, bột ngô, tinh bột hồ hóa trước, xenluloza tinh thể vi mô, hydroxypropyl xenluloza, natri bicacbonat, và các hỗn hợp của chúng, và cụ thể có thể là crospovidon, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Khi sử dụng crospovidon làm tá dược đã, kích thước của hạt có thể cụ thể là từ 10 đến 130 μm và cụ thể hơn là từ 10 đến 40 μm , nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, tá dược đã có thể được bao gồm trong lượng từ 1 đến 50 wt%, cụ thể là từ 1 đến 50 wt%, từ 1 đến 40 wt%, từ 1 đến 30 wt%, từ 1 đến 20 wt%, từ 1 đến 10 wt%, và cụ thể hơn là từ 2 đến 7wt% dựa trên tổng trọng lượng của viên nén, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Viên nén tan trong miệng theo sáng chế có thể còn bao gồm các chất pha loãng, các chất tạo hương vị, các chất tạo ngọt, các chất bôi trơn hoặc hỗn hợp của chúng làm các chất phụ gia được dụng.

Theo sáng chế, chất pha loãng có thể là bất kỳ chất nào được lựa chọn từ nhóm bao gồm manitol, lactoza, tinh bột, xenlulozaza vi tinh thể, ludipress (BASF), pearlitol flash (Roquette), canxi dihydro phosphat, dextroza, maltoza (đường mạch nha), erytritol, sucroza, maltitol, trihaloza, glucoza, xylitol, F-melt (Fujichemical), sorbitol, tinh bột trước khi gelatin hóa, canxi hydro phosphat khan, đicanxi phosphat, và các hỗn hợp của chúng, và cụ thể là manitol, xylitol, pearlitol flash hoặc hỗn hợp của chúng, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, chất pha loãng có thể được bao gồm trong khoảng từ 1 đến 99 wt%, cụ thể là từ 1 đến 99 wt%, từ 5 đến 97 wt%, từ 10 đến 95 wt%, từ 15 đến 92 wt%, và cụ thể hơn là từ 20 đến 90 wt% dựa trên tổng trọng lượng của viên nén, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, chất tạo hương vị có thể được lựa chọn từ nhóm gồm hương bạc hà, hương sữa chua, hương trái cây và các hỗn hợp của chúng, và cụ thể có thể là hương bạc hà, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó. Cụ thể, hương trái cây có thể là hương táo, hương nho, hương dâu, hoặc hương chanh, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, chất tạo hương vị có thể được bao gồm lượng từ 0,01 đến 10 wt%, cụ thể từ 0,05 đến 8 wt%, 0,1 đến 6 wt%, 0,2 đến 4 wt%, và cụ thể hơn là từ 0,3 đến 3 wt% dựa trên tổng trọng lượng của viên nén, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Viên nén tan trong miệng theo sáng chế có thể còn bao gồm chất tạo ngọt ngoài chất tạo ngọt đã có trong các hạt ướ́t, và chất tạo ngọt được thêm có thể bao gồm bất kỳ loại nào được lựa chọn từ nhóm gồm sucraloza, aspartam, sacarin, kali axesulfam, steviosit, stevia biến tính bằng enzym, sucroza, isomalt, maltitol, manitol, sorbitol, steviol glycosit, erytritol, xyloza, xylitol, lactitol, neotam, riboza, tomatin, polyglycitol, advantam, tagatoza, trehaloza, glucoza, maltoza (đường mạch nha), dextroza, đường trắng, fructoza, mật ong, glycyrrhizin, monellin, rubusosit, curculin, si-rô ngô, lactoza, các oligosacarit, và các hỗn hợp của chúng, và cụ thể có thể là maltitol, sucraloza, stevia biến tính bằng enzym hoặc các hỗn hợp của chúng, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, chất tạo ngọt có trong hạt ướ́t và chất tạo ngọt được bổ sung thêm có thể là cùng loại hoặc khác loại.

Theo sáng chế, chất tạo ngọt có trong hạt ướ́t có thể được gọi là chất tạo ngọt loại thứ nhất, và chất tạo ngọt được bổ sung thêm có thể được gọi là chất tạo ngọt loại thứ hai. Trong trường hợp này, “thứ nhất”, “thứ hai”, v.v. chỉ được sử dụng để phân biệt nhiều thành phần, và không liên quan đến sự ưu tiên của chúng.

Viên nén tan trong miệng theo sáng chế có thể bao gồm chất tạo ngọt trong lượng từ 0,01 đến 10 wt%, cụ thể là từ 0,01 đến 5 wt% và cụ thể là từ 0,1 đến 3 wt% dựa trên tổng trọng lượng của viên nén mà không phân biệt giữa chất tạo ngọt có trong các hạt ướ́t và chất tạo ngọt được bổ sung thêm, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, các chất bôi trơn có thể là bất kỳ chất nào được lựa chọn từ nhóm bao gồm axit stearic, muối kim loại axit stearic, talc, silic đioxit dạng keo, este axit béo sucroza, dầu thực vật hydro hóa, sáp, este axit béo glyxerin, glyxerol đibehenat và các hỗn hợp của chúng, và cụ thể có thể là muối kim loại axit stearic, silic đioxit dạng keo hoặc các hỗn hợp của chúng, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó. Các muối kim loại axit stearic cụ thể có thể là canxi stearat hoặc magie stearat, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, các chất bôi trơn có thể được bao gồm với lượng từ 0,1 đến 10 wt%

theo tổng trọng lượng của viên nén, cụ thể từ 0,1 đến 10 wt% hoặc từ 0,2 đến 8 wt%, hoặc từ 0,3 đến 7 wt%, hoặc từ 0,4 đến 6 wt%, và cụ thể là từ 0,5 đến 5 wt% dựa trên tổng trọng lượng của viên nén, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, các hạt ướt có thể được điều chế bằng tạo hạt cắt tốc độ cao hoặc tạo hạt tầng sôi, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Các hạt ướt có thể bao gồm các hạt được điều chế bằng cách thu thập các hạt dạng bột với chất lỏng tạo hạt (dung dịch kết dính), và chất lỏng tạo hạt có thể được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với chất kết dính hoặc chất phụ gia có khả năng tạo lực kết dính để tạo độ dính giữa các hạt ở trạng thái khô.

Theo sáng chế, các hạt ướt có thể được điều chế với dung dịch kết dính bao gồm bất kỳ chất nào được lựa chọn từ nhóm gồm rượu, nước, và hỗn hợp của chúng và chất tạo ngọt.

Trong các hạt ướt được điều chế với dung dịch kết dính bao gồm chất tạo ngọt, các mảnh hạt của tegoprazan và các chất phụ gia có thể được liên kết vật lý chặt chẽ trong các hạt, tức là có thể được phủ và liên kết.

Theo sáng chế, dung dịch kết dính có thể bao gồm chất kết dính hoặc phụ gia có khả năng tạo lực kết dính.

Chất kết dính hoặc chất phụ gia có khả năng tạo lực kết dính có thể là bất kỳ loại nào được lựa chọn từ nhóm chỉ bao gồm hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC), hydroxypropylxenluloza (HPC), gelatin, tinh bột hồ hóa trước, polyvinylpyrrolidon, polyvinyl alcohol, pullulan, polyetylen glycol, gôm tự nhiên, gôm tổng hợp, copovidon, etyl xenluloza, methacrylat copolyme và các hỗn hợp của chúng, và cụ thể có thể là hydroxypropylmethylxenluloza, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Chất kết dính hoặc chất phụ gia có khả năng tạo lực kết dính có thể được thêm vào dưới dạng dung dịch hoặc dưới dạng vật liệu khô được trộn với các hạt bột chính.

Về vấn đề này, trong một phương án cụ thể theo sáng chế, các hạt ướt được điều chế với dung dịch kết dính bao gồm dung dịch dạng nước chứa 58% (w/w) etanol và sucraloza; dung dịch kết dính bao gồm dung dịch dạng nước chứa 50% (w/w) etanol và sucraloza; dung dịch kết dính bao gồm dung dịch dạng nước chứa 50% (w/w) etanol, hydroxypropylmethylxenluloza và sucraloza; dung dịch kết dính bao gồm dung dịch dạng

nước chứa 50% (w/w) etanol và maltitol; hoặc dung dịch kết dính bao gồm dung dịch dạng nước chứa 50% (w/w) etanol và aspartam.

Viên nén tan trong miệng theo sáng chế có thể tan rã nhanh chóng trong vòng 30 giây.

Về vấn đề này, trong một phương án cụ thể theo sáng chế, xác nhận rằng viên nén tan trong miệng theo sáng chế tan rã trong vòng 30 giây trong thí nghiệm tan rã trong ống nghiệm (*in vitro*), thí nghiệm tan rã *in vivo* và thí nghiệm tan rã trong máy thử tan rã (tham chiếu trong Bảng 2).

Viên nén tan trong miệng theo sáng chế có thể thể hiện các đặc tính cảm quan tối ưu với vị đắng được ẩn giấu.

Về vấn đề này, trong một phương án cụ thể theo sáng chế, xác nhận rằng viên nén tan trong miệng theo sáng chế có vị đắng rất ít và có cảm giác tan chảy mềm trong khoang miệng, do đó có hiệu quả trong việc giảm vị đắng và thể hiện các đặc tính chất cảm quan tối ưu (tham chiếu trong Bảng 3).

Viên nén tan trong miệng theo sáng chế có thể tan ra trong khoang miệng trong thời gian ngắn và mang lại các đặc tính cảm quan tối ưu như ẩn giấu được vị đắng, v.v., do đó cải thiện đáng kể việc tuân thủ thuốc của bệnh nhân. Do đó, viên nén tan trong miệng theo sáng chế có thể hiệu quả trong điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh trào ngược dạ dày thực quản, đặc biệt là những bệnh nhân mắc bệnh trào ngược dạ dày thực quản bị gặp khó khăn khi nuốt.

Viên nén tan trong miệng theo sáng chế có thể có tốc độ tan rã tối ưu.

Về vấn đề này, trong một phương án cụ thể của sáng chế, xác nhận rằng viên nén tan trong miệng theo sáng chế thể hiện tốc độ tan tối ưu của tegoprazan ở mức tương đương với viên nén K-CAP mà không bị chậm trong quá trình giải phóng (tham chiếu trong Bảng 4, Fig.1 và Fig.2).

Viên nén tan trong miệng của sáng chế có thể thể hiện tính ổn định tối ưu.

Về vấn đề này, trong một phương án cụ thể của sáng chế, xác nhận rằng viên nén tan trong miệng của sáng chế tạo ra tổng lượng các chất liên quan ít hơn trong điều kiện ứng kích và gia tốc, do đó cho thấy tính ổn định tối ưu (Bảng 6).

Liên quan đến vấn đề này, trong một phương án cụ thể của sáng chế, đã có xác

nhận rằng viên nén tan trong miệng theo sáng chế cho thấy mặt hình thái có tính ổn định tối ưu về mà không có bất kỳ sự thay đổi nào do độ ẩm và nhiệt trên bề mặt của viên nén trong điều kiện ứng kích và thúc đẩy (Tham chiếu trên Fig.3).

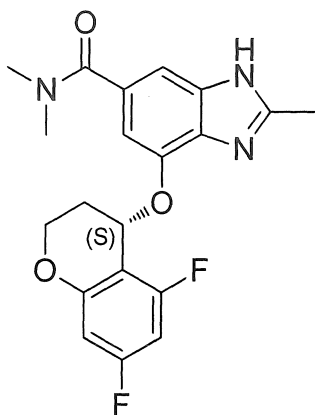
Phương pháp bào chế viên nén tan trong miệng

Sáng chế đề xuất phương pháp bào chế viên nén tan trong miệng, trong đó phương pháp bao gồm: (1) điều chế các hạt ướt bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 dưới đây, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, và chất tạo ngọt;

(2) điều chế hỗn hợp bằng cách thêm một hoặc nhiều chất phụ gia được dụng vào các hạt ướt; và

(3) ép hỗn hợp thành viên nén.

[Công thức 1]



Trong phương pháp bào chế viên nén tan trong miệng theo sáng chế, các thành phần được mô tả trong mục trước đó của viên nén tan trong miệng có thể được áp dụng miễn là không có sự mâu thuẫn. Do đó, các hạt ướt, các thành phần được bao gồm trong đó, nồng độ của các thành phần tương ứng, tỉ lệ trọng lượng của các thành phần tương ứng, các ứng dụng, tác dụng, v.v. của viên nén tan miệng trước đó có thể được áp dụng trực tiếp vào phương pháp bào chế viên nén tan miệng miễn là không có mâu thuẫn.

Theo sáng chế, chất tạo ngọt có thể là bất kỳ chất nào được lựa chọn từ nhóm bao gồm sucraloza, aspartam, sacarin, kali axesulfam, steviosit, stevia biến tính bằng enzym, sucroza, isomalt, maltitol, manitol, sorbitol, steviol glycosit, erytritol, xyloza, xylitol, lactitol, neotam, riboza, tomatin, polyglycitol, advantam, tagatoza, trehaloza, glucoza, maltoza (đường mạch nha), dextroza, đường trắng, fructoza, mật ong, glycyrrhizin,

monellin, rubusosid, curculin, si-rô ngô, lactoza, các oligosacarit, và các hỗn hợp của chúng, và cụ thể có thể là sucraloza, aspartam hoặc maltitol, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, việc điều chế các hạt ước có thể được thực hiện bằng cách tạo hạt ước với dung dịch kết dính bao gồm bất kỳ chất nào được lựa chọn từ nhóm bao gồm cồn, nước, và hỗn hợp của chúng và chất tạo ngọt. Cụ thể, dung dịch kết dính có thể bao gồm hỗn hợp của cồn và nước, cụ thể là dung dịch nước etanol, và cụ thể hơn là dung dịch nước 58% etanol (w/w) hoặc dung dịch nước 50% etanol(w/w), nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, dung dịch kết dính có thể còn bao gồm chất kết dính hoặc chất phụ gia có khả năng tạo lực kết dính.

Theo sáng chế, dung dịch kết dính hoặc chất phụ gia có khả năng tạo lực kết dính có thể là bất kỳ chất nào được chọn từ nhóm gồm hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), hydroxypropylxenluloza (HPC), gelatin, tinh bột hồ hóa trước, polyvinylpyrrolidon, polyvinyl alcohol, pullulan, polyetylene glycol, gồm tự nhiên, gồm tổng hợp, copovidon, etyl xenluloza, methacrylat copolyme, và hỗn hợp của chúng, và có thể là hydroxypropylmetylxenluloza, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, tạo hạt ước có thể là quá trình tạo hạt cắt tốc độ cao hoặc quá trình tạo hạt tầng sôi, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Theo sáng chế, các chất phụ gia được dụng có thể là các tá dược rã, các chất pha loãng, các chất tạo hương vị, các chất tạo ngọt, các chất bôi trơn hoặc hỗn hợp của chúng, nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Các tá dược rã, chất phân tán, chất tạo ngọt, chất bôi trơn, v.v. là giống như các chất đã được mô tả bên trên của viên nén tan trong miệng.

Theo sáng chế, chất tạo ngọt có thể được sử dụng trong điều chế hạt ước, và có thể được thêm vào làm chất phụ gia được dụng trong bước điều chế hỗn hợp.

Chất tạo ngọt được sử dụng trong điều chế hạt ước và chất tạo ngọt được thêm vào trong quá trình điều chế hỗn hợp có thể là cùng loại hoặc khác loại.

Theo sáng chế, chất tạo ngọt được sử dụng trong điều chế các hạt ước có thể được gọi là chất tạo ngọt thứ nhất và chất tạo ngọt được sử dụng trong điều chế hỗn hợp có

thể được gọi là chất tạo ngọt thứ hai. Trong trường hợp này, “thứ nhất”, “thứ hai”, v.v. chỉ được sử dụng để phân biệt nhiều thành phần và không liên quan đến sự ưu tiên của chúng.

Theo sáng chế, việc ép thành viên nén có thể được thực hiện bằng bất kỳ phương pháp nén thông thường nào trong cùng lĩnh vực kỹ thuật và đều nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Sáng chế đề xuất viên nén tan trong miệng được bào chế bằng phương pháp nêu trên.

Công dụng làm thuốc của viên nén tan trong miệng

Sáng chế có thể đề xuất phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh trung gian do hoạt tính đối kháng bơm axit bằng cách sử dụng viên nén tan trong miệng.

Sáng chế có thể đề xuất việc sử dụng viên nén tan trong miệng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh trung gian do hoạt tính đối kháng bơm axit bao gồm sử dụng viên nén tan trong miệng.

Sáng chế có thể đề xuất việc sử dụng viên nén tan trong miệng trong điều chế thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh trung gian do hoạt tính đối kháng bơm axit.

Các bệnh trung gian do hoạt tính đối kháng bơm axit có thể là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đường tiêu hóa, bệnh dạ dày thực quản, bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD), loét dạ dày tá tràng, loét dạ dày, loét tá tràng, loét do dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID), viêm dạ dày, nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori*, khó tiêu, khó tiêu chức năng, hội chứng Zollinger-Ellison, bệnh trào ngược dạ dày thực quản không xâm lấn (NERD), đau bụng trên, ngửa ngáy, buồn nôn, viêm thực quản, khó nuốt, chảy nước miếng, tổn thương đường hô hấp và hen suyễn, và cụ thể có thể là bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD), nhưng sáng chế không giới hạn ở đó.

Trong công dụng làm thuốc của viên nén tan trong miệng theo sáng chế, hàm lượng được mô tả bên trên của viên nén tan trong miệng có thể được áp dụng tương tự miễn là không có mâu thuẫn. Do đó, các hạt ẩm, các thành phần được bao gồm trong đó, hàm lượng của từng thành phần, tỉ lệ trọng lượng của từng thành phần, các ứng dụng, hiệu quả, v.v. của viên nén tan trong miệng được đề cập ở trên có thể được áp dụng trực tiếp vào công dụng làm thuốc của viên nén tan trong miệng miễn là không có mâu thuẫn.

Các ví dụ của sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các phương án ví dụ. Tuy nhiên, các phương án ví dụ này được đề xuất chỉ với mục đích minh họa sáng chế, và do đó phạm vi của sáng chế không giới hạn bởi các phương án này.

Ví dụ 1: Điều chế viên nén Tegoprazan tan trong miệng 1

Viên nén tan trong miệng được bào chế theo các thành phần và hàm lượng được mô tả trong Ví dụ 1 của bảng 1 dưới đây. Cụ thể, dung dịch kết dính được điều chế bằng cách thêm chất tạo ngọt sucraloza vào dung dịch nước chứa 58% etanol (w/w), và khuấy trong hai giờ hoặc lâu hơn đến khi tan hoàn toàn. Thành phần chính Tegoprazan, và tá dược manitol 200SD, được sàng lọc qua sàng 25 mesh, được trộn trong máy trộn cắt tốc độ cao, nhào và tạo hạt với việc thêm vào của dung dịch kết dính. Sản phẩm đã tạo hạt được sấy khô trong máy sấy tầng sôi và sau đó được điều chỉnh kích thước. Pearlitol flash, crospovidon CL-SF, maltitol, stevia biến tính bằng enzym, hương bạc hà, và silic đioxit dạng keo được thêm vào sản phẩm đã điều chỉnh kích thước như là tá dược, tá dược rã, chất tạo ngọt và chất tạo hương vị, và sau đó được trộn và làm trơn bằng việc thêm vào magie stearat. Sau đó, ép viên được thực hiện bằng phương pháp ép viên thông thường bằng cách sử dụng máy ép viên. Mỗi viên nén được bào chế để có trọng lượng 350 mg và độ cứng trong khoảng 5-8 kP.

Ví dụ 2: Điều chế viên nén Tegoprazan tan trong miệng 2

Viên nén tan trong miệng được bào chế theo các thành phần và hàm lượng được mô tả trong Ví dụ 2 của bảng 1 dưới đây. Cụ thể, dung dịch kết dính được điều chế bằng cách thêm dung dịch kết dính hydroxypropyl methylxenluloza (Pharmacoat 603) vào dung dịch nước chứa 50% etanol (w/w) để hòa tan hoàn toàn, sau đó thêm chất tạo ngọt sucraloza, và khuấy trong hai giờ hoặc lâu hơn đến khi tan hoàn toàn. Thành phần chính Tegoprazan, và tá dược manitol 200SD, được sàng lọc qua sàng 25 mesh, được thêm vào trong máy tạo hạt tầng sôi (GPCG 1, sản xuất bởi Glatt), sau đó được điều chế dưới dạng hạt bằng cách phun dung dịch kết dính, và cuối cùng là được điều chỉnh kích thước. Pearlitol flash, crospovidon CL-SF, maltitol, stevia biến tính bằng enzym, hương bạc hà và silic đioxit dạng keo được thêm vào sản phẩm đã điều chỉnh kích thước dưới dạng tá dược, tá dược rã, chất tạo ngọt và chất tạo hương vị, và sau đó được trộn và bôi trơn bằng cách thêm vào magie stearat. Sau cùng, quá trình ép viên được thực hiện bằng

phương pháp ép viên thông thường bằng máy ép viên. Mỗi viên nén được bào chế để có trọng lượng 350,5 mg và độ cứng trong khoảng 5-8 kP.

Ví dụ 3: Điều chế viên nén Tegoprazan tan trong miệng 3

Viên nén tan trong miệng được bào chế theo các thành phần và hàm lượng được mô tả trong Ví dụ 3 của bảng 1 dưới đây. Cụ thể, dung dịch kết dính được điều chế bằng cách thêm chất tạo ngọt maltitol vào dung dịch nước chứa 50% etanol (w/w), sau đó khuấy trong hai giờ hoặc lâu hơn đến khi hòa tan hoàn toàn. Thành phần chính Tegoprazan, và tá dược manitol 200SD, được sàng lọc qua sàng 25 mesh, được trộn trong máy trộn cắt tốc độ cao, nhào và tạo hạt bằng việc bổ sung dung dịch kết dính. Sản phẩm đã tạo hạt được sấy khô trong máy sấy tầng sôi và được điều chỉnh kích thước. Pearlitol flash, crospovidon CL-SF, maltitol, stevia biến tính bằng enzym, hương bạc hà và silic đioxit dạng keo được thêm vào sản phẩm đã điều chỉnh kích thước như tá dược, tá dược rã, chất tạo ngọt và chất tạo hương vị, sau đó được trộn và bôi trơn bằng cách bổ sung magie stearat. Sau đó, quá trình ép viên được thực hiện bằng phương pháp ép viên thông thường bằng máy ép viên. Mỗi viên nén được bào chế để có trọng lượng 350 mg và độ cứng trong khoảng 5-8 kP.

Ví dụ 4: Điều chế viên nén Tegoprazan tan trong miệng 4

Viên nén tan trong miệng được bào chế theo các thành phần và hàm lượng được mô tả trong Ví dụ 4 của bảng 1 dưới đây. Cụ thể, dung dịch kết dính được điều chế bằng cách thêm chất tạo ngọt aspartam vào dung dịch nước chứa 50% etanol (w/w), sau đó khuấy trong hai giờ hoặc lâu hơn đến khi hòa tan hoàn toàn. Thành phần chính Tegoprazan và tá dược manitol 200SD được sàng lọc qua sàng 25 mesh, được trộn trong máy trộn cắt tốc độ cao, nhào và tạo hạt bằng việc bổ sung dung dịch kết dính. Sản phẩm đã tạo hạt được sấy khô trong máy sấy tầng sôi và được điều chỉnh kích thước. Pearlitol flash, crospovidon CL-SF, maltitol, stevia biến tính bằng enzym, hương bạc hà và silic đioxit dạng keo được thêm vào sản phẩm được điều chỉnh kích thước như tá dược, tá dược rã, chất tạo ngọt và chất tạo hương vị, sau đó được trộn và làm trơn bằng cách bổ sung magie stearat. Sau đó, quá trình ép viên được thực hiện bằng phương pháp ép viên thông thường bằng máy ép viên. Mỗi viên nén được bào chế để có trọng lượng 350 mg và độ cứng trong khoảng 5-8 kP.

Ví dụ 5: Điều chế viên nén Tegoprazan tan trong miệng 5

Viên nén tan trong miệng được bào chế theo các thành phần và hàm lượng được mô tả trong Ví dụ 5 của bảng 1 dưới đây. Cụ thể, dung dịch kết dính được điều chế bằng cách thêm chất tạo ngọt sucraloza vào dung dịch nước chứa 50% etanol (w/w), sau đó khuấy trong hai giờ hoặc lâu hơn đến khi hòa tan hoàn toàn. Thành phần chính Tegoprazan và tá dược xylitol được sàng lọc qua sàng 25 mesh, được trộn trong máy trộn cắt tốc độ cao, nhào và tạo hạt bằng việc bổ sung dung dịch kết dính. Sản phẩm đã tạo hạt được sấy khô trong máy sấy tầng sôi và được điều chỉnh kích thước. Pearlitol flash, crospovidon CL-SF, maltitol, stevia biến tính bằng enzym, hương bạc hà và silic đioxit dạng keo được thêm vào sản phẩm được điều chỉnh kích thước như tá dược, tá dược rã, chất tạo ngọt và chất tạo hương vị, sau đó được trộn và làm trơn bằng cách bổ sung magie stearat. Sau đó, quá trình ép viên được thực hiện bằng phương pháp ép viên thông thường bằng máy ép viên. Mỗi viên nén được bào chế để có trọng lượng 350 mg và độ cứng trong khoảng 5-8 kP.

Ví dụ so sánh 1. Điều chế viên nén Tegoprazan tan trong miệng bảng 6

Viên nén tan trong miệng được bào chế theo các thành phần và hàm lượng được mô tả trong Ví dụ so sánh 1 của bảng 1 dưới đây. Cụ thể, tất cả các thành phần được mô tả trong Ví dụ so sánh 1 của bảng 1 được sàng lọc qua sàng 25 mesh, được trộn và ép thành viên bằng phương pháp ép viên thông thường bằng máy ép viên. Mỗi viên nén được bào chế để có trọng lượng 350 mg và độ cứng trong khoảng 5-8 kP.

Bảng 1

Phân loại		Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ so sánh 1
		Máy tạo hạt cắt tốc độ cao	Máy tạo hạt tầng sôi	Máy tạo hạt cắt tốc độ cao	Máy tạo hạt cắt tốc độ cao	Máy tạo hạt cắt tốc độ cao	Phương pháp ép viên trực tiếp
Thành phần		Cách sử dụng (mg/T)	Cách sử dụng (mg/T)	Cách sử dụng (mg/T)	Cách sử dụng (mg/T)	Cách sử dụng (mg/T)	Cách sử dụng (mg/T)
Phần trộn trước	Tegoprazan	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
	Manitol (200SD)	50,0	50,0	50,0	50,0	-	50,0
	Xylitol	-	-	-	-	50,0	-
Dung dịch kết	Sucraloza	3,5	3,5	-	-	3,5	-
	Maltitol	-	-	3,5	-	-	-

dính	Aspartam	-	-	-	3,5	-	-
	HPMC	-	0,5	-	-	-	-
	Nước tinh khiết	3,6	75,0	7,5	7,5	7,5	-
	Etanol	5,0	75,0	7,5	7,5	7,5	-
Phân trộn sau	Pearlitol flash	192,3	195,0	195,0	195,0	195,0	195,0
	Crospovidon	17,5	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0
	Maltitol	17,5	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0
	Sucraloza	-	-	-	-	-	3,5
	Stevia biến tính bằng enzym	1,8	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
	Hương bạc hà	3,5	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
	Silic đioxit dạng keo	3,5	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
	Magie stearat	10,5	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	Tổng trọng lượng	350,0	350,5	350,0	350,0	350,0	350,0

Ví dụ thực nghiệm 1: Đánh giá thời gian tan rã

Viên nén tan trong miệng cần phải được sử dụng trong khi tan rã trong khoang miệng, do đó cần đảm bảo sự tan rã nhanh chóng. Bởi vậy, thời gian tan rã của các viên nén được bào chế theo các Ví dụ 1 đến ví dụ 5 và Ví dụ so sánh 1 được đo lại.

Đối với thí nghiệm tan rã *in vitro*, miếng giấy lọc có đường kính 90 mm (xem WH1442090) được đặt trên đĩa Petri (100x10 mm), và 10 mL dung dịch nước chứa 10% hexahydrat clorua coban (II) (w/w) được ngâm hoàn toàn vào giấy lọc đặt trên đĩa, sau đó đặt viên nén lên trên để đo thời gian cần để nước thấm đến bề mặt ngoài cùng của viên nén do hiện tượng mao dẫn bằng cách kiểm tra sự thay đổi màu sắc bằng mắt thường (đo ba lần).

Đối với thí nghiệm tan rã *in vivo*, mười tình nguyện viên được yêu cầu nuốt viên nén mà không cần dùng nước để đo thời gian cần để viên nén hoàn toàn tan rã bởi nước bọt trong khoang miệng.

Đối với thí nghiệm tan rã trong máy thử độ tan rã, thực hiện đo theo phương pháp đo tan rã của phương pháp chung của Dược điển Hàn Quốc (n = 6).

Giá trị trung bình của mỗi thử nghiệm được thể hiện trong bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Số	Độ cứng (kP)	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	Máy thử độ tan rã
Ví dụ 1	6	17 giây	22 giây	19 giây
Ví dụ 2	6	16 giây	22 giây	23 giây
Ví dụ 3	6	17 giây	21 giây	22 giây
Ví dụ 4	6	18 giây	22 giây	20 giây
Ví dụ 5	6	19 giây	22 giây	22 giây
Ví dụ so sánh 1	6	18 giây	20 giây	23 giây

Kết quả cho thấy rằng các viên nén được bào chế theo Ví dụ 1 đến Ví dụ 5 và Ví dụ so sánh 1 rõ ràng tan rã nhanh chóng trong vòng 30 giây trong các thí nghiệm tan rã *in vitro*, *in vivo* và thí nghiệm tan rã trong máy thử độ tan rã.

Ví dụ thí nghiệm 2: Đánh giá cảm quan

Mười đối tượng được yêu cầu uống các viên nén được bào chế theo các Ví dụ 1 đến Ví dụ 5 và Ví dụ so sánh 1 mà không cần nước, sau đó thực hiện đánh giá cảm quan (về cảm giác khó chịu và vị đắng). Mỗi đối tượng ghi nhận điểm (0-5 điểm) cho cảm giác khó chịu và vị đắng, và các điểm kết quả được tính trung bình và thể hiện trong bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Số	Cảm giác khó chịu ¹⁾	Vị đắng ²⁾	Cảm giác trong khoang miệng
Ví dụ 1	1,1	1,0	Tan nhẹ nhàng
Ví dụ 2	1,3	1,3	Tan nhẹ nhàng
Ví dụ 3	1,8	1,8	Tan nhẹ nhàng
Ví dụ 4	1,7	1,9	Tan nhẹ nhàng
Ví dụ 5	1,8	1,5	Tan nhẹ nhàng
Ví dụ so sánh 1	1,3	4,6	Cảm giác khó chịu trong miệng và vị đắng mạnh

1) Cảm giác khó chịu: Rất nhiều - 5 điểm; Hơi nhiều - 4 điểm; Trung bình - 3 điểm; Hơi ít - 2 điểm; Rất ít - 1 điểm; Không có - 0 điểm
2) Vị đắng: Rất nhiều - 5 điểm; Hơi nhiều - 4 điểm; Trung bình - 3 điểm; Hơi ít - 2 điểm; Rất ít - 1 điểm; Không có - 0 điểm

Kết quả cho thấy rằng, Ví dụ so sánh 1 được thực hiện bằng phương pháp ép viên trực tiếp bằng cách thêm chất tạo ngọt dưới dạng bột đã cho kết quả với vị rất đắng và gây cảm giác khó chịu trong miệng, trong khi Ví dụ 1 và từ Ví dụ 3 đến Ví dụ 5 được thực hiện bằng máy tạo hạt cắt tốc độ cao và Ví dụ 2 được bào chế bằng máy tạo hạt tầng sôi có vị đắng rất ít và tạo ra cảm giác tan ra một cách nhẹ nhàng trong khoang

miệng vì dung dịch kết dính bao gồm chất tạo ngọt bám và phủ các hạt tegoprazan và các tá dược, nhờ đó thể hiện hiệu quả giảm vị đắng cũng như các tính cảm quan tối ưu.

Ví dụ thực nghiệm 3: Đánh giá tốc độ tan

Tốc độ tan của thuốc đã được so sánh giữa viên nén được bào chế theo Ví dụ 1 và viên nén K-CAP 50mg của HK Innoen Co., Ltd., dựa trên cơ sở Chương 3 về kiểm tra độ hòa tan so sánh giữa các tiêu chuẩn kiểm tra được phẩm tương đương. Khi bắt đầu kiểm tra, các mẫu của dung dịch cần kiểm tra độ hòa tan ở pH 1,2 được thu thập vào các thời điểm 0, 5, 10, 15 và 30 phút và các mẫu tại pH 4,0 được thu thập vào các thời điểm 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 và 120 phút và được xử lý với sắc ký lỏng dưới các điều kiện dưới đây, sau đó tốc độ tan của tegoprazan được tính toán và thể hiện trong Bảng 4 và Fig.1 và Fig.2 dưới đây.

Các điều kiện hòa tan

- Số lần quay: 50 vòng/phút
- Lượng dung dịch kiểm tra: 900 mL
- Nhiệt độ dung dịch kiểm tra: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$
- Dung dịch kiểm tra: Dung dịch ở độ pH 1,2 và pH 4,0 của Dược điển Hàn Quốc

Các điều kiện sắc ký lỏng

Cột: Cột được điều đầy bằng gel silic oxit octadexylsilylat hóa để sắc ký lỏng với đường kính hạt 5 μm trong ống thép không gỉ với đường kính trong khoảng 4,6 mm và chiều dài 15 cm

- Nhiệt độ cột: Nhiệt độ ổn định khoảng 30°C
- Lượng mẫu tiêm: 10 μL
- Pha di động: Dung dịch đệm amoni axetat 0,01 mol/L: ACN = 11:9
- Tốc độ dòng chảy: 1,0 mL/phút
- Thiết bị phát hiện: Quang kế đo hấp thụ tia cực tím (bước sóng đo là 262 nm)

Bảng 4

	Độ pH 1,2 tốc độ hòa tan (%)		Độ pH 4,0 tốc độ hòa tan (%)	
Thời gian	Ví dụ 1	Viên nén	Ví dụ 1	Viên nén

(phút)		K-CAP 50 mg		K-CAP 50 mg
0	0	0	0	0
5	95,7	96,2	49,5	38,2
10	99,8	97,6	61,3	56,0
15	99,5	97,3	69,5	65,9
30	98,8	96,8	80,5	80,3
45			85,3	86,8
60			87,9	90,3
90			90,9	93,5
120			92,3	94,6

Kết quả cho thấy, viên nén được bào chế theo Ví dụ 1 có tốc độ hòa tan tegoprazan tối ưu ở mức tương đương với viên nén đối chứng K-CAP mà không có bất kỳ sự chậm trễ nào trong việc giải phóng.

Ví dụ thực nghiệm 4: Đánh giá tính ổn định

Nhằm đánh giá tính ổn định trong điều kiện ứng kích và điều kiện thúc đẩy của Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1, thử nghiệm tính ổn định đã được thực hiện trong chai HDPE và các vật liệu đóng gói PTP (nhôm) dưới điều kiện ứng kích (60°C, 80% RH) và điều kiện thúc đẩy (40°C, 75% RH (độ ẩm tương đối)), và tổng lượng các chất liên quan và sự thay đổi về bề ngoài được thể hiện trong Bảng 6 và Fig.3 dưới đây, theo thứ tự.

Các điều kiện sắc ký lỏng

- Cột: Cột được lắp đầy với gel silic oxit octadexylsilylat hóa để sắc ký lỏng với đường kính hạt là 2,7 μm trong ống thép không gỉ với đường kính trong khoảng 4,6 mm và chiều dài 15 cm

- Nhiệt độ cột: Nhiệt độ ổn định xung quanh 30°C

- Lượng mẫu tiêm: 10 μL

- Pha động A: Dung dịch đệm amoniacetat 0,01 mol/L: ACN = 19:1

- Pha động B: ACN

- Tốc độ dòng chảy: 0,8 mL/phút

- Bộ dò: Quang kế hấp thụ tia cực tím (bước sóng đo là 220 nm)

Bảng 5

Các điều kiện gradien pha động		
Thời gian (phút)	Pha di động	
	A (%)	B (%)
0~2	88	12
2~3	88 → 70	12 → 30
3~15	70	30
15~16	70 → 20	30 → 80
16~17	20 → 10	80 → 90
17~20	10	90
20~20,01	10 → 88	90 → 12
20,01~25	88	12

Bảng 6

Số	Ví dụ 1		Ví dụ so sánh 1	
Tổng các chất liên quan	Chai HDPE	Al/Al PTP	Chai HDPE	Al/Al PTP
Ban đầu	0,12	0,12	0,15	0,15
Ứng kích tuần 2	0,12	0,12	0,27	0,18
Ứng kích tuần 4	0,13	0,13	0,39	0,22
Thúc đẩy 1 tháng	0,12	0,12	0,15	0,15

Kết quả cho thấy rằng viên nén được bào chế theo Ví dụ 1 tạo ra tổng lượng chất liên quan ít hơn dưới điều kiện ứng kích và điều kiện thúc đẩy so với viên nén được bào chế theo Ví dụ so sánh 1 (Bảng 6), và viên nén của Ví dụ so sánh 1 tạo ra đốm màu đen nâu trên bề mặt viên nén dưới điều kiện ứng kích và điều kiện thúc đẩy, trong khi viên nén được bào chế theo Ví dụ 1 không thay đổi về hình dạng và màu sắc dưới điều kiện ứng kích và điều kiện thúc đẩy (Fig.3), do đó thể hiện tính ổn định tối ưu.

Ví dụ thực nghiệm 5: Đánh giá tính ổn định theo loại chất tạo ngọt và tỉ lệ trọng lượng

Để đánh giá tính ổn định dưới điều kiện ứng kích theo loại chất tạo ngọt được bao gồm trong hạt và tỉ lệ trọng lượng giữa tegoprazan và chất tạo ngọt trong các hạt, viên nén tan trong miệng được bào chế theo các thành phần và hàm lượng được mô tả trong bảng 7 dưới đây (Ví dụ 6 đến ví dụ 10 và Ví dụ so sánh 2 được bào chế bằng cùng phương pháp như trong Ví dụ 1), và sau đó thử nghiệm tính ổn định được thực hiện dưới điều kiện ứng kích (60°C, 80% RH).

Tổng lượng chất liên quan được thể hiện trong bảng 8 dưới đây.

Bảng 7

Phân loại		Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ 9	Ví dụ 10
Tegoprazan:chất tạo ngọt		1:0,05	1:0,1	1:0,2	1:0,5	1:0,2	1:0,2
Thành phần		Cách sử dụng (mg/T)	Cách sử dụng (mg/T)	Cách sử dụng (mg/T)	Cách sử dụng (mg/T)	Cách sử dụng (mg/T)	Cách sử dụng (mg/T)
Phần trộn trước	Tegoprazan	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
	Manitol (200SD)	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Dung dịch kết dính	Sucraloza	2,5	5,0	10,0	25,0	-	-
	Aspartam	-	-	-	-	10,0	-
	Maltitol	-	-	-	-		10,0
	Nước tinh khiết	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
	Etanol	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Phần trộn sau	Pearlitol flash	192,3	192,3	192,3	192,3	192,3	192,3
	Crospovidon	17,5	17,5	17,5	17,5	17,5	17,5
	Maltitol	17,5	17,5	17,5	17,5	17,5	17,5
	Stevia biến tính bằng enzym	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
	Hương bạc hà	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
	Silic đioxit dạng keo	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
	Magie stearat	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5
Tổng trọng lượng		349,0	351,5	356,5	371,5	356,5	356,5

Bảng 8

Phân loại	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ 9	Ví dụ 10
Tegoprazan: sucraloza	1:0,05	1:0,1	1:0,2	1:0,5	-	-
Tegoprazan:aspartam	-	-	-	-	1:0,2	-
Tegoprazan:maltitol	-	-	-	-	-	1:0,2
Ban đầu	0,08	0,08	0,08	0,08	0,10	0,10
Ứng kích tuần 2	0,08	0,08	0,08	0,99	0,11	0,10
Ứng kích tuần 4	0,08	0,08	0,08	1,91	0,11	0,10

Kết quả cho thấy rằng, tổng lượng chất liên quan được tạo ra từ các viên nén của Ví dụ 6 đến Ví dụ 10, trong đó tỉ lệ trọng lượng giữa tegoprazan và chất tạo ngọt là

1:0,05 đến 1:0,2, ít hơn so với viên nén của Ví dụ so sánh 2, trong đó tỉ lệ trọng lượng giữa tegoprazan và chất tạo ngọt là 1:0,5, từ đó cho thấy tính ổn định tối ưu.

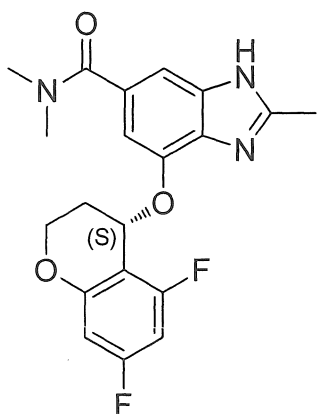
Trong khi đó, theo loại chất tạo ngọt, xác nhận rằng viên nén của Ví dụ 8 có chất tạo ngọt sucraloza, viên nén của Ví dụ 9 có chất tạo ngọt aspartam và viên nén của Ví dụ 10 có chất tạo ngọt maltitol đều tạo ra tổng lượng chất liên quan ít hơn, do đó cho thấy tính ổn định tối ưu bất kể loại chất tạo ngọt.

Mặc dù các phần cụ thể của sáng chế đã được mô tả chi tiết ở trên, tuy nhiên đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, các mô tả chi tiết như vậy được đưa ra để chỉ minh họa cho các phương án ví dụ, nhưng không nhằm để giới hạn phạm vi của sáng chế. Do đó, cần hiểu rằng phạm vi bảo hộ của sáng chế được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ và tương đương của chúng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén tan trong miệng bao gồm các hạt ướt gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 dưới đây, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng; và chất tạo ngọt:

[Công thức 1]



2. Viên nén tan trong miệng theo điểm 1, trong đó các hạt ướt bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, và chất tạo ngọt với tỉ lệ trọng lượng từ 1:0,001 đến 1:0,4.
3. Viên nén tan trong miệng theo điểm 1 hoặc 2, trong đó các hạt ướt bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, và chất tạo ngọt với tỉ lệ trọng lượng từ 1:0,05 đến 1:0,2.
4. Viên nén tan trong miệng theo điểm bất kỳ từ 1 đến 3, trong đó chất tạo ngọt được chọn từ nhóm bao gồm: sucraloza, aspartam, sacarin, kali axesulfam, steviosit, stevia biến tính bằng enzym, sucroza, isomalt, maltitol, sorbitol, steviol glycosit, erytritol, xyloza, lactitol, neotam, riboza, tomatin, polyglycitol, advantam, tagatoza, trehaloza, glucoza, maltoza, đextroza, đường trắng, fructoza, mật ong, glycyrrhizin, monellin, rubusosit, curculin, si-rô ngô, các oligosacarit, và các hỗn hợp của chúng.
5. Viên nén tan trong miệng theo điểm bất kỳ từ 1 đến 4, trong đó chất tạo ngọt bao gồm với lượng từ 0,01 đến 10% dựa trên tổng trọng lượng của viên nén.
6. Viên nén tan trong miệng theo điểm bất kỳ từ 1 đến 5, trong đó viên nén tan trong miệng còn bao gồm tá dược rã.
7. Viên nén tan trong miệng theo điểm 6, trong đó tá dược rã được chọn từ nhóm bao

gồm: crospovidon, natri croscarmelloza, natri tinh bột glycolat, axit alginic, natri alginat, hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp, cacboxymethylxenluloza, bột ngô, tinh bột hồ hóa trước, xenluloza tinh thể vi mô, hydroxypropyl xenluloza, natri bicarbonat, và các hỗn hợp của chúng.

8. Viên nén tan trong miệng theo điểm 6 hoặc 7, trong đó tá dược rã bao gồm với lượng từ 1 đến 50% dựa trên tổng trọng lượng của viên nén.

9. Viên nén tan trong miệng theo điểm bất kỳ từ 1 đến 8, trong đó viên nén tan trong miệng còn bao gồm chất pha loãng, các chất tạo hương vị, chất tạo ngọt, chất bôi trơn hoặc hỗn hợp của chúng.

10. Viên nén tan trong miệng theo điểm 9, trong đó chất pha loãng được chọn từ nhóm bao gồm manitol, lactoza, tinh bột, xenlulozaza vi tinh thể, ludipress®, pearlitol® flash, canxi dihydro phosphat, xylitol, F-melt®, tinh bột hồ hóa trước, canxi hydro phosphat khan, đicanxi phosphat, và các hỗn hợp của chúng.

11. Viên nén tan trong miệng theo điểm 9 hoặc 10, trong đó chất pha loãng bao gồm với lượng từ 1 đến 99% dựa trên tổng trọng lượng của viên nén.

12. Viên nén tan trong miệng theo điểm bất kỳ từ 9 đến 11, trong đó chất tạo hương vị được chọn từ nhóm bao gồm hương bạc hà, hương sữa chua, hương trái cây, và hỗn hợp của chúng.

13. Viên nén tan trong miệng theo điểm bất kỳ từ 9 đến 12, trong đó chất tạo hương vị bao gồm với lượng từ 0,01 đến 10% dựa trên tổng trọng lượng của viên nén.

14. Viên nén tan trong miệng theo điểm bất kỳ từ 9 đến 13, trong đó chất bôi trơn được chọn từ nhóm bao gồm axit stearic, các muối kim loại axit stearic, talc, silic đioxit dạng keo, este axit béo sucroza, dầu thực vật hydro hóa, sáp, este axit béo glyxerin, glyxerol đibehenat và các hỗn hợp của chúng.

15. Viên nén tan trong miệng theo điểm bất kỳ từ 9 đến 14, trong đó chất bôi trơn bao gồm với lượng từ 0,1 đến 10 wt% dựa trên tổng trọng lượng của viên nén.

16. Viên nén tan trong miệng theo điểm bất kỳ từ 1 đến 15, trong đó viên nén được bào chế với dung dịch kết dính bao gồm chất được chọn từ nhóm bao gồm cồn, nước, và hỗn hợp của chúng và chất tạo ngọt.

17. Viên nén tan trong miệng theo điểm 16, trong đó dung dịch kết dính còn bao gồm

chất kết dính hoặc chất phụ gia có khả năng tạo lực liên kết.

18. Viên nén tan trong miệng theo điểm 17, trong đó chất kết dính hoặc chất phụ gia có khả năng tạo lực liên kết được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), hydroxypropylxenluloza (HPC), gelatin, tinh bột hồ hóa trước, polyvinylpyrrolidon, polyvinyl alcohol, pullulan, polyethylene glycol, gôm tự nhiên, gôm tổng hợp, copovidon, etyl xenluloza, methacrylat copolyme, và hỗn hợp của chúng.

19. Viên nén tan trong miệng theo điểm bất kỳ từ 1 đến 18, trong đó viên nén tan trong miệng tan rã trong 30 giây.

20. Viên nén tan trong miệng theo điểm bất kỳ từ 1 đến 19, trong đó viên nén tan trong miệng có vị đắng bị ẩn giấu.

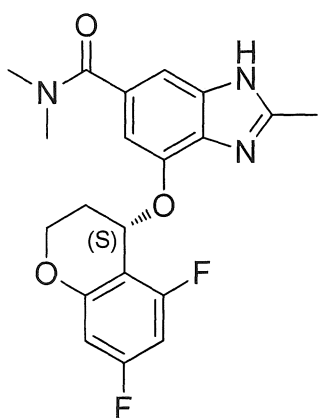
21. Phương pháp bào chế viên nén tan trong miệng, trong đó phương pháp này bao gồm:

(1) điều chế các hạt ướt bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 dưới đây, muối được dụng của nó, hydrat hoặc solvat của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, và chất tạo ngọt;

(2) điều chế hỗn hợp bằng cách thêm một hoặc nhiều chất phụ gia được dụng vào các hạt ướt; và

(3) ép hỗn hợp thành viên nén:

[Công thức 1]



22. Phương pháp theo điểm 21, trong đó chất tạo ngọt được chọn từ nhóm bao gồm sucraloza, aspartam, sacarin, kali axesulfam, steviosit, stevia biến tính bằng enzym, sucroza, isomalt, maltitol, sorbitol, steviol glycosit, erytritol, xyloza, lactitol, neotam, riboza, tomatin, polyglycitol, advantam, tagatoza, trehaloza, glucoza, maltoza, dextroza,

đường trắng, fructoza, mật ong, glycyrrhizin, monellin, rubusosit, curculin, si-rô ngô, các oligosacarit, và hỗn hợp của chúng.

23. Phương pháp theo điểm 21 hoặc 22, trong đó việc điều chế các hạt ướt được thực hiện bằng cách tạo hạt ướt với dung dịch kết dính bao gồm chất được chọn từ nhóm bao gồm cồn, nước, và hỗn hợp của chúng và chất tạo ngọt.

24. Phương pháp theo điểm 23, trong đó dung dịch kết dính còn bao gồm chất kết dính hoặc chất phụ gia có khả năng tạo lực liên kết.

25. Phương pháp theo điểm 24, trong đó chất kết dính hoặc chất phụ gia có khả năng tạo lực liên kết được chọn từ nhóm bao hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), hydroxypropylxenluloza (HPC), gelatin, tinh bột hồ hóa trước, polyvinylpyrrolidon, polyvinyl alcohol, pullulan, polyetylen glycol, gôm tự nhiên, gôm tổng hợp, copovidon, etyl xenluloza, methacrylat copolyme, và hỗn hợp của chúng.

26. Phương pháp theo điểm bất kỳ từ 23 đến 25, trong đó tạo hạt ướt bằng cách tạo hạt cắt tốc độ cao hoặc tạo hạt tầng sôi.

27. Phương pháp theo điểm bất kỳ từ 21 đến 26, trong đó chất phụ gia được dụng là các tá dược rã, các chất pha loãng, chất tạo hương vị, các chất tạo ngọt, các chất bôi trơn hoặc hỗn hợp của chúng.

Fig.1

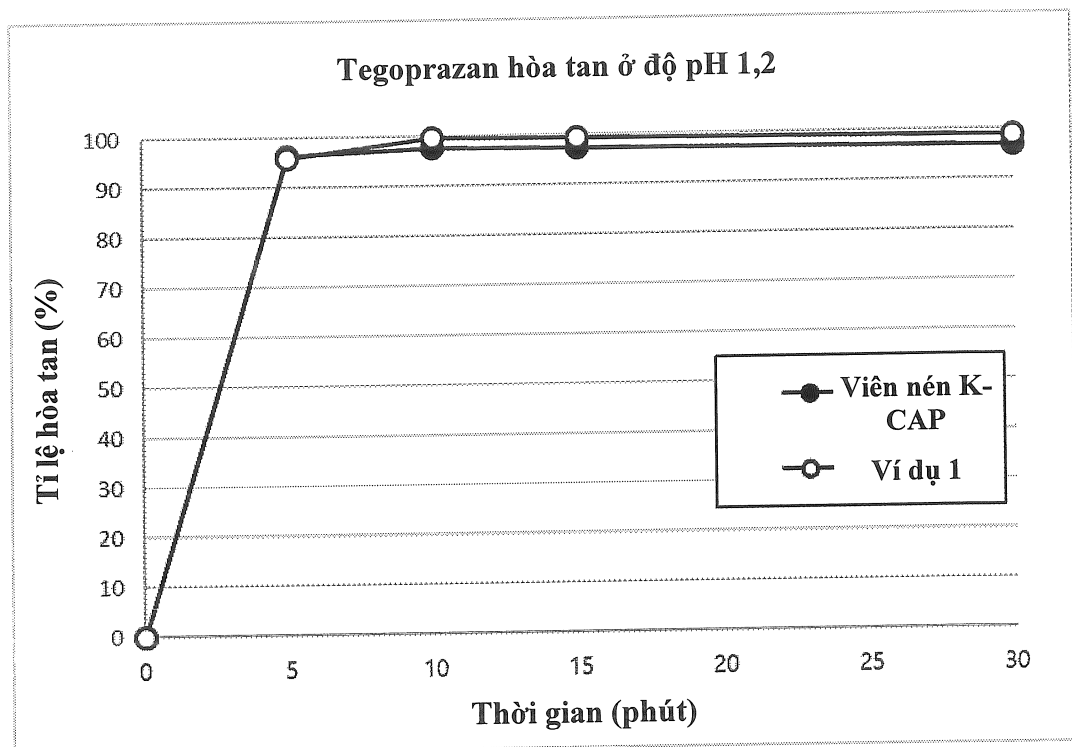


Fig.2

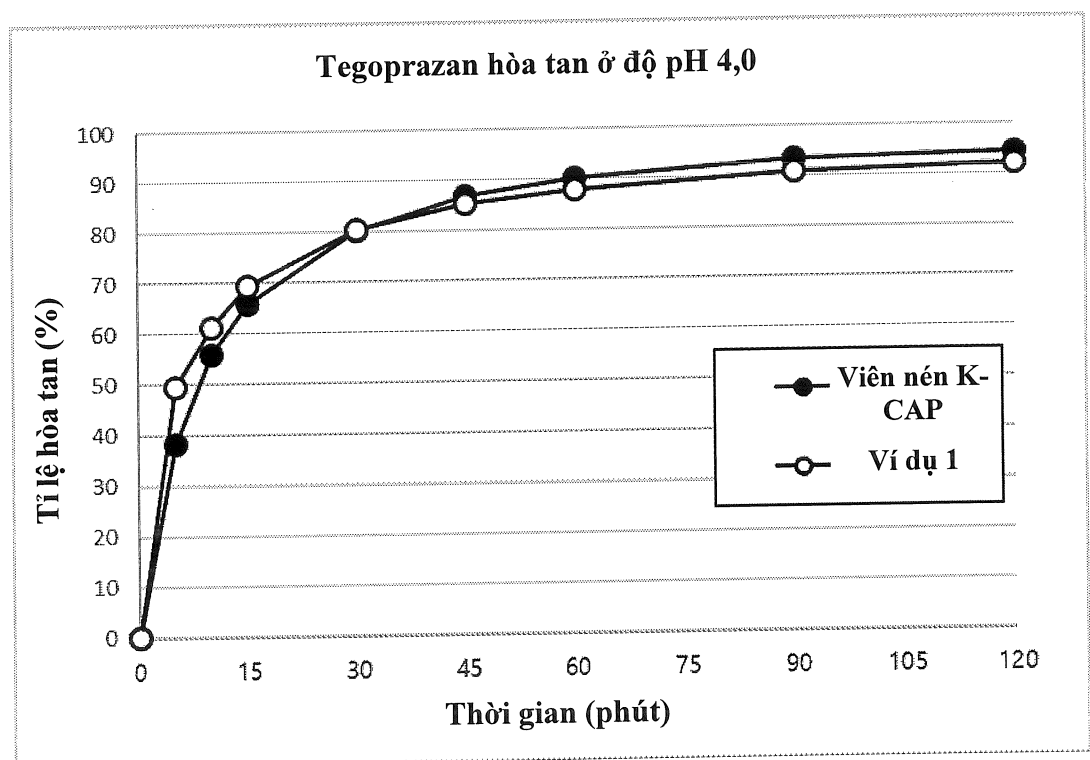


Fig.3

