



(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) 
1-0019666

(51)⁷ **A61K 9/10, 31/223, 31/265, 1/12**

(13) **B**

(21) 1-2013-01732

(22) 09.12.2011

(86) PCT/EP2011/072315 09.12.2011

(87) WO2012/076691 14.06.2012

(30) 10306397.0 10.12.2010 EP

(45) 27.08.2018 365

(43) 26.08.2013 305

(73) BIOPROJET (FR)

30, rue des Francs Bourgeois, F-75003 Paris, France

(72) JULIEN Jean-Stéphane (FR), MAURY Marc (FR), LECOMTE Jeanne-Marie (FR),
LIGNEAU Xavier (FR), ROBERT Philippe (FR), SCHWARTZ Jean-Charles (FR)

(74) Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) **HỖN DỊCH TRONG NƯỚC CHỨA CHẤT ỨC CHẾ ENKEPHALINAZA VÀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ HỖN DỊCH NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hỗn dịch trong nước để điều trị bệnh tiêu chảy chứa chất ức chế enkephalinaza, như raxecadotril hoặc dexecadotril, và quy trình bào chế hỗn dịch này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm điều trị bệnh tiêu chảy chứa chất ức chế enkephalinaza, như raxecadotril hoặc dexecadotril, và quy trình bào chế chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Raxecadotril và dexecadotril là các chất ức chế enkephalinaza tiềm năng có hoạt tính kháng tiết đường ruột độc đáo. Raxecadotril có hoạt tính chống tiêu chảy tốt, ở cả trẻ sơ sinh lẫn trẻ nhỏ. Hợp chất này không tan trong nước và, đối với các bệnh nhân nhỏ tuổi này, nó được cung cấp dưới dạng hỗn dịch, hỗn dịch này được bào chế ngay trước khi dùng từ bột được tạo hạt như được mô tả trong tài liệu sáng chế số WO01/97801, để tạo ra chế phẩm thương mại dùng cho trẻ nhỏ đã được hàng triệu bệnh nhân sử dụng.

Tuy nhiên, chế phẩm thương mại dùng cho trẻ nhỏ này có một số nhược điểm. Trước hết là liều lượng dùng phải theo đúng độ tuổi hoặc cân nặng của trẻ nhỏ hoặc trẻ sơ sinh, điều này là tối cần thiết, nhưng lại không dễ tuân thủ khi bắt đầu việc bào chế từ bột. Việc sử dụng bột để bào chế hỗn dịch đòi hỏi nhiều liều đơn vị, được trình bày dưới dạng các gói nhỏ chứa raxecadotril có trọng lượng khác nhau và phải được sử dụng với số lượng thay đổi để bào chế hỗn dịch có nồng độ thích ứng với độ tuổi/cân nặng của bệnh nhân trẻ tuổi.

Điều này gây khó cho các bậc phụ huynh trong việc bào chế khi phải ghi nhớ liều lượng dùng thích hợp được chỉ định bởi bác sĩ kê đơn, nên có thể dẫn đến nguy cơ mắc lỗi. Ngoài ra, giá của chế phẩm nhiều liều lượng như vậy thường cao hơn so với giá của sirô, là dạng thường được sử dụng trong nhi khoa. Hơn thế, hỗn dịch thu được bằng cách tái tạo hỗn dịch bột trong nước có thể cần phải được trộn mạnh và cho dùng nhanh, để đảm bảo việc cung cấp đầy đủ các thành phần hoạt tính; nếu không, các hạt raxecadotril có thể bị lắng khiến cho người bệnh không nhận được liều đầy đủ. Cuối cùng, không thể tuân thủ nghiêm ngặt được liều lượng chính xác theo độ tuổi/cân nặng của bệnh nhân với chế phẩm thương mại dùng cho trẻ nhỏ này.

Do đó, cần phải tạo ra hỗn dịch trong nước chứa chất ức chế enkephalinaza như raxecadotril hoặc dexecadotril.

Tuy nhiên, cho đến nay vẫn có định kiến đối với hỗn dịch trong nước chứa raxecadotril do vị đắng và profil thoái biến trong môi trường nước của nó. Đặc biệt, rất khó bào chế hỗn dịch raxecadotril ổn định vì hợp chất này mang nhóm este nên dễ bị thủy phân thành các hợp chất dễ oxy hóa và có hoạt tính yếu hơn.

Các chất chống nôn, như chất đối kháng thụ thể 5-HT₃ và cụ thể là ondansetron và granisetron, được sử dụng với chất ức chế enkephalinaza để điều trị bệnh viêm dạ dày ruột cấp tính, như được bộc lộ trong tài liệu sáng chế số PCT/IB2005/000351. Thực tế, ondansetron loại cho người lớn dùng có dạng viên nén bao phim, các dạng dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc thuốc đạn và loại cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dùng có dạng dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc sirô. Do đó, mong muốn tạo ra được một chế phẩm cung cấp đồng thời cả chất ức chế enkephalinaza lẫn chất đối kháng thụ thể 5-HT₃. Tuy nhiên, nói chung khó có thể trộn đồng nhất được hai hoạt chất ở dạng bột có các nồng độ hoàn toàn khác nhau.

Tài liệu sáng chế số WO 2007/102171 A2 (tài liệu D1) mô tả hỗn dịch trong nước thích hợp cho việc sử dụng chất ức chế enkephalinaza qua đường miệng.

Tài liệu sáng chế số WO 2010/039719 A1 (tài liệu D2) bộc lộ hỗn dịch trong nước chứa chất ức chế enkephalinaza để dùng qua đường miệng.

Tài liệu sáng chế số WO 03/013473 A1 (tài liệu D3) bộc lộ hỗn dịch dùng qua đường miệng chứa thuốc có độ tan thấp.

Tài liệu: "CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SONG, TIAN ET AL: "Preparation of racecadotril suspension and preliminary study on its stability"" (tài liệu D4) bộc lộ hỗn dịch chứa raxecadotril.

Tài liệu sáng chế số EP 1 563 848 A1 (tài liệu D5) bộc lộ hỗn hợp để điều trị bệnh tiêu chảy và/hoặc viêm dạ dày ruột, chứa chất chống nôn và chất ức chế enkephalinaza.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm tạo ra hỗn dịch trong nước chứa chất ức chế enkephalinaza như raxecadotril hoặc dexecadotril ổn định. Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng một số hỗn dịch trong nước chứa chất ức chế enkephalinaza như raxecadotril hoặc dexecadotril có thể đáp ứng đầy đủ được các yêu cầu nêu trên.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hỗn dịch trong nước chứa chất ức chế enkephalinaza thích hợp để dùng qua đường miệng, trong đó hỗn dịch này có độ pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 5, và chất ức chế enkephalinaza này là raxecadotril hoặc dexecadotril.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất quy trình bào chế hỗn dịch trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, bao gồm bước bổ sung chất đệm vào hỗn dịch trong nước chứa chất ức chế enkephalinaza để điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 5.

Chế phẩm theo sáng chế bao gồm hỗn dịch trong nước ổn định chứa chất ức chế enkephalinaza có thể được cho dùng một cách thuận lợi với các thể tích khác nhau theo độ tuổi hoặc cân nặng của trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ. Hơn thế nữa, vì ondansetron tan trong pha nước của hỗn dịch, nên có thể dễ dàng thu được chế phẩm đồng nhất mặc dù có sự chênh lệch lớn về nồng độ của hai hoạt chất.

Cụ thể, hỗn dịch trong nước ổn định theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách điều chỉnh cẩn thận độ pH của hỗn dịch. hỗn dịch trong nước theo sáng chế thể hiện độ ổn định, độ sinh khả dụng đường miệng vượt trội so với hỗn dịch đã biết được tạo ra từ bột, và không có độc tính ở loài gặm nhấm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa profil dược động học của gốc raxecadotril có hoạt tính sinh học sau khi cho chuột đực Thụy sĩ (n=4) dùng qua đường miệng hỗn dịch trong nước chứa raxecadotril (48 mg/kg).

Fig.2 minh họa độ ổn định của hỗn dịch trong nước chứa raxecadotril (10 mg/2,5 mL) và cho thấy tác động của độ pH của hỗn dịch trong nước chứa raxecadotril đến nồng độ của sản phẩm raxecadotril thoái biến (benzylthiorphandisulfua).

Fig.3 minh họa độ ổn định của hỗn dịch trong nước chứa raxecadotril và ondansetron (10mg/1mg/2,5 mL) và cho thấy tác động của độ pH của hỗn dịch trong nước chứa raxecadotril/ondansetron đến nồng độ của sản phẩm raxecadotril thoái biến (benzylthiorphandisulfua) khi cất giữ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Nhằm mục đích thứ nhất, sáng chế đề xuất hỗn dịch trong nước chứa chất ức chế enkephalinaza thích hợp để dùng qua đường miệng, trong đó hỗn dịch này có độ pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 5.

Chất ức chế enkephalinaza nêu trên có thể là raxecadotril hoặc dexecadotril.

Tốt hơn, nếu độ pH nêu trên nằm trong khoảng từ 4 đến 4,5, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 4 đến 4,2, đặc biệt tốt nếu bằng khoảng 4.

Độ pH nêu trên có thể đạt được bằng cách sử dụng các chất đệm thích hợp để điều chỉnh độ pH của hỗn dịch trong nước nằm trong khoảng pH mong muốn, cụ thể natri xitrat, axit lactic, kể cả axit lactic loãng (ví dụ axit lactic 5%) và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Nói chung, chất đệm nêu trên có mặt với nồng độ đủ để đạt được độ pH mong muốn.

Nói chung, hỗn dịch nêu trên chứa ít nhất một chất làm đặc và/hoặc chất tạo huyền phù, tốt hơn là ít nhất một chất làm đặc.

Các chất làm đặc nêu trên có thể được chọn từ xenluloza và dẫn xuất của nó như hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, carboxymetyl-xenluloza, hỗn hợp xenluloza vi tinh thể; các polyme tổng hợp như polyacrylat liên kết ngang, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, poloxame và carbome.

Các chất tạo huyền phù nêu trên có thể được chọn từ sucroza; hoặc các polyme tự nhiên khác như alginat, các gôm bao gồm xantan, guar, aga-aga, bean locust, acaxia, tragacan, carrageenan; đất sét như magie nhôm silicat, nhôm metahydroxyt, bentonit, magie hectorit; rượu isostearylic đã được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol và este sorbitan.

Tốt hơn là, hỗn dịch theo sáng chế chứa ít nhất một dẫn xuất xenluloza và ít nhất một polyme tự nhiên; tốt hơn là hydroxyetylxenluloza và gôm xanthan.

hỗn dịch trong nước theo sáng chế có thể còn chứa thêm một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm chất mang, chất pha loãng, thuốc phù trợ, tá dược, hoặc chất dẫn thuốc được dụng, như chất bảo quản, chất độn, chất gây rã, chất thấm ướt, chất nhũ hóa, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu, chất tạo mùi thơm, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm.

Việc ngăn ngừa hoạt động của các vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và các chất tương tự.

Ngoài nước, ví dụ về các chất mang, chất pha loãng, dung môi hoặc chất dẫn thuốc thích hợp bao gồm etanol, rượu polyhydric, các hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu ôliu).

Nói chung, hỗn dịch trong nước theo sáng chế chứa ít nhất một chất bảo quản, cụ thể được chọn từ natri benzoat, axit benzoic, axit sorbic và các muối của chúng, tốt hơn nữa nếu là natri benzoat.

Nói chung, hỗn dịch trong nước theo sáng chế chứa ít nhất một chất làm ngọt như sucroza.

Nói chung, hỗn dịch trong nước theo sáng chế chứa ít nhất một chất tạo hương vị như hương liệu nhân tạo.

Ngoài hỗn dịch trong nước nêu trên, hỗn dịch trong nước theo sáng chế còn chứa ondansetron.

hỗn dịch trong nước thông thường theo sáng chế có thể bao gồm:

- ít nhất một chất ức chế enkephalinaza: với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 5 g/l hỗn dịch; tốt hơn là khoảng 4g/l hỗn dịch;
- ít nhất một chất làm đặc và/hoặc chất tạo huyền phù, tốt hơn là ít nhất một chất làm đặc: với lượng nằm trong khoảng từ 4 đến 16 g/l hỗn dịch;
- chất đệm để điều chỉnh độ pH mong muốn.

Ngoài ra, hỗn dịch này có thể còn chứa một trong số các thành phần sau:

- chất bảo quản: với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 6 g/l hỗn dịch; và/hoặc

- chất làm ngọt: với lượng nằm trong khoảng từ 550 đến 650 g/l hỗn dịch; và/hoặc

- chất tạo hương vị: với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 5 g/l hỗn dịch, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,2 g/l hỗn dịch.

Cụ thể, hỗn dịch trong nước theo sáng chế có thể còn bao gồm :

- ondansetron: với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,8 g/l hỗn dịch, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5, tốt hơn nữa nếu khoảng 0,4 g/l.

Các chế phẩm có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật dược khoa. Các phương pháp như vậy bao gồm việc trộn cùng với nhau các thành phần của hỗn dịch trong nước và bao gồm bước kết hợp thành phần hoạt tính với chất mang làm tạo ra một hoặc nhiều thành phần phụ. Nói chung các chế phẩm được bào chế bằng cách kết hợp một cách đồng đều và đồng nhất thành phần hoạt tính với các chất mang lỏng hoặc các chất mang rắn ở dạng nghiền mịn hoặc cả hai loại chất mang này, và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm.

Quy trình theo sáng chế bao gồm bước bổ sung chất đệm vào hỗn dịch trong nước chứa chất ức chế enkephalinaza để điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 5.

Quy trình bào chế có thể còn bao gồm bước sơ bộ:

- tùy ý bổ sung chất làm ngọt và/hoặc chất bảo quản tùy ý vào nước;
- phân tán chất ức chế enkephalinaza và ít nhất một chất làm đặc và/hoặc chất tạo huyền phù và ondansetron tùy ý, chất tạo hương vị và/hoặc chất bảo quản trong nước có thể chứa chất làm ngọt tùy ý.

Theo cách khác, quy trình bào chế này có thể còn bao gồm các bước sơ bộ:

- phân tán chất ức chế enkephalinaza với chất làm ngọt tùy ý, chất tạo hương vị, chất bảo quản và/hoặc ondansetron trong nước, và
- bổ sung ít nhất một chất làm đặc và/hoặc chất tạo huyền phù.

Chế phẩm phân tán này có thể được khuấy để thu được hỗn dịch cuối.

Độ pH có thể được điều chỉnh bằng cách trộn chất đệm thứ nhất với chế phẩm phân tán chứa chất ức chế enkephalinaza và sau đó bổ sung chất đệm thứ hai vào hỗn dịch cuối.

Nói chung, việc phân tán nêu trên được tiến hành trong điều kiện khuấy, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 70°C.

Tốt hơn là, bước phân tán nêu trên được tiến hành sau bước hoà tan chất bảo quản bất kỳ trong nước.

Quy trình này có thể còn bao gồm bước bổ sung để đồng nhất hoá kích thước của các hạt huyền phù bằng cách nghiền hỗn dịch.

Theo khía cạnh được ưu tiên khác, hỗn dịch trong nước theo sáng chế cho phép cung cấp chính xác 1,5 mg/kg thể trọng, điều này cho phép cung cấp liều lượng nhỏ hơn 6 mg cho trẻ nhỏ hoặc trẻ sơ sinh.

Nói chung, 2,5 ml hỗn dịch trong nước phân phối cùng một liều lượng (10 mg) của raxecadotril dưới dạng gói nhỏ có bán trên thị trường chứa hạt raxecadotril được bao.

Theo khía cạnh được ưu tiên khác, hỗn dịch trong nước theo sáng chế cho phép cung cấp ondansetron với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 8 mg, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 8 mg cho một liều đơn vị đối với người lớn là từ 0,2 đến 4 mg dùng cho trẻ nhỏ hoặc trẻ sơ sinh.

Nói chung, 2,5 ml hỗn dịch trong nước phân phối từ 0,25 mg đến 2 mg ondansetron, tốt hơn là khoảng 0,5 mg ondansetron.

Theo đối tượng khác, sáng chế còn đề cập đến hỗn dịch trong nước chứa chất ức chế enkephalinaza dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh tiêu chảy, và/hoặc viêm dạ dày ruột cấp tính.

Theo khía cạnh được ưu tiên, khi hỗn dịch trong nước chứa ondansetron, sáng chế còn đề cập đến việc dùng hỗn dịch trong nước để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh tiêu chảy cấp tính kèm theo nôn.

Theo khía cạnh được ưu tiên khác, bệnh tiêu chảy nêu trên là bệnh tiêu chảy do điều trị bằng hóa chất gây ra, bệnh tiêu chảy do u carcinoid gây ra, bệnh tiêu chảy khi du lịch, bệnh tiêu chảy do các vi khuẩn, virus hoặc các vật ký sinh khác nhau ở người lớn, trẻ nhỏ hoặc trẻ sơ sinh gây ra.

Theo khía cạnh được ưu tiên khác, việc điều trị nêu trên bao gồm việc cho dùng qua đường miệng, tốt hơn là từ hai đến bốn lần mỗi ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được dùng để minh họa sáng chế mà không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Bào chế hỗn dịch trong nước chứa raxecadotril

Cho 500 mL hỗn dịch dùng qua đường miệng:

2.500 g natri benzoat được bổ sung từ từ vào 175 mL nước tinh khiết trong khi khuấy đến khi hòa tan hoàn toàn. Dung dịch này được đun nóng đến khoảng 60°C trong khi khuấy liên tục và 300.000g sucroza được bổ sung vào. Trong khi tiếp tục khuấy chậm, sau đó dung dịch này được làm nguội xuống khoảng 30°C và các chất sau được bổ sung từ từ trong điều kiện phân tán tốc độ cao:

Raxecadotril	2,000g
Gôm xanthan	2,500g

Hydroxyetylxenluloza 2,500g

Hương liệu vị dâu tây 0,500g

Việc khuấy chậm được duy trì trong thời gian khoảng 30 phút, và sau đó trong điều kiện khuấy chậm này 3,750 g natri xitrat được bổ sung vào. Việc khuấy chậm được tiếp tục trong thời gian khoảng 20 phút. Độ pH của hỗn dịch thu được như vậy sau đó được điều chỉnh đến 4,0 bằng dung dịch axit lactic loại 5 %m/v.

Thể tích cuối (500 mL) của hỗn dịch được điều chỉnh trong khi tiếp tục khuấy chậm bằng nước tinh khiết.

Thành phần	Lượng (công thức đơn vị)	Lượng (cho 100 ml hỗn dịch dùng qua đường miệng)	Chức năng
Raxecadotril	0,16000 g	0,4000 g	Thành phần hoạt tính
Các tá dược :			
Natri benzoat	0,20000 g	0,5000 g	Chất bảo quản
Hydroxyetylxenluloza	0,20000 g	0,5000 g	Chất làm đặc
Gôm xanthan	0,20000 g	0,5000 g	Chất tạo huyền phù
Hương liệu vị dâu tây	0,04000 g	0,1000 g	Chất tạo hương vị
Sucroza	1,50000 g	60.0000 g	Chất làm ngọt và chất tạo huyền phù
Natri xitrat	0,30000 g	0,7500 g	Chất đệm
Axit lactic	lượng đủ để độ pH=4,0 ± 0,2	lượng đủ để độ pH=4,0 ± 0,2	Chất đệm
Nước tinh khiết	Lượng đủ đạt 40 mL	Lượng đủ đạt 40 mL	Dung môi

Ví dụ 2a: hỗn dịch trong nước chứa raxecadotril/ondansetron

Cho 500 mL hỗn dịch dùng qua đường miệng:

2.500g natri benzoat được bổ sung từ từ vào 175 mL nước tinh khiết, trong khi khuấy đến khi hòa tan hoàn toàn. Dung dịch này được đun nóng đến nhiệt độ khoảng 60°C trong khi khuấy liên tục và 300.000 g sucroza được bổ sung vào. Trong khi tiếp tục khuấy chậm, sau đó dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ khoảng 30°C và các chất sau được bổ sung từ từ vào trong điều kiện phân tán tốc độ cao:

Raxecadotril 2,000 g

Ondansetron 0,100 g

Gôm xanthan 2,500 g

Hydroxyetylxenluloza 2,500 g

Hương liệu vị dâu tây 0,500 g

Việc khuấy chậm được duy trì trong thời gian khoảng 30 phút, và sau đó trong điều kiện khuấy chậm này 3,750 g natri xitrat được bổ sung vào. Việc khuấy chậm được tiếp tục trong thời gian khoảng 20 phút. Độ pH của hỗn dịch thu được như vậy sau đó được điều chỉnh đến 4,0 bằng dung dịch axit lactic loại 5 %m/v.

Thể tích cuối (500 mL) của hỗn dịch được điều chỉnh trong khi tiếp tục khuấy chậm bằng nước tinh khiết.

Thành phần	Lượng (công thức đơn vị)	Lượng (cho 100 ml hỗn dịch dùng qua đường miệng)	Chức năng
Raxecadotril	0,16000 g	0,4000 g	Thành phần hoạt tính
Ondansetron	0,008000	0,0200 g	Thành phần hoạt tính
Các tá dược :			
Natri benzoat	0,20000 g	0,5000 g	Chất bảo quản
Hydroxyetylxenluloza	0,20000 g	0,5000 g	Chất làm đặc
Gôm xanthan	0,20000 g	0,5000 g	Chất tạo huyền phù
Hương liệu vị dâu tây	0,04000 g	0,1000 g	Chất tạo hương vị
Sucroza	1,50000 g	60.0000 g	Làm ngọt và Chất tạo huyền phù
Natri xitrat	0,30000 g	0,7500 g	Chất đệm
Axit lactic	lượng đủ để độ pH=4,0 ± 0,2	lượng đủ để độ pH=4,0 ± 0,2	Chất đệm
Nước tinh khiết	Lượng đủ đạt 40 mL	Lượng đủ đạt 100 mL	Dung môi

Ví dụ 2b: hỗn dịch trong nước chứa raxecadotril/ondansetron

Cho 2500 L hỗn dịch dùng qua đường miệng

1500 kg sucroza trong dung dịch có nồng độ khoảng 67 % được bổ sung trong khi khuấy vào khoảng 315 L nước tinh khiết. Trong khi khuấy liên tục, các chất sau được bổ sung vào đến khi hòa tan/phân tán hoàn toàn:

- Natri benzoat 7,50 kg
- Ondansetron 0,5 kg
- Raxecadotril 10 kg
- Hydroxetylxenluloza 12,50 kg
- Gôm xanthan 12,50 kg

- Natri xitrat 18,75 kg
- Hương liệu vị dâu tây 7,70 kg

Sau đó, trong khi khuấy, độ pH của hỗn dịch thu được như vậy được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 4,0 đến 4,2 bằng dung dịch axit lactic nồng độ 60% m/v.

Thể tích cuối (2500 L) của hỗn dịch được điều chỉnh bằng nước tinh khiết trong khi tiếp tục khuấy.

Làm đồng nhất cỡ hạt huyền phù bằng cách nghiền liên tục hỗn dịch này trong thời gian 8 giờ, sau đó đun nóng hỗn dịch đến nhiệt độ bằng 40°C trong điều kiện chân không và khuấy chậm để cho phép các bọt khí thoát ra khỏi hỗn dịch.

Ví dụ 3: Đặc tính được động học

24 con chuột (n=4 mỗi nhóm) được cho dùng qua đường miệng raxecadotril (48mg/kg) ở dạng bột được tái tạo hỗn dịch trong nước và dưới dạng hỗn dịch trong nước chứa hợp chất của Ví dụ 1. Nồng độ của gốc hoạt tính của raxecadotril (DT326) trong huyết tương được đo. Các kết quả được thể hiện trên Fig.1. Các kết quả này đã cho thấy rằng độ sinh khả dụng của raxecadotril khi được cho dùng dưới dạng hỗn dịch trong nước được tăng lên 50% so với độ sinh khả dụng của raxecadotril khi được cho dùng dưới dạng bột được tái tạo hỗn dịch trong nước.

Ví dụ 4: Độ ổn định

Độ pH của hỗn dịch trong Ví dụ 1 (10 mg raxecadotril/2,5mL) và 2 (10 mg raxecadotril/1 mg ondansetron/2, 5 ml) được điều chỉnh đến 4, 4,5 và 5. Ba mẫu đối với mỗi hỗn dịch được cất giữ trong các điều kiện gia tốc sau ở nhiệt độ 40°C/75% độ ẩm tương đối trong thời gian 6 tuần.

Sau khi cất giữ, % raxecadotril (benzylthiorphandisulfua) thoái biến được đo đối với mỗi trị số độ pH. Các kết quả được thể hiện trên Fig.2 và Fig.3. Các kết quả này cho thấy rằng mức độ thoái biến giảm một cách khá bất ngờ khi giảm độ pH, vì quá trình thủy phân nói chung sẽ làm tăng môi trường axit. Vì những kết quả này và đặc điểm của raxecadotril, nên độ pH tối ưu nên nằm trong khoảng từ 3,5 đến 5.

Ví dụ 5: Đặc tính phân bố cỡ hạt trong hỗn dịch

Đặc tính phân bố cỡ hạt của raxecadotril trong hỗn dịch thu được trong Ví dụ 2b được xác định bằng cách đo nhiễu xạ laze và cho thấy đặc tính phân bố lưỡng đỉnh tương ứng với 50% hạt có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 1 µm đến khoảng 70 µm với giới hạn trên khoảng 750 µm. Đặc tính này là có lợi bởi vì hỗn dịch này có cả độ sinh khả dụng cải thiện (với các hạt nhỏ hơn) lẫn độ ổn định (với các hạt lớn hơn).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hỗn dịch trong nước chứa chất ức chế enkephalinaza thích hợp để dùng qua đường miệng, trong đó hỗn dịch này có độ pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 5, và chất ức chế enkephalinaza này là raxecadotril hoặc dexecadotril.
2. Hỗn dịch trong nước theo điểm 1, trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 4,5.
3. Hỗn dịch trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hỗn dịch này còn chứa một hoặc nhiều chất đệm.
4. Hỗn dịch trong nước theo điểm 3, trong đó chất đệm được chọn từ natri xitrat, axit lactic và hỗn hợp của chúng.
5. Hỗn dịch trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hỗn dịch này còn chứa một hoặc nhiều chất làm đặc và/hoặc chất tạo huyền phù.
6. Hỗn dịch trong nước theo điểm 5, trong đó chất làm đặc và/hoặc chất tạo huyền phù được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza và dẫn xuất của nó như hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, carboxymetyl-xenluloza, hỗn hợp xenluloza vi tinh thể; các polyme tổng hợp như polyacrylat liên kết ngang, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, poloxame và carbome; sucroza; hoặc các polyme tự nhiên khác như alginat, các gồm bao gồm gồm xantan, gồm guar, gồm aga-aga, gồm bean locust, gồm acaxia, gồm tragacan, gồm carrageenan; các đất sét như magie nhôm silicat, nhôm metahydroxyt, bentonit, magie hectorit; rượu isostearyllic đã được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol và este sorbitan; và hỗn hợp của chúng.
7. Hỗn dịch trong nước theo điểm 6, trong đó chất làm đặc và/hoặc chất tạo huyền phù được chọn từ hydroxyetylxenluloza, gồm xantan, và hỗn hợp của chúng.
8. Hỗn dịch trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hỗn dịch này còn chứa ít nhất một chất bảo quản.
9. Hỗn dịch trong nước theo điểm 8, trong đó chất bảo quản được chọn từ natri benzoat, axit benzoic, axit sorbic và các muối của chúng, tốt hơn nếu là natri benzoat.

10. Hỗn dịch trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hỗn dịch này còn chứa ít nhất một chất làm ngọt và/hoặc chất tạo mùi vị.

11. Hỗn dịch trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hỗn dịch này còn chứa ondansetron.

12. Hỗn dịch trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, chứa:

- ít nhất một chất ức chế enkephalinaza: với lượng nằm trong khoảng từ 2g/l đến 5g/l hỗn dịch;
- ít nhất một chất làm đặc và/hoặc chất tạo huyền phù: với lượng nằm trong khoảng từ 4g/l đến 16 g/l hỗn dịch;
- chất đệm để điều chỉnh độ pH mong muốn.

13. Hỗn dịch trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hỗn dịch này còn chứa một hoặc nhiều thành phần sau:

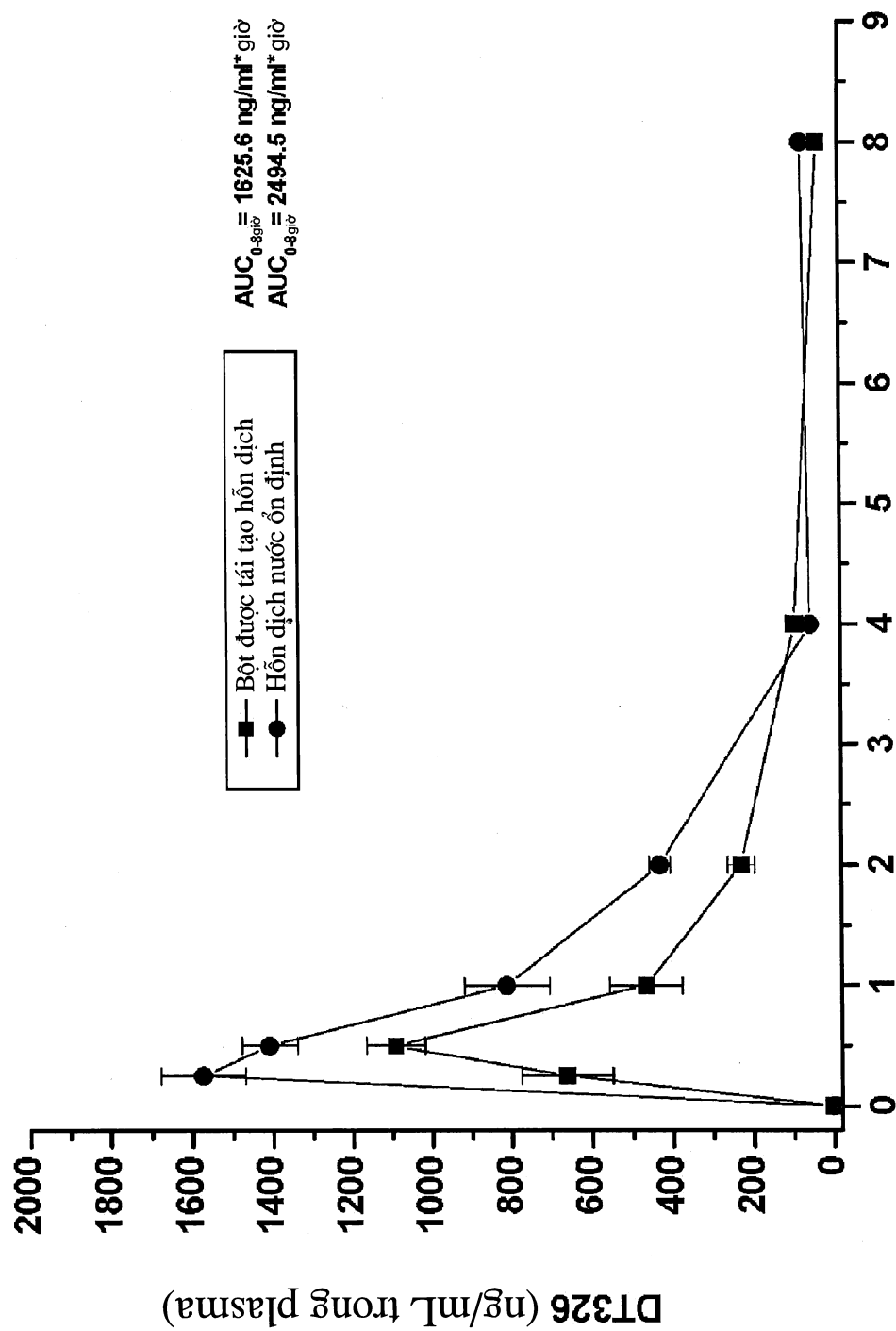
- chất bảo quản: với lượng nằm trong khoảng từ 1g/l đến 6 g/l hỗn dịch; và/hoặc
- chất làm ngọt: với lượng nằm trong khoảng từ 550g/l đến 650 g/l hỗn dịch; và/hoặc
- chất tạo hương vị: với lượng nằm trong khoảng từ 0,8g/l đến 5 g/l hỗn dịch.

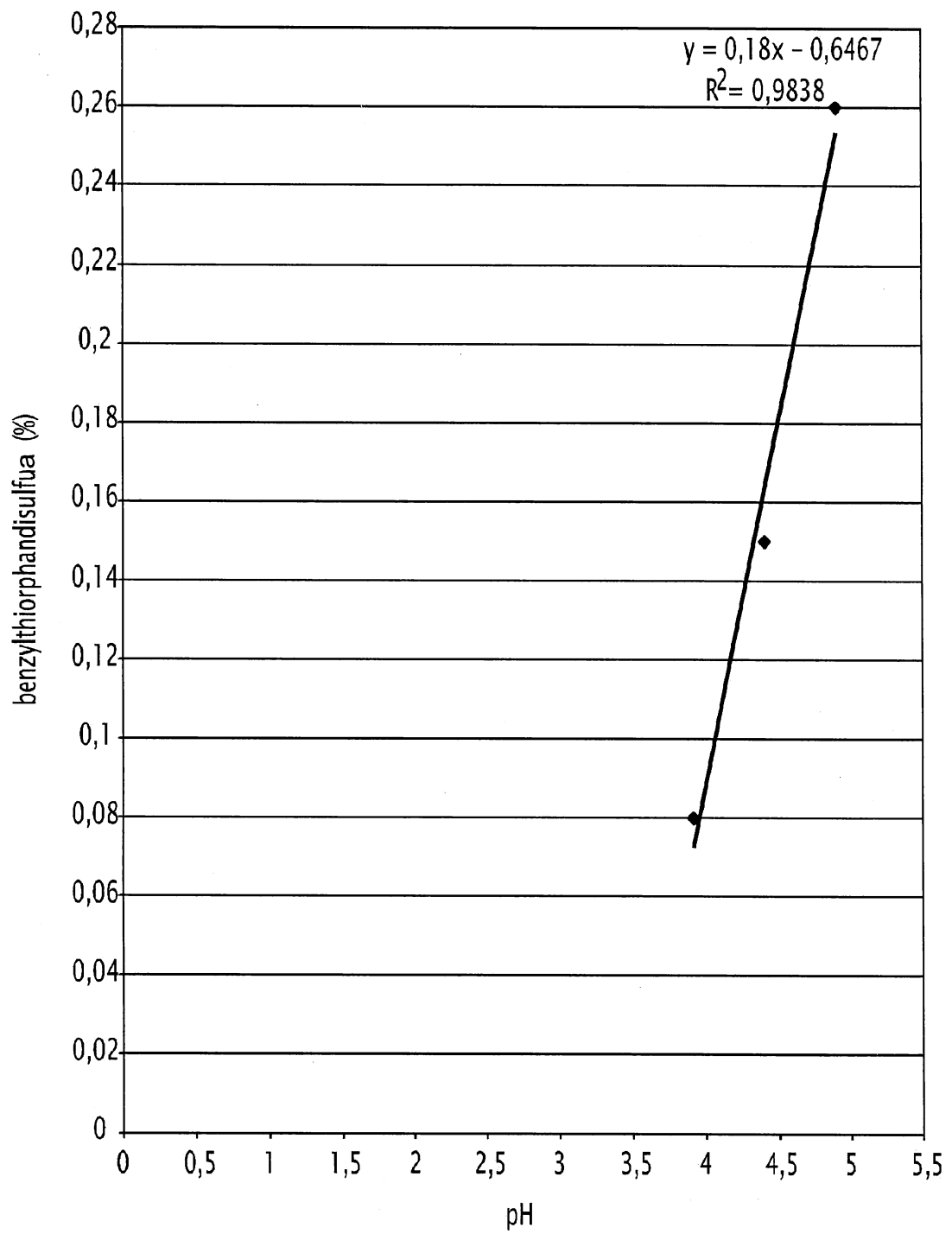
14. Hỗn dịch trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hỗn dịch này còn chứa:

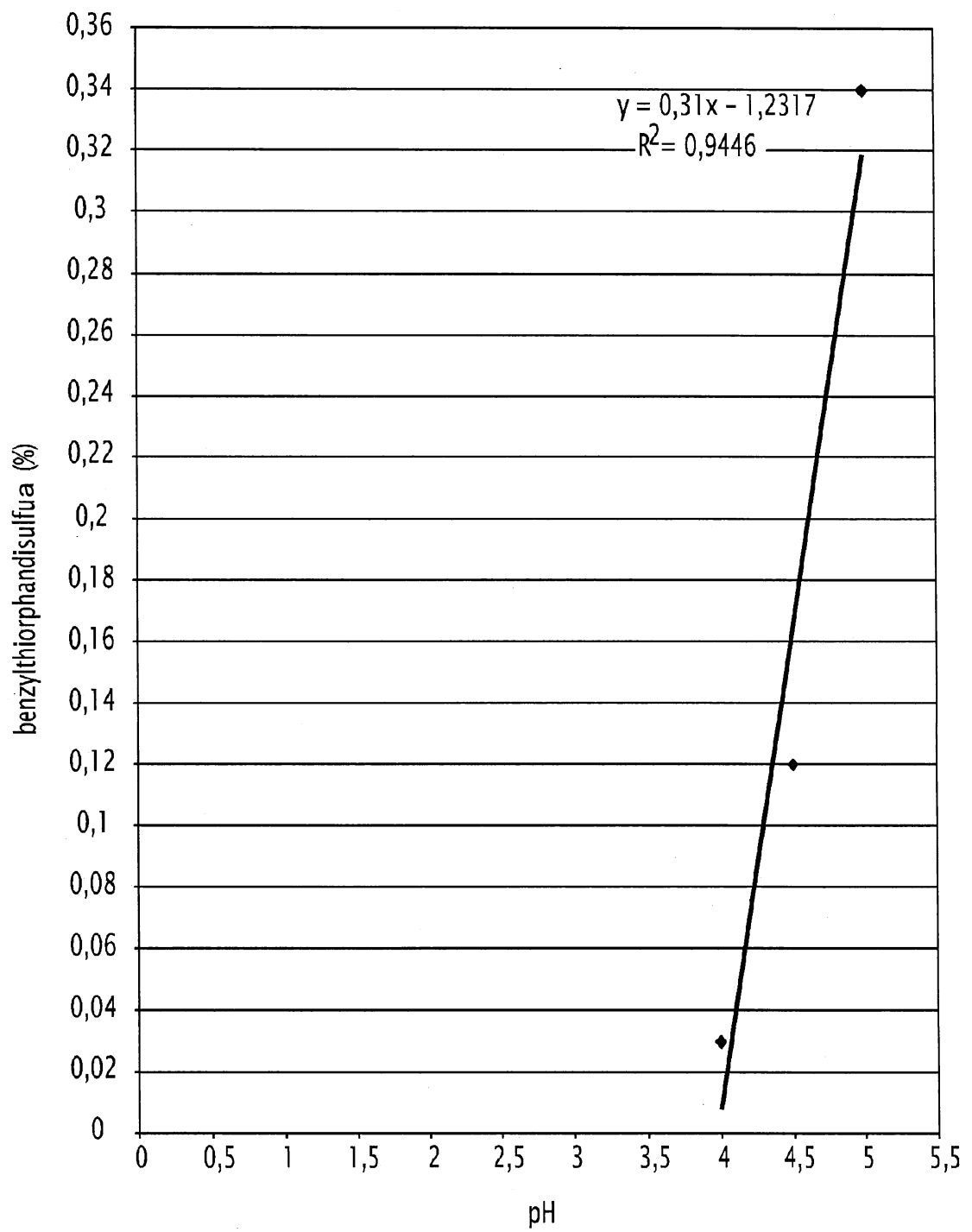
- ondansetron: với lượng nằm trong khoảng từ 0,1g/l đến 0,5 g/l hỗn dịch.

15. Quy trình bào chế hỗn dịch trong nước theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, bao gồm bước bổ sung chất đệm vào hỗn dịch trong nước chứa chất ức chế enkephalinaza để điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 3,5 đến 5.

FIG.1



FIG.2

FIG.3