



(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

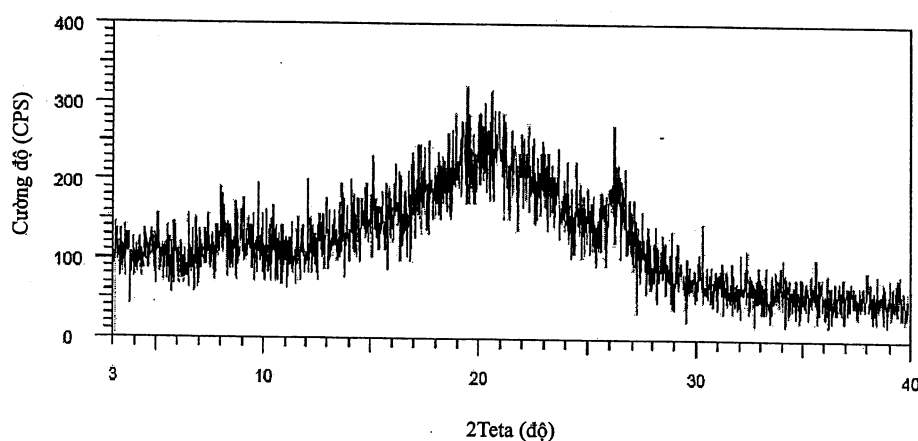
(11) 
1-0020129

(51)⁷ **C07D 405/14, 257/04, A61K 31/4725, (13) B**
A61P 35/00

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2015-02338 | (22) | 12.12.2013 | | |
| (86) | PCT/KR2013/011545 | 12.12.2013 | (87) | WO2014/092489 | 19.06.2014 |
| (30) | 10-2012-0145603 | 13.12.2012 | KR | | |
| (45) | 25.12.2018 | 369 | (43) | 25.08.2015 | 329 |
| (73) | HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)
214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910, Republic of Korea | | | | |
| (72) | KIM, Yong Il (KR), CHOI, Jun Young (KR), CHOI, Young Keun (KR), PARK, Jae Hyun (KR), WOO, Jong Soo (KR) | | | | |
| (74) | Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES) | | | | |
-

(54) **HỆ PHÂN TÁN RẮN CHỨA HOẠT CHẤT LÀ DẪN XUẤT TETRAZOL CÓ MỨC ĐỘ HÒA TAN ĐƯỢC CẢI THIẾN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỆ PHÂN TÁN NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hệ phân tán rắn vô định hình chứa hoạt chất là dẫn xuất tetrazol có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó. Hệ phân tán rắn theo sáng chế chứa polyme tan trong nước hoặc axit sao cho cải thiện được mức độ hòa tan của hoạt chất chứa trong đó, tức là dẫn xuất tetrazol có công thức (I), từ đó cải thiện mức độ hấp thu của nó, và do đó, có thể được sử dụng một cách hiệu quả để làm giảm tính kháng nhiều thuốc (multi-drug resistance - MDR) trong tế bào ung thư.

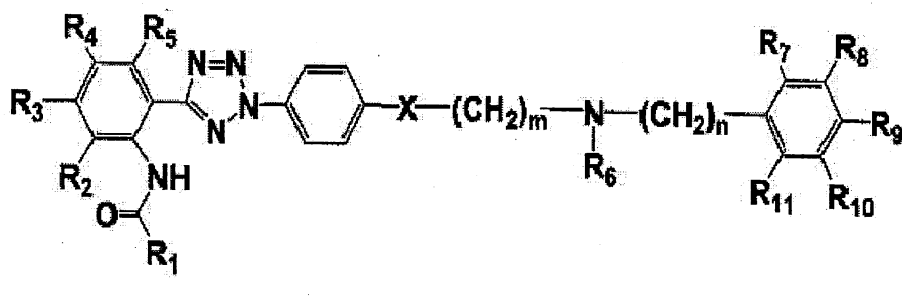


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hệ phân tán rắn chứa hoạt chất là dẫn xuất tetrazol có mức độ hòa tan được cải thiện, đặc biệt là hệ phân tán rắn vô định hình chứa hoạt chất là dẫn xuất tetrazol có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và dược phẩm chứa hệ phân tán này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết dẫn xuất tetrazol có công thức (I) dưới đây và muối được dụng của nó là chất ức chế p-glycoprotein, có hoạt tính ức chế trên tính kháng nhiều thuốc trong tế bào ung thư (xem patent Hàn Quốc số 10-0557093):



trong đó R_1 đến R_{11} , m , n và X là giống như được xác định dưới đây.

Các P-glycoprotein được tìm thấy trong các tế bào nội mô của đường tiêu hóa, v.v., và đã biết là chúng hạn chế sự hấp thu qua đường miệng của một số thuốc. Một số chất chống ung thư chính như paclitaxel, docetaxel và các chất tương tự không thể được hấp thu vào cơ thể chủ yếu là do tác động của P-glycoprotein, nếu chúng được dùng qua đường miệng (Schinkel et al., Cell, 77, 491-502, 1994). Một trong các vấn đề có tính quyết định trong việc trị liệu chống ung thư là sự biểu hiện tính kháng đối với các chất chống ung thư trong tế bào ung thư và, trong số đó, vấn đề có tính quyết định nhất là tính kháng nhiều thuốc (multi-drug resistance - MDR), gây ra bởi sự biểu hiện quá mức của P-glycoprotein. Nói chung, MDR trong các tế bào ung thư tăng khi việc sử dụng chất chống ung thư tăng, và đây là nguyên nhân làm giảm đáng kể tỷ lệ sống

của bệnh nhân ung thư.

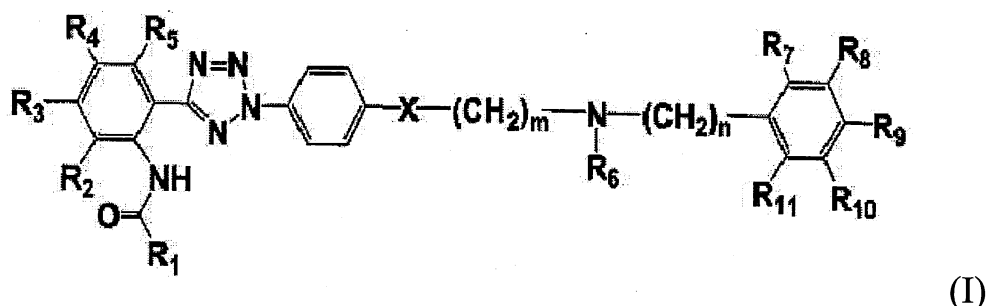
Chất ức chế P-glycoprotein bao gồm dẫn xuất tetrazol có công thức (I) có thể ức chế tác động của P-glycoprotein, từ đó cho phép dùng một số thuốc qua đường miệng và, do đó, được kỳ vọng là sẽ có hiệu quả chống MDR trong tế bào ung thư gây ra bởi sự biểu hiện quá mức của P-glycoprotein.

Tuy nhiên, dẫn xuất tetrazol và muối được dụng của nó có mức độ hòa tan rất thấp, và do đó, khó có thể có mức độ hấp thu *in vivo* tốt. Vì vậy, cần phải cải thiện mức độ hòa tan và mức độ hấp thu *in vivo* của dược chất nêu trên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là cải thiện mức độ hòa tan và mức độ hấp thu *in vivo* của dẫn xuất tetrazol nêu trên và muối được dụng của nó.

Nhằm mục đích đó, sáng chế đề xuất hệ phân tán rắn vô định hình chứa hoạt chất là dẫn xuất tetrazol có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và dược phẩm chứa hệ phân tán này:



trong đó,

R_1 là quinolin, isoquinolin, quinoxalin, pyridin, pyrazin, naphthalen, phenyl, thiophen, furan, 4-oxo-4H-cromen hoặc xinolin, mà không được thế hoặc được thế bởi C_1 - C_5 alkyl, hydroxyl, C_1 - C_5 alkoxy, halogen, triflometyl, nitro hoặc amino;

R_2 đến R_5 và R_8 đến R_{11} độc lập với nhau là H, hydroxyl, halogen, nitro, C_1 - C_5 alkyl hoặc C_1 - C_5 alkoxy; R_6 và R_7 độc lập với nhau là H, hydroxyl, halogen, nitro, C_1 - C_5 alkylen hoặc C_1 - C_5 alkoxy; và R_6 và R_7 có thể được nối với nhau để tạo ra vòng có 4 đến 8 cạnh;

m và n độc lập với nhau là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4; và X là CH_2 , O hoặc S.

Hệ phân tán rắn theo sáng chế chứa polyme tan trong nước và/hoặc axit sao cho cải thiện được mức độ hòa tan của hoạt chất chứa trong nó, tức là dẫn xuất tetrazol có công thức (I), từ đó cải thiện mức độ hấp thu *in vivo* của nó, và do đó, có thể được sử dụng một cách hiệu quả để làm giảm MDR trong tế bào ung thư.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện mức độ hòa tan của HM30181A, dẫn xuất tetrazol có công thức (I), và các hệ phân tán rắn chứa HM30181A và các lượng khác nhau của polyme tan trong nước (các ví dụ 1 đến 6).

Fig.2 là đồ thị thể hiện mức độ hòa tan của các hệ phân tán rắn chứa HM30181A và các loại axit khác nhau (các ví dụ 7 đến 13).

Fig.3 thể hiện phổ nhiễu xạ tia X của HM30181A.

Fig.4 thể hiện phổ nhiễu xạ tia X của hệ phân tán rắn của Ví dụ 8.

Fig.5 là đồ thị thể hiện mức độ hòa tan của viên nén của Ví dụ 14 được bào chế bằng cách sử dụng hệ phân tán rắn theo sáng chế và viên nén của Ví dụ so sánh 1 được bào chế bằng cách trộn các thành phần một cách đơn giản.

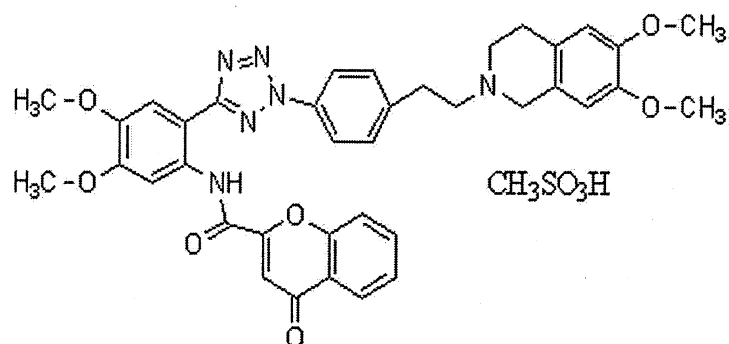
Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, sáng chế này sẽ được mô tả chi tiết.

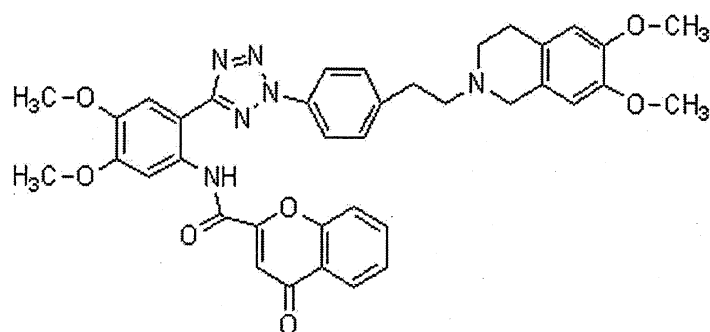
Sáng chế đề xuất hệ phân tán rắn vô định hình chứa hoạt chất là dẫn xuất tetrazol có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

Dẫn xuất tetrazol có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, phương pháp sản xuất nó, và sử dụng nó được bộc lộ trong patent Hàn Quốc số 10-0557093.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, dẫn xuất tetrazol có thể là hợp chất có công thức (II), axit cromon-2-carboxylic [2-(2-{4-[2-(6,7-dimethoxy-3,4-di-hydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-2H-tetrazol-5-yl)-4,5-dimethoxyphenyl]amin mesylat, hoặc hợp chất có công thức (III), axit cromon-2-carboxylic [2-(2-{4-[2-(6,7-dimethoxy-3,4-di-hydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-2H-tetrazol-5-yl)-4,5-dimethoxyphenyl]amin:



(II);



(III).

Hệ phân tán rắn theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách hòa tan dẫn xuất tetrazol có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó trong dung môi, tốt hơn là dung môi hữu cơ, để tạo ra dung dịch hỗn hợp, và sau đó, loại dung môi bằng cách sử dụng phương pháp thông thường, tốt hơn là phương pháp sấy phun.

Ngoài hoạt chất, hệ phân tán rắn theo sáng chế có thể còn chứa polyme tan trong nước sao cho làm tăng mức độ hòa tan của dẫn xuất tetrazol có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

Khi các hệ phân tán rắn được bào chế từ dẫn xuất tetrazol hoặc muối được dụng của nó, polyme tan trong nước có vai trò như chất mang tan trong nước để làm cho hoạt chất trở nên ưa nước, từ đó cải thiện mức độ hòa tan của nó, và nó còn giúp duy trì hệ phân tán rắn này ở trạng thái vô định hình. Ví dụ về các polyme tan trong nước bao gồm hypromelloza, hydroxypropyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon, polyvinyl axetal, dietyl aminoaxetat, polyetylen glycol hoặc hỗn hợp của chúng, nhưng không chỉ giới hạn ở các polyme này. Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, hypromelloza được sử dụng khi hệ phân tán rắn được bào chế từ dẫn xuất tetrazol hoặc muối được dụng của nó.

Polyme tan trong nước có thể được bao gồm với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4 phần khối lượng tính theo 1 phần khối lượng hoạt chất. Khi polyme tan trong nước được sử dụng với lượng bằng 4 phần khối lượng hoặc ít

hơn tính theo 1 phần khối lượng hoạt chất, thì mức độ hòa tan tăng lên; tuy nhiên, khi lượng này vượt quá 4 phần khối lượng, thì xảy ra sự tạo gel của hệ phân tán rắn, từ đó ngăn cản việc giải phóng hoạt chất.

Ngoài hoạt chất, hệ phân tán rắn theo sáng chế có thể còn chứa axit sao cho làm tăng mức độ hòa tan của dẫn xuất tetrazol có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó. Axit này có thể cải thiện mức độ hòa tan của hoạt chất bằng cách tạo ra phức hợp muối, điều chỉnh độ pH của vùng bao quanh thành phần chính, v.v. Ví dụ về axit có thể được sử dụng để bào chế hệ phân tán rắn theo sáng chế bao gồm axit vô cơ như axit phosphoric, axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit axetic, axit boric và các axit tương tự; và các axit hữu cơ như axit xitric, axit malic, axit tartaric, axit lactic, tosilat, axit succinic, axit ascorbic, axit glutamic, axit alginic, axit maleic, axit adipic và các axit tương tự. Mức độ cải thiện mức độ hòa tan có thể thay đổi tùy thuộc vào loại axit được sử dụng. Ví dụ cụ thể về axit dùng trong sáng chế bao gồm axit phosphoric, axit malic, axit xitric và axit tartaric. Axit có thể được bao gồm với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3 phần khối lượng tính theo 1 phần khối lượng hoạt chất.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, hệ phân tán rắn chứa hoạt chất là dẫn xuất tetrazol có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó có thể chứa polyme tan trong nước và axit.

Hệ phân tán rắn theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách hòa tan và phân tán hoạt chất trong dung dịch hỗn hợp chứa metylen clorua, etanol và nước cất. Tỷ lệ của metylen clorua : etanol : nước cất trong dung dịch hỗn hợp tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 0,85 phần khối lượng : nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,4 phần khối lượng : nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,2 phần khối lượng tính theo 1 phần khối lượng của tổng dung dịch hỗn hợp. Theo một phương án thực hiện ưu tiên, tỷ lệ khối lượng của metylen clorua : etanol : nước cất trong dung dịch hỗn hợp bằng 60 ~ 80 : 20 ~ 40 : 2 ~ 10. Theo một phương án thực hiện ưu tiên khác, tỷ lệ khối lượng của metylen clorua : etanol : nước cất trong dung dịch hỗn hợp bằng 65 ~ 75 : 25 ~ 35 : 4 ~ 6. Nếu tỷ lệ của dung dịch hỗn hợp nằm ngoài khoảng này, thì có thể gây ra các vấn đề như tách lớp hoặc các thành phần chính trở nên không tan trong dung dịch.

Hệ phân tán rắn theo sáng chế có kích thước hạt nhỏ, và nhờ đó có diện tích bề mặt tăng. Đường kính hạt trung bình của hệ phân tán rắn theo sáng chế là nhỏ hơn 150 μm , tốt hơn là nhỏ hơn 100 μm , tốt hơn nữa là nhỏ hơn 40 μm .

Dẫn xuất tetrazol theo sáng chế được bổ sung polyme tan trong nước hoặc axit để bào chế hệ phân tán rắn vô định hình, từ đó cải thiện mức độ hòa tan của dẫn xuất tetrazol, và do đó, mức độ hấp thu *in vivo* của dược chất này có thể được cải thiện đáng kể.

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hệ phân tán rắn này. Dược phẩm theo sáng chế có hiệu quả làm giảm MDR trong tế bào ung thư so với dược phẩm thông thường chứa dẫn xuất tetrazol có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó một cách đơn giản.

Ngoài ra, hệ phân tán rắn chứa dẫn xuất tetrazol có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó theo sáng chế có thể làm tăng mức độ hấp thu qua đường miệng của các chất chống ung thư và cải thiện hoạt tính chống ung thư đối với các tế bào ung thư và, do đó, việc dùng phối hợp chất chống ung thư, tốt hơn là, chất chống ung thư có mức độ hấp thu qua đường miệng bị giới hạn do P-glycoprotein, có thể được sử dụng để làm tăng tác dụng trị liệu của nó. Do đó, hệ phân tán rắn theo sáng chế có thể được dùng phối hợp với chất chống ung thư cho các bệnh nhân có tính kháng hóa chất mắc phải để khắc phục MDR và điều trị bệnh ung thư kháng nhiều thuốc.

Các chất chống ung thư thích hợp để trộn với hệ phân tán rắn theo sáng chế không bị giới hạn đặc biệt; tuy nhiên, một số ví dụ bao gồm các chất trên cơ sở taxan như paclitaxel và docetaxel; các chất trên cơ sở alkaloid của cây dừa cạn như vincristin, vinblastin và vinorelbin; các chất trên cơ sở anthracycline như daunomycin và doxorubicin; các chất trên cơ sở camptothecin như topotecan và irinotecan; actinomycin; và etoposide, v.v..

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường, và có thể được bào chế ở dạng chế phẩm dùng qua đường miệng như viên nén, viên tròn, bột, viên nang, xirô, nhũ tương, vi nhũ tương, và các dạng khác, hoặc chế phẩm để tiêm ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, để dùng trong cơ, trong tĩnh mạch, hoặc dưới da. Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa hệ phân tán rắn theo sáng chế, và chất mang và tá dược có thể bất kỳ. Nếu dược phẩm theo sáng chế được bào chế ở dạng chế phẩm dùng qua đường miệng, các ví dụ về chất mang hoặc tá dược bao gồm xenluloza, canxi silicat, tinh bột ngô, lactoza, sucroza, dextroza, canxi phosphat, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, gelatin, talc, chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, chất pha loãng và các chất khác. Ngoài ra, nếu dược phẩm theo sáng chế được

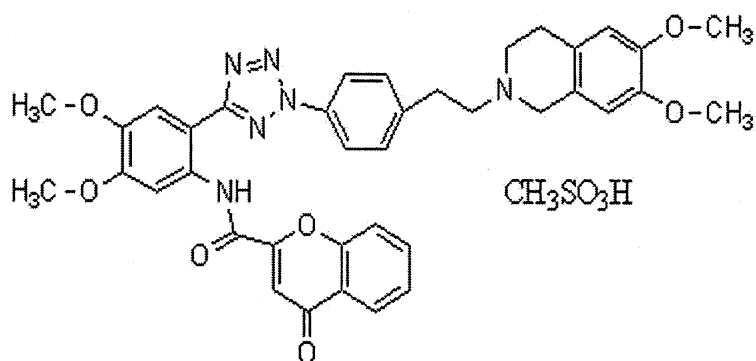
bào chế ở dạng chế phẩm để tiêm, các ví dụ về các chất mang bao gồm nước, nước muối, dung dịch glucoza, dung dịch tương tự glucoza, rượu, glycol, etc (ví dụ, polyetylen glycol 400), dầu, axit béo, este của axit béo, glyxerit hoặc chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, và các chất khác.

Dược phẩm chứa hệ phân tán rắn theo sáng chế có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này và được dùng đơn lẻ trước hoặc sau khi dùng chất chống ung thư, hoặc được dùng cùng với một hoặc nhiều chất chống ung thư. Chế độ dùng có thể được điều chỉnh tùy thuộc vào các yếu tố khác nhau như triệu chứng của bệnh nhân, các đặc tính vật lý của chất chống ung thư, và các yếu tố tương tự.

Hệ phân tán rắn theo sáng chế có thể được dùng thông qua chế độ dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa cùng với chất chống ung thư cho động vật có vú bao gồm người với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg/kg (thể trọng), tính theo dẫn xuất tetrazol hoặc muối được dùng của nó, sao cho làm giảm MDR trong tế bào ung thư.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế được mô tả cụ thể hơn bằng các ví dụ sau, nhưng các ví dụ này được đưa ra chỉ để minh họa, và phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn ở đó. Dưới đây, thuật ngữ 'HM30181A,' được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ hợp chất có công thức (II), axit cromon-2-carboxylic [2-(2-{4-[2-(6,7-dimethoxy-3,4-di-hydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-2H-tetrazol-5-yl)-4,5-dimethoxyphenyl]amin mesylat, là ví dụ của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong patent Hàn Quốc số 10-0557093:



(II).

Ví dụ 1 đến 6: Bào chế hệ phân tán rắn với các lượng khác nhau của polyme tan trong nước

Theo các thành phần được liệt kê trong bảng 1, các hệ phân tán rắn của các ví dụ 1 đến 6 được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn và phân tán hoạt chất là HM30181A; polyme tan trong nước là hypromelloza P-645; và tá dược là silicat, trong dung dịch hỗn hợp chứa metylen clorua (MC), etanol (EtOH) và nước cất (DW), và sau đó sấy phun dung dịch thu được bằng cách sử dụng máy sấy phun mini B-290 (Buchi, Switzerland).

Bảng 1

Thành phần	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6
HM30181A	150	150	150	150	150	150
Hypromelloza P-645	0	75	150	300	450	600
Silicat (SiO ₂)	0	150	150	150	150	150
MC:EtOH:DW (6,5:3,0:0,5, kl/kl)	9000	9000	9000	9000	9000	9000

Ví dụ 7 đến 13: Bào chế hệ phân tán rắn với các loại axit khác nhau

Theo các thành phần được liệt kê trong bảng 2, các hệ phân tán rắn của các ví dụ 7 đến 13 được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn và phân tán hoạt chất là HM30181A; axit là axit phosphoric, axit DL-malic, axit xitric, axit L(+)-tartaric, axit fumaric hoặc axit oxalic; và polyme tan trong nước là hypromelloza P-645, trong dung dịch hỗn hợp chứa MC, EtOH và DW, và sau đó sấy phun dung dịch thu được bằng cách sử dụng máy sấy phun.

Bảng 2

Thành phần	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13
HM30181A	150	150	150	150	150	150	150
Axit phosphoric	100	150	-	-	-	-	-
Axit DL-malic	-	-	300	-	-	-	-
Axit xitric	-	-	-	300	-	-	-
Axit L(+)-tartaric	-	-	-	-	300	-	-
Axit fumaric	-	-	-	-	-	300	-
Axit oxalic	-	-	-	-	-	-	300
Hypromelloza P-645	300	300	300	300	300	300	300
MC:EtOH:DW (6,5:3,0:0,5, kl/kl)	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000

Ví dụ 14: Bào chế viên nén

Theo các thành phần được liệt kê trong bảng 3, hệ phân tán rắn được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn và phân tán hoạt chất là HM30181A; axit là axit phosphoric; và polyme tan trong nước là hypromelloza P-645, trong dung dịch hỗn hợp chứa MC, EtOH và DW, và sau đó sấy phun dung dịch thu được bằng cách sử dụng máy sấy phun.

Tiếp theo, theo các thành phần được liệt kê trong bảng 4, viên nén của ví dụ 14 được bào chế bằng cách trộn hệ phân tán rắn với tá dược là D-manitol; tá dược rã là crospovidon; tá dược là axit silixic khan nhẹ; và tá dược trơn là natri stearyl fumarat, và sau đó dập viên hỗn hợp thu được.

Bảng 3

Thành phần	Lượng (mg/viên)
HM30181A	60
Axit phosphoric	40
Hypromelloza P-645	60

Bảng 4

Thành phần	Lượng (mg/viên)
Hệ phân tán rắn	160
D-manitol (SD200)	325
Crospovidon	50
Axit silixic khan nhẹ	5
Natri stearyl fumarat	10

Ví dụ so sánh 1: Bào chế viên nén

Theo các thành phần được liệt kê trong bảng 5, viên nén của ví dụ so sánh 1 được bào chế bằng cách trộn hoạt chất là HM30181A; chất làm hòa tan có tính axit là axit phosphoric; polyme tan trong nước là hypromelloza P-645; tá dược là D-manitol; tá dược rã là crospovidon; tá dược là axit silixic khan nhẹ; và tá dược trơn là natri stearyl fumarat, và sau đó, dập viên hỗn hợp thu được.

Bảng 5

Thành phần	Lượng (mg/viên)
HM30181A	60

Axit phosphoric	40
Hypromelloza P-645	60
D-manitol (SD200)	325
Crospovidon	50
Axit silixic khan nhẹ	5
Natri stearyl fumarat	10

Ví dụ thử nghiệm 1: Mức độ hòa tan của hoạt chất trong các dung môi khác nhau

Để tìm ra dung môi phù hợp nhất đối với hệ phân tán rắn, bổ sung một lượng dư hoạt chất HM30181A vào dung môi, lắc trong 2 giờ, và sau đó, ly tâm hỗn hợp thu được và phân tích bằng HPLC để đo mức độ hòa tan. Các dung môi được sử dụng để thử nghiệm mức độ hòa tan là MC, metanol, EtOH, hexan, dietyl ete, rượu isopropylic, axeton và DW. Các kết quả được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6

Dung môi	Mức độ hòa tan (ppm)
Metylen clorua	6848,28
Metanol	10177,50
Etanol	382,63
Hexan	0,05
Dietyl ete	0,00
Rượu isopropylic	31,29
Axeton	9,23
Nước cất	0,00

Như được thể hiện trong bảng 6 trên đây, mức độ hòa tan của dẫn xuất tetrazol, HM30181A, là thấp khi nó được hòa tan trong hầu hết các dung môi. Kết quả này chứng tỏ rằng nếu chỉ một loại dung môi được sử dụng trong việc bào chế hệ phân tán rắn, thì sẽ cần một lượng đáng kể dung môi để hòa tan hoạt chất, điều này có thể dẫn đến làm giảm năng suất cũng như tăng chi phí sản xuất.

Trong khi, việc bào chế kết hợp hai dung môi tạo ra mức độ hòa tan tốt trong thử nghiệm mức độ hòa tan nêu trên, tức là MC và EtOH, và thu được đặc tính hòa tan của HM30181A. Metanol, vốn cũng thể hiện mức độ hòa tan tốt, bị

loại trừ trong thử nghiệm này do độc tính của nó. Các kết quả được thể hiện trong bảng 7 dưới đây.

Bảng 7

	HM30181A	Metylen clorua	Etanol	Nước cất	Hình thức dung dịch	Mức độ hòa tan (ppm)
Chế phẩm 1 (mg)	15	450	50	0	Đục	10.260
Chế phẩm 2 (mg)	15	350	150	0	Đục	20.370
Chế phẩm 3 (mg)	15	250	250	0	Đục	4.710
Chế phẩm 4 (mg)	15	450	50	25	Tách lớp dung môi	-
Chế phẩm 5 (mg)	15	350	150	25	Trong	27.850

Như được thể hiện trong bảng nêu trên, xác nhận rằng bằng cách sử dụng dung dịch hỗn hợp chứa MC và EtOH được bổ sung DW là có lợi hơn so với việc sử dụng dung dịch hỗn hợp chỉ chứa MC và EtOH, do việc bổ sung DW làm tăng sự hòa tan hoạt chất trong dung dịch trong. Ngoài ra, có thể kết luận rằng tỷ lệ khối lượng được ưu tiên trong việc bào chế của dung môi được trộn đối với hệ phân tán rắn là MC : EtOH : DW = 70 : 30 : 5.

Ví dụ thử nghiệm 2: Mức độ hòa tan của hệ phân tán rắn tùy thuộc vào polyme tan trong nước

Các hệ phân tán rắn bào chế được trong các ví dụ 1 đến 6 được thử nghiệm về sự hòa tan bằng cách sử dụng các lượng thích hợp của mỗi mẫu tương ứng với 150 mg HM30181A, và sau đó, so sánh mức độ hòa tan.

<Các điều kiện thử nghiệm>

- Môi trường hòa tan: nước cất, 900 ml
- Hệ thử nghiệm: vật chứa mẫu quay, 100 vòng/phút
- Nhiệt độ: 37°C

<Các điều kiện phân tích>

- Cột: cột thép không gỉ (đường kính trong khoảng 4,6 mm và chiều dài bằng 15 cm) được nạp octadexylsilyl silicagel để sắc ký lỏng (đường kính 5 μm)
- Pha động: axetonitril : dung dịch đệm pH 2,5 (56 : 44)
- Nhiệt độ cột: 40°C
- Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút
- Thể tích tiêm: 10 μl

* Dung dịch đệm pH 2,5: 7,0 g natri perclorat (NaClO_4) và 1,7 g kali dihydro phosphat (KH_2PO_4) được hòa tan trong 900 ml nước cất, được bổ sung axit phosphoric để điều chỉnh độ pH đến 2,5, và sau đó, bổ sung nước cất để đạt được tổng thể tích là 1 L.

Mức độ hòa tan của các hệ phân tán rắn bào chế được trong các ví dụ 1 đến 6 được thể hiện trên Fig.1. Như được thể hiện trên Fig.1, bột hệ phân tán rắn, chủ yếu không hòa tan được trong dung môi; tuy nhiên, khi hypromelloza (P-645), tức là polyme tan trong nước, được bổ sung vào dung môi, thì mức độ hòa tan của hệ phân tán rắn được cải thiện. Ngoài ra, quan sát thấy rằng mức độ hòa tan của hệ phân tán rắn có xu hướng tăng khi lượng polyme tan trong nước tăng. Cụ thể là, mức độ hòa tan được tăng lên đến điểm khi lượng polyme tan trong nước gấp bốn lần lượng hoạt chất; tuy nhiên, lượng vượt quá bốn lần lượng hoạt chất gây ra sự tạo gel của hệ phân tán rắn, từ đó ngăn cản việc giải phóng hoạt chất.

Từ các kết quả trên, có thể kết luận rằng lượng polyme tan trong nước phù hợp nhất đối với hệ phân tán rắn theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4 phần khối lượng tính theo 1 phần khối lượng hoạt chất.

Ví dụ thử nghiệm 3: Mức độ hòa tan của hệ phân tán rắn tùy thuộc vào axit

Các hệ phân tán rắn bào chế được trong các ví dụ 7 đến 13 được thử nghiệm hòa tan bằng cách sử dụng các lượng thích hợp của mỗi mẫu tương ứng với 150 mg HM30181A dưới các điều kiện giống như được mô tả trong ví dụ thử nghiệm 2. Các kết quả được thể hiện trên Fig.2.

Như được thể hiện trên Fig.2, trong trường hợp khi các hệ phân tán rắn được bào chế bằng cách sử dụng axit là axit phosphoric (ví dụ 7 và 8) và axit DL-malic (ví dụ 9), thì các hệ phân tán rắn tương ứng với 150 mg HM30181A được hòa tan hoàn toàn trong 900 ml DW, và trạng thái hòa tan được duy trì

trong thời gian hơn 24 giờ, do đó, chứng tỏ các hệ phân tán rắn này có mức độ hòa tan tốt (Fig. 2 chỉ thể hiện tiến trình thời gian lên đến 6 giờ). Ngoài ra, trong trường hợp khi hệ phân tán được bào chế bằng cách sử dụng axit xitric (ví dụ 10) và axit L(+)-tartaric (ví dụ 11), thì các hệ phân tán rắn tương ứng với khoảng 130 mg HM30181A được hòa tan trong 900 ml DW, do đó, chứng tỏ các hệ phân tán rắn này có mức độ hòa tan tốt.

Ví dụ thử nghiệm 4: Phân tích dạng kết tinh của hoạt chất và các hệ phân tán rắn chứa hoạt chất này

Phổ nhiễu xạ tia X của hoạt chất, tức là HM30181A, và hệ phân tán rắn của ví dụ 8 được xác định bằng cách sử dụng M18XHF-SRA (Macsciences Co., LTD, Japan) dưới các điều kiện tia X Cu, 40 kV và 100 mA và tốc độ quét 6°/phút.

Các kết quả về phổ nhiễu xạ tia X của HM30181A và hệ phân tán rắn của ví dụ 8 được thể hiện lần lượt trên các Fig.3 và 4. Như được thể hiện trên Fig.3, hoạt chất, H30181A M, có pic ở góc hai-teta (độ) bằng 4,911, 6,474, 7,948, 9,827, 10,712, 11,522, 12,007, 12,936, 13,498, 14,063, 14,744, 15,282, 15,878, 16,686, 18,66, 19,388, 19,698, 21,065, 23,22, 25,222, 26,485, 26,86 và 28,405. Tuy nhiên, như được thể hiện trên Fig.4, hệ phân tán rắn chứa hoạt chất này trở nên vô định hình thông qua quá trình sấy phun.

Ví dụ thử nghiệm 5: Phân tích kích thước hạt của hệ phân tán rắn

Kích thước hạt trung bình của hệ phân tán rắn của các ví dụ 1 đến 13 được đo bằng nhiễu xạ bằng laze sử dụng HELOS/BR (Sypatec, Germany) có thấu kính R1 dưới điều kiện 4,5 bar (450 kPa).

Các kết quả được thể hiện trong bảng 8 dưới đây.

Bảng 8

	Kích thước hạt trung bình
Ví dụ 1	8 μm
Ví dụ 2	21 μm
Ví dụ 3	18 μm
Ví dụ 4	30 μm
Ví dụ 5	25 μm

Ví dụ 6	33 μm
Ví dụ 7	23 μm
Ví dụ 8	26 μm
Ví dụ 9	31 μm
Ví dụ 10	29 μm
Ví dụ 11	27 μm
Ví dụ 12	23 μm
Ví dụ 13	21 μm

Như được thể hiện trong bảng 8 trên đây, các hệ phân tán rắn của các ví dụ 1 đến 13 có kích thước hạt trung bình bằng 30 μm hoặc nhỏ hơn.

Ví dụ thử nghiệm 6: Phân tích đặc tính hòa tan của viên nén

Viên nén bào chế được trong ví dụ so sánh 1 và ví dụ 14 được thử nghiệm về sự hòa tan và so sánh.

<Các điều kiện thử nghiệm>

- Môi trường hòa tan: nước cất, 900 ml
- Hệ thử nghiệm: cánh khuấy, 100 vòng/phút
- Nhiệt độ: 37°C

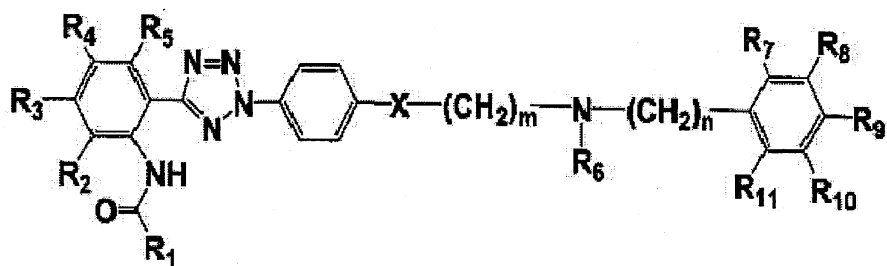
<Các điều kiện phân tích>

Giống như các điều kiện của ví dụ thử nghiệm 2

Các kết quả được thể hiện trên Fig.5. Như được thể hiện trên Fig.5, viên nén của ví dụ 14 bào chế được bằng cách sử dụng hệ phân tán rắn được hòa tan hoàn toàn trong vòng 15 phút; tuy nhiên, viên nén của ví dụ so sánh 1 bào chế được bằng cách trộn các thành phần một cách đơn giản không hòa tan chút nào theo thời gian tiến triển. Kết quả này chứng tỏ rằng mức độ hòa tan của dẫn xuất tetrazol theo sáng chế không thể được cải thiện nếu viên nén được bào chế bằng cách trộn một cách đơn giản dẫn xuất tetrazol với các tá dược: còn mức độ hòa tan có thể được cải thiện bằng cách sử dụng hệ phân tán rắn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hệ phân tán rắn vô định hình, chứa hoạt chất là dẫn xuất tetrazol có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



(I)

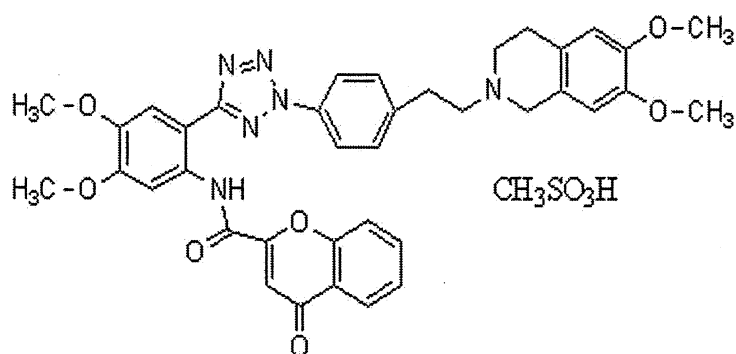
trong đó,

R_1 là quinolin, isoquinolin, quinoxalin, pyridin, pyrazin, naphtalen, phenyl, thiophen, furan, 4-oxo-4H-cromen hoặc xinolin, mà không được thế hoặc được thế bởi C_1 - C_5 alkyl, hydroxyl, C_1 -5alkoxy, halogen, triflometyl, nitro hoặc amino;

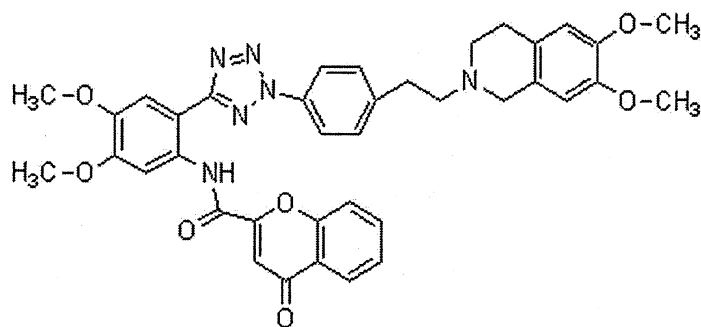
R_2 đến R_5 và R_8 đến R_{11} độc lập với nhau là H, hydroxyl, halogen, nitro, C_1 - C_5 alkyl hoặc C_1 -5alkoxy; R_6 và R_7 độc lập với nhau là H, hydroxyl, halogen, nitro, C_1 -5alkylen hoặc C_1 -5alkoxy; và R_6 và R_7 có thể được nối với nhau để tạo ra vòng có 4 đến 8 cạnh;

m và n độc lập với nhau là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4; và X là CH_2 , O hoặc S.

2. Hệ phân tán rắn vô định hình theo điểm 1, trong đó dẫn xuất tetrazol là hợp chất có công thức (II) hoặc (III):



(II);



(III).

3. Hệ phân tán rắn vô định hình theo điểm 1, trong đó hệ phân tán rắn này còn chứa polyme tan trong nước.
4. Hệ phân tán rắn vô định hình theo điểm 3, trong đó polyme tan trong nước được chọn từ nhóm gồm hypromelloza, hydroxypropyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon, polyvinyl axetal, dietyl aminoaxetat, polyetylen glycol và hỗn hợp của chúng.
5. Hệ phân tán rắn vô định hình theo điểm 3, trong đó polyme tan trong nước có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4 phần khối lượng tính theo 1 phần khối lượng hoạt chất.
6. Hệ phân tán rắn vô định hình theo điểm 1, trong đó hệ phân tán rắn này chứa axit.
7. Hệ phân tán rắn vô định hình theo điểm 6, trong đó axit được chọn từ nhóm gồm axit vô cơ như axit phosphoric, axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit axetic, axit boric; và axit hữu cơ như axit xitric, axit malic, axit tartaric, axit lactic, tosilat, axit succinic, axit ascorbic, axit glutamic, axit alginic, axit maleic, axit adipic.
8. Hệ phân tán rắn vô định hình theo điểm 6, trong đó axit có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3 phần khối lượng tính theo 1 phần khối lượng hoạt chất.
9. Hệ phân tán rắn vô định hình theo điểm 1, trong đó hệ phân tán rắn này được bào chế bằng cách sử dụng dung dịch hỗn hợp chứa metylen clorua, etanol và

nước cất với tỷ lệ giữa metylen clorua : etanol : nước cất = 0,5 đến 0,85 phần khối lượng : 0,1 đến 0,4 phần khối lượng : 0,05 đến 0,2 phần khối lượng.

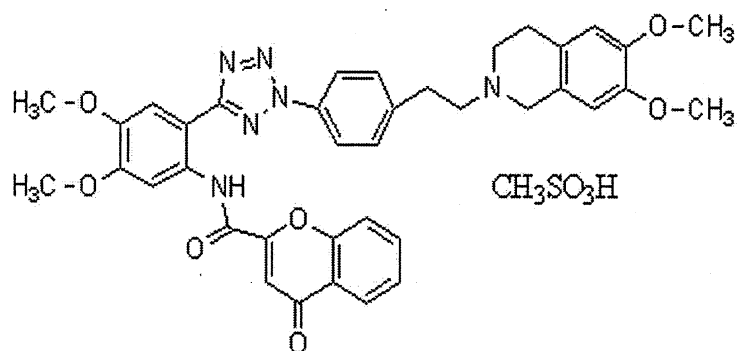
10. Hệ phân tán rắn vô định hình theo điểm 1, trong đó đường kính hạt trung bình của hệ phân tán rắn này nhỏ hơn 150 μm .

11. Dược phẩm chứa hệ phân tán rắn theo điểm 1.

12. Dược phẩm chứa hệ phân tán rắn theo điểm 1 và chất chống ung thư.

13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó chất chống ung thư được chọn từ nhóm gồm paclitaxel, docetaxel, vincristin, vinblastin, vinorelbin, daunomycin, doxorubicin, topotecan, irinotecan, actinomycin và etoposide.

14. Hợp chất có công thức (II) ở dạng đa hình, được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các pic có góc hai-teta khoảng 7,948, 12,936, 14,744, và 26,485 độ:



(II).

15. Hợp chất ở dạng đa hình theo điểm 14, được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bao gồm các pic có góc hai-teta khoảng 4,911, 6,474, 7,948, 9,827, 10,712, 11,522, 12,007, 12,936, 13,498, 14,063, 14,744, 15,282, 15,878, 16,686, 18,66, 19,388, 19,698, 21,065, 23,22, 25,222, 26,485, 26,86 và 28,405 độ.

16. Hợp chất ở dạng đa hình theo điểm 14, được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột gần như tương tự phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột được thể hiện trên Fig. 3.

17. Hệ phân tán rắn chứa hợp chất ở dạng đa hình theo điểm 14.

18. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng đa hình theo điểm 14 và chất mang dược dụng.

1/3

FIG. 1

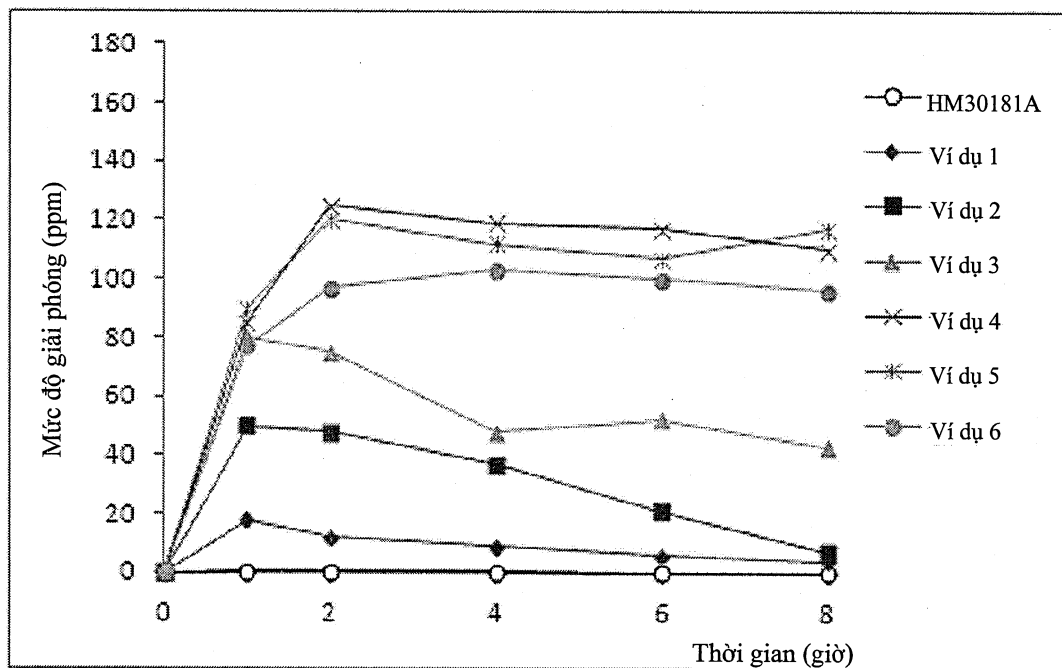
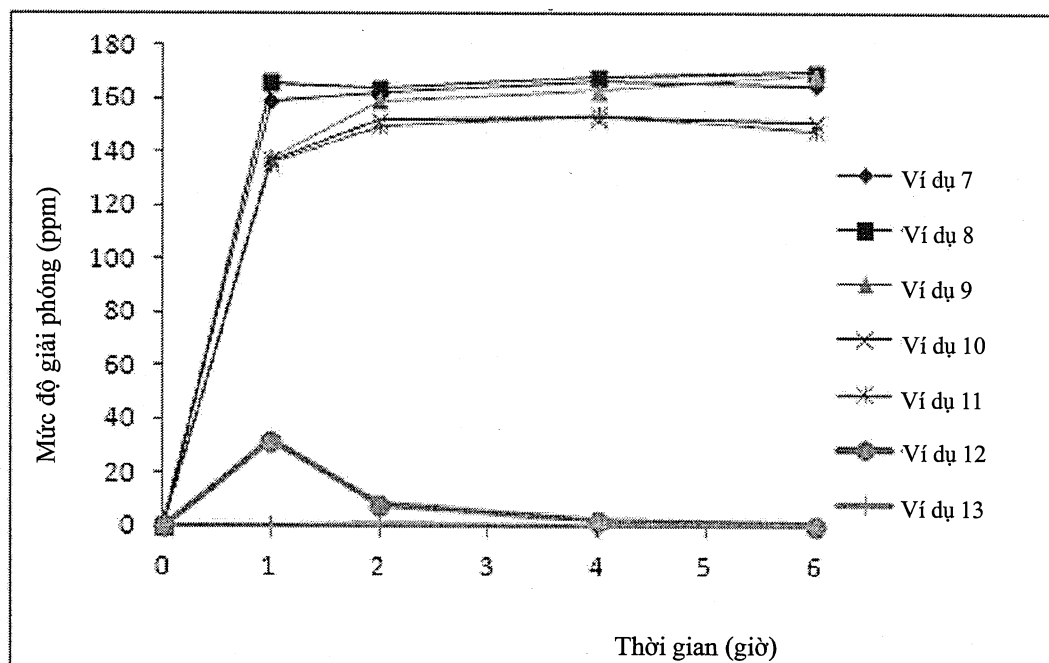


FIG. 2



2/3

FIG. 3

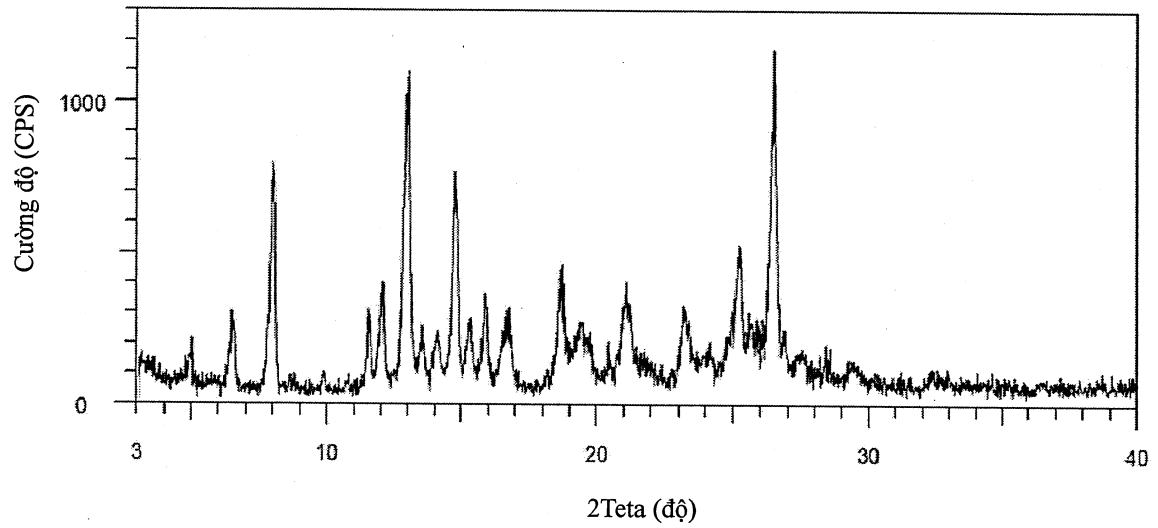


FIG. 4

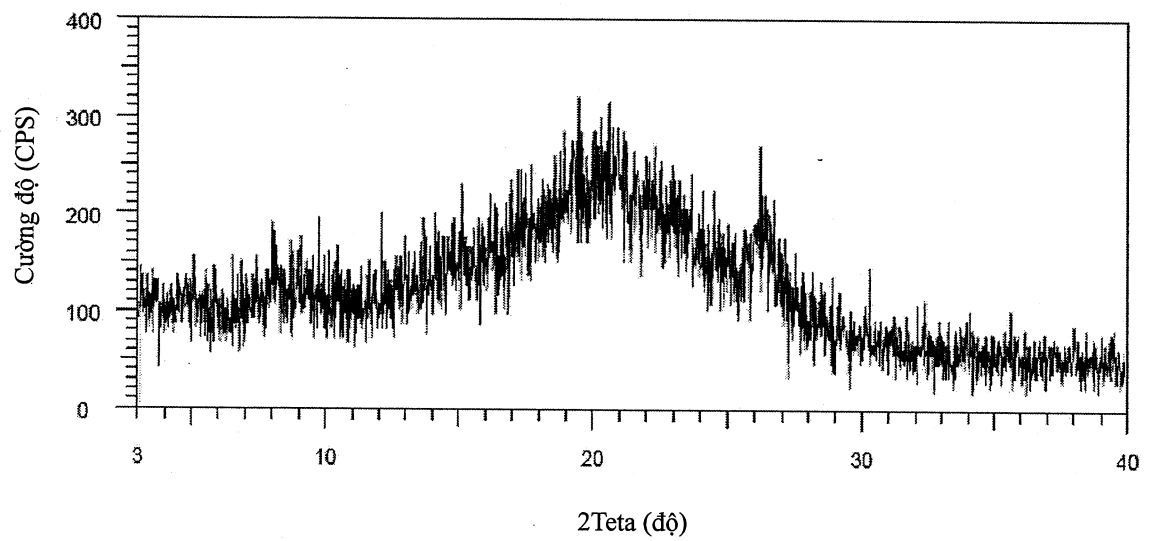


FIG. 5

