



(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)   
**1-0021210**

(51)<sup>7</sup> **A61K 9/14, 9/20, 31/4709, 9/16, 9/24** (13) **B**

---

|      |                                                                                                           |            |            |                 |            |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2015-03177                                                                                              | (22)       | 05.02.2014 |                 |            |
| (86) | PCT/JP2014/053232                                                                                         | 05.02.2014 | (87)       | WO2014/123244A1 | 14.08.2014 |
| (30) | 2013-021475                                                                                               | 06.02.2013 | JP         |                 |            |
| (45) | 25.07.2019                                                                                                | 376        | (43)       | 25.11.2015      | 332        |
| (73) | OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)<br>9, Kanda Tsukasa-machi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan |            |            |                 |            |
| (72) | KAWASAKI, Junichi (JP), NAKAMURA, Atsuya (JP), KAMADA, Naoki (JP)                                         |            |            |                 |            |
| (74) | Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)                                         |            |            |                 |            |

---

(54) **HỆ PHÂN TÁN RẮN CHỨA CILOSTAZOL VÔ ĐỊNH HÌNH**

(57) Sáng chế đề cập đến hệ phân tán rắn chứa cilostazol, và copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L, hệ phân tán rắn này khác biệt ở chỗ cilostazol được duy trì ở trạng thái vô định hình trong đường dạ dày-ruột trong khoảng thời gian nhất định sau khi sử dụng theo đường miệng.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

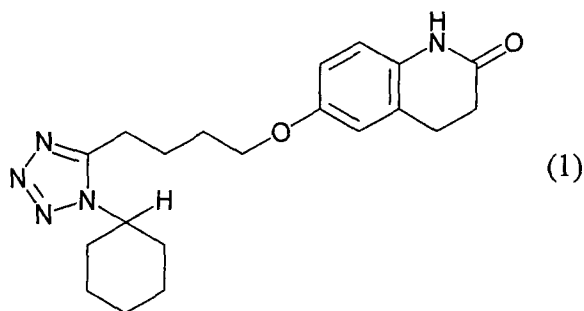
Sáng chế đề cập đến hệ phân tán rắn chứa cilostazol vô định hình. Cụ thể là sáng chế đề cập đến hệ phân tán rắn chứa cilostazol, và copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L; và dược phẩm chứa hệ phân tán rắn này.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến các phương pháp bào chế hệ phân tán rắn, và dược phẩm chứa hệ phân tán rắn này.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cilostazol là 6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl như được thể hiện bằng công thức (1) sau đây, mà cho thấy tác dụng ức chế cao đối với sự kết tụ tiểu cầu cũng như tác dụng ức chế đối với phosphodiesteraza, tác dụng chống loét, tác dụng hạ huyết áp, tác dụng chống viêm, v.v. (tài liệu sáng chế 1) và do đó nó được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng làm thuốc điều trị nhiều triệu chứng thiếu máu cục bộ gây ra bởi sự tắc động mạch mạn tính như loét, đau đốn và cảm thấy lạnh. Và, cilostazol đã được chứng nhận bổ sung là thuốc có chỉ định ngăn ngừa tái phát sau khi điều trị nhồi máu não (ngoại trừ nhồi máu não do bệnh tim).

Các viên nén chứa cilostazol mà được gọi là các viên nén Pletaal<sup>®</sup> OD 50<sup>mg</sup>, các viên nén Pletaal<sup>®</sup> OD 100<sup>mg</sup>, và bột Pletaal<sup>®</sup> 20% (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) đã có bán trên thị trường.



Thông thường, cilostazol được sử dụng theo đường miệng hai lần mỗi ngày đối với người lớn, nhưng chế phẩm phóng thích kéo dài mới chứa cilostazol là được mong muốn phát triển, chế phẩm này có thể được hấp thụ trong đường ruột chậm nhưng trong thời gian dài thậm chí bởi một lần sử dụng, do đối tượng chính dùng thuốc là bệnh nhân già và nó cần thiết được làm giảm sự phát triển của các tác dụng phụ như gây đau đầu. Ngoài ra, được mong muốn rằng chế phẩm mới chứa cilostazol ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn do cilostazol nhạy cảm với thức ăn, ví dụ,  $C_{max}$  và AUC của cilostazol được sử dụng sau bữa ăn lần lượt cao hơn chúng khi sử dụng trước bữa ăn là 2,3 và 1,4 lần.

Với mục đích phát triển chế phẩm phóng thích kéo dài này, đã có nhiều nghiên cứu để cải thiện sự kiểm soát phóng thích và sự hấp thụ của thuốc tan kém, cilostazol trong đường dạ dày-ruột non bên dưới (các tài liệu sáng chế từ 2 đến 5).

Để cải thiện sự hòa tan và sự hấp thụ của thuốc tan kém, thông thường, các phương pháp như micron hóa (sự tạo hạt nano), hòa tan với các chất hoạt động bề mặt và dầu, và phương pháp dùng hệ phân tán rắn cũng được sử dụng.

Phương pháp dùng hệ phân tán rắn được thực hiện bằng cách phân tán thuốc trong tá dược trợ, trong nhiều trường hợp, thuốc tồn tại ở trạng thái vô định hình trong hệ phân tán rắn. Do đó, phương pháp dùng hệ phân tán rắn thường được sử dụng làm phương pháp khởi đầu để tạo ra thuốc vô định hình. Như phương pháp bào chế hệ phân tán rắn, một vài phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp đồng kết tủa, phương pháp sấy phun, phương pháp nóng chảy, và phương pháp ép đùn nóng chảy. Đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật, phương pháp được sử dụng nhiều nhất trong số chúng là phương pháp sấy phun, còn các phương pháp còn lại hiếm khi được sử dụng.

Tài liệu sáng chế 6 bộc lộ rằng hợp chất tan kém được phân tán trong polyme ion không hòa tan trong nước như Eudragit<sup>®</sup> sao cho bột của hợp chất tan kém có thể được giữ ổn định làm chất vô định hình. Và, tài liệu sáng chế 7 bộc lộ

phương pháp bào chế hệ phân tán rắn chứa hợp chất vô định hình bằng cách đồng kết tủa hoặc ép đùn nóng chảy dẫn xuất imidazolidin không tan như HEP với hypromellose axetat succinat (HPMC-AS).

Thông thường, hợp chất ở trạng thái vô định hình không ổn định với nước. Cụ thể là, hợp chất có độ kết tinh cao ở trạng thái vô định hình không ổn định, mà được biết là dễ được kết tinh bởi sự hấp thụ hơi ẩm hoặc bởi được tạo huyền phù với nước. Do đó, đó là thách thức lớn để ngăn chặn sự kết tinh của chế phẩm chứa hợp chất vô định hình này trong cơ thể, trong trường hợp mà chế phẩm là, ví dụ, chế phẩm phóng thích kéo dài mà lưu lại trong đường dạ dày-ruột trong thời gian dài sau khi sử dụng theo đường miệng.

Cilostazol có độ hòa tan cực thấp trong nước, và có độ kết tinh cao, do đó rất khó để bào chế hệ phân tán rắn chứa cilostazol vô định hình ổn định. Mặc dù hệ phân tán rắn chứa cilostazol vô định hình có thể được bào chế thành công thông qua một vài nỗ lực xử lý hoặc công thức, cilostazol sẽ dễ kết tinh khi được tạo huyền phù trong nước. Do đó, rất khó để áp dụng cilostazol vô định hình vào chế phẩm phóng thích kéo dài mà tiếp xúc với nước trong một thời gian dài.

Tài liệu trích dẫn

[Tài liệu sáng chế]

[Tài liệu sáng chế 1] JP 56(1981)-49378 A

[Tài liệu sáng chế 2] JP 2011-520774 A

[Tài liệu sáng chế 3] JP 2001-163769 A

[Tài liệu sáng chế 4] WO 2007/072908

[Tài liệu sáng chế 5] JP 2011-500511 A

[Tài liệu sáng chế 6] JP 2000-095708 A

[Tài liệu sáng chế 7] JP 2010-526848 A

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

[Các vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế]

Mục đích của sáng chế là đề xuất hệ phân tán rắn chứa cilostazol, khác biệt ở chỗ cilostazol có độ hòa tan cực thấp trong nước và độ kết tinh cao được duy trì ở trạng thái vô định hình trong đường dạ dày-ruột trong khoảng thời gian nhất định sau khi sử dụng theo đường miệng.

[Cách thức giải quyết vấn đề]

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu chuyên sâu và nhận ra rằng có thể bào chế hệ phân tán rắn (nguyên liệu ép đùn) chứa cilostazol mà có thể được duy trì ở trạng thái vô định hình ổn định ở dạng huyền phù nước, bằng cách làm nóng chảy hoặc ép đùn nóng chảy hỗn hợp của cilostazol và copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L mà là polyme ruột với tỷ lệ nhất định. Dựa trên các phát hiện mới này, sáng chế đã được hoàn thiện.

Sáng chế đề xuất các dược phẩm và cách sử dụng của nó như được thể hiện trong các mục từ mục [1] đến [10] sau đây.

[1] Hệ phân tán rắn chứa (i) cilostazol và (ii) copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L, trong đó cilostazol được phân tán ở trạng thái vô định hình trong copolyme của axit metacrylic.

[2] Hệ phân tán rắn theo mục [1] mà được bào chế bằng cách làm nóng chảy hoặc ép đùn nóng chảy.

[3] Hệ phân tán rắn theo mục [2] mà được bào chế bằng cách ép đùn nóng chảy.

[4] Hệ phân tán rắn theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục [1] đến [3] trong đó tỷ lệ của (i) cilostazol và (ii) copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L là từ 1 : 0,5 đến 1 : 3 theo trọng lượng.

[5] Hệ phân tán rắn theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục [1] đến [3] trong đó tỷ lệ của (i) cilostazol và (ii) copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L là từ 1 : 1 đến 1 : 3 theo trọng lượng.

[6] Hệ phân tán rắn theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục [1] đến [5] trong đó (ii) copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L là copolyme của axit metacrylic hệ S.

[7] Hệ phân tán rắn theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục [1] đến [5] trong đó (ii) copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L là copolyme của axit metacrylic hệ L.

[8] Dược phẩm chứa hệ phân tán rắn theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục [1] đến [7].

[9] Chế phẩm dùng theo đường miệng chứa dược phẩm theo mục [8].

[10] Phương pháp bào chế hệ phân tán rắn, phương pháp này bao gồm làm nóng chảy hoặc ép đùn nóng chảy (i) cilostazol và (ii) copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L, và sau đó làm lạnh và nghiền sản phẩm sau ép đùn.

[Hiệu quả của sáng chế]

Cilostazol trong hệ phân tán rắn theo sáng chế có thể được duy trì ổn định ở trạng thái vô định hình, và ngay cả khi hệ phân tán rắn được tạo huyền phù trong nước, tất cả hoặc hầu hết cilostazol được bao gồm có thể được duy trì ở trạng thái vô định hình ít nhất trong 24 giờ. Do đó, được mong muốn rằng cilostazol trong hệ phân tán rắn theo sáng chế có thể được duy trì ở trạng thái vô định hình trong đường dạ dày-ruột trong một thời gian dài sau khi sử dụng theo đường miệng.

Ngoài ra, hệ phân tán rắn theo sáng chế có tính chịu axit rất mạnh do nó chứa copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L mà là polyme ruột. Đặc tính này cho phép hệ phân tán rắn không bị hòa tan trong dạ dày, nhưng bị hòa tan tại phần dưới của ruột non mà ở đó có dải pH cao đồng thời rửa giải cilostazol theo cách mà copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L được hòa tan nhanh chóng tại đó. Do

đó, hệ phân tán rắn theo sáng chế được mong muốn tạo ra cilostazol được hòa tan trong phần dưới của đường dạ dày-ruột và cải thiện sự hấp thụ cilostazol.

### Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện kết quả phân tích bằng nhiễu xạ bột tia X mà độ ổn định trong huyền phù nước của hệ phân tán rắn được bào chế bằng cách ép đùn nóng chảy cilostazol và copolyme của axit metacrylic hệ S (Eudragit® S 100) được đánh giá. Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X trên cùng thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của cilostazol tinh thể được nghiền bằng dòng phun, biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thứ hai từ trên xuống thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của copolyme của axit metacrylic hệ S (Eudragit® S 100), biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thứ ba từ trên xuống thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của hệ phân tán rắn (<150  $\mu\text{m}$ ) được bào chế trong ví dụ 3 trong đó tỷ lệ của cilostazol và copolyme của axit metacrylic hệ S là 1 : 2, biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thứ tư từ trên xuống thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của hệ phân tán rắn (<150  $\mu\text{m}$ ) trong ví dụ 3 mà được lưu trữ ở dạng huyền phù nước ở nhiệt độ 37°C trong 1 giờ sau khi bào chế huyền phù, biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thứ năm từ trên xuống thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của hệ phân tán rắn (<150  $\mu\text{m}$ ) trong ví dụ 3 mà được lưu trữ ở dạng huyền phù nước ở nhiệt độ 37°C trong 5 giờ sau khi bào chế huyền phù, và biểu đồ nhiễu xạ bột tia X dưới cùng thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của hệ phân tán rắn (<150  $\mu\text{m}$ ) trong ví dụ 3 mà được lưu trữ ở dạng huyền phù nước ở nhiệt độ 37°C trong 24 giờ sau khi bào chế huyền phù.

Fig.2 thể hiện kết quả phân tích bằng nhiễu xạ bột tia X mà độ ổn định trong huyền phù nước của hệ phân tán rắn được bào chế bằng cách ép đùn nóng chảy cilostazol và copolyme của axit metacrylic hệ L (Eudragit® L 100) được đánh giá. Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X trên cùng thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của cilostazol tinh thể được nghiền bằng dòng phun, biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thứ hai từ trên xuống thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của copolyme của axit

metacrylic hệ L (Eudragit® L 100), biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thứ ba từ trên xuống thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của hệ phân tán rắn ( $<150\ \mu\text{m}$ ) được bào chế trong ví dụ 5 trong đó tỷ lệ của cilostazol và copolyme của axit metacrylic hệ L là 1 : 2, biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thứ tư từ trên xuống thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của hệ phân tán rắn ( $<150\ \mu\text{m}$ ) trong ví dụ 5 mà được lưu trữ ở dạng huyền phù nước ở nhiệt độ  $37^\circ\text{C}$  trong 1 giờ sau khi bào chế huyền phù, biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thứ năm từ trên xuống thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của hệ phân tán rắn ( $<150\ \mu\text{m}$ ) trong ví dụ 5 mà được lưu trữ ở dạng huyền phù nước ở nhiệt độ  $37^\circ\text{C}$  trong 5 giờ sau khi bào chế huyền phù, và biểu đồ nhiễu xạ bột tia X dưới cùng thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của hệ phân tán rắn ( $<150\ \mu\text{m}$ ) trong ví dụ 5 mà được lưu trữ ở dạng huyền phù nước ở nhiệt độ  $37^\circ\text{C}$  trong 24 giờ sau khi bào chế huyền phù.

Fig.3 thể hiện kết quả phân tích bằng nhiễu xạ bột tia X mà độ ổn định trong huyền phù nước của hệ phân tán rắn được bào chế bằng cách ép đùn nóng chảy cilostazol và hydroxypropyl methylxeluloza axetat succinat (Shin-Etsu AQOAT, AS-HF) được đánh giá. Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X trên cùng thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của cilostazol tinh thể được nghiền bằng dòng phun, biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thứ hai từ trên xuống thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của hydroxypropyl methylxeluloza axetat succinat (Shin-Etsu AQOAT, AS-HF), biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thứ ba từ trên xuống thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của hệ phân tán rắn ( $<150\ \mu\text{m}$ ) được bào chế trong ví dụ so sánh 3 trong đó tỷ lệ của cilostazol và hydroxypropyl methylxeluloza axetat succinat (Shin-Etsu AQOAT, AS-HF) là 1 : 2, biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thứ tư từ trên xuống thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của hệ phân tán rắn ( $<150\ \mu\text{m}$ ) trong ví dụ so sánh 3 mà được lưu trữ ở dạng huyền phù nước ở nhiệt độ  $37^\circ\text{C}$  trong 1 giờ sau khi bào chế huyền phù, biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thứ năm từ trên xuống thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của hệ phân tán rắn ( $<150\ \mu\text{m}$ ) trong ví dụ so sánh 3 mà

được lưu trữ ở dạng huyền phù nước ở nhiệt độ 37°C trong 5 giờ sau khi bào chế huyền phù, và biểu đồ nhiễu xạ bột tia X dưới cùng thể hiện kết quả nhiễu xạ bột tia X của hệ phân tán rắn (<150 µm) trong ví dụ so sánh 3 mà được lưu trữ ở dạng huyền phù nước ở nhiệt độ 37°C trong 24 giờ sau khi bào chế huyền phù.

Fig.4 thể hiện các biểu đồ hòa tan trong hệ phân tán rắn (<150 µm) trong ví dụ 3 dưới một số điều kiện về độ pH.

Fig.5 thể hiện các biểu đồ hòa tan trong mỗi hệ phân tán rắn (<150 µm) trong các ví dụ 1, 2 và 3, và cilostazol tinh thể được nghiền bằng dòng phun trong đệm McIlvaine (độ pH 7,4).

Fig.6 thể hiện các biểu đồ hòa tan trong các hệ phân tán rắn (<150 µm và từ 250 đến 500 µm) trong ví dụ 3, và cilostazol tinh thể được nghiền bằng dòng phun trong đệm McIlvaine (độ pH 7,4).

Fig.7 là biểu đồ thể hiện biên dạng nồng độ huyết tương của cilostazol khi mỗi hệ phân tán rắn trong các ví dụ 2 và 3, và ví dụ so sánh 3, và viên nén Pletaal® được sử dụng cho lợn nhỏ (minipig).

Fig.8 là biểu đồ thể hiện biên dạng nồng độ huyết thanh của cilostazol khi viên nén của chế phẩm trong ví dụ 6 và viên nén Pletaal® được sử dụng cho chó.

Fig.9 thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan các viên nén của chế phẩm trong các ví dụ 6, 7 và 8, và viên nén Pletaal® trong đệm phosphat (độ pH 6,8) chứa cetyltrimethylamoni bromua.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Cilostazol có thể được bào chế, ví dụ, bởi phương pháp được bộc lộ trong JP-56-49378 A.

Do copolyme của axit metacrylic hệ S và copolyme của axit metacrylic hệ L được sử dụng trong bản mô tả này, ví dụ, Eudragit® S 100 và Eudragit® L 100 được cung cấp bởi EVONIK Industries lần lượt đã được biết đến rộng rãi, cả hai copolyme này có cấu trúc polyme anion chứa axit metacrylic và methyl metacrylat.

Copolymer của axit metacrylic hệ S chứa axit và este theo tỷ lệ khoảng 1 : 2, và copolymer của axit metacrylic hệ L chứa axit và este theo tỷ lệ khoảng 1 : 1. Trọng lượng phân tử trung bình của cả hai copolymer là khoảng 123000. Copolymer của axit metacrylic hệ S có đặc tính hòa tan được ở độ pH khoảng bằng 7 hoặc lớn hơn, và copolymer của axit metacrylic hệ L có đặc tính hòa tan được ở độ pH khoảng bằng 6 hoặc lớn hơn. Mặc dù các đặc tính phụ thuộc vào độ pH, cả hai copolymer được biết như tác nhân phủ trong ruột.

Thuật ngữ "copolymer của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolymer của axit metacrylic hệ L" theo sáng chế có nghĩa là cả hai copolymer này có thể được bao gồm hoặc một trong số chúng có thể được bao gồm. Và, cả hai thành phần này có thể được bao gồm theo tỷ lệ bất kỳ do cả hai thành phần có thể tạo ra đặc tính theo sáng chế.

Liên quan đến hệ phân tán rắn của sáng chế, tỷ lệ trọng lượng của (i) cilostazol, và (ii) copolymer của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolymer của axit metacrylic hệ L không bị giới hạn miễn là tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 1 : 0,1 đến khoảng 1 : 10, nhưng thông thường là khoảng lớn hơn hoặc bằng 1 : 0,5, tốt hơn là khoảng lớn hơn hoặc bằng 1 : 1, tốt hơn nữa là khoảng 1 : 1 đến khoảng 1 : 5, tốt hơn nữa là khoảng 1 : 1 đến khoảng 1 : 3, và tốt nhất là khoảng 1 : 2.

Phương pháp bào chế hệ phân tán rắn theo sáng chế bao gồm làm nóng chảy và ép đùn nóng chảy. Cụ thể là, các phương pháp này được khác biệt hóa bằng cách trộn đều thuốc, polyme và các tá dược tùy chọn; làm chảy hỗn hợp bằng cách gia nhiệt; và sau đó làm lạnh nó. Trong các phương pháp này, phương pháp thông thường và thiết bị như máy trộn và máy nhào được trang bị với nguồn nhiệt có thể được sử dụng.

Trong việc làm nóng chảy hoặc ép đùn nóng chảy, máy ép đùn được trang bị với trục vít trong ống (ống trụ) (ví dụ, máy ép đùn trục vít đơn, máy ép đùn trục vít đôi, v.v.) có thể được sử dụng. Trong số các máy ép đùn này, máy ép đùn

trục vít đôi gần đây trở thành xu hướng chính.

Máy ép đùn bao gồm năm bộ phận chính, *tức là*, phễu (cơ cấu đầu vào), động cơ (điều khiển sự quay của trục vít), trục vít (nguồn chính để nghiền nguyên liệu và di chuyển nó), ống (chứa trục vít và kiểm soát nhiệt độ), và khuôn (đầu ra) (kiểm soát hình dạng và kích cỡ của nguyên liệu ép đùn).

Tại đây, thuốc, polyme, và các tá dược tùy chọn được cho vào máy qua phễu, trong đó nhiệt độ làm nóng chảy được duy trì thích hợp, và sau đó hỗn hợp rắn được làm chảy bằng cách quay trục vít để được nhào đều. Hoặc, có thể trộn sơ bộ các thành phần trước khi đưa chúng vào máy một cách thích hợp.

Polyme được sử dụng trong ép đùn nóng chảy không bị giới hạn miễn là nó là hợp chất polyme tự nhiên hoặc nhân tạo được sử dụng thông thường làm nguyên liệu dùng cho dược phẩm và ngoài ra chức năng của polyme không biến mất khi ra khỏi khuôn trong máy ép đùn trục vít đôi, polyme này gồm polyme phụ thuộc độ pH, polyme không phụ thuộc độ pH, và polyme hòa tan trong nước. Theo sáng chế, copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L được sử dụng làm polyme này.

Trong ép đùn nóng chảy, các tá dược khác ngoài polyme nêu trên có thể cũng được sử dụng trong bản mô tả này. Các tá dược này không bị giới hạn miễn là chúng là các chất được sử dụng thông thường làm nguyên liệu dùng cho dược phẩm và ngoài ra chúng không phá hủy chức năng của hệ phân tán rắn theo sáng chế.

Điều kiện thiết đặt trong quá trình theo sáng chế như áp suất, nhiệt độ, tốc độ của bột nguyên liệu cấp vào, đường kính của khuôn, hình dạng của trục vít, và tốc độ quay của trục vít phụ thuộc vào các loại thuốc sử dụng, polyme và máy ép đùn. Điều này là quan trọng để kết hợp mỗi điều kiện thích hợp để giữ nhiệt độ của quá trình dưới các nhiệt độ phân hủy của thuốc và polyme, và cần thiết thay đổi mỗi điều kiện để thu được đặc tính của sản phẩm mong muốn.

Trong phương pháp nóng chảy hoặc phương pháp ép đùn nóng chảy, thông thường cần thiết gia nhiệt để tạo ra nhiệt độ của quá trình trên nhiệt độ chuyển pha thủy tinh của thuốc và polyme. Mặt khác, xét về độ ổn định của thuốc, polyme và các tá dược để phân hủy hoặc làm biến tính, nhiệt độ gia nhiệt cần được thiết đặt thích hợp, thông thường là thấp hơn hoặc bằng 200°C, tốt hơn là khoảng thấp hơn hoặc bằng 180°C được lựa chọn.

Polyme rất được ưu tiên theo sáng chế gồm copolyme của axit metacrylic hệ S (Eudragit® S 100) và copolyme của axit metacrylic hệ L (Eudragit® L 100), mà các nhiệt độ chuyển pha thủy tinh chúng là rất cao, lần lượt là khoảng 160°C và khoảng 150°C. Để ép đùn nóng chảy các polyme này, cần phải gia nhiệt chúng trên các nhiệt độ chuyển pha thủy tinh của chúng, nhưng các nhiệt độ cao này có thể làm các polyme tự phân hủy. Các tác giả nghiên cứu thực tế sự bào chế các sản phẩm ép đùn nóng chảy sử dụng copolyme của axit metacrylic hệ S và copolyme của axit metacrylic hệ L, nhưng khó khăn trong việc ép đùn copolyme của axit metacrylic hệ S hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L riêng lẻ. Do đó, được xác nhận rằng copolyme của axit metacrylic hệ S và copolyme của axit metacrylic hệ L hoàn toàn không phù hợp để ép đùn bằng cách làm nóng chảy. Do đó, nhiều tài liệu trước đề xuất khả năng sử dụng copolyme của axit metacrylic hệ S và copolyme của axit metacrylic hệ L trong ép đùn nóng chảy (làm nóng chảy và ép đùn), nhưng chưa có bất kỳ ví dụ thành công thực tế nào về sự bào chế này trước đây.

Điểm nóng chảy của cilostazol chứa trong hệ phân tán rắn theo sáng chế là từ 160°C đến 180°C. Để tạo ra cilostazol có độ kết tinh cao ở trạng thái vô định hình, cần phải tạo ra cilostazol được làm nóng chảy hoàn toàn.

Các tác giả sáng chế đã nhận ra rằng có thể bào chế ổn định hệ phân tán rắn chứa cilostazol vô định hình bằng cách ép đùn nóng chảy cilostazol cùng với copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L mà

khó khăn khi được ép đùn riêng lẻ, mà không làm phân hủy các polyme. Các tác giả sáng chế cũng đã nhận ra rằng tất cả hoặc hầu hết cilostazol trong hệ phân tán rắn được bào chế có thể được duy trì ở trạng thái vô định hình ít nhất trong 24 giờ ngay cả khi hệ phân tán rắn được tạo huyền phù trong nước.

Tốt hơn là, hệ phân tán rắn của sáng chế được bào chế như sau đây:

Đầu tiên, cilostazol và copolyme của axit metacrylic hệ S (Eudragit® S 100) và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L (Eudragit® L 100) được trộn lẫn.

Bột được trộn lẫn được cho vào máy ép đùn trục vít đôi với tốc độ cấp không đổi là từ 10 đến 200 g/phút, và sau đó nó được xử lý trong máy với tốc độ trục vít là từ 50 đến 300 vòng/phút, và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 300°C.

Khi hệ phân tán rắn được bào chế như trong bản mô tả này được nghiền bằng máy nghiền bột thích hợp, có thể bào chế dễ dàng hạt của hệ phân tán rắn với kích thước hạt mong muốn bất kỳ. Hạt này có thể được sử dụng trực tiếp làm bột, hạt nhỏ mịn, hoặc để bào chế hạt nhỏ; hoặc xa hơn là hệ phân tán rắn của sáng chế (hoặc hạt của hệ phân tán rắn) có thể cũng được xử lý, bổ sung tùy ý thành phần để bào chế được phẩm (tá dược), cho được phẩm chứa hệ phân tán rắn. Thành phần để bào chế được phẩm được bổ sung gồm, ví dụ, các tá dược, các tác nhân phân hủy, các chất kết dính, chất lỏng hóa, các chất làm trơn, các chất bảo quản, chất ổn định, các chất đẳng trương, các chất hòa tan hóa, các chất làm ngọt, các chất tạo hương vị, các chất bảo quản, các chất gây phân tán, và các chất điều chỉnh độ pH. Tá dược chứa trong hệ phân tán rắn cũng bao gồm các chất này.

Chế phẩm dùng theo đường miệng của sáng chế gồm, ví dụ, chế phẩm dạng rắn như viên nén, viên nang, bột, và hạt nhỏ.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ, các ví dụ so sánh, các ví dụ phối

chế và các thử nghiệm sau đây, nhưng không được hiểu là sáng chế chỉ giới hạn ở đó, và có thể thay đổi mỗi điều kiện trừ khi sự thay đổi này vượt ra ngoài phạm vi của sáng chế.

(Sự bào chế hệ phân tán rắn bằng cách ép đùn nóng chảy)

Ví dụ 1. Hệ phân tán rắn (copolyme của axit metacrylic hệ S, 0,5 phần)

500 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) và 250 g copolyme của axit metacrylic hệ S (tên thương mại: Eudragit® S 100, Evonik Japan Co., Ltd.) được trộn lẫn trong túi polyetylen trong một vài phút.

Bột được trộn lẫn được tạo hình bằng máy ép đùn trục vít đôi (KEX-25, KURIMOTO, LTD.) có các khuôn mà có cỡ là 2 mmΦ, trong đó ống nhiệt độ trong phần nhào trộn của nó được thiết đặt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 180°C và tốc độ ép đùn được thiết đặt nằm trong khoảng từ 100 đến 150 vòng/phút, để tạo ra nguyên liệu ép đùn dạng thanh (hệ phân tán rắn).

Nguyên liệu ép đùn được làm lạnh ở nhiệt độ phòng, được micron hóa bằng máy nghiền bột (kiểu Power Mill P-3S, Dalton Co., Ltd.) và máy nghiền bột khác (Fine Impact Mill 100 UPZ, Hosokawa Micron Corporation) và sau đó được sàng để tạo ra hệ phân tán rắn có sự phân bố cỡ hạt xác định.

Ví dụ 2. Hệ phân tán rắn (copolyme của axit metacrylic hệ S, 1 phần)

500 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) và 500 g copolyme của axit metacrylic hệ S (tên thương mại: Eudragit® S 100, Evonik Japan Co., Ltd.) được trộn lẫn trong túi polyetylen trong một vài phút.

Bột được trộn lẫn được tạo hình bằng máy ép đùn trục vít đôi (KEX-25, KURIMOTO, LTD.) có các khuôn mà có cỡ là 2 mmΦ, trong đó ống nhiệt độ trong phần nhào trộn của nó được thiết đặt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 180°C và tốc độ ép đùn được thiết đặt nằm trong khoảng từ 100 đến 150

vòng/phút, để tạo ra nguyên liệu ép đùn dạng thanh (hệ phân tán rắn).

Nguyên liệu ép đùn được làm lạnh ở nhiệt độ phòng, được micron hóa bằng máy nghiền bột (kiểu Power Mill P-3S, Dalton Co., Ltd.) và máy nghiền bột khác (Fine Impact Mill 100 UPZ, Hosokawa Micron Corporation) và sau đó được sàng để tạo ra hệ phân tán rắn có sự phân bố cỡ hạt xác định.

Ví dụ 3. Hệ phân tán rắn (copolyme của axit metacrylic hệ S, 2 phần)

500 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) và 1000 g copolyme của axit metacrylic hệ S (tên thương mại: Eudragit® S 100, Evonik Japan Co., Ltd.) được trộn lẫn trong túi polyetylen trong một vài phút.

Bột được trộn lẫn được tạo hình bằng máy ép đùn trục vít đôi (KEX-25, KURIMOTO, LTD.) có các khuôn mà có cỡ là 2 mmΦ, trong đó ống nhiệt độ trong phần nhào trộn của nó được thiết đặt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 180°C và tốc độ ép đùn được thiết đặt nằm trong khoảng từ 100 đến 150 vòng/phút, để tạo ra nguyên liệu ép đùn dạng thanh (hệ phân tán rắn).

Nguyên liệu ép đùn được làm lạnh ở nhiệt độ phòng, được micron hóa bằng máy nghiền bột (kiểu Power Mill P-3S, Dalton Co., Ltd.) và máy nghiền bột khác (Fine Impact Mill 100 UPZ, Hosokawa Micron Corporation) và sau đó được sàng để tạo ra hệ phân tán rắn có sự phân bố cỡ hạt xác định.

Ví dụ 4. Hệ phân tán rắn (copolyme của axit metacrylic hệ S, 3 phần)

500 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) và 1500 g copolyme của axit metacrylic hệ S (tên thương mại: Eudragit® S 100, Evonik Japan Co., Ltd.) được trộn lẫn trong túi polyetylen trong một vài phút.

Bột được trộn lẫn được tạo hình bằng máy ép đùn trục vít đôi (KEX-25, KURIMOTO, LTD.) có các khuôn mà có cỡ là 2 mmΦ, trong đó ống nhiệt độ trong phần nhào trộn của nó được thiết đặt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C

đến 200°C và tốc độ ép đùn được thiết đặt nằm trong khoảng từ 100 đến 150 vòng/phút, để tạo ra nguyên liệu ép đùn dạng thanh (hệ phân tán rắn).

Nguyên liệu ép đùn được làm lạnh ở nhiệt độ phòng, được micron hóa bằng máy nghiền bột (kiểu Power Mill P-3S, Dalton Co., Ltd.) và máy nghiền bột khác (Fine Impact Mill 100 UPZ, Hosokawa Micron Corporation) và sau đó được sàng để tạo ra hệ phân tán rắn có sự phân bố cỡ hạt xác định.

Ví dụ 5. Hệ phân tán rắn (copolyme của axit metacrylic hệ L, 2 phần)

500 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) và 1000 g copolyme của axit metacrylic hệ L (tên thương mại: Eudragit® L 100, Evonik Japan Co., Ltd.) được trộn lẫn trong túi polyetylen trong một vài phút.

Bột được trộn lẫn được tạo hình bằng máy ép đùn trục vít đôi (KEX-25, KURIMOTO, LTD.) có các khuôn mà có cỡ là 2 mmΦ, trong đó ống nhiệt độ trong phần nhào trộn của nó được thiết đặt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 190°C và tốc độ ép đùn được thiết đặt nằm trong khoảng từ 100 đến 150 vòng/phút, để tạo ra nguyên liệu ép đùn dạng thanh (hệ phân tán rắn).

Nguyên liệu ép đùn được làm lạnh ở nhiệt độ phòng, được micron hóa bằng máy nghiền bột (kiểu Power Mill P-3S, Dalton Co., Ltd.) và máy nghiền bột khác (Fine Impact Mill 100 UPZ, Hosokawa Micron Corporation) và sau đó được sàng để tạo ra hệ phân tán rắn có sự phân bố cỡ hạt xác định.

Ví dụ so sánh 1. Hệ phân tán rắn (copolyme của axit metacrylic hệ S, 1 phần; polyetylen glycol, 0,2 phần)

500 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 500 g copolyme của axit metacrylic hệ S (tên thương mại: Eudragit® S 100, Evonik Japan Co., Ltd.) và 100 g polyetylen glycol (macrogol 6000, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) được trộn lẫn trong túi polyetylen trong một vài phút.

Bột được trộn lẫn được tạo hình bằng máy ép đùn trục vít đôi (KEX-25,

KURIMOTO, LTD.) có các khuôn mà có cỡ là 2 mmΦ, trong đó ống nhiệt độ trong phần nhào trộn của nó được thiết đặt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 170°C và tốc độ ép đùn được thiết đặt nằm trong khoảng từ 100 đến 150 vòng/phút, để tạo ra nguyên liệu ép đùn dạng thanh (hệ phân tán rắn).

Nguyên liệu ép đùn được làm lạnh ở nhiệt độ phòng, được micron hóa bằng máy nghiền bột (kiểu Power Mill P-3S, Dalton Co., Ltd.) và máy nghiền bột khác (Fine Impact Mill 100 UPZ, Hosokawa Micron Corporation) và sau đó được sàng để tạo ra hệ phân tán rắn có sự phân bố cỡ hạt xác định.

Ví dụ so sánh 2. Hệ phân tán rắn (hydroxypropyl methylxeluloza axetat succinat, 1 phần)

500 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) và 500 g hydroxypropyl methylxeluloza axetat succinat (tên thương mại: Shin-Etsu AQOAT<sup>®</sup>, kiểu: AS-HF, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) được trộn lẫn trong túi polyetylen trong một vài phút.

Bột được trộn lẫn được tạo hình bằng máy ép đùn trục vít đôi (KEX-25, KURIMOTO, LTD.) có các khuôn mà có cỡ là 2 mmΦ, trong đó ống nhiệt độ trong phần nhào trộn của nó được thiết đặt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 160°C và tốc độ ép đùn được thiết đặt nằm trong khoảng từ 100 đến 150 vòng/phút, để tạo ra nguyên liệu ép đùn dạng thanh (hệ phân tán rắn).

Nguyên liệu ép đùn được làm lạnh ở nhiệt độ phòng, được micron hóa bằng máy nghiền bột (kiểu Power Mill P-3S, Dalton Co., Ltd.) và máy nghiền bột khác (Fine Impact Mill 100 UPZ, Hosokawa Micron Corporation) và sau đó được sàng để tạo ra hệ phân tán rắn có sự phân bố cỡ hạt xác định.

Ví dụ so sánh 3. Hệ phân tán rắn (hydroxypropyl methylxeluloza axetat succinat, 2 phần)

500 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) và 1000 g hydroxypropyl methylxeluloza axetat succinat (tên thương mại:

Shin-Etsu AQOAT<sup>®</sup>, kiểu:AS-HF, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) được trộn lẫn trong túi polyetylen trong một vài phút.

Bột được trộn lẫn được tạo hình bằng máy ép đùn trục vít đôi (KEX-25, KURIMOTO, LTD.) có các khuôn mà có cỡ là 2 mmΦ, trong đó ống nhiệt độ trong phần nhào trộn của nó được thiết đặt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 150°C và tốc độ ép đùn được thiết đặt nằm trong khoảng từ 100 đến 150 vòng/phút, để tạo ra nguyên liệu ép đùn dạng thanh (hệ phân tán rắn).

Nguyên liệu ép đùn được làm lạnh ở nhiệt độ phòng, được micron hóa bằng máy nghiền bột (kiểu Power Mill P-3S, Dalton Co.,Ltd.) và máy nghiền bột khác (Fine Impact Mill 100 UPZ, Hosokawa Micron Corporation) và sau đó được sàng để tạo ra hệ phân tán rắn có sự phân bố cỡ hạt xác định.

(Sự bào chế hệ phân tán rắn bằng phương pháp sấy khô)

#### Ví dụ so sánh 4. Hệ phân tán rắn (hypromelloza phtalat, 2 phần)

5 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) và 10 g hypromelloza phtalat (tên thương mại: HPMCP<sup>®</sup>, bậc: HP-50, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) được hòa tan trong 300 g hỗn hợp của diclometan và etanol (diclometan/etanol = 8/2 (trọng lượng/trọng lượng)). Dung dịch được sấy phun bằng máy sấy phun (GS310, Yamato Scientific Co., Ltd.) để tạo ra hệ phân tán rắn. Việc sấy phun được thực hiện dưới các điều kiện nhiệt độ đầu vào: 70°C, vận tốc phun: 20 g/phút, và thể tích khí: từ 0,4 đến 0,5 m<sup>3</sup>/phút. Để loại bỏ dung môi sót lại, hệ phân tán rắn thu được còn được sấy bằng máy sấy chân không (LCV-232, TABAI ESPEC CORP.) ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ để tạo ra hệ phân tán rắn làm mẫu thử nghiệm.

#### Ví dụ so sánh 5. Hệ phân tán rắn (hydroxypropyl metylxeluloza axetat succinat, 2 phần)

5 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) và 10 g hydroxypropyl metylxeluloza axetat succinat (tên thương mại: Shin-Etsu

AQOAT<sup>®</sup>, bậc: AS-HF, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) được hòa tan trong 300 g hỗn hợp của diclometan và etanol (diclometan/etanol = 8/2 (trọng lượng/trọng lượng)). Dung dịch được sấy phun bằng máy sấy phun (GS310, Yamato Scientific Co., Ltd.) để tạo ra hệ phân tán rắn. Việc sấy phun được thực hiện dưới các điều kiện nhiệt độ đầu vào: 70°C, vận tốc phun: 20 g/phút, và thể tích khí: từ 0,4 đến 0,5 m<sup>3</sup>/phút. Để loại bỏ dung môi sót lại, hệ phân tán rắn thu được còn được sấy bằng máy sấy chân không (LCV-232, TABAI ESPEC CORP.) ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ để tạo ra hệ phân tán rắn làm mẫu thử nghiệm.

Ví dụ so sánh 6. Hệ phân tán rắn (copolyme của axit metacrylic hệ S, 2 phần)

5 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) và 10 g copolyme của axit metacrylic hệ S (tên thương mại: Eudragit<sup>®</sup> S 100, Evonik Japan Co., Ltd.) được hòa tan trong 800 g hỗn hợp của diclometan và etanol (diclometan/etanol = 8/2 (trọng lượng/trọng lượng)). Dung dịch được sấy phun bằng máy sấy phun (GS310, Yamato Scientific Co., Ltd.) để tạo ra hệ phân tán rắn. Việc sấy phun được thực hiện dưới điều kiện nhiệt độ đầu vào: 70°C, vận tốc phun: 20 g/phút, và thể tích khí: từ 0,4 đến 0,5 m<sup>3</sup>/phút. Để loại bỏ dung môi sót lại, hệ phân tán rắn thu được còn được sấy bằng máy sấy chân không (LCV-232, TABAI ESPEC CORP.) ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ để tạo ra hệ phân tán rắn làm mẫu thử nghiệm.

Ví dụ so sánh 7. Hệ phân tán rắn (hydroxypropylxenluloza, 2 phần)

5 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) và 10 g hydroxypropylxenluloza (tên thương mại: NISSO<sup>®</sup> HPC, bậc: SL, NIPPON SODA CO., LTD.) được hòa tan trong 300 g hỗn hợp của diclometan và etanol (diclometan/etanol = 8/2 (trọng lượng/trọng lượng)). Dung dịch được sấy phun bằng máy sấy phun (GS310, Yamato Scientific Co., Ltd.) để tạo ra hệ phân tán rắn. Việc sấy phun được thực hiện dưới các điều kiện nhiệt độ đầu vào: 70°C, vận tốc phun: 20 g/phút, và thể tích khí: từ 0,4 đến 0,5 m<sup>3</sup>/phút. Để loại bỏ

dung môi sót lại, hệ phân tán rắn thu được còn được sấy bằng máy sấy chân không (LCV-232, TABAI ESPEC CORP.) ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ để tạo ra hệ phân tán rắn làm mẫu thử nghiệm.

Ví dụ so sánh 8. Hệ phân tán rắn (hypromelloza, 2 phần)

5 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) và 10 g hypromelloza (tên thương mại: TC-5<sup>®</sup>, bậc: TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) được hòa tan trong 300 g hỗn hợp của diclometan và etanol (diclometan/etanol = 8/2 (trọng lượng/trọng lượng)). Dung dịch được sấy phun bằng máy sấy phun (GS310, Yamato Scientific Co., Ltd.) để tạo ra hệ phân tán rắn. Việc sấy phun được thực hiện dưới các điều kiện nhiệt độ đầu vào: 70°C, vận tốc phun: 20 g/phút, và thể tích khí: từ 0,4 đến 0,5 m<sup>3</sup>/phút. Để loại bỏ dung môi sót lại, hệ phân tán rắn thu được còn được sấy bằng máy sấy chân không (LCV-232, TABAI ESPEC CORP.) ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ để tạo ra hệ phân tán rắn làm mẫu thử nghiệm.

Ví dụ so sánh 9. Hệ phân tán rắn (polyvinylpyrrolidon K25, 2 phần)

5 g cilostazol (bột được nghiền bằng búa, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) và 10 g polyvinylpyrrolidon K25 (tên thương mại: Kollidon<sup>®</sup> 25, BASF JAPAN LTD.) được hòa tan trong 300 g hỗn hợp của diclometan và etanol (diclometan/etanol = 8/2 (trọng lượng/trọng lượng)). Dung dịch được sấy phun bằng máy sấy phun (GS310, Yamato Scientific Co., Ltd.) để tạo ra hệ phân tán rắn. Việc sấy phun được thực hiện dưới các điều kiện nhiệt độ đầu vào: 70°C, vận tốc phun: 20 g/phút, và thể tích khí: từ 0,4 đến 0,5 m<sup>3</sup>/phút. Để loại bỏ dung môi sót lại, hệ phân tán rắn thu được còn được sấy bằng máy sấy chân không (LCV-232, TABAI ESPEC CORP.) ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ để tạo ra hệ phân tán rắn làm mẫu thử nghiệm.

Sử dụng hệ phân tán rắn được bào chế bởi phương pháp thích hợp, nhiều được phẩm như viên nén, hạt nhỏ và viên nang có thể được bào chế bằng kỹ thuật

đã biết thông thường. Các dược phẩm có thể được sử dụng qua các đường thích hợp. Sau đây, một số hệ phân tán rắn được tạo huyền phù trong nước, và thay đổi trạng thái kết tinh của cilostazol trong các huyền phù được đánh giá bằng nhiễu xạ kế bột tia X để đánh giá sự thay đổi bên trong của trạng thái kết tinh của cilostazol sau khi sử dụng chế phẩm.

#### Thử nghiệm 1

Liên quan đến mỗi hệ phân tán rắn được bào chế trong các ví dụ từ 1 đến 5, các ví dụ so sánh từ 1 đến 3, và các ví dụ so sánh từ 4 đến 9, sự thay đổi trạng thái kết tinh của cilostazol được đánh giá bằng nhiễu xạ kế bột tia X, giữa mỗi hệ phân tán rắn tại thời gian ngắn sau khi được bào chế và hệ phân tán sau khi được tạo huyền phù trong nước.

Phép đo các điều kiện của nhiễu xạ bột tia X được thể hiện dưới đây.

Bộ đo: X' Pert PRO MPD (Spectris Co., Ltd.)

Hệ quang: quang học hội tụ theo đường parabôn (phương pháp truyền)

Bán kính giác kế: 240 mm

Điện áp ống phóng, dòng điện ống phóng: 45 kV, 40 mA

Khe cửa vào: khe soller, soller 0,04 rad

Khe phân kỳ 1/2 deg

Khe nhận ánh sáng: khe soller, soller lớn 0,04 rad

Khe chống tán xạ 5,5 mm

Khoảng đo: 2 $\theta$  3 to 40 deg

Tốc độ quét: 1,11 deg/s

Khoảng lấy mẫu: 0,02 deg/bước

Sự quét bị dao động: Bước số 5, cỡ bước 0,02 deg

Mỗi hạt được micron hóa (<150  $\mu$ m) được bào chế trong các ví dụ từ 1 đến 5 nêu trên, và các ví dụ so sánh từ 1 đến 3 được đo các mẫu nhiễu xạ bột tia X của chúng.

Khoảng 2 g mỗi hạt được micron hóa được bào chế trong các ví dụ từ 1 đến 5, và các ví dụ so sánh từ 1 đến 3 mà được lọt qua sàng 150  $\mu\text{m}$  được cho vào ống mẫu riêng rẽ. Ống mẫu được bổ sung 30 mL nước tinh khiết để tạo huyền phù, và huyền phù này được lắc ở nhiệt độ 37°C trong 1 giờ, 5 giờ và 24 giờ. Sau khi lắc, mẫu huyền phù được đổ ra khỏi ống mẫu, nước dư thừa được loại bỏ khỏi mẫu huyền phù, và sau đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó được đo để đánh giá sự thay đổi của đặc tính kết tinh.

Các kết quả đo được thể hiện trên Bảng 1 dưới đây.

Và, các kết quả phân tích về nhiễu xạ bột tia X của hệ phân tán rắn (<150  $\mu\text{m}$ ) được bào chế trong ví dụ 3, hệ phân tán rắn (<150  $\mu\text{m}$ ) được bào chế trong ví dụ 5, và hệ phân tán rắn (<150  $\mu\text{m}$ ) được bào chế trong ví dụ so sánh 3 được thể hiện trên các Fig. từ Fig.1 đến Fig.3.

Trong mỗi hệ phân tán rắn tại thời gian ngắn sau khi được bào chế bằng cách ép đùn nóng chảy, cilostazol tồn tại ở trạng thái vô định hình; nhưng hệ phân tán rắn chứa cilostazol và hydroxypropyl methylxeluloza axetat succinat được kết tinh nhanh chóng chỉ trong một giờ sau khi được tạo huyền phù trong nước. Mặt khác, hệ phân tán rắn chứa lớn hơn hoặc bằng một phần theo trọng lượng copolyme của axit metacrylic hệ S hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L với một phần trọng lượng cilostazol được duy trì ở trạng thái vô định hình thậm chí 24 giờ sau khi được tạo huyền phù trong nước. Ngoài ra, khi copolyme của axit metacrylic hệ S được sử dụng trong hệ phân tán rắn, nhưng polyetylen glycol được bổ sung vào đó, sau đó sự kết tinh của hệ phân tán rắn được tăng nhanh hơn. Kết quả này được cho rằng gây ra bởi xu hướng mà chất dẻo hóa hoặc tá được hòa tan tốt trong nước như polyetylen glycol thúc đẩy sự kết tinh. Do đó, hệ phân tán rắn của sáng chế không chứa thành phần này.

[Bảng 1]

|                    | Các công thức                                                                            | Thời gian<br>ngắn sau<br>khi bào chế | Nhiệt độ (37°C)               |                              |                     |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
|                    |                                                                                          |                                      | 1 giờ                         | 5 giờ                        | 24 giờ              |
| Ví dụ 1            | cilostazol/<br>copolyme của<br>axit metacrylic<br>hệ S<br>= 1/0,5                        | vô định<br>hình                      | đỉnh tinh<br>thể xuất<br>hiện | được kết<br>tinh             | được kết<br>tinh    |
| Ví dụ 2            | cilostazol/<br>copolyme của<br>axit metacrylic<br>hệ S<br>= 1/1                          | vô định<br>hình                      | vẫn vô<br>định hình           | vẫn vô<br>định hình          | vẫn vô<br>định hình |
| Ví dụ 3            | cilostazol/<br>copolyme của<br>axit metacrylic<br>hệ S<br>= 1/2                          | vô định<br>hình                      | vẫn vô<br>định hình           | vẫn vô<br>định hình          | vẫn vô<br>định hình |
| Ví dụ 4            | cilostazol/<br>copolyme của<br>axit metacrylic<br>hệ S<br>= 1/3                          | vô định<br>hình                      | vẫn vô<br>định hình           | vẫn vô<br>định hình          | vẫn vô<br>định hình |
| Ví dụ 5            | cilostazol/<br>copolyme của<br>axit metacrylic<br>hệ L<br>= 1/2                          | vô định<br>hình                      | vẫn vô<br>định hình           | vẫn vô<br>định hình          | vẫn vô<br>định hình |
| Ví dụ so<br>sánh 1 | cilostazol/<br>copolyme của<br>axit metacrylic<br>hệ S/<br>polyetylenglycol<br>= 1/1/0,2 | vô định<br>hình                      | đỉnh tinh<br>thể xuất<br>hiện | đỉnh tinh<br>thể tăng<br>lên | được kết<br>tinh    |
| Ví dụ so<br>sánh 2 | cilostazol/<br>hypromelloza<br>axetat succinat =<br>1/1                                  | vô định<br>hình                      | được kết<br>tinh              | được kết<br>tinh             | được kết<br>tinh    |
| Ví dụ so<br>sánh 3 | cilostazol/<br>hypromelloza<br>axetat succinat =<br>1/2                                  | vô định<br>hình                      | được kết<br>tinh              | được kết<br>tinh             | được kết<br>tinh    |

Mỗi bột được sấy phun được bào chế trong các ví dụ so sánh từ 4 đến 9 nêu trên được đo các mẫu nhiễu xạ bột tia X của chúng.

Khoảng 2 g mỗi bột được sấy khô được bào chế trong các ví dụ so sánh từ 4 đến 9 được cho vào ống mẫu riêng rẽ. Ống mẫu được bổ sung khoảng 30 mL nước tinh khiết để tạo huyền phù, và huyền phù được lắc ở nhiệt độ 37°C trong 1 giờ. Sau khi lắc, mẫu huyền phù được đổ ra khỏi ống mẫu, nước dư thừa được loại bỏ khỏi mẫu huyền phù, và sau đó mẫu nhiều xạ bột tia X của nó được đo để đánh giá sự thay đổi của đặc tính kết tinh.

Các kết quả đo nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Bảng 2 dưới đây. Hệ phân tán rắn chứa polyme và cilostazol mà được bào chế bởi phương pháp sấy phun được kết tinh nhanh chóng trong thời gian ngắn sau khi được tạo huyền phù trong nước. Chúng trong các ví dụ so sánh 4 và 5 được kết tinh chỉ 1 giờ sau khi được tạo huyền phù trong nước, và được kết tinh nhẹ trong ví dụ so sánh 6. Chúng trong các ví dụ so sánh 7, 8, và 9 được kết tinh trong thời gian ngắn sau khi các huyền phù của chúng được bào chế.

[Bảng 2]

|                 | Các công thức                                      | Trong thời gian ngắn sau khi sự bào chế | 37°C/1 giờ                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Ví dụ so sánh 4 | cilostazol/hypromelloza phtalat = 1/2              | vô định hình                            | được kết tinh                                                   |
| Ví dụ so sánh 5 | cilostazol/hypromelloza axetat succinat = 1/2      | vô định hình                            | được kết tinh                                                   |
| Ví dụ so sánh 6 | cilostazol/copolyme của axit metacrylic hệ S = 1/2 | vô định hình                            | được kết tinh nhẹ                                               |
| Ví dụ so sánh 7 | cilostazol/hydroxypropyl-xenluloza = 1/2           | đỉnh tinh thể xuất hiện                 | được kết tinh (trong thời gian ngắn sau khi được tạo huyền phù) |
| Ví dụ so sánh 8 | cilostazol/hypromelloza = 1/2                      | vô định hình                            | được kết tinh (trong thời gian ngắn sau khi được tạo huyền phù) |
| Ví dụ so sánh 9 | cilostazol/polyvinylpyrrolidon K25 = 1/2           | vô định hình                            | được kết tinh (trong thời gian ngắn sau khi được tạo huyền phù) |

### Thử nghiệm 2

Đặc tính hòa tan của cilostazol từ hệ phân tán rắn được bào chế trong ví dụ 3 mà là hạt nhỏ ( $<150\ \mu\text{m}$ ) được đánh giá bởi thử nghiệm hòa tan bằng các dung môi trong thử nghiệm 6 sau đây.

- 1) natri lauryl sulfat nước 0,3 % (0,30 % SLS).
- 2) chất lỏng thứ nhất (độ pH 1,2) dùng cho thử nghiệm phân hủy được định nghĩa trong dược điển Nhật Bản, chứa 0,2 % natri lauryl sulfat.
- 3) đệm McIlvaine (độ pH 5,0) chứa 0,2 % natri lauryl sulfat.
- 4) đệm McIlvaine (độ pH 6,8).
- 5) đệm McIlvaine (độ pH 6,8) chứa 0,2 % natri lauryl sulfat.
- 6) đệm McIlvaine (độ pH 7,4).

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện theo dược điển Nhật Bản, phần thử nghiệm hòa tan, thiết bị 2 (phương pháp cánh khuấy). Ví dụ thử nghiệm được bào chế bằng cách trộn lẫn hệ phân tán rắn chứa 100 mg cilostazol với lactoza để làm tăng tổng trọng lượng lên 5 lần so với trọng lượng của hệ phân tán rắn. Trong thử nghiệm, hạt nặng không được sử dụng và vận tốc quay của cánh khuấy là 100 vòng/phút. Các dung dịch được lấy ra tại mỗi lần lấy mẫu được phân tích bằng quang phổ kế (UV 1200, SHIMADZU CORPORATION) để đo nồng độ của cilostazol trong mỗi dung dịch lấy mẫu.

Kết quả như được thể hiện trên Fig.4.

Một ít cilostazol được hòa tan trong ví dụ thử nghiệm trong nước (SLS 0,3 %), đệm McIlvaine có độ pH là 1,2 (SLS +0,2 %) hoặc đệm McIlvaine có độ pH là 5,0 (SLS +0,2 %). Kết quả thử nghiệm hòa tan sử dụng đệm McIlvaine có độ pH là 6,8 (SLS +0,2 %) mà có độ pH dựa theo độ pH trong đường dạ dày-ruột non bên dưới thể hiện sự hòa tan nhanh. Do đó, khi chế phẩm theo sáng chế được sử dụng cho người, được mong muốn rằng cilostazol có thể hòa tan nhanh chóng ra khỏi chế phẩm để được phóng thích trong đường dạ dày-ruột non bên dưới của người.

Thử nghiệm 3

Sử dụng cùng phương pháp thử nghiệm như thử nghiệm 2 đề xuất rằng dung môi thử nghiệm là đệm McIlvaine có độ pH là 7,4, đặc tính hòa tan của cilostazol từ hệ phân tán rắn trong khoảng trung tính được đánh giá.

Các ví dụ thử nghiệm như sau đây:

- 1) Bột của cilostazol tinh thể được nghiền bằng dòng phun (được nghiền bằng máy JM, Jet Mill (Spiral Jet Mill 50AS, Hosokawa Micron Corporation), cách nghiền này cũng áp dụng cho các bột sau đây).
- 2) Bột được micron hóa ( $<150\text{ }\mu\text{m}$ ) của hệ phân tán rắn được bào chế trong ví dụ 1.
- 3) Bột được micron hóa ( $<150\text{ }\mu\text{m}$ ) của hệ phân tán rắn được bào chế trong ví dụ 2.
- 4) Bột được micron hóa ( $<150\text{ }\mu\text{m}$ ) của hệ phân tán rắn được bào chế trong ví dụ 3.

Kết quả như được thể hiện trên Fig.5.

Sự hòa tan của cilostazol trong hệ phân tán rắn (ví dụ 3,  $<150\text{ }\mu\text{m}$ ) mà được bào chế từ hỗn hợp của cilostazol và copolyme của axit metacrylic hệ S với tỷ lệ là 1 : 2 bằng cách ép đùn nóng chảy nhanh hơn gấp năm lần so với sự hòa tan của bột được nghiền bằng dòng phun của cilostazol tinh thể.

Thử nghiệm 4

Sử dụng cùng phương pháp thử nghiệm như thử nghiệm 2 đề xuất rằng dung môi thử nghiệm là đệm McIlvaine có độ pH là 7,4, đặc tính hòa tan của cilostazol từ hệ phân tán rắn trong khoảng trung tính được đánh giá.

Các ví dụ thử nghiệm như sau đây:

- 1) Bột được nghiền bằng dòng phun của cilostazol tinh thể.
- 2) Bột được micron hóa ( $<150\text{ }\mu\text{m}$ ) của hệ phân tán rắn được bào chế trong ví dụ 3.
- 3) Bột được micron hóa (từ 250 đến  $500\text{ }\mu\text{m}$ ) của hệ phân tán rắn được bào chế trong ví dụ 3.

Kết quả như được thể hiện trên Fig.6.

Kết quả thể hiện rằng tỷ lệ hòa tan có thể được kiểm soát bằng cách điều

chỉnh kích thước hạt của hệ phân tán rắn được micron hóa.

Ví dụ phối chế 1

|                                                                                                        |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Hạt nhỏ của hệ phân tán rắn (<150 $\mu\text{m}$ ) trong ví dụ 3                                        | 300 (phần theo trọng lượng) |
| Hypromellose (tên thương mại: METLOSE <sup>®</sup> SR, bậc: 90SH-4000SR, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) | 50 (phần theo trọng lượng)  |
| Axit silic khan nhẹ (Adsolider 101, Freund Corporation)                                                | 3 (phần theo trọng lượng)   |
| Magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.)                                                   | 1 (phần theo trọng lượng)   |

Theo công thức nêu trên, hạt nhỏ của hệ phân tán rắn, hypromellose, và axit silic khan nhẹ được trộn lẫn trong túi polyetylen, và sau đó magie stearat được bổ sung vào đó và sau đó hỗn hợp này được trộn lẫn. Bột được trộn lẫn được nén bằng máy ép viên nén quay (Clean Press, Kikusui Seisakusho Ltd.) được trang bị với các khuôn hình ovan (13,6 x 6,8 mm) và các thanh đẩy với áp suất ép viên là 1800 kg để tạo ra viên nén hình ovan chứa 100 mg cilostazol.

Ví dụ phối chế 2

|                                                                                                |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Hạt nhỏ của hệ phân tán rắn (<150 $\mu\text{m}$ ) of ví dụ 3                                   | 300 (phần theo trọng lượng) |
| Hydroxypropylxenluloza (tên thương mại: NISSO <sup>®</sup> HPC, bậc: L, NIPPON SODA CO., LTD.) | 50 (phần theo trọng lượng)  |
| Hydroxypropylxenluloza (tên thương mại: NISSO <sup>®</sup> HPC, bậc: M, NIPPON SODA CO., LTD.) | 50 (phần theo trọng lượng)  |
| Axit silic khan nhẹ (Adsolider 101, Freund Corporation)                                        | 3 (phần theo trọng lượng)   |
| Magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.)                                           | 1 (phần theo trọng lượng)   |

Theo công thức nêu trên, hạt nhỏ của hệ phân tán rắn, hydroxypropylxenluloza, và axit silic khan nhẹ được trộn lẫn trong túi polyetylen, và sau đó magie stearat được bổ sung vào đó và sau đó hỗn hợp này được trộn lẫn. Bột được trộn lẫn được nén bằng máy ép viên nén quay (Clean Press, Kikusui Seisakusho Ltd.) được trang bị với các khuôn hình ovan (13,6 x 6,8 mm) và các thanh đẩy với áp suất ép viên là 1800 kg để tạo ra viên nén hình ovan chứa 100

mg cilostazol.

### Ví dụ phối chế 3

|                                                                                    |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Hạt nhỏ của hệ phân tán rắn (<500 $\mu\text{m}$ ) trong ví dụ 3                    | 300 (phần theo trọng lượng) |
| Polyetylen oxit (tên thương mại: Polyox <sup>®</sup> , bậc: WSR-303, Dow Chemical) | 165 (phần theo trọng lượng) |
| Axit silic khan nhẹ (Adsolider 101, Freund Corporation)                            | 3 (phần theo trọng lượng)   |
| Natri stearyl fumarat (Rettenmaier Japan Co., Ltd.)                                | 1 (phần theo trọng lượng)   |

Theo công thức nêu trên, hạt nhỏ của hệ phân tán rắn, polyetylen oxit, và axit silic khan nhẹ được trộn lẫn trong túi polyetylen, và sau đó natri stearyl fumarat được bổ sung vào đó và sau đó hỗn hợp này được trộn lẫn. Bột được trộn lẫn được nén bằng máy ép viên nén quay (Clean Press, Kikusui Seisakusho Ltd.) được trang bị với các khuôn hình ovan (13,6 x 6,8 mm) và các thanh đẩy với áp suất ép viên là 1800 kg để tạo ra viên nén hình ovan chứa 100 mg cilostazol.

### Ví dụ phối chế 4

|                                                                                    |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Hạt nhỏ của hệ phân tán rắn (<710 $\mu\text{m}$ ) trong ví dụ 3                    | 300 (phần theo trọng lượng) |
| Polyetylen oxit (tên thương mại: Polyox <sup>®</sup> , bậc: WSR-303, Dow Chemical) | 165 (phần theo trọng lượng) |
| Axit silic khan nhẹ (Adsolider 101, Freund Corporation)                            | 3 (phần theo trọng lượng)   |
| Natri stearyl fumarat (Rettenmaier Japan Co., Ltd.)                                | 1 (phần theo trọng lượng)   |

Theo công thức nêu trên, hạt nhỏ của hệ phân tán rắn, polyetylen oxit, và axit silic khan nhẹ được trộn lẫn trong túi polyetylen, và sau đó natri stearyl fumarat được bổ sung vào đó và sau đó hỗn hợp này được trộn lẫn. Bột được trộn lẫn được nén bằng máy ép viên nén quay (Clean Press, Kikusui Seisakusho Ltd.) được trang bị với các khuôn hình ovan (13,6 x 6,8 mm) và các thanh đẩy với áp suất ép viên là 1800 kg để tạo ra viên nén hình ovan chứa 100 mg cilostazol.

Ví dụ phối chế 5

|                                                                                    |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Hạt nhỏ của hệ phân tán rắn (<500 $\mu\text{m}$ ) trong ví dụ 3                    | 300 (phần theo trọng lượng) |
| Polyetylen oxit (tên thương mại: Polyox <sup>®</sup> , bậc: WSR-303, Dow Chemical) | 165 (phần theo trọng lượng) |
| Axit silic khan nhẹ (Adsolider 101, Freund Corporation)                            | 3 (phần theo trọng lượng)   |
| Magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.)                               | 1 (phần theo trọng lượng)   |

Theo công thức nêu trên, hạt nhỏ của hệ phân tán rắn, polyetylen oxit, và axit silic khan nhẹ được trộn lẫn trong túi polyetylen, và sau đó magie stearat được bổ sung vào đó và sau đó hỗn hợp này được trộn lẫn. Bột được trộn lẫn được nén bằng máy ép viên nén quay (Clean Press, Kikusui Seisakusho Ltd.) được trang bị với các khuôn hình ovan (13,6 x 6,8 mm) và các thanh đẩy với áp suất ép viên là 1800 kg để tạo ra viên nén hình ovan chứa 100 mg cilostazol.

Ví dụ phối chế 6

| Lớp thứ nhất                                                    |                             |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Hạt nhỏ của hệ phân tán rắn (<500 $\mu\text{m}$ ) trong ví dụ 3 | 225 (phần theo trọng lượng) |
| Polyetylen oxit (Polyox WSR-303, Dow Chemical)                  | 100 (phần theo trọng lượng) |
| Polyetylen glycol 6000 (Sanyo Chemical Industries, Ltd.)        | 10 (phần theo trọng lượng)  |
| Axit silic khan nhẹ (Adsolider 101, Freund Corporation)         | 3 (phần theo trọng lượng)   |
| Magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.)            | 1 (phần theo trọng lượng)   |

| Lớp thứ hai                                                                                     |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Cilostazol (sản phẩm được nghiền bằng búa, kích thước hạt trung bình: khoảng 20 $\mu\text{m}$ ) | 25 (phần theo trọng lượng)   |
| Xenluloza vi tinh thể (Ceolus pH101, Asahi Kasei Chemicals Corporation)                         | 15,5 (phần theo trọng lượng) |

|                                                                                                                      |                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hydroxypropylxenluloza được thể thấp (tên thương mại: L-HPC <sup>®</sup> , bậc: LH-11, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) | 5 (phần theo trọng lượng)                                                                                           |
| Hydroxypropylxenluloza (tên thương mại: NISSO <sup>®</sup> HPC, bậc: L, NIPPON SODA CO., LTD.)                       | 4 (phần theo trọng lượng)<br>trong đó 2 phần được bổ sung là bột, 2 phần được bổ sung còn lại là dung dịch kết hợp. |
| Magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.)                                                                 | 0,5 (phần theo trọng lượng)                                                                                         |

Để bào chế bột dùng cho lớp thứ nhất, hạt nhỏ của hệ phân tán rắn, polyetylen oxit, polyetylenglycol 6000, và axit silic khan nhẹ được trộn lẫn trong máy trộn kiểu trống, sau đó magie stearat được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp này được trộn lẫn. Để bào chế hạt nhỏ dùng cho lớp thứ hai, cilostazol, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropylxenluloza được thể thấp, và hydroxypropylxenluloza (được bổ sung làm bột) được cho vào máy nghiền trộn (máy nhào NSK-350SR, OKADA SEIKO CO.,LTD.), và hỗn hợp được nhào/được nghiền với hydroxypropylxenluloza nước 10% làm dung dịch kết hợp, được làm khô trong máy FLO-COATER<sup>®</sup> (FLO-5, Freund Corporation), và được điều chỉnh kích thước bằng máy Power Mill (kiểu P-3S, Dalton Co.,Ltd.), và sau đó magie stearat được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp này được trộn lẫn.

Việc nén viên được thực hiện bằng máy nén viên hai lớp (PICCOLA BI-LAYER, RIVA) được trang bị với các khuôn hình ovan (13,6 x 6,8 mm) và các thanh đẩy. Bột dùng cho lớp thứ nhất được cho vào các khuôn và được nén nhẹ. Do đó, hạt nhỏ dùng cho lớp thứ hai được cho vào quanh sản phẩm đã được nén trên cùng khuôn và được nén với áp suất ép viên là khoảng 2000 kg để bào chế viên nén hai lớp chứa 100 mg cilostazol.

Ví dụ phối chế 7

| Lớp thứ nhất                                                                                     |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Hạt nhỏ của hệ phân tán rắn (<500 $\mu\text{m}$ ) trong ví dụ 3                                  | 225 (phần theo trọng lượng) |
| Polyetylen oxit (Polyox WSR-303, Dow Chemical)                                                   | 125 (phần theo trọng lượng) |
| Hydroxypropylxenluloza (tên thương mại: NISSO <sup>®</sup> HPC, bậc: SSL, NIPPON SODA CO., LTD.) | 20 (phần theo trọng lượng)  |
| Axit silic khan nhẹ (Adsolider 101, Freund Corporation)                                          | 3 (phần theo trọng lượng)   |
| Dibutylhydroxytoluen (Merck Ltd.)                                                                | 0,5 (phần theo trọng lượng) |
| Natri stearyl fumarat (Rettenmaier Japan Co., Ltd.)                                              | 1,5 (phần theo trọng lượng) |

| Lớp thứ hai                                                                                                          |                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cilostazol (sản phẩm được nghiền bằng búa, kích thước hạt trung bình khoảng 20 $\mu\text{m}$ )                       | 25 (phần theo trọng lượng)                                                                                                |
| Xenluloza vi tinh thể (Ceolus pH101, Asahi Kasei Chemicals Corporation)                                              | 15,5 (phần theo trọng lượng)                                                                                              |
| Hydroxypropylxenluloza được thể thấp (tên thương mại: L-HPC <sup>®</sup> , bậc: LH-11, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) | 5 (phần theo trọng lượng)                                                                                                 |
| Hydroxypropylxenluloza (tên thương mại: NISSO <sup>®</sup> HPC, bậc: L, NIPPON SODA CO., LTD.)                       | 4 (phần theo trọng lượng)<br>trong đó hai phần được bổ sung làm bột, hai phần còn lại được bổ sung làm dung dịch kết hợp. |
| Magie stearat (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.)                                                                 | 0,5 (phần theo trọng lượng)                                                                                               |

Để bào chế bột dùng cho lớp thứ nhất, hạt nhỏ của hệ phân tán rắn, polyetylen oxit, hydroxypropylxenluloza, dibutylhydroxytoluen, và axit silic khan nhẹ được trộn lẫn trong máy trộn kiểu trống, sau đó natri stearyl fumarat được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp này được trộn lẫn. Để bào chế hạt nhỏ dùng cho lớp thứ hai, cilostazol, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropylxenluloza

được thể thấp, và hydroxypropylxenluloza (được bổ sung làm bột) được cho vào máy nghiền trộn (máy nhào NSK-350SR, OKADA SEIKO CO.,LTD.), và hỗn hợp được nhào/được nghiền với hydroxypropylxenluloza nước 10% làm dung dịch kết hợp, được làm khô trong FLO-COATER® (FLO-5, Freund Corporation), và được điều chỉnh kích thước bằng máy Power Mill (kiểu P-3S, Dalton Co.,Ltd.), và sau đó magie stearat được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp này được trộn lẫn.

Việc nén viên được thực hiện bằng máy nén viên hai lớp (PICCOLA BI-LAYER, RIVA) được trang bị với các khuôn hình ovan (13,6 x 6,8 mm) và các thanh đẩy. Bột dùng cho lớp thứ nhất được cho vào các khuôn và được nén nhẹ. Do đó, hạt nhỏ dùng cho lớp thứ hai được cho vào quanh sản phẩm đã được nén trên cùng khuôn và được nén với áp suất ép viên là khoảng 2000 kg để bào chế viên nén hai lớp chứa 100 mg cilostazol.

#### Ví dụ phối chế 8

|                                                                                      |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Hạt nhỏ của hệ phân tán rắn (<500 µm) trong ví dụ 3                                  | 225 (phần theo trọng lượng) |
| Polyetylen oxit (Polyox WSR-303, Dow Chemical)                                       | 135 (phần theo trọng lượng) |
| Hydroxypropylxenluloza (tên thương mại: NISSO® HPC, bậc: SSL, NIPPON SODA CO., LTD.) | 20 (phần theo trọng lượng)  |
| Axit silic khan nhẹ (Adsolider 101, Freund Corporation)                              | 3 (phần theo trọng lượng)   |
| Dibutylhydroxytoluen (Merck Ltd.)                                                    | 0,5 (phần theo trọng lượng) |
| Natri stearyl fumarat (Rettenmaier Japan Co., Ltd.)                                  | 1,5 (phần theo trọng lượng) |

Theo công thức nêu trên, hạt nhỏ của hệ phân tán rắn, polyetylen oxit, hydroxypropylxenluloza, dibutylhydroxytoluen, và axit silic khan nhẹ được trộn lẫn trong máy trộn kiểu trống, và sau đó natri stearyl fumarat được bổ sung vào đó và sau đó hỗn hợp này được trộn lẫn. Bột được trộn lẫn được nén bằng máy ép viên nén quay (Clean Press, Kikusui Seisakusho Ltd.) được trang bị với các khuôn hình ovan (13,6 x 6,8 mm) và các thanh đẩy với áp suất ép viên là 1800 kg

để tạo ra viên nén hình ovan chứa 100 mg cilostazol.

Thử nghiệm 5: Sự sử dụng hệ phân tán rắn chứa cilostazol cho lợn nhỏ (sự đánh giá tác động trong cơ thể)

Đối với lợn nhỏ (khoảng 9 tháng tuổi, trọng lượng cơ thể nằm trong khoảng từ 15 đến 24 kg, NIBS, Nisseiken Co., Ltd.) mà được cho ăn trước đó một giờ, viên nang gelatin chứa mỗi hệ phân tán rắn được bào chế trong các ví dụ 2 và 3, và ví dụ so sánh 3 được sử dụng thông qua ống thông, trong đó mỗi viên nang chứa 200 mg cilostazol, *tức là*, 400 mg của hệ phân tán rắn trong ví dụ 2 và 600 mg của hệ phân tán rắn trong ví dụ 3 và ví dụ so sánh 3. Trong thời gian ngắn sau khi sử dụng, 50 mL nước phun được sử dụng thông qua ống rửa dạ dày cho lợn nhỏ.

Ví dụ đối chứng được bào chế bằng cách cũng sử dụng viên nén cilostazol (tên sản phẩm: viên nén Pletaal®) 100 mg.

Máu dùng cho thử nghiệm được lấy từ ống thông được đưa vào trong hốc xoang lớn. việc lấy máu được thực hiện tại thời điểm, trước khi sử dụng; và 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 và 24 giờ sau khi sử dụng, với điều kiện là việc lấy mẫu 16 giờ sau khi sử dụng được bỏ qua đối với viên nén thử nghiệm Pletaal®. Lượng máu lấy mẫu là khoảng 1,5 mL ( $n = 4$ ). Máu được lấy được ly tâm ở 3000 vòng/phút trong 15 phút để tạo ra huyết tương của nó. Nồng độ của cilostazol trong huyết tương được đo bằng LC-MS. Dựa trên biên dạng nồng độ huyết tương, nồng độ huyết tương lớn nhất ( $C_{max}$ ) và phần bên dưới biên dạng nồng độ huyết tương (AUC), thời gian để nồng độ của thuốc trong huyết tương lớn nhất ( $T_{max}$ ), và thời gian lưu trú trung bình ( $MRT_{last}$ ) được tính toán.

Các kết quả của thử nghiệm 5 được thể hiện trên Bảng 3 và Fig.7.

Các hệ phân tán rắn chứa cilostazol trong các ví dụ 2 và 3, trong đó copolyme của axit metacrylic hệ S được sử dụng, thể hiện hiệu quả cải thiện cao hơn của sự hấp thụ đối với  $C_{max}$  và AUC, so với viên nén Pletaal®. Ngoài ra, cả

$T_{\max}$  và  $MRT_{\text{last}}$  trong các ví dụ 2 và 3 được tăng lên đáng kể so với viên nén Pletaal<sup>®</sup>, mà cho thấy hiệu quả cải thiện của sự hấp thụ ở phần dưới của ruột non và trong ruột già.

Theo các kết quả nêu trên, rõ ràng rằng hệ phân tán rắn mà duy trì cilostazol ở trạng thái vô định hình với copolyme của axit metacrylic được cải thiện đối với sự hấp thụ ở phần dưới của ruột non và trong ruột già, với sự cải thiện độ hòa tan của cilostazol.

[Bảng 3]

|                                | Viên nén Pletaal <sup>®</sup> | Ví dụ 2 | Ví dụ 3 | Ví dụ so sánh 3 |
|--------------------------------|-------------------------------|---------|---------|-----------------|
| $C_{\max}$ (ng/mL)             | 196,5                         | 447,3   | 490,6   | 303,7           |
| $AUC_{\text{all}}$ (ng·giờ/mL) | 1349,0                        | 3848,9  | 3447,9  | 1870,7          |
| $T_{\max}$ (giờ)               | 2,8                           | 14,0    | 14,0    | 17,0            |
| $MRT_{\text{last}}$ (giờ)      | 5,0                           | 11,0    | 12,3    | 16,1            |

Thử nghiệm 6: Việc sử dụng chế phẩm chứa hệ phân tán rắn gồm cilostazol ở chó (sự đánh giá tác động trong cơ thể)

Viên nén hai lớp hydrogel được bào chế trong ví dụ phối chế 6 được sử dụng thông qua ống thông cho chó săn thỏ đực (khoảng 30 tháng tuổi, trọng lượng cơ thể nằm trong khoảng từ 8 đến 12 kg, Nosan Beagle, NALK CORPORATION). Trong thời gian ngắn sau khi sử dụng, 40 mL axit hydrochloric nước 0,1 N được sử dụng thông qua ống thông. 30 phút trước khi sử dụng, chó được cho ăn khoảng 50 g CD5 (Oriental Yeast Co., ltd.), sau đó cho chó nhịn ăn đến lần lấy máu cuối cùng. Viên nén Pletaal<sup>®</sup> 100 mg được sử dụng cho chó để làm ví dụ đối chứng.

Việc lấy máu được thực hiện tại thời điểm, trước khi sử dụng; và 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 và 24 giờ sau khi sử dụng, đề xuất rằng việc lấy mẫu lúc 12 và 24 giờ sau khi sử dụng được bỏ qua đối với thử nghiệm viên nén Pletaal<sup>®</sup>. Lượng máu lấy mẫu là khoảng 1 mL ( $n = 6$ ). Máu được lấy được ly tâm ở 3000 vòng/phút trong 10 phút để tạo ra huyết thanh của nó. Nồng độ của cilostazol

trong huyết thanh được đo bằng máy LC-MS.

Dựa trên biên dạng nồng độ huyết thanh, nồng độ huyết thanh lớn nhất ( $C_{\max}$ ) và phần bên dưới biên dạng nồng độ huyết thanh (AUC), thời gian để nồng độ thuốc trong huyết thanh lớn nhất ( $T_{\max}$ ), và thời gian lưu trú trung bình ( $MRT_{\text{last}}$ ) được tính toán.

Các kết quả của thử nghiệm 6 được thể hiện trên Bảng 4 và Fig.8.

[Bảng 4]

|                           | Viên nén Pletaal® | Ví dụ phối chế 6 |
|---------------------------|-------------------|------------------|
| $C_{\max}$ (ng/mL)        | 1561,4            | 1782,0           |
| $AUC_t$ (ng·giờ/mL)       | 5364,6            | 13544,3          |
| $T_{\max}$ (giờ)          | 2,83              | 9,0              |
| $MRT_{\text{last}}$ (giờ) | 3,93              | 8,63             |

Thử nghiệm 7: Sự sử dụng chế phẩm chứa hệ phân tán rắn gồm cilostazol ở chó (hiệu quả của việc nhin ăn)

thể hệ phân tán rắn được sử dụng thông qua ống thông cho chó sẵn có được (khoảng 30 tháng tuổi, trọng lượng cơ thể nằm trong khoảng từ 8 đến 12 kg, Nosan Beagle, NALK CORPORATION), và sau đó hiệu quả của việc nhin ăn được đánh giá. Lactosa được bổ sung vào hệ phân tán rắn được bào chế trong ví dụ 3 (từ 250 đến 500  $\mu\text{m}$ ) mà chứa 100 mg cilostazol để làm tăng tổng trọng lượng lên gấp đôi. Viên nang dùng cho chó được làm đầy bằng hỗn hợp này và được sử dụng cho chó. Trong thời gian ngắn sau khi sử dụng, 40 mL axit hydrochloric nước 0,1 N được sử dụng thông qua ống thông.

Đối với nhóm nhin ăn, chó được cho nhin ăn từ 18 giờ trước khi sử dụng đến lần lấy máu cuối cùng.

Đối với nhóm được cho ăn, chó được cho ăn khoảng 50 g CD5 (Oriental Yeast Co., ltd.) 30 phút trước khi sử dụng, sau đó chó được cho nhin ăn đến lần lấy máu cuối cùng.

Việc lấy máu được thực hiện tại thời điểm, trước khi sử dụng; và 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 và 24 giờ sau khi sử dụng. Lượng máu lấy mẫu là khoảng 1 mL

(n = 6). Máu được lấy được ly tâm ở 3000 vòng/phút trong 10 phút để tạo ra huyết thanh của nó. Nồng độ của cilostazol trong huyết thanh được đo bằng máy LC-MS.

Dựa trên biên dạng nồng độ huyết thanh, nồng độ huyết thanh lớn nhất ( $C_{\max}$ ) và phần bên dưới biên dạng nồng độ huyết thanh (AUC), thời gian để nồng độ của thuốc trong huyết tương lớn nhất ( $T_{\max}$ ), và thời gian lưu trú trung bình ( $MRT_{\text{last}}$ ) được tính toán.

Các kết quả của thử nghiệm 7 được thể hiện trên Bảng 5.

[Bảng 5]

|                           | Nhóm nhịn ăn | Nhóm được ăn |
|---------------------------|--------------|--------------|
| $C_{\max}$ (ng/mL)        | 1930,3       | 1466,0       |
| $AUC_t$ (ng·giờ/mL)       | 4779,3       | 6300,3       |
| $T_{\max}$ (giờ)          | 3,5          | 6,3          |
| $MRT_{\text{last}}$ (giờ) | 4,0          | 6,3          |

### Thử nghiệm 8

Đặc tính hòa tan của cilostazol từ các viên nén được bào chế trong các ví dụ phối chế 6, 7 và 8, và viên nén Pletaal 100 mg được đánh giá.

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện theo được điển Nhật Bản, phần thử nghiệm hòa tan, thiết bị 2 (phương pháp cánh khuấy) trong đó dung môi thử nghiệm là đệm phosphat có độ pH là 6,8 chứa cetyltrimetylamoni bromua 0,3 %. Trong thử nghiệm, hạt nặng được sử dụng và vận tốc quay của cánh khuấy là 150 vòng/phút. Các dung dịch được lấy ra tại mỗi lần lấy mẫu được phân tích bằng quang phổ kế (UV 1200, SHIMADZU CORPORATION) để đo nồng độ của cilostazol trong mỗi dung dịch lấy mẫu.

Kết quả như được thể hiện trên Fig.9.

Kết quả thể hiện rằng các viên nén của chế phẩm trong các ví dụ 6, 7 và 8 có biên dạng hòa tan của của đặc tính phóng thích được tạo huyền phù, so với biên dạng này của viên nén Pletaal 100 mg.

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Hệ phân tán rắn chứa (i) cilostazol và (ii) copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L, trong đó tỷ lệ của (i) cilostazol và (ii) copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L là nằm trong khoảng từ 1 : 1 đến 1 : 3 theo trọng lượng, và trong đó hệ phân tán rắn này được bảo chế bằng cách làm nóng chảy hoặc ép đùn nóng chảy
2. Hệ phân tán rắn theo điểm 1, trong đó cilostazol được phân tán ở trạng thái vô định hình trong copolyme của axit metacrylic.
3. Hệ phân tán rắn theo điểm 1 hoặc 2, hệ phân tán rắn này được bảo chế bằng cách ép đùn nóng chảy.
4. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 trong đó (ii) copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L là copolyme của axit metacrylic hệ S.
5. Hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 trong đó (ii) copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L là copolyme của axit metacrylic hệ L.
6. Dược phẩm chứa hệ phân tán rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.
7. Dược phẩm theo điểm 6 còn chứa polyetylen oxit.
8. Chế phẩm dùng theo đường miệng chứa dược phẩm theo điểm 6 hoặc 7.
9. Viên nén hai lớp chứa dược phẩm theo điểm 7 làm lớp thứ nhất và dược phẩm chứa cilostazol đã được nghiền làm lớp thứ hai.
10. Phương pháp bảo chế hệ phân tán rắn, phương pháp này bao gồm bước làm nóng chảy hoặc ép đùn nóng chảy (i) cilostazol và (ii) copolyme của

axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L trong đó tỷ lệ của (i) cilostazol và (ii) copolyme của axit metacrylic hệ S và/hoặc copolyme của axit metacrylic hệ L là nằm trong khoảng từ 1 : 1 đến 1 : 3 theo trọng lượng, và sau đó,

làm lạnh và nghiền sản phẩm sau ép đùn.

Fig.1

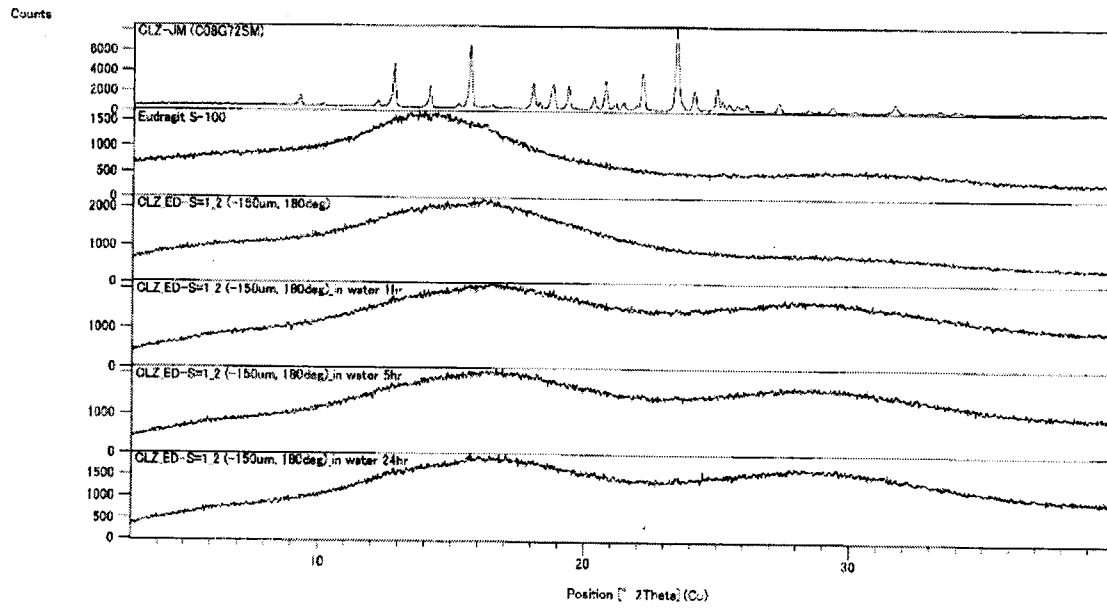


Fig.2

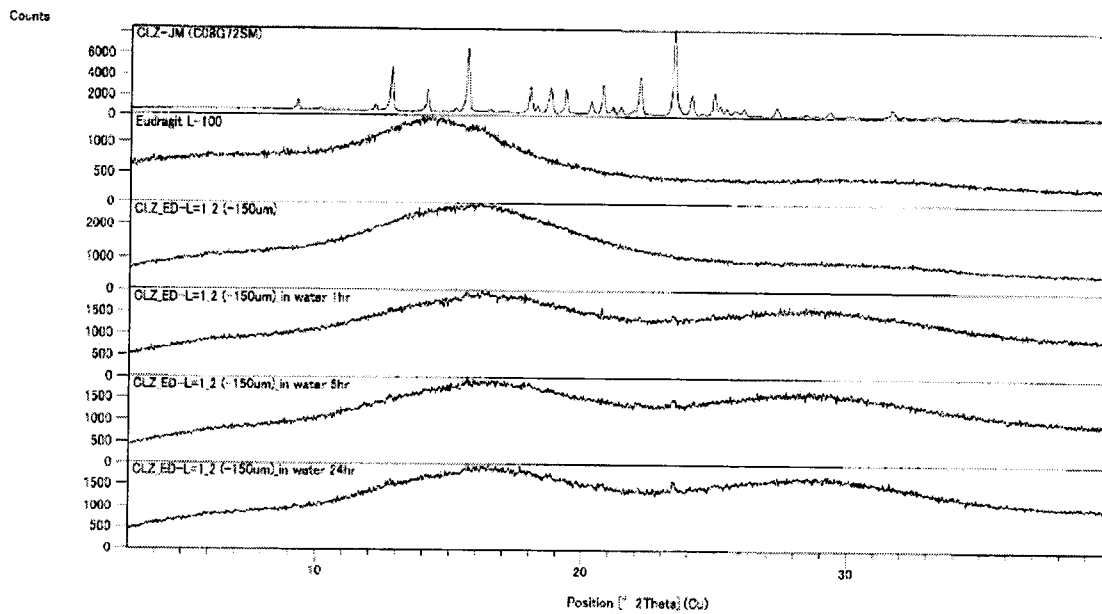


Fig.3

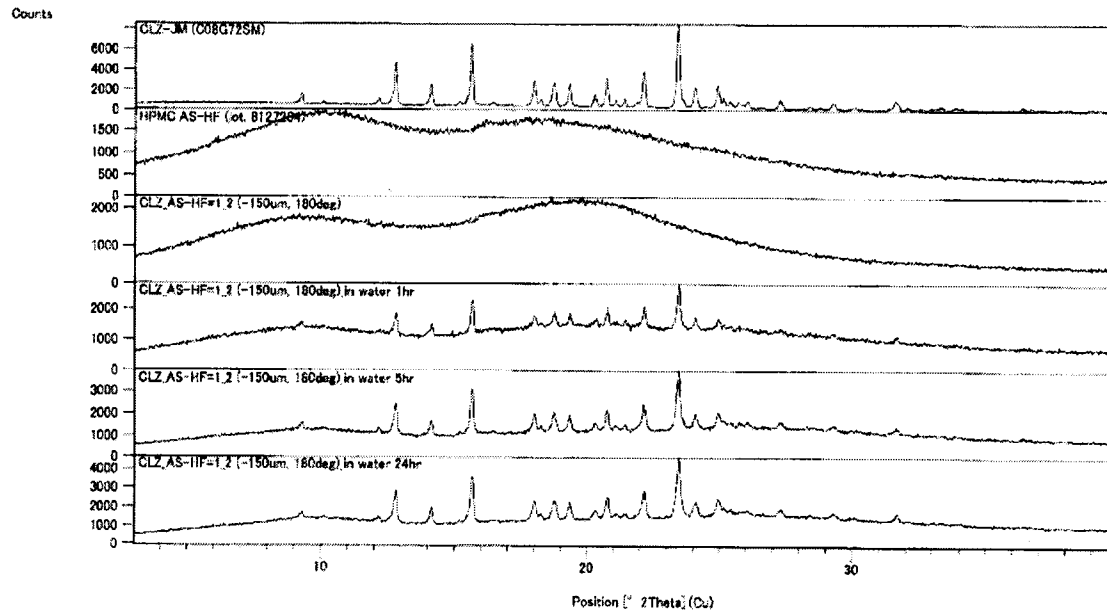


Fig.4

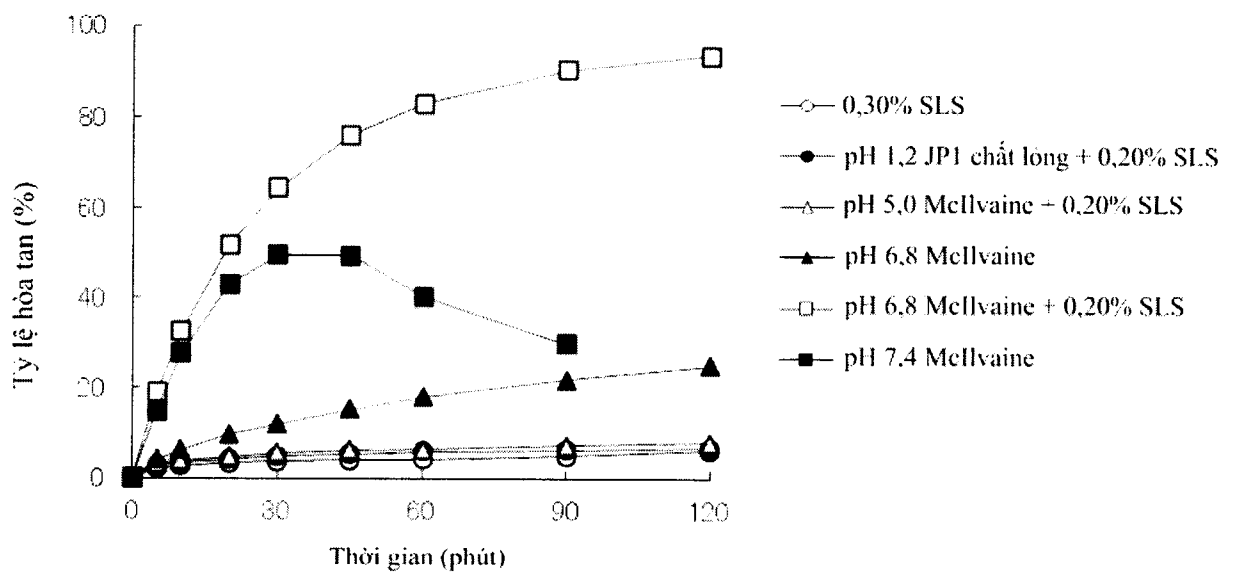


Fig.5

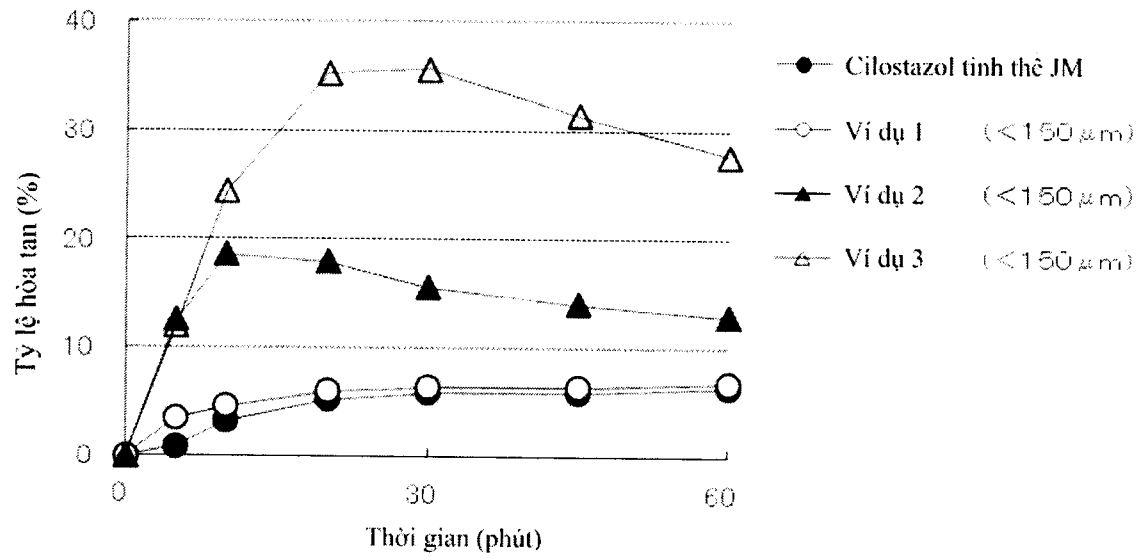


Fig.6

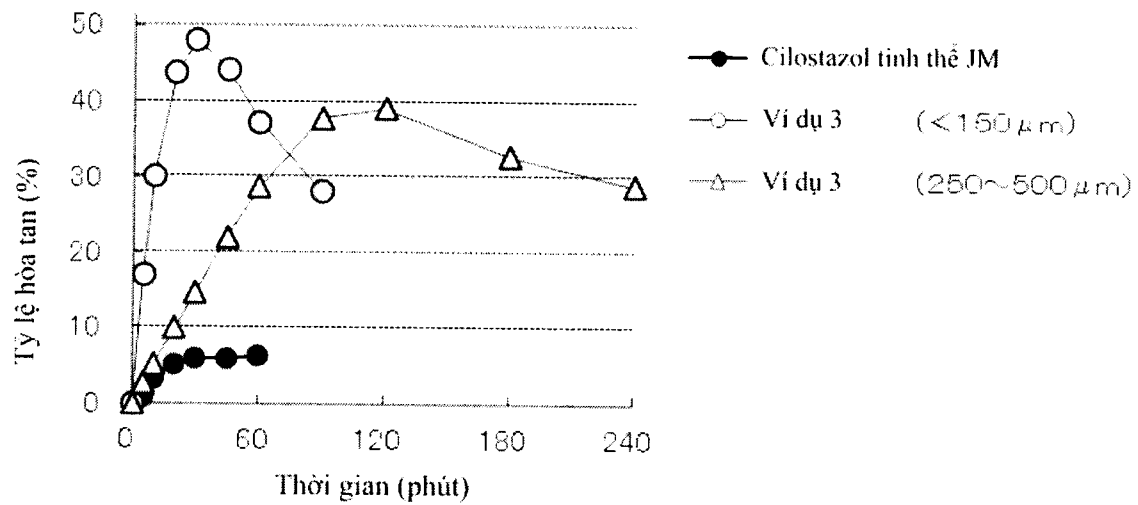


Fig.7

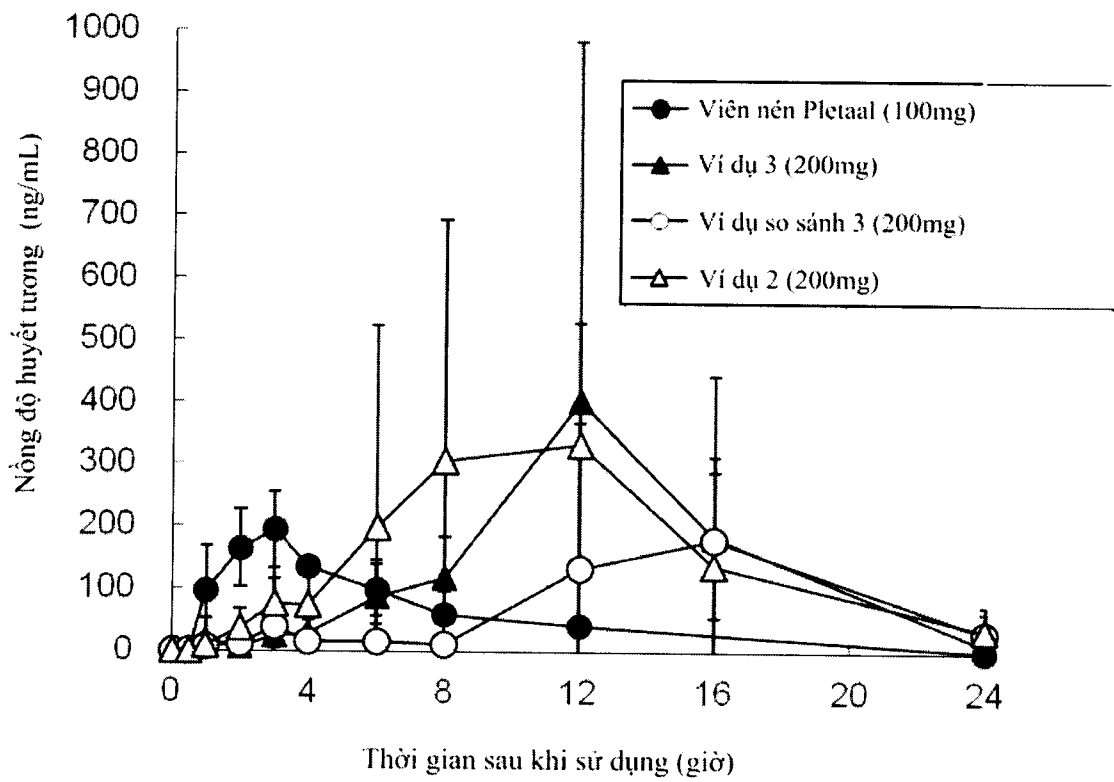


Fig.8

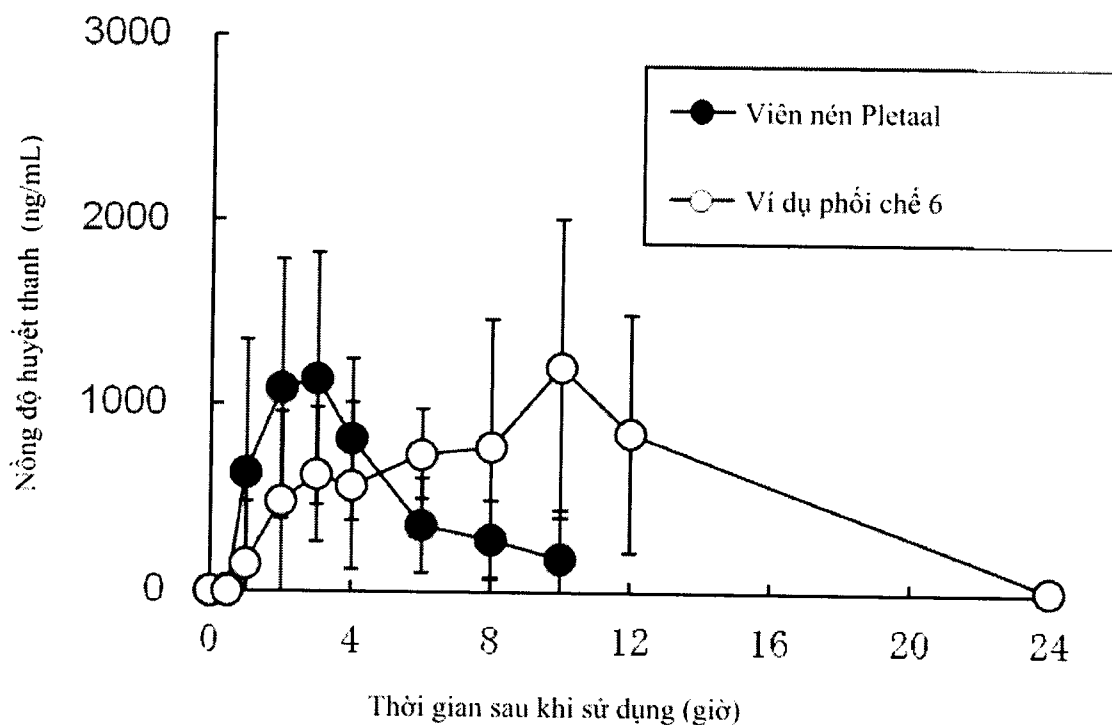


Fig.9

