



(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) 
1-0021657

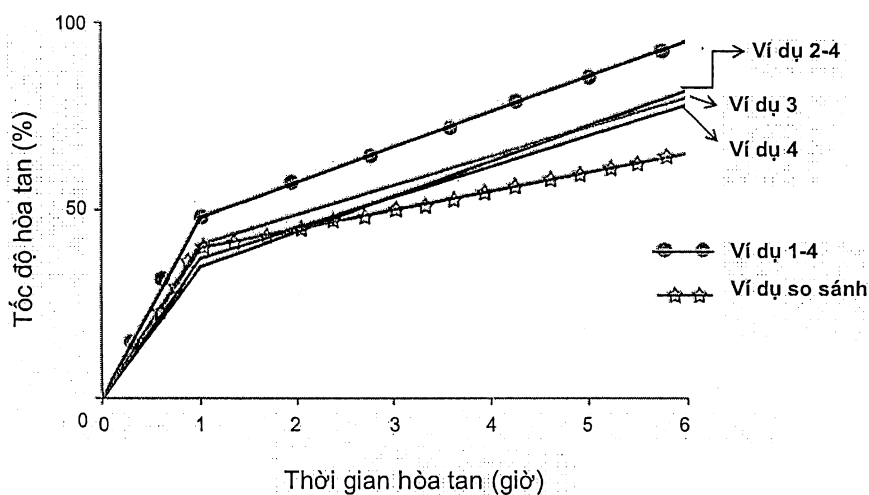
(51)⁷ **A61K 9/22, 47/38, 9/28, 31/522**

(13) **B**

(21) 1-2016-02212 (22) 19.12.2014
(86) PCT/KR2014/012602 19.12.2014 (87) WO2015/099364A1 02.07.2015
(30) 10-2013-0164670 26.12.2013 KR
(45) 25.09.2019 378 (43) 26.09.2016 342
(73) **HYUNDAI PHARM CO., LTD. (KR)**
55, Jandari-gil, Pungse-myeon, Dongnam-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do 330-911, Republic of Korea
(72) **LEE, Pung Sok (KR), LEE, Chung Lyol (KR), KIM, Seong Yeon (KR), LEE, Dong Il (KR), YOON, Min Ji (KR)**
(74) **Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)**

(54) **DƯỢC PHẨM GIẢI PHÓNG DUY TRÌ CHỨA ACEBROPHYLLINE VÀ CHẤT GIẢI PHÓNG DUY TRÌ KỶ NƯỚC**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa acebrophylline có cả đặc tính giải phóng tức thì và đặc tính giải phóng kéo dài, và cụ thể hơn là đề cập đến dược phẩm giải phóng duy trì chứa acebrophylline và chất giải phóng duy trì kỷ nước.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm giải phóng duy trì chứa acebrophylline và chất giải phóng duy trì kỵ nước.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Acebrophylline là hợp chất được tổng hợp bằng cách tạo muối ambroxol với 7-theophyllin và muối gồm axit và bazơ. Acebrophylline được chuyển hóa bằng cách tách thành ambroxol và 7-theophyllin khi được sử dụng qua đường miệng. Acebrophylline được sử dụng chọn lọc cho mô phế nang hoặc mô phổi để ức chế tác dụng của phospholipaza đối với nang phế quản và cải thiện hoạt tính bề mặt của nang, nhờ đó có tác dụng loại bỏ đờm. Ngoài ra, acebrophylline ngăn chặn sự sản sinh leukotrien (LT) và prostaglandin (PG) để có tác dụng kháng viêm mạnh, và do đó khôi phục hoặc mở rộng các ống phế quản co thắt về trạng thái bình thường bằng cách làm giảm mức độ tăng cảm ứng của phế quản.

Dược phẩm chứa acebrophylline đã được cấp đăng ký ở Hàn Quốc, (ví dụ, sản phẩm viên nang Surfolase® (Hyundai Pharmaceutical), có hàm lượng 100mg được sử dụng mỗi ngày hai lần, có các thời điểm sử dụng không rõ ràng so với dược chất được sử dụng mỗi ngày một lần hoặc dược chất được sử dụng mỗi ngày ba lần (trước và sau bữa ăn)), vì thế làm giảm mức độ tuân thủ việc sử dụng thuốc của bệnh nhân và thời gian (khoảng thời gian) sử dụng không đều, điều này dẫn đến hiệu quả điều trị không mong muốn. Để cải thiện mức độ tuân thủ việc sử dụng thuốc, tốt hơn nếu phát triển các dược phẩm giải phóng duy trì để có thể có hiệu quả liên tục của thuốc. Tuy nhiên, các dược phẩm giải phóng duy trì này chỉ có hiệu quả liên tục mà không có hiệu quả nhanh chóng của thuốc, và do đó không thể có được hiệu quả sử dụng nhanh sau khi sử dụng, ví dụ, đối với trường hợp bệnh

đường hô hấp cần có hiệu quả nhanh chóng của thuốc, vì thế các dược phẩm giải phóng duy trì này làm gia tăng sự bất tiện của bệnh nhân và được cho là không tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn so với các dược phẩm có trên thị trường. Do đó, để khắc phục các nhược điểm này, cần phát triển dược phẩm chứa acebrophylline sao cho có cả đặc tính tác dụng nhanh để nhanh chóng đạt được nồng độ hữu hiệu trong máu sau khi sử dụng để có hiệu quả của thuốc, và còn có đặc tính tác dụng kéo dài để duy trì hiệu quả của thuốc trong thời gian dài.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu phát triển dược phẩm chứa acebrophylline có cả đặc tính giải phóng tức thì để nhanh chóng đạt được nồng độ hữu hiệu trong máu sau khi sử dụng để có hiệu quả của thuốc, và đặc tính giải phóng duy trì để duy trì hiệu quả của thuốc trong thời gian dài. Kết quả là các tác giả sáng chế đã phát triển được dược phẩm chứa acebrophylline, trong khi có hiệu quả của thuốc một cách nhanh chóng mà vẫn duy trì các hiệu quả điều trị, sự thuận tiện khi sử dụng được cải thiện bằng cách thay đổi liệu trình sử dụng acebrophylline từ 100mg mỗi ngày hai lần thành 200mg mỗi ngày một lần, và do đó đã hoàn thành sáng chế.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa acebrophylline và có đồng thời cả đặc tính tác dụng nhanh và tác dụng kéo dài, và sự thuận tiện khi sử dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra đặc tính giải phóng tức thì ban đầu và đặc tính giải phóng duy trì sau đó cho acebrophylline.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm giải phóng duy trì chứa acebrophylline và chất giải phóng duy trì kỵ nước.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện kết quả của thử nghiệm hòa tan dược phẩm thu được từ các ví

dụ 1-4 và 2-4, và ví dụ so sánh 1.

Fig.2 thể hiện kết quả của thử nghiệm dược động học (pharmacokinetics: PK) của viên nang Surfolase® có bán trên thị trường và được phẩm thu được từ ví dụ so sánh 1 ở người *in vivo*.

Fig.3 thể hiện kết quả của thử nghiệm dược động học (PK) của viên nang Surfolase® có bán trên thị trường và được phẩm thu được từ ví dụ 1-4 ở người *in vivo*.

Fig.4 thể hiện kết quả của thử nghiệm dược động học (PK) của viên nang Surfolase® có bán trên thị trường và được phẩm thu được từ ví dụ 2-4 ở người *in vivo*.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành thử nghiệm bào chế được phẩm chứa acebrophylline, và kết quả là đã xác định được rằng được phẩm bào chế được theo sáng chế có tốc độ giải phóng ban đầu cao hơn so với được phẩm chứa lớp giải phóng tức thì, nhờ đó có hiệu quả điều trị nhanh (ví dụ thử nghiệm 1), và khi chỉ sử dụng được phẩm theo sáng chế mỗi ngày một lần, có thể có nồng độ acebrophylline trong máu tương đương như khi sử dụng được phẩm hiện nay mỗi ngày hai lần (các ví dụ thử nghiệm từ 2 đến 4), nhờ đó cải thiện sự thuận tiện khi sử dụng và có hiệu quả điều trị được cải thiện.

Được phẩm theo sáng chế chứa acebrophylline làm hoạt chất, và có tốc độ hòa tan nhanh mặc dù nó chứa chất giải phóng duy trì kỵ nước, và do đó có cả đặc tính tác dụng nhanh và tác dụng kéo dài.

Ở đây, acebrophylline là hợp chất (ambroxol[trans-4-2-amino-3,5-dibromobenzy]amino xyclohexanol với axit theophylin-7-axetic [axit 1,3-dimethylxanthin-7-axetic]) được tổng hợp bằng cách tạo muối ambroxol với 7-theophylin và muối gồm axit và bazơ.

Acebrophylline được chuyển hóa bằng cách tách thành ambroxol và 7-theophyllin khi được sử dụng qua đường miệng. Acebrophylline được sử dụng chọn lọc cho mô phổi để có tác dụng loại bỏ đờm và ức chế sự sản sinh leukotrien và prostaglandin để có tác dụng kháng viêm. Do đó, acebrophylline có thể được dùng để phòng hoặc điều trị bệnh đường hô hấp cấp tính, bệnh đường hô hấp mạn tính, bệnh viêm phế quản cấp tính, bệnh viêm phế quản mạn tính, bệnh hen phế quản, bệnh viêm xoang hoặc bệnh viêm mũi teo.

Do đó, tốt hơn nếu được phẩm theo sáng chế đạt được hiệu quả của được chất một cách nhanh chóng và duy trì hiệu quả của được chất acebrophylline liên tục, và có thể được dùng để phòng hoặc điều trị ít nhất một bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đường hô hấp cấp tính, bệnh đường hô hấp mạn tính, bệnh viêm phế quản cấp tính, bệnh viêm phế quản mạn tính, bệnh hen phế quản, bệnh viêm xoang, và bệnh viêm mũi teo.

Theo một ví dụ được ưu tiên, hàm lượng acebrophylline chứa trong được phẩm theo sáng chế có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, tùy thuộc vào độ tuổi, giới tính, mức độ nặng của bệnh, thể trọng, và các yếu tố tương tự của bệnh nhân nhưng tốt hơn nếu tổng hàm lượng acebrophylline có thể nằm trong khoảng từ 20 đến 250mg, và tốt hơn nữa nếu tổng hàm lượng acebrophylline bằng 200mg. Hàm lượng acebrophylline nhỏ hơn 20mg có thể không tạo ra đủ hiệu quả mong muốn của được chất, và hàm lượng acebrophylline lớn hơn 250mg có thể gây ra tác dụng phụ do tác dụng dược lý quá mức và có thể làm mất hiệu quả sử dụng do sự tăng trọng lượng của chính được phẩm, và do đó không hữu dụng làm được phẩm.

Ở đây, chất giải phóng duy trì kỵ nước để chỉ chất kỵ nước được sử dụng để giải phóng được chất trong thời gian dài. Thuật ngữ “kỵ nước” có nghĩa là tính không trộn lẫn được với các phân tử nước. Theo nghĩa rộng, các chất kỵ nước không có tính phân cực, và do đó được hòa tan tốt trong các dung môi không phân cực.

Các ví dụ về chất giải phóng duy trì kỵ nước có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm các polyme kỵ nước trên cơ sở xenluloza (ví dụ, xenluloza axetat, xenluloza axetat phtalat, và etylxenluloza), sáp thực vật (ví dụ, sáp carnauba), các chất kỵ nước trên cơ sở glyxeryl (ví dụ, glyxerin monostearat, glyxeryl monooleat, glyxeryl palmitostearat, polyoxyglyxerit, và glyxeryl behenat), các dầu thực vật (ví dụ, dầu thầu dầu hydro hóa, dầu thực vật hydro hóa loại I), các axit béo kỵ nước (ví dụ, axit stearic và isopropyl palmitat), axetyltributyl xitrat, tributyl xitrat, sáp trắng, sáp vàng, zein, rượu axetylic, sáp este axetyl, dibutyl sebacat, polymetacrylat, senlac, rượu stearylic, và hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ cụ thể về hợp chất polymetacrylat được sử dụng ở đây có thể được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Eudragit RS100, RS PO, RS 30D, RL100, RL PO, RL 30D, NE30D, NE40D, FS30D, và NM30D.

Ngoài ra, hàm lượng được ưu tiên của chất kỵ nước nằm trong khoảng từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, 10 đến 50% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dạng liều đơn vị. Chất giải phóng duy trì cho phép được phẩm theo sáng chế giải phóng 80% lượng hoạt chất hoặc cao hơn trong vòng 6 giờ, nhờ đó có hiệu quả của dược chất mặc dù chỉ sử dụng mỗi ngày một lần. Việc sử dụng ít hơn hàm lượng nêu trên sẽ không tạo ra đủ hiệu quả nêu trên, và việc sử dụng nhiều hơn hàm lượng nêu trên là không kinh tế, và làm gia tăng tổng trọng lượng của dạng liều đơn vị, gây bất tiện khi sử dụng.

Theo khía cạnh khác, dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa chất bao. Ví dụ về chất bao có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza, rượu polyvinyllic, polypropylen glycol, polyme axit acrylic, polyme polymetacrylat, polyetylen glycol, polyvinyl axetat, và hỗn hợp của chúng, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này.

Ngoài ra, dược phẩm có thể còn chứa chất phụ gia dược dụng, và chất phụ gia thông thường có thể cải thiện việc sản xuất, vẻ bề ngoài, và mức độ ép được

chất có thể được sử dụng mà không làm giảm hoạt tính sinh học và các đặc tính của dược chất này. Hàm lượng cụ thể của chất phụ gia này có thể được xác định theo độ tan và các tính chất hóa học của hoạt chất, đường sử dụng được chọn, và việc thực hành được phẩm chuẩn. Các ví dụ về chất phụ gia dược dụng có thể bao gồm tá dược, chất pha loãng, chất kết dính, chất làm trơn, chất bảo quản, chất ổn định, chất chống dính, chất gây trơn chảy, hoặc chất tạo màu.

Cụ thể hơn, tinh bột, xenluloza vi tinh thể, lactoza, glucoza, manitol, dicanxi phosphat, v.v., có thể được sử dụng làm chất pha loãng; hydroxypropyl xenluloza, polyetylen glycol, polyvinyl pyrrolidon, rượu polyvinyl, dẫn xuất polyvinyl pyrrolidon như copovidon, gôm tự nhiên, gôm tổng hợp, gelatin, v.v., có thể được sử dụng làm chất kết dính; và axit silixic khan nhẹ, bột talc, magie stearat, canxi stearat, kẽm stearat, natri stearyl fumarat, v.v., có thể được sử dụng làm chất làm trơn. Ngoài ra, nhiều chất phụ gia khác nhau như chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo hương, chất bảo quản, và chất che vị, có thể được chọn và sử dụng trong khoảng liều dùng thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Dược phẩm của sáng chế được cho thử nghiệm tốc độ hòa tan bằng cách sử dụng phương pháp cánh khuấy, là phương pháp thứ hai theo Dược điển Hàn Quốc.

Phương pháp cánh khuấy được tiến hành như sau:

bắt đầu thử nghiệm hòa tan trong 500ml môi trường hòa tan (chất lỏng thứ nhất trong thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Hàn Quốc) có độ pH = 1,2 ở nhiệt độ $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ và tốc độ khuấy 50 vòng/phút bằng cách sử dụng phương pháp 2 (phương pháp cánh khuấy) của Dược điển Hàn Quốc; cho thêm cẩn thận 400ml dung dịch thử nghiệm 2 (chất lỏng thứ hai, dung dịch Na_2HPO_4 0,235M khan) vào môi trường hòa tan có độ pH = 1,2 để tạo ra chất lỏng có độ pH = 6,8 ở thời điểm 2 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm hòa tan; và sau đó tiếp tục thực hiện thử nghiệm hòa tan.

Dược phẩm theo sáng chế có tốc độ hòa tan acebrophylline nằm trong

khoảng từ 20 đến 50% trọng lượng, cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 30 đến 50% trọng lượng ở thời điểm 1 giờ sau khi hòa tan, và tốc độ hòa tan acebrophylline nằm trong khoảng từ 80 đến 100% trọng lượng, và cụ thể hơn nữa là nằm trong khoảng từ 85 đến 100% trọng lượng ở thời điểm 6 giờ sau khi hòa tan. Do đó, khi được sử dụng vào cơ thể, dược phẩm này có thể có hiệu quả mong muốn của dược chất ngay cả khi tần suất sử dụng giảm, ví dụ, mỗi ngày một lần. Theo đó, mức độ thuận tiện khi sử dụng của bệnh nhân có thể được cải thiện bằng cách sử dụng dược phẩm này.

Tốt hơn, nếu dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng thích hợp để sử dụng qua đường miệng, nhưng không chỉ giới hạn ở dạng này, và tốt hơn là có thể được tạo ra ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng khi tính đến năng suất của nhà sản xuất và sự thuận tiện khi sử dụng và khả năng mang theo của bệnh nhân.

Theo một ví dụ cụ thể, dạng liều rắn dùng qua đường miệng có thể là, ví dụ, viên nén có một lớp, viên nén có nhiều lớp như viên nén có hai lớp hoặc viên nén có ba lớp, viên nén có nhân, viên nén được bao, hoặc viên nang, nhưng không chỉ giới hạn ở các dạng này. Theo một ví dụ được ưu tiên, dạng liều rắn dùng qua đường miệng có thể là viên nén giải phóng duy trì có nền nguyên khối chứa acebrophylline hoặc muối của nó làm hoạt chất, chất giải phóng duy trì kỵ nước để kiểm soát tốc độ hòa tan của hoạt chất, chất phụ gia và chất bao.

Loại hoặc liều dùng cụ thể của dược phẩm theo sáng chế có thể được chọn tùy theo các đặc điểm của bệnh nhân, đặc biệt là độ tuổi, trọng lượng cơ thể, và lối sống của bệnh nhân và trong một số trường hợp, tùy thuộc vào bác sĩ, và tốt hơn nếu dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế sao cho 200mg acebrophylline được sử dụng mỗi ngày một lần để cải thiện mức độ tuân thủ của bệnh nhân.

Mỗi dạng liều có thể sử dụng theo sáng chế có thể thu được bằng các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, phương pháp tạo hạt khô, phương pháp tạo hạt ướt, phương pháp tạo hạt nóng chảy, phương pháp tạo hạt

tầng sôi, phương pháp ép trực tiếp, phương pháp dập khuôn, phương pháp dập khuôn ép, và phương pháp tương tự có thể được tiến hành. Tốt hơn, nếu phương pháp tạo hạt khô, phương pháp tạo hạt ướt, và phương pháp tạo hạt nóng chảy có thể được tiến hành. Ví dụ, trong trường hợp phương pháp ép trực tiếp, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng liều dùng qua đường miệng bằng cách trộn lẫn acebrophylline và tá dược được dụng, sau đó ép viên và bao. Ngoài ra, trong trường hợp phương pháp tạo hạt khô, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách trộn lẫn acebrophylline và tá dược được dụng, và sau đó tạo hạt từ hỗn hợp này bằng cách sử dụng máy tạo hạt ép (máy ép kiểu trực), tiếp đó rây, ép viên, và bao. Ngoài ra, trong trường hợp phương pháp tạo hạt ướt, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách trộn lẫn acebrophylline và tá dược được dụng, tạo hạt ướt từ hỗn hợp này bằng cách sử dụng chất kết dính dạng lỏng, và sau đó làm khô hạt ướt, tiếp đó rây, ép viên, và bao.

Dược phẩm chứa acebrophylline theo sáng chế là rất hữu ích do dược phẩm này được sử dụng qua đường miệng để có hiệu quả điều trị nhanh chóng; hoạt chất được duy trì liên tục với nồng độ định trước trong huyết tương trong thời gian đáng kể; tần suất dùng liều giảm đến mỗi ngày một lần; và kết quả là khả năng thích ứng của bệnh nhân với dược chất tăng lên và mức độ tuân thủ việc sử dụng thuốc được cải thiện.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết cùng với các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: bào chế dược phẩm giải phóng duy trì kỵ nước chứa etylxenluloza

Trộn lẫn các thành phần từ 1 đến 4 trong bảng 1 và tạo thành hạt. Cho thêm các thành phần từ 5 đến 7 trong bảng 1 vào các hạt này, sau đó trộn lẫn và ép viên.

Sau khi ép viên, bao các viên nén bằng thành phần 8 làm chất bao.

Bảng 1

	Thành phần	Tỷ lệ trọng lượng (%)			
		Ví dụ 1-1	Ví dụ 1-2	Ví dụ 1-3	Ví dụ 1-4
1	Acebrophylline (chất có hoạt tính dược)	32,9	34,0	35,8	37,2
2	Xenluloza vi tinh thể (chất pha loãng)	28,0	28,9	30,5	31,6
3	Bột talc (chất làm trơn)	1,6	1,7	1,8	1,9
4	Hydroxypropyl xenluloza (chất kết dính)	2,6	2,7	2,9	3,0
5	Etylxenluloza (chất giải phóng duy trì)	32,9	30,6	26,9	24,2
6	Canxi phosphat dihydrat (tá dược)	1,0	1,0	1,1	1,1
7	Magie stearat (chất làm trơn)	1,0	1,0	1,1	1,1
	Tổng cộng (viên nén trần)	100,0	100,0	100,0	100,0
8	Opadry (chất bao)	3,6	4,1	4,7	4,8
	Tổng cộng (viên nén đã được bao)	103,6	104,1	104,7	104,8

Ví dụ 2: bào chế dược phẩm giải phóng duy trì kỵ nước chứa sáp

Trộn lẫn các thành phần từ 1 đến 4 trong bảng 2 và tạo thành hạt. Cho thêm các thành phần 5 và 6 trong bảng 2 vào các hạt này, sau đó trộn lẫn và ép viên. Sau khi ép viên, bao viên nén bằng thành phần 7 làm chất bao.

Bảng 2

	Thành phần	Tỷ lệ trọng lượng (%)			
		Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2	Ví dụ 2-3	Ví dụ 2-4
1	Acebrophylline	35,7	37,7	41,6	43,4
2	Xenluloza vi tinh thể	26,7	28,2	31,2	32,5

3	Bột talc	1,8	1,9	2,1	2,2
4	Hydroxypropyl xenluloza	2,9	3,0	3,3	3,5
5	Sáp carnauba	32,1	28,2	20,8	17,4
6	Magie stearat	0,9	0,9	1,0	1,1
	Tổng cộng (viên nén trần)	100,0	100,0	100,0	100,0
7	Opadry	3,9	4,1	4,6	4,8
	Tổng cộng (viên nén đã được bao)	103,9	104,1	104,6	104,8

Ví dụ 3: bào chế dược phẩm giải phóng duy trì kỵ nước chứa glyxeryl monobehenat

Trộn lẫn các thành phần từ 1 đến 4 trong bảng 3 và tạo thành hạt. Cho thêm các thành phần 5 và 6 trong bảng 3 vào các hạt này, sau đó trộn lẫn và ép viên. Sau khi ép viên, bao viên nén bằng thành phần 7 làm chất bao.

Bảng 3

	Thành phần	Tỷ lệ trọng lượng (%)
		Ví dụ 3
1	Acebrophylline	44,4
2	Xenluloza vi tinh thể	26,7
3	Bột talc	2,2
4	Hydroxypropyl xenluloza	3,3
5	Glyxeryl monobehenat	22,2
6	Magie stearat	1,1
	Tổng cộng (viên nén trần)	100,0
7	Opadry	4,0
	Tổng cộng (viên nén đã được bao)	104,0

Ví dụ 4: bào chế được phẩm giải phóng duy trì kỵ nước chứa acebrophylline và polymetacrylat

Trộn lẫn các thành phần từ 1 đến 3 trong bảng 4 và tạo thành hạt. Cho thêm các thành phần từ 4 đến 6 trong bảng 4 vào các hạt này, sau đó trộn lẫn và ép viên. Sau khi ép viên, bao viên nén bằng thành phần 7 làm chất bao.

Bảng 4

	Thành phần	Tỷ lệ trọng lượng (%)
		Ví dụ 4
1	Acebrophylline	44,4
2	Xenluloza vi tinh thể	18,9
3	Bột talc	2,2
4	Eudragit RS PO*	18,3
5	Eudragit RL PO*	15,0
6	Magie stearat	1,1
	Tổng cộng (viên nén trần)	100,0
7	Opadry	3,0
	Tổng cộng (viên nén đã được bao)	103,0

*copolyme của etylacrylat, metyl metacrylat, và este metacrylat có nhóm amoni bậc ba

Ví dụ so sánh 1: bào chế viên nén có hai lớp bao gồm lớp giải phóng tức thì và lớp giải phóng duy trì

Đối với lớp giải phóng duy trì, tạo ra các hạt khô bằng cách trộn lẫn các thành phần trong bảng 5 và ép hỗn hợp này bằng cách sử dụng máy ép kiểu trục. Đối với lớp giải phóng tức thì, tạo ra các hạt bằng cách trộn lẫn các thành phần trong bảng 5. Tạo ra viên nén có hai lớp bằng cách ép viên các hạt dùng làm lớp giải phóng duy trì và lớp giải phóng tức thì. Sau khi ép viên, bao các viên nén bằng

chất bao (opadry) với lượng 6% trọng lượng so với trọng lượng của viên nén có hai lớp.

Bảng 5

	Thành phần	Ví dụ so sánh 1	Ghi chú
		Tỷ lệ trọng lượng (%)	
1	Acebrophylline	10,8	Lớp giải phóng tức thì
2	Lactosa hydrat	5,9	
3	Xenluloza vi tinh thể	5,3	
4	Croscarmelloza natri	2,6	
5	Manitol	16,9	
6	Silic dioxit	0,9	
7	Magie stearat	0,9	
8	Acebrophylline	22,5	Lớp phóng duy trì
9	Lactosa hydrat	1,2	
10	Sáp carnauba	15,0	
11	Eudragit L100-55	16,7	
12	Magie stearat	1,3	
	Tổng cộng (viên nén trần)	100,0	
13	Opadry	5,0	
	Tổng cộng (viên nén đã được bao)	105,0	

Ví dụ thử nghiệm 1: thử nghiệm so sánh về tốc độ hòa tan giữa dược phẩm theo sáng chế và dược phẩm theo ví dụ so sánh

Đối với các dược phẩm thu được từ ví dụ 1-4 và ví dụ 2-4 và ví dụ so sánh 1, bắt đầu thử nghiệm hòa tan trong 500ml môi trường hòa tan (chất lỏng thứ nhất trong thử nghiệm hòa tan theo điển Hàn Quốc) có độ pH = 1,2 ở nhiệt độ $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ và tốc độ khuấy 50 vòng/phút bằng cách sử dụng phương pháp 2

(phương pháp cánh khuấy) của Dược điển Hàn Quốc. Ở thời điểm 2 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm hòa tan, cho thêm 400ml dung dịch thử nghiệm 2 (chất lỏng thứ hai, dung dịch Na_2HPO_4 0,235M khan) vào chất lỏng hòa tan có độ pH = 1,2 để thu được chất lỏng có độ pH = 6,8, và sau đó tiếp tục tiến hành thử nghiệm hòa tan. Phân tích tốc độ hòa tan bằng cách sử dụng chất lỏng hòa tan ở thời điểm hòa tan quy định và kiểm tra nồng độ acebrophylline bằng phương pháp HPLC. Kết quả của thử nghiệm tốc độ hòa tan theo thời gian được thể hiện trên Fig.1.

Các điều kiện phân tích bằng phương pháp HPLC:

- Pha động: axetonitril:dung dịch amoni cacbonat 0,1% = 570:430
- Cột: C18, 5 μm 4,0mm x 125mm hoặc cột tương tự
- Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút
- Bước sóng phân tích: thiết bị phát hiện UV (244nm)

Theo kết quả của thử nghiệm như được thể hiện trên Fig.1, tốc độ hòa tan ban đầu (tốc độ hòa tan ở thời điểm 1 giờ sau khi hòa tan) của dược phẩm thu được từ ví dụ 2-4, ví dụ 3, và ví dụ 4 theo sáng chế (tốc độ hòa tan lần lượt là 35%, 41%, và 37%), là tương đương với tốc độ hòa tan của dược phẩm thu được từ ví dụ so sánh 1 (tốc độ hòa tan khoảng 34%) có lớp giải phóng tức thì, và ở các thời điểm so sánh, dược phẩm thu được từ các ví dụ nêu trên có tốc độ hòa tan cao hơn nhiều so với dược phẩm thu được từ ví dụ so sánh 1 có lớp giải phóng duy trì. Tốc độ hòa tan ở thời điểm 6 giờ sau khi hòa tan của dược phẩm thu được từ ví dụ so sánh 1, ví dụ 2-4, ví dụ 3, và ví dụ 4 lần lượt là 65%, 82%, 80%, và 78%.

Cụ thể, tốc độ hòa tan ban đầu (tốc độ hòa tan khoảng 47%) của dược phẩm thu được từ ví dụ 1-4 của sáng chế là cao hơn nhiều so với dược phẩm thu được từ ví dụ so sánh 1, và ở các thời điểm so sánh, dược phẩm thu được từ ví dụ 1-4 theo sáng chế có tốc độ hòa tan cao hơn nhiều so với dược phẩm thu được từ ví dụ so sánh 1. Tốc độ hòa tan ở thời điểm 6 giờ sau khi hòa tan dược phẩm thu được từ ví dụ 1-4 là khoảng 92%.

Như vậy, dược phẩm theo sáng chế có tốc độ hòa tan ban đầu rất tốt so với

lớp giải phóng tức thì của dược phẩm theo ví dụ so sánh, nhờ đó có hiệu quả của dược chất một cách nhanh chóng, và thậm chí ở các thời điểm so sánh, dược phẩm theo sáng chế vẫn có tốc độ hòa tan cao hơn so với lớp giải phóng duy trì của dược phẩm thu được từ ví dụ so sánh, nhờ đó cho phép sử dụng mỗi ngày một lần, và do đó cải thiện mức độ thuận tiện khi sử dụng và có hiệu quả điều trị được cải thiện.

Ví dụ thử nghiệm 2: thử nghiệm so sánh thông số dược động học (PK) ở người *in vivo* (giữa viên nang Sulfolase và dược phẩm thu được từ ví dụ so sánh 1)

Nồng độ ambroxol trong máu khi sử dụng viên nang Surfolase® 100mg có bán trên thị trường (Hyundai Pharm) cho nam giới trưởng thành khỏe mạnh (n=24) hai lần, mỗi lần cách nhau 12 giờ, được so sánh với nồng độ ambroxol trong máu khi sử dụng dược phẩm thu được từ ví dụ so sánh 1 (200mg) mỗi ngày một lần bằng thử nghiệm trao đổi chéo 2x2 (bảng 6). Các kết quả của thử nghiệm so sánh được thể hiện trên Fig.2. Do acebrophylline được chuyển hóa thành ambroxol và 7-theophyllin khi được sử dụng qua đường miệng, xác định được nồng độ ambroxol trong máu.

Trong phương pháp xử lý sơ bộ để xác định nồng độ ambroxol trong máu, cho 50ml mẫu huyết thanh vào vi ống, và cho thêm 10ml dung dịch sildenafil xitrat (10 ug/ml trong metanol 50%) làm chất chuẩn nội, và 100ml dung dịch NaOH 0,05M vào đó, sau đó lắc mạnh trong 5 giây. Cho thêm 2ml dung môi chiết (ete methyl tert-butyl) vào ống, sau đó lắc mạnh trong 2 phút và ly tâm ở tốc độ 4000 vòng/phút trong 5 phút. Tách dịch nổi bề mặt, và ly tâm và làm khô hoàn toàn trong thiết bị làm bay hơi chứa nitơ, và sau đó hòa tan lại trong 300ml hỗn hợp chứa axit formic 0,1% và metanol 50% với tỷ lệ 1:1 (theo thể tích), bơm 5ml hỗn hợp này vào hệ thống phân tích sắc ký lỏng-phổ khối (LC-MS/MS).

Các điều kiện phân tích LC-MS/MS

- Thiết bị phát hiện: MS/MS (ion âm ESI, chế độ MRM)

Ambroxol: m/z 378,99 > 263,91

Sildenafil xitrat (chất chuẩn nội): m/z 475,22 > 100,19

Nhiệt độ cân solvat hóa: 500°C

Tốc độ dòng khí cân solvat hóa: 600 lít/giờ

Điện áp mao quản: 1000V

Khí va chạm: Argon

Khí phun mù: Nitơ

Cột: Fortis C18 (2,1 X 5,0mm, cỡ hạt 1,7mm, Fortis)

Bộ xử lý số liệu: Target Lynx 4,1

Pha động: axit formic 0,1%: metanol với tỷ lệ 30:70 (theo thể tích)

Tốc độ dòng: 0,2 ml/phút

Liều bơm: 5ml

Bảng 6

Thông số dược động học	Viên nang Surfolase®	Ví dụ so sánh 1
	Độ lệch chuẩn (SD) trung bình	SD trung bình
AUC_t (ng·giờ/ml)	$2281,5 \pm 763,15$	$1470,7 \pm 570,36$

Kết quả là việc sử dụng viên nang Surfolase hai lần có nồng độ ambroxol trong máu cao hơn so với viên nén có hai lớp thu được từ ví dụ so sánh 1 gồm lớp giải phóng tức thì và lớp giải phóng duy trì.

Ví dụ thử nghiệm 3: thử nghiệm PK ở người *in vivo* (viên nang Surfolase® và dược phẩm thu được từ ví dụ 1-4)

Nồng độ ambroxol trong máu khi sử dụng viên nang Surfolase® (100mg) có bán trên thị trường cho nam giới trưởng thành khỏe mạnh (n=24) hai lần, mỗi lần cách nhau 12 giờ được so sánh với nồng độ ambroxol trong máu khi sử dụng dược phẩm thu được từ ví dụ 1-4 (200mg) theo sáng chế mỗi ngày một lần bằng thử nghiệm trao đổi chéo 2x2 (bảng 7). Kết quả của thử nghiệm so sánh được thể hiện

trên Fig.3.

Bảng 7

Thông số dược động học	Viên nang Surfolase®	Ví dụ 4
	SD trung bình	SD trung bình
AUC _t (ng·giờ/ml)	2013,99 ± 522,44	2020,91 ± 615,46

Kết quả là khi sử dụng một lần, dược phẩm thu được từ ví dụ 1-4 theo sáng chế có nồng độ ambroxol trong máu tương đương với viên nang Surfolase® có bán trên thị trường cần được sử dụng mỗi ngày hai lần. Điều này chứng tỏ rằng mặc dù chỉ sử dụng mỗi ngày một lần, mức độ thuận tiện khi sử dụng được gia tăng trong khi hiệu quả điều trị vẫn được cải thiện đáng kể.

Ngoài ra, dược phẩm thu được từ ví dụ 1-4 đạt nồng độ trong máu khoảng 215 ng/ml ở thời điểm 3 giờ sau khi sử dụng, nhờ đó có đặc tính giải phóng tức thì ban đầu, và sau đó có đặc tính giải phóng duy trì, và các kết quả này gần như trùng khớp với kết quả của thử nghiệm tốc độ hòa tan trong ví dụ thử nghiệm 1.

Ví dụ thử nghiệm 4: thử nghiệm PK ở người *in vivo* (viên nang Surfolase® và dược phẩm thu được từ ví dụ 2-4)

Nồng độ ambroxol trong máu khi sử dụng viên nang Surfolase® (100mg) có bán trên thị trường cho nam giới trưởng thành khỏe mạnh (n=24) hai lần, mỗi lần cách nhau 12 giờ được so sánh với nồng độ ambroxol trong máu khi sử dụng dược phẩm thu được từ ví dụ 2-4 (200mg) theo sáng chế mỗi ngày một lần bằng thử nghiệm trao đổi chéo 2x2 (bảng 8). Các kết quả của thử nghiệm so sánh được thể hiện trên Fig.4.

Bảng 8

Thông số dược động học	Viên nang Surfolase®	Ví dụ 2-4
	SD trung bình	SD trung bình
AUC _t (ng·giờ/ml)	1830,38 ± 846,57	1677,84 ± 702,43

Kết quả là khi chỉ sử dụng một lần, dược phẩm thu được từ ví dụ 2-4 theo sáng chế có nồng độ ambroxol trong máu tương đương với khi sử dụng viên nang Sulfolase có bán trên thị trường cần được sử dụng mỗi ngày hai lần. Điều này chứng tỏ rằng mặc dù chỉ sử dụng mỗi ngày một lần, mức độ thuận tiện khi sử dụng được gia tăng trong khi hiệu quả điều trị vẫn được cải thiện đáng kể.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Dược phẩm giải phóng duy trì loại có nền nguyên khối chứa acebrophylline theo sáng chế được thiết kế để có quy trình bào chế đơn giản và có cả đặc tính tác dụng nhanh và tác dụng kéo dài, và do đó có thể đảm bảo hiệu quả điều trị rất tốt trong khi chỉ sử dụng mỗi ngày một lần và có thể làm gia tăng khả năng thích ứng của dược chất, nhờ đó cải thiện đáng kể mức độ tuân thủ việc sử dụng và có hiệu quả điều trị rất tốt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm giải phóng duy trì chứa acebrophylline và chất giải phóng duy trì kỵ nước, trong đó dược phẩm này có tốc độ hòa tan acebrophylline nằm trong khoảng từ 20 đến 50% trọng lượng ở thời điểm 1 giờ sau khi hòa tan, và tốc độ hòa tan acebrophylline bằng 80% trọng lượng hoặc cao hơn ở thời điểm 6 giờ sau khi hòa tan với tốc độ khuấy 50 vòng/phút bằng cách sử dụng phương pháp 2 (phương pháp cánh khuấy) theo Dược điển Hàn Quốc, và dược phẩm này chứa chất giải phóng duy trì kỵ nước với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 50% trọng lượng so với tổng trọng lượng của dược phẩm, và chất giải phóng duy trì kỵ nước là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm axetyltributyl xitrat, sáp carnauba, xenluloza axetat, glyxerin monostearat, glyxeryl monooleat, glyxeryl palmitostearat, dầu thầu dầu hydro hóa, polyoxyglyxerit, axit stearic, tributyl xitrat, sáp trắng, sáp vàng, zein, xenluloza axetat phtalat, rượu axetylic, sáp este axetyl, dibutyl sebacat, etylxenluloza, glyxeryl behenat, dầu thực vật hydro hóa loại I, isopropyl palmitat, polymetacrylat, senlac, rượu stearyllic, và hỗn hợp của chúng.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này được bào chế ở dạng viên rắn dùng qua đường miệng.

1/4

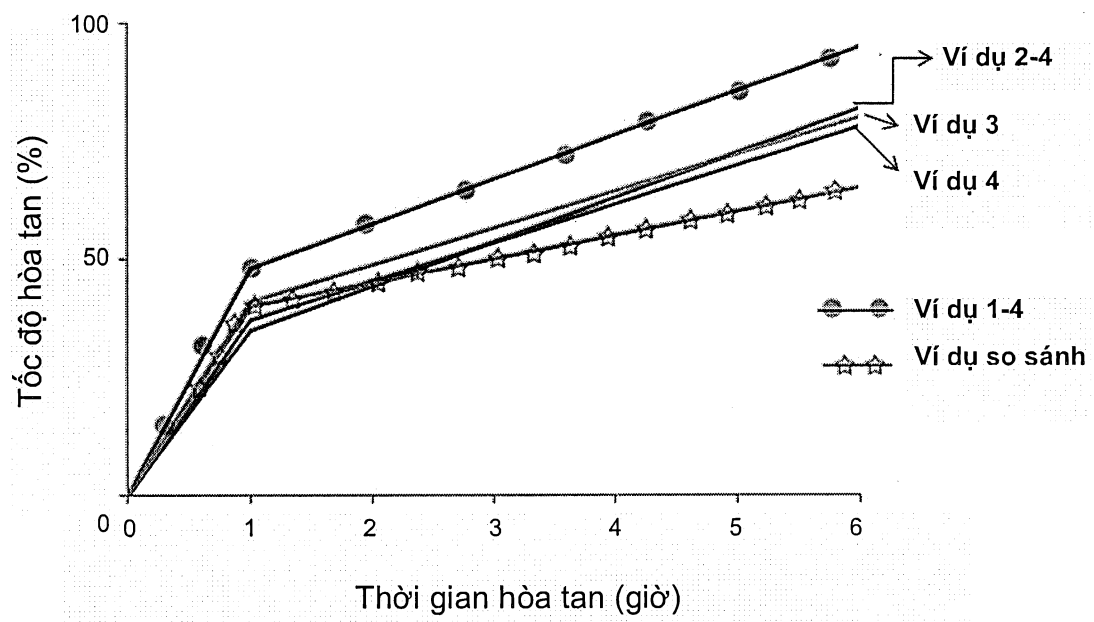
Fig.1

Fig.2

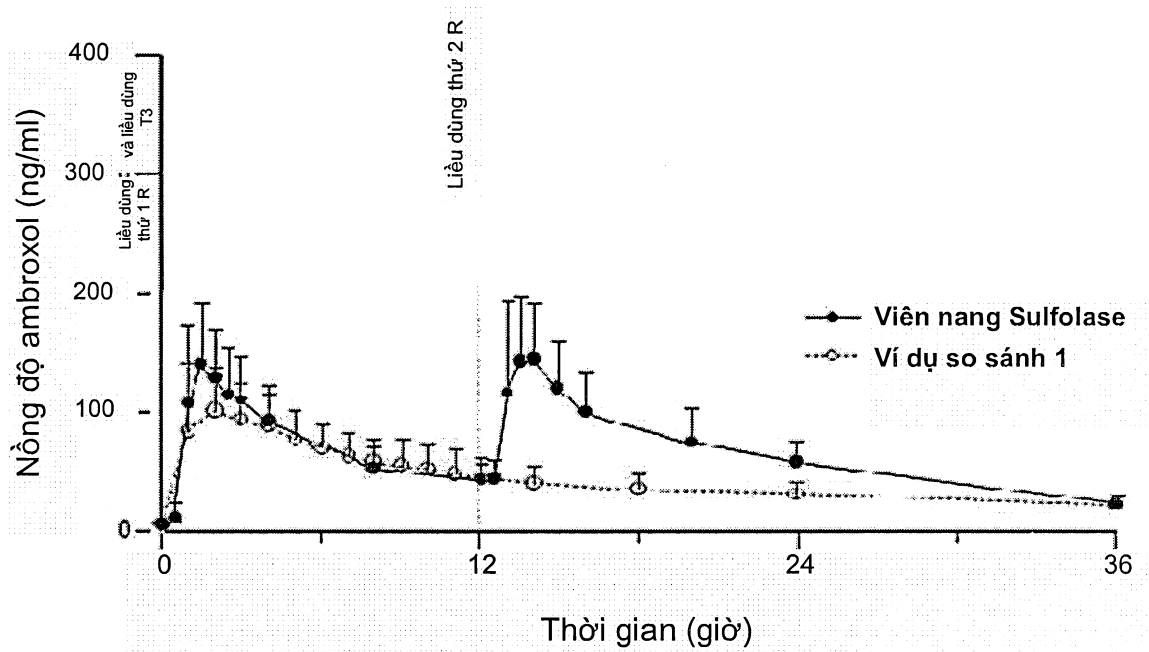


Fig.3

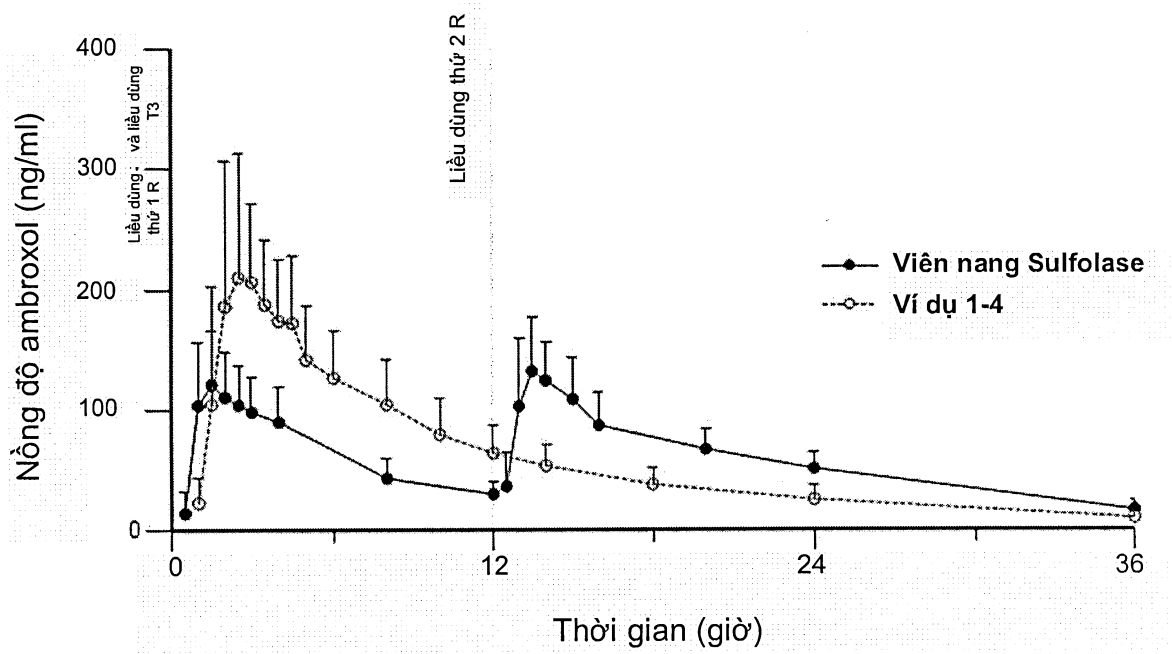


Fig.4