



(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) 
1-0021737

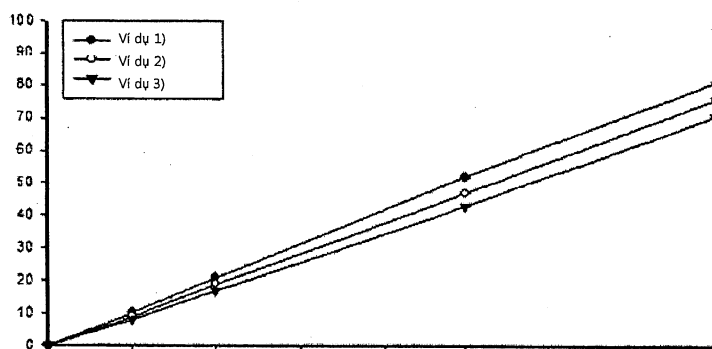
(51)⁷ **A61K 9/22, 9/20, 31/235, 31/24**

(13) **B**

(21) 1-2013-00140 (22) 18.03.2011
(86) PCT/KR2011/001895 18.03.2011 (87) WO2012/008675 19.01.2012
(30) KR 10-2010-0069014 16.07.2010 KR
(45) 25.09.2019 378 (43) 26.08.2013 305
(73) AHN-GOOK PHARMA CO., LTD (KR)
993-75 Daerim-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul, 150-953, Republic of Korea
(72) AUH, Jin (KR), KIM, Chang-Hwan (KR), HAN, Chang-Kyun (KR), JEONG,
Hyeon-Gun (KR), KIM, Yang-Joong (KR), KIM, Jong-Geal (KR), PARK, Jung-Ki
(KR)
(74) Công ty Luật TNHH AMBYS Hà Nội (AMBYS HANOI)

(54) **VIÊN NÉN GIẢI PHÓNG CHẬM CHỨA TRIMEBUTIN**

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin, và cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin có cấu trúc lớp kép gồm có các lớp phía trên và phía dưới liền kề, trong đó mỗi lớp phía trên và lớp phía dưới chứa hoạt chất và polyetylen oxit là chất ưa nước. Viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin không gây ra các vấn đề như làm giảm độ cứng trong quá trình sản xuất hay các hạn chế ép viên, cũng như có tính hòa tan tốt.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin, và cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin có cấu trúc lớp kép gồm có các lớp phía trên và phía dưới liền kề, trong đó mỗi lớp phía trên và lớp phía dưới chứa hoạt chất và polyetylen oxit là chất ưa nước. Viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin không gây ra các vấn đề như làm giảm độ cứng trong quá trình sản xuất hay các hạn chế ép viên, cũng như có tính hòa tan tốt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trimebutin, cụ thể là 3, 4, 5-trimethoxy benzoic axit-2-dimethyl amino-2-phenylbutyl este và muối maleat của nó là thuốc đã được biết đến, nó làm việc trên các thụ thể enkephalin ngoại biên được nói đến trong sự tiêu hóa.

Trimebutin này được sử dụng, dưới dạng chính bản thân nó hoặc dưới dạng muối với axit maleic, để điều trị chứng rối loạn tiêu hóa như đau bụng, chứng khó tiêu, buồn nôn hoặc nôn mửa, hội chứng ruột kích thích, hoặc các rối loạn dạ dày – ruột không lây nhiễm như chứng táo bón hoặc chứng tiêu chảy; và được sản xuất và được bán thành các viên nén, thuốc tiêm, thuốc đạn, và huyền phù uống qua đường miệng.

Đối với các kỹ thuật đã biết cho các viên nén giải phóng chậm có trimebutin, ví dụ, Patent Hàn Quốc số. 0539642 (ngày đăng ký: 22 tháng 12 năm 2005) đưa vào trimebutin maleat với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 60% trọng lượng; chất mang thích hợp để tạo lõi; lõi chứa chất mang cải thiện sự giải phóng các hoạt chất; và các viên nén trimebutin maleat để cung cấp qua đường miệng chứa lớp phủ tạm thời tan được trong nước đủ hiệu quả để ngăn sự tiêu hóa lõi và sớm làm giải phóng các hoạt chất.

Thêm nữa, Patent Hàn Quốc số. 0483716 (ngày đăng ký: 8 tháng 4 năm 2005) cung cấp viên nén giải phóng chậm có thành phần trimebutin hoặc trimebutin maleat chứa trimebutin hoặc trimebutin maleat với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 60% trọng lượng, lactoza với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 40% trọng lượng, canxi

hydro phosphat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng, povidon K-30, chất giúp dễ chảy, chất làm loãng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng, và chất làm giải phóng chậm eudragit RL-PO với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% trọng lượng.

Tuy nhiên, các viên nén giải phóng chậm truyền thống nêu trên là quá lớn cho người bệnh dễ uống bởi vì một viên nén có trọng lượng hơn 700mg do sử dụng quá nhiều chất làm giải phóng chậm.

Thêm nữa, các hạn chế về sự ép viên như tính bám dính hoặc sự giảm độ cứng thường xảy ra trong khi ép viên; độ cứng thấp của các viên nén giải phóng chậm gây ra những vấn đề về sự giải phóng quá mức các hoạt chất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế, do đó, là đề xuất viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin với một quy trình sản xuất tổng thể đơn giản và dễ dàng, có tính khả dụng sinh học giống như các viên nén thông thường, và có tính giải phóng ổn định hơn, bằng cách giải quyết các vấn đề như sự giảm độ cứng và các hạn chế về tính ép viên trong công nghệ truyền thống của các viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin hoặc các muối của nó.

Cụ thể hơn, sáng chế hướng đến và giải quyết các thách thức như sau.

Trước hết, nó được tạo ra để không vượt quá 500mg trọng lượng của một viên nén để cải thiện sự thuận tiện cho người bệnh để sử dụng bên trong.

Thứ hai, polyetylen oxit, là gốc giải phóng chậm ưa nước, sẽ được sử dụng để đạt được hiệu quả mới hơn và đảm bảo hơn của chất làm chậm sự giải phóng.

Thứ ba, viên nén giải phóng chậm được cung cấp, có cấu trúc lớp kép gồm các lớp phía trên và phía dưới, chúng có thể kiểm soát tốc độ giải phóng tốt và an toàn hơn.

Thứ tư, nó được nhằm để giải quyết các vấn đề, xuất hiện trong quá trình ép viên, như tính bám dính hoặc sự giảm độ cứng.

Thứ năm, sáng chế cung cấp các viên nén giải phóng chậm với tính khả dụng sinh học ít nhất bằng hoặc tốt hơn so với các sản phẩm thương mại hiện có, trong khi

đồng thời giữ được tốc độ phản ứng bậc không không đổi trong tốc độ giải phóng hoạt chất.

Để giải quyết các vấn đề nêu trên, viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin theo sáng chế đặc trưng ở chỗ nó bao gồm các lớp phía trên và phía dưới liền kề với nhau và lớp màng phủ bao bọc chúng, trong đó một viên nén chứa 300mg trimebutin maleat làm hoạt chất; trọng lượng của một viên nén nằm trong khoảng từ 480 đến 500mg; lớp phía trên đã nêu gồm có trimebutin maleat với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 110 phần trọng lượng, polyetylen oxit với lượng nằm trong khoảng từ 12 đến 30 phần trọng lượng và hypromeloza với lượng nằm trong khoảng từ 6 đến 20 phần trọng lượng; và lớp phía dưới chứa trimebutin maleat với lượng nằm trong khoảng từ 190 đến 200 phần trọng lượng, polyetylen oxit với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 55 phần trọng lượng và hypromeloza với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 35 phần trọng lượng.

Thêm nữa, viên nén giải phóng chậm theo sáng chế đặc trưng ở chỗ nó bao gồm các lớp phía trên gồm có trimebutin maleat với lượng là 105mg, hypromeloza với lượng nằm trong khoảng từ 6,25 đến 18,25mg, polyetylen oxit với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 27mg, axit fumaric với lượng là 22,75mg, hydroxypropyl xenluloza với lượng là 1,75mg, magie stearat với lượng là 7mg và 1mg chất tạo màu; lớp phía dưới gồm có trimebutin maleat với lượng là 195mg, hypromeloza với lượng nằm trong khoảng từ 11,75 đến 33,75mg, polyetylen oxit với lượng nằm trong khoảng từ 28 đến 50mg, axit fumaric với lượng là 42,25mg, hydroxypropyl xenluloza với lượng là 3,25mg và magie stearat với lượng là 13mg; và lớp màng phủ bao quanh các lớp phía trên và phía dưới cùng với nhau.

Mô tả vắn tắt ~~c~~^{Các} hình vẽ ~~kèm theo~~

Fig.1 là hình vẽ phối cảnh của một viên nén giải phóng chậm theo sáng chế;

Fig.2 là sơ đồ thể hiện biên dạng tách rửa, trong nước cất, của viên nén giải phóng chậm theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được mô tả chi tiết như sau.

Viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin theo sáng chế chứa 300mg trimebutin maleat trong một viên nén làm hoạt chất; trọng lượng tổng nằm trong khoảng từ 480 đến 500mg, và gồm có các lớp phía trên và phía dưới là các lớp liền kề với nhau và lớp màng phủ bao bọc chúng.

Thêm nữa, lớp phía trên gồm có trimebutin maleat với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 110 phần trọng lượng, polyetylen oxit với lượng nằm trong khoảng từ 12 đến 30 phần trọng lượng, và hypromeloza với lượng nằm trong khoảng từ 6 đến 20 phần trọng lượng; và lớp phía dưới đã nêu bao gồm có trimebutin maleat với lượng nằm trong khoảng từ 190 đến 200 phần trọng lượng, polyetylen oxit với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 55 phần trọng lượng, và hypromeloza với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 35 phần trọng lượng

Theo sáng chế, “hypromeloza” là chữ viết tắt của hydroxypropyl methylxenluloza.

Lớp màng phủ đề cập bên trên là lớp giống như lớp màng truyền thống, và gồm có hypromeloza và polyetylen glycol. Trọng lượng của lớp màng phủ đã nêu được dùng mong muốn nằm trong khoảng từ 2 đến 3% trọng lượng của các lớp phía trên và phía dưới.

Theo sáng chế, polyetylen oxit, được sử dụng làm gốc giải phóng chậm, là chất ưa nước và đóng vai trò lớn trong việc làm nhỏ nhất kích cỡ của các viên nén bởi vì nó có thể cải thiện lớn độ nhớt trong các lượng nhỏ hơn so với các gốc giải phóng chậm đã biết thông thường. Thêm nữa, nó có đặc tính rất khác biệt làm giảm các hạn chế ép viên như tính bám dính và cải thiện độ cứng của các viên nén.

Polyetylen oxit đã nêu bao gồm POLYOX (tên thương mại) của Colorcon là một ví dụ, và có độ nhớt khác biệt phụ thuộc vào trọng lượng phân tử, trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 300.000 đến 7.000.000 được ưu tiên theo sáng chế.

Polyetylen oxit với trọng lượng phân tử của nó là 7.000.000 hoặc hơn làm nó khó khăn để cung cấp tính hòa tan được hướng tới theo sáng chế, trong khi polyetylen oxit với trọng lượng phân tử của nó là 300.000 hoặc nhỏ hơn yêu cầu lượng nhiều hơn của polyetylen oxit để đạt được độ nhớt mong muốn, nó dẫn đến việc làm tăng kích cỡ

và do đó không tiện cho sự sử dụng của người bệnh, điều này là giống như các viên nén giải phóng chậm trimebutin truyền thống.

Theo sáng chế, việc ép viên nén đa lớp được dùng cho ép viên để tạo thành cấu trúc lớp kép gồm có các lớp phía trên và phía dưới. Lúc này, điều mong muốn đó là các chất tạo màu được bổ sung vào ít nhất hoặc lớp phía trên hoặc lớp phía dưới để phân biệt các lớp phía trên và phía dưới một cách dễ dàng bằng mắt trần như được thể hiện trong Fig.1.

Như mô tả bên trên, viên nén giải phóng chậm theo sáng chế được tạo ra trong cấu trúc lớp kép có các lớp phía trên và phía dưới, do đó sự giải phóng thuốc có thể được kiểm soát một cách an toàn và hiệu quả so với cấu trúc đơn lớp thông thường.

Thêm nữa, các lớp phía trên và phía dưới có các màu sắc khác nhau gợi ý cho bác sỹ, dược sỹ hoặc bệnh nhân một cảm giác thẩm mỹ tốt.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ của sáng chế là như sau.

[Ví dụ 1]

Bảng 1

Lớp	Thành phần	Trọng lượng (mg)	Tỷ lệ (%)
Lớp phía trên	trimebutin maleat	105,0	21,60
	hypromeloza	18,25	3,76
	polyetylen oxit	15,0	3,09
	Axit fumaric	22,75	4,68
	hydroxypropyl xenluloza	1,75	0,36
	magie stearat	7,0	1,44
	Các chất tạo màu	1,0	0,21
Lớp phía dưới	trimebutin maleat	195,0	40,12
	hypromeloza	33,75	6,94
	polyetylen oxit	28,0	5,76
	Axit fumaric	42,25	8,69
	hydroxypropyl xenluloza	3,25	0,67
	magie stearat	13,0	2,67
Tổng		486 mg	100%

1) Sản phẩm thành phần lớp phía trên: trimebutin maleat, hypromeloza và axit fumaric được trộn lên với nhau theo lớp phía trên với tỷ lệ thành phần trong bảng 1 phía trên, sau đó bổ sung chất gắn bằng cách hòa tan hydroxypropyl xenluloza và các chất tạo màu, và sau đó là quá trình tạo viên và làm khô. Tiếp đó, polyetylen oxit được trộn sau quá trình tạo viên tròn; magie stearat được bổ sung và được trộn lại lần nữa để tạo ra thành phần lớp phía trên.

2) Sản phẩm thành phần lớp phía trên: trimebutin maleat, hypromeloza và axit fumaric được trộn lên với nhau theo lớp phía trên với tỷ lệ thành phần trong bảng 1 phía trên, sau đó bổ sung chất gắn bằng cách hòa tan hydroxypropyl xenluloza và các chất tạo màu, và sau đó là quá trình tạo viên và làm khô. Tiếp đó, polyetylen oxit được trộn sau quá trình tạo viên tròn; magie stearat được bổ sung và được trộn lại lần nữa để tạo ra thành phần lớp phía dưới

3) Ép và phủ: các thành phần trên của lớp phía trên và lớp phía dưới được ép bằng cách ép viên nén đa lớp để tạo thành các lớp phía trên và phía dưới, trên chúng hypromeloza và polyetylen glycol được phủ theo cách thức thông thường để tạo thành lớp màng phủ, và để tạo ra viên nén giải phóng chậm với trọng lượng là 500mg cho một viên nén.

[Ví dụ 2]

Viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin được sản xuất theo cùng cách thức như ví dụ 1, nhưng gồm có tỷ lệ thành phần của các lớp phía trên và phía dưới trong bảng 2.

Bảng 2

Lớp	Thành phần	Trọng lượng (mg)	Tỷ lệ (%)
Lớp phía trên	trimebutin maleat	105,0	21,60
	hypromeloza	12,25	2,52
	polyetylen oxit	21,0	4,32
	Axit fumaric	22,75	4,68
	hydroxypropyl xenluloza	1,75	0,36
	magie stearat	7,0	1,44
	Các chất tạo màu	1,0	0,21
Lớp phía dưới	trimebutin maleat	195,0	40,12
	hypromeloza	22,75	4,68

	polyetylen oxit	39,0	8,02
	Axit fumaric	42,25	8,69
	hydroxypropyl xenluloza	3,25	0,67
	magie stearat	13,0	2,67
Tổng		486 mg	100%

[Ví dụ 3]

Viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin được sản xuất theo cùng cách thức như ví dụ 1, nhưng gồm có tỷ lệ thành phần của các lớp phía trên và phía dưới trong bảng 3.

Bảng 3

Lớp	Thành phần	Trọng lượng (mg)	Tỷ lệ (%)
Lớp phía trên	trimebutin maleat	105,0	21,60
	hypromeloza	6,25	1,29
	polyetylen oxit	27,0	5,56
	Axit fumaric	22,75	4,68
	hydroxypropyl xenluloza	1,75	0,36
	magie stearat	7,0	1,44
	Các chất tạo màu	1,0	0,21
Lớp phía dưới	trimebutin maleat	195,0	40,12
	hypromeloza	11,75	2,42
	polyetylen oxit	50,0	10,29
	Axit fumaric	42,25	8,69
	hydroxypropyl xenluloza	3,25	0,67
	magie stearat	13,0	2,67
Tổng		486 mg	100%

[Thử nghiệm hòa tan]

Các thử nghiệm hoàn tan được thực hiện trong nước cất bằng phương pháp khuấy 50 vòng/phút cho viên nén giải phóng chậm được tạo ra theo các ví dụ 1-3; và các kết quả được thể hiện trong sơ đồ trong Fig.2.

Như được thể hiện trong Fig.2, viên nén giải phóng chậm chứa axit maleic theo sáng chế chứng tỏ sự giải phóng rất tốt duy trì phản ứng bậc không trong thời gian 8 giờ sau thử nghiệm hòa tan.

Hiệu quả của sáng chế

Viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin theo sáng chế chứng tỏ tác dụng dược lý tương tự bằng cách uống mỗi ngày hai lần như các viên hiện có sẵn trong thương mại mà nó được cung cấp ba lần mỗi ngày hoặc hơn, và người bệnh làm đúng theo sự cấp thuốc cao hơn nhờ trọng lượng của một viên được giảm xuống nhỏ hơn 500mg.

Thêm nữa, cả quy trình sản xuất được tạo thuận lợi và đặc biệt sự sản xuất hàng loạt là thích hợp nhờ đã ngăn được các vấn đề tồn tại trong quá trình sản xuất truyền thống các viên chứa trimebutin, như làm giảm độ cứng hoặc các hạn chế về sự ép viên.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin, gồm có các lớp phía trên và phía dưới liền kề và lớp màng phủ bao bọc chúng,

trong đó viên nén chứa trimebutin maleat với lượng là 300mg làm hoạt chất và mỗi viên nén có trọng lượng nằm trong khoảng từ 480 đến 500mg,

trong đó lớp phía trên đã nêu gồm có trimebutin maleat với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 110 phần trọng lượng, polyetylen oxit với trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 300.000 đến 7.000.000 và với lượng nằm trong khoảng từ 12 đến 30 phần trọng lượng, và hypromeloza với lượng nằm trong khoảng từ 6 đến 20 phần trọng lượng,

trong đó lớp phía dưới đã nêu gồm có trimebutin maleat với lượng nằm trong khoảng từ 190 đến 200 phần trọng lượng, polyetylen oxit với trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 300.000 đến 7.000.000 và với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 55 phần trọng lượng, và hypromeloza với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 35 phần trọng lượng.

2. Viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin theo điểm 1,

trong đó ít nhất một trong các lớp phía trên và phía dưới đã nêu chứa các chất tạo màu.

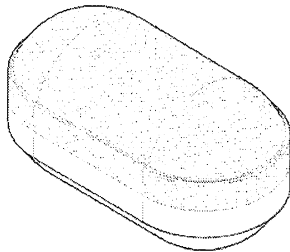
3. Viên nén giải phóng chậm chứa trimebutin, gồm có;

lớp phía trên gồm có trimebutin maleat với lượng là 105mg, hypromeloza với lượng nằm trong khoảng từ 6,25 đến 18,25mg, polyetylen oxit với với trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 300.000 đến 7.000.000 và lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 27mg, axit fumaric với lượng là 22,75mg, hydroxypropyl xenluloza với lượng là 1,75mg, magie stearat với lượng là 7mg và 1mg chất tạo màu;

lớp phía dưới gồm có trimebutin maleat với lượng là 195mg, hypromeloza với lượng nằm trong khoảng từ 11,75 đến 33,75mg, polyetylen oxit với trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 300.000 đến 7.000.000 và với lượng nằm trong khoảng từ 28 đến 50mg, axit fumaric với lượng là 42,25mg, hydroxypropyl xenluloza với lượng là 3,25mg và magie stearat với lượng là 13mg; và

lớp màng phủ bao quanh các lớp phía trên và phía dưới cùng với nhau.

[Fig.1]



[Fig.2]

