



(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) 
1-0022494

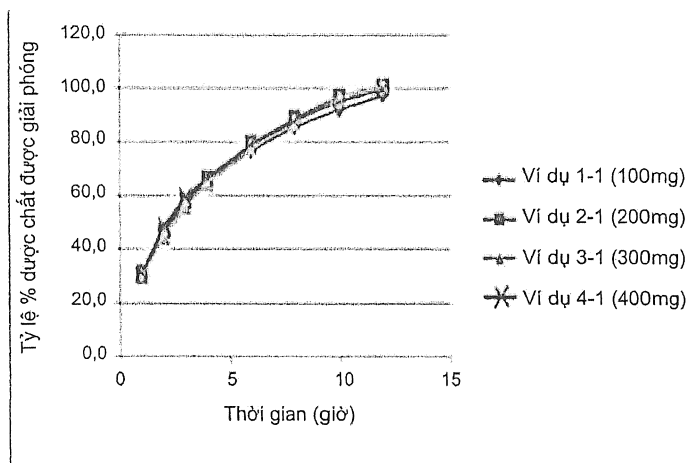
(51)⁷ **A61K 31/165, 47/38, 9/20, 47/30**

(13) **B**

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2015-04177 | (22) | 24.03.2014 | | |
| (86) | PCT/KR2014/002454 | 24.03.2014 | (87) | WO2014/163314A1 | 09.10.2014 |
| (30) | 10-2013-0035989 | 02.04.2013 | KR | | |
| (45) | 25.12.2019 | 381 | (43) | 25.02.2016 | 335 |
| (73) | BIO PHARMARTIS CO., LTD. (KR)
#811, 108, Gasan digital 2-ro Geumcheon-gu Seoul 153-779, Republic of Korea | | | | |
| (72) | LEE, Sang Joon (KR), KOO, Hyung Mo (KR), OH, Myeongjun (KR), KO, Chan Young (KR) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ WINCO (WINCO CO., LTD.) | | | | |
-

(54) **DƯỢC PHẨM CHỨA LACOSAMIT HOẶC MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA NÓ CÓ KHẢ NĂNG KIỂM SOÁT CHẾ ĐỘ HÒA TAN**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nền chứa lacosamit hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dược phẩm có khả năng kiểm soát dễ dàng chế độ hòa tan lượng hữu hiệu của lacosamit hoặc muối dược dụng của nó.



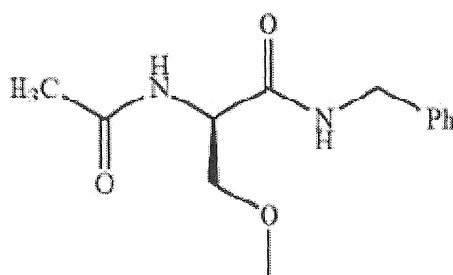
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nền chứa lacosamit hoặc muối được dùng của nó làm hoạt chất. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dược phẩm có khả năng kiểm soát dễ dàng chế độ giải phóng lượng hữu hiệu của lacosamit hoặc muối được dùng của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất R-2-axetamido-N-benzyl-3-metoxy propionamit có công thức hóa học 1 dưới đây thường được gọi là lacosamit, chất đối kháng ở vị trí glyxin của N-methyl-D-aspartat (N-methyl-D-aspartate: NMDA), và tác dụng như axit amin đã được khẳng định làm thuốc chống động kinh nổi bật trong số 24000 phân tử được đánh giá trong chương trình khảo sát rộng bởi Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ (National Institutes of Health: NIH). Ngoài ra, hợp chất này là thuốc chống co giật đã được phát triển cả dưới dạng chất điều trị bệnh động kinh và thuốc giảm đau.

Công thức hóa học 1



Công ty dược phẩm Schwarz Pharma (công ty con của UCB), đã lên kế hoạch phát triển hợp chất lacosamit (sản phẩm Vimpat; được gọi là harkoserit và erlosamit) dùng qua đường miệng (dạng viên nén và sirô) theo giấy phép của tập đoàn Harris FRC, sản phẩm này được chỉ định để điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân bị cơn động kinh khởi phát cục bộ ở độ tuổi ít nhất là 17. Dạng bào chế lacosamit

dùng qua đường truyền tĩnh mạch cũng đã được phát triển. Sản phẩm này đã được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa kỳ (FDA) phê chuẩn dùng làm liệu pháp điều trị bổ trợ cho cơn động kinh khởi phát cục bộ vào tháng 10 năm 2008.

Lacosamit là hoạt chất được dùng để giảm đau và điều trị nhiều bệnh khác nhau về hệ thần kinh, kể cả bệnh động kinh. Mặc dù cơ chế tác dụng không hoàn toàn rõ ràng, lacosamit được cho là có thể tác động đến kênh natri của các tế bào thần kinh để làm giảm tác dụng của chúng, và có liên quan đến sự phục hồi các tế bào thần kinh bị tổn thương (Công bố Bằng độc quyền sáng chế Hàn Quốc số 10-2013-0006438).

Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2012-0219631 bộc lộ rằng lacosamit có thể được dùng làm thuốc phòng hoặc điều trị chứng co giật, chứng đau nửa đầu, hội chứng đau cơ xơ hóa, bệnh viêm xương khớp, bệnh đau dây thần kinh sau zona, và bệnh thần kinh do đái tháo đường, và các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 5654301 và 5773475 bộc lộ rằng lacosamit có thể được dùng làm chất điều trị các rối loạn của hệ thần kinh trung ương.

Ngoài ra, công bố Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2012-0219631 bộc lộ hiện tượng chóng mặt, mất điều hòa vận động, nôn, song thị, buồn nôn, và hiện tượng tương tự do tác dụng phụ của lacosamit.

Trong quá trình điều trị bằng lacosamit này, nồng độ dược chất có thể được cho là tối ưu khi dược chất này đạt nồng độ hữu hiệu cần thiết trong huyết tương, và nồng độ cực đại trong huyết tương (Cmax) của dược chất cần phải càng thấp càng tốt để làm giảm các tác dụng phụ và mức độ nặng của bệnh.

Do đó, điều rất quan trọng trong việc điều trị các bệnh khác nhau bằng cách sử dụng lacosamit hoặc muối dược dụng của nó là dược chất này đạt nồng độ hữu hiệu trong huyết tương trong thời gian thích hợp bằng cách kiểm soát chế độ giải phóng của nó. Ngoài ra, nồng độ dược chất cần thiết trong huyết tương hoặc chế độ giải phóng có thể thay đổi tùy theo loại hoặc mức độ nặng của bệnh mà dược chất cần được sử dụng, và do đó, trong một số trường hợp, có thể cần kiểm soát chế độ

giải phóng này.

Theo yêu cầu này, dược phẩm cho phép lacosamit hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất có chế độ giải phóng thích hợp đã được đề xuất.

Ví dụ, Công bố đơn quốc tế số WO 2011/055385 bộc lộ dược phẩm sử dụng lacosamit và polyme được cải biến, và Công bố đơn quốc tế số WO 2011/101863 bộc lộ dược phẩm dạng nền sử dụng lacosamit và polyme kiểm soát tỷ lệ giải phóng hoạt chất.

Tuy nhiên, các dược phẩm nêu trên chủ yếu làm chậm sự giải phóng lacosamit. Để thu được chế độ giải phóng tương đương của các dược phẩm chứa hoạt chất với hàm lượng khác nhau tùy theo mức độ nặng hoặc triệu chứng của bệnh, các dược phẩm tương ứng cần được thiết kế riêng.

Sáng chế cho phép kiểm soát dễ dàng chế độ giải phóng của lacosamit hoặc muối của nó, thiết kế và bào chế dược phẩm này dễ dàng theo loại hoặc mức độ nặng của bệnh, và do đó các vấn đề đã mô tả trên đây có thể được giải quyết.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là phát triển dược phẩm trong đó ngay cả khi hàm lượng hoạt chất thay đổi, hoạt chất này vẫn có thể có chế độ giải phóng tương đương với cùng thành phần và có chế độ giải phóng mong muốn, và do đó có thể dễ dàng thu được dược phẩm có hiệu quả điều trị tối ưu.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng nền chứa lacosamit hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất.

Cụ thể hơn, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm có khả năng kiểm soát dễ dàng chế độ giải phóng lượng hữu hiệu của lacosamit hoặc muối dược dụng của nó.

Ngoài ra, theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp kiểm soát sự giải phóng lacosamit, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng dược phẩm dạng nền chứa lượng hữu hiệu của lacosamit hoặc muối dược dụng của nó;

và các hạt polyme etylxenluloza có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 450 μ m.

Ngoài ra, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm có khả năng kiểm soát dễ dàng chế độ giải phóng, phương pháp này bao gồm bước trộn lẫn lượng hữu hiệu của lacosamit hoặc muối được dụng của nó với các hạt polyme etylxenluloza có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 450 μ m.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện profin hòa tan của lacosamit theo thời gian của dược phẩm thu được trong các ví dụ 1-1, 1-2 và các ví dụ so sánh từ 1-1 đến 1-3, là các viên nén chứa 100mg lacosamit.

Fig.2 là đồ thị thể hiện profin hòa tan của lacosamit theo thời gian của dược phẩm thu được trong các ví dụ 2-1, 2-2 và các ví dụ so sánh từ 2-1 đến 2-3, là các viên nén chứa 200mg lacosamit.

Fig.3 là đồ thị thể hiện profin hòa tan của lacosamit theo thời gian của dược phẩm thu được trong các ví dụ 3-1, 3-2 và các ví dụ so sánh từ 3-1 đến 3-3, là các viên nén chứa 300mg lacosamit.

Fig.4 là đồ thị thể hiện profin hòa tan của lacosamit theo thời gian của dược phẩm thu được trong các ví dụ 4-1, 4-2 và các ví dụ so sánh từ 4-1 đến 4-3, là các viên nén chứa 400mg lacosamit.

Fig.5 là đồ thị thể hiện profin hòa tan không đổi của lacosamit theo thời gian của dược phẩm thu được trong các ví dụ 1-1, 2-1, 3-1, và 4-1 có hàm lượng lacosamit khác nhau.

Fig.6 là đồ thị thể hiện profin hòa tan không đổi của lacosamit theo thời gian của dược phẩm thu được trong các ví dụ so sánh từ 1-1 đến 1-4 có hàm lượng lacosamit khác nhau.

Fig.7 thể hiện kết quả của thử nghiệm phân tích dược động học (PK) theo thời gian của dược phẩm thu được trong ví dụ so sánh 2 và ví dụ 1-1 trong thử

nghiệm được động học sau khi sử dụng lacosamit qua đường miệng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng nền chứa lượng hữu hiệu của lacosamit hoặc muối được dụng của nó; và các hạt polyme etylxenluloza có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 450µm.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “lacosamit” dùng để chỉ dẫn xuất axit amin có tác dụng giảm đau và chống co giật, và muối được dụng của lacosamit có thể là bazơ tự do của lacosamit hoặc một số muối cộng axit được dụng.

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa polyvinyl pyrrolidon (PVP). Ở đây, polyvinyl pyrrolidon (PVP) được dùng làm chất kết dính. PVP là polyme của N-vinyl-2-pyrrolidon, và chất dẫn thuốc được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực dược phẩm. Đã biết rằng chính PVP có độ bám dính vào niêm mạc kém hơn các polyme khác nhưng chất này lại có độ tương hợp sinh học *in vivo* rất tốt. Không có giới hạn cụ thể về polyvinyl pyrrolidon theo sáng chế, các ví dụ về hợp chất này có thể bao gồm polyvinyl pyrrolidon K-30, polyvinyl pyrrolidon K-17, và hợp chất tương tự. Ngoài polyvinyl pyrrolidon, polyme như hypromeloza, hydroxypropyl xenluloza, hoặc PEG 6000, có thể được dùng làm chất kết dính với cùng tác dụng.

Ngoài ra, dược phẩm chứa các hạt polyme etylxenluloza là polyme không tan trong nước. Các hạt polyme etylxenluloza này được trộn lẫn với các hạt chứa hoạt chất, và do đó có thể kiểm soát sự giải phóng hoạt chất *in vivo*.

Thuật ngữ “bao gồm” hoặc “chứa” dùng để chỉ việc chứa một số nguyên tố (hoặc thành phần) mà không có giới hạn cụ thể bất kỳ, và cần được hiểu là không loại trừ việc cho thêm các nguyên tố (hoặc thành phần) khác.

Ngoài ra, thuật ngữ “hàm lượng lacosamit” có thể được định nghĩa là dạng liều đơn của dược phẩm cần được sử dụng một lần, ví dụ, hàm lượng lacosamit trong một viên nén. Ở đây, ngay cả khi dược phẩm hoặc dạng liều dùng đơn chứa

lacosamit ở dạng muối được dụng như muối cộng axit, thuật ngữ “hàm lượng lacosamit” có thể được định nghĩa là hàm lượng lacosamit không kể trọng lượng của thành phần axit được thêm vào lacosamit.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “cỡ hạt trung bình” của các hạt polyme etylxenluloza có thể dùng để chỉ “cỡ hạt trung bình theo khối lượng” của các hạt polyme tương ứng, và cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza có thể được xác định bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt như thiết bị Mastersizer 2000, sản phẩm của công ty Malvern instruments, Vương Quốc Anh.

Như được chứng minh bởi các ví dụ được mô tả dưới đây, các thử nghiệm đã chứng minh rằng chế độ giải phóng hoạt chất lacosamit hoặc muối của nó có thể được kiểm soát dễ dàng bằng cách điều chỉnh cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza chứa trong dược phẩm dạng nền theo sáng chế.

Cụ thể hơn, liên quan đến dược phẩm dạng nền nêu trên, đã chứng minh được rằng ngay cả khi hàm lượng của hoạt chất thay đổi, các dược phẩm tương ứng có thể có chế độ giải phóng tương đương, miễn là hàm lượng hoạt chất, nghĩa là lacosamit và cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza, được kiểm soát để có mối tương quan định trước giữa chúng.

Do đó, việc sử dụng dạng dược phẩm này gần như loại bỏ yêu cầu thiết kế hoặc bào chế dược phẩm riêng, trong trường hợp hàm lượng hoạt chất cần được điều chỉnh tùy theo mức độ nặng hoặc triệu chứng của bệnh. Đúng hơn là với cùng thành phần (thành phần của các dược phẩm chứa hoạt chất với hàm lượng khác nhau và chứa cùng chất dẫn thuốc với cùng tỷ lệ dựa trên hàm lượng của hoạt chất), các dược phẩm tương ứng có thể có chế độ giải phóng hoạt chất tương đương bằng cách điều chỉnh cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza, ngay cả khi hàm lượng hoạt chất trong các dược phẩm tương ứng là khác nhau. Do đó, khi dược phẩm dạng nền được sử dụng, có thể thiết kế và bào chế dễ dàng dược phẩm có hiệu quả điều trị có lợi tùy theo loại hoặc mức độ nặng của bệnh và chứa hàm

lượng lacosamit thích hợp.

Ngoài ra, ngay cả khi chế độ giải phóng của hoạt chất cần được kiểm soát hoặc thay đổi một phần tùy theo loại hoặc mức độ nặng của bệnh, chế độ giải phóng này có thể được kiểm soát hoặc thay đổi chỉ bằng cách điều chỉnh hàm lượng lacosamit và cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza. Do đó, dược phẩm đáp ứng tốt yêu cầu về nồng độ dược chất cần thiết trong huyết tương tùy theo loại hoặc mức độ nặng của bệnh có thể được thiết kế và bào chế dễ dàng, và có thể dễ dàng thu được dược phẩm có hiệu quả điều trị được tối ưu hóa theo loại bệnh.

Theo một khía cạnh cụ thể hơn, dược phẩm theo sáng chế có thể có hàm lượng lacosamit bằng 100mg và cỡ hạt trung bình của các hạt etylxenluloza có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 20 μ m.

Theo phương án cụ thể khác, hàm lượng lacosamit có thể bằng 200mg và cỡ hạt trung bình của các hạt etylxenluloza có thể nằm trong khoảng từ 10 đến 80 μ m.

Theo phương án cụ thể khác nữa, hàm lượng lacosamit có thể bằng 300mg và cỡ hạt trung bình của các hạt etylxenluloza có thể nằm trong khoảng từ 40 đến 180 μ m.

Theo phương án cụ thể khác nữa, hàm lượng lacosamit có thể bằng 400mg và cỡ hạt trung bình của các hạt etylxenluloza có thể nằm trong khoảng từ 140 đến 320 μ m.

Qua các kết quả thử nghiệm, tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng trong trường hợp cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza trong dược phẩm đáp ứng điều kiện chứa hoạt chất lacosamit với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 400mg, dược phẩm này có thể có chế độ giải phóng hoạt chất được tối ưu hóa để cho phép sử dụng lacosamit một lần hàng ngày. Nói theo cách khác, để sử dụng dược phẩm một lần hàng ngày khi lacosamit được dùng để điều trị chứng co giật hoặc bệnh tương tự, dược chất cần đạt được nồng độ hữu hiệu trong huyết tương ở thời gian thích hợp bằng cách tối ưu hóa chế độ giải phóng của lacosamit trong

dược phẩm này. Đã chứng minh được qua các ví dụ được mô tả dưới đây rằng khi hàm lượng lacosamit và cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza có mối tương quan định trước, dược phẩm chứa lacosamit này có thể có chế độ giải phóng được tối ưu hóa để cho phép sử dụng một lần hàng ngày.

Trong dược phẩm theo sáng chế, tỷ lệ trọng lượng của lacosamit hoặc muối dược dụng của nó với etylxenluloza nằm trong khoảng từ 1:0,2 đến 1:0,6. Do chứa hoạt chất và etylxenluloza với tỷ lệ trọng lượng này, có thể bào chế dễ dàng dược phẩm này ngay cả khi hàm lượng hoạt chất thay đổi, hoạt chất này vẫn có thể có chế độ giải phóng tương đương với cùng thành phần và chế độ giải phóng mong muốn.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa ít nhất một chất dẫn thuốc dược dụng, ngoài etylxenluloza đã mô tả trên đây. Ở đây, chất dẫn thuốc có nghĩa là thành phần trợ dược dụng bất kỳ được chứa trong dược phẩm. Ngoài polyme, chất dẫn thuốc thích hợp có thể được chứa trong dược phẩm bao gồm: 1) chất pha loãng như lactoza, manitol, xenluloza, sorbitol, hoặc hỗn hợp của chúng; 2) chất gây trượt như silic dioxit dạng keo, bột talc, hoặc hỗn hợp của chúng; 3) chất làm trơn như magie stearat, axit stearic, dầu hóa rắn, natri stearyl, natri fumarat, hoặc hỗn hợp của chúng; và 4) chất tạo màu hoặc chất bảo quản.

Tuy nhiên, loại chất dẫn thuốc có thể được chứa trong dược phẩm không chỉ giới hạn ở các chất đã liệt kê trên đây và có thể bao gồm nhiều loại chất dẫn thuốc khác nhau mà không có giới hạn.

Dược phẩm được bào chế ở dạng nền có thể là dạng liều của viên nén. Theo cách khác, dược phẩm có thể được bào chế ở dạng liều dùng thích hợp để sử dụng qua đường miệng.

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế chứa lacosamit hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất có thể là dược phẩm dạng nền. Dược phẩm này có thể được dùng để phòng hoặc điều trị bệnh động kinh, chứng đau, chứng co giật, cơn động kinh, hội chứng đau cơ xơ hóa, bệnh viêm xương khớp, bệnh đau dây thần kinh sau

zona, và bệnh thần kinh do đái tháo đường.

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể là dược phẩm dạng nền được sử dụng một lần hàng ngày. Do dược phẩm này đáp ứng khoảng hàm lượng lacosamit và khoảng cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza, dược phẩm này có thể có chế độ giải phóng hoạt chất được tối ưu hóa nhất để điều trị chứng co giật và bệnh động kinh trong khi cho phép sử dụng lacosamit một lần hàng ngày.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp kiểm soát sự giải phóng lacosamit, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của lacosamit hoặc muối dược dụng của nó, và các hạt polyme etylxenluloza có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 450 μ m.

Tốt hơn, nếu việc kiểm soát sự giải phóng lacosamit có thể có nghĩa là kiểm soát sự giải phóng lacosamit để có nồng độ dược chất trong huyết tương và hiệu quả điều trị được tối ưu hóa trong khi cho phép sử dụng lacosamit một lần hàng ngày.

Theo một ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp kiểm soát tốc độ giải phóng lacosamit, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng dược phẩm dạng nền chứa 100mg lacosamit hoặc muối dược dụng của nó, và các hạt polyme etylxenluloza có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 20 μ m.

Theo ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp kiểm soát sự giải phóng lacosamit, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng dược phẩm dạng nền chứa 200mg lacosamit hoặc muối dược dụng của nó và các hạt polyme etylxenluloza có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 10 đến 80 μ m.

Theo ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp kiểm soát sự giải phóng lacosamit, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng dược phẩm dạng nền chứa 300mg lacosamit hoặc muối dược dụng của nó và các hạt polyme etylxenluloza có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 40 đến 180 μ m.

Theo ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp kiểm soát sự giải phóng lacosamit, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng dược phẩm dạng

nền chứa 400mg lacosamit hoặc muối được dụng của nó và các hạt polyme etylxenluloza có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 140 đến 320 μ m.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế được phẩm có khả năng kiểm soát dễ dàng chế độ giải phóng hoạt chất, phương pháp này bao gồm bước trộn lẫn lượng hữu hiệu của lacosamit hoặc muối được dụng của nó với các hạt polyme etylxenluloza có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 450 μ m.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dựa vào các ví dụ kèm theo. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ nhằm minh họa sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của nó.

Các ví dụ 1-1, 1-2 và ví dụ so sánh từ 1-1 đến 1-3: bào chế được phẩm chứa 100mg lacosamit

Theo các thành phần được thể hiện trong bảng 1 dưới đây, lacosamit, lactoza đã được sấy phun, và polyvinyl pyrolidon (tên sản phẩm: Povidon K-30) được chuyển vào máy trộn loại thích hợp, và sau đó được trộn lẫn trong khoảng 5 phút. Trong khi các bột này được trộn lẫn, hỗn hợp được tạo hạt bằng cách sử dụng etanol với lượng đủ để tạo hạt ướt. Sau đó, các hạt này được sấy trên tủ sấy khay ở nhiệt độ 50°C và cho qua rây cỡ 18. Các hạt này được trộn lẫn với etylxenluloza (tên sản phẩm: Ethocel Std 7 (cỡ hạt trung bình khoảng 310 μ m) hoặc Ethocel Std 7 FP (cỡ hạt trung bình khoảng 9,7 μ m)), silic dioxit dạng keo (tên sản phẩm: Aerosil 200), và magie stearat. Hỗn hợp này được ép bằng cách sử dụng máy ép viên thích hợp để thu được viên nén 199mg.

Bảng 1

Thành phần	mg/viên nén				
	Ví dụ 1-1	Ví dụ 1-2	Ví dụ so sánh 1-1	Ví dụ so sánh 1-2	Ví dụ so sánh 1-3
Lacosamit	100	100	100	100	100
Lactosa SD	40	40	40	40	40
PVP K-30	18	18	18	18	18
Ethocel Std 7 FP	36	27	18	9	0
Ethocel Std 7	0	9	18	27	36
Silic dioxit dạng keo	3	3	3	3	3
Magie stearat	2	2	2	2	2
Etanol	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza	9,7	15	66	161	308
Tổng trọng lượng viên nén không được bao	199	199	199	199	199

* Trong bảng 1 trên đây, cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza được tính theo giá trị cỡ hạt trung bình theo khối lượng xác định được bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt Mastersizer 2000, sản phẩm của công ty Malvern instruments. Ở đây, phép đo được tiến hành bằng phương pháp thông thường bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt.

Các ví dụ 2-1, 2-2 và ví dụ so sánh từ 2-1 đến 2-3: bào chế được phẩm chứa 200mg lacosamit

Theo các thành phần được thể hiện trong bảng 2 dưới đây, lacosamit, lactosa đã được sấy phun, và polyvinyl pyrolidon (tên sản phẩm: Povidon K-30) được chuyển vào máy trộn loại thích hợp, và sau đó được trộn lẫn trong khoảng 5 phút. Trong khi các bột này được trộn lẫn, hỗn hợp được tạo hạt bằng cách sử dụng

etanol với lượng đủ để tạo hạt ướt. Tiếp đó, các hạt này được sấy trên tủ sấy khay ở nhiệt độ 50°C và cho qua rây cỡ 18. Các hạt này được trộn lẫn với etylxenluloza (tên sản phẩm: Ethocel Std 7 (cỡ hạt trung bình khoảng 310µm) hoặc Std 7 FP (cỡ hạt trung bình khoảng 9,7µm)), silic dioxit dạng keo (tên sản phẩm: Aerosil 200) và magie stearat. Hỗn hợp này được ép bằng cách sử dụng máy ép viên thích hợp để thu được viên nén 398mg.

Bảng 2

Thành phần	mg/viên nén				
	Ví dụ so sánh 2-1	Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2	Ví dụ so sánh 2-2	Ví dụ so sánh 2-3
Lacosamit	200	200	200	200	200
Lactosa SD	80	80	80	80	80
PVP K-30	36	36	36	36	36
Ethocel Std 7 FP	72	54	36	18	0
Ethocel Std 7	0	18	36	54	72
Silic dioxit dạng keo	6	6	6	6	6
Magie stearat	4	4	4	4	4
Etanol	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza	9,7	15	66	161	308
Tổng trọng lượng viên nén không được bao	398	398	398	398	398

* Trong bảng 2 trên đây, cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza được tính theo giá trị cỡ hạt trung bình theo khối lượng xác định được bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt Mastersizer 2000, sản phẩm của công ty Malvern instruments, Vương Quốc Anh. Ở đây, phép đo được tiến hành bằng phương pháp thông thường bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt.

Ví dụ 3-1, 3-2 và ví dụ so sánh từ 3-1 đến 3-3: bào chế được phẩm chứa 300mg lacosamit

Theo các thành phần được thể hiện trong bảng 3 dưới đây, lacosamit, lactoza đã được sấy phun, và polyvinyl pyrolidon (tên sản phẩm: Povidon K-30) được chuyển vào máy trộn loại thích hợp, và sau đó được trộn lẫn trong khoảng 5 phút. Trong khi các bột này được trộn lẫn, hỗn hợp được tạo hạt bằng cách sử dụng etanol với lượng đủ để tạo hạt ướt. Tiếp đó, các hạt này được sấy trên tủ sấy khay ở nhiệt độ 50°C và cho qua rây cỡ 18. Các hạt này được trộn lẫn với etylxenluloza (tên sản phẩm: Ethocel Std 7 (cỡ hạt trung bình khoảng 310µm) hoặc Std 7 FP (cỡ hạt trung bình khoảng 9,7µm)), silic dioxit dạng keo (tên sản phẩm: Aerosil 200) và magie stearat. Hỗn hợp này được ép bằng cách sử dụng máy ép viên thích hợp để thu được viên nén 597mg.

Bảng 3

Thành phần	mg/viên nén				
	Ví dụ so sánh 3-1	Ví dụ so sánh 3-2	Ví dụ 3-1	Ví dụ 3-2	Ví dụ so sánh 3-3
Lacosamit	300	300	300	300	300
Lactoza SD	120	120	120	120	120
PVP K-30	54	54	54	54	54
Ethocel Std 7 FP	108	81	54	27	0
Ethocel Std 7	0	27	54	81	108
Silic dioxit dạng keo	9	9	9	9	9
Magie stearat	6	6	6	6	6
Etanol	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza	9,7	15	66	161	308
Tổng trọng lượng viên nén không được bao	597	597	597	597	597

* Trong bảng 3 trên đây, cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza được tính theo giá trị cỡ hạt trung bình theo khối lượng xác định được bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt Mastersizer 2000, sản phẩm của công ty Malvern instruments, Vương Quốc Anh. Ở đây, phép đo được tiến hành bằng phương pháp thông thường bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt.

Ví dụ 4-1, 4-2 và ví dụ so sánh từ 4-1 đến 4-3: bào chế được phẩm chứa 400mg lacosamit

Theo các thành phần được thể hiện trong bảng 4 dưới đây, lacosamit, lactoza đã được sấy phun, và polyvinyl pyrolidon (tên sản phẩm: Povidon K-30) được chuyển vào máy trộn loại thích hợp, và sau đó được trộn lẫn trong khoảng 5 phút. Trong khi các bột này được trộn lẫn, hỗn hợp được tạo hạt bằng cách sử dụng ethanol với lượng đủ để tạo hạt ướt. Tiếp đó, các hạt này được sấy trên tủ sấy khay nhiệt độ 50°C, và được cho qua rây cỡ 18. Các hạt này được trộn lẫn với etylxenluloza (tên sản phẩm: Ethocel Std 7 (cỡ hạt trung bình khoảng 310µm) hoặc Ethocel Std 7 FP (cỡ hạt trung bình khoảng 9,7µm)), silic dioxit dạng keo (tên sản phẩm: Aerosil 200) và magie stearat. Hỗn hợp này được ép bằng cách sử dụng máy ép viên thích hợp để thu được viên nén 720mg.

Bảng 4

Thành phần	mg/viên nén				
	Ví dụ so sánh 4-1	Ví dụ so sánh 4-2	Ví dụ so sánh 4-3	Ví dụ 4-1	Ví dụ 4-2
Lacosamit	400	400	400	400	400
Lactoza SD	160	160	160	160	160
PVP K-30	72	72	72	72	72
Ethocel Std 7 FP	144	108	72	36	0
Ethocel Std 7	0	36	72	108	144

Silic dioxit dạng keo	12	12	12	12	12
Magie stearat	8	8	8	8	8
Etanol	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ	lượng vừa đủ
Cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza	9,7	15	66	161	308
Tổng trọng lượng viên nén không được bao	796	796	796	796	796

* Trong bảng 4 trên đây, cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza được tính theo giá trị cỡ hạt trung bình theo khối lượng xác định được bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt, sản phẩm Mastersizer 2000 của công ty Malvern instruments, Vương Quốc Anh. Ở đây, phép đo được tiến hành bằng phương pháp thông thường bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt.

Ví dụ so sánh từ 1-1 đến 1-4: bào chế được phẩm chứa 100mg, 200mg, 300mg, và 400mg lacosamit

Theo các thành phần được thể hiện trong bảng 5 dưới đây, lacosamit, hypromeloza (Methocel K4M), và xenluloza vi tinh thể được chuyển vào máy trộn loại thích hợp, và sau đó được trộn lẫn trong khoảng 10 phút. Hỗn hợp này được trộn lẫn với silic dioxit dạng keo và magie stearat, sau đó xử lý làm trơn. Khối chất tạo thành được ép bằng cách sử dụng máy ép viên thích hợp để thu được các viên nén 180, 360, 540, và 720mg làm ví dụ so sánh.

Bảng 5

Thành phần	mg/viên nén			
	Ví dụ so sánh 1-1	Ví dụ so sánh 1-2	Ví dụ so sánh 1-3	Ví dụ so sánh 1-4
Lacosamit	100	200	300	400
Hypromeloza (Methocel K4M)	54	108	162	216
Xenluloza vi tinh thể	20	40	60	80
Silic dioxit dạng keo	4	8	12	16
Magie stearat	2	4	6	8
Tổng	180	360	540	720

Ví dụ so sánh 2: viên nén Vimpat 50mg (sản phẩm của công ty USB Pharma Limited, Hàn quốc)

Viên nén Vimpat 50mg (sản phẩm của công ty USB Pharma Limited, Hàn quốc) được mua trên thị trường.

Các ví dụ thử nghiệm xác định chế độ giải phóng của hoạt chất trong dược phẩm

Đối với các dược phẩm dạng viên nén bào chế được trong các ví dụ 1-1, 1-2, 2-1, 2-2, 3-1, 3-2, các ví dụ so sánh từ 1-1 đến 1-3, 2-1 đến 2-3, 3-1 đến 3-3, và 4-1 đến 4-3, và các ví dụ so sánh 1 và 2, thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong nước làm dung dịch hòa tan theo phương pháp hòa tan thứ hai (phương pháp cánh khuấy) của Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ thử nghiệm 1

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện đối với các viên nén giải phóng duy trì 100mg thu được từ các ví dụ 1-1 và 1-2 và các ví dụ so sánh từ 1-1 đến 1-3. Thử nghiệm hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng 900ml nước làm môi trường hòa tan và tốc độ quay của cánh khuấy là 50 vòng/phút ở nhiệt độ 37°C theo phương pháp hòa tan thứ hai (phương pháp cánh khuấy) của Dược điển Hàn Quốc. Chế độ giải phóng của mỗi viên nén (đơn vị: % hàm lượng) được thử nghiệm (bảng 6 và Fig.1).

Bảng 6

Thời gian	Ví dụ 1-1	Ví dụ 1-2	Ví dụ so sánh 1-1	Ví dụ so sánh 1-2	Ví dụ so sánh 1-3
1	31,6	33,2	37,0	41,0	45,0
2	47,3	49,2	54,6	58,9	61,9
3	57,4	60,0	66,7	69,9	74,9
4	65,0	69,3	75,5	79,7	86,7
6	76,8	81,6	88,9	92,0	97,0
8	85,6	93,0	97,2	99,8	101,8
10	92,3	99,8	105,2	105,2	105,2
12	97,5	101,0	105,4	105,7	106,7

Ví dụ thử nghiệm 2

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện đối với các viên nén giải phóng duy trì 200mg thu được từ các ví dụ 2-1 và 2-2 và ví dụ so sánh từ 2-1 đến 2-3. Thử nghiệm giải phóng được thực hiện bằng cách sử dụng 900ml nước làm môi trường giải phóng và tốc độ quay của cánh khuấy là 50 vòng/phút ở nhiệt độ 37°C theo phương pháp hòa tan thứ hai (phương pháp cánh khuấy) của Dược điển Hàn Quốc. Chế độ giải phóng của mỗi viên nén (đơn vị: % hàm lượng) được thử nghiệm (bảng 7 và Fig.2).

Bảng 7

Thời gian	Ví dụ so sánh 2-1	Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2	Ví dụ so sánh 2-2	Ví dụ so sánh 2-3
1	27,7	31,2	34,0	38,0	42,0
2	41,1	47,2	50,6	53,9	58,9
3	51,0	58,0	63,7	66,9	69,9
4	60,3	66,3	72,5	75,7	79,7
6	71,7	79,6	85,9	90,0	94,0
8	81,9	89,0	93,2	95,8	99,8
10	88,8	96,8	99,2	99,2	104,2
12	93,6	101,0	101,4	102,7	105,7

Ví dụ thử nghiệm 3

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện đối với các viên nén giải phóng duy trì 300mg thu được từ các ví dụ 3-1 và 3-2 và ví dụ so sánh từ 3-1 đến 3-3. Thử nghiệm giải phóng được thực hiện bằng cách sử dụng 900ml nước làm môi trường giải phóng và tốc độ quay của cánh khuấy là 50 vòng/phút ở nhiệt độ 37°C theo phương pháp hòa tan thứ hai (phương pháp cánh khuấy) của Dược điển Hàn Quốc. Chế độ giải phóng của mỗi viên nén (đơn vị: % hàm lượng) được thử nghiệm (bảng 8 và Fig.3).

Bảng 8

Thời gian	Ví dụ so sánh 3-1	Ví dụ so sánh 3-2	Ví dụ 3-1	Ví dụ 3-2	Ví dụ so sánh 3-3
1	23,0	28,7	30,0	35,0	43,0
2	34,7	40,0	44,6	49,9	59,9
3	42,5	49,8	55,7	61,9	69,9
4	49,8	57,0	64,5	71,7	76,7
6	61,2	68,4	77,9	83,0	90,0
8	68,3	76,7	87,2	91,8	96,8

10	73,9	83,3	96,2	99,2	100,2
12	77,9	88,6	101,4	99,7	101,7

Ví dụ thử nghiệm 4

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện đối với các viên nén giải phóng duy trì 400mg thu được từ các ví dụ 4-1, 4-2 và ví dụ so sánh 4-1 từ 4-3. Thử nghiệm giải phóng được thực hiện bằng cách sử dụng 900ml nước làm môi trường giải phóng và tốc độ quay của cánh khuấy là 50 vòng/phút ở nhiệt độ 37°C phương pháp hòa tan thứ hai (phương pháp cánh khuấy) của Dược điển Hàn Quốc. Chế độ giải phóng của mỗi viên nén (đơn vị: % hàm lượng) được thử nghiệm (bảng 9 và Fig.4).

Bảng 9

Thời gian	Ví dụ so sánh 4-1	Ví dụ so sánh 4-2	Ví dụ so sánh 4-3	Ví dụ 4-1	Ví dụ 4-2
1	19,2	26,2	26,7	31,0	37,0
2	27,7	36,3	42,1	48,9	53,9
3	34,1	44,1	51,0	59,9	65,9
4	39,4	50,3	57,3	66,7	71,7
6	48,7	60,3	66,7	79,0	83,0
8	57,7	68,4	74,9	87,8	92,8
10	65,9	75,0	82,8	95,2	99,2
12	75,2	80,7	86,6	99,7	100,7

Khi so sánh chế độ giải phóng giữa các dược phẩm thu được từ ví dụ và ví dụ so sánh dựa vào các bảng từ 6 đến 9 và các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.4, đã xác định được rằng chế độ giải phóng của hoạt chất có thể được kiểm soát hoặc thay đổi bằng cách điều chỉnh cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza ngay cả khi có cùng thành phần và hàm lượng hoạt chất. Đặc biệt, các dược phẩm của ví dụ 4-1 và 4-2, đáp ứng được mối tương quan cụ thể giữa hàm lượng lacosamit và cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza, đã được chứng minh là duy trì chế độ giải phóng tối ưu và có chế độ giải phóng được kiểm soát hoặc thay đổi một

phần trong khoảng mong muốn bằng cách điều chỉnh cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza. Trái lại, các dược phẩm của ví dụ so sánh không đáp ứng mối tương quan cụ thể giữa hàm lượng lacosamit và cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza, đã được chứng minh là không có chế độ giải phóng tối ưu (nghĩa là chế độ giải phóng cho phép sử dụng lacosamit một lần hàng ngày và có nồng độ dược chất trong huyết tương cũng như hiệu quả điều trị được tối ưu hóa) do sự giải phóng hoạt chất diễn ra quá nhanh trong thời gian ngắn (ví dụ so sánh từ 1-1 đến 1-3) hoặc sự giải phóng hoạt chất là không đủ ngay cả sau thời gian dài (ví dụ so sánh từ 4-1 đến 4-3).

Ví dụ thử nghiệm 5: so sánh chế độ giải phóng hoạt chất giữa các dược phẩm thu được từ các ví dụ 1-1, 2-1, 3-1 và 4-1, và các ví dụ so sánh từ 1-1 đến 1-4

Đối với dược phẩm thu được từ các ví dụ từ 1-1 đến 1-4 và các ví dụ so sánh từ 1-1 đến 1-4 bào chế được bằng các phương pháp đã được mô tả trong các ví dụ và ví dụ so sánh, thử nghiệm hòa tan được thực hiện trong nước làm dung dịch hòa tan với tốc độ 50 vòng/phút bằng cách sử dụng phương pháp hòa tan thứ hai (phương pháp cánh khuấy) theo Dược điển Hàn Quốc (bảng 10 và 11 và Fig.5 và Fig.6).

Bảng 10

Thời gian	Ví dụ 1-1	Ví dụ 2-1	Ví dụ 3-1	Ví dụ 4-1
1	31,6	31,2	30,0	31,0
2	47,3	47,2	44,6	48,9
3	57,4	58,0	55,7	59,9
4	65,0	66,3	64,5	66,7
6	76,8	79,6	77,9	79,0
8	85,6	89,0	87,2	87,8
10	92,3	96,8	96,2	95,2
12	97,5	101,0	101,4	99,7

Bảng 11

Thời gian	Ví dụ so sánh 1-1	Ví dụ so sánh 1-2	Ví dụ so sánh 1-3	Ví dụ so sánh 1-4
1	18,2	13,6	11,8	10,1
2	28,8	21,3	18,8	16,0
3	37,8	27,6	24,7	21,1
4	45,9	34,3	30,1	25,7
6	60,1	44,8	39,8	33,9
8	71,2	54,0	48,0	41,1
10	81,3	62,3	55,5	47,8
12	89,3	70,1	63,3	53,1

Do các dược phẩm thu được trong ví dụ từ 1-1 đến 1-4 đáp ứng mối tương quan cụ thể giữa hàm lượng lacosamit và cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza, chế độ giải phóng của hoạt chất đã được chứng minh là tương đương khi cùng thành phần ngay cả khi hàm lượng hoạt chất lacosamit là khác nhau (bảng 10 và Fig.5). Trái lại, theo bảng 11 và Fig.6, đã khẳng định được rằng dược phẩm thu được trong các ví dụ so sánh từ 1-1 đến 1-4 có chế độ giải phóng hoạt chất là khác nhau do hàm lượng của hoạt chất này khác nhau, mặc dù có cùng thành phần.

Ví dụ thử nghiệm 6: thử nghiệm dược động học sau khi sử dụng lacosamit qua đường miệng

Thử nghiệm dược động học sau khi sử dụng lacosamit qua đường miệng được thực hiện bằng cách sử dụng 6 con lợn cái nhỏ từ 6 đến 8 tháng tuổi có trọng lượng 20 ± 5 kg. Trong phòng chăm sóc động vật được duy trì ở nhiệt độ $22 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối (RH) là $50 \pm 10\%$ trong môi trường điều hòa không khí, thử nghiệm dược động học được thực hiện đối với nhóm thử nghiệm được cho ăn khoảng 300g thức ăn dùng cho lợn trong phòng thí nghiệm $\pm 2\%$ trọng lượng trung

binh một lần hằng ngày, và $n = 3$ đối với phương pháp phân thống kê hoặc $n=6$ đối với phương pháp thử nghiệm chéo. Các mẫu huyết tương thu được theo thời điểm lấy mẫu máu được phân tích định lượng trong điều kiện sắc ký lỏng/phổ khối/phổ khối (LC/MS/MS), và thiết bị Agilent được dùng để thực hiện phương pháp sắc ký lỏng có áp suất cao (HPLC), và thiết bị AB-Sciex API 2000 (phổ kế khối bộ ba tứ cực) được dùng làm thiết bị phát hiện. Lacosamit (m/z 251,2>108,2) và ranitidin HCl (m/z 315,1>176,1) làm chất chuẩn nội trong mẫu huyết tương được phát hiện bằng phương pháp theo dõi nhiều phản ứng (multiple reaction monitoring: MRM).

Các mẫu huyết tương được cất giữ ở nhiệt độ -80°C để xử lý được rã đông ở nhiệt trong phòng, xoay tròn, và ly tâm với tốc độ 3600 vòng/phút trong 5 phút. Sau đó, 50 μl phân phân ước được kết tủa bằng protein, và tiếp đó dịch nổi bề mặt được lọc, và mỗi 5 μl phân phân ước được phân tích.

Ví dụ thử nghiệm 7: thử nghiệm dược động học và so sánh giữa các dược phẩm thu được từ ví dụ 1-1 và ví dụ so sánh 2 sau khi sử dụng qua đường miệng

Viên nén bào chế được theo ví dụ 1-1 được sử dụng cho nhóm thử nghiệm, và sử dụng qua đường miệng cho lợn nhỏ theo ví dụ thử nghiệm 6. Viên nén của ví dụ so sánh 2 (tên sản phẩm: viên nén Vimpat) được dùng làm đối chứng. Đối với nhóm đối chứng, thử nghiệm dược động học (PK) được thực hiện bằng cách sử dụng các mẫu máu được lấy tổng cộng là 20 lần vào các thời điểm: trước khi sử dụng liều (0), và 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, (sử dụng lần thứ hai), 12,5, 13, 13,5, 14, 15, 18, 24, 30, 36, và 48 (giờ) sau khi sử dụng liều. Đối với nhóm thử nghiệm, thử nghiệm PK được thực hiện bằng cách sử dụng các mẫu máu được lấy tổng cộng là 16 lần vào các thời điểm: trước khi sử dụng liều (0), và 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 30, 36, 48 (giờ) sau khi sử dụng liều (bảng 12 và Fig.7).

Bảng 12

		Cmax (ng/ml)	Tmax (giờ)	AUC ((ng/ml)* giờ)
Ví dụ so sánh 2	Giá trị trung bình	3982	18,0	114003
	Độ lệch chuẩn (S.D)	619	8,1	22499
Ví dụ 1-1	Giá trị trung bình	4720	8,0	104423
	Độ lệch chuẩn (S.D)	1190	3,7	19154

Nồng độ lacosamit trung bình trong huyết tương được thể hiện trên Fig.7. Đã khẳng định được rằng thời gian đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương (Tmax) của dược phẩm thu được từ ví dụ 1-1 dùng cho nhóm thử nghiệm là $8 \pm 3,7$ giờ, nồng độ dược chất trong huyết tương được duy trì trong khoảng 48 giờ sau khi sử dụng. Nồng độ dược chất tối đa trong huyết tương (Cmax) của dược phẩm thu được từ ví dụ so sánh 2 dùng cho nhóm đối chứng là 3982 ± 619 ng/ml, và nồng độ dược chất tối đa trong huyết tương (Cmax) của nhóm thử nghiệm (ví dụ 1-1) là 4720 ± 1190 ng/ml, và do đó tỷ lệ giữa hai nồng độ này là 1,185. Diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương (ACU) của nhóm đối chứng là 114003 ± 22499 ((ng/ml)*giờ), và diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương (ACU) của nhóm thử nghiệm là 104423 ± 19154 ((ng/ml)*giờ). Ở đây, tỷ lệ giữa nhóm thử nghiệm và nhóm đối chứng là 0,916, điều này cho thấy rằng dược phẩm của ví dụ 1-1 và ví dụ so sánh 2 là các thuốc tương đương với nhau về mặt sinh học.

Do đó, đã khẳng định được qua các ví dụ và ví dụ thử nghiệm đã mô tả trên đây rằng dược phẩm chứa lacosamit theo sáng chế có chế độ giải phóng tối ưu trong khi vẫn duy trì được các hiệu quả điều trị tương đương có thể được thiết kế và bào chế rất dễ dàng và đặc biệt có thể thu được các hiệu quả này ngay cả khi hàm lượng hoạt chất lacosamit thay đổi.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Dược phẩm theo sáng chế có thể kiểm soát dễ dàng chế độ giải phóng của hoạt chất là lacosamit hoặc muối được dụng của nó bằng cách chứa các hạt polyme etylxenluloza và đáp ứng mối tương quan định trước giữa hàm lượng lacosamit và cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza. Do đó, ngay cả khi cần kiểm soát chế độ giải phóng hoặc mức độ biểu hiện tương đương tùy theo loại và mức độ nặng của bệnh và hàm lượng hoạt chất, gần như không cần thiết kế được phẩm riêng, và do đó có thể dễ dàng tạo ra dược phẩm chứa lacosamit hoặc muối được dụng của nó có hiệu quả điều trị có lợi.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng nền chứa:

lacosamit hoặc muối dược dụng của nó với lượng hữu hiệu; và

polyme etylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 60 phần trọng lượng và polyvinylpyrrolidon với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30 phần trọng lượng tính theo 100 phần trọng lượng của lacosamit hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

(i) cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza nằm trong khoảng từ 1 đến 20 μ m, khi hàm lượng lacosamit bằng 100mg;

(ii) cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza nằm trong khoảng từ 10 đến 80 μ m, khi hàm lượng lacosamit bằng 200mg;

(iii) cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza nằm trong khoảng từ 40 đến 180 μ m, khi hàm lượng lacosamit bằng 300mg; và

(iv) cỡ hạt trung bình của các hạt polyme etylxenluloza nằm trong khoảng từ 140 đến 320 μ m, khi hàm lượng lacosamit bằng 400mg.

2. Dược phẩm dạng nền theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa lactoza với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 50 phần trọng lượng tính theo 100 phần trọng lượng của lacosamit hoặc muối dược dụng của nó.

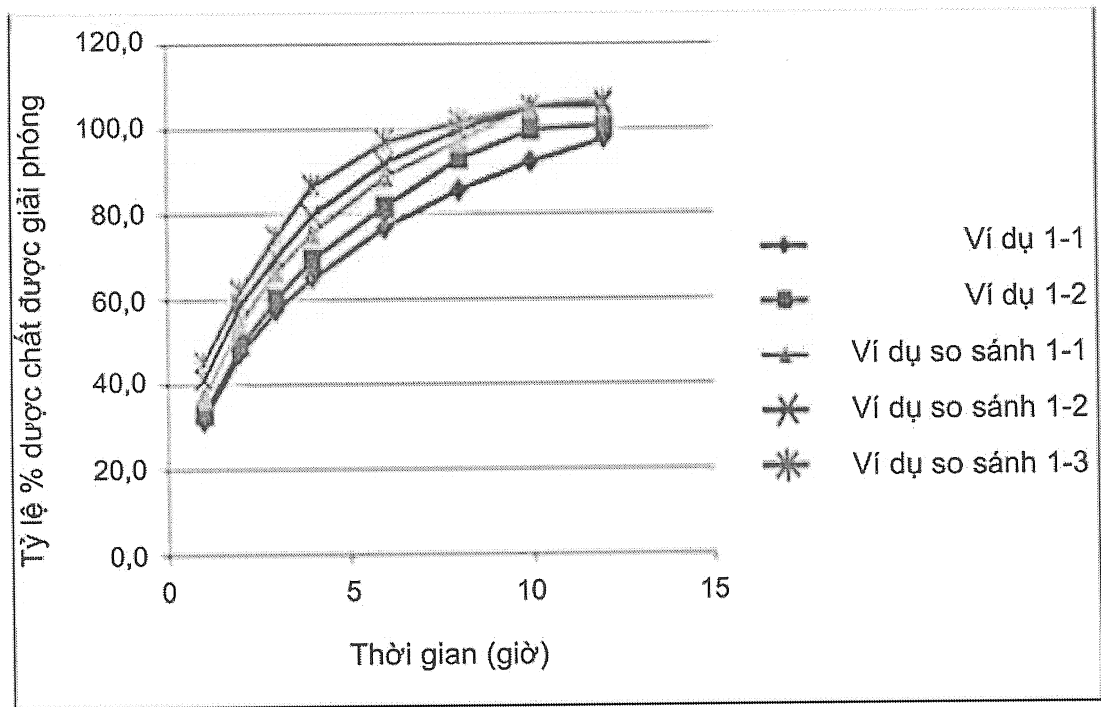
Fig. 1

Fig. 2

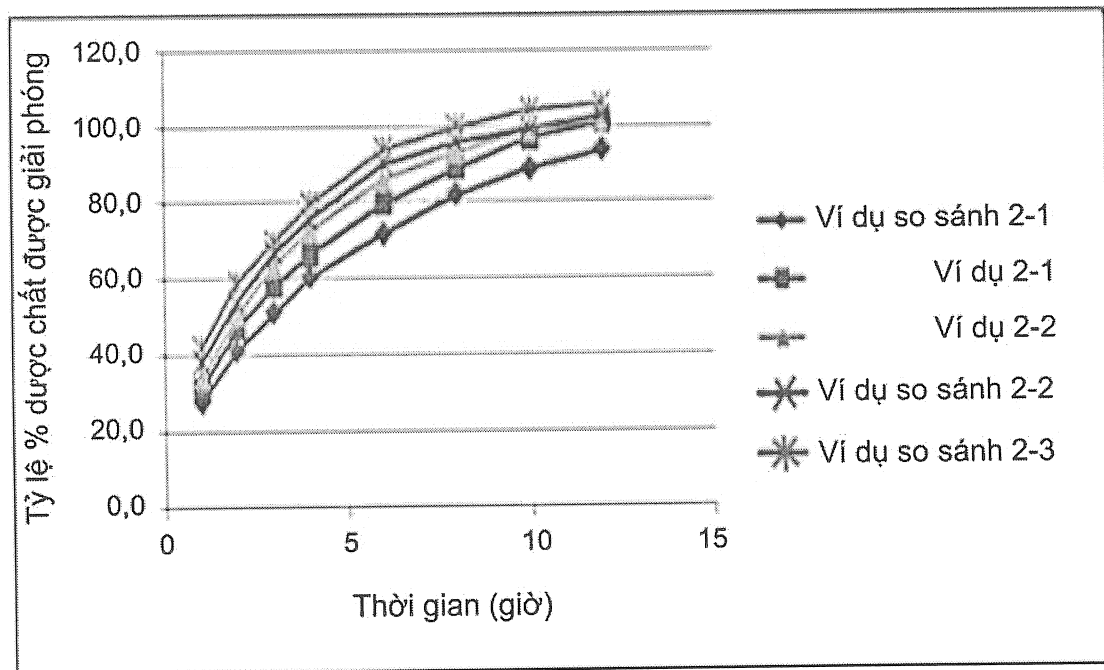


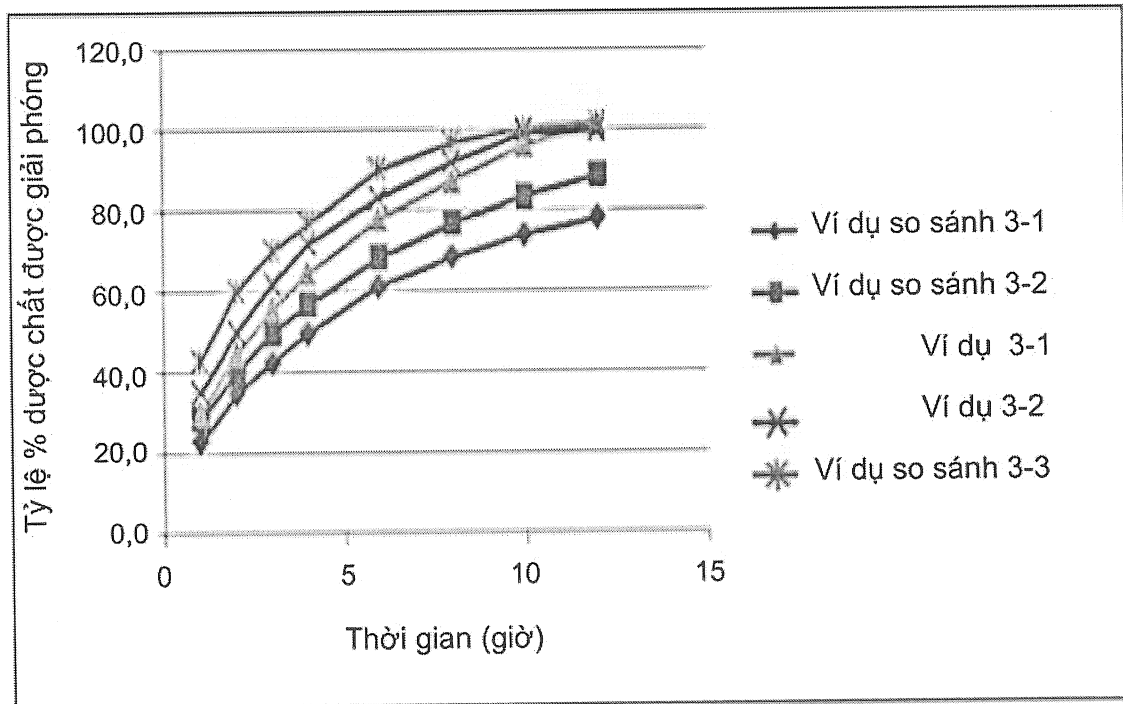
Fig. 3

Fig. 4

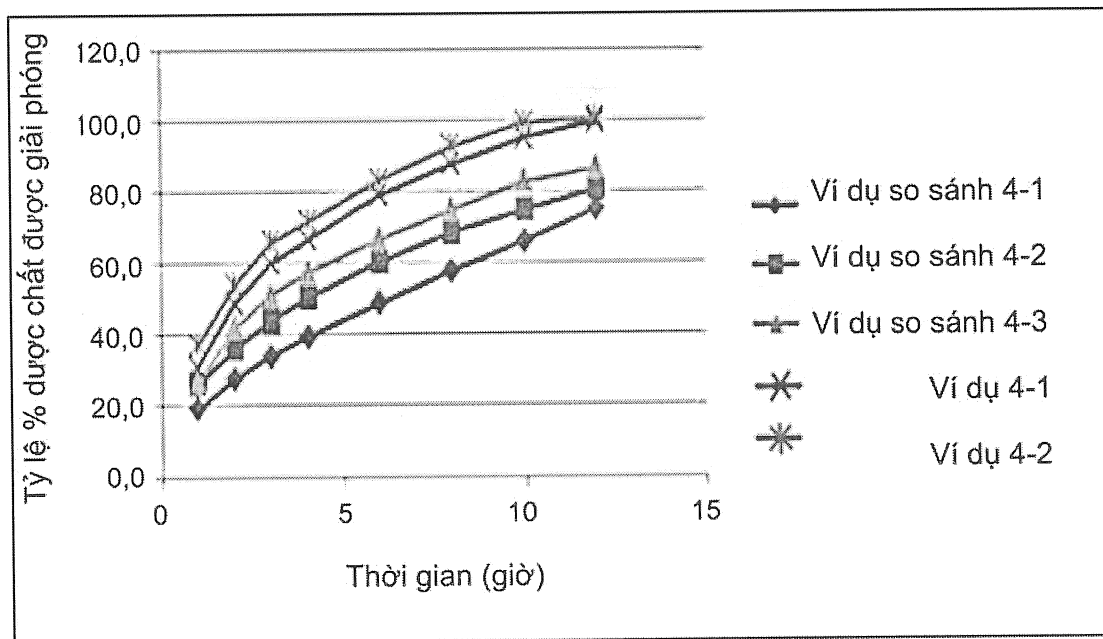


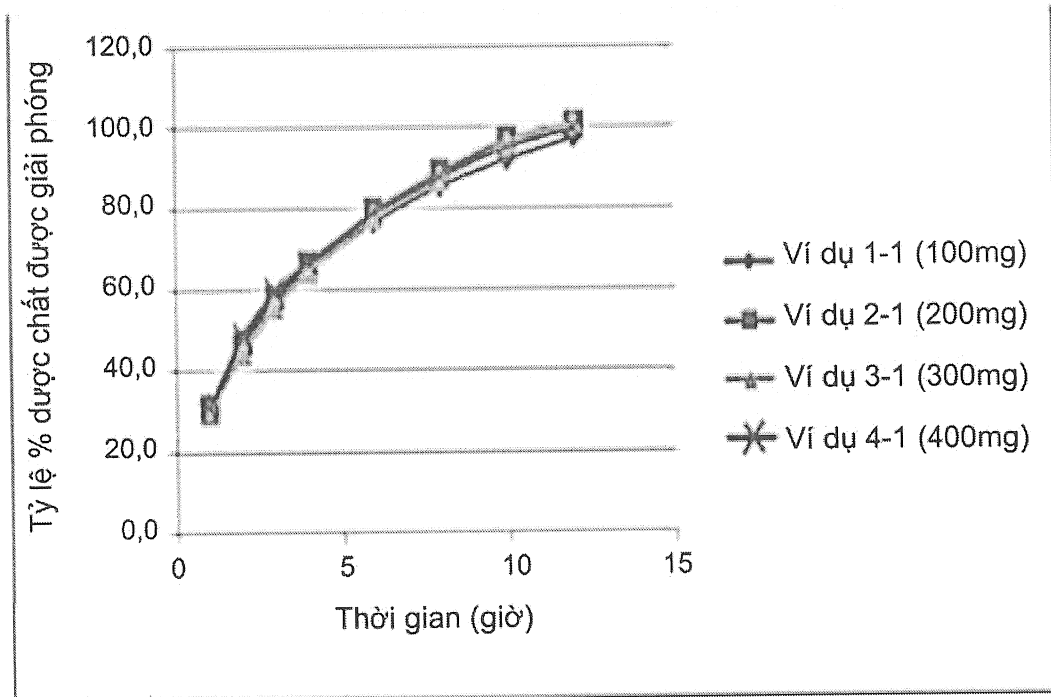
Fig. 5

Fig. 6

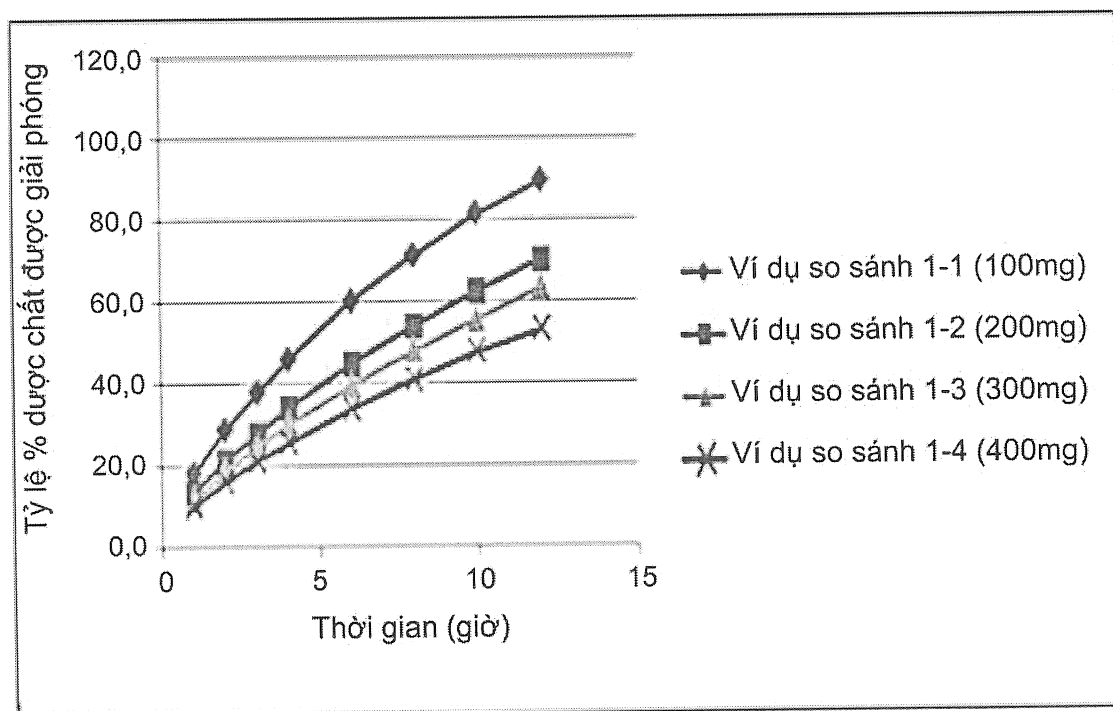


Fig. 7

