



(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) 
1-0022748

(51)⁷ **A61K 9/22, 31/41, 47/38, A61P 7/02,**
9/10

(13) **B**

(21) 1-2012-00797

(22) 23.09.2009

(86) PCT/KR2009/005420 23.09.2009

(87) WO2011/037281 31.03.2011

(45) 27.01.2020 382

(43) 25.06.2012 291

(73) KOREA UNITED PHARM, INC. (KR)

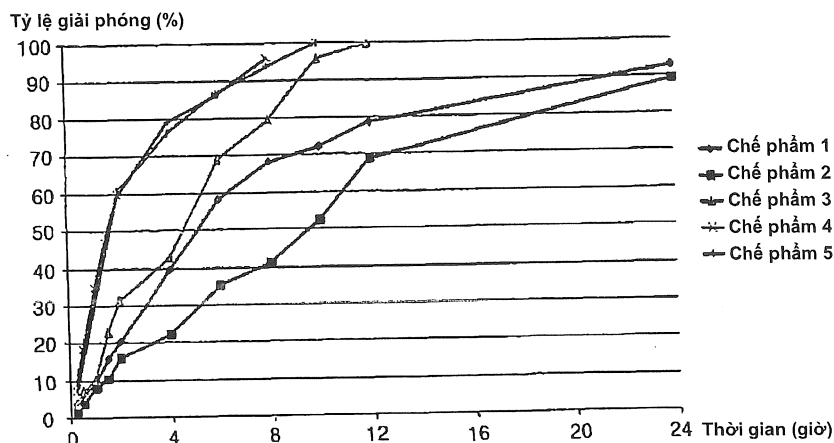
154-8 Nonhyun-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-010, Republic of Korea

(72) CHOI, Youn-Woong (KR), MIN, Byung-Gu (KR), CHO, Sang-Min (KR)

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ WINCO (WINCO CO., LTD.)

(54) **VIÊN NÉN GIẢI PHÓNG CHẬM CHỨA XILOSTAZOL CÓ TỶ LỆ GIẢI PHÓNG
ĐƯỢC CHẤT ĐƯỢC CẢI THIỆN VÀ TÁC DỤNG PHỤ GIẢM**

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol làm thành phần có hoạt tính dược lý có hiệu quả trong việc ức chế sự kết tụ tiểu cầu và kích thích sự giãn mạch bằng cách ức chế enzym thuộc loại phosphodiesteraza. Viên nén này có thời gian giải phóng được chất kéo dài nên có thể được sử dụng một lần mỗi ngày để thuận tiện cho việc dùng thuốc và giảm đến mức tối thiểu triệu chứng đau đầu là một tác dụng phụ gặp phải khi phụ nữ, người già và trẻ em sử dụng chế phẩm chứa xilostazol thông thường, vì thế sự thuận tiện cho việc dùng thuốc có thể được cải thiện. Ngoài ra, viên nén theo sáng chế có kiểu giải phóng được chất ổn định, không thay đổi tỷ lệ giải phóng theo sự thay đổi độ pH trong dạ dày và ruột non, và sự giải phóng được chất được làm chậm bằng cách sử dụng hỗn hợp của hydroxypropyl methylxenluloza và carbome làm polyme kiểm soát sự giải phóng.



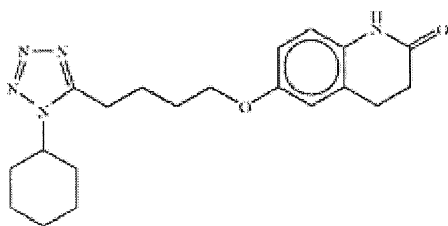
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol làm thành phần có hoạt tính dược lý được bào chế với polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất, và cụ thể hơn là đề cập đến viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol có thể được sử dụng một lần mỗi ngày và các tác dụng phụ của xilostazol như đau đầu, nặng đầu và tim đập nhanh được giảm đi bằng cách kiểm soát tỷ lệ giải phóng xilostazol ổn định theo sự thay đổi độ pH để sự thuận tiện của việc sử dụng viên nén có thể được cải thiện.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Do hợp chất trên cơ sở quinolinon là xilostazol (6-[4-(xyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon: Công thức hóa học 1) có hiệu quả trong việc kiểm soát sự kết tụ tiểu cầu và kích thích sự giãn mạch bằng cách ức chế enzyme thuộc loại phosphodiesteraza. Ngoài ra, xilostazol đã được biết là hữu ích trong việc phòng ngừa các bệnh như bệnh xơ cứng động mạch bằng cách ức chế sự phát triển của các tế bào cơ trơn mạch đã di chuyển đến tế bào nội mô mạch.

Công thức hóa học 1



Xilostazol có tác dụng ức chế sự kết tụ tiểu cầu chủ yếu do adenosin diphosphat (ADP), epinephrin và chất tương tự gây ra trong tiểu cầu phân lập được từ chuột nhắt, chuột cống, thỏ, chó và người, và làm phân ly sự kết tụ tiểu cầu. Ngoài ra, xilostazol có tác dụng ức chế sự kết tụ tiểu cầu do ADP và collagen gây ra khi được sử dụng qua đường miệng cho chó săn, và còn ức chế sự kết tụ tiểu cầu do ADP, collagen, axit arachidonic và epinephrin gây ra trong tiểu cầu phân lập được

từ bệnh nhân bị bệnh tắc động mạch mạn tính (bệnh Buerger, bệnh tắc động mạch do xơ hóa, bệnh mạch máu ngoại vi do đái tháo đường, v.v..) khi được sử dụng qua đường miệng cho bệnh nhân. Hiệu quả ức chế của xilostazol đối với sự kết tụ tiểu cầu được biểu hiện ngay sau khi sử dụng và được duy trì bằng cách sử dụng xilostazol lặp lại. Khi việc sử dụng xilostazol bị ngừng lại, sự kết tụ tiểu cầu đã bị ức chế trở lại mức ban đầu với sự giảm nồng độ của nó trong huyết tương mà không có hiện tượng tái phát (gia tăng mức độ kết tụ).

Cơ chế tác dụng của xilostazol là như sau: xilostazol có tác dụng ức chế sự giải phóng serotonin ra khỏi tiểu cầu của thỏ nhưng không có tác dụng ức chế sự di chuyển của serotonin và adenosin vào tiểu cầu. Ngoài ra, xilostazol có tác dụng ức chế sự kết tụ tiểu cầu do thromboxan A₂ (TXA₂) gây ra mà không làm ảnh hưởng đến sự chuyển hóa axit arachidonic ở tiểu cầu. Điều này cho thấy rằng xilostazol có tác dụng ức chế hoạt tính của enzym cAMP-PDE (AMP vòng phosphodiesteraza) ở tiểu cầu và cơ trơn mạch, do đó có tác dụng kháng tiểu cầu và làm giãn mạch.

Các chế phẩm chứa xilostazol thông thường có nhược điểm là chúng có mức độ tuân thủ của bệnh nhân thấp khi được sử dụng hai lần mỗi ngày. Ngoài ra, các chế phẩm giải phóng tức thì chứa xilostazol có nhược điểm là được chất được giải phóng nhanh và không đều khi dùng qua đường miệng. Do đó, đã biết rằng các chế phẩm chứa xilostazol này gây ra tác dụng phụ như đau đầu, nặng đầu và hiện tượng tim đập nhanh khi có sự gia tăng đột ngột nồng độ xilostazol trong máu (xem tài liệu của Am J Cardiol 2001; 87 (suppl): 28D-33D và công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2002/0058066 A1). Do xilostazol có độ tan trong nước kém và còn có tỷ lệ hấp thu giảm trong ruột non nên chế phẩm giải phóng có kiểm soát chứa xilostazol thông thường có nhược điểm là độ sinh khả dụng của nó có thể bị suy giảm hoàn toàn. Ngoài ra, công bố đơn quốc tế số WO 2000/57881 bộc lộ phương pháp cải thiện tỷ lệ hấp thu xilostazol trong ruột non bằng cách sử dụng chế phẩm trong đó xilostazol ở dạng bột mịn được phân tán và/hoặc hòa tan cùng với chất phân tán và/hoặc chất hòa tan.

Các viên nén chứa xilostazol thông thường gây ra tác dụng phụ như đau đầu, hiện tượng tim đập nhanh và nặng đầu do sự giải phóng nhanh được chất ngay sau khi sử dụng chúng. Do đó, xilostazol cần được bào chế thành viên nén giải phóng

chậm và cần phát triển viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol để dễ dàng làm chậm sự giải phóng dược chất và còn có tỷ lệ giải phóng ổn định khi sử dụng một lần mỗi ngày.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế được thực hiện để giải quyết nhược điểm của các giải pháp đã biết, và do đó một mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm có ưu điểm của polyme tan trong nước ở dạng chất nền đã được sử dụng trong chế phẩm giải phóng chậm thông thường, và còn có tác dụng ức chế sự biểu hiện của các tác dụng phụ do sự giải phóng dược chất được kiểm soát đều và chính xác nhờ tác dụng riêng biệt của hệ thống kiểm soát trong ruột non sao cho nồng độ dược chất trong máu có thể được duy trì không đổi *in vivo*.

Theo một phương án làm ví dụ của sáng chế, viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol bao gồm xilostazol, polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất, chất kết dính, chất độn và chất làm trơn, trong đó hỗn hợp của một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza, carbome, hydroxypropyl xenluloza, metylxenluloza, polyvinyl pyrrolidon và rượu polyvinyllic làm polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất.

Theo một phương án khác làm ví dụ của sáng chế, polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất có trong viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol có thể là hỗn hợp của hydroxypropyl xenluloza và carbome.

Theo một phương án làm ví dụ khác nữa của sáng chế, hỗn hợp của hydroxypropyl xenluloza và carbome có trong viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol có thể có mặt với hàm lượng từ 25 đến 50% trọng lượng so với tổng trọng lượng của viên nén này.

Theo một phương án làm ví dụ khác nữa của sáng chế, polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất là hydroxypropyl metylxenluloza có trong viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol có thể có độ nhớt nằm trong khoảng từ 80000 đến 120000 cps (từ 80000 đến 120000 Pa.s).

Theo một phương án làm ví dụ khác nữa của sáng chế, hydroxypropyl metylxenluloza và carbome có trong viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol có

thể được trộn với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 20:1.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm sự giải phóng dược chất của các chế phẩm từ 1 đến 5 bào chế được trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 theo sáng chế.

Fig.2 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm sự giải phóng dược chất của các chế phẩm từ 6 đến 9 bào chế được trong Ví dụ 2 theo sáng chế.

Fig.3 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm sự giải phóng dược chất của các chế phẩm từ 10 đến 13 bào chế được trong Ví dụ 3 theo sáng chế.

Fig.4 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm sự giải phóng dược chất của các chế phẩm từ 14 đến 17 bào chế được trong Ví dụ 4 theo sáng chế.

Fig.5 là đồ thị thể hiện kết quả thu được bằng cách xác định tỷ lệ giải phóng dược chất của các chế phẩm từ 6 đến 9 thu được từ Ví dụ 5 theo sự thay đổi độ pH của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến viên nén giải phóng chậm (nghĩa là viên nén giải phóng duy trì) chứa xilostazol. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol có thời gian giải phóng kéo dài nên viên nén này có thể được sử dụng một lần mỗi ngày, sự giải phóng dược chất được kiểm soát bằng cách sử dụng hệ chất nền tan trong nước và mức độ thuận tiện cho việc dùng thuốc của phụ nữ, người già và trẻ em được cải thiện bằng cách điều chỉnh tỷ lệ giải phóng dược chất theo sự thay đổi độ pH để kiểm soát sự hấp thu dược chất đều và chính xác trong dạ dày và ruột non, nhờ đó ức chế sự xuất hiện các tác dụng phụ của xilostazol.

Viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol theo sáng chế bao gồm xilostazol, polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất, chất kết dính, chất độn và chất làm trơn.

Tất cả các polyme được dùng đều có thể được sử dụng làm polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất. Các ví dụ về polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất có thể là hỗn hợp của một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm dẫn xuất xenluloza như hydroxypropyl methylxenluloza, methylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza hoặc natri carboxymethylxenluloza,

propylen oxit và dẫn xuất của chúng, polyvinyl pyrrolidon (trọng lượng phân tử: 90 Da, tên thương mại: Povidon K-90), polyetylen glycol, rượu polyvinyl, polyvinylaxetat, polyvinylaxetat phtalat, polymetacrylat, polyme polymetacrylat (có bán trên thị trường với tên thương mại là Eudragit, axit polyacrylic), dẫn xuất của polymetacrylat (điển hình là carbome), glyxerol monostearat và poloxame. Tốt hơn, nếu hỗn hợp của một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza, carbome, hydroxypropyl xenluloza, metylxenluloza, polyvinyl pyrrolidon và rượu polyvinyl có thể được sử dụng. Tốt hơn nữa nếu hỗn hợp của hydroxypropyl xenluloza và carbome có thể được sử dụng.

Polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất có trong viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol theo sáng chế có thể có mặt với hàm lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 50% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của viên nén. Khi hàm lượng của polyme này nhỏ hơn 25% trọng lượng, các tác dụng phụ có thể xuất hiện do thời gian giải phóng xilostazol ngắn và sự gia tăng tỷ lệ giải phóng dược chất trong một đơn vị thời gian, trong khi nếu hàm lượng polyme này vượt quá 50% trọng lượng, hiệu quả điều trị có thể không đủ do thời gian giải phóng xilostazol kéo dài và sự giảm tỷ lệ giải phóng trong một đơn vị thời gian.

Viên nén giải phóng chậm có tỷ lệ giải phóng thành phần có hoạt tính dược lý được làm chậm có thể được bào chế bằng cách trộn với polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất. Thông thường, metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxymethylxenluloza và polyvinyl pyrrolidon có thể được sử dụng làm polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng khi viên nén giải phóng chậm được bào chế bằng cách trộn carbome với polyme kiểm soát sự giải phóng thông thường, viên nén này có thời gian giải phóng kéo dài và kiểu giải phóng dược chất ổn định, so với viên nén giải phóng chậm được bào chế bằng cách sử dụng polyme kiểm soát sự giải phóng có một thành phần. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng kiểu giải phóng dược chất có thể được kiểm soát bằng cách điều chỉnh tỷ lệ trọng lượng của polyme kiểm soát sự giải phóng chứ không phải tỷ lệ của các carbome.

Do sự giải phóng nhanh xilostazol có thể gây ra hiện tượng tim đập nhanh, nặng đầu hoặc đau đầu, một yếu tố quan trọng là cần duy trì/kiểm soát tỷ lệ giải phóng không đổi đối với viên nén giải phóng chậm. Hydroxypropyl methylxenluloza có thể tạo ra chất nền trong viên nén để ngăn ngừa sự giải phóng nhanh thành phần có hoạt tính dược lý, nhờ đó đảm bảo thời gian giải phóng kéo dài. Ngoài ra, hydroxypropyl methylxenluloza có kiểu giải phóng ổn định so với các polyme kiểm soát sự giải phóng khác.

Viên nén giải phóng chậm chứa thành phần có hoạt tính dược lý có thể trương lên khi thành phần này được giải phóng. Trong trường hợp này, khi chất nền của polyme kiểm soát sự giải phóng được chất không được tạo ra ở dạng rắn, chất nền có thể bị xói mòn một phần và do đó viên nén có thể phân rã, điều này dẫn đến sự giải phóng nhanh được chất làm cho bệnh nhân bị đau đầu hoặc đỏ bừng da. Để giải quyết các vấn đề này, hỗn hợp của hydroxypropyl methylxenluloza có độ nhớt cao và carbome được sử dụng làm polyme kiểm soát sự giải phóng được chất theo sáng chế. Để làm polyme kiểm soát sự giải phóng được chất, carbome có mặt ở trạng thái sol trong dạ dày được duy trì ở điều kiện axit sao cho sự giải phóng được chất có thể được duy trì bởi hệ hydroxypropyl methylxenluloza. Ngoài ra, carbome có mặt ở trạng thái hydrogel trong ruột non được duy trì ở điều kiện kiềm sao cho sự giải phóng được chất có thể được kiểm soát. Khi carbome được sử dụng cùng với hydroxypropyl methylxenluloza, carbome có tác dụng tạo ra chất nền dạng rắn trong viên nén giải phóng chậm, duy trì hình dạng của chất nền này do sự trương lên của viên nén, và ngăn ngừa sự xói mòn của viên nén bằng cách duy trì lượng chất nền không đổi trong viên nén, điều này có thể duy trì tỷ lệ giải phóng được chất không đổi.

Hydroxypropyl methylxenluloza được sử dụng ở đây có thể là hydroxypropyl methylxenluloza có độ nhớt nằm trong khoảng từ 80000 đến 120000 cps (từ 80000 đến 120000 Pa.s), tốt hơn là từ 90000 đến 110000 cps (từ 90000 đến 110000 Pa.s). Khi độ nhớt của hydroxypropyl methylxenluloza nhỏ hơn 80000 cps (80000 Pa.s), cần một lượng lớn hydroxypropyl methylxenluloza, điều này dẫn đến làm tăng kích thước của viên nén. Mặt khác, khi độ nhớt của hydroxypropyl methylxenluloza lớn hơn 120000 cps (120000 Pa.s), xilostazol có thể không được trộn đều. Với độ nhớt

này, sản phẩm có cỡ hạt đồng đều, độ phân tán rất tốt và hình dạng tự nhiên tốt có thể được sử dụng làm hydroxypropyl methylxenuloza.

Hydroxypropyl methylxenuloza và carbome có trong viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol theo sáng chế có thể được trộn với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 20:1. Khi tỷ lệ trọng lượng nhỏ hơn 1:1, chất nền không thể được tạo ra dễ dàng trong viên nén, và do đó việc làm chậm sự giải phóng dược chất có thể không thực hiện được một cách thích hợp. Mặt khác, khi tỷ lệ trọng lượng lớn hơn 20:1, tỷ lệ giải phóng xilostazol ở điều kiện kiểm có thể bị giảm đi, xilostazol và polyme kiểm soát sự giải phóng có thể không được trộn đều. Tốt hơn, nếu xilostazol và polyme kiểm soát sự giải phóng có thể được trộn với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1,5:1 đến 10:1.

Viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol theo sáng chế có tỷ lệ giải phóng dược chất không đổi theo sự thay đổi độ pH. Viên nén giải phóng chậm dùng qua đường miệng được duy trì trong cơ thể người trong ít nhất 8 giờ. Cụ thể, viên nén giải phóng chậm cần phải duy trì tỷ lệ giải phóng không đổi theo sự thay đổi độ pH do có sự thay đổi độ pH rất lớn trong dạ dày và ruột non mà trong đó viên nén giải phóng chậm được duy trì trong thời gian dài. Viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol theo sáng chế có thể duy trì tỷ lệ giải phóng không đổi ở độ pH = 1,2 (ví dụ, trong dịch dạ dày nhân tạo) và độ pH = 6,8 (ví dụ, trong dịch ruột nhân tạo).

Chất kết dính được sử dụng ở đây có thể bao gồm polyvinyl pyrrolidon (kể cả chất kết dính có trọng lượng phân tử bằng 30 Da, tên thương mại: Povidon K-30) hoặc dẫn xuất của nó (PVP), chất này có thể thường được sử dụng qua đường miệng, copolyme (co-pvp) vinyl pyrrolidon và dẫn xuất vinyl, và tinh bột, nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở các chất này. Polyvinyl pyrrolidon (Povidon K-30) có trọng lượng phân tử bằng 30 Da hoặc copolyme (co-pvp) vinyl pyrrolidon và dẫn xuất vinyl có thể được sử dụng nhiều nhất, và hỗn hợp của polyvinyl pyrrolidon và copolyme có thể được sử dụng ở đây. Chất kết dính có thể có mặt với hàm lượng từ 3 đến 10% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của viên nén. Khi chất kết dính được thêm vào với lượng nhỏ hơn 3% trọng lượng thì khó thực hiện quá trình tạo viên nén do lực kết dính thấp. Mặt khác, khi chất kết dính được thêm vào với lượng lớn hơn 10% trọng lượng thì khó điều chỉnh tỷ lệ giải phóng dược chất không đổi.

Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở các khoảng này.

Chất độn được sử dụng ở đây có thể là chất phụ gia thường được sử dụng cho mục đích được phẩm. Chất phụ gia được sử dụng ở đây có thể bao gồm lactoza, đường, manitol, sorbitol, và hỗn hợp của chúng. Nếu cần, chất độn có thể bao gồm chất làm ổn định và chất bảo quản. Chất độn có thể được thêm vào với hàm lượng từ 10 đến 30% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của viên nén, nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở các khoảng này.

Magie stearat, silic oxit (SiO_2) dạng khối, silic dạng khối vô định hình, bột talc hoặc hỗn hợp của chúng có thể được thêm vào làm chất làm trơn để sử dụng trong sáng chế, nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở các chất này. Chất làm trơn có thể được thêm vào với lượng từ 1 đến 5% trọng lượng so với tổng trọng lượng của viên nén. Khi chất làm trơn được thêm vào với lượng nhỏ hơn 1% trọng lượng, không thể tạo ra viên nén một cách dễ dàng. Mặt khác, khi chất làm trơn được thêm vào với lượng lớn hơn 5% trọng lượng, lớp phủ hạt chất làm trơn có thể ảnh hưởng đến kiểu giải phóng xilostazol. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở khoảng này.

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn cùng với các Ví dụ và Ví dụ so sánh. Tuy nhiên, cần hiểu rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thử nghiệm về sự giải phóng dược chất

Thử nghiệm về sự giải phóng dược chất được thực hiện theo phương pháp đã được mô tả trong Dược điển thảo dược Hàn Quốc (7th edition). Dung dịch đệm phosphat (độ pH = 7,8) được sử dụng làm dung dịch giải phóng, và phương pháp cánh khuấy được sử dụng làm phương pháp giải phóng. Thử nghiệm được thực hiện với tốc độ khuấy 100 vòng/phút và nhiệt độ giải phóng bằng $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ trong 900ml dung dịch giải phóng. Lấy 5ml mẫu ở các thời điểm 0, 5, 10, 15, 30, 45 và 60 phút, và lượng tương đương của dung dịch giải phóng được thêm vào các mẫu này. Các điều kiện phân tích là như sau: dung dịch thu được từ thử nghiệm giải phóng được lọc qua bộ lọc có màng cỡ $0,45\mu\text{m}$, và phần nước lọc tạo thành được

định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (high performance liquid chromatographic: HPLC) bằng cách sử dụng axeclophenac. Chiều dài bước sóng thử nghiệm bằng 277nm, pha động là dung dịch chứa axetonitril và dung dịch đệm phosphat (độ pH = 7,4) (tỷ lệ thể tích: 68:32), tốc độ dòng bằng 1,0ml/phút, và C18 ODS được sử dụng làm cột.

Ví dụ 1

Các chế phẩm được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây được sử dụng để bào chế viên nén giải phóng chậm theo phương pháp sau. Trước tiên, Povidon K-30 và carbome (50%) được phân tán và hòa tan trong etanol để tạo ra dung dịch chất kết dính. Tiếp theo, xilostazol, xenluloza vi tinh thể, carbome (50%) và hydroxypropyl metylxenluloza được trộn kỹ bằng cách sử dụng máy trộn nhanh, và sau đó được tạo hạt ướt trong máy tạo hạt hình trụ bằng cách sử dụng dung dịch chất kết dính. Hạt tạo thành được làm khô trong tủ sấy khô (ở nhiệt độ 40°C) trong 12 giờ, và cho đi qua rây có mắt lưới cỡ 40. Sau đó, axit silixic dạng khan nhẹ và magie stearat được trộn tiếp với bán thành phẩm đã qua rây, và tạo ra các viên nén sao cho mỗi viên nén có thể có trọng lượng như được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây. Thử nghiệm về sự giải phóng được thực hiện đối với viên nén giải phóng chậm chứa hàm lượng xilostazol không đổi như được bào chế trong các Ví dụ sau đây theo phương pháp đã được mô tả trong Dược điển thảo dược Hàn Quốc. Dung dịch nước chứa natri lauryl sulfat với lượng 0,5% trọng lượng được sử dụng làm dung dịch giải phóng, và phương pháp cánh khuấy được sử dụng. Thử nghiệm được thực hiện với tốc độ khuấy bằng 75 vòng/phút và nhiệt độ giải phóng bằng $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ trong 900ml dung dịch giải phóng. Lấy 5ml mẫu tại các thời điểm 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 600 và 720 phút, và sau đó lượng tương đương của dung dịch giải phóng được thêm vào các mẫu. Các điều kiện phân tích là như sau: các dung dịch thu được từ thử nghiệm về sự giải phóng được chất được lọc qua bộ lọc có màng cỡ $0,45\mu\text{m}$, và phần nước lọc tạo thành được định lượng bằng phương pháp HPLC bằng cách sử dụng xilostazol. Chiều dài bước sóng phân tích bằng 257 nm, pha động là dung dịch trộn lẫn của axetonitril và nước (tỷ lệ thể tích: 40:60), và cột octadexylsilyl hóa được sử dụng.

Bảng 1

Loại	Thành phần	Chế phẩm 1		Chế phẩm 2	
		Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)
Thành phần có hoạt tính dược lý	Xilostazol	200	36,36	200	30,76
Polyme kiểm soát sự giải phóng	Carbome	100	18,19	100	15,38
	Hydroxypropyl metylxenluloza (100000 cps (100000 Pa.s))	100	18,19	200	30,76
Chất kết dính	Povidon K-30	25	4,54	25	3,84
Chất độn	Xenluloza vi tinh thể	100	18,19	100	15,38
	Axit silixic dạng khan nhẹ	10	1,81	10	1,53
Chất làm trơn	Magie stearat	15	2,72	15	2,35
Tổng trọng lượng (của một viên nén)		550	100	650	100

Bảng 2

Thời gian	Tỷ lệ giải phóng (%)	
	Chế phẩm 1	Chế phẩm 2
15 phút	3,8	1,9
30 phút	6,5	3,9
60 phút	9,4	8,2
90 phút	15,8	10,4
120 phút	20,4	15,9
240 phút	39,5	22,1
360 phút	58,2	35,2
480 phút	68,1	41,1
600 phút	72,1	52,6
720 phút	78,4	68,7
1440 phút	92,8	89,1

Ví dụ so sánh 1

Các chế phẩm được liệt kê trong Bảng 3 sau đây được bào chế theo cách giống như cách trong Ví dụ 1, chỉ khác là các thành phần được liệt kê trong Bảng này được sử dụng.

Bảng 3

Loại	Các thành phần	Chế phẩm 3		Chế phẩm 4		Chế phẩm 5	
		Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)
Thành phần có hoạt tính dược lý	Xilostazol	200	40	200	40	200	36,36
Polyme kiểm soát sự giải phóng	Carbome	-	-	50	10	100	18,28
	Hydroxypropyl methylxenluloza (4000 cps (4000 Pa.s))	-	-	100	20	100	18,48
	Hydroxypropyl methylxenluloza (100000 cps (100000 Pa.s))	150	30	-	-	-	-
Chất kết dính	Povidon K-30	25	5	25	5	25	4,55
Chất độn	Xenluloza vi tinh thể	100	20	100	20	100	18,18
	Axit silixic dạng khan nhẹ	10	2	10	2	10	1,82
Chất làm trơn	Magie stearat	15	3	15	3	15	2,73
Tổng trọng lượng (của một viên nén)		500	100	500	100	550	100

Bảng 4

Thời gian	Tỷ lệ giải phóng (%)		
	Chế phẩm 3	Chế phẩm 4	Chế phẩm 5
15 phút	4,1	8,9	7,4
30 phút	7,2	18,2	15,8
60 phút	10,4	34,7	30,7
90 phút	22,8	48,7	45,8
120 phút	31,4	59,6	60,7
240 phút	42,8	78,7	75,8
360 phút	68,7	85,8	86,2
480 phút	79,2	95,7	93,4
600 phút	95,7	-	99,8
720 phút	99,8	-	-

Ví dụ 2

Các chế phẩm được liệt kê trong Bảng 5 sau đây được bào chế theo cách giống như cách trong Ví dụ 1, chỉ khác là các thành phần được liệt kê trong Bảng này được sử dụng.

Bảng 5

Loại	Các thành phần	Chế phẩm 6		Chế phẩm 7		Chế phẩm 8		Chế phẩm 9	
		Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)
Thành phần có hoạt tính dược lý	Xilostazol	200	40	200	38,46	200	42,55	200	33,33
Polyme	Carbome	50	10	70	13,46	10	4,25	50	8,33

kiểm soát sự giải phóng	Hydroxypropyl methylxenluloza (100000 cps (100000 Pa.s))	100	20	100	19,23	100	21,28	200	33,33
Chất kết dính	Povidon K-30	25	5	25	4,8	25	5,32	25	4,17
Chất độn	Xenluloza vi tinh thể	100	20	100	19,23	100	21,28	100	16,67
	Axit silixic dạng khan nhẹ	10	2	10	1,92	10	2,13	10	1,67
Chất làm trơn	Magie stearat	15	3	15	2,88	15	3,19	15	2,5
Tổng trọng lượng (của một viên nén)		500	100	520	100	470	100	600	100

Bảng 6

Thời gian	Tỷ lệ giải phóng (%)			
	Chế phẩm 6	Chế phẩm 7	Chế phẩm 8	Chế phẩm 9
15 phút	4,5	5,2	4,8	2,1
30 phút	7,6	8,1	8,0	5,4
60 phút	11,8	12,3	10,9	8,7
90 phút	15,9	16,8	13,8	10,9
120 phút	22,3	23,4	22,4	15,8
240 phút	26,8	29,8	31,2	21,3
360 phút	38,2	40,1	45,3	31,2
480 phút	41,1	45,2	46,8	40,8
600 phút	52,8	50,8	58,2	48,2
720 phút	68,2	61,7	79,2	59,8
1440 phút	100,5	98,2	100,8	95,2

Ví dụ 3

Các chế phẩm được liệt kê trong Bảng 7 sau đây được bào chế theo cách giống như cách trong Ví dụ 1, chỉ khác là các thành phần được liệt kê trong Bảng này được sử dụng.

Bảng 7

Loại	Các thành phần	Chế phẩm 10		Chế phẩm 11		Chế phẩm 12		Chế phẩm 13	
		Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)
Thành phần có hoạt tính dược lý	Xilostazol	200	32,26	200	42,56	200	36,37	200	33,33
Polyme kiểm soát sự giải phóng	Carbome	70	11,30	20	4,26	50	9,09	100	16,67
	Hydroxypropyl methylxenluloza (100000 cps (100000 Pa.s))	200	32,26	100	21,28	150	27,28	150	25
Chất kết dính	Povidon K-30	25	4,03	25	5,31	25	4,54	25	4,16
Chất độn	Xenluloza vi tinh thể	100	16,12	100	21,28	100	18,19	100	16,67
	Axit silixic dạng khan nhẹ	10	1,61	10	2,12	10	1,81	10	1,67
Chất làm trơn	Magie stearat	15	2,42	15	3,19	15	2,72	15	2,5
Tổng trọng lượng (của một viên nén)		620	100	470	100	550	100	600	100

Bảng 8

Thời gian	Tỷ lệ giải phóng (%)			
	Chế phẩm 10	Chế phẩm 11	Chế phẩm 12	Chế phẩm 13
15 phút	3,2	2,1	3,4	3,7
30 phút	6,8	4,2	5,9	6,1
60 phút	10,1	6,8	8,2	9,8
90 phút	13,8	10,7	12,1	12,4
120 phút	20,9	18,1	19,8	18,7
240 phút	22,8	20,3	21,3	21,4
360 phút	34,2	31,2	33,8	33,2
480 phút	39,8	35,8	36,7	41,2
600 phút	50,1	48,1	49,2	52,8
720 phút	63,9	57,2	61,8	65,7
1440 phút	96,8	94,9	97,2	100,8

Ví dụ 4

Các chế phẩm được liệt kê trong Bảng 9 sau đây được bào chế theo cách giống như cách trong Ví dụ 1, chỉ khác là các thành phần được liệt kê trong Bảng này được sử dụng.

Bảng 9

Loại	Các thành phần	Chế phẩm 14		Chế phẩm 15		Chế phẩm 16		Chế phẩm 17	
		Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)	Hàm lượng (mg)	Tỷ lệ hàm lượng (%)

Thành phần có hoạt tính dược lý	Xilostazol	200	42,56	200	42,56	200	42,56	200	42,56
Polyme kiểm soát sự giải phóng	Hydroxypropyl xenluloza	20	4,25	-	-	-	-	-	-
	Metyl xenluloza	-	-	20	4,25	-	-	-	-
	Povidon K-90	-	-	-	-	20	4,25	-	-
	Rượu polyvinyllic	-	-	-	-	-	-	20	4,25
	Hydroxypropyl metyl xenluloza (100000 cps (100000 Pa.s))	100	21,28	100	21,28	100	21,28	100	21,28
Chất kết dính	Povidon K-30	25	5,31	25	5,31	25	5,31	25	5,31
Chất độn	Xenluloza vi tinh thể	100	21,28	100	21,28	100	21,28	100	21,28
	Axit silixic dạng khan nhẹ	10	2,12	10	2,12	10	2,12	10	2,12
Chất làm trơn	Magie stearat	15	3,20	15	3,20	15	3,20	15	3,20
Tổng trọng lượng (của một viên nén)		470	100	470	100	470	100	470	100

Bảng 10

Thời gian	Tỷ lệ giải phóng (%)			
	Chế phẩm 14	Chế phẩm 15	Chế phẩm 16	Chế phẩm 17
15 phút	3,9	4,1	4,3	3,2
30 phút	6,9	5,8	6,1	4,9
60 phút	12,5	12,9	10,9	8,2

90 phút	15,1	16,4	15,8	14,8
120 phút	20,9	22,3	20,4	19,9
240 phút	25,4	26,9	25,4	24,8
360 phút	37,1	35,7	38,2	36,1
480 phút	40,6	41,2	43,8	41,5
600 phút	48,2	46,2	47,9	41,0
720 phút	70,1	72,9	70,8	73,1
1440 phút	99,8	99,5	99,2	98,9

Ví dụ 5

Các chế phẩm 6, 7, 8 và 9 của viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol bào chế được trong các Ví dụ từ 1 đến 4 được sử dụng để thực hiện thử nghiệm giải phóng được chất theo sự thay đổi độ pH. Dung dịch nước chứa natri lauryl sulfat với lượng 0,5% trọng lượng (độ pH = 1,2 (ví dụ, dịch dạ dày nhân tạo) và độ pH = 6,8 (ví dụ, dịch ruột nhân tạo) đã được mô tả trong phương pháp thử nghiệm giải phóng của Dược điển thảo dược Hàn Quốc được sử dụng làm dung dịch giải phóng, phương pháp cánh khuấy được sử dụng làm phương pháp giải phóng. Trong trường hợp này, thử nghiệm được thực hiện với tốc độ khuấy bằng 75 vòng/phút và nhiệt độ giải phóng bằng $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ trong 900ml dung dịch giải phóng. Thời gian lấy mẫu được thiết lập trên cơ sở thời gian cần thiết để viên nén ở trong dạ dày khi sử dụng viên nén này. Sau đó, các mẫu này được cho thử nghiệm giải phóng (ở độ pH = 1,2 và tiếp đó ở pH = 6,8). Lấy 5ml mẫu và lượng tương đương của dung dịch giải phóng được thêm vào mỗi mẫu. Các điều kiện phân tích là như sau. Dung dịch thu được từ thử nghiệm giải phóng được lọc qua bộ lọc có màng cỡ $0,45\mu\text{m}$ và phần nước lọc tạo thành được định lượng bằng phương pháp HPLC bằng cách sử dụng xilostazol. Chiều dài bước sóng phân tích bằng 257 nm, pha động là dung dịch hỗn hợp của axetonitril và nước (tỷ lệ thể tích: 40:60), và cột octadexylsilyl hóa được sử dụng.

Bảng 11

Thời gian	Tỷ lệ giải phóng (%)				Tỷ lệ giải phóng (%)			
	Chế phẩm 6		Chế phẩm 7		Chế phẩm 8		Chế phẩm 9	
	độ pH = 1,2	độ pH = 6,8	độ pH = 1,2	độ pH = 6,8	độ pH = 1,2	độ pH = 6,8	độ pH = 1,2	độ pH = 6,8
15 phút	5,2	-	5,4	-	5,5	-	3,2	-
30 phút	8,2	-	9,3	-	8,9	-	5,7	-
60 phút	12,1	-	13,2	-	12,3	-	9,2	-
90 phút	16,8	-	16,9	-	15,9	-	12,9	-
120 phút	24,9	-	25,7	-	24,8	-	18,9	-
240 phút	-	29,2	-	32,9	-	32,9	-	22,6
360 phút	-	39,1	-	41,2	-	46,9	-	33,1
480 phút	-	42,8	-	48,6	-	48,9	-	41,9
600 phút	-	55,1	-	52,1	-	55,9	-	51,0
720 phút	-	68,7	-	62,7	-	73,2	-	62,8

Hiệu quả của sáng chế

Viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol theo sáng chế có thời gian giải phóng kéo dài nên viên nén này có thể được sử dụng một lần mỗi ngày để thuận tiện cho việc dùng thuốc và giảm đến mức tối thiểu triệu chứng đau đầu là một tác dụng phụ của chế phẩm chứa xilostazol thông thường. Ngoài ra, viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol theo sáng chế duy trì tỷ lệ giải phóng dược chất không đổi ngay cả trong môi trường dạ dày và ruột có sự thay đổi độ pH.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol để sử dụng mỗi ngày một viên, trong đó viên nén này bao gồm xilostazol, polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất, chất kết dính, chất độn và chất làm trơn,

trong đó polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất là hỗn hợp của hydroxypropyl methylxenluloza và carbome, và hydroxypropyl methylxenluloza và carbome được trộn lẫn với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1,5:1 đến 10:1, trong đó hydroxypropyl methylxenluloza có độ nhớt nằm trong khoảng từ 80000 đến 120000 cps (từ 80000 đến 120000 Pa.s).

2. Viên nén giải phóng chậm chứa xilostazol theo điểm 1, trong đó viên nén này chứa hỗn hợp của hydroxypropyl methylxenluloza và carbome với lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 50% trọng lượng so với tổng trọng lượng của viên nén.

Fig.1

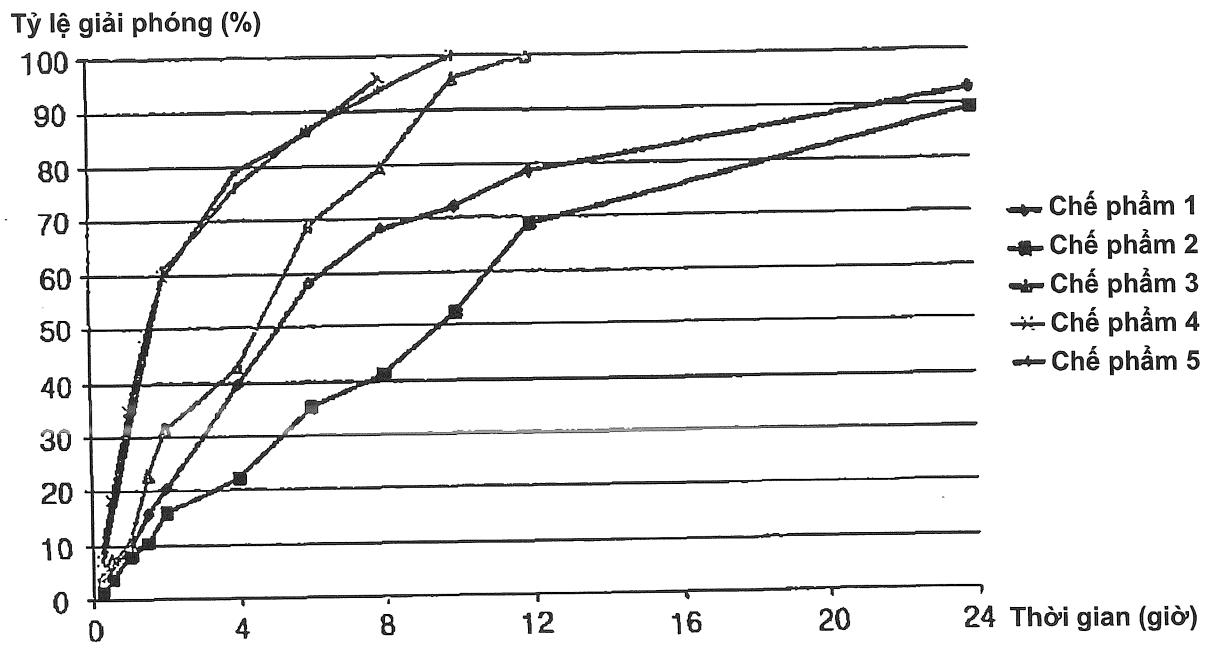


Fig.2

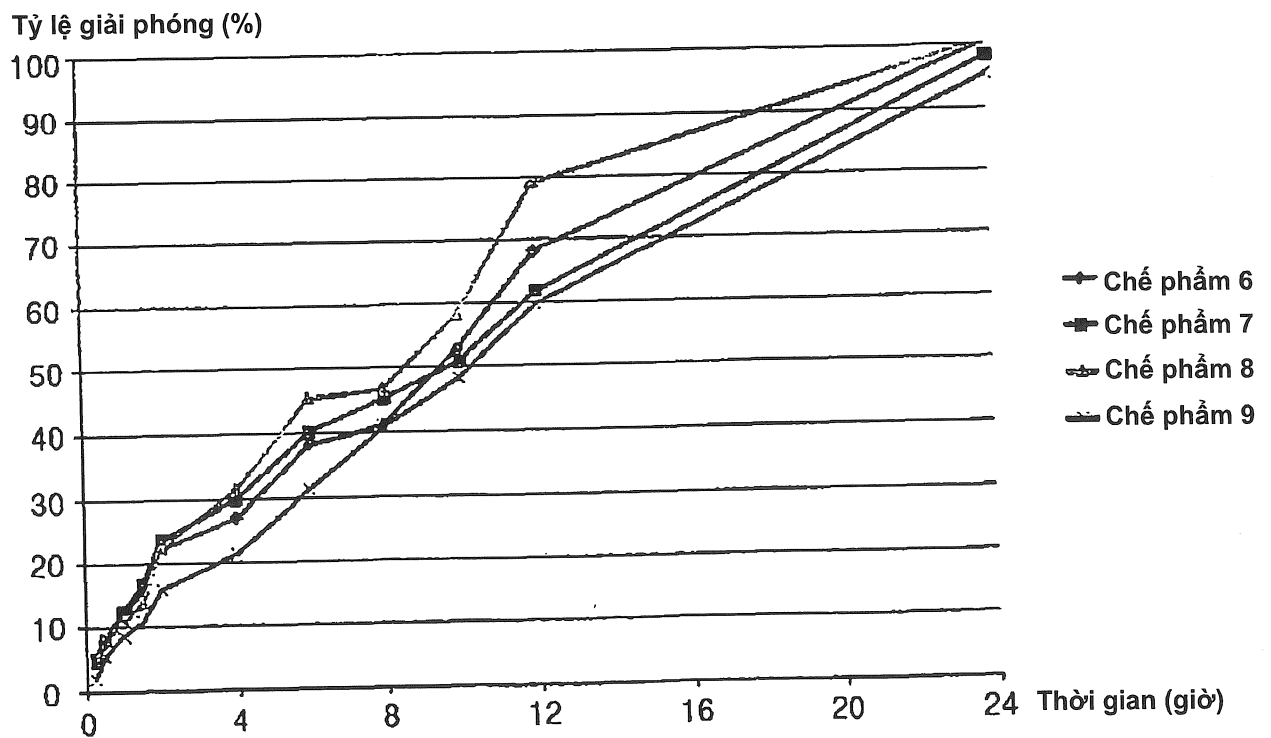


Fig.3

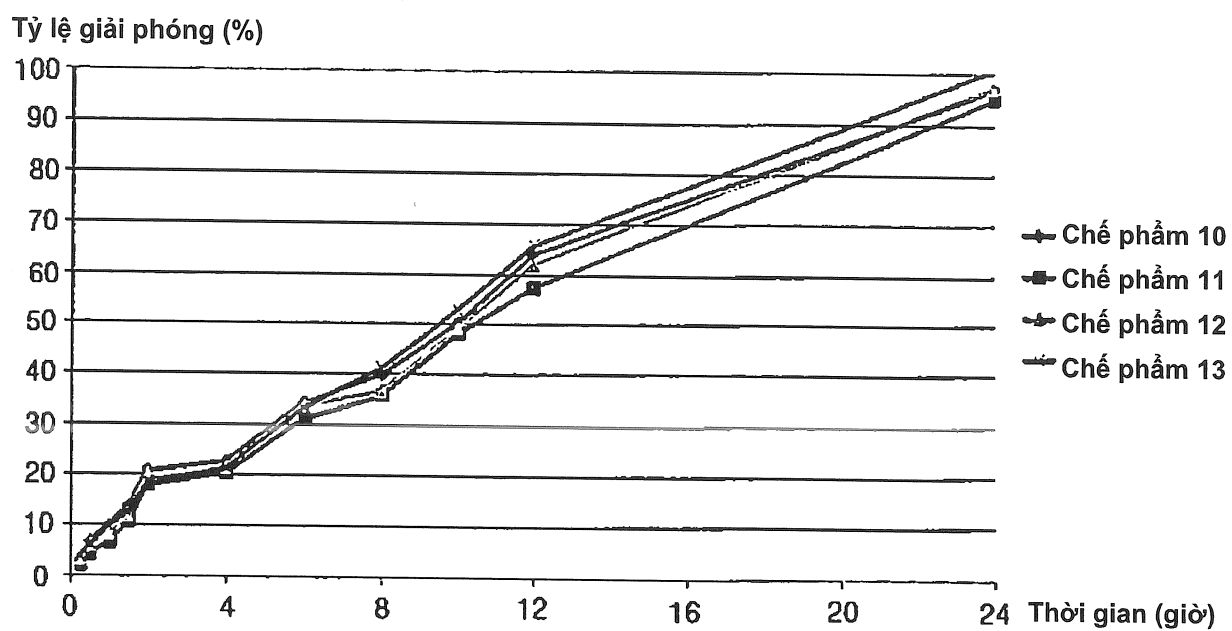


Fig.4

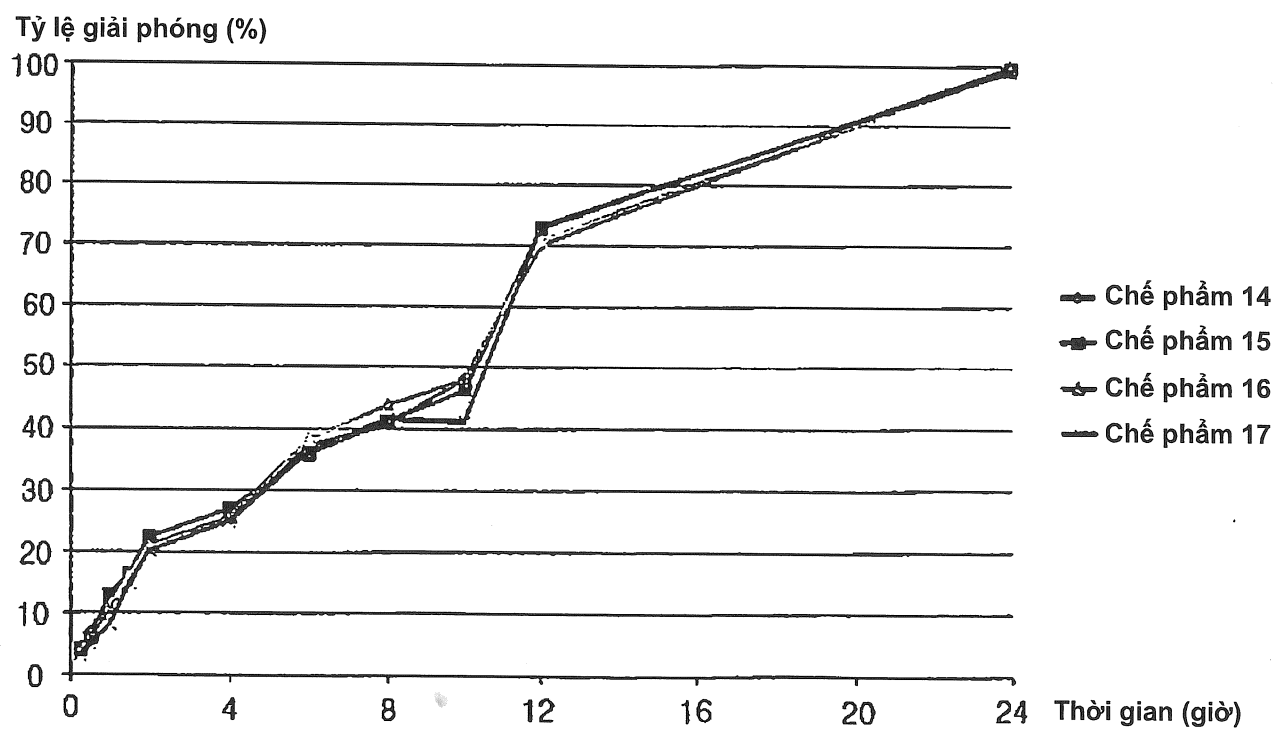


Fig.5

