



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0023440

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 38/00; A61K 47/36 (13) B

(21) 1-2016-04897

(22) 15/06/2015

(86) PCT/EP2015/063347 15/06/2015

(87) WO2015/193246 23/12/2015

(30) 1020140073067 16/06/2014 KR

(45) 27/04/2020 385

(43) 25/05/2017 350A

(73) FERRING B.V. (NL)

Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, Netherlands

(72) LEE, Bong Sang (KR); PARK, Su-Jun (KR); HAN, Jiyeong (KR); KIL, Myeongcheol (KR); KIM, Min Seop (KR)

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT DESMOPRESIN ĐƯỢC LÀM ỔN ĐỊNH VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hoạt chất và chất làm ổn định, trong đó hoạt chất này là desmopresin hoặc muối dược dụng của nó, và trong đó chất làm ổn định là ít nhất một loại gồm, gồm này dùng để làm tăng độ ổn định của dược phẩm chứa hoạt chất là desmopresin hoặc muối dược dụng của nó tránh bị biến tính, phương pháp tạo ra màng tan rã trong miệng chứa desmopresin hoặc muối dược dụng của nó cũng như màng tan rã trong miệng có thể thu được theo cách đó. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bảo chế dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa desmopresin hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất, trong đó desmopresin hoặc muối dược dụng của nó được làm ổn định trong dược phẩm này, phương pháp làm ổn định desmopresin hoặc muối dược dụng của nó trong chế phẩm, phương pháp tạo ra màng tan rã trong miệng chứa desmopresin hoặc muối dược dụng của nó cũng như màng tan rã trong miệng có thể thu được theo cách đó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Desmopresin là chất tương tự tổng hợp của hoóc-môn chống lợi tiểu tự nhiên vasopresin.

Không giống vasopresin, desmopresin không có tác dụng làm tăng huyết áp, nhưng chỉ có tác dụng chống lợi tiểu. Tác dụng chống lợi tiểu chọn lọc là do khả năng chỉ liên kết với các thụ thể V-2 và không liên kết với các thụ thể V-1. Thụ thể V-2 là các thụ thể bắt cặp với protein G có trong các ống góp của thận và chịu trách nhiệm thúc đẩy quá trình tái hấp thụ của nước thông qua việc kích thích sự sản xuất AMP vòng. Desmopresin có hiệu quả trong điều trị các rối loạn khác nhau trong đường tiết niệu, như, nhưng không giới hạn ở, bệnh đái tháo nhạt, chứng són tiểu, chứng đái dầm và chứng tiểu đêm, và rối loạn chức năng của hệ thống đông máu. Cụ thể, desmopresin là hữu ích trong điều trị chứng đi tiểu quá thường xuyên, đặc biệt là chứng tiểu nhiều về đêm, (thải một lượng

lớn nước tiểu vào ban đêm nhưng là lượng bình thường vào ban ngày) là nguyên nhân chính gây ra chứng đái dầm ban đêm nguyên phát (tiểu không tự chủ trong khi ngủ) và chứng tiểu đêm (chứng bệnh mà một người phải thức dậy vào ban đêm một hoặc nhiều lần để đi tiểu).

Hầu hết các loại thuốc hiện nay được sử dụng để điều trị chứng đái dầm ban đêm và chứng tiểu nhiều về đêm đều phải uống cùng với nước. Do đó, luôn luôn cần đến các dược phẩm khác để điều trị rối loạn đường tiết niệu như chứng đái dầm ban đêm và chứng tiểu nhiều về đêm, mà làm giảm thiểu việc uống nước.

Việc bào chế dược phẩm mà không cần phải uống nước như các chế phẩm màng cần đến các phương pháp sản xuất sử dụng nhiệt độ tương đối cao, đặc biệt là trong khi sấy khô chế phẩm để tạo ra màng. Điều này có thể tạo ra trở ngại cho sự ổn định của hoạt chất desmopresin. Desmopresin (1-desamino-8-D-arginin vasopresin) là một peptit chứa chín axit amin. Các peptit thường có xu hướng bị biến tính, nghĩa là chúng thường bị mất cấu trúc tự nhiên khi, ví dụ, chịu tác động của (các) bất lợi bên ngoài, như khi tiếp xúc với (các) hợp chất như axit hoặc bazơ mạnh, muối vô cơ đặc, hoặc dung môi hữu cơ (ví dụ, rượu hoặc clorofom), hoặc ví dụ khi tiếp xúc với bức xạ hoặc nhiệt. Do đó, desmopresin dễ mất ổn định trong khi và/hoặc sau khi bào chế thuốc, do xu hướng dễ biến tính của nó, đặc biệt là do sự biến tính nhiệt.

Do đó, rất cần đến chế phẩm desmopresin mà không cần phải uống nước và ổn định trong khi xử lý, phân phối, lưu kho và bảo quản, và phương pháp bào chế chúng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hoạt chất và chất làm ổn định, trong đó hoạt chất này là desmopresin hoặc muối dược dụng của nó, và trong đó chất làm ổn định là ít nhất một loại gồm.

Sáng chế còn đề xuất một hoặc nhiều loại gồm dùng để làm tăng độ ổn định của dược phẩm chứa desmopresin hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất tránh bị biến tính, ví dụ do tác động của (các) bất lợi bên ngoài hoặc do tiếp xúc với (các) hợp chất như, nhưng không giới hạn ở, axit hoặc bazơ mạnh, muối vô cơ đặc, hoặc dung môi hữu cơ, hoặc do tiếp xúc với bức xạ hoặc nhiệt.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo ra màng tan rã trong miệng, bao gồm các bước: bổ sung ít nhất một loại gồm vào dung dịch chứa desmopresin hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất và nước chỉ làm dung môi, dàn dung dịch lên trên lớp nền và sấy khô dung dịch đã dàn để tạo ra màng tan rã trong miệng.

Cuối cùng, sáng chế đề xuất màng tan rã trong miệng có thể thu được bằng phương pháp nêu trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hoạt chất và chất làm ổn định, trong đó hoạt chất là desmopresin hoặc muối dược dụng của nó, và trong đó chất làm ổn định là ít nhất một loại gồm.

Theo một phương án, muối dược dụng của desmopresin là desmopresin axetat.

“Gôm” được sử dụng ở đây nên được hiểu là đề cập đến vật liệu ưa nước là các

polyme bao gồm heteropolysacarit có độ nhớt cao ngay cả ở nồng độ thấp, và được liên kết với nước để tạo ra dung dịch nhớt hoặc gel. Gôm được sử dụng làm chất làm ổn định đối với desmopresin hoặc muối được dụng của nó. Ví dụ không giới hạn về ‘gôm’ có thể được sử dụng trong sáng chế là gôm galactomannan (bao gồm gôm acacia, gôm đậu locust, gôm tara, và gôm guar), gôm caragenan, gôm xanthan, gôm tragacan, aga, gôm hạt quince, gôm karaya, gôm arabic, và gôm gelan.

Theo một phương án được ưu tiên, gôm là gôm xanthan.

Theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm về cơ bản không chứa các chất làm ổn định bổ sung khác với (các) gôm khác. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “về cơ bản không chứa” dùng để chỉ lượng của các chất làm ổn định bổ sung khác với (các) gôm khác là 10% (trọng lượng/trọng lượng) hoặc nhỏ hơn, 5% (trọng lượng/trọng lượng) hoặc nhỏ hơn, 4% (trọng lượng/trọng lượng) hoặc nhỏ hơn, 3% (trọng lượng/trọng lượng) hoặc nhỏ hơn, 2% (trọng lượng/trọng lượng) hoặc nhỏ hơn, 1% (trọng lượng/trọng lượng) hoặc nhỏ hơn, 0,5% (trọng lượng/trọng lượng) hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa nếu là 0,1% (trọng lượng/trọng lượng) hoặc nhỏ hơn dựa trên tổng trọng lượng của tất cả các chất làm ổn định được sử dụng. Nói cách khác, ít nhất một loại gôm cấu thành ít nhất là 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, hoặc 99,9% về trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của tất cả các chất làm ổn định được sử dụng.

Dược phẩm có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn đường tiết niệu khác nhau như bệnh đái tháo nhạt, chứng són tiểu, chứng đái dầm và chứng tiểu đêm, và các rối loạn chức năng của hệ thống đông máu, đặc biệt là chứng đái dầm ban đêm hoặc chứng tiểu nhiều về đêm.

Các tác giả đã dự tính rằng dược phẩm này làm tăng độ ổn định của desmopresin hoặc muối dược dụng của nó tránh bị biến tính trong khi chịu tác động của (các) bất lợi bên ngoài, tiếp xúc với (các) hợp chất như nhưng không giới hạn ở axit hoặc bazơ mạnh, muối vô cơ đặc hoặc dung môi hữu cơ, hoặc khi tiếp xúc với bức xạ hoặc nhiệt.

Các tác giả đã dự tính rằng dược phẩm này làm tăng độ ổn định của desmopresin hoặc muối dược dụng của nó tránh bị biến tính nhiệt, đặc biệt là tránh bị biến tính nhiệt trong khi sấy khô, trong khi phân bố, trong khi lưu kho và/hoặc trong khi bảo quản trong điều kiện bình thường, trong ngữ cảnh của sáng chế, có nghĩa là nhiệt độ trong phòng (từ 15 đến 25°C) và độ ổn định tương đối là 60%.

Sáng chế còn đề xuất một hoặc nhiều loại gồm dùng để làm tăng độ ổn định của dược phẩm chứa desmopresin hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất chống lại ví dụ, sự biến tính do tác động của (các) bất lợi bên ngoài, tiếp xúc với (các) hợp chất như, nhưng không giới hạn ở, axit hoặc bazơ mạnh, muối vô cơ đặc, dung môi hữu cơ, hoặc tiếp xúc với bức xạ hoặc nhiệt, đặc biệt là tránh bị biến tính nhiệt, cụ thể hơn là tránh bị biến tính nhiệt trong khi sấy khô ở nhiệt độ bằng khoảng 80°C trong thời gian khoảng 30 phút hoặc trong khi phân phối, lưu kho và/hoặc bảo quản trong thời gian ít nhất là 6 tuần trong điều kiện bình thường.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp tạo ra màng tan rã trong miệng, bao gồm các bước: bổ sung ít nhất một loại gồm vào dung dịch chứa desmopresin hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất và nước chỉ làm dung môi, dàn dung dịch lên trên lớp nền và sấy khô dung dịch đã dàn để tạo ra màng tan rã trong miệng.

Dung dịch được sử dụng để tạo ra màng desmopresin tan rã trong miệng theo sáng

chế chứa nước làm dung môi duy nhất, nhờ đó hạn chế việc sử dụng dung môi hữu cơ mà có thể giữ lại thuốc được sử dụng cho bệnh nhân và có thể gây ra các vấn đề về độ an toàn.

Nhìn chung, việc sử dụng nước làm dung môi duy nhất cần phải sấy khô trong khoảng thời gian dài trong điều kiện nhiệt độ cao, so với việc sử dụng dung môi hữu cơ. Đối với các peptit như desmopresin, thì điều kiện nhiệt độ cao trong khoảng thời gian dài như vậy có thể làm ảnh hưởng đến độ ổn định của chế phẩm do sự biến tính. Theo sáng chế, vấn đề này đã được khắc phục bằng cách bổ sung ít nhất một loại gôm, bằng cách đó đồng thời cũng làm quên đi nhu cầu về việc sử dụng các dung môi hữu cơ (độc) trong quy trình sản xuất.

Theo sáng chế, dung dịch bào chế của màng tan rã trong miệng, sau khi được dàn trên lớp nền, tốt hơn là được sấy khô ở nhiệt độ bằng 100°C hoặc thấp hơn, 90°C hoặc thấp hơn, 80°C hoặc thấp hơn, tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng 80°C. Để sấy khô, khoảng thời gian bằng 100 phút hoặc ít hơn, 50 phút hoặc ít hơn, 30 phút hoặc ít hơn, 20 phút hoặc ít hơn, tốt hơn nữa nếu bằng 15 phút hoặc ít hơn được chứng minh là thích hợp để làm giảm thiểu sự ảnh hưởng đối với độ ổn định của desmopresin hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án khác, dung dịch bào chế của màng tan rã trong miệng tốt hơn là được sấy khô ở nhiệt độ bằng 100°C hoặc thấp hơn trong thời gian khoảng 30 phút, ở nhiệt độ bằng 90°C hoặc thấp hơn trong thời gian khoảng 30 phút, ở nhiệt độ bằng 100°C hoặc thấp hơn trong thời gian khoảng 15 phút, ở nhiệt độ bằng 90°C hoặc thấp hơn trong thời gian khoảng 15 phút, ở nhiệt độ bằng khoảng 80°C trong khoảng thời

gian khoảng 30 phút hoặc ở nhiệt độ bằng khoảng 80°C trong thời gian khoảng 15 phút để làm giảm thiểu sự ảnh hưởng đối với độ ổn định của desmopresin hoặc muối được dụng của nó.

Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất màng tan rã trong miệng được tạo ra bằng phương pháp được đề cập ở trên. Cụ thể, sáng chế đề xuất màng tan rã trong miệng, chứa desmopresin hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất, trong đó gồm được sử dụng làm chất làm ổn định cho desmopresin.

Theo sáng chế, độ dày của màng tan rã trong miệng có thể được điều chỉnh bởi người có hiểu biết trung bình, nhưng tốt hơn là được điều chỉnh đến 80 μm hoặc nhỏ hơn để làm giảm thiểu thời gian sấy khô và thu được độ ổn định vật lý của màng.

Do đó, sáng chế chứng minh rằng một hoặc nhiều loại gồm được sử dụng là đặc biệt có lợi để làm tăng độ ổn định của dược phẩm chứa desmopresin hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất. Nói cách khác, một hoặc nhiều loại gồm được sử dụng làm chất làm ổn định để làm ổn định desmopresin hoặc muối được dụng của nó chống lại ví dụ, sự biến tính do tác động của (các) bất lợi bên ngoài, tiếp xúc với (các) hợp chất như, nhưng không giới hạn ở, axit hoặc bazơ mạnh, muối vô cơ đặc, hoặc dung môi hữu cơ, hoặc tiếp xúc với ví dụ, bức xạ hoặc nhiệt. Cụ thể, một hoặc nhiều loại gồm được sử dụng làm chất làm ổn định để làm ổn định desmopresin hoặc muối được dụng của nó tránh bị biến tính nhiệt.

“Sự biến tính nhiệt” được sử dụng ở đây nên được hiểu là dùng để chỉ desmopresin hoặc muối được dụng của nó được biến tính bằng nhiệt trong quy trình sản xuất (ví dụ, trong khi sấy khô) dược phẩm cũng như trong điều kiện phân phối, lưu kho và bảo quản.

Dược phẩm do đó được làm ổn định tránh bị biến tính nhiệt ví dụ, trong khi sấy khô ở nhiệt độ bằng 100°C hoặc thấp hơn, 90°C hoặc thấp hơn, 80°C hoặc thấp hơn trong thời gian 100 phút hoặc ít hơn, 50 phút hoặc ít hơn, 30 phút hoặc ít hơn, 20 phút hoặc ít hơn, hoặc 15 phút hoặc ít hơn. Dược phẩm cũng được làm ổn định tránh bị biến tính nhiệt trong khi phân phối, lưu kho và/hoặc bảo quản trong khoảng thời gian ít nhất 6 tuần, ít nhất 4 tuần, ít nhất 3 tuần hoặc ít nhất 2 tuần trong điều kiện bình thường.

Theo sáng chế, gồm có thể làm ổn định hiệu quả desmopresin hoặc muối được dụng của nó bằng cách sử dụng một lượng nhỏ, so với lượng của (các) gồm khi được sử dụng ví dụ, làm chất làm đặc trong dược phẩm. Tỷ lệ trọng lượng của desmopresin hoặc muối được dụng của nó và gồm có thể nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:50, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 5:1 đến 1:30, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 3:1 đến 1:10, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:2. Khi gồm được sử dụng với lượng nhỏ hơn khoảng tỷ lệ về trọng lượng, thì desmopresin hoặc muối được dụng của nó không thể được làm ổn định đầy đủ. Khi gồm được sử dụng với lượng dư cao hơn khoảng tỷ lệ trọng lượng, thì độ nhớt sẽ trở nên quá cao và rất khó để thu được trạng thái lỏng cho các mục đích khác nhau, đặc biệt là trong quy trình sản xuất.

Theo sáng chế, tốt hơn là, dược phẩm chứa desmopresin hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5 phần trăm trọng lượng, và (các) gồm với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5 phần trăm trọng lượng. Thuật ngữ 'muối được dụng' như được sử dụng ở đây dùng để chỉ muối cộng vô cơ hoặc hữu cơ bất kỳ không độc và có chức năng hiệu quả không gây độc cho bệnh nhân, vì thế tác dụng phụ của muối không làm giảm hiệu quả có lợi của desmopresin. Ví dụ, để tạo ra muối như vậy,

có thể sử dụng axit hữu cơ và axit vô cơ làm axit tự do, hoặc muối không độc. Các ví dụ về các axit vô cơ có thể bao gồm axit clohydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit nitric, và axit tartaric. Các ví dụ về các axit hữu cơ có thể bao gồm axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit succinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit xitric, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbic, axit cacbonic, axit vanilic, và axit hydroiodic. Trong số các axit này, tốt hơn là sử dụng axit axetic. Muối cộng axit có thể được tạo ra theo phương pháp thông thường bất kỳ, ví dụ, bằng cách hòa tan hợp chất với lượng dư của dung dịch axit nền nước, và làm kết tủa muối tạo thành trong dung môi hữu cơ có thể trộn lẫn với nước như metanol, etanol, axeton, và axetonitril. Các ví dụ về các muối không độc có thể bao gồm sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, nitrat, phosphat, monohydro phosphat, dihydro phosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clorua, bromua, iodua, florua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutylat, caprat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexan-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metyl benzoat, dinitro benzoat, hydroxybenzoat, metoxy benzoat phtalat, terephtalat, benzen sulfonat, toluen sulfonat, clobenzen sulfonat, xylen sulfonat, phenyl axetat, phenyl propionat, phenyl butyrat, xitrat, lactat, beta-hydroxybutyrat, glycolat, malat, tartrat, metan sulfonat, propan sulfonat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, và mandelat.

Dược phẩm theo sáng chế chứa desmopresin hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất, và do đó, có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, triệu chứng,

và các rối loạn cần đến tác dụng dược lý của desmopresin hoặc muối dược dụng của nó, ví dụ, chứng đái dầm ban đêm hoặc chứng tiểu nhiều về đêm.

Thuật ngữ “việc điều trị” như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ các tác động bất kỳ mà cải thiện hoặc biến đổi theo hướng có lợi các bệnh, rối loạn và triệu chứng của chúng bằng cách sử dụng dược phẩm. Ngoài ra, thuật ngữ “việc điều trị” còn bao gồm nghĩa rộng hơn là “việc ngăn ngừa”, vì thế thuật ngữ “việc ngăn ngừa” dùng để chỉ các tác động bất kỳ mà ức chế các bệnh, rối loạn và triệu chứng của chúng hoặc ức chế sự xuất hiện của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế còn có thể chứa chất mang dược dụng thường được bổ sung vào dược phẩm. Chất mang dược dụng này có thể gồm nhưng không giới hạn ở các chất phụ gia như chất độn, chất điều chỉnh độ pH, chất bảo vệ, chất tạo bắc, chất pha loãng, chất làm tan rã, chất kết dính, chất bôi trơn, chất nhũ hóa, chất làm tan rã không sủi bọt, chất làm tan rã sủi bọt, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất thẩm ướt, chất che giấu vị, chất bảo quản và/hoặc chất tạo hỗn dịch. Nếu cần, chất làm ngọt, hương liệu, phẩm nhuộm và/hoặc thuốc màu in cũng có thể được bổ sung vào.

Khi dược phẩm theo sáng chế được sử dụng để điều trị rối loạn đường tiết niệu như chứng đái dầm ban đêm, ngoài desmopresin hoặc muối dược dụng của nó, thì các thuốc khác có thể được sử dụng đồng thời trừ khi làm ảnh hưởng đến đối tượng của sáng chế. Ví dụ, ít nhất một loại thuốc được chọn từ các ví dụ không giới hạn bao gồm hoóc-môn chống lợi tiểu, tolterodin, tamsulosin, amitriptylin, và hỗn hợp của chúng cũng có thể được sử dụng tùy ý.

Dược phẩm theo sáng chế được bào chế để sử dụng qua đường miệng. Chế phẩm

để sử dụng qua đường miệng có thể tạo ra các dạng khác nhau như viên nén, màng, hỗn dịch, hạt nhỏ, gel, viên tròn, cốm thuốc, nước sắc, dịch truyền, cốm, dịch chiết lỏng, cốm ngọt, dịch chiết, si-rô, bột, nước thơm, và nước chanh. Ngoài ra, viên nén có thể tạo ra các dạng khác nhau như viên nén tan rã trong miệng, viên nén dính chặt vào niêm mạc, viên nén có thể phân tán, viên nén ngậm dưới lưỡi, viên nén ngậm trong má, viên nén có thể nhai, viên nén phân tán, viên nén nhiều lớp, viên nén được bao nén, viên nén sủi bọt, và viên nén tan. Nếu cần, các viên nén khác nhau cũng có thể được cải biến theo cách khác nhau bởi người có hiểu biết trung bình. Tốt hơn nữa nếu, dạng lỏng hoặc chế phẩm tan rã trong miệng, ví dụ, chế phẩm phân tán (tan) trong miệng, như màng tan trong miệng, viên nén tan rã trong miệng, hỗn dịch, viên nén tạo hỗn dịch, viên nén hòa tan giải phóng ngay, hạt nhỏ tan rã trong miệng, viên tròn tan rã trong miệng, viên nén ngậm dưới lưỡi, bột, và/hoặc viên nén có thể nhai có thể được sử dụng để dùng mà không cần phải uống nước.

Xem xét các đối tượng khác nhau, được phẩm theo sáng chế tốt hơn là được bào chế ở dạng màng hòa tan trong miệng. Thuật ngữ “màng hòa tan trong miệng”, “màng”, “khuôn” và “màng tan rã trong miệng” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả và nên được hiểu là được sử dụng bằng cách đặt nó trên lưỡi, dưới lưỡi, trong khoang miệng, hoặc phần niêm mạc dưới lưỡi bất kỳ khác.

Màng tan rã trong miệng theo sáng chế hòa tan trong thời gian ít hơn 30 giây, nghĩa là đáp ứng các tiêu chuẩn tương ứng đối với loại dược phẩm như vậy cả ở Mỹ và Châu Âu.

Theo sáng chế, bước bổ sung (các) gồm do đó có thể làm ổn định hiệu quả

desmopresin hoặc muối được dung của nó để cho phép bào chế ở dạng màng, đặc biệt là màng tan rã trong miệng, nhờ đó giải quyết được nhu cầu về việc uống nước, và cũng cho phép sấy khô dung dịch chế phẩm màng trong đó nước được sử dụng làm dung môi duy nhất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được mô tả trong các ví dụ sau đây, mà không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế được bảo hộ.

Ví dụ điều chế

Bào chế chế phẩm màng chứa desmopresin làm hoạt chất

Chế phẩm màng có độ ổn định tăng tránh bị biến tính của desmopresin được bào chế như sau:

Gôm cũng như các tá dược khác (như được xác định trong tự nhiên và các lượng dưới đây trong các ví dụ) được bổ sung vào nước và được khuấy để hòa tan và phân tán, sau đó làm đồng nhất bằng cách sử dụng máy đồng hóa mẫu (Ultra Turrax T-25, IKA, 5000 vòng/phút). Ngoài ra, desmopresin axetat được bổ sung vào và được hòa tan, sau đó làm đồng nhất lại bằng cách sử dụng cùng máy đồng hóa mẫu. Dung dịch điều chế màng tạo thành được khử khí trong điều kiện chân không, và được phủ lên trên màng polyetylen terephthalat (PET). Màng này được sấy khô (trong các điều kiện như được xác định dưới đây trong các ví dụ) để thu được chế phẩm màng chứa desmopresin có độ dày bằng 80µm.

Thử nghiệm phân tích

Các thử nghiệm phân tích được sử dụng trong các ví dụ sau đây là dựa trên <Desmopresin axetat, USP 35> và được mô tả chi tiết dưới đây:

Tạp chất tổng số (Ví dụ 1, 2, 3) và thử nghiệm (Ví dụ 1)

Dung dịch thử nghiệm - Ví dụ 1, 2, 3

Màng được điều chế theo ví dụ điều chế, tương đương với 1 mg desmopresin axetat, được đưa vào bình thót cổ có thể tích 10 ml. Nó được trộn lẫn với pha động như được liệt kê đối với các điều kiện HPLC dưới đây cho đến khi dung dịch đạt đến mức là 10 ml. Dung dịch được đổ vào trong ống ly tâm, và tiếp đó được ly tâm trong thời gian 20 phút. Dung dịch được lọc bằng bộ lọc 0,2 μ m (polytetrafluorethylen (PTFE) ưa nước). Việc hoàn thành các bước này sẽ tạo ra dung dịch thử nghiệm (0,1 mg/ml).

Dung dịch tá dược - Ví dụ 2, 3

Lượng của mỗi tá dược (HPC, TiO₂, gôm) trong màng được sử dụng để chuẩn bị dung dịch thử nghiệm được đổ vào bình thót cổ có thể tích 10 ml. Pha động như được liệt kê đối với các điều kiện HPLC dưới đây được đổ vào bình thót cổ cho đến khi dung dịch đạt đến mức là 10 ml. Dung dịch được đổ vào trong ống ly tâm và tiếp đó được ly tâm trong thời gian 20 phút. Dung dịch này được lọc bằng bộ lọc 0,2 μ m (PTFE ưa nước). Việc hoàn thành các bước này tạo ra dung dịch tá dược. Dung dịch này được sử dụng để nhận dạng các pic có nguồn gốc từ tá dược mà có thể thể hiện trên các sắc phổ. Các pic này phải được phân biệt với các pic của hoạt chất và các tạp chất có nguồn gốc từ sự biến tính của chúng.

Dung dịch trống - Ví dụ 1, 2, 3

Riêng pha động được sử dụng làm dung dịch thử nghiệm trống để nhận biết các

đặc tính của chúng để phân biệt với các pic khác trên các sắc phổ.

Dung dịch chuẩn - để phân tích thử nghiệm - Ví dụ 1

20 mg desmopresin axetat được đưa vào một cách chính xác, và được đổ vào bình thót cổ có thể tích 200ml cùng với pha động. Dung dịch này được hòa tan bằng sóng siêu âm, và tiếp đó được khuấy để hòa tan (0,1 mg/ml).

Tính toán thử nghiệm và các tạp chất tổng số

1. Thử nghiệm

$$\text{Thử nghiệm(\%)} = \frac{A_t}{A_s} \times \frac{C_s}{C_t} \times P$$

A_t : Đáp ứng vùng của desmopresin trong dung dịch mẫu thử nghiệm

A_s : Đáp ứng vùng của desmopresin trong dung dịch mẫu chuẩn

C_t : Nồng độ của desmopresin trong dung dịch mẫu thử nghiệm

C_s : Nồng độ của desmopresin trong dung dịch mẫu chuẩn

P : Độ tinh khiết theo tiêu chuẩn của desmopresin axetat (%)

2. Tạp chất tổng số

Tạp chất tổng số = Tổng các tạp chất riêng lẻ

$$\text{Tạp chất riêng lẻ (\%)} = \frac{A_i}{A_t} \times 100$$

A_i : Đáp ứng vùng của tạp chất trong dung dịch mẫu thử nghiệm

A_t : Đáp ứng vùng của desmopresin trong dung dịch mẫu thử nghiệm

* Các pic từ dung dịch trống và dung dịch tá dược được loại trừ khỏi phép tính đáp ứng vùng của tạp chất.

Điều kiện HPLC

- Bộ dò : UV (220 nm)
- Cột : ODS (L1), 250 x 4,6mm, 5 μ m
(Kromasil 100-5-C18, 250 x 4,6 mm)
- Lò dạng cột: 30°C
- Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút.
- Thể tích phun: 100 μ l
- Pha động
- Dung dịch đệm* : Axetonitril (78 : 22)
- Thời gian chạy: 50 phút.

* Dung dịch đệm: 3,4 g kali phosphat monobazơ và 2,0 g axit natri 1-heptansulfonic được hòa tan trong 1000 ml nước. Độ pH được điều chỉnh đến $4,50 \pm 0,05$ bằng axit phosphoric hoặc natri hydroxit, khi cần và được chuyển qua bộ lọc có độ xốp bằng 0,45 μ m.

LOD (Ví dụ 1,2)

0,5 g màng được tạo ra như được mô tả ở trên trong phần ví dụ điều chế được thử nghiệm như sau:

- Bình thủy tinh được sấy khô trong khoảng 105°C trong thời gian 1 giờ và sau đó được làm mát xuống trong thời gian 30 phút trong tủ sấy (nhiệt độ trong

phòng).

- Bình thủy tinh đã làm mát từ tủ sấy được cân. Mẫu màng sau đó được cuộn hoặc gấp và sau đó, không quá chậm trễ, được đưa vào chai thủy tinh ở vị trí thẳng đứng. Chai thủy tinh chứa mẫu được cân một cách chính xác.
- Chai thủy tinh chứa mẫu màng được ủ trong khoảng 105°C trong thời gian 4 giờ.
- Sau thời gian 4 giờ, bình thủy tinh được làm mát xuống trong thời gian 30 phút trong tủ sấy (nhiệt độ trong phòng).
- Bình thủy tinh đã làm mát sau đó được cân mà không quá chậm trễ.
- Để tính toán trị số LOD, trọng lượng giảm của mẫu màng được chia theo trọng lượng của mẫu màng thứ nhất.

Ví dụ 1

Xác định các điều kiện để sấy khô màng

Dung dịch điều chế màng được tạo ra bằng phương pháp tương tự như được mô tả trong phần ví dụ điều chế, với các thành phần và lượng như được đưa ra trong bảng 1. Dung dịch điều chế màng tạo thành được khử khí trong điều kiện chân không, và được bọc trên màng PET. Màng này được sấy khô trong các điều kiện sấy khô khác nhau (Nhiệt độ, tốc độ di chuyển, tốc độ dòng khí) (Xem bảng 2).

Bảng 1

Chế phẩm	Lượng (%)
Desmopresin axetat	0,25
Gôm xanthan	0,25
Titan dioxit	10,00
Hydroxypropyl xenluloza (HPC)	89,50
Nước	Vừa đủ

Bảng 2

Thử nghiệm số	Điều kiện sấy khô		Thời gian lưu giữ trong máy sấy (phút)	Vùng trong khoang sấy			
				1	2	3	4
1	Tốc độ (m/phút)	Nhiệt độ (°C)	10,0	80	80	85	90
	0,8	Tốc độ dòng khí (RPM)		1000	1200	1400	1700
2	Tốc độ (m/phút)	Nhiệt độ (°C)	10,0	80	80	85	100
	0,8	Tốc độ dòng khí (RPM)		1000	1200	1400	1700
3	Tốc độ (m/phút)	Nhiệt độ (°C)	10,0	80	80	100	100
	0,8	Tốc độ dòng khí (RPM)		1000	1200	1400	1700
4	Tốc độ (m/phút)	Nhiệt độ (°C)	13,2	80	80	100	100
	0,6	Tốc độ dòng khí (RPM)		1000	1200	1400	1700
5	Tốc độ (m/phút)	Nhiệt độ (°C)	10,0	80	80	100	110
	0,8	Tốc độ dòng khí (RPM)		1000	1200	1200	1700
6	Tốc độ (m/phút)	Nhiệt độ (°C)	13,2	80	80	110	110
	0,6	Tốc độ dòng khí (RPM)		1000	1200	1200	1700
7	Tốc độ (m/phút)	Nhiệt độ (°C)	13,2	80	80	100	100
	0,6	Tốc độ dòng khí (RPM)		1200	1400	1600	1700

RPM: số vòng quay trong một phút

Mẫu màng được lấy mẫu (300mm X 300mm) ở mỗi nhóm điều kiện sấy khô (Bảng 2) được gói trong lá nhôm nhiều lớp, và được bịt kín. Sau thời gian 6 giờ, các thử nghiệm cụ thể là thử nghiệm, độ hao hụt khối lượng khi sấy (Loss on Drying - LOD) và tạp chất tổng số, đối với mỗi mẫu được tiến hành. Thử nghiệm (%) xác định lượng desmopresin được duy trì sau khi sấy khô màng. Tạp chất tổng số (%) xác định lượng các tạp chất từ

desmopresin được đo sau khi sấy khô màng. Độ hao hụt khối lượng khi sấy (%) là trị số để đo lượng các chất dễ bay hơi (cụ thể là, nước) trong màng sau khi màng được sấy khô. Ví dụ, LOD bằng 8,5 (%) trong ví dụ thử nghiệm số 1 trong bảng 3 chỉ ra rằng độ hao hụt về trọng lượng là 8,5% của màng. Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

Thử nghiệm số	Thời gian lưu trữ trong máy sấy (phút)	Nhiệt độ thấp nhất/cao nhất (°C)	Trị số phân tích (%)	LOD (%)	Các tạp chất tổng số (%)	Kết quả
<u>1</u>	<u>10,0</u>	<u>80/90</u>	<u>99,5</u>	8,5	0,61	<u>Tốt</u>
<u>2</u>	<u>10,0</u>	<u>80/100</u>	<u>97,8</u>	7,9	0,73	<u>Tốt</u>
<u>3</u>	<u>10,0</u>	<u>80/100</u>	<u>100,0</u>	8,0	0,77	<u>Tốt</u>
<u>4</u>	<u>13,2</u>	<u>80/100</u>	<u>102,4</u>	8,1	0,74	<u>Tốt</u>
5	10,0	80/110	95,6	8,2	0,75	Kém
6	13,2	80/110	86,0	6,4	1,04	Kém
<u>7</u>	<u>13,2</u>	<u>80/100</u>	<u>99,2</u>	6,9	0,67	<u>Tốt</u>

Toàn bộ các kết quả được cho là “Tốt” khi các kết quả của tất cả ba thử nghiệm đều phù hợp với các tiêu chuẩn sau đây: Thử nghiệm: 97,0 - 103,0%; LOD không lớn hơn (NMT) 10%; Tạp chất tổng số: NMT 1,0%. Khi ít nhất một trong số các kết quả thử nghiệm không phù hợp với tiêu chuẩn tương ứng, thì toàn bộ các kết quả được cho là “Kém”.

Các thử nghiệm từ 1 đến 4 và 7 thỏa mãn tất cả ba điều kiện. Trong các thử nghiệm số 5 và 6, trị số LOD thấp hơn so với 10,0%. Ngoài ra, tạp chất tổng số (%) cũng không thấp hơn so với 1,0% trong thử nghiệm số 6 nhưng thấp hơn so với 1,0% trong thử nghiệm số 5. Tuy nhiên, trong các thử nghiệm số 5 và 6, trị số phân tích nằm ngoài khoảng từ 97,0% đến 103,0% sao cho toàn bộ kết quả đối với cả thử nghiệm số 5 và 6

đều là “Kém”. Từ các kết quả trên, có thể kết luận được rằng màng desmopresin axetat không thể duy trì độ ổn định nếu được sấy khô ở nhiệt độ cao nhất là 110°C trong thời gian 10 phút hoặc lâu hơn.

Ví dụ 2: Tác dụng làm ổn định của (các) gồm

Màng được tạo ra theo phương pháp như được mô tả trong phần ví dụ điều chế với các thành phần và lượng như được đưa ra trong bảng 4. Màng này được sấy khô ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút.

Bảng 4

Chế phẩm (%)		Ví dụ								
		đối chứng	1	2	3	4	5	6	7	8
Desmopresin axetat		0,25								
Gôm Xanthan		-	0,025	0,050	0,083	0,250	0,500	2,500	7,500	12,500
Titan dioxit		10,0								
Hydroxypropyl xenluloza (HPC)		Vừa đủ								
Nước		Vừa đủ								
Tổng (dưới dạng chất rắn)		đến 100,0%								
Độ nhớt của dung dịch		3 Pa.s (3.000 cp) - 4 Pa.s (4.000 cp)	3 Pa.s (3.000 cp) - 4 Pa.s (4.000 cp)	3 Pa.s (3.000 cp) - 4 Pa.s (4.000 cp)	3 Pa.s (3.000 cp) - 4 Pa.s (4.000 cp)	3 Pa.s (3.000 cp) - 4 Pa.s (4.000 cp)	3 Pa.s (3.000 cp) - 4 Pa.s (4.000 cp)	7 Pa.s (7.000 cp) - 8 Pa.s (8.000 cp)	8 Pa.s (8.000 cp) - 9 Pa.s (9.000 cp)	> 10 Pa.s (10.000 cp)
Độ hao hụt khối lượng khi sấy (%)		4,9	4,2	5,0	4,3	5,2	4,7	4,5	5,1	5,3
Tập chất tổng số (%)	Trước khi sấy khô	≤ 0,3								
	Ban đầu (sau khi sấy khô)	≤ 0,7	≤ 0,7	≤ 0,7	≤ 0,6	≤ 0,4	≤ 0,3	≤ 0,3	≤ 0,3	≤ 0,3
	2 tuần sau khi sấy khô (điều kiện tăng	≤ 1,5	≤ 1,0	≤ 0,8	≤ 0,8	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,3	≤ 0,3	≤ 0,3

	nhanh thêm)									
	4 tuần sau khi sấy khô (điều kiện tăng nhanh thêm)	$\geq 3,0$	$\leq 1,4$	$\leq 1,0$	$\leq 0,9$	$\leq 0,6$	$\leq 0,6$	$\leq 0,4$	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$

Độ nhớt của dung dịch được đo bằng cách sử dụng nhớt kế Brookfield. Các kết quả của các phép đo độ ổn định được thể hiện dưới dạng tạp chất tổng số (%). Tạp chất tổng số (%) xác định tổng lượng tạp chất chứa desmopresin được đo sau thời gian từ 2 đến 4 tuần trong các điều kiện tăng nhanh ($40\pm 2^\circ\text{C}$, Độ ổn định tương đối $75\pm 5\%$).

Độ lệch chuẩn của các trị số LOD là $\pm 0,5\%$ và không có sai khác đáng kể giữa các nhóm thử nghiệm.

Kết quả là, như có thể quan sát thấy trong bảng 4, gồm, trong ví dụ này là gồm xanthan, là chất làm ổn định, dẫn đến sự giảm đáng kể các tạp chất tổng số trong các điều kiện lưu trữ tăng nhanh cũng như ngay sau khi sấy khô màng, so với chế phẩm giống hệt mà không có gồm (đối chứng), so với toàn bộ khoảng tỷ lệ trọng lượng giữa desmopresin axetat và gồm nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:50. Sự cải thiện rõ rệt nhất về độ ổn định đối với lượng gồm rất nhỏ được bổ sung vào (các cột từ 1 đến 4) được quan sát thấy có tỷ lệ trọng lượng bằng 1:1, trong khi cũng nhận thấy có sự cải thiện về độ ổn định khi bổ sung thêm gồm (các cột từ 5 đến 8).

Ví dụ 3: Tác dụng làm ổn định của các loại gồm khác nhau

Màng được tạo ra theo phương pháp như được mô tả trong phần ví dụ điều chế, với các thành phần và lượng như được nêu trong bảng 5. Màng này được sấy khô ở nhiệt

độ 80°C trong thời gian 30 phút.

Bảng 5

Các thành phần		(%)	Các thành phần		(%)
Desmopresin axetat		0,25	Desmopresin axetat		0,25
TiO ₂		10	TiO ₂		10
HPC		89,5	HPC		77,26
gôm	Gôm xanthan	0,25	gôm	Gôm xanthan	12,49
	Gôm arabic			Gôm arabic	
	Aga			Aga	
	Caragenan			Caragenan	
Nước		Đến 100	Nước		Đến 100
Tổng trọng lượng khô		100	Tổng trọng lượng khô		100

Các kết quả của các phép đo độ ổn định được thể hiện dưới dạng tạp chất tổng số (%) (xem bảng 6). Tạp chất tổng số (%) xác định tổng lượng tạp chất chứa desmopresin được đo sau khi sấy khô màng ('Ban đầu' trong Bảng 6) và sau thời gian từ 2 đến 4 tuần trong các điều kiện tăng nhanh ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm tương đối $75\pm 5\%$).

Từ các kết quả thử nghiệm trong bảng 6, có thể nhận thấy rằng loại gôm bất kỳ được bổ sung vào có tác dụng làm ổn định đáng kể so với chế phẩm không bổ sung thêm gôm (Đối chứng cột). Trong trường hợp nồng độ gôm cao được sử dụng (tỷ lệ trọng lượng giữa desmopresin axetat (API) và gôm bằng 1:50), thể hiện tác dụng làm ổn định ưu việt, bất kể loại gôm nào. Tuy nhiên, trong trường hợp sử dụng nồng độ gôm thấp (tỷ lệ trọng lượng bằng 1:1), thì gôm xanthan có tác dụng làm ổn định nổi bật nhất.

Bảng 6

API:chất làm ổn định	Đối chứng	1:1				1:50			
Chất làm ổn định	Không được bổ sung	Gôm xanthan	Gôm arabic	Aga	Carag enan	Gôm xanthan	Gôm arabic	Aga	Carag enan
Trước khi sấy khô	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$
Ban đầu (sau khi sấy khô)	$\leq 0,7$	$\leq 0,3$	$\leq 0,4$	$\leq 0,4$	$\leq 0,4$	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$
2 tuần sau khi sấy khô (điều kiện được tăng nhanh)	$\leq 2,0$	$\leq 0,5$	$\leq 0,7$	$\leq 1,0$	$\leq 0,8$	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$	$\leq 0,4$	$\leq 0,4$
4 tuần sau khi sấy khô (điều kiện được tăng nhanh)	$\geq 3,0$	$\leq 0,6$	$\leq 2,0$	$\leq 2,0$	$\leq 2,0$	$\leq 0,3$	$\leq 0,5$	$\leq 0,6$	$\leq 0,5$

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm ở dạng màng tan rã trong miệng chứa hoạt chất và chất làm ổn định, trong đó hoạt chất này là desmopresin hoặc muối dược dụng của nó, và trong đó chất làm ổn định là ít nhất một loại gồm và trong đó tỷ lệ trọng lượng giữa desmopresin hoặc muối dược dụng của nó và (các) gồm nằm trong khoảng từ 3:1 đến 1:10.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này được làm ổn định tránh bị biến tính.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dược phẩm này được làm ổn định tránh bị biến tính nhiệt.
4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó dược phẩm này được làm ổn định tránh bị biến tính nhiệt trong khi sấy khô.
5. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó dược phẩm này được làm ổn định tránh bị biến tính nhiệt trong khi phân phối, lưu kho và/hoặc bảo quản trong điều kiện bình thường.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó muối dược dụng là desmopresin axetat.
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó gồm là gồm xanthan.
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ trọng lượng giữa desmopresin hoặc muối dược dụng của nó và (các) gồm nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:2.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa desmopresin hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5 phần trăm trọng lượng, và (các) gồm với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5 phần trăm trọng lượng.
10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó màng tan rã trong miệng có độ dày bằng hoặc nhỏ hơn 80 μ m.
11. Phương pháp bào chế dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó phương pháp này bao gồm các bước: bổ sung ít nhất một loại gồm vào dung dịch chứa desmopresin hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất và nước chỉ làm dung môi, dàn dung dịch lên trên lớp nền và sấy khô dung dịch đã dàn để tạo ra màng tan rã trong miệng.
12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó bước sấy khô được thực hiện ở nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn 100°C.
13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó bước sấy khô được thực hiện ở nhiệt độ bằng khoảng 80°C.