



(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)



1-0023441

(51)⁷ A61K 9/22; A61K 9/20; A61K 31/495; (13) B
A61K 47/30

(21) 1-2014-03770

(22) 17/04/2013

(86) PCT/KR2013/003232 17/04/2013

(87) WO2013/157841 24/10/2013

(30) 10-2012-0039907 17/04/2012 KR

(45) 27/04/2020 385

(43) 26/01/2015 322A

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

25-23, Nojanggongdan-gil, Jeondong-myeon, Yeongi-gun, Chungcheongnam-do
339-840, Republic of Korea

(72) CHOI, Youn-Woong (KR); CHO, Sang-Min (KR); MIN, Byung-Gu (KR); KIM, Bo-
Kyung (KR); JANG, Jae-Sang (KR); KANG, Hyun-Ju (KR)

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) VIÊN NÉN GIẢI PHÓNG KÉO DÀI CHỨA LEVODROPROPIZIN

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin bao gồm: lớp giải phóng ngay chứa levodropropizin; và lớp giải phóng kéo dài chứa levodropropizin và polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin làm chậm sự hấp thu được chất bằng cách kiểm soát sự giải phóng được chất nhờ dạng bào chế, trong đó levodropropizin là ở dạng hỗn hợp với hợp chất polyme.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Levodropropizin ức chế xung truyền qua dây thần kinh nhóm C, lớp dây thần kinh ngoại biên liên quan đến phản xạ ho, vì vậy có tác dụng ức chế các triệu chứng gây ra bởi các peptit thần kinh ở các đầu tận cùng thần kinh của các dây thần kinh nhóm C, như các phản ứng viêm, triệu chứng co thắt phế quản, bệnh mãn cảm đường hô hấp, triệu chứng tăng tiết dịch nhày, tính thấm của mạch, và kích thích phản xạ ho.

Khi được dùng qua đường miệng, levodropropizin được biết là được hấp thu ở tỉ lệ ít nhất là 75%, với mức nồng độ được chất trong huyết thanh đạt đỉnh là ở khoảng từ 0,25 đến 1 giờ sau khi dùng qua đường miệng. Sau đó, xấp xỉ 35% levodropropizin đã được dùng được đào thải, với thời gian bán thải là khoảng 1 giờ trong cơ thể.

Hiện nay, levodropropizin đã có trên thị trường ở dạng viên nén, với liều dùng là một viên nén 60mg mỗi lần dùng qua đường miệng, dùng 3 lần một ngày.

Các chế phẩm levodropropizin được sử dụng hiện nay gây ra tác dụng được lý nhanh vì chúng được hòa tan và hấp thu ngay khi chúng được sử dụng. Tuy nhiên lại có nhu cầu cao về chế phẩm chứa levodropropizin giải phóng kéo dài được bào chế để duy trì mức được chất trong huyết thanh có tác dụng điều trị

trong một khoảng thời gian kéo dài, do đó được mong đợi là tạo ra các ưu điểm là làm giảm sự dao động các mức nồng độ dược chất trong huyết thanh do sử dụng thường xuyên, đồng thời làm giảm các tác dụng phụ đi kèm do sự dao động các mức nồng độ dược chất trong huyết thanh này, và làm giảm tần số sử dụng, nghĩa là, ba lần một ngày, để cải thiện việc tuân thủ dùng thuốc.

Đơn yêu cầu cấp sáng chế Hàn Quốc có số công bố chưa được xét nghiệm là 10-2011-0113413 mô tả được phẩm giải phóng kéo dài chứa levodropropizin, và phương pháp bào chế chế phẩm này.

Đơn sáng chế dưới số đơn quốc tế số WO 2011/126327 A2 đề cập đến được phẩm chứa mosaprid và levodropropizin có các đặc tính giải phóng có kiểm soát. Tài liệu KR 2012 0033557 A mô tả được phẩm gồm phần giải phóng ngay cùng với phần giải phóng kéo dài.

Để đạt được sự giải phóng levodropropizin kéo dài, điều quan trọng là chế phẩm này không chỉ tạo ra tốc độ hòa tan cao trong các giai đoạn sớm mới vừa sử dụng, mà còn phải duy trì mức nồng độ dược chất trong huyết thanh ổn định có tác dụng điều trị kéo dài đến 12 giờ sau khi sử dụng đối với dạng liều được thiết kế để đáp ứng yêu cầu về gây tác dụng dược lý nhanh và duy trì tác dụng dược lý này, chẳng hạn như viên nén hai lớp, viên nén có một lớp kép, và viên nén nhiều lớp (chứa lớp giải phóng ngay và lớp giải phóng kéo dài).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Nghiên cứu toàn diện và chuyên sâu về viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin đã phát hiện ra là khi phần giải phóng kéo dài thuộc loại chất nền chứa levodropropizin được bao bọc bằng hydroxypropylmetylxenluloza có độ nhớt cao được bào chế với phần giải phóng ngay, chịu trách nhiệm gây tác dụng nhanh ở giai đoạn sớm, chứa liều levodropropizin dạng viên nén đơn, chế phẩm

thu được có thể gây tác dụng dược lý nhanh và duy trì tác dụng dược lý của levodropropizin.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin, mà có cấu trúc nhiều lớp bao gồm lớp giải phóng ngay và lớp giải phóng kéo dài, mỗi lớp chứa levodropropizin là thành phần hoạt chất, và do đó có thể được sử dụng 2 lần mỗi ngày trên cơ sở liều 60mg; ngược lại với viên nén thông thường được sử dụng 3 lần một ngày; và có các ưu điểm là đạt mức nồng độ dược chất trong huyết thanh có tác dụng điều trị ở giai đoạn sớm và duy trì mức nồng độ dược chất trong huyết thanh có tác dụng điều trị này trong một khoảng thời gian dài, dẫn đến thu được tác dụng hiệp đồng của liệu pháp, do đó giúp bệnh nhân thuận tiện hơn và cải thiện sự tuân thủ dùng thuốc do chế độ liều được đơn giản hóa.

Giải pháp kỹ thuật

Theo khía cạnh này, sáng chế đề xuất viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin như được nêu trong điểm 1, bao gồm lớp giải phóng ngay chứa levodropropizin và lớp giải phóng kéo dài chứa levodropropizin và polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất.

Hiệu quả

Ngoài tác dụng trị ho ngay sau khi dùng qua đường miệng, viên nén giải phóng kéo dài hai lớp chứa levodropropizin bao gồm lớp giải phóng ngay và lớp giải phóng kéo dài có thể duy trì mức nồng độ levodropropizin trong huyết thanh nhất định trong một khoảng thời gian kéo dài và do đó có thể được sử dụng với tần số giảm, điều này giúp cải thiện tính thích ứng của dược chất và sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân.

Do đó, viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin theo sáng chế

khắc phục được vấn đề dùng ba liều mỗi ngày và mang lại sự thuận lợi trong việc sử dụng và hiệu quả điều trị.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện profin hòa tan của levodropropizin từ các chế phẩm giải phóng ngay.

FIG. 2 thể hiện profin hòa tan của levodropropizin từ chế phẩm giải phóng kéo dài.

FIG. 3 thể hiện profin hòa tan của levodropropizin từ viên nén giải phóng kéo dài theo sáng chế.

FIG. 4 và 5 thể hiện profin hòa tan của levodropropizin từ viên nén giải phóng kéo dài theo sáng chế so với profin hòa tan của các viên nén đối chứng.

FIG. 6 thể hiện mức nồng độ levodropropizin trong huyết thanh sau khi dùng qua đường miệng viên nén ‘dropizin’ và ‘UI04LDP090CT’ có thành phần theo ví dụ 3 cho chó beagle.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây là phần mô tả chi tiết theo sáng chế

Sáng chế đề xuất viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin như được xác định theo điểm 1 bao gồm lớp giải phóng ngay chứa levodropropizin và lớp giải phóng kéo dài chứa levodropropizin và polyme kiểm soát sự giải phóng được chất.

Sáng chế đề cập đến viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin với hàm lượng levodropropizin nằm trong khoảng từ 10 đến 70mg trong lớp giải phóng ngay và hàm lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 80mg trong lớp giải phóng kéo dài. Cụ thể hơn, hàm lượng levodropropizin là nằm trong khoảng từ 30 đến 60mg trong mỗi lớp giải phóng ngay và lớp giải phóng kéo dài.

Lớp giải phóng kéo dài trong viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin chứa polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất. Polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất được dùng bất kỳ là có thể được sử dụng. Polyme này có thể được chọn từ nhóm bao gồm dẫn xuất xenluloza, chẳng hạn như: hydroxypropyl metyl xenluloza, metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, và natri Cacboxymetyl xenluloza; propylen oxit và các dẫn xuất của chúng; polyvinylpyrrolidon (Mw. 90, dưới tên thương mại Povidon K-90); polyetylen glycol, rượu polyvinyl; polyvinylaxetat, polyvinylaxetat phthalat; polymetacrylat, polyme polymethacrylat (đã có trên thị trường là Eudragit), axit polyacrylic, các dẫn xuất polymetacrylat (Carbomer, v.v...); glyxerolmonostearat; Poloxamer; và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là ít nhất một polyme được chọn từ nhóm bao gồm: hydroxypropylmetylxenluloza, carbome, hydroxypropylxenluloza, metyloxenluloza, polyvinylpyrrolidon, và polyvinylalcohol.

Sáng chế đề cập đến viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin, trong đó viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin này chứa polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 80% trọng lượng tính trên tổng trọng lượng của nó. Tốt hơn nữa, nếu hàm lượng của các polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất nằm trong khoảng từ 10 đến 60% trọng lượng.

Trong một phương án được ưu tiên hơn khác theo sáng chế, polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất có độ nhớt là nằm trong khoảng từ 60.000 đến 140.000 cps.

Với hydroxypropylmetylxenluloza, các sản phẩm thương mại có độ nhớt khác nhau đã được biết. Tốc độ hòa tan của viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin có thể được điều chỉnh bằng cách điều chỉnh độ nhớt của hydroxypropylmetylxenluloza.

Hydroxypropylmetylxenluloza có thể có độ nhớt cao. Tốt hơn là, nó có độ nhớt là nằm trong khoảng từ 60.000 cps đến 140.000 cps. Ví dụ, độ nhớt dưới 60.000 cps cần lượng hydroxypropylmetylxenluloza lớn hơn, dẫn đến sự tăng kích thước viên nén. Ngược lại, hydroxypropylmetylxenluloza có độ nhớt cao hơn 140.000 cps thì sẽ rất khó được trộn đồng nhất với dược chất.

Mỗi lớp trong số lớp giải phóng ngay và lớp giải phóng kéo dài trong viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin theo sáng chế có thể chứa thêm tá dược được dụng ngoài levodropropizin hoặc hỗn hợp của levodropropizin và polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất. Ví dụ, mỗi lớp có thể chứa thêm ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm bao gồm tá dược rã, tá dược trơn, chất phụ gia tan trong nước, tá dược tác dụng nhanh, tá dược độn và tá dược dính.

Tá dược rã có tác dụng hấp thu nước để làm cho chế phẩm vỡ nhanh thành các mảnh nhỏ hơn, tạo thuận lợi cho sự hòa tan. Ví dụ về tá dược rã hữu ích trong viên nén theo sáng chế bao gồm: natri croscamelozơ; natri tinh bột glycolat; tinh bột được tiền gelatin hóa [Tinh bột 1500 hoặc Prejel]; xenluloza vi tinh thể; Crospovidon (povidon liên kết chéo); polyvinylpyrrolidon (PVP, Povidon); hydroxypropylxenluloza được thể thấp; axit alginic; Cacboxymetylxenluloza, muối canxi và muối natri; silic đioxit, silic đioxit được hun khói, silic đioxit keo; gôm guar; magie nhôm silicat; metylxenluloza, xenluloza bột; tinh bột; natri alginat; và hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn là, tá dược rã này có thể là natri croscamelozơ, natri tinh bột glycolat, tinh bột được tiền gelatin hóa, xenluloza vi tinh thể, Crospovidon, và/hoặc polyvinylpyrrolidon. Cụ thể hơn là, Crospovidon, natri tinh bột glycolat hoặc xenluloza vi tinh thể có thể được sử dụng làm tá dược rã. Hỗn hợp của hai hoặc nhiều tá dược rã là được ưu tiên nhất. Tá dược rã này có thể được bổ sung vào chế phẩm rắn dùng qua đường miệng theo cách được dụng. Tá dược rã thứ hai có thể được sử dụng để tạo thuận lợi thêm cho sự giải phóng nhanh.

Tá dược đã có thể được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 60% trọng lượng tính trên tổng trọng lượng của lớp giải phóng nhanh hoặc lớp giải phóng kéo dài.

Ngoài ra, sáng chế có thể sử dụng tá dược trơn để cải thiện khả năng tạo hình của viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin theo sáng chế. Ví dụ về tá dược trơn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, magie stearat, silic đioxit (SiO_2), silic đioxit keo (Cabo-SIL), và bột talc. Tá dược trơn có thể được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,25 đến 2% trọng lượng tính trên tổng trọng lượng của lớp giải phóng ngay hoặc lớp giải phóng kéo dài.

Viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin theo sáng chế có thể chứa thêm chất phụ gia tan trong nước được dùng, ví dụ lactoza, đường, manitol, lactoza, sorbitol, v.v...

Chất phụ gia tan trong nước có thể được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 60% trọng lượng tính trên tổng trọng lượng của lớp giải phóng ngay và lớp giải phóng kéo dài.

Nếu cần, viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin theo sáng chế có thể chứa thêm chất bảo quản và/hoặc chất ổn định.

Viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin theo sáng chế được bào chế bằng cách kết hợp lớp giải phóng ngay và lớp giải phóng kéo dài vào viên nén kiểu viên thuốc nhỏ hoặc viên nén nhiều lớp.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin, bao gồm:

- a) trộn levodropropizin, polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất, và chất phụ gia thành hạt giải phóng kéo dài theo kiểu tạo hạt ướt hoặc khô; và
- b) trộn tiếp hạt giải phóng kéo dài này và hỗn hợp của levodropropizin với tá dược trơn, và tạo viên nén.

Trong bước tạo hạt ướt a), dung môi được bổ sung vào hỗn hợp bột gồm

levodropropizin, polyme kiểm soát sự giải phóng dược chất và chất phụ gia. Dung môi này có thể được chọn từ nhóm bao gồm: nước, etanol, rượu isopropylic, glyxerin, propylen glycol, polyetylen glycol, và hỗn hợp của chúng, với nước được ưu tiên hơn.

Trong bước tạo viên nén b), máy dập viên phức hợp, máy dập viên nhiều lớp hoặc máy dập viên hai lớp có thể được sử dụng.

Như một ví dụ điển hình theo sáng chế, viên nén hai lớp chứa levodropropizin bao gồm lớp giải phóng ngay và lớp giải phóng kéo dài có thể được bào chế bằng cách nén các hạt thành lớp giải phóng kéo dài, sau đó đưa lớp giải phóng ngay lên lớp giải phóng kéo dài và nén lớp giải phóng ngay và lớp giải phóng kéo dài này thành viên nén. Nên được hiểu là lớp giải phóng ngay không cần được nén sau khi lớp giải phóng kéo dài được nén. Có thể nén lớp giải phóng ngay trước khi tạo thành lớp giải phóng kéo dài. Ngoài ra, các hạt của lớp giải phóng ngay và lớp giải phóng kéo dài có thể được nạp theo trình tự đã trình bày ở đây hoặc theo trình tự ngược lại, sau đó đến một chu kỳ nén.

Trong một phương án, viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin theo sáng chế có thể là ở dạng viên nén hai lớp bao gồm lớp giải phóng ngay và lớp giải phóng kéo dài, viên nén một lớp chứa hỗn hợp gồm thành phần giải phóng ngay và thành phần giải phóng kéo dài, hoặc viên nén nhiều lớp chứa lõi giải phóng kéo dài được bao bọc bởi lớp giải phóng ngay.

Sáng chế được hiểu rõ hơn thông qua các ví dụ sau đây, các ví dụ này được đưa ra để minh họa, nhưng không được dự định làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

1. Thử nghiệm xác định lượng trọng lượng các thành phần dược chất thô

1) Thử nghiệm về sự tương tác và tính tương hợp của levodropropizin với tá dược

<Phương pháp thử nghiệm>

Sau khi được trộn với 90mg levodropropizin, các tá dược được thể hiện trong bảng 1 được phân tích định lượng về hàm lượng ban đầu, và sau đó được kiểm tra về sự tương tác và tính tương hợp với levodropropizin bằng thử nghiệm cấp tốc (nhiệt độ 45°C, độ ẩm 75%, thời gian 1 tháng).

<Tiêu chuẩn>

95~105%

Bảng 1

Chất phụ gia	Hàm lượng ban đầu (%)			Hàm lượng sau thử nghiệm cấp tốc (%)		
	Tiêu chuẩn	Kết quả	Quyết định	Tiêu chuẩn	Kết quả	Quyết định
Xenluloza vi tinh thể	95~105	100,5	Đạt	95~105	100,3	Đạt
Lactoza monohydrat	95~105	100,1	Đạt	95~105	99,8	Đạt
Hydroxypropyl xenluloza	95~105	99,3	Đạt	95~105	99,2	Đạt
Hydromeloza phthalat	95~105	99,9	Đạt	95~105	99,2	Đạt
Cacboxymetylxenluloza natri	95~105	99,9	Đạt	95~105	100	Đạt
Cacboxymetylxenluloza canxi	95~105	100,2	Đạt	95~105	99,8	Đạt
Copovidon	95~105	99,3	Đạt	95~105	99,3	Đạt
Aerosil	95~105	99,5	Đạt	95~105	99,4	Đạt
Poloxame	95~105	99,4	Đạt	95~105	99,4	Đạt
*PVP K-30	95~105	99,3	Đạt	95~105	100	Đạt
*PVP K-90	95~105	99,8	Đạt	95~105	99,8	Đạt
*HPMC2208 (100.000cp)	95~105	100,3	Đạt	95~105	99,4	Đạt
*HPMC2910 (4000cp)	95~105	99,7	Đạt	95~105	99,3	Đạt
Crospovidon	95~105	99,7	Đạt	95~105	99,2	Đạt

Magie stearat	95~105	99,9	Đạt	95~105	99,3	Đạt
Natri croscamelozơ	95~105	99,8	Đạt	95~105	99,7	Đạt
Tinh bột natri (được tiền gelatin hóa)	95~105	99,4	Đạt	95~105	100	Đạt
Hydroxypropyl xenlulozơ, được thể thấp	95~105	99,6	Đạt	95~105	99,5	Đạt
Mannitol	95~105	99,5	Đạt	95~105	99,6	Đạt
Natri tinh bột glycolat	95~105	100,4	Đạt	95~105	99,8	Đạt
Sucroza	95~105	99,5	Đạt	95~105	99,5	Đạt
Rượu polyvinyllic	95~105	99,5	Đạt	95~105	100	Đạt
Hydroxyetyl xenlulozơ	95~105	99,6	Đạt	95~105	100,3	Đạt
Natri alginat	95~105	99,5	Đạt	95~105	99,8	Đạt

*PVP: polyvinylpyrrolidon

*HPMC: hydroxypropylmetylxenlulozơ

2) Bào chế chế phẩm giải phóng nhanh

<Phương pháp thử nghiệm>

Các viên nén được sản xuất bằng cách nén các hạt chứa levodropropizin đã được trộn với các tá dược như được thể hiện trong bảng 2, được thử nghiệm về độ chảy, độ cứng, độ vỡ, độ rã và độ hòa tan. Dựa trên kết quả thử nghiệm, các thành phần thích hợp cho lớp giải phóng ngay được thiết lập.

<Tiêu chuẩn>

Độ vỡ: 40 viên nén, 100 vòng quay, 1% hoặc ít hơn

Độ chảy: góc nghỉ, 40°C hoặc nhỏ hơn

Độ cứng: 4~5kg/cm²

Độ rã: được kiểm tra bằng mắt thường (rã trong vòng 5 phút), sáu mẫu thử nghiệm cho mỗi thử nghiệm.

Tốc độ hòa tan: 30 phút-80% hoặc cao hơn

Bảng 2

Chế phẩm giải phóng ngay		Độ nở	Độ cứng	Độ chảy	Độ rã	Tốc độ hòa tan
1a	levodropropizin (45mg) Flowlac (50mg) magie stearat (1,9mg)	Không đạt	Đạt	-	-	-
2a	levodropropizin (45mg) Flowlac (60mg) magie stearat (1,9mg)	Không đạt	Đạt	-	-	-
3a	levodropropizin (45mg) Flowlac (80mg) magie stearat (1,9mg)	Không đạt	Đạt	-	-	-
4a	levodropropizin (45mg) D-mannitol (50mg) magie stearat (1,9mg)	Không đạt	Đạt	-	-	-
5a	levodropropizin (45mg) D-mannitol (60mg) magie stearat (1,9mg)	Không đạt	Đạt	-	-	-
6a	levodropropizin (45mg) D-mannitol (80mg) magie stearat (1,9mg)	Không đạt	Đạt	-	-	-
7a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) Tinh bột ngô (20mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Không đạt	-	-
8a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) Tinh bột ngô (40mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Không đạt	-	-
9a	levodropropizin (45mg)	Đạt	Đạt	Không	-	-

	Flowlac (67mg) Tinh bột ngô (60mg) magie stearat (1,9mg)			đạt		
10a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) *MCC pH102 (20mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Không đạt	-	-
11a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) *MCC pH102 (40mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Không đạt	-	-
12a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (60mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Không đạt	-	-
13a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (5mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
14a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
15a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) Natri tinh bột glycolat (20mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Không đạt

16a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) CL-PVP (5mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Không đạt
17a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) CL-PVP (10mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Không đạt
18a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) CL-PVP (20mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Không đạt
19a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri croscameloz (5mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
20a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) Natri croscameloz (10mg) magie stearat(1,9mg)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Không đạt
21a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) Natri croscameloz (20mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Không đạt
22a	levodropropizin (45mg)	Đạt	Đạt	Đạt	Không	Không đạt

	Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) Tinh bột 1500 (5mg) magie stearat (1,9mg)				đạt	
23a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) Tinh bột 1500 (10mg) magie stearat(1,9mg)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Không đạt
24a	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) Tinh bột 1500 (20mg) magie stearat (1,9mg)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Không đạt

*MCC: xenluloza vi tinh thể

Profin hòa tan của chế phẩm 13a(F-13(giải phóng ngay)), 14a(F-14(giải phóng ngay)) và 19a(F-19(giải phóng ngay)) được mô tả trong FIG. 1.

Để cải thiện tác dụng dược lý, việc kiểm soát đặc tính hòa tan của phần nửa giải phóng ngay là rất quan trọng. Tốc độ hòa tan cao của phần nửa giải phóng ngay làm cho dược chất khó đạt được tác dụng dược lý đầy đủ vì thành phần hoạt chất có thời gian bán thải ngắn là 1 giờ. Do đó, chế phẩm 14a có tốc độ hòa tan tương đối thấp nằm trong khoảng từ 5 phút đến 15 phút sau khi sử dụng được xác định chế phẩm giải phóng ngay thích hợp nhất, dựa vào số liệu của thử nghiệm.

Do đó, để bào chế lớp giải phóng ngay của viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin theo sáng chế, sáng chế đã sử dụng trong hỗn hợp là: Flowlac, sản phẩm của Meggle, để cải thiện độ chảy; xenluloza vi tinh thể PH102 làm tá dược độn; magie stearat để chống dính; và natri tinh bột glycolat để làm tăng tốc độ hòa tan sớm trong hỗn hợp.

3) Bào chế chế phẩm giải phóng kéo dài

<Phương pháp thử nghiệm>

Cùng với lớp giải phóng ngay của chế phẩm 14a, các lớp giải phóng kéo dài được bào chế từ các hạt ướt của chế phẩm được đưa ra trong bảng 3 được nén thành viên nén hai lớp. Các viên nén này được kiểm tra về độ chảy, độ cứng và độ hòa tan để bào chế các chế phẩm thích hợp cho gốc giải phóng kéo dài.

<Tiêu chuẩn>

Độ chảy: góc nghỉ, 40°C hoặc nhỏ hơn

Độ cứng: 4~5 kg/cm²

Độ hòa tan: 30 phút-40~60%, 180 phút-60~80%, 720 phút-85% hoặc cao hơn

Bảng 3

Chế phẩm			Độ cứng	Độ chảy	Độ hòa tan
	Lớp giải phóng ngay	Lớp giải phóng kéo dài			
1b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) *MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) Kolidon SR (10mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Không đạt	-
2b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg)	levodropropizin (45mg) Kolidon SR (30mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Không đạt	-

	magie stearat (1,9mg)				
3b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	Levodropropizin (45mg) Kolidon SR (50mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Không đạt	-
4b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) HPMC2208(100,000cps) (10mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Không đạt	-
5b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) HPMC2208(100,000cps) (30mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Không đạt	-
6b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Không đạt	-
7b	levodropropizin	levodropropizin (45mg)	Đạt	Đạt	Không đạt

	(45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	Lactose (5mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) magie stearat (1,7mg)			
8b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) Lactose (10mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Đạt	Không đạt
9b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) Lactoza (15mg) HPMC2208(100.000cps) (50mg) magie stearat(1,7mg)	Đạt	Đạt	Không đạt
10b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (5mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Đạt	Không đạt
11b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg)	levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (10mg) HPMC2208(100.000cps)	Đạt	Đạt	Không đạt

	natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	(50mg) magie stearat (1,7mg)			
12b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (15mg) HPMC2208(100.000cps) (50mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Đạt	Không đạt
13b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	Levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-30 (3mg) HPMC2208(100.000cps) (50mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Đạt	Không đạt
14b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-30 (6mg) HPMC2208(100.000cps) (50mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Đạt	Không đạt
15b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg)	levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-30 (9mg) HPMC2208(100.000cps) (50mg)	Đạt	Đạt	Không đạt

	magie stearat (1,9mg)	magie stearat (1,7mg)			
16b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-30 (9mg) HPMC2208(100.000cps) (60mg) magie stearat(1,7mg)	Đạt	Đạt	Không đạt
17b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-30 (9mg) HPMC2208 (100.000cps) (80mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Đạt	Đạt
18b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-30 (9mg) HPMC2208(100.000cps) (100mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Đạt	Đạt
19b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-90 (3mg) HPMC2208(100.000cps) (50mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Đạt	Đạt
20b	levodropropizin (45mg)	levodropropizin (45mg)	Đạt	Đạt	Đạt

	Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	MCC pH 101 (7mg) PVP K-90 (6mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) magie stearat (1,7mg)			
21b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-90 (9mg) HPMC2208(100,000cps) (50mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Đạt	Không đạt
22b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-90 (9mg) HPMC 2910 (50mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Đạt	Không đạt
23b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat (10mg) magie stearat (1,9mg)	levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-90 (9mg) HPMC 2910 (80mg) magie stearat (1,7mg)	Đạt	Đạt	Không đạt
24b	levodropropizin (45mg) Flowlac (67mg) MCC pH102 (67mg) natri tinh bột glycolat	levodropropizin (45mg) MCC pH 101 (7mg) PVP K-90 (9mg) HPMC 2910 (100mg)	Đạt	Đạt	Không đạt

	(10mg)	magie stearat (1,7mg)			
	magie stearat (1,9mg)				

*MCC: xenluloza vi tinh thể

Profin hòa tan của các chế phẩm 17b (F-14(giải phóng ngay)/F-17(giải phóng kéo dài)), 18b(F-14(giải phóng ngay)/F-18(giải phóng kéo dài)), 19b (F-14(giải phóng ngay)/F-19(giải phóng kéo dài)) và 20b(F-14(giải phóng ngay)/F-20(giải phóng kéo dài)) được mô tả trong FIG. 2

Khi xem xét thì điều quan trọng là hoạt chất phải được hòa tan với tốc độ cao trong giai đoạn sớm đầu sau khi sử dụng và duy trì mức nồng độ được chất ổn định có tác dụng điều trị trong huyết thanh đến 12 giờ sau khi sử dụng, chế phẩm 19b được xác định là chế phẩm lý tưởng nhất vì nó thể hiện tốc độ hòa tan giai đoạn sớm đầu cao nhất và duy trì được mức nồng độ được chất trong huyết thanh ổn định.

4) Bào chế thành phẩm

<Phương pháp thử nghiệm>

Từ số liệu của các thử nghiệm trên đây, các chế phẩm 14a và 19b lần lượt được xác định là thích hợp cho lớp giải phóng ngay và lớp giải phóng kéo dài. Tuy nhiên, vì tốc độ hòa tan của chế phẩm 19b xấp xỉ giới hạn tiêu chuẩn trên và giới hạn tiêu chuẩn dưới, nên các thành phẩm được thay đổi để có hàm lượng tá dược được thể hiện trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

	Thành phẩm	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3
Lớp giải phóng kéo dài	levodropropizin	45,0	45,0	45,0
	*MCC 101	7,0	6,8	6,8
	*HPMC 2208	50,0	50,0	50,0
	*PVP K-90	3,0	2,7	2,7
	*s-Mg	1,7	1,7	1,7
	Total (mg)	106,7	106,2	106,2

Lớp giải phóng ngay	levodropropizin	45,0	45,0	45,0
	Flowlac	67,0	67,0	67,0
	MCC pH102	67,0	67,0	67,0
	Natri tinh bột glycolat	10,0	10,0	7,5
	s-Mg	1,9	1,9	1,9
	Tổng (mg)	190,9	190,9	188,4
Tổng trọng lượng (mg)		297,6	297,1	294,6

*MCC: xenluloza vi tinh thể

*HPMC: hydroxypropylmetylxenluloza

*PVP K-90: polyvinylpyrrolidon K-90

*s-Mg: magie stearat

Như có thể thấy trong FIG. 3, chế phẩm theo ví dụ 3 được đưa ra trong bảng 4 được hiểu là phù hợp nhất với tiêu chuẩn hòa tan này.

2. Thử nghiệm phi lâm sàng: thử nghiệm dược lực học trên chó beagle sau liều uống duy nhất

‘UI04LDP090CT’ của Korea United Pharm. Inc, có thành phần giống như chế phẩm của ví dụ 3 được sử dụng làm chế phẩm thử nghiệm, trong khi đó viên nén ‘Dropizin’, đã có trên thị trường từ Kolon Pharmaceuticals, Inc., được sử dụng làm đối chứng. Trong 24 giờ, 3 viên nén đối chứng và hai viên nén thử nghiệm được dùng qua đường miệng cách nhau các khoảng thời gian đều đặn lần lượt là 8 giờ và 12 giờ cho chó beagle. Trong quá trình thử nghiệm, mức nồng độ được chất trong huyết thanh của levodropropizin được theo dõi, và được mô tả trong FIG. 6.

Viên nén dropizin đối chứng và chế phẩm thử nghiệm UI04LDP090CT được quan sát để lần lượt có AUC_t là 5318,39 và 5722,13 giờ*ng/ml, C_{max} là 1205,72 và 1295,53ng/ml, T_{max} là 1,08 và 0,83 giờ, t_{1/2} là 2,43 và 1,89 giờ.

Từ các trị số này, tỉ lệ phần trăm nhóm được dùng nguyên liệu thử nghiệm

so với nhóm được dùng nguyên liệu đối chứng được tính toán là 92,9% đối với AUC_t và 93,1% đối với C_{max} . Nghĩa là, viên nén thử nghiệm này không khác biệt đáng kể về AUC_t và C_{max} so với viên nén đối chứng mặc dù tần suất dùng được giảm xuống do sự khác biệt về hàm lượng giữa chúng. Nồng độ dược chất trong huyết thanh ở giai đoạn sớm của dược chất dựa trên dạng bào chế của nó được phát hiện trong nhóm đối chứng cao hơn so với trong nhóm thử nghiệm đến 1,5 giờ sau khi dùng. Tuy nhiên, sau thời điểm này, nhóm thử nghiệm duy trì được mức nồng độ dược chất trong huyết thanh cao hơn so với nhóm đối chứng. Do đó, chế phẩm thử nghiệm được phát hiện ra là có tác dụng giải phóng kéo dài in vivo.

3. So sánh với thuốc đang được bán trên thị trường hiện nay

Viên nén có thành phần theo ví dụ 3 trong bảng 4 và viên nén levodropropizin 60mg đang được bán trên thị trường hiện nay được kiểm tra về đặc tính hòa tan của levodropropizin. Như có thể thấy trong các FIG. 4 và 5, levodropropizin 60mg đang bán trên thị trường được phát hiện ra là giải phóng 60mg levodropropizin trong vòng 30 phút sau khi dùng, trong khi đó chế phẩm theo ví dụ 3 hòa tan 60mg levodropropizin trong vòng 1 giờ, và tăng dần độ hòa tan đến 90mg đến thời điểm 12 giờ, cùng với duy trì tốc độ giải phóng levodropropizin không đổi.

Chế phẩm của ví dụ 3 có ưu điểm là đạt được mức nồng độ dược chất trong huyết thanh có tác dụng điều trị ở giai đoạn sớm và duy trì mức nồng độ dược chất trong huyết thanh hữu hiệu trong một khoảng thời gian kéo dài, chế phẩm của ví dụ 3 có thể được sử dụng hai lần một ngày với liều 60mg, ngược lại với viên nén thông thường được sử dụng 3 lần một ngày, dẫn đến thuận tiện hơn cho bệnh nhân và cải thiện tính tuân thủ của bệnh nhân khi dùng thuốc.

Từ số liệu về lượng hòa tan sớm trong thử nghiệm in vitro, sự khác biệt về

tác dụng giữa viên nén thử nghiệm và levodropropizin 60mg đang có trên thị trường đã được biết trước, nhưng như đo được bằng thử nghiệm in-vivo với chó beagle, viên nén thử nghiệm thể hiện sự khác biệt về Tmax là 15 phút hoặc ngắn hơn so với levodropropizin 60mg, và Cmax tương ứng với 90% Cmax của levodropropizin 60 mg.

Đó là vì thời gian bán thải của chính levodropropizin là ngắn, làm cho giá trị Tmax là giống nhau. Do đó, mặc dù thời gian phản ứng sớm của nó chậm đến 60 phút so với levodropropizin 60mg đã có trên thị trường trên in vitro, viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin theo sáng chế có Cmax và Tmax tương tự với Cmax và Tmax của levodropropizin 60mg đã có trên thị trường, in vivo. Khi được dùng cho người, viên nén theo sáng chế được mong đợi là có tác dụng điều trị và hiệu nghiệm giống như levodropropizin 60mg đã có trên thị trường.

Yêu cầu bảo hộ**1. Viên nén giải phóng kéo dài chứa levodropropizin chứa:**

lớp giải phóng ngay chứa levodropropizin; và lớp giải phóng kéo dài chứa levodropropizin và polyme kiểm soát giải phóng dược chất; trong đó lớp giải phóng kéo dài chứa 45,0mg levodropropizin và chứa thêm 6,8mg xenluloza vi tinh thể (MCC), 50,0mg hydroxypropylmethylxenluloza (HPMC), 2,7mg polyvinylpyrrolidin (PVP) và 1,7mg magie stearat; và trong đó lớp giải phóng ngay chứa 45,0mg levodropropizin và chứa thêm 67,0mg lactoza, 67,0mg xenluloza vi tinh thể (MCC), 7,5mg tinh bột natri glycolat, và 1,9mg magie stearat.

Fig. 1

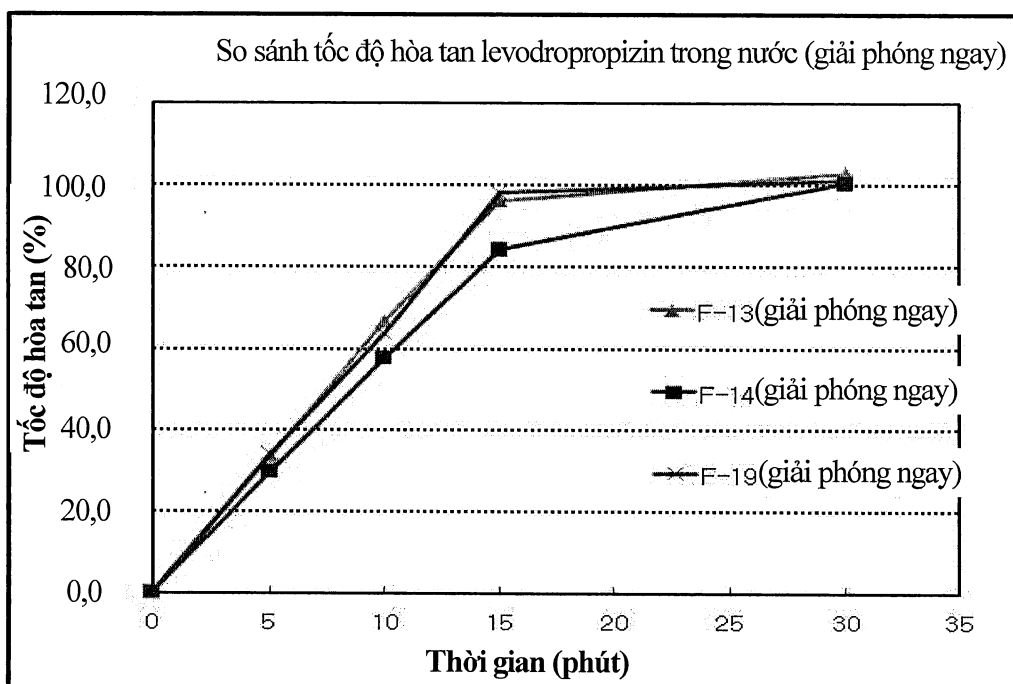


Fig. 2

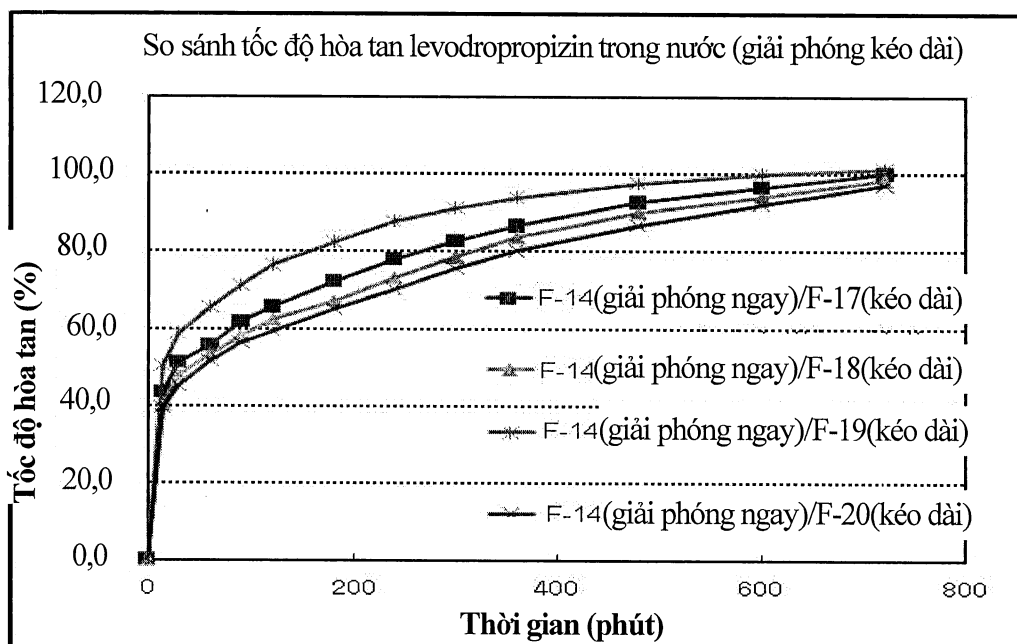


Fig. 3

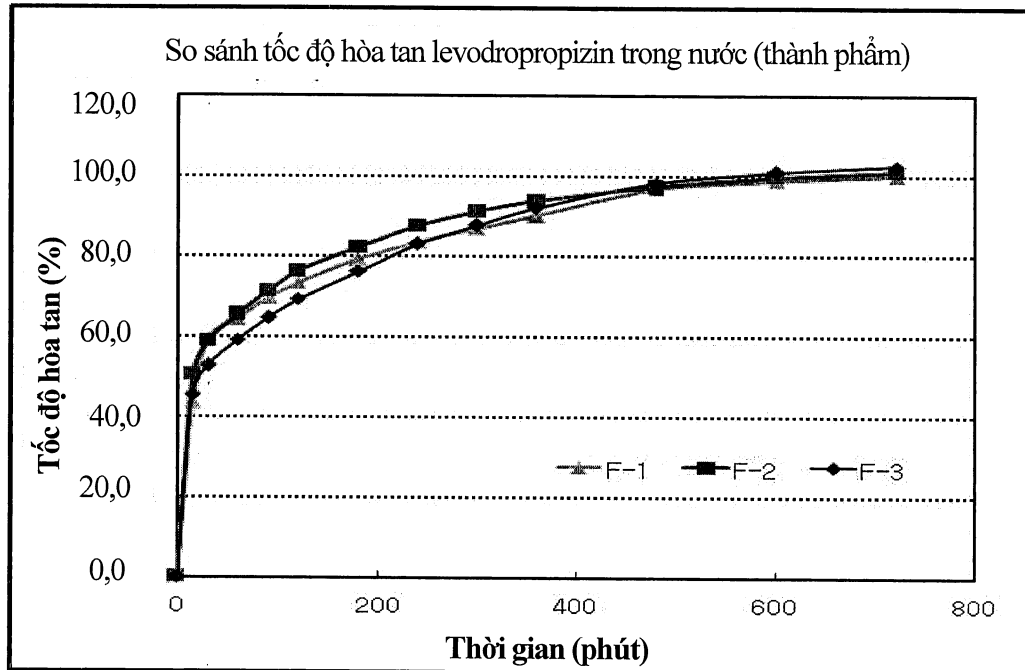


Fig. 4

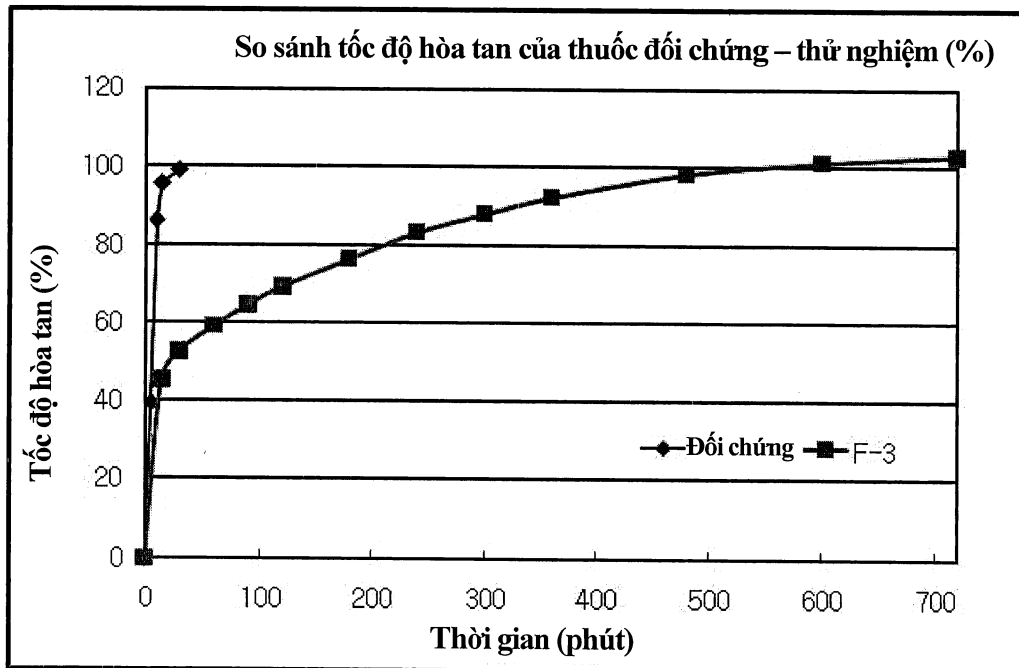


Fig. 5

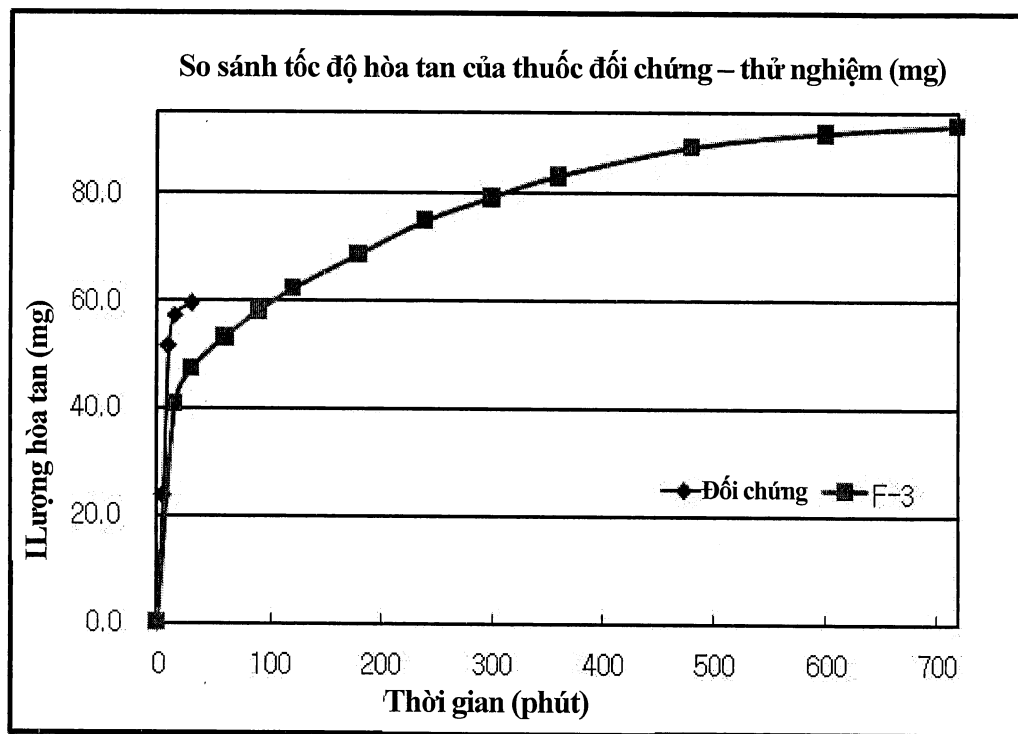


Fig. 6

