



(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)



1-0023616

(51)<sup>7</sup> A61K 31/495

(13) B

(21) 1-2013-00354

(22) 01/02/2013

(30) 12/00322 03/02/2012 FR

(45) 25/05/2020 386

(43) 26/08/2013 305A

(73) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, France

(72) Patrick GENTY (FR); Christophe HERMELIN (FR); Jean-Manuel PEAN (FR)

(74) Công ty TNHH Lê & Lê (LE & LE)

(54) DƯỢC PHẨM GIẢI PHÓNG KÉO DÀI TRIMETAZIDIN VÀ QUY TRÌNH SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm với mục đích giải phóng kéo dài trimetazidin trong đó pha bên trong chứa trimetazidin và lớp phía ngoài chứa một chất ức chế và một chất chống kết tụ.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình sản xuất dược phẩm nói trên.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dạng dược phẩm giải phóng kéo dài trimetazidin và dược phẩm này dùng để điều trị chứng đau thắt.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trimetazidin, hoặc 1-(2,3,4-trimetoxybenzyl)piperazin, là một hợp chất, mà bằng cách duy trì sự chuyển hóa năng lượng của một tế bào được tiếp xúc với sự giảm oxy-huyết hoặc thiếu máu cục bộ, ngăn chặn sự phá hủy ở cấp độ nội bào của adenosin triphosphat (ATP). Nó đảm bảo một cách phù hợp sự hoạt động của các bơm ion và các dòng xuyên màng natri-kali và duy trì sự cân bằng nội môi của tế bào.

Trimetazidin dihydroclorua được sử dụng theo liệu pháp trong điều trị phòng ngừa các cơn đau thắt ngực, trong quá trình rối loạn võng mạc, và cũng được sử dụng để điều trị chứng chóng mặt bất nguồn từ mạch máu (chứng chóng mặt Meniere, ù tai).

Việc sử dụng trimetazidin theo liệu pháp đã được mô tả, ở dạng một dược phẩm giải phóng tức thời được cho dùng ba lần mỗi ngày, đặc biệt trong bản mô tả sáng chế FR 2 490 963.

Bản mô tả sáng chế EP 1 108 424 mô tả một dạng giải phóng kéo dài mà nó cho phép bao phủ toàn bộ khoảng thời gian 24 giờ trên cơ sở dùng thuốc hai lần mỗi ngày. Dạng giải phóng kéo dài đó cho phép thu được nồng độ huyết tương ở người lớn hơn 70 $\mu$ g/l sau mỗi lần dùng thuốc và duy trì nồng độ huyết tương lớn hơn hoặc bằng 40 $\mu$ g/l trước lần dùng thuốc tiếp theo.

Các dược phẩm dạng lỏng chứa trong lọ với mục đích giải phóng kéo dài trimetazidin đảm bảo sự giải phóng hoạt chất trong toàn bộ khoảng thời gian 16 giờ đã được mô tả trong bản mô tả sáng chế EP 0 673 649. Các dạng lỏng chứa trong lọ

này để dùng duy nhất một lần mỗi ngày có ưu điểm là làm giảm các đỉnh nồng độ máu trong khi vẫn đảm bảo nồng độ huyết tương đều đặn và liên tục của trimetazidin.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là đề xuất dạng dược phẩm giải phóng kéo dài trimetazidin dùng để điều trị chứng đau thắt. Dược phẩm với mục đích giải phóng kéo dài trimetazidin được đề xuất theo sáng chế bao gồm pha bên trong chứa một nhân trung tâm được phủ bằng trimetazidin, và lớp phía ngoài chứa một chất ức chế và một chất chống kết tụ.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình bào chế dược phẩm này.

Trong kho trị liệu có sẵn cho các bệnh nhân, các dạng với mục đích giải phóng kéo dài trimetazidin là minh chứng cần thiết để đảm bảo sự tuân thủ đúng và sự bảo vệ trị liệu tối ưu cho bệnh nhân. Các dạng giải phóng kéo dài theo sáng chế cho phép, một mặt, sự giải phóng dần dần và duy trì liên tục trong toàn bộ 24 giờ ở một nồng độ huyết tương có hiệu quả trị liệu của trimetazidin và, mặt khác, sự có hiệu lực của trimetazidin ở một nồng độ huyết tương có hiệu quả trị liệu một thời gian ngắn sau khi dùng thuốc. Nồng độ huyết tương có hiệu quả trị liệu của trimetazidin được hiểu là nồng độ huyết tương lớn hơn hoặc bằng 40µg/l, cho phép bảo vệ cơ tim có hiệu quả. Hơn nữa, thời gian ngắn được hiểu là khoảng thời gian ít hơn 4 giờ, tốt hơn là khoảng thời gian ít hơn 3 giờ.

Dược phẩm theo sáng chế được áp dụng dùng qua đường miệng một lần mỗi ngày và giải phóng trimetazidin trong suốt khoảng thời gian 24 giờ trong khi có mức độ an toàn cao với bất kỳ sự giải phóng kiểu “đột ngột” hoặc không liên tục.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig. 1 : Cấu tạo và công thức của dược phẩm theo sáng chế.

Fig. 2 : Hình dạng so sánh của các hạt nhỏ không có chất chống kết tụ và có lượng dư chất chống kết tụ.

Fig. 3 : Profile hòa tan *in vitro* của các dược phẩm theo sáng chế.

Fig. 4: Profile hòa tan *in vitro* đã được mô hình hóa của các dược phẩm theo sáng chế (= profile của các phần dược hấp thụ *in vivo*).

Fig. 5: Biểu đồ thể hiện nồng độ huyết tương được đoán trước thu được bằng phương pháp tích chập.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Dược phẩm theo sáng chế là một hợp chất với mục đích giải phóng kéo dài trimetazidin trong đó pha bên trong chứa một nhân trung tâm được phủ bằng trimetazidin và lớp phía ngoài chứa một chất ức chế và chất chống kết tụ trong đó tỉ lệ phần trăm của chất ức chế nằm trong khoảng từ 5,5% đến 8% tổng trọng lượng của pha bên trong.

Bản chất và độ dày của các tá dược ở lớp phía ngoài cho phép kiểm soát sự giải phóng của hoạt chất trimetazidin theo hàm số của thời gian. Đặc biệt hơn, chất ức chế có mặt trong lớp phía ngoài, tức là một chất ức chế để khuếch tán hoạt chất, tham gia vào quá trình giải phóng kéo dài.

Trong số các chất ức chế có thể được sử dụng trong các hợp chất theo sáng chế, có thể đề cập đến, bằng cách làm ví dụ mà không giới hạn, là etylxenluloza (EC), các dẫn xuất của etylxenluloza như là xenluloza axetat, xenluloza axetat butyrat, xenluloza axetat propionat, xenluloza axetat phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat và/hoặc polymetacrylat. Các chất ức chế được đặt trong dung dịch hữu cơ hoặc trong dung dịch huyền phù trong khi chúng được sử dụng trong quy trình sản xuất các dược phẩm theo sáng chế. Trong số các chất ức chế có thể được đề cập đến, đặc biệt hơn là etylxenluloza.

Trong số các chất chống kết tụ theo sáng chế có thể đề cập đến là bột tan, silic đioxit và các dẫn xuất của chúng, magiê stearat, axit stearic và/hoặc natri fumarat. Chất chống kết tụ được ưu tiên là bột tan.

Bên cạnh chất ức chế và chất chống kết tụ, lớp phía ngoài của dược phẩm theo sáng chế còn chứa một chất làm dẻo. Trong số các chất làm dẻo được xét đến theo sáng chế, có thể kể đến axetyl tributyl xitrat, glyxerol triaxetat, axetyl trietyl xitrat, axetyl etyl xitrat, dietylsebocat, đibutylsebocat, etyl phtalat, đibutyl phtalat, polyetylen glycol (PEG), glyxerol và/hoặc propylen glycol. Trong số các chất làm dẻo có thể đề cập đến, đặc biệt hơn, là axetyltributylxitrat.

Đặc biệt hơn, tỉ lệ phần trăm etylxenluloza nằm toàn bộ trong khoảng từ 5,5% đến 8% tổng trọng lượng của pha bên trong. Cụ thể là tỉ lệ phần trăm etylxenluloza bằng 6,5% tổng trọng lượng của pha bên trong.

Tỉ lệ phần trăm của chất chống kết tụ trong dược phẩm nằm toàn bộ trong khoảng từ 25% đến 200%, tốt hơn là nằm toàn bộ trong khoảng từ 100% đến 200% trọng lượng của chất ức chế.

Tỉ lệ phần trăm của bột tan khi làm chất chống kết tụ trong dược phẩm tốt hơn là nằm toàn bộ trong khoảng từ 100% đến 200% trọng lượng của chất ức chế.

Tỉ lệ phần trăm chất làm dẻo trong dược phẩm nằm toàn bộ trong khoảng từ 5% đến 50%, tốt hơn là nằm toàn bộ trong khoảng từ 5% đến 30% trọng lượng của chất ức chế.

Tỉ lệ phần trăm axetyltributylxitrat khi làm chất làm dẻo trong dược phẩm tốt hơn là nằm toàn bộ trong khoảng từ 5% đến 30% trọng lượng của chất ức chế.

Pha bên trong của các dược phẩm theo sáng chế chứa hoạt chất trimetazidin được phủ lên một nhân trung tâm và một chất liên kết.

Trong số các chất liên kết theo sáng chế có thể kể đến là hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), hydroxypropylxenluloza (HPC), maltodextrin, polyvinylpyrrolidon (PVP) và/hoặc xenluloza vi tinh thể.

Trong số các chất liên kết có thể được kể đến, đặc biệt hơn, là hydroxypropylmetylxenluloza, thường được sử dụng trong việc tạo lập công thức của các thuốc chữa bệnh. Đặc biệt hơn, hydroxypropylmetylxenluloza được lựa

chọn là có độ nhớt thấp. Tốt hơn là hydroxypropylmetylxenluloza được sử dụng là Pharmacoat™ 606.

Tốt hơn là trimetazidin và chất liên kết được đặt vào nhân trung tâm, toàn bộ phần này cấu thành nên pha bên trong.

Các nhân hoặc các hạt được sử dụng có thể tan hoặc không tan trong nước. Các nhân này là các hình cầu bằng đường hoặc các hình cầu bằng sucroza/tinh bột hoặc bằng xenluloza vi tinh thể. Kích thước của các nhân thay đổi từ 100 đến 1200 $\mu\text{m}$ , tốt hơn là từ 300 đến 1000 $\mu\text{m}$ , và thậm chí tốt hơn nữa là từ 710 đến 850 $\mu\text{m}$ ; khi thích hợp, kích thước có thể được điều chỉnh nếu điều đó là cần thiết.

Trimetazidin được ưu tiên trong các hợp chất theo sáng chế là ở dạng dihydroclorua của trimetazidin. Lượng trimetazidin dihydroclorua trong dược phẩm tốt hơn là 80mg.

Tỉ lệ phần trăm của các chất liên kết trong dược phẩm nằm toàn bộ trong khoảng từ 1% đến 15% tổng trọng lượng của dược phẩm. Tỉ lệ phần trăm của hydroxypropyl metylxenluloza khi làm chất liên kết trong dược phẩm nằm toàn bộ trong khoảng từ 1% đến 15% tổng trọng lượng của dược phẩm.

Tỉ lệ phần trăm của các nhân trung tâm trong dược phẩm nằm toàn bộ trong khoảng từ 15% đến 40% tổng trọng lượng của dược phẩm. Tỉ lệ phần trăm của các nhân loại bằng sucroza/tinh bột nằm toàn bộ trong khoảng từ 15% đến 40% tổng trọng lượng của dược phẩm.

Tỉ lệ phần trăm trimetazidin trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 35% đến 70% tổng trọng lượng của dược phẩm.

Tốt hơn là lớp phía ngoài của các dược phẩm theo sáng chế chứa từ 5,5% đến 8% etylxenluloza so với tổng trọng lượng của pha bên trong, từ 5% đến 30% axetyl tributyl xitrat so với tổng trọng lượng của chất ức chế và từ 100% đến 200% bột tan so với tổng trọng lượng của chất ức chế.

Tương tự, tốt hơn là pha bên trong của các dược phẩm theo sáng chế chứa từ 15% đến 40% nhân trung tâm, từ 35% đến 70% trimetazidin và từ 1% đến 15% hydroxypropyl methylxenluloza so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

Lượng của các thành phần trong dược phẩm là 80mg trimetazidin dihydroclorua, 36,677mg các hạt nhỏ trung tâm, 6,40mg hydroxypropyl methylxenluloza, 1,2mg axetyl tributyl xitrat, 8mg etylxenluloza và 12mg bột tan.

Trong số các dược phẩm theo sáng chế có thể đề cập đến, đặc biệt hơn, là các dược phẩm phù hợp dùng qua đường miệng, đặc biệt là ở dạng viên nang.

Tốc độ hòa tan *in vitro* của hợp chất theo sáng chế là từ 8% đến 28% trimetazidin được giải phóng trong 4 giờ và từ 37% đến 57% trimetazidin được giải phóng trong 8 giờ và nhiều hơn 75% trimetazidin được giải phóng trong 24 giờ. Các động học hòa tan này được lựa chọn để nồng độ huyết tương có hiệu quả trị liệu của trimetazidin thu được *in vivo* được kéo dài trên 24 giờ sau khi dùng dược phẩm.

Theo quy trình sản xuất các dược phẩm theo sáng chế, các nhân trung tâm được bao phủ bằng các lớp hoạt chất liên tiếp bằng cách sử dụng một máng phủ, có hoặc không có lỗ thủng, hoặc thiết bị lớp lỏng tầng sôi. Hoạt chất ở dạng dung dịch hoặc huyền phù, dung dịch là nước hoặc hữu cơ, được phun lên các nhân trung tâm và sau đó được làm khô.

Các hạt nhỏ, được điều chế bởi một hoặc nhiều quy trình, sau đó được phủ, hoặc là trong một máng phủ, có hoặc không có lỗ thủng, hoặc là trong một thiết bị loại lớp lỏng tầng sôi. Các hạt nhỏ được bao phủ bằng cách sử dụng một dung dịch hoặc huyền phù của chất ức chế mà chất này tham gia vào sự khuếch tán hoạt chất và do đó kiểm soát động học giải phóng.

Các hạt nhỏ đã được bao phủ được đặt trong các viên nang.

Bằng cách ví dụ, các quy trình sản xuất sau đây có thể được đề cập đến:

Các nhân trung tâm gồm có sucroza/tinh bột được phủ bằng các lớp liên tiếp nhau của dung dịch trimetazidin hydroclorua kết hợp với hydroxypropyl metylxenluloza trong một hệ lớp lỏng tầng sôi.

Sự bao phủ các hạt nhỏ được điều chế theo cách đó được thực hiện trong một thiết bị lớp lỏng tầng sôi bằng cách sử dụng một huyền phù gồm có etylxenluloza, axetyltributyl xitrat và bột tan.

Các hạt nhỏ đã phủ được nhồi vào trong các viên nang với sự có mặt của magiê stearat.

Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm theo sáng chế được sử dụng trong điều trị phòng ngừa chứng đau thắt ngực, trong quá trình rối loạn võng mạc, và cũng được sử dụng để điều trị chứng chóng mặt bắt nguồn từ mạch máu.

#### Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế, nhưng không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Dược phẩm cho một viên nang chứa 80mg trimetazidin

Các hạt nhỏ trimetazidin được phủ bằng một màng chứa 6,5% etylxenluloza.

Fig.1 là hình vẽ minh họa cấu tạo và công thức của dược phẩm được mô tả dưới đây.

Bảng 1:

Các hợp chất	Lượng (mg)
Các hạt nhỏ hoạt chất	
Trimetazidin dihydroclorua	80,00
Các hạt trung tâm	36,677
Hydroxypropyl metylxenluloza	6,40



Lớp phủ (6,5% EC)	
Axetyl tributyl xitrat	1,20
Etylxenluloza	8,00
Bột tan	12,00
Viên nang	
Các hạt được bao phủ	144,277
Magiê stearat	0,434

#### Ví dụ 2: Hình dạng vĩ mô của các hạt nhỏ

Khi vắng mặt chất chống kết tụ trong pha ngoài cùng của các dược phẩm, đã nhận thấy, ở quy mô công nghiệp, các hạt nhỏ không đều (Fig.2), rất nhiều các vết nứt trong lớp phủ của các hạt nhỏ và thậm chí là sự pha trộn giữa các hạt nhỏ. Các thiếu sót ở lớp phủ này gây ra những biến đổi lớn đối với động học hòa tan *in vitro*, đặc biệt là profile của sự hòa tan được tăng tốc.

Nếu chất chống kết tụ dư, các hạt nhỏ thu được sau đó ở quy mô công nghiệp có bề mặt không đồng đều và có dạng vảy (Fig.2) do sự có mặt của bột tan quá nhiều dính vào bề mặt của các hạt nhỏ. Các hạt nhỏ này có động học hòa tan được tăng lên nhiều và thậm chí là có động học giải phóng tức thời.

Ví dụ 3: Động học hòa tan được so sánh bằng hàm số theo phần trăm của etylxenluloza trong lớp phủ

Bảng 2:

Mê	E110055	E110118	E110120	E110121	E110124
EC%	6,5	10	4,5	9	5
Tỉ lệ lớp phủ %	14,7	20,9	10,7	19,3	11,7
Thành phần					
Trimetaziđin	80	80	80	80	80
Các nhân trung	36,677	36,677	36,677	36,677	36,677

tâm	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4
HMPC					
Etylxenluloza	8	12,3	5,5	11,1	6,2
Axetyl tributyl xitrat	1,2	1,8	0,8	1,7	0,9
Bột tan	12	18,5	8,3	16,7	9,3
Mg stearat	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Tổng trọng lượng	144,711	156	138	152,9	139,8
Độ hòa tan					
4 giờ	20,9	2,1	46,3	4,9	36,6
8 giờ	48,5	26,9	69,1	31,7	62,9
12 giờ	62,0	44,1	80	48,1	75,7
16 giờ	72,6	54,5	86,5	58,3	83,4
24 giờ	86,3	67,8	93,2	71,1	91,6

Cần lưu ý rằng tỉ lệ lớp phủ được tính toán như sau: trọng lượng của pha ngoài cùng/tổng trọng lượng.

Hơn nữa, các profile hòa tan ở trên thu được bắt đầu từ các hạt nhỏ mà không được phân tán vào trong các viên nang. Các profile hòa tan của các mẻ ở quy mô công nghiệp (các hạt được bao kín trong các viên nang) bị làm chậm lại 4, 3, 2 và 1% tương ứng tại các điểm 4, 8, 12 và 16 giờ so với các profile hòa tan được mô tả ở trên (không được nhồi đầy).

Các động học hòa tan *in vitro* của các dược phẩm E110118 (EC 10%), E110120 (EC 4,5%), E110121 (EC 9%), và E110124 (EC 5%) (Fig.4) được so sánh với các động học giải phóng *in vitro* của dược phẩm tham chiếu E110055 (EC 6,5%). Các profile hòa tan được so sánh với sự hỗ trợ của hệ số tương đồng ( $f_2$ ).

Động học hòa tan của các hợp chất, một mặt là E110118 (EC 10%) và E110121 (EC 9%), và mặt khác là E110120 (EC 4,5%) và E110124 (EC 5%), không

giống với động học hòa tan của dược phẩm tham chiếu E110055 (EC 6,5%). Do đó, tỉ lệ phần trăm của chất ức chế trong dược phẩm, một mặt, hoàn toàn ít hơn 9% và, mặt khác, hoàn toàn lớn hơn 5%.

Hai profile hòa tan được xem là tương tự nhau khi giá trị ( $f_2$ ) lớn hơn hoặc bằng 50. Sự tính toán hệ số tương đồng ( $f_2$ ) theo những chỉ dẫn của EMA và FDA để so sánh hai profile hòa tan và cho phép giải quyết nếu các profile hòa tan này là giống nhau.

Hệ số tương đồng ( $f_2$ ) có công thức như sau:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right]$$

trong đó  $f_2$  là hệ số tương đồng,  $n$  là số điểm được chuẩn hóa,  $R(t)$  là tỉ lệ phần trăm trung bình của hoạt chất được hòa tan từ dược phẩm tham chiếu E110055 và  $T(t)$  tỉ lệ phần trăm trung bình của hoạt chất được hòa tan từ dược phẩm E110118 (EC 10%), E110120 (EC 4.5%), E110121 (EC 9%), và E110124 (EC 5%). Các điểm được chuẩn hóa ít nhất là ở  $t = 8$  giờ,  $t = 12$  giờ và  $t = 16$  giờ.

Các hạt nhỏ được đánh giá được nhồi đầy vào trong các viên nang có công thức khác nhau; các công thức này đặc biệt thay đổi theo một hàm số của lượng etylxenluloza và chất chống kết tụ.

Các profile hòa tan *in vitro* quan sát được của các dược phẩm E110118 (EC 10%), E110120 (EC 4,5%), E110121 (EC 9%), và E110124 (EC 5%) (Fig.3) được mô hình hóa bằng cách áp dụng quy luật Weibull cho mỗi dược phẩm trong số chúng (Fig.4). Quy luật Weibull tạo nên sự xấp xỉ đặc biệt có giá trị cho phép đoán trước một cách liên tục các profile hòa tan *in vitro* từ các profile hòa tan *in vitro* quan sát được.

Sự tương quan *vitro-vivo* bằng 1 được đặt làm giả thiết; do đó profile của các phần được hấp thụ *in vivo* (Fig.4) tương ứng chính xác với các profile hòa tan *in vitro* đã được mô hình hóa. Bước tích chập được thực hiện sau đó để dự đoán các profile dược động học của các dược phẩm khác nhau. Bước tích chập (hàm số  $C_p(t)$ ) được định nghĩa như sau:  $C_p(t) = I(t) * P(t)$

trong đó  $I(t)$  là một hàm nhập và  $P(t)$  là một hàm sắp đặt.

Hàm nhập mô tả các phần được hấp thụ *in vivo* dưới dạng một hàm của thời gian và hàm sắp đặt là một phương trình đa số mũ của các dược động học của dược phẩm với mục đích giải phóng kéo dài trimetazidin thu được trong nghiên cứu SKH-6790-005-FRA. Các profile dược động học trung bình dự đoán được thể hiện trên Fig.5.

Bắt đầu từ các profile huyết tương nói trên thu được bằng phương pháp tích chập, các thông số dược động học AUC và  $C_{max}$  được tính toán trong đó AUC mô tả sự tiếp xúc với thuốc và  $C_{max}$  là nồng độ lớn nhất.

Bảng 3:

	AUC (ng.h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)
E110124	1620	83,6
E110120	1678	85,6
<b>E110055</b>	<b>1776</b>	<b>67,8</b>
E110121	1501	57,0
E110118	1418	54,2

AUC của dược phẩm E110055 (EC 6,5%) là cao nhất trong các dược phẩm được đánh giá ở trên và sự tiếp xúc của bệnh nhân với trimetazidin được cải thiện đáng kể.

Hơn nữa, các profile dược động học cho phép đo thời gian bảo vệ cơ tim có hiệu quả của bệnh nhân được điều trị, hoặc thời gian mà bệnh nhân này được bảo vệ

bởi nồng độ huyết tương có hiệu quả trị liệu ( $40\mu\text{g/l}$ ). Thời gian bảo vệ trong trị liệu này ít nhất là 22 giờ đối với hợp chất E110155 (EC 6,5%) trong khi nó chỉ bằng 16 giờ đối với hợp chất E110118 (EC 10%). Thời gian bảo vệ trong trị liệu được cải thiện thậm chí khi tỉ lệ phần trăm chất ức chế, chất này chịu trách nhiệm đối với sự giải phóng kéo dài trong hợp chất điều trị, giảm từ 10% đến 6,5%.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm với mục đích giải phóng kéo dài trimetazidin, trong đó:

- pha bên trong chứa một nhân trung tâm được phủ bằng trimetazidin;
- lớp phía ngoài chứa một chất ức chế và một chất chống kết tụ.

đặc trưng ở chỗ tỉ lệ phần trăm của chất ức chế nằm toàn bộ trong khoảng từ 5,5% đến 8% tổng trọng lượng của pha bên trong.

2. Dược phẩm theo điểm 1, được đặc trưng ở chỗ, chất ức chế được lựa chọn từ etylxenluloza, xenluloza axetat, xenluloza axetat butyrat, xenluloza axetat propionat, xenluloza axetat phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat và/hoặc các polymetacrylat.

3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, được đặc trưng ở chỗ, chất chống kết tụ được chọn từ bột tan, silic đioxit dạng keo, magiê stearat, axit stearic và/hoặc natri fumaryl stearat.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 3, được đặc trưng ở chỗ, lớp phía ngoài chứa một chất làm dẻo.

5. Dược phẩm theo điểm 4, được đặc trưng ở chỗ, chất làm dẻo được chọn từ axetyl tributyl xitrat, glyxerol triaxetat, axetyl trietyl xitrat, axetyl etyl xitrat, dietyl sebacat, dibutyl sebacat, etyl và dibutyl phtalat, polyetylen glycol, glyxerol và/hoặc propylen glycol.

6. Dược phẩm theo điểm 4 hoặc 5, được đặc trưng ở chỗ, tỉ lệ phần trăm chất làm dẻo nằm toàn bộ trong khoảng từ 5% đến 50% trọng lượng của chất ức chế.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6, được đặc trưng ở chỗ, tỉ lệ phần trăm của chất chống kết tụ nằm toàn bộ trong khoảng từ 25% đến 200% trọng lượng của chất ức chế.

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ từ 1 đến 7, được đặc trưng ở chỗ, pha bên trong chứa một chất liên kết.

9. Dược phẩm theo điểm 8, được đặc trưng ở chỗ, chất liên kết được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, maltodextrin, polyvinylpyrrolidon và/hoặc xenluloza vi tinh thể.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 9, được đặc trưng ở chỗ, nhân trung tâm gồm có sucroza, sucroza và tinh bột, hoặc xenluloza vi tinh thể.

11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 10, được đặc trưng ở chỗ, lớp phía ngoài chứa:

từ 5% đến 30% axetyl tributyl xitrat so với trọng lượng chất ức chế;

từ 5,5% đến 8% of etylxenluloza so với tổng trọng lượng pha bên trong;

từ 100% đến 200% bột tan so với trọng lượng chất ức chế.

12. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 11, được đặc trưng ở chỗ, pha bên trong chứa:

từ 15% đến 40% nhân trung tâm so với tổng trọng lượng của dược phẩm;

từ 35% đến 70% trimetaziđin so với tổng trọng lượng của dược phẩm;

từ 1% to 15% hydroxypropyl metylxenluloza so với tổng trọng lượng của dược phẩm.

13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 12, được đặc trưng ở chỗ, trimetaziđin là ở dạng đihydroclorua.

14. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 13, được đặc trưng ở chỗ, dược phẩm này chứa 80mg trimetaziđin đihydroclorua.

15. Dược phẩm theo điểm 1, được đặc trưng ở chỗ, dược phẩm này chứa 80mg trimetaziđin đihydroclorua, 36,677mg các hạt nhỏ trung tính, 6,40mg

hydroxypropyl metylxenluloza, 1,2mg axetyl tributyl xitrat, 8mg etylxenluloza và 12mg bột tan.

16. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 15, được đặc trưng ở chỗ, mức độ hòa tan *in vitro* của dược phẩm nằm trong khoảng từ 8% đến 28% trimetazidin được giải phóng trong 4 giờ và từ 37% đến 57% trimetazidin được giải phóng trong 8 giờ và nhiều hơn 75% trimetazidin được giải phóng trong 24 giờ và được lựa chọn để nồng độ huyết tương có hiệu quả trị liệu của trimetazidin thu được *in vivo* được kéo dài trên 24 giờ sau khi dùng dược phẩm này.

17. Quy trình sản xuất dược phẩm được xác định theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 16, được đặc trưng ở chỗ, quy trình này bao gồm các bước sau:

- a) phủ các nhân trung tâm bằng trimetazidin và chất liên kết;
- b) phủ các hạt nhỏ thu được trong bước a) bằng chất ức chế, chất làm dẻo và chất chống kết tụ;
- c) làm đầy các hạt nhỏ đã phủ thu được trong bước b) và làm tròn.



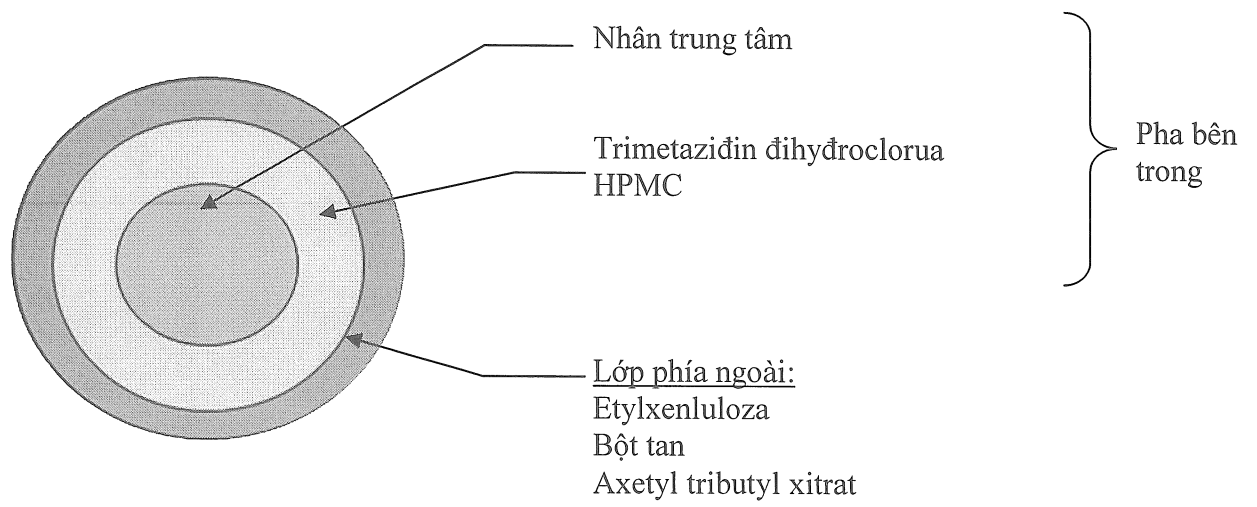


Fig.1: Cấu tạo và công thức của các dược phẩm

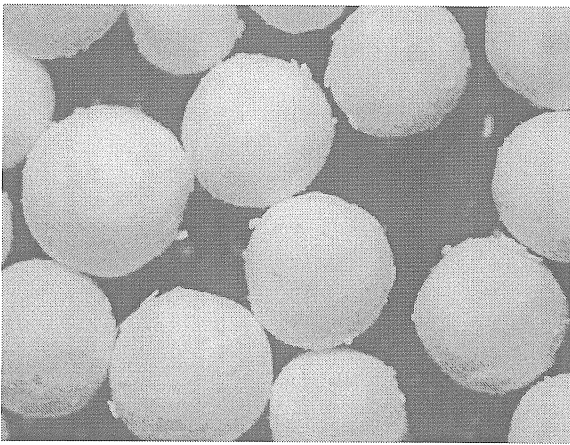
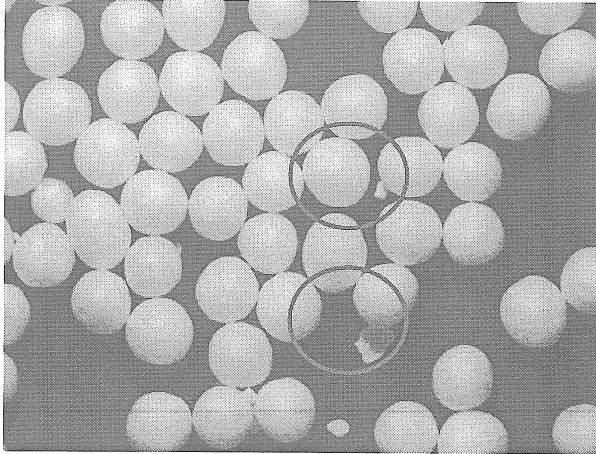


Fig.2: Hình dạng so sánh của các hạt nhỏ không có chất chống kết tụ (trên) và có lượng dư chất chống kết tụ (dưới)

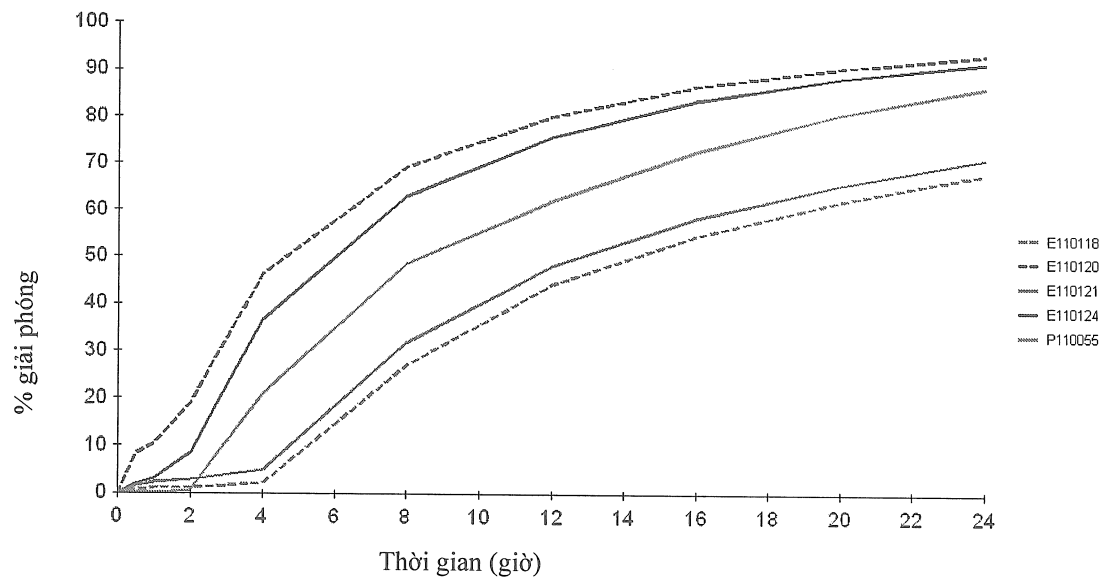


Fig.3: Profile hòa tan *in vitro*

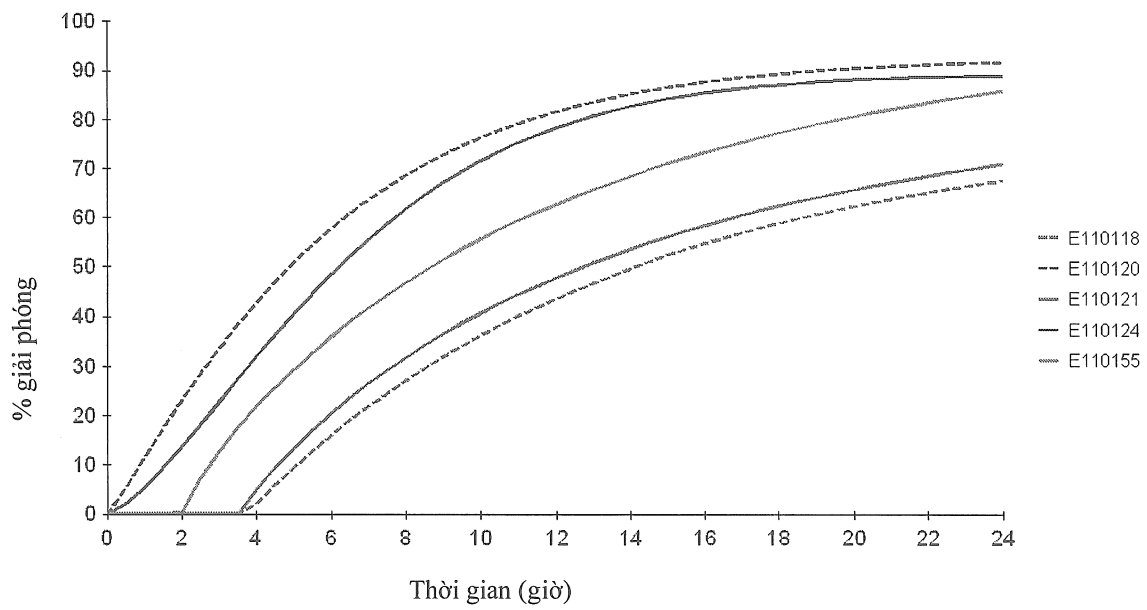


Fig.4: Profile hòa tan *in vitro* đã được mô hình hóa  
= profile của các phân được hấp thụ *in vivo*

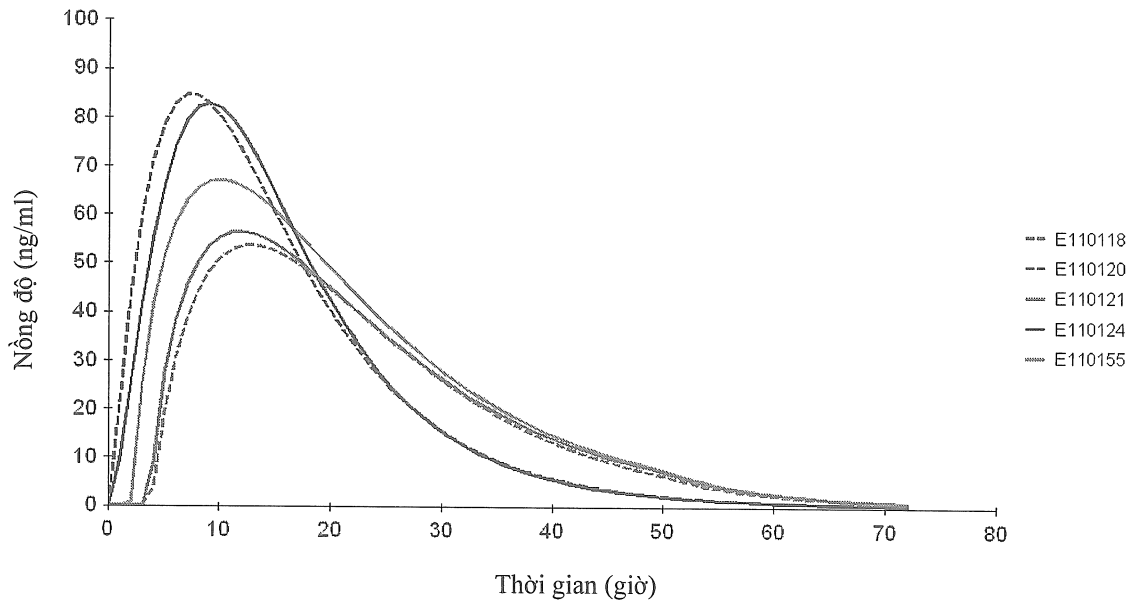


Fig.5: Nồng độ huyết tương được đoán trước thu được bằng phương pháp tích chập