



(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)



1-0023702

(51)⁷

A61K 31/569; A61P 29/00; A61K 9/48; (13) B
A61K 9/14; A61K 9/16

(21) 1-2012-00925

(22) 30/09/2010

(86) PCT/US2010/050860 30/09/2010

(87) WO2011/041509 07/04/2011

(30) 61/247,642 01/10/2009 US

(45) 25/05/2020 386

(43) 25/01/2013 298A

(73) ADARE PHARMACEUTICALS, INC. (US)

1200 Lenox Drive, Suite 100, Lawrenceville, NJ 08648, United States of America

(72) VENKATESH, Gopi M. (US); PERRETT, Stephen (GB); COHEN, Fredric Jay (US)

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

(54) DƯỢC PHẨM RẮN VÀ VIÊN NÉN SỬ DỤNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA
CORTICOSTEROIT ĐỂ SỬ DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC TÌNH TRẠNG VIÊM
Ở ĐƯỜNG TIÊU HÓA TRÊN

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm rắn phân rã trong miệng với lượng corticosteroid nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 20mg có thể cấp tại chỗ không có hoạt tính toàn thân đáng kể sau khi cấp qua đường miệng và ít nhất một chất phân rã, trong đó khi cấp corticoit được động lại khu trú trong đường tiêu hóa trên. Dược phẩm có thể được bào chế để phân rã trong 60 giây khi được thử nghiệm bằng cách sử dụng thử nghiệm phân rã USP <701>. Sáng chế cũng đề cập đến viên nén phân rã trong miệng chứa corticosteroid với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 20mg, corticosteroid này được chọn từ nhóm gồm fluticason, budesonit, mometason và muối, solvat và este của chúng và ít nhất một chất phân rã, trong đó viên nén phân rã trong miệng phân rã trong thời gian 60 giây khi được thử nghiệm bằng cách sử dụng thử nghiệm phân rã USP <701>.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm rắn chứa corticosteroid để sử dụng qua đường miệng, hữu dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến chứng viêm ở đường tiêu hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hiện nay, thuốc chống viêm được sử dụng tại chỗ chưa được chấp nhận để điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến chứng viêm ở phần trên của đường tiêu hóa. Một trong các tình trạng bệnh này là viêm thực quản ưa eosin (eosinophilic esophagitis-EE), là tình trạng viêm ở thực quản. Tình trạng bệnh này về mặt mô học khác biệt ở chỗ có sự tăng sinh các tế bào ưa eosin. Bệnh gây đau, dẫn đến việc khó nuốt và ảnh hưởng đến việc nuốt thức ăn của bệnh nhân và các biến chứng khác.

Việc điều trị chứng EE “không được phê chuẩn” và thử nghiệm bao gồm cách cho sử dụng trực tiếp thuốc chứa steroid được bào chế và phê chuẩn để hít vào sau họng sao cho chúng không bị hít vào một cách đáng kể và chỉ định bệnh nhân súc miệng ngay sau khi dùng thuốc, đồng thời không được nuốt thức ăn hoặc uống nước trong thời gian hai giờ sau khi dùng thuốc. Việc súc miệng được khuyến nghị do thuốc tồn dư trong miệng và họng có thể gây nhiễm khuẩn candida và chống chỉ định nuốt do nó có thể rửa sạch thuốc ra khỏi thực quản. Các chế phẩm corticosteroid lỏng được dự định để hít qua đường miệng bằng khí dung cũng được trộn với đường để tạo ra chế phẩm lỏng đặc và ngọt.

Việc điều trị chứng EE không được phê chuẩn cũng bao gồm việc sử dụng các viên nén corticosteroid chứa steroid như prednisolon. Tuy nhiên, việc sử dụng corticosteroid toàn thân gây ra nhiều tác dụng phụ đã biết không mong muốn. Ví dụ, prednisolon sử dụng qua đường miệng có thể gây ức chế chức năng miễn dịch nói chung và ở trẻ em, có thể gây ra tác dụng phụ đặc biệt đáng lo ngại do việc tiếp xúc toàn thân trong thời gian dài bao gồm việc chậm phát triển có thể dẫn đến giảm chiều cao ở người lớn.

Vì thế vẫn cần có chế phẩm corticosteroid sử dụng qua đường miệng để điều trị

tại chỗ (chứ không phải toàn thân) chứng viêm đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm đường tiêu hóa trên, như EE.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến được phẩm rắn chứa corticosteroid với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 20mg, trong đó được phẩm này không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể sau khi dùng thuốc qua đường miệng, trong đó được phẩm rắn này phân rã trong thời gian 60 giây trong nước bọt được mô phỏng khi được thử nghiệm bằng cách sử dụng thử nghiệm phân rã USP <701> và/hoặc phân rã trong thời gian 60 giây khi được đặt trong khoang miệng của người.

Theo phương án khác, sáng chế còn đề xuất được phẩm lỏng bao gồm corticosteroid và dịch lỏng về cơ bản không chứa nước được dùng.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm lỏng bao gồm corticosteroid, dịch lỏng chứa nước hoặc về cơ bản không chứa nước được dùng và tác nhân thay đổi pha được dùng được hòa tan và treo trong dịch lỏng, trong đó sau khi cho bệnh nhân sử dụng, chế phẩm thay đổi các tính chất vật lý của nó khi tiếp xúc với đường tiêu hóa của người bệnh.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến chế phẩm ở dạng rắn hoặc lỏng còn bao gồm các cyclodextrin.

Chế phẩm theo sáng chế còn hữu dụng đối với các tình trạng bệnh khác nhau bao gồm việc điều trị các tình trạng viêm đường tiêu hóa.

Theo phương án khác, sáng chế còn đề xuất viên nén phân rã trong miệng chứa corticosteroid với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 20mg, corticosteroid này được chọn từ nhóm gồm fluticason, budesonit, mometason và muối, solvat và este của chúng và ít nhất một chất phân rã, trong đó viên nén phân rã trong miệng phân rã trong thời gian 60 giây khi được thử nghiệm sử dụng thử nghiệm phân rã USP <701>.

Mô tả chi tiết sáng chế

Nội dung của tất cả các tài liệu (ví dụ, patent, công bố đơn, tạp chí, v.v.) được nêu trong đơn được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Thuật ngữ “thuốc”, “hoạt tính” hoặc “thành phần được tính” như được sử dụng

trong bản mô tả này bao gồm hợp chất được dụng và có tác dụng trị liệu (ví dụ, corticosteroid), muối được dụng, đồng phân lập thể và hỗn hợp của đồng phân lập thể, solvat (bao gồm hydrat) và/hoặc este của chúng (ví dụ, của corticosteroid).

Thuật ngữ “viên nén phân rã trong miệng”, “viên nén phân tán trong miệng” hoặc “ODT-orally disintegrating tablet” được dùng để chỉ dạng liều rắn theo sáng chế, phân rã nhanh trong khoang miệng của bệnh nhân sau khi dùng thuốc, mà không cần nhai. Tốc độ phân rã trong miệng có thể là khác nhau, nhưng có thể nhanh hơn đáng kể tốc độ phân rã trong miệng của các dạng liều rắn thông thường hoặc dạng liều rắn nhai được (tức là, viên nén hoặc viên nang) được dự định để nuốt ngay lập tức sau khi dùng thuốc. Chế phẩm ODT theo sáng chế có thể chứa các thành phần được dụng phòng lên, hòa tan hoặc dễ dàng làm phân rã hoặc hòa tan chế phẩm ODT. Các thành phần này có thể bao gồm chất phân rã được phẩm, rượu đường, sacarit hoặc hỗn hợp của chúng, chất bám dính tan trong nước, chất rắn dễ chảy (ví dụ, sáp) có thể giải phóng corticosteroid khi vào dạ dày, v.v..

Thuật ngữ “khoảng”, như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ lượng bằng số, bao gồm cả các số “chính xác”. Ví dụ, “khoảng 60 giây” bao gồm chính xác 60 giây, cũng như các giá trị gần 60 giây (ví dụ, 50 giây, 55 giây, 59 giây, 61 giây, 65 giây, 70 giây, v.v.). Khi thuật ngữ “khoảng” được sử dụng để tham khảo các khoảng giá trị, thì thuật ngữ “khoảng” này cũng được dùng để chỉ giá trị tối thiểu và tối đa trong khoảng (ví dụ “khoảng từ 1 đến 50 μ m” có nghĩa là “nằm trong khoảng từ 1 μ m đến 50 μ m”).

Thuật ngữ “chất bám dính” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ chất tăng cường sự bám dính của corticosteroid với các bề mặt sinh học và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất bám dính sinh học. Chất bám dính có thể bao gồm các hợp chất bám dính vào niêm mạc miệng-hầu, cũng như các hợp chất để tăng thời gian trú ngụ của chế phẩm theo sáng chế trên niêm mạc miệng-hầu của bệnh nhân.

Thuật ngữ “liên kết chặt chẽ” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ mối quan hệ về không gian giữa hai hoặc nhiều thành phần của chế phẩm để chỉ các thành phần được trộn kỹ, như ví dụ trong hỗn hợp, chất bao và chất nền.

Thuật ngữ “không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể”, như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ chế phẩm corticosteroid không có tác dụng chung trong cơ thể bằng cách hấp thu vào hệ tuần hoàn, nhưng tạo ra

tác dụng tại chỗ thông qua việc tiếp xúc tại chỗ với mô bị bệnh. Corticosteroid có hiệu lực glucocorticoid toàn thân cao khi được sử dụng qua đường miệng gồm, ví dụ, hydrocortison, prednison, prednisolon, methylprednisolon, dexametason, betametason, v.v.) hoặc hiệu lực corticoid khoáng (ví dụ, alosteron). Các corticosteroid này có thể thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế nếu chúng được sử dụng với liều lượng thấp thích hợp hoặc được bào chế sao cho chúng không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể. Corticosteroid ví dụ thích hợp để sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, budesonit, fluticason, flunisolit, ciclesonit, mometason, beclometason và tixocortol.

Thuật ngữ “polyme tạo gel sinh học” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ polyme tạo thành gel dưới các điều kiện sinh lý trong đường tiêu hóa, ví dụ, khi tiếp xúc với các dịch lỏng sinh lý hoặc ở nhiệt độ sinh lý.

Thuật ngữ “dịch lỏng hầu như không chứa nước” được dùng để chỉ các dịch lỏng khan hoàn toàn hoặc chỉ chứa một lượng nước nhỏ (ví dụ, nước với lượng nhỏ hơn khoảng 10% nước, ví dụ nhỏ hơn khoảng 9%, nhỏ hơn khoảng 8%, nhỏ hơn khoảng 7%, nhỏ hơn khoảng 6%, nhỏ hơn khoảng 5%, nhỏ hơn khoảng 4%, nhỏ hơn khoảng 3%, nhỏ hơn khoảng 2% hoặc nhỏ hơn khoảng 1%).

Thuật ngữ “chất đổi pha” được dùng để chỉ chất, khi hòa tan hoặc tạo huyền phù trong dịch lỏng hầu như không chứa nước theo sáng chế, khiến cho được phẩm lỏng của sáng chế thay đổi các tính chất vật lý sau khi cho bệnh nhân sử dụng. Ví dụ sự thay đổi các tính chất vật lý này bao gồm sự kết tủa của các thành phần đã hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chế phẩm (ví dụ, corticosteroid, tá dược tùy ý và chất đổi pha); sự gel hóa của chế phẩm (ví dụ, tạo thành hydrogel của chất đổi pha và tá dược tùy ý, trong đó hydrogel chứa ít nhất một phần corticosteroid); hoặc tăng độ nhớt của chế phẩm. Việc thay đổi các tính chất vật lý này có tác dụng tăng cường hoặc cải thiện sự tiếp xúc của corticosteroid với niêm mạc đường tiêu hóa của bệnh nhân.

Trừ khi được chỉ định khác, tất cả % và các tỷ lệ được tính theo trọng lượng. Trừ khi được chỉ định khác, tất cả % và các tỷ lệ được tính theo tổng trọng lượng chế phẩm.

Dược phẩm chất rắn và lỏng theo sáng chế thích hợp để sử dụng corticosteroid tại chỗ cho đường tiêu hóa, ví dụ đường tiêu hóa trên như thực quản. Việc sử dụng corticosteroid tại chỗ đối với các tình trạng liên quan đến chứng viêm ở đường tiêu hóa

là được mong muốn do nó có ít tác dụng phụ hơn khi dùng corticosteroid toàn thân. Các tác dụng phụ này được giảm xuống khi vẫn sử dụng corticosteroid mà không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể do sự tiếp xúc toàn thân giảm của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để điều trị các tình trạng viêm ở đường tiêu hóa, ví dụ tình trạng viêm ở đường tiêu hóa trên như thực quản. Do đó, sáng chế mô tả cách điều trị tình trạng viêm ở đường tiêu hóa bằng cách cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng dược phẩm lỏng hoặc rắn theo sáng chế có nhu cầu điều trị. Tình trạng viêm đường tiêu hóa có thể được điều trị theo sáng chế gồm viêm thực quản, viêm thanh môn, viêm nắp thanh quản, viêm amidan, viêm họng miệng, viêm thực quản ưa eosin, trào ngược dạ dày thực quản (gastroesophageal reflux disease - GERD), trào ngược thực quản không ăn mòn (nonerosive reflux disease - NERD), viêm trợt thực quản, thực quản Barrett, viêm dạ dày ruột tăng bạch cầu ái toan, hội chứng tăng bạch cầu ái toan, viêm thực quản do ăn mòn hóa học (ăn da), viêm thực quản do bức xạ, viêm thực quản do hóa trị, viêm thực quản nhất thời do thuốc (còn được gọi là viêm thực quản do thuốc), viêm thực quản dai dẳng do thuốc, bệnh Crohn ở thực quản, bệnh xơ cứng bì và bệnh xơ cứng bì tỷ lệ thuận với bệnh xơ cứng bì, bệnh luput ban đỏ hệ thống, viêm mạch hệ thống, viêm mạch tăng bạch cầu đa nhân trung tính, viêm nút quanh động mạch, hội chứng Churg-Strauss, viêm mạch dạng thấp và viêm thực quản màng giả.

Theo các phương án khác, dược phẩm theo sáng chế thích hợp để điều trị các tình trạng viêm ở đường tiêu hóa như bệnh tự miễn, hội chứng Behcet, bệnh Kawasaki, hội chứng tăng sinh tăng sinh lympho bào liên kết giới tính X; bệnh nhiễm virus gây ra bởi một hoặc nhiều virus sau: Adenoviridae, Coronaviridae, virus Cocksackie, Herpes simplex, HIV, Influenza (Typ A), virus Lassa, virus Epstein-Barr, Parainfluenza hoặc virus hợp bào hô hấp; bệnh do nhiễm vi khuẩn gây ra bởi một hoặc nhiều của vi khuẩn sau: *Arcanobacterium hemolyticum*, *Chlamydia* (*Chlamydophila*), *Corynebacterium*, *Francisella tularensis*, nhóm A, C, G *Streptococcus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenza* loại B, *Mycoplasma pneumonia*, *Neisseria gonorrhea*, Multiple (ví dụ áp xe quanh amidan/áp xe); bệnh viêm nấm do *Candida* gây ra (ví dụ *Candida albicans*) hoặc *Histoplasma* (ví dụ *H. capsulatum*); viêm do tổn thương hoặc kích ứng gây ra được chọn từ nhóm gồm dị vật đường thở, cloaxetophenon, clobenzyliden malononitril, tiếp xúc với khói thuốc thường xuyên, morpholin, lưu huỳnh florua và

sung họng; dị ứng côn trùng vảy cánh, viêm họng dị ứng theo mùa và hội chứng Stevens-Johnson; hoặc sốt định kỳ; v.v..

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị viêm thực quản gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng được phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị viêm thực quản ưa eosin bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng được phẩm theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản (gastroesophageal reflux disease-GERD), bệnh trào ngược không viêm trợt (nonerosive reflux disease-NERD) hoặc viêm trợt thực quản bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng được phẩm theo sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh dị ứng thức ăn với dị ứng nguyên đã xác định, ví dụ “IBS dị ứng” và “ruột dị ứng”.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm rắn chứa corticosteroid với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 20mg, trong đó được phẩm không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể và trong đó được phẩm rắn phân rã trong thời gian 60 giây trong chất mô phỏng nước bọt khi được thử nghiệm bằng cách sử dụng thử nghiệm phân rã USP <701>. Theo phương án khác, được phẩm rắn theo sáng chế phân rã trong thời gian 60 giây trong khoang miệng của bệnh nhân, ví dụ người. Theo phương án khác, được phẩm rắn theo sáng chế phân rã trong thời gian 30 giây trong chất mô phỏng nước bọt (bằng cách sử dụng thử nghiệm phân rã USP <701>) hoặc khoang miệng của bệnh nhân. Theo phương án khác nữa, được phẩm lỏng hoặc rắn theo sáng chế cung cấp corticosteroid tại chỗ với lượng hữu hiệu để điều trị tới các mô bị viêm ở đường tiêu hóa, sau khi cấp thuốc qua đường miệng cho bệnh nhân cần điều trị.

Được phẩm rắn theo sáng chế có thể gồm, ví dụ, ODT (như được nêu trong bản mô tả này), màng, lát mỏng hoặc dạng liều rắn khác mà phân rã hoặc hòa tan nhanh trong miệng để tạo thành dung dịch hoặc thể phân tán của corticosteroid, mà có thể nuốt một cách dễ dàng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm lỏng chứa corticosteroid và dung môi được dụng, trong đó được phẩm lỏng không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể. Theo một phương án, được phẩm này cũng bao gồm

polyme tạo gel sinh học được dùng được hòa tan trong dung môi và được phẩm tăng độ nhớt khi tiếp xúc với đường tiêu hóa của bệnh nhân. Theo các phương án khác, chế phẩm lỏng của sáng chế bao gồm phức chất corticosteroid với xyclodextrin, thường tạo dạng huyền phù hoặc được hòa tan trong chất mang lỏng. Chế phẩm lỏng của sáng chế có thể ở dạng dung dịch hoặc huyền phù. Dược phẩm lỏng của sáng chế là chế phẩm ở trạng thái lỏng dưới các điều kiện nhiệt độ và áp suất tiêu chuẩn.

Dịch lỏng được dùng thích hợp có thể được sử dụng trong dược phẩm lỏng của sáng chế bao gồm, ví dụ, rượu, dầu, glycol, glycol ete, pyrrolidon, polyetylen glycol, N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), 2-pyrrolidon, glyxerol, tetraglycol, glyxerol formal, solketal, etyl axetat, etyl lactat, etyl butyrat, đibutyl malonat, tributyl xitrat, tri-n-hexylaxetylxitrat, dietyl succinat, dietyl glutarat, dietyl malonat, trietyl xitrat, triaxetin, tributyrin, dietyl cacbonat, propylen cacbonat, axeton, metyl etyl keton, đimetyl sulfoxit, đimetyl sulfon, tetrahydrofuran, caprolactam, N,N-dietyl-m-toluamit, 1-đodexylazaxycloheptan-2-on, 1,3-đimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon và tổ hợp của chúng. Theo một phương án, dịch lỏng được chọn từ nhóm bao gồm rượu, dầu, glycol, glycol ete, pyrrolidon, polyetylen glycol, glyxerol và tổ hợp của chúng. Theo một phương án, dịch lỏng được chọn từ nhóm bao gồm rượu etylic, glyxerol, propylen glycol, glyxerit, polyetylen glycol có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 600 và tổ hợp của chúng. Theo các phương án khác, dược phẩm lỏng của sáng chế có thể bao gồm huyền phù nước hoặc dung dịch chứa corticosteroid.

Theo một phương án, polyme tạo gel sinh học là polyme nhạy nhiệt. Polyme nhạy nhiệt thích hợp gồm polyacrylamit, như poly(N-isopropylacrylamit), cũng như copolyme của poly(ete-este), như poly(etylen glycol-(DL-axit lactic-axit co-glycolic)-etylen glycol). Polyme nhạy nhiệt này có thể gây kết tủa hoặc tăng độ nhớt của chế phẩm lỏng của sáng chế khi dùng cho bệnh nhân và sau đó làm ấm trong đường tiêu hóa. Như vậy, chế phẩm theo sáng chế kết tủa hoặc có thời gian trú ngụ lâu hơn trên niêm mạc dạ dày-ruột non của bệnh nhân, nhờ đó làm tăng sự tiếp xúc tại chỗ của corticosteroid trên niêm mạc dạ dày-ruột non. Do đó, sự tiếp xúc của corticosteroid với niêm mạc dạ dày-ruột non được tăng cường và/hoặc kéo dài.

Chế phẩm theo phương án khác của sáng chế gồm chất bám dính sinh học, là lipit hoặc hỗn hợp của các lipit. Lipit hoặc hỗn hợp của các lipit có thể trải qua sự chuyển

pha khi tiếp xúc với các bề mặt sinh học ướt để tạo thành màng bám dính. Các ví dụ về lipit này bao gồm hỗn hợp được gọi là lipit màng và không màng thường tạo thành kết cấu dạng phiến mỏng và không phiến mỏng, như pha hình lục giác hoặc hình lập phương, tương ứng. Các ví dụ về các lipit này là glyxephospholipit như phosphatidyl cholin và diaxyl glyxerol như glyxerol dioleat. Các kết cấu tự tạo này chứng tỏ rằng có khả năng trải rộng và bám dính rất tốt trên các bề mặt sinh học và có tác dụng có lợi hoặc là nguyên liệu được dụng. Có lợi nếu hoạt chất, ví dụ, corticosteroid có thể được hòa tan trong thành phần lipit.

Dung môi không phải là nước thích hợp có thể có trong dược phẩm lỏng của sáng chế gồm dung môi không chứa nước được dụng, trong đó polyme tạo gel sinh học tan được cụ thể. Ví dụ, dung môi có thể là rượu (ví dụ, rượu etylic), N-metylpyrrolidon (NMP), glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol lỏng, dietylen glycol monoetyl ete và tổ hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, dung môi dễ trộn lẫn với nước và polyme tạo gel sinh học không tan trong nước, sao cho khi dùng, dung môi trộn nhanh với nước trong đường tiêu hóa của bệnh nhân, gây kết tủa polyme tạo gel sinh học và corticosteroid trên niêm mạc dạ dày-ruột non của bệnh nhân. Do đó, sự tiếp xúc của corticosteroid với niêm mạc dạ dày-ruột non được tăng cường và/hoặc kéo dài.

Các polyme tạo gel sinh học khác có thể có trong dược phẩm lỏng của sáng chế gồm dẫn xuất xenluloza (ví dụ, este và/hoặc ete, este và/hoặc ete xenluloza được tạo liên kết ngang) este xenluloza, polyme của axit metacrylic và metacrylat, polylactit, polyglycolit, polycaprolacton, polydioxannon, polycacbonat, polyhydroxybutyrat, polyalkylen oxalat, polyanhydrit, polyamit, polyesteamit, polyuretan, polyaxetal, polyketal, polyorthocacbonat, polyphosphazen, polyhydroxyvalerat, polyalkylen suxinat, poly(axit malic), poly(axit amin), chitin, chitosan, polyorthoeste và các copolyme, terpolyme và tổ hợp của chúng. Polyme tạo gel sinh học sẽ phồng lên và/hoặc tạo thành hydrogel khi tiếp xúc với hơi ẩm trong đường tiêu hóa, nhờ đó bám dính hoặc tăng độ nhớt của chế phẩm theo sáng chế trên niêm mạc của đường tiêu hóa. Do đó, việc tiếp xúc của corticosteroid với niêm mạc dạ dày-ruột non được tăng cường và/hoặc kéo dài.

Theo phương án này, dược phẩm lỏng của sáng chế tăng độ nhớt khi tiếp xúc với đường tiêu hóa của bệnh nhân. Theo một phương án, độ nhớt tăng ít nhất 50% (so với

độ nhót trước khi dùng). Theo phương án khác, độ nhót tăng ít nhất 100%. Theo phương án khác, độ nhót tăng ít nhất 200%. Độ nhót của chế phẩm trước khi tiếp xúc với đường tiêu hóa của bệnh nhân có thể được đo bằng cách sử dụng máy đo độ nhót. Sự thay đổi độ nhót của chế phẩm khi tiếp xúc với đường tiêu hóa của bệnh nhân có thể được đo bằng cách đo độ nhót của chế phẩm dưới các điều kiện sinh lý được mô phỏng. Ví dụ, độ nhót của chế phẩm cho trước có thể được đo trong chất mô phỏng nước bọt.

Corticosteroid thích hợp có thể có trong dược phẩm theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm budesonit, fluticason, flunisolit, ciclesonit, mometason, beclometason, tixocortol và muối, solvat và este của chúng. Theo một phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế chứa fluticason. Theo các phương án khác, chế phẩm theo sáng chế gồm budesonit. Corticosteroid thường có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân khi được sử dụng qua đường miệng cũng có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế, nếu chế phẩm được cải biến để làm giảm hoặc ức chế mức độ hấp thụ corticosteroid toàn thân.

Lượng corticosteroid này trong dược phẩm theo sáng chế phụ thuộc vào mục đích sử dụng corticosteroid cụ thể. Nhìn chung, tuy nhiên, lượng này sẽ được chọn để tối đa hóa hiệu quả trị liệu khi được dùng tại chỗ trong khi tối thiểu hóa mức độ hấp thụ toàn thân. Trong trường hợp có mặt trong dược phẩm rắn theo sáng chế, lượng corticosteroid trong chế phẩm thường nhỏ hơn hoặc bằng 20mg. Theo một phương án, corticosteroid trong dược phẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 20mg. Theo phương án khác, corticosteroid trong dược phẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 15mg. Theo phương án khác, corticosteroid trong dược phẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2mg đến 10mg. Theo phương án khác, corticosteroid trong dược phẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2mg đến 5mg. Theo phương án khác, lượng corticosteroid chiếm khoảng 0,01mg, khoảng 0,02mg, khoảng 0,03mg, khoảng 0,04mg, khoảng 0,05mg, khoảng 0,06mg, khoảng 0,07mg, khoảng 0,08mg, khoảng 0,09mg, khoảng 0,1mg, khoảng 0,2mg, khoảng 0,3mg, khoảng 0,4mg, khoảng 0,5mg, khoảng 1mg, khoảng 2mg, khoảng 3mg, khoảng 4mg, khoảng 5mg, khoảng 6mg, khoảng 7mg, khoảng 8mg, khoảng 9mg, khoảng 10mg, khoảng 11mg, khoảng 12mg, khoảng 13mg, khoảng 14mg, khoảng 15mg, khoảng 16mg, khoảng 17mg, khoảng 18mg, khoảng 90mg hoặc khoảng 20mg, bao gồm tất cả các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó.

Lượng corticosteroid điển hình trong dược phẩm rắn theo sáng chế gồm khoảng 0,25mg, khoảng 0,5mg, khoảng 1mg, khoảng 1,5mg khoảng 2mg, khoảng 2,5mg, khoảng 3mg, khoảng 3,5mg, khoảng 4mg, khoảng 4,5mg và khoảng 5mg. Trong trường hợp có mặt trong dược phẩm lỏng của sáng chế, nồng độ corticosteroid trong hỗn hợp nên phù hợp với lượng corticosteroid nêu trên (tức là, nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 20mg) được cấp dễ dàng cho bệnh nhân. Ví dụ, sao cho nồng độ corticosteroid được bơm một lần bằng bơm phun với lượng chiếm 0,05mg hoặc lượng chọn trước có tác dụng trị liệu khác, corticosteroid vào khoang miệng của bệnh nhân. Theo một phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế chứa khoảng 0,25mg fluticason.

Khi sử dụng dược phẩm rắn theo sáng chế, chế phẩm phân rã trong khoang miệng của bệnh nhân. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế có dạng ODT. ODT bao gồm các hạt chứa thuốc (ví dụ corticosteroid như được mô tả trong bản mô tả này tùy ý được bọc hoặc được kết hợp với chất bám dính được nêu trong bản mô tả này), được kết hợp với vi hạt phân tán nhanh. Vi hạt phân tán nhanh có thể được điều chế như được nêu trong US 2005/0232988 hoặc US 20010014340 bằng cách tạo hạt chất phân rã có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 30 μ m với rượu đường và/hoặc sacarit có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 30 μ m. Quá trình tạo hạt có thể được tiến hành, ví dụ, trong máy tạo hạt lực trượt lớn với dịch lỏng tạo hạt là nước với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 25%, nếu cần hỗn hợp ướt được nghiền và làm khô để sản xuất vi hạt phân tán nhanh có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 300 μ m (ví dụ, nằm trong khoảng từ 175 μ m đến 300 μ m).

Tỷ lệ của chất phân rã với rượu đường, sacarit hoặc hỗn hợp của chúng trong vi hạt phân tán nhanh nằm trong khoảng từ 90/10 đến 99/01, ví dụ bằng khoảng 90/10, khoảng 91/9, khoảng 92/8, khoảng 93/7, khoảng 94/6, khoảng 95/5, khoảng 96/4, khoảng 97/3, khoảng 98/2, khoảng 99/1, bao gồm tất cả các giá trị, các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó.

Tỷ lệ của các vi hạt phân tán nhanh với các hạt chứa thuốc nằm trong khoảng từ 5/1 đến 1/1, bao gồm khoảng 5/1, 4/1, 3/1, 2/1, 1/1, bao gồm tất cả các giá trị, các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó.

Các hạt chứa corticosteroid của dạng liều lượng ODT nên có cỡ hạt đủ nhỏ sao cho sau khi ODT phân rã trong khoang miệng của bệnh nhân sẽ tạo thành hỗn dịch tron,

dễ nuốt. Trong các phương án, trong đó được phẩm theo sáng chế được tạo ra dưới dạng liều lượng ODT, cỡ hạt trung bình của vi hạt chứa thuốc giảm đau opioid/thuốc giảm đau phi opioid đã được che giấu mùi vị không nhiều hơn 400µm hoặc trong một số phương án không nhiều hơn khoảng 300µm.

Dạng liều lượng ODT như được nêu trong bản mô tả này cũng có thể gồm tá dược được dụng thường được sử dụng để làm phân rã dạng bào chế viên nén như xenluloza vi tinh thể và manitol khô phun (chất pha loãng ép được), croscarmelloza natri hoặc crospovidon (chất siêu rã), chất tạo màu và tùy ý magie stearat hoặc natri stearyl fumarat (chất bôi trơn được trộn nội hạt hoặc được sử dụng bên ngoài để bôi trơn các bề mặt được rập và đóng).

Dạng liều lượng của viên nén, bao gồm dạng liều lượng ODT, bao gồm được phẩm theo sáng chế có độ bền thấp, ví dụ nhỏ hơn khoảng 1%, (ví dụ nhỏ hơn khoảng 0,9%, nhỏ hơn khoảng 0,8%, nhỏ hơn khoảng 0,7%, nhỏ hơn khoảng 0,6%, nhỏ hơn khoảng 0,5%, nhỏ hơn khoảng 0,4%, nhỏ hơn khoảng 0,3%, v.v., bao gồm tất cả các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó) để có độ bền thích hợp chịu được quá trình thao tác, vận chuyển và/hoặc đóng gói thành vi thuốc.

Danh sách không giới hạn về các chất phân rã thích hợp cho vi hạt phân tán nhanh bao gồm crospovidon (PVP được tạo liên kết ngang), natri tinh bột glycolat, natri carboxymetylxenluloza được tạo liên kết ngang, canxi silicat và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp. Chất phân rã trong ODT thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% trọng lượng.

Danh sách không giới hạn của rượu đường thích hợp bao gồm manitol, sorbitol, xylitol, manitol, arabitol, ribitol, dulcitol, iditol, isomalt, lactitol, erythritol và tổ hợp của chúng. Danh sách không giới hạn của sacarit thích hợp bao gồm lactoza, sucroza, maltoza và tổ hợp của chúng. Rượu đường và/hoặc sacarit trong ODT có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 70% trọng lượng.

Tá dược được dụng bao gồm chất độn, chất pha loãng, chất trượt, chất phân rã, chất bám dính và chất bôi trơn. Tá dược được dụng khác bao gồm chất axit hóa, chất kiềm hóa, chất bảo quản, các chất chống oxy hoá, chất đệm, chất chelat hóa, chất tạo màu, chất tạo phức, chất nhũ hóa và/hoặc chất làm ổn định, chất điều vị, hương liệu, chất làm ẩm, chất tạo ngọt và chất thẩm ướt.

Ví dụ về chất độn, chất pha loãng và/hoặc chất bám dính thích hợp gồm lactoza (ví dụ, lactoza phun khô, α -lactoza, β -lactoza, Tabletose®, các loại Pharmatose®, Microtose® hoặc Fast-Flo® khác nhau), xenluloza vi tinh thể (các loại khác nhau của Avicel®, Ceolus®, Elcema®, Vivacel®, MingTai® hoặc Solka-Floc®), hydroxypropylxenluloza, L-hydroxypropylxenluloza (được thể thấp), hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC) phân tử lượng nhỏ (ví dụ, Metocel E, F và K từ Dow Chemical, Metolose SH từ Shin-Etsu, Ltd), hydroxyethylxenluloza, natri carboxymethylxenluloza, carboxymethylhydroxy ethylxenluloza và dẫn xuất xenluloza khác, sucroza, agaroza, sorbitol, manitol, dextrin, maltodextrin, tinh bột hoặc tinh bột biến tính (bao gồm tinh bột khoai tây, tinh bột ngô và tinh bột gạo), canxi phosphat (ví dụ canxi phosphat bazơ, canxi hydro phosphat, đicacxi phosphat hydrat), canxi sulfat, canxi cacbonat, natri alginat và collagen.

Ví dụ về chất pha loãng thích hợp bao gồm, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat đibazơ, tribazơ canxi phosphat, canxi sulfat, xenluloza vi tinh thể, xenluloza dạng bột, dextran, dextrin, dextroza, fructoza, kaolanh, lactoza, manitol, sorbitol, tinh bột, tinh bột gelatin hóa, sucroza và đường.

Ví dụ về chất phân rã thích hợp gồm ví dụ axit alginic hoặc alginat, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza và dẫn xuất xenluloza khác, croscarmeloza natri, crospovidon, polacrilin kali, natri tinh bột glycolat, tinh bột, tinh bột gelatin hóa trước và tinh bột carboxymethyl (ví dụ Primogel® và Explotab®).

Ví dụ cụ thể về chất trượt và chất bôi trơn gồm axit stearic, magie stearat, canxi stearat hoặc stearat kim loại khác, bột tan, sáp và glyxerit, dầu khoáng nhẹ, PEG, glyxeryl behenat, silic oxit keo, dầu thực vật được hydro hóa, tinh bột ngô, natri stearyl fumarat, polyetylen glycol, alkyl sulfat, natri benzoat và natri axetat.

Tá dược khác bao gồm, ví dụ, chất tạo hương vị, chất tạo màu, chất che giấu mùi vị, chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất bảo quản, các chất ổn định, các chất chống oxy hoá, chất thẩm ướt, chất điều chỉnh độ ẩm, chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù, chất tăng cường khả năng hấp thu và chất có tốc độ giải phóng được cải biến.

Tá dược chức năng khác như cyclodextrin có thể được sử dụng, ví dụ như chất che giấu mùi vị (ví dụ phức chất của chúng với corticosteroid). Cyclodextrin có thể cũng

được sử dụng làm chất mang và/hoặc chất phân tán để dễ vận chuyển và phân bố corticosteroid tại vị trí thích hợp có hoạt tính trị liệu.

Chế phẩm theo sáng chế có dạng ODT phân rã thành các hạt chứa corticosteroid trong khi hạt chứa rượu đường/sacarit gồm trong chế phẩm hòa tan nhanh, nhờ đó tạo thành hỗn dịch trơn dễ nuốt.

Dạng liều lượng phân rã trong miệng hoặc tan trong miệng chứa corticosteroid như màng hoặc lát mỏng cũng có thể được sử dụng. Ví dụ, màng có thể gồm chế phẩm được làm khô hoặc được làm đông khô nhanh như dạng liều lượng phân rã hoặc hòa tan trong miệng được điều chế bằng cách sử dụng kỹ thuật khô lạnh Zydis® (ví dụ được nêu trong patent Mỹ số 6.316.027), chứa corticosteroid làm thành phần dược tính. Dạng liều lượng lát mỏng có thể bao gồm lát mỏng ăn được như màng được bọc lộ trong US 6.596.298 hoặc US 6.740.332, chứa corticosteroid làm thành phần dược tính.

Tốc độ phân rã của chế phẩm theo sáng chế trong khoang miệng của bệnh nhân có thể bằng khoảng 60 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 50 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 40 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 30 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 20 giây hoặc ngắn hơn hoặc khoảng 10 giây hoặc ngắn hơn.

Tốc độ phân rã của dược phẩm rắn theo sáng chế có thể được đo bằng các phương pháp thử nghiệm in vitro khác nhau, ví dụ thử nghiệm phân rã USP <701>. Khi sử dụng thử nghiệm phân rã USP <701>, tốc độ phân rã của chế phẩm theo sáng chế thường bằng khoảng 60 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 45 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 30 giây hoặc ngắn hơn, khoảng 20 giây hoặc ngắn hơn hoặc khoảng 10 giây hoặc ngắn hơn.

Theo các phương án khác, dược phẩm rắn theo sáng chế có thể có bất kỳ tốc độ phân rã hoặc hòa tan trong khoang miệng của bệnh nhân sao cho cung cấp được lượng corticosteroid hữu hiệu để điều trị tới các mô bị viêm ở đường tiêu hóa. Ví dụ, trong một số phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm chế phẩm cung cấp corticosteroid với lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 20mg tới các mô bị viêm ở đường tiêu hóa sau khi dùng thuốc qua đường miệng.

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm chất bám dính. Chất bám dính thích hợp bao gồm phức chất sucroza nhôm sulfat, chitosan và dẫn xuất của chúng (ví dụ, muối chitosan, trimethylchitosan), polyvinylpyrrolidon, metylxenluloza,

natri carboxymethylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, polyacrylat được tạo liên kết ngang hoặc không được tạo liên kết ngang, polyacrylat được tạo liên kết ngang, polyacrylat được tạo liên kết ngang hoặc không được tạo liên kết ngang có tính axit, copolyme của homopolyme hoặc axit polyacrylic, copolyme của aminoalkyl metacrylat, copolyme của axit metacrylic/metylmetacrylat, copolyme của alkylacrylat/alkylmetacrylat, copolyme của amonimetacrylat, các polyme Eudragit® (loại E, L, S, NE, RL và RS), opolyme của homopolyme hoặc carbome, gồm polysacarit ưa nước, maltodextrin, gel gồm alignat được tạo liên kết ngang, polyme vinyl được polycacboxyl hóa, pectin, gồm xanthan, axit alginic, axit alginic cải biến và tổ hợp của chúng.

Theo phương án nhất định của dược phẩm rắn theo sáng chế, corticosteroid và chất bám dính được liên kết chặt chẽ. Theo một phương án, dược phẩm rắn chứa corticosteroid được bọc hoặc được bao nang bằng chất bám dính. Theo phương án khác, dược phẩm rắn gồm corticosteroid được bố trí trên bề mặt của chất bám dính. Theo phương án khác, dược phẩm rắn chứa corticosteroid được trộn hoặc được tạo hạt với chất bám dính.

Việc sử dụng tại chỗ corticosteroid trong khoang miệng của bệnh nhân có liên quan đến sự nhiễm khuẩn candida. Do đó, theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế gồm chất diệt nấm. Chất diệt nấm thích hợp chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất diệt nấm ức chế giảm phân, chất diệt nấm tương tự pyrimidin, chất diệt nấm polyen, chất diệt nấm benzimidazol, chất diệt nấm imidazol, chất diệt nấm polyen, chất diệt nấm triazol, chất diệt nấm thiazol, chất diệt nấm alylamin, chất diệt nấm echinocandin và chất diệt nấm “chưa được phân loại” khác được nhận biết trong lĩnh vực không nằm trong danh sách nêu trên (ví dụ, tolnaflat và ciclopirox). Ví dụ, chất diệt nấm thích hợp mà có thể có trong dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm abafungin, amorolfi, anidulafungin, bifonazol, butenafin, butoconazol, candixin, caspofungin, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipin, fluconazol, fluxytosin, griseofulvin, isavuconizol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungin, miconazol, miconazol nitrat, naftifin, natamycin, nystatin, oxiconazol, posaconazol, pramiconazol, ravuconazol, rimocidin, setaconizol, sulconazol, terbafin, terconazol, tioconazol, tolnaflat, axit undexylenic và voriconazol.

Theo phương án khác, dược phẩm theo sáng chế bao gồm chất kháng virus. Các

chất kháng virus có thể có trong dược phẩm rắn theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm interferon, chất ức chế phiên mã ngược nucleotit và nucleosit, chất ức chế phiên mã ngược phi nucleosit, chất ức chế proteaza, chất ức chế integrase, chất ức chế dung hợp, chất ức chế mung mủ, chất tương tự guanosin, chất tương tự purin, chất tương tự pyrimidin và thuốc kháng virus “chưa được phân loại” khác trong lĩnh vực mà không nằm trong các nhóm trên đây (ví dụ, foscarnet và miltefosin). Ví dụ, chất diệt nấm thích hợp có thể có trong dược phẩm rắn theo sáng chế gồm abacavir, aciclovir (còn được gọi là axyclovir), adefovir, amantadin, amdoxovir, amprenavir, aplaviroc, apricitabin, arbidol, atazanavir, bevirimat, BMS-488043, boceprevir, brivudin, cidofovir, DCM205, docosanol, delavirdin, didanosin, duronavir, efavirenz, elvitegravir, elvucitabin, emtricitabin, enfuvirtit, epigallocatechin galat, etravirin, famciclovir, fosamprenavir, ganciclovir, globoidnan A, griffithsin, ibalizumab, idoxuridin, indinavir, lamivudin, lopinavir, lovirit, maraviroc, nelfinavir, nevirapin, oseltamivir, interferon α -2a được pegyl hóa, interferon α -2b được pegyl hóa, penciclovir, peramivir, plerixafor, PRO 140, racivir, raltegravir, ritonavir, ribavirin, rimantadin, rilpivirin, saquinavir, stampidin, stavudin, tenofovir, tipranavir, TNX-355, trifluridin, tromantadin, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabion, viramidin, vivecon, zalcitabin, zanamivir và zidovudin.

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế gồm hạt chứa corticosteroid. Hạt chứa corticosteroid có thể là hạt chứa tinh thể corticosteroid và chất bám dính tạo thành lát mỏng, ví dụ được điều chế bằng quá trình tạo hạt. Tinh thể corticosteroid có thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 300 μ m, ví dụ từ 1 đến 50 μ m, từ 1 đến 100 μ m, từ 1 đến 150 μ m, từ 1 đến 200 μ m, từ 1 đến 250 μ m, từ 50 đến 100 μ m, từ 50 đến 150 μ m, từ 50 đến 200 μ m, từ 50 đến 250 μ m, từ 50 đến 300 μ m, từ 100 đến 150 μ m, từ 100 đến 200 μ m, từ 150 đến 200 μ m, từ 150 đến 250 μ m, từ 150 đến 300 μ m, từ 200 đến 250 μ m, từ 200 đến 300 μ m hoặc từ 250 đến 300 μ m.

Theo phương án khác, corticosteroid có thể có dạng tinh thể. Tinh thể này có thể có cỡ hạt trung bình trong khoảng siêu hiển vi (ví dụ cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 1 μ m) hoặc có thể là các hạt nano (ví dụ cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 100nm).

Theo phương án khác, corticosteroid có thể có dạng vô định hình, ví dụ chất ổn

định giới hạn ở thuốc tái kết tinh, ví dụ polyvinylpyrrolidon (PVP) (bao gồm homo- và copolyme của polyvinylpyrrolidon và copolyme của homopolyme hoặc N-vinylpyrrolidon); crospovidon; gôm; dẫn xuất xenluloza (bao gồm hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC), hydroxypropyl methylxenluloza phtalat, hydroxypropyl xenluloza, etylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, canxi carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza và các chất khác); dextran; acaxia; copolyme của homo- và vinylactam và hỗn hợp của chúng, xyclodextrin; gelatin; hypromeloza phtalat; đường; rượu đa chức; polyetylen glycol (PEG); polyetylen oxit; dẫn xuất polyoxyetylen; rượu polyvinyl; dẫn xuất propylen glycol và tương tự, natri lauryl sulphat, các chất hoạt động bề mặt Tween®, polyme Eudragit®; và tổ hợp của chúng.

Chất bám dính tạo thành lát mỏng có thể gồm chất bám dính thích hợp được sử dụng trong quá trình tạo hạt. Ví dụ không giới hạn về chất bám dính tạo thành lát mỏng thích hợp gồm chất bám dính tan trong nước, tan trong rượu hoặc tan trong axeton/nước, ví dụ polyvinylpyrrolidon (PVP), tinh bột ngô, polyetylen oxit, polyetylen glycol, hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC), methylxenluloza hoặc hydroxypropylxenluloza (HPC). Chất bám dính tạo thành lát mỏng trong hạt chứa corticosteroid có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10%, bao gồm từ 0,5% đến 1%, từ 0,5% đến 2%, từ 0,5% đến 5%, từ 0,5% đến 7%, từ 1% đến 2%, từ 1% đến 5%, từ 1% đến 7%, từ 1% đến 10%, từ 2% đến 5%, từ 2% đến 7%, từ 2% đến 10%, từ 5% đến 7%, từ 5% đến 10% và từ 7% đến 10%.

Hạt chứa corticosteroid theo sáng chế cũng có thể bao gồm các thành phần được dụng khác, ví dụ, chất độn hoặc chất pha loãng. Ví dụ không giới hạn về các thành phần được dụng khác của hạt chứa corticosteroid gồm, ví dụ, manitol, lactoza, xenluloza vi tinh thể, kali sulfat, canxi phosphat, tinh bột được cải biến và hỗn hợp của chúng. Thành phần được dụng (ví dụ, chất độn hoặc chất pha loãng) trong hạt chứa corticosteroid có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 80%, bao gồm từ 5% đến 70%, từ 5% đến 60%, từ 5% đến 50%, từ 5% đến 40%, từ 5% đến 30%, từ 5% đến 20%, từ 5% đến 15%, từ 5% đến 10%, từ 10% đến 70%, từ 10% đến 60%, từ 10% đến 50%, từ 10% đến 40%, từ 10% đến 30%, từ 10% đến 20%, từ 10% đến 15%, từ 20% đến 70%, từ 20% đến 60%, từ 20% đến 50%, từ 20% đến 40%, từ 20% đến 30%, từ 20% đến 25%, từ 30% đến 70%, từ 30% đến 60%, từ 30% đến 50%, từ 30% đến 40%, từ 30% đến 35%, từ 40% đến 70%,

từ 40% đến 60%, từ 40% đến 50%, từ 40% đến 45%, từ 50% đến 70%, từ 50% đến 60%, từ 50% đến 55%, từ 60% đến 70% hoặc từ 60% đến 65%.

Theo phương án khác, hạt chứa corticosteroid theo sáng chế có thể có dạng hạt được phủ corticosteroid. Các hạt được phủ corticosteroid gồm lõi, ví dụ hạt đường được dụng, được bọc bằng lớp corticosteroid. Các hạt phủ corticosteroid có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù corticosteroid trong dung dịch kết dính polyme, sau đó được phun hoặc được bọc lên các hạt trợ (ví dụ, hạt đường hoặc hạt xenluloza (Cephelid)). Các chất bám dính polyme thích hợp gồm chất bám dính bất kỳ trong số các chất được nêu ở đây, ví dụ tinh bột, xenluloza được cải biến (ví dụ, hydroxypropyl-xenluloza, carboxymethylxenluloza natri), axit alginic, polyvinyl pyrrolidon (povidon) và hỗn hợp của chúng. Lượng corticosteroid trong lớp corticosteroid và độ dày của lớp corticosteroid có thể được cải biến để cung cấp lượng corticosteroid có tác dụng điều trị. Lớp chứa corticosteroid với lượng nằm trong khoảng từ 90% đến 99% và chất bám dính với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10%.

Hạt chứa corticosteroid theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp. Ví dụ, hạt chứa corticosteroid có thể được điều chế bằng quá trình tạo hạt từ tinh thể corticosteroid, một hoặc nhiều chất phân rã và một hoặc nhiều chất độn (ví dụ, rượu đường, sacarit và/hoặc xenluloza vi tinh thể) trong máy tạo hạt lực trượt lớn hoặc máy tạo hạt tầng sôi sử dụng dung dịch gồm một hoặc nhiều chất bám dính polyme và được làm khô trong thiết bị tầng sôi hoặc trên khay của lò thông thường để sản xuất hạt chứa corticosteroid.

Dược phẩm rắn theo sáng chế có thể gồm hạt phân tán nhanh gồm chất phân rã và rượu đường và/hoặc sacarit. Hạt chứa chất phân rã có thể gồm chất phân rã hoặc chất siêu rã, ví dụ crospovidon (PVP tạo liên kết ngang), natri tinh bột glycolat, natri carboxymethyl xenluloza tạo liên kết ngang, hydroxypropylxenluloza được thể thấp và hỗn hợp của chúng. Chất phân rã có trong hạt phân tán nhanh với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% hoặc từ 5% đến 10% tổng khối lượng hạt phân tán nhanh, bao gồm tất cả các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó.

Rượu đường có dạng hydro hóa của hydrat cacbon trong đó nhóm cacbonyl (tức là aldehyt hoặc keton) được khử thành nhóm hydroxyl bậc một hoặc bậc hai. Ví dụ không giới hạn về rượu đường thích hợp của hạt phân tán nhanh của dược phẩm theo

sáng chế gồm ví dụ arabitol, isomalt, erythritol, glyxerol, lactitol, manitol, sorbitol, xylitol, manitol và hỗn hợp của chúng. Thuật ngữ “sacarit” đồng nghĩa với thuật ngữ “đường” gồm monosacarit như glucoza, fructoza, lactoza và riboza; và đisacarit như sucroza, lactoza, maltoza, trehaloza và celobioza. Theo một phương án, ví dụ không giới hạn về sacarit thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế gồm ví dụ lactoza, sucroza, maltoza và hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, hạt phân tán nhanh gồm ít nhất một chất phân rã được kết hợp với rượu đường. Theo phương án khác, hạt phân tán nhanh gồm ít nhất một chất phân rã kết hợp với sacarit. Theo phương án khác, hạt chứa chất phân rã gồm ít nhất một chất phân rã kết hợp với rượu đường và sacarit. Rượu đường và/hoặc sacarit trong hạt phân tán nhanh với lượng nằm trong khoảng từ 99% đến 90% hoặc từ 95% đến 90% tổng khối lượng hạt chứa chất phân rã, bao gồm tất cả các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó. Theo một phương án, cỡ hạt trung bình của rượu đường và/hoặc sacarit là 30µm hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 1 đến 30µm, từ 5 đến 30µm, từ 5 đến 25µm, từ 5 đến 20µm, từ 5 đến 15µm, từ 5 đến 10µm, từ 10 đến 30µm, từ 10 đến 25µm, từ 10 đến 20µm, từ 10 đến 15µm, từ 15 đến 30µm, từ 15 đến 25µm, từ 15 đến 20µm, từ 20 đến 30µm, từ 20 đến 25µm hoặc từ 25 đến 30µm.

Các hạt chứa corticosteroid (ví dụ, tinh thể, hạt hoặc các hạt được phủ thuốc) của dược phẩm rắn theo sáng chế cũng có thể được bọc bằng lớp che giấu mùi vị để cải thiện mùi vị của chế phẩm. Các hạt chứa corticosteroid có thể được che giấu mùi vị bằng cách bao các hạt chứa corticosteroid (ví dụ, tinh thể, hạt hoặc các hạt được phủ thuốc) với polyme không tan trong nước. Ví dụ không giới hạn về polyme không tan trong nước thích hợp để làm lớp che giấu mùi vị gồm etylxenluloza, polyvinyl axetat (PVA), xenluloza axetat (CA), xenluloza axetat butyrat (CAB), copolyme của metacrylat, như các lớp bán trên thị trường dưới tên thương mại “EUDRAGIT” (ví dụ, loại RL, RS và NE30D) và tổ hợp của chúng.

Theo một phương án, polyme không tan trong nước là etylxenluloza có độ nhớt nằm trong khoảng từ 90 đến 110cps khi được thử nghiệm trong máy đo độ nhớt Ubbelohde làm dung dịch toluen/rượu etylic có tỷ lệ 80:20 có nồng độ 5% trọng lượng ở nhiệt độ 25°C.

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế gồm tinh thể corticosteroid với lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 35%, được tạo vi nang bằng lớp che giấu mùi

vị chứa polyme không tan trong nước (ví dụ, etylxenluloza); hạt phân tán nhanh với lượng nằm trong khoảng từ 60% đến 70% (ví dụ, gồm crospovidon và manitol); chất phân rã bổ sung với lượng chiếm khoảng 5% (ví dụ, crospovidon); một hoặc nhiều chất điều vị với lượng chiếm khoảng 1% và chất làm ngọt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1% (ví dụ, sucraloza).

Phương pháp sản xuất các hạt được phủ thuốc theo một phương án theo sáng chế gồm bước hòa tan hoặc tạo huyền phù corticosteroid trong dung dịch bám dính polyme và tạo lớp trên các hạt trơ (đường kính từ 50 đến 100 mắt lưới hoặc từ 150 đến 300 μ m) như hạt đường hoặc hạt xenluloza (ví dụ, Celphere® CP-203) bằng cách sử dụng thiết bị bọc tầng sôi được lắp thiết bị chèn Wurster phun ở đáy. Sau đó, các hạt được bọc corticosteroid này có thể được che giấu mùi vị bằng cách bọc tầng sôi hoặc bằng cách tụ giọt dung môi như được nêu trong bản mô tả này.

Chế phẩm theo phương án khác của sáng chế có thể gồm các hạt corticosteroid (ví dụ, tinh thể), được bọc bằng lớp che giấu mùi vị. Lớp che giấu mùi vị (như được nêu trong bản mô tả này) có thể được áp dụng cho các hạt corticosteroid bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ các phương pháp tụ giọt hoặc bao tầng sôi. Theo cách khác, chế phẩm theo sáng chế có thể gồm corticosteroid được kết hợp với xyclodextrin.

Theo một phương án, phương pháp bào chế chế phẩm theo sáng chế gồm bước che giấu mùi vị. Các hạt chứa corticosteroid được che giấu mùi vị của chế phẩm theo sáng chế (ví dụ, tinh thể corticosteroid, vi hạt chứa corticosteroid hoặc các hạt được phủ thuốc) theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp khác nhau, bao gồm tụ giọt dung môi với polyme không tan trong nước như etylxenluloza. Polyme không tan trong nước (ví dụ, etylxenluloza), chất cảm ứng pha (ví dụ, polyetylen) và corticosteroid được nạp vào thùng tụ giọt chứa xyclohexan. Hỗn hợp trong thùng được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 80°C để hòa tan etylxenluloza và sau đó được làm lạnh từ từ dưới các điều kiện được kiểm soát nhờ đó quá trình tạo vi nang được cảm ứng tách pha các hạt corticosteroid bởi etylxenluloza. Quá trình tạo vi nang hoặc tụ giọt được dùng để chỉ quy trình phủ lên màng bằng cách tách pha để che giấu mùi vị (hoặc giải phóng kéo dài) các đặc tính. Khi đạt tới nhiệt độ môi trường xung quanh, thể huyền phù của các hạt corticosteroid đã tạo vi nang được lọc, rửa với xyclohexan tinh khiết và được làm khô để giảm nồng độ dung môi dư trong giới hạn có thể chấp nhận được (ví dụ, nhỏ

hơn 4.000 ppm), theo một phương án ít hơn 1.000 ppm. Khối lượng chất bao của các hạt corticosteroid được tạo vi nang nằm trong khoảng từ 5% đến 30% bao gồm khoảng 10%, 15%, 20% và 25%, bao gồm tất cả các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó. Ví dụ về quy trình tụ giọt này được nêu trong các patent Mỹ số 5.252.337, 5.639.475, 6.139.865 và 6.495.160.

Theo cách khác, dung dịch tụ giọt có thể gồm hỗn hợp chứa polyme không tan trong nước (ví dụ, etylxenluloza) và thành phần có lỗ rỗng không tan trong nước hoặc tan trong dạ dày (ví dụ, canxi cacbonat). Tỷ lệ polyme không tan trong nước với thành phần có lỗ rỗng nằm trong khoảng từ 50/50 đến 95/05, bao gồm khoảng 55/45, khoảng 60/40, khoảng 65/35, khoảng 70/30, khoảng 75/25, khoảng 80/20, khoảng 85/15 và khoảng 90/10, bao gồm các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó. Chất bao các hạt corticosteroid được tạo vi nang có thể có khối lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 30% bao gồm khoảng 10%, 15%, 20% và 25%, bao gồm tất cả các khoảng và khoảng nhỏ nằm trong đó. Theo một phương án, bước tụ giọt gồm việc tạo huyền phù các hạt chứa thuốc trong dung dịch gồm etylxenluloza không tan trong nước ở nhiệt độ 80°C trong thùng tụ giọt. Trong chu trình làm nguội, thành phần có lỗ rỗng tạo cỡ micro được đưa vào thùng ở nhiệt độ bằng khoảng 58°C, trong khi khuấy liên tục hỗn dịch để phân bố đồng đều thành phần có lỗ rỗng trong vi nang-màng, trong pha hình thành/hóa rắn. Ví dụ về quy trình tụ giọt được nêu trong đơn xin cấp patent Mỹ số US 2006/0105038.

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế có dạng viên nén phân rã trong miệng (ODT). Theo một phương án, ODT gồm các hạt thuốc và hạt phân tán nhanh, trong đó các hạt thuốc gồm corticosteroid và hạt phân tán nhanh gồm chất phân rã và rượu đường và/hoặc sacarit. Các hạt thuốc có thể gồm, ví dụ, tinh thể corticosteroid có hoặc không có chất bao, các hạt phủ corticosteroid hoặc các hạt corticosteroid với một thành phần bổ sung. Theo các phương án nhất định, ODT là màng hoặc lát mỏng (ví dụ, các màng được bộc lộ trong US 6,534,549, US 7,125,564, v.v.).

Theo một phương án theo sáng chế, chế phẩm rắn gồm chất nền được làm đông khô nhanh, trong đó chất nền được làm đông khô nhanh gồm corticosteroid và tá dược. Các tá dược thích hợp được chọn từ nhóm bao gồm manitol, xylitol, sorbitol, maltol, manitol, lactoza, sucroza, maltoza và tổ hợp của chúng.

Hạt chứa corticosteroid trong chế phẩm rắn theo sáng chế có mặt với lượng nằm

trong khoảng từ 5% đến 50%, bao gồm khoảng 5%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45% và khoảng 50%, bao gồm tất cả các giá trị, các khoảng và các khoảng nhỏ nằm trong đó. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế là ODT gồm khoảng 30% trọng lượng hạt chứa corticosteroid.

Phương pháp sản xuất chế phẩm ODT corticosteroid có vị dễ chịu gồm vi hạt corticosteroid với cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 100 đến 400 μ m theo một phương án của sáng chế bao gồm các bước: (i) bào chế thuốc gồm lõi chứa tinh thể corticosteroid với cỡ hạt trung bình mong muốn, ví dụ vi hạt, các hạt corticosteroid (ví dụ tinh thể) hoặc các hạt được phủ thuốc, (ii) bào chế hạt chứa chất phân rã, rượu đường và/hoặc sacarit và (iii) ép hỗn hợp gồm vi hạt corticosteroid và hạt làm rã, tùy ý với (các) chất tạo hương vị được dụng, (các) chất làm ngọt, (các) chất phân rã khác, (các) chất tạo màu và/hoặc chất trợ nén như xenluloza vi tinh thể với lượng đủ để tạo thành dạng ODT bằng cách sử dụng thiết bị tạo viên nén, như thiết bị tạo viên nén kiểu quay được lắp hệ bôi trơn bên ngoài để bôi trơn khuôn và rập trước khi nén. Viên nén ODT này phân rã nhanh khi tiếp xúc với nước bọt trong miệng tạo thành hỗn dịch trơn, dễ nuốt mà không cảm thấy có sạn.

Phương pháp bào chế chế phẩm ODT chứa vi hạt corticosteroid với cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 100 đến 400 μ m theo phương án của sáng chế cũng có thể gồm bước che giấu mùi vị của các hạt chứa corticosteroid (ví dụ tinh thể corticosteroid, hạt chứa corticosteroid hoặc các hạt được phủ thuốc) bằng cách tụ giọt hoặc bao tăng sôi trước khi trộn và nén thành viên nén ODT. Ví dụ, nguyên liệu dạng tinh thể corticosteroid có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 200 μ m, cụ thể là từ 50 đến 150 μ m có thể được bọc bằng lớp che giấu mùi vị bằng cách bọc tăng sôi hoặc tụ giọt dung môi theo khía cạnh khác theo sáng chế. Nguyên liệu dạng tinh thể corticosteroid có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 5 đến 50 μ m cũng có thể được che giấu mùi vị bằng cách tụ giọt dung môi như được nêu trong bản mô tả này.

Chế phẩm theo phương án khác của sáng chế có thể là viên nén phân rã trong miệng được điều chế bằng cách trộn vi hạt corticosteroid hoặc vi hạt corticosteroid được che giấu mùi vị, một hoặc nhiều chất tạo hương vị, chất làm ngọt, vi hạt phân tán nhanh, xenluloza vi tinh thể và chất phân rã bổ sung và ép hỗn hợp này thành viên nén phân rã

trong miệng. Viên nén phân rã trong miệng được tạo thành nhờ đó phân rã nhanh khi tiếp xúc với nước bọt trong khoang miệng, có vị dễ chịu (cảm giác mịn mượt trong miệng) và tốc độ giải phóng nhanh và gần như hoàn toàn trong dạ dày.

Chế phẩm theo phương án khác của sáng chế có thể là viên nén phân rã trong miệng được tạo thành bằng cách ép chế phẩm chứa các hạt chứa corticosteroid, hạt phân tán nhanh và tùy ý chất tạo hương vị, chất tạo ngọt và tá dược được dụng khác trong thiết bị tạo viên nén được lắp hệ bôi trơn bên ngoài để bôi trơn khuôn và rập từ trước, nhờ đó tạo ra chế phẩm viên nén không chứa chất bôi trơn. Viên nén phân rã trong miệng do đó được tạo thành thường có độ cứng thích hợp và độ bền đủ thấp để thích hợp cho đóng gói trong các chai HDPE và đẩy qua bao bì trong suốt được bọc lát mỏng hoặc bao bì trong suốt được bọc giấy bóc được sử dụng thiết bị thông thường để cất giữ, vận chuyển và phân phối thương mại.

Phương pháp sản xuất viên nén phân rã trong miệng theo phương án khác của sáng chế gồm các bước sau: (a) bào chế vi hạt chứa corticosteroid bằng cách tạo hạt nguyên liệu corticosteroid tinh thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 5 đến 50 μ m và một hoặc nhiều chất pha loãng/chất độn như lactoza, manitol, xenluloza vi tinh thể và hỗn hợp của chúng, với chất bám dính polyme trong máy tạo hạt lực trượt lớn hoặc thiết bị bọc tầng sôi; (b) tạo hạt một hoặc nhiều rượu đường và/hoặc sacarit, có đường kính mỗi hạt trung bình không lớn hơn 30 μ m, với chất phân rã như crospovidon, sử dụng nước hoặc hỗn hợp rượu-nước trong máy tạo hạt thông thường và làm khô hạt trong thiết bị tầng sôi hoặc lò thông thường để sản xuất vi hạt phân tán nhanh với cỡ hạt trung bình không lớn hơn 400 μ m, như được nêu trong đơn xin cấp patent Mỹ số US 20050232988; nộp ngày 19/4/2004; (c) trộn vi hạt corticosteroid trong bước (a) với một hoặc nhiều chất tạo hương vị, chất làm ngọt, xenluloza vi tinh thể, chất phân rã bổ sung và vi hạt phân tán nhanh thu được trong bước (b); và (d) ép hỗn hợp thu được trong bước (c) thành viên nén sử dụng, ví dụ, thiết bị tạo viên nén kiểu quay thông thường được lắp hệ bôi trơn bên ngoài để bôi trơn khuôn và rập từ trước.

Phương pháp sản xuất viên nén phân rã trong miệng theo phương án khác của sáng chế gồm các bước sau: a) bào chế hạt lõi có chứa thuốc (ví dụ tinh thể corticosteroid, các hạt được phủ thuốc hoặc vi hạt chứa corticosteroid) bằng cách tạo hạt thuốc và tùy ý một hoặc nhiều chất pha loãng/chất độn như lactoza, manitol, xenluloza vi tinh thể và

hỗn hợp của chúng với chất bám dính polyme trong máy tạo hạt lực trượt lớn hoặc thiết bị bọc tầng sôi hoặc tạo lớp thuốc trên hạt trơ (hạt đường hoặc hạt xenluloza có kích thước từ 60 đến 100 mắt lưới, ví dụ Celphere® CP-203) từ dung dịch/hỗn dịch gồm chất bám dính polyme và thuốc trong thiết bị bọc tầng sôi và tùy ý phủ lớp phủ kín (ví dụ Opadry® Clear); b) che giấu mùi vị của các hạt lõi bằng cách tạo vi nang, ví dụ bằng tụ giọt dung môi hoặc tầng sôi chất bao với polyme không tan trong nước như etylxenluloza hoặc với hỗn hợp của polyme chức năng không tan trong nước và thành phần có dễ tan trong nước/tan trong dạ dày (ví dụ etylxenluloza và natri clorua hoặc canxi cacbonat ở tỷ lệ nằm trong khoảng từ 50/50 đến 95/5) để sản xuất vi hạt có vị dễ chịu với sự phân bố cỡ hạt mong muốn (ví dụ cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 400µm hoặc cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 300µm); c) tạo hạt một hoặc nhiều rượu đường và/hoặc sacarit, mỗi hạt có đường kính hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 30µm, với chất phân rã như crospovidon, như được mô tả ở đây; d) trộn vi hạt đã che giấu mùi vị thu được trong bước (b) với một hoặc nhiều chất tạo hương vị, chất làm ngọt, xenluloza vi tinh thể, chất phân rã bổ sung và vi hạt phân tán nhanh thu được trong bước (c); và e) ép hỗn hợp thu được trong bước (d) thành viên nén sử dụng, ví dụ, thiết bị tạo viên nén kiểu quay thông thường được lắp hệ bôi trơn bên ngoài để bôi trơn khuôn và rập từ trước.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Vi hạt fluticason propionat A: Mannitol 25 (91,2% theo trọng lượng) và Crospovidon XL-10 (4,8% theo trọng lượng) với tỷ lệ bằng 95/5 được nghiền riêng biệt bằng cách cho hỗn hợp đi qua thiết bị nghiền Comil®, được lắp miếng đệm 0,225inch (0,57cm), với tốc độ từ 1400 đến 1500 vòng/phút. Nguyên liệu dạng tinh thể manitol, crospovidon và fluticason propionat (4% theo trọng lượng) được trộn trong thời gian từ 3 đến 5 phút để trộn các thành phần. Thiết bị tầng sôi Glatt GPCG-3 được lắp buồng tạo hạt phun bên trên và bát tạo hạt được nạp hỗn hợp trộn trước gồm manitol, crospovidon và fluticason propionat (kích thước mẻ: 1500g) và được tạo hạt bằng cách phun nước tinh khiết (vòi phun: đầu 1,2mm) ở áp suất phun sương bằng khoảng 1,25bar (125kPa) và ở tốc độ phun bằng từ 30 đến 50ml/phút và nhiệt độ đầu ra lớn hơn 70°C và nhiệt độ sản phẩm lớn hơn 33°C. Khối ướt được làm khô cho đến khi nồng độ ẩm (% mất đi khi làm khô) nhỏ hơn khoảng 1%.

Tạo viên nén: máy sản xuất viên nén Hata được lắp hệ vận chuyển trong chân không, thiết bị khử bụi viên nén, bộ dò kim loại và hệ Ex-lube Matsui được cài đặt theo các phương pháp vận hành chuẩn. Magie stearat được sử dụng làm chất hỗ trợ vận hành, tức là bôi trơn bên ngoài các bề mặt khuôn và rập và do vậy chỉ có mặt với lượng vết trên viên nén. Khối lượng viên nén thường bằng 5% trọng lượng viên nén đích. Hệ Ex-lube được khởi động để đảm bảo rằng chất bôi trơn được phun thích hợp khi thiết bị tạo viên nén đang vận hành.

Các thông số tạo viên nén, như độ sâu lắp (mm), vị trí nén trước (mm hoặc kN) và vị trí nén chính (mm hoặc kN) được điều chỉnh khi nén để sản xuất viên nén 4mg đáp ứng tiêu chuẩn được liệt kê ở dưới đây:

Các thông số tạo viên nén

Thông số	Đối tượng	Khoảng
Khối lượng (mg)	100	95-105
Độ dày (mm)	2,4	2,0-2,8
Độ cứng (N)	28	8-48
Độ bờ	NMT 0,6%	1,0%
Khối lượng 10 viên nén (g)	1,0g	0,96-1,04

Sau khi cài đặt thành công, quy trình nén được vận hành theo kiểu tự động cho đến khi hoàn tất. Trong quá trình vận hành, viên nén được lấy mẫu một cách định kỳ để đảm bảo rằng viên nén được sản xuất đáp ứng được các tiêu chuẩn được nêu trên đây.

Viên nén được thử nghiệm trong thử nghiệm phân rã USP <701> và phân rã trong khoảng 60 giây hoặc ngắn hơn.

Ví dụ 2

Chế phẩm lỏng được điều chế bằng cách trộn 89,8% của rượu etylic 95%, etylxenluloza với lượng chiếm 5% trọng lượng, axit oleic với lượng chiếm 0,2% trọng lượng và fluticason propionat với lượng chiếm 5%. Khi vỗ nhẹ lên lát mỏng bề mặt niêm mạc được tạo ra mà kết dính dễ dàng với da hoặc các mô niêm mạc.

Gel trên cơ sở rượu etyl được điều chế bằng cách trộn các thành phần sau: rượu etylic nồng độ 95% với lượng chiếm 67% trọng lượng; etylxenluloza với lượng chiếm 8% trọng lượng; hydroxypropylxenluloza với lượng chiếm 2% trọng lượng; axit

polyacrylic với lượng chiếm 2% trọng lượng; mentol với lượng chiếm 14% trọng lượng; nước USP với lượng chiếm 5% trọng lượng; và fluticason propionat với lượng chiếm 2% trọng lượng. Gel tron, hơi đục và dính nhớt được tạo thành.

Lát mỏng, thu được từ việc sử dụng gel này trên bề mặt niêm mạc bám dính vào bề mặt và cần phải cố gắng cơ học để loại bỏ nó.

Nên hiểu rằng mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả ở đây chỉ nhằm mục đích minh họa, các cải biến khác nhau có thể được thực hiện miễn là không nằm ngoài phạm vi theo sáng chế. Do đó, sáng chế chỉ bị giới hạn trong phần yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm rắn phân rã trong miệng chứa corticosteroid có thể cấp tại chỗ với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 20mg và ít nhất một chất phân rã, trong đó dược phẩm này không có hoạt tính glucocorticoid hoặc corticoid khoáng toàn thân đáng kể sau khi cấp qua đường miệng, trong đó dược phẩm rắn này phân rã trong thời gian 60 giây khi được thử nghiệm bằng cách sử dụng thử nghiệm phân rã USP <701> và trong đó khi cấp corticoid được đóng lại khu trú trong đường tiêu hóa trên.
2. Dược phẩm rắn theo điểm 1, trong đó dược phẩm rắn này phân rã trong thời gian 30 giây.
3. Dược phẩm rắn theo điểm 1, trong đó corticosteroid được chọn từ nhóm bao gồm budesonit, fluticason, flunisolit, ciclesonit, mometason, beclometason và muối, solvat và este của chúng.
4. Dược phẩm rắn theo điểm 1, trong đó dược phẩm rắn này còn chứa chất bám dính.
5. Dược phẩm rắn theo điểm 4, trong đó chất bám dính được chọn từ nhóm bao gồm phức chất sucroza nhôm sulfat, chitosan và dẫn xuất của chúng, polyvinylpyrrolidon, methylxenluloza, natri carboxymethylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, polyacrylat được tạo liên kết ngang hoặc không được tạo liên kết ngang, polyacrylat được tạo liên kết ngang, polyacrylat được tạo liên kết ngang hoặc không được tạo liên kết ngang có tính axit, copolyme hoặc homopolyme của axit polyacrylic, copolyme của aminoalkyl metacrylat, copolyme của axit metacrylic/metylmetacrylat, copolyme của alkylacrylat/alkylmetacrylat, copolyme của amonimetacrylat, copolyme hoặc homopolyme của carbome, gồm polysacarit ưa nước, maltodextrin, gel của gồm alignat được tạo liên kết ngang, polyme vinyl được polycacboxyl hóa, pectin, gồm xanthan, axit alginic, axit alginic cải biến và tổ hợp của chúng.
6. Dược phẩm rắn theo điểm 1, trong đó ít nhất một chất phân rã được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri tinh bột glycolat, carboxymetyl xenluloza được tạo liên kết ngang, hydroxylpropylxenluloza được thể thấp và tổ hợp của chúng.
7. Dược phẩm rắn theo điểm 1, trong đó dược phẩm rắn này còn chứa tá dược được chọn từ nhóm bao gồm manitol, xylitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactoza, sucroza, maltoza, xyclodextrin và tổ hợp của chúng.

8. Dược phẩm rắn theo điểm 1, trong đó dược phẩm rắn này hầu như không chứa chất bôi trơn.
9. Dược phẩm rắn theo điểm 1, trong đó dược phẩm rắn này còn chứa ít nhất một chất diệt nấm.
10. Dược phẩm rắn theo điểm 9, trong đó chất diệt nấm được chọn từ nhóm bao gồm chất diệt nấm ức chế nguyên phân, chất diệt nấm tương tự pyrimidin, chất diệt nấm polyen, chất diệt nấm benzimidazol, chất diệt nấm imidazol, chất diệt nấm polyen, chất diệt nấm triazol, chất diệt nấm thiazol, chất diệt nấm alylamin, chất diệt nấm echinocandin và chất diệt nấm chưa được phân loại.
11. Dược phẩm rắn theo điểm 10, trong đó chất diệt nấm được chọn từ nhóm bao gồm anidulafungin, caspofungin, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, micafungin, nystatin, posaconazol và voriconazol.
12. Dược phẩm rắn theo điểm 1, trong đó dược phẩm rắn này còn chứa ít nhất một chất kháng virus.
13. Dược phẩm rắn theo điểm 12, trong đó chất kháng virus được chọn từ nhóm bao gồm interferon, chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleosit và nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược phi nucleosit, chất ức chế proteaza, chất ức chế integrase, chất ức chế dung hợp, chất ức chế quá trình trưởng thành, chất tương tự purin, chất tương tự pyrimidin và thuốc kháng virus chưa được phân loại.
14. Dược phẩm rắn theo điểm 12, trong đó chất kháng virus được chọn từ nhóm bao gồm aciclovir, brivudin, docosanol, famciclovir, ganciclovir, idoxuridin, penciclovir, trifluridin, tromantadin, valaciclovir và valganciclovir.
15. Dược phẩm rắn theo điểm 1, trong đó dược phẩm này có dạng viên nén phân rã trong miệng (orally disintegrating tablet-ODT).
16. Dược phẩm rắn theo điểm 15, trong đó viên nén phân rã trong miệng bao gồm các hạt thuốc và hạt phân tán nhanh, trong đó các hạt thuốc chứa corticosteroid và các hạt phân tán nhanh chứa chất phân rã và rượu đường và/hoặc sacarit.
17. Dược phẩm rắn theo điểm 16, trong đó hạt thuốc có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 400 μ m, hạt phân tán nhanh có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 300 μ m và chất

phân rã và rượu đường và/hoặc sacarit có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 30 μ m.

18. Dược phẩm rắn theo điểm 16, trong đó các hạt thuốc có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 4 μ m, các hạt phân tán nhanh có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 300 μ m.

19. Dược phẩm rắn theo điểm 16, trong đó corticosteroid nằm trên bề mặt tá dược, hạt phân tán nhanh có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 300 μ m.

20. Dược phẩm rắn theo điểm 4, trong đó chất bám dính và corticosteroid được kết hợp một cách chặt chẽ.

21. Dược phẩm rắn theo điểm 20, trong đó corticosteroid được bọc hoặc được bao nang bằng chất bám dính.

22. Dược phẩm rắn theo điểm 20, trong đó corticosteroid nằm trên bề mặt chất bám dính.

23. Dược phẩm rắn theo điểm 16, trong đó viên nén phân rã trong miệng bao gồm chất nền được làm đông khô, trong đó chất nền được làm đông khô bao gồm corticosteroid kết hợp với ít nhất một tá dược.

24. Dược phẩm rắn theo điểm 23, trong đó tá dược được chọn từ nhóm bao gồm manitol, xylitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactoza, sucroza, maltoza và tổ hợp của chúng.

25. Dược phẩm rắn theo điểm 23, trong đó viên nén phân rã trong miệng có dạng màng hoặc lát mỏng.

26. Dược phẩm rắn theo điểm 16, trong đó viên nén phân rã trong miệng có dạng màng hoặc lát mỏng.

27. Viên nén phân rã trong miệng chứa corticosteroid với lượng nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 20mg, corticosteroid này được chọn từ nhóm bao gồm fluticason, budesonit, mometason và muối, solvat và este của chúng và ít nhất một chất phân rã, trong đó viên nén phân rã trong miệng phân rã trong thời gian 60 giây khi được thử nghiệm bằng cách sử dụng thử nghiệm phân rã USP <701>.

28. Viên nén phân rã trong miệng theo điểm 27, trong đó viên nén phân rã trong miệng này còn chứa fluticason với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 10mg.

29. Dược phẩm rắn theo điểm 16, trong đó viên nén phân rã trong miệng còn chứa rượu đường, chất phân rã và xenluloza vi tinh thể, trong đó hạt thuốc bao gồm fluticason, và

hạt phân tán nhanh chứa chất phân rã và rượu đường hoặc sacarit hoặc hỗn hợp của chúng.

30. Viên nén phân rã trong miệng theo điểm 27, trong đó viên nén phân rã trong miệng này chứa fluticason với lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 20mg.

31. Dược phẩm rắn theo điểm 1 chứa fluticason với lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 20mg.

32. Dược phẩm rắn theo điểm 1 chứa fluticason với lượng nằm trong khoảng từ 2mg đến 10mg.