



(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)



1-0024216

(51)⁷ A61K 31/7048; A61K 9/10; A61P 9/14; (13) B
A61K 47/36

(21) 1-2013-03988

(22) 18/12/2013

(30) 12/03579 21/12/2012 FR

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/06/2014 315A

(73) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, France

(72) Stéphanie MARSAS (FR); Jean-Manuel PEAN (FR).

(74) Công ty TNHH Lê & Lê (LE & LE)

(54) DƯỢC PHẨM Ở DẠNG HUYỀN PHÙ DÙNG QUA ĐƯỜNG UỐNG CHỨA
FLAVONOIT VÀ GÔM XANTHAN

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm ở dạng huyền phù dùng qua đường uống chứa diosmin và gôm xanthan. Dược phẩm theo sáng chế dùng để điều trị bệnh suy tĩnh mạch.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến huyền phù liều cao dùng qua đường uống chứa diosmin, và tùy chọn các hợp chất flavonoid, và tá dược gồm xanthan, cũng như đề cập đến huyền phù này để dùng trong điều trị bệnh suy tĩnh mạch.

Tốt hơn, sáng chế đề cập đến huyền phù liều cao chứa flavonoid và gồm xanthan dùng qua đường uống, cũng như đề cập đến huyền phù này để dùng trong điều trị bệnh suy tĩnh mạch.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Flavonoid thu được từ chiết xuất từ các cây họ cam. Flavonoid được tinh chế và micron hóa sử dụng trong sáng chế chứa đồng thời từ 87% đến 93% diosmin và các flavonoid khác. Các flavonoid khác này, có lượng khoảng 10%, chứa từ 2,5% đến 5,0% hesperidin, từ 0,9% đến 2,8% isorhoifolin, từ 0,9% đến 2,8% linarin và nhỏ hơn 1% diosmetin. Kích thước hạt của flavonoid được micron hóa phải nhỏ hơn 5µm, tốt hơn nếu nhỏ hơn 4µm, 3µm, 2µm và tốt hơn nữa là nhỏ hơn 1,6µm.

Flavonoid theo sáng chế được dùng theo liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 1000mg đến 3000mg để điều trị các biểu hiện của bệnh suy tĩnh mạch mạn tính chi dưới. Do mức độ chuyển hóa cao của flavonoid trong đường tiêu hóa, cần một liều cao của thành phần hoạt chất này cho mỗi lần dùng. Ngoài ra, việc điều trị dựa trên flavonoid là quá trình điều trị kéo dài mà cần có phương thức dùng thuốc đơn giản để khuyến khích sự tuân thủ của bệnh nhân với quá trình điều trị. Do đó, cần ưu tiên phát triển các thành phẩm dễ dùng với người cao tuổi, và không cần bổ sung nước khi bệnh nhân không dùng thuốc ở nhà.

Sử dụng flavonoid chiết xuất từ họ cam trong điều trị theo sáng chế đã được mô tả trong bản mô tả sáng chế châu Âu số EP 0 711 560. Bản mô tả sáng chế này mô tả được phẩm hạt sủi bọt liều cao chứa 1000mg flavonoid. Tuy nhiên, những hạt sủi bọt đó cần được phân tán trong nước trước khi uống.

Dung dịch uống được chứa flavonoid và gôm xanthan đã được mô tả trong bản mô tả sáng chế Mỹ số US 5,240,732. Bản mô tả sáng chế đó bộc lộ dung dịch mà trong đó flavonoid được hòa tan trong ancol, khác với sáng chế này đề cập đến huyền phù trong nước mà trong đó flavonoid được phân tán đồng đều.

Huyền phù uống được chứa polyphenol và chất ổn định phân tán đã được mô tả trong đơn sáng chế Mỹ số US 2012/0070475. Huyền phù theo đơn Mỹ số US 2012/0070475 bao gồm liều thấp của quercetin và sử dụng gôm gellan làm chất ổn định phân tán.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đối tượng của sáng chế là dược phẩm ở dạng huyền phù liều cao dùng qua đường uống chứa thành phần hoạt chất diosmin, và tùy chọn các hợp chất flavonoid, và tá dược gôm xanthan.

Tốt hơn, đối tượng của sáng chế là dược phẩm ở dạng huyền phù liều cao dùng qua đường uống chứa thành phần hoạt chất flavonoid và tá dược gôm xanthan.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm ở dạng huyền phù liều cao dùng qua đường uống chứa thành phần hoạt chất flavonoid và tá dược gôm xanthan.

Phần trăm flavonoid trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 7% đến 20% khối lượng/khối lượng.

Lượng flavonoid trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 1000mg đến 3000mg, ví dụ 2000mg, 1500mg và 2500mg.

Huyền phù dùng qua đường uống có liều cao của thành phần hoạt chất theo sáng chế phải có độ nhớt thích hợp để một mặt cho phép huyền phù lưu thông trong các máy sản xuất, và chảy ra khỏi túi khi dùng và, mặt khác, để ngăn cản flavonoid lắng đọng trong túi và giữ được sự ổn định theo thời gian.

Để thỏa mãn tất cả những tính chất chức năng đó, huyền phù dùng qua đường uống phải thỏa mãn những tính chất lưu biến cụ thể.

Độ nhớt của huyền phù phải không phụ thuộc vào thời gian chịu tác động của các lực cắt. Huyền phù cần lấy lại độ nhớt ban đầu sau khi tác dụng một áp lực, bất kể thời gian tác dụng. Do đó, độ nhớt của huyền phù phải thuận nghịch trong khoảng lực cắt từ 0,01 đến 1000s⁻¹. Tính chất lưu biến này, tức là tính chất mà huyền phù hoàn toàn lấy lại độ nhớt của nó khi ở trạng thái nghỉ, là cần thiết trong các bước bơm và đóng gói, qua vận chuyển và bảo quản, và cho đến huyền phù dùng qua đường uống trong túi được sử dụng bởi người tiêu dùng cuối cùng.

Ngoài ra độ nhớt của huyền phù cần phải không phụ thuộc vào nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 60°C, khoảng nhiệt độ đặc biệt ở cuối giai đoạn sản xuất và trong các bước vận chuyển, chế biến và đóng gói của sản phẩm cuối cùng.

Các phép đo độ nhớt được tiến hành sử dụng lưu biến kế Anton Paar hoặc lưu biến kế Brookfield. Kết quả thu được với hai loại lưu biến kế là hoàn toàn có thể so sánh được.

Tính chất lưu biến và độ ổn định cần thiết của huyền phù dùng qua đường uống theo sáng chế thu được bằng cách đông đặc được phẩm. Việc đông đặc được phẩm thu được bằng cách sử dụng chất tạo đặc.

Chất tạo đặc theo sáng chế là gồm xanthan. Gôm xanthan là một polysaccharit anion cao phân tử chứa chủ yếu hexoza D-glucosa và D-manoza. Trong dung dịch, các phân tử của gôm xanthan liên kết với nhau để tạo thành một mạng lưới các phân tử hỗn độn.

Nồng độ của gôm xanthan trong dược phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,45% đến 0,55% khối lượng/thể tích. Nồng độ của gôm xanthan có thể là 0,50% khối lượng/thể tích, 0,47% khối lượng/thể tích, 0,53% khối lượng/thể tích.

Lượng gôm xanthan trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 0,30% khối lượng/khối lượng đến 0,60% khối lượng/khối lượng.

Dược phẩm ở dạng huyền phù dùng qua đường uống có hàm lượng flavonoid cao theo sáng chế không chứa chất hoạt động bề mặt. Chất hoạt động bề mặt thường được sử dụng trong huyền phù dùng qua đường uống để cải thiện độ phân tán và tính thấm ẩm của các hạt trong huyền phù.

Bên cạnh flavonoid và gôm xanthan, dược phẩm theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều tá dược được dùng chẳng hạn chất bảo quản, chất tạo hương, chất tạo ngọt hoặc chất điều chỉnh độ pH.

Bằng cách đưa ví dụ có thể kể đến các tá dược sau:

chất bảo quản: natri benzoat, benzalkoni clorua, metyl parahydroxybenzoat, propyl parahydroxybenzoat;

chất tạo hương: hương cam, hương chanh, hương caramen mềm, hương vani/chanh;

chất tạo ngọt: maltitol, sorbitol, aspartam, xylitol, kali axesulfam, natri sacarin;

chất điều chỉnh độ pH: axit xitric, axit ascorbic, axit tartric.

Dược phẩm theo sáng chế ở dạng huyền phù uống được trong túi. Tốt hơn là túi hoặc gói nhỏ có thể tích đơn vị là 10ml chứa liều hàng ngày của flavonoid. Để bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt hơn, thể tích đơn vị không nên quá lớn, ví dụ 10ml, 12ml, 15ml, 17ml hoặc, nhiều nhất là 20ml.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm này để dùng trong điều trị bệnh tĩnh mạch, cụ thể hơn là bệnh suy tĩnh mạch. Dược phẩm được sử dụng như là thuốc trợ tĩnh mạch và thuốc bảo vệ mạch máu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây mô tả sáng chế mà không giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1: Dược phẩm cho một túi chứa huyền phù của 1g flavonoid

Natri benzoat	0,015g/10ml
Axit xitric	0,0125g/10ml
Hương cam	0,015g/10ml
Maltitol	1,8g/10ml
Flavonoid	1,0g/10ml
Gôm xanthan	0,05g/10ml
Nước tinh khiết	vừa đủ 10ml

Bào chế huyền phù của Ví dụ 1:

Cho khoảng 100.000 túi:

Pha trộn cẩn thận 700 lít nước tinh khiết và 1,5kg natri benzoat ở nhiệt độ 20°C cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Thêm 1,25kg axit xitric và 1,5kg hương cam vào dung dịch. Thêm 180kg bột maltitol vào dung dịch và pha trộn cẩn thận. Thêm rất chậm 100kg flavonoit vào hỗn hợp cho đến khi tạo thành một huyền phù đồng nhất. Thêm trực tiếp rất chậm 5kg gôm xanthan vào huyền phù. Thêm vừa đủ nước tinh khiết để thu được thể tích cuối cùng là 1100 lít.

Ví dụ 2: Độ ổn định của huyền phù dùng qua đường uống của Ví dụ 1 (Mê LP02)

Độ ổn định của dược phẩm của Ví dụ 1 theo sáng chế trong túi được kiểm tra trong những điều kiện nhiệt độ và độ ẩm khác nhau.

Các túi bao gồm một hỗn hợp đa lớp (polyetylen PET12/nhôm AL12 /hỗn hợp polyetylen ép đùn PE50).

T	Túi			
	Tỉ trọng (Dược điển châu Âu)			
	25°C / 60% độ ẩm tương đối	30°C / 65% độ ẩm tương đối	30°C / 75% độ ẩm tương đối	40°C / 75% độ ẩm tương đối
T0	1,11			
T0 + 1 tháng	1,10	1,10	1,10	1,10
T0 + 3 tháng	1,10	1,10	1,10	1,10

Bảng trên đề cập đến tỉ trọng của huyền phù trong túi qua thời gian chỉ ra rằng tỉ trọng hoàn toàn ổn định ngay cả trong điều kiện nhiệt độ và độ ẩm cao (40°C/ độ ẩm tương đối 75%). Độ ổn định của tỉ trọng chứng minh rằng huyền phù không phân chia theo thời gian trong điều kiện nhiệt độ và độ ẩm cao.

T	Túi			
	Kích thước hạt của flavonoit			
	25°C / độ ẩm tương đối 60%	30°C / độ ẩm tương đối 65%	30°C / độ ẩm tương đối 75%	40°C / độ ẩm tương đối 75%
T0	d10	0,658		
	d50	2,581		
	d90	6,642		

T0 + 1 tháng	d10 0,723 d50 2,679 d90 6,969	d10 0,741 d50 2,692 d90 6,675	d10 0,739 d50 2,694 d90 6,698	d10 0,760 d50 2,726 d90 6,685
T0 + 3 tháng	d10 0,726 d50 2,663 d90 6,670	d10 0,746 d50 2,779 d90 6,862	d10 0,751 d50 2,708 d90 6,690	d10 0,798 d50 2,818 d90 6,739

Sự phân bố kích thước hạt của flavonoit được biểu diễn theo đường kính d10, d50 và d90 trong đó

d10 = d(v,0,1) tương ứng với giá trị ở 10% trên đường cong tích lũy của sự phân bố kích thước hạt theo thể tích;

d50 = d(v,0,5) tương ứng với giá trị ở 50% trên đường cong tích lũy của sự phân bố kích thước hạt theo thể tích;

d90 = d(v,0,9) tương ứng với giá trị ở 90% trên đường cong tích lũy của sự phân bố kích thước hạt theo thể tích.

Bảng trên chỉ ra rằng kích thước của các hạt trong flavonoit theo sáng chế không tăng theo thời gian trong điều kiện nhiệt độ và độ ẩm cao. Các hạt của flavonoit được micron hóa không kết tụ hay đóng cặn trong huyền phù dùng qua đường uống theo sáng chế.

	Túi			
T	Độ nhớt theo cP			
	25°C / độ ẩm tương đối 60%	30°C / độ ẩm tương đối 65%	30°C / độ ẩm tương đối 75%	40°C / độ ẩm tương đối 75%
T0	321			
T0 + 1 tháng	293	298	294	296
T0 + 3 tháng	293	293	294	298

Bảng trên đề cập đến độ nhớt của huyền phù trong túi chỉ ra rằng độ nhớt rất ổn định theo thời gian trong những điều kiện nhiệt độ và độ ẩm cao.

Cuối cùng, đánh giá trực quan huyền phù trong những điều kiện nhiệt độ và độ ẩm khác nhau sau 1 tháng và 3 tháng kiểm tra không thấy xuất hiện vón cục và bong bóng khí trong túi.

Ví dụ 3: Độ đồng nhất của hàm lượng được phẩm theo Ví dụ 1

Thí nghiệm được thực hiện trên 10 túi. Hàm lượng của mỗi túi được kiểm tra; dung dịch diosmin chuẩn được dùng làm đối chứng.

Hàm lượng trung bình X_m được biểu diễn như sau:

$$X_m = (\sum X_i)/10$$

Giá trị nghiệm thu (acceptance value - AV), biểu diễn theo phần trăm của giá trị lý thuyết, được đưa ra bởi công thức sau:

$$AV = (M - X_m) + k \times s$$

trong đó:

X_m là hàm lượng trung bình được biểu diễn theo phần trăm của giá trị lý thuyết;

M là giá trị tham khảo được biểu diễn theo phần trăm của giá trị lý thuyết: $M=98,5$ nếu $X_m < 98,5$; $M=X_m$ nếu $98,5 \leq X_m \leq 101,5$; $M=101,5$ nếu $X_m > 101,5$;

k là hằng số chấp nhận được ($k = 2,4$ cho 10 túi);

s là độ lệch chuẩn của các hàm lượng X_i .

Các thông số độ đồng nhất hàm lượng (diosmin)	Mẻ LP02 1000 lít (túi) theo Ví dụ 1	
	Bắt đầu làm đầy túi	Kết thúc làm đầy túi
Hàm lượng trung bình	100,5	102,1
Độ lệch chuẩn	0,9	0,7
Giá trị nghiệm thu (AV)	2,2	2,3

Theo Dược điển châu Âu, Mục 2.9.40, giá trị nghiệm thu nhỏ hơn 15 có nghĩa là tuân theo độ đồng nhất hàm lượng (mức L1).

Do đó, bảng trên đã chỉ ra rằng độ đồng nhất về hàm lượng diosmin trong thành phẩm theo sáng chế thỏa mãn các yêu cầu quy định.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm ở dạng huyền phù dùng qua đường uống để điều trị bệnh suy tĩnh mạch chứa thành phần hoạt chất là phân đoạn flavonoid được tinh chế và phân đoạn flavonoid được micron hóa chứa từ 87% đến 93% diosmin, từ 2,5% đến 5,0% hesperidin, từ 0,9% đến 2,8% isorhoifolin, từ 0,9% đến 2,8% linarin, ít hơn 1% diosmetin và tá dược gồm xanthan.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lượng phân đoạn flavonoid nằm trong khoảng từ 7% đến 20% khối lượng/khối lượng.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó nồng độ của gồm xanthan là 0,5% khối lượng/thể tích.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lượng gồm xanthan nằm trong khoảng từ 0,30% đến 0,60% khối lượng/khối lượng.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa thêm một hoặc nhiều tá dược được dụng được chọn từ chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất bảo quản và chất điều chỉnh độ pH.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này ở dạng huyền phù uống được trong túi.