



(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)



1-0024239

(51)⁷ A61K 9/16; A61P 3/10

(13) B

(21) 1-2011-01837

(22) 10/12/2009

(86) PCT/KR2009/007383 10/12/2009

(87) WO2010/071321 24/06/2010

(30) 10-2008-0127289 15/12/2008 KR

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/11/2011 284A

(73) CJ HEALTHCARE CORPORATION (KR)

CJ Cheiljedang Center, 330, Dongho-ro, Jung-gu, Seoul, Republic of Korea

(72) CHO, Il Hwan (KR); HONG, Il Ki (KR); AN, Tae Kun (KR); LEE, Yong Taek

(KR); JEONG, Seon Oh (KR); YOON, Myeong Sik (KR); KWON, Oh Eok (KR);

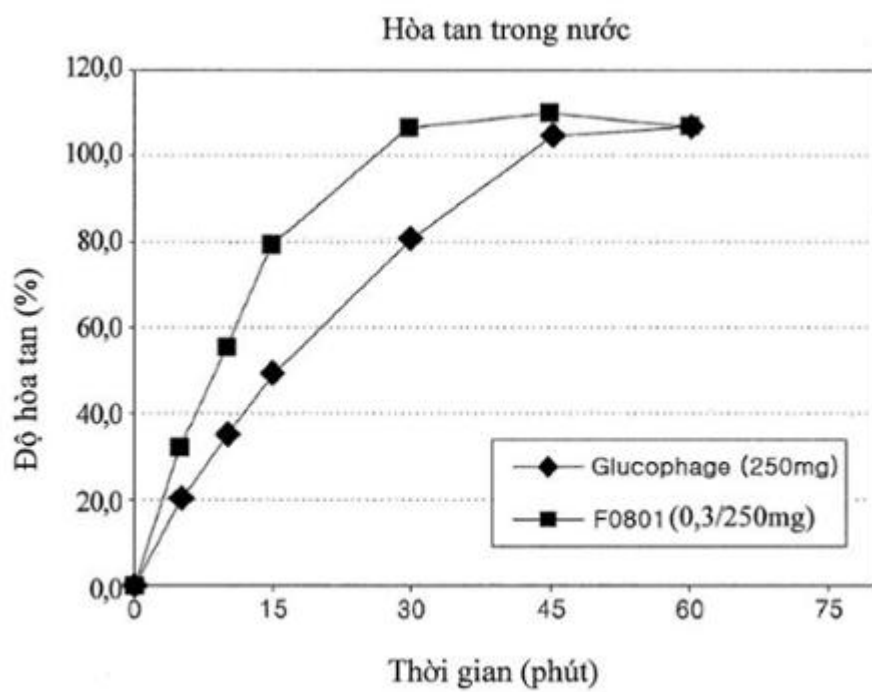
LEE, Si Beum (KR); OH, Da Won (KR); CHOI, Nak Hyun (KR); LEE, Hee Jeong

(KR); NOH, Hyun Jung (KR).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẾ PHẨM DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA METFORMIN VÀ CHẤT ỨC
CHẾ ALPHA-GLYCOSIDAZA

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hạt ẩm thứ cấp được tạo ra bằng cách phủ hạt ẩm sơ cấp bằng dung dịch nước hỗn hợp chứa chất ức chế α -glycosidaza và hydroxypropyl xenluloza, trong đó hạt ẩm sơ cấp được tạo ra bằng cách kết hợp bột hỗn hợp gồm metformin và hydroxypropyl xenluloza với dung dịch nước chứa hydroxypropyl xenluloza làm dung dịch kết dính. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng, bao gồm các bước: bơm bột hỗn hợp gồm metformin và hydroxypropyl xenluloza vào máy tạo hạt tầng sôi, và phun dung dịch nước chứa hydroxypropyl xenluloza lên trên bột hỗn hợp để tạo ra hạt ẩm sơ cấp; và phun dung dịch nước hỗn hợp chứa chất ức chế α -glycosidaza và hydroxypropyl xenluloza lên trên hạt ẩm sơ cấp trong máy tạo hạt tầng sôi để tạo ra hạt ẩm thứ cấp.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng chứa metformin và vogliboza, trong đó chế phẩm dùng qua đường miệng này hữu ích để điều trị bệnh đái tháo đường typ II, và đến phương pháp bào chế chế phẩm này. Đặc biệt hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua đường miệng có thể cải thiện khả năng thích ứng của bệnh nhân với việc uống thuốc do nó có thể được uống một cách dễ dàng cũng như có tác dụng tương đương hoặc lớn hơn trường hợp mà dùng đồng thời metformin và vogliboza dưới dạng chế phẩm riêng biệt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh đái tháo đường typ II là bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin, là một trong những bệnh chuyển hóa phổ biến nhất và tỷ lệ hiện hành của nó khoảng 5% trên toàn cầu. Hơn nữa, người ta dự tính rằng tỷ lệ hiện hành của bệnh đái tháo đường typ II trong trình trạng gia tăng liên tục tới 7% trong năm 2010 tới và tổng số lượng bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường sẽ tăng lên khoảng hai lần trong vòng 10 năm tới.

Sinh lý bệnh học của bệnh đái tháo đường typ II được đặc trưng bởi sự rối loạn chức năng tiết insulin và sự kháng insulin. Sự kháng insulin có thể gây ra sự tăng tiết insulin từ tế bào beta trong tuyến tụy, do đó gây ra sự tăng insulin huyết. Sự tăng insulin huyết đã xuất hiện trước khi chẩn đoán bệnh đái tháo đường và sau đó tác động như yếu tố nguy cơ độc lập đối cho nhiều bệnh khác. Trong quá trình này, chức năng của tế bào beta cuối cùng bị làm suy yếu, do đó gây ra sự thiếu hụt insulin. Kết quả là, bệnh đái tháo đường được đặc trưng bởi sự dung nạp glucoza sau khi ăn tối bị suy yếu và sẽ xảy ra sự tăng đường huyết trong bụng rỗng. Khi bệnh đái tháo đường tiếp diễn trong thời gian dài, cuối cùng sẽ xảy ra nhiều biến chứng mãn tính, chẳng hạn như, biến chứng vi mạch, ví dụ, sự thoái hóa võng mạc, bệnh thần kinh, và bệnh tim, hoặc các biến chứng động mạch lớn, ví dụ, mạch tim, mạch não, hoặc các động mạch

ngoại biên. Các biến chứng mãn tính hủy hoại chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và sau đó phần lớn làm tăng tỷ lệ tử vong. Do đó, việc quản lý bệnh đái tháo đường là để ngăn ngừa các biến chứng mãn tính, tức là, làm chậm sự bùng phát và tiến triển của các biến chứng mãn tính.

Những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường có khả năng trải qua những biến chứng mãn tính do bệnh đái tháo đường sẽ được tham gia vào quá trình điều trị bệnh đái tháo đường để duy trì hemoglobin được glycosyl hóa (HbA1c) đến mức bình thường hoặc gần như bình thường sao cho chúng có sự điều hòa chuyển hóa tốt. Các kết quả từ thử nghiệm về kiểm soát và biến chứng bệnh đái tháo đường và nghiên cứu triển vọng bệnh đái tháo đường ở Anh Quốc (United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS) cho thấy rõ ràng rằng sự điều hòa nghiêm ngặt của glucoza máu có thể làm giảm nguy cơ của các biến chứng mãn tính do bệnh đái tháo đường. Tuy nhiên, trong thực tiễn lâm sàng, nhiều bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ II không kiểm soát được các mức glucoza máu thấp hơn mức đích được đề xuất bởi Hiệp hội đái tháo đường Mỹ. Hơn nữa, kết quả phân tích của UKPDS cho thấy rằng tỷ lệ thất bại của trị liệu đơn bằng các chất làm giảm glucoza máu dùng qua đường miệng tăng theo thời gian, vì vậy cần thiết phải điều trị kết hợp với các chất khác nhằm để kiểm soát glucoza máu hiệu quả hơn.

Trong trị liệu kết hợp, thậm chí việc lựa chọn thuốc thích hợp có thể khác nhau trong trình trạng bệnh của cá nhân tương ứng, được ưu tiên hơn là kết hợp các thuốc có cơ chế khác nhau có xem xét các tác dụng bổ sung. Về khía cạnh này, có thể nói rằng sự kết hợp của chất ức chế α -glycosidaza và metformin là trị liệu kết hợp lý tưởng bởi vì sự kết hợp này có thể kiểm soát sự kháng insulin và sự gia tăng glucoza máu sau khi ăn tối, đây là hai cơ chế bệnh lý xảy ra đồng thời của bệnh đái tháo đường typ II. Trên thực tế, đã chứng minh được rằng trị liệu kết hợp của chất ức chế α -glycosidaza và metformin có hiệu quả trong việc kiểm soát glucoza máu so với mỗi trị liệu đơn theo nhiều thử nghiệm lâm sàng (Clinical therapeutics vol.25 No.12 2003, Diabetes Care vol.24 No.6 June 2001).

Tuy nhiên, trong thực tiễn lâm sàng, trị liệu kết hợp của ít nhất hai chất hạ

glucoza máu dùng qua đường miệng là khó khăn cho bệnh nhân để tiếp tục điều trị trong thời gian dài. Cuối cùng, sự tuân thủ y học thấp là một trong những yếu tố quan trọng làm thất bại trong việc kiểm soát glucoza máu ở một số lượng đáng kể bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ II cần trị liệu kết hợp của các chất hạ glucoza máu.

Do đó, phức hợp được bào chế dưới dạng một chế phẩm với hai loại chất hạ glucoza máu dùng qua đường miệng là thuận tiện cho việc uống, chế phẩm này có thể cải thiện sự tuân thủ thuốc của bệnh nhân và có thể là lựa chọn để kiểm soát glucoza máu một cách hữu hiệu trong thời gian dài. Theo nghiên cứu để so sánh sự tuân thủ của bệnh nhân với cách dùng trong trị liệu kết hợp của chất hạ glucoza máu dùng qua đường miệng, đã chứng minh rằng sự tuân thủ của nhóm đối tượng mà được uống một cách riêng biệt là chỉ 54%, trong khi đó sự tuân thủ của nhóm đối tượng mà được uống phức hợp là 77%, vì vậy lợi thế của phức hợp này có thể tạo ra lợi ích thực tiễn cho một số lượng đáng kể bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ II mà cần trị liệu kết hợp trong thời gian dài so với khả năng đơn.

Metformin là thuốc biguanit cho bệnh đái tháo đường được bán dưới nhãn hiệu đã đăng ký, glucophage, ở dạng hydroclorua. Metformin hydroclorua là thuốc có thể làm tăng độ nhạy của insulin bằng cách làm giảm sự tạo ra glucoza máu trong gan và làm tăng sự hấp thu ở cuối. Hơn nữa, nó là thuốc ưa nước có sinh khả dụng qua miệng là từ 50 đến 60% và cần được dùng lặp lại 500 mg trong ba lần một ngày nhằm để duy trì nồng độ huyết tương hữu hiệu do chu kỳ bán hủy sinh học khác nhau là từ 1,5 đến 4,5 giờ. Metformin hydroclorua về cơ bản gần như được hấp thu vào trong đường dạ dày-ruột và có sự thâm nhập nghèo nàn vào trong đường dạ dày-ruột phía dưới, như ruột non, ruột già, ruột kết, và tương tự. Do đó, chế phẩm chứa metformin không giải phóng metformin một cách nhanh chóng và sau đó chuyển xuống phần phía dưới của đường dạ dày-ruột theo thời gian, vì vậy sinh khả dụng của metformin sẽ bị giảm.

Hơn nữa, chất ức chế α -glycosidaza, như vogliboza, và các chất tương tự là thuốc dùng cho bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin và có tác dụng tăng đường huyết vượt trội bằng cách ức chế một cách đáng kể sự gia tăng nhanh chóng của glucoza máu một cách trực tiếp sau khi ăn tối bằng cách chặn sự chuyển hóa thành

glucoza thông qua sự ức chế α -glycosidaza mà có mặt trong tế bào của đường dạ dày-ruột bằng cách kết hợp khác nhau với sulfonylure thông thường. Ngoài ra, nó có thể làm tăng sự tuân thủ của bệnh nhân nhờ thể hiện tác dụng điều hòa glucoza máu vừa đủ mà không có sự giảm glucoza máu. Chất ức chế α -glycosidaza cũng cần chặn một cách trực tiếp sự gia tăng nồng độ glucoza máu đột ngột sau khi ăn tối, vì vậy nó cần được giải phóng một cách nhanh chóng từ chế phẩm và sau đó được hấp thu nhằm để tạo ra tác dụng vừa đủ.

Trong khi đó, với một lượng thuốc được dùng, metformin rất cao là 250-1000mg trên một lần và voglibose là chất ức chế α -glycosidaza rất thấp là 0,2 đến 0,3 mg trên một lần. Do đó, khi bào chế chế phẩm phức hợp gồm hai thuốc như được nói ở trên, độ đồng đều trộn và tính chất hòa tan giữa các thuốc là khó thể hiện do lượng voglibose thấp và điều kiện hấp thu của thuốc cần thiết có thể bị ảnh hưởng theo mỗi tính chất dược động học và dược lực học của thuốc.

Do đó, khi bào chế chế phẩm phức hợp chứa ít nhất hai thuốc hạ glucoza máu dùng qua đường miệng nhằm để làm tăng sự thích ứng uống thuốc của bệnh nhân trong khi kiểm soát một cách hiệu quả glucoza máu của bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường, cần phải phát triển chế phẩm mà có tác dụng tương đương hoặc lớn hơn trường hợp mà metformin và voglibose được dùng đồng thời dưới dạng thuốc riêng biệt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng chứa metformin và chất ức chế α -glycosidaza, trong đó chế phẩm dùng qua đường miệng này có độ đồng đều trộn và tính chất hòa tan giữa các thuốc và có tác dụng tương đương hoặc lớn hơn trường hợp mà mỗi thuốc được dùng đồng thời dưới dạng thuốc riêng biệt.

Hơn nữa, mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng chứa metformin và chất ức chế α -glycosidaza.

Để đạt được các mục đích trên, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hạt ẩm thứ cấp được tạo ra bằng cách phủ hạt ẩm sơ cấp bằng dung dịch

nước hỗn hợp chứa chất ức chế α -glycosidaza và hydroxypropyl xenluloza, trong đó hạt ẩm sơ cấp này được tạo ra bằng cách kết hợp bột hỗn hợp gồm metformin và hydroxypropyl xenluloza với dung dịch nước chứa hydroxypropyl xenluloza làm dung dịch kết dính.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế, bao gồm:

bơm bột hỗn hợp gồm metformin và hydroxypropyl xenluloza vào trong máy tạo hạt tầng sôi, và phun dung dịch nước chứa hydroxypropyl xenluloza lên trên bột hỗn hợp để tạo ra hạt ẩm sơ cấp; và

phun dung dịch nước hỗn hợp chứa chất ức chế α -glycosidaza và hydroxypropyl xenluloza lên trên hạt ẩm sơ cấp trong máy tạo hạt tầng sôi để tạo ra hạt ẩm thứ cấp.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là đồ thị trình bày kết quả của thử nghiệm độ hòa tan của viên nén theo một phương án của sáng chế trong nước theo thời gian bằng cách sử dụng glucophage làm đối chứng.

Fig. 2 là đồ thị trình bày kết quả của thử nghiệm độ hòa tan của viên nén theo một phương án của sáng chế trong dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,8 theo thời gian bằng cách sử dụng glucophage làm đối chứng.

Fig. 3 là đồ thị trình bày kết quả của thử nghiệm độ hòa tan của viên nén theo một phương án của sáng chế trong dung dịch đệm axetat có độ pH=4,0 theo thời gian bằng cách sử dụng glucophage làm đối chứng.

Fig. 4 là đồ thị trình bày kết quả của thử nghiệm độ hòa tan của viên nén theo một phương án của sáng chế trong dung dịch đệm có độ pH = 1,2 theo thời gian bằng cách sử dụng glucophage làm đối chứng.

Fig. 5 là đồ thị trình bày kết quả đo nồng độ trong huyết tương của metformin theo thời gian sau khi dùng qua miệng viên nén theo một phương án của sáng chế cho chó Béc-giê bằng cách sử dụng glucophage làm đối chứng.

Mô tả chi tiết các yếu tố chính

F0801: Viên nén được tạo ra từ ví dụ 7

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn.

Chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế là chế phẩm chứa metformin và chất ức chế α -glycosidaza, và là chế phẩm thể hiện độ đồng đều trộn và tính chất hòa tan giữa metformin và chất ức chế α -glycosidaza và cũng thể hiện kiểu hòa tan mà có tác dụng tương đương hoặc lớn hơn trường hợp mỗi thành phần hoạt tính được dùng một cách riêng biệt.

Chế phẩm theo sáng chế được đặc trưng bởi việc chứa hạt ẩm thứ cấp được tạo ra bằng cách phủ hạt ẩm sơ cấp bằng dung dịch nước hỗn hợp chứa chất ức chế α -glycosidaza và hydroxypropyl xenluloza, trong đó hạt ẩm sơ cấp này được tạo ra bằng cách kết hợp bột hỗn hợp gồm metformin và hydroxypropyl xenluloza với dung dịch nước chứa hydroxypropyl xenluloza làm dung dịch kết dính để có kiểu hòa tan như được nói ở trên. Chế phẩm này không có dạng mà metformin và chất ức chế α -glycosidaza được phân bố một cách đồng đều trong chế phẩm, nhưng có dạng mà chất ức chế α -glycosidaza được phân bố một cách đồng đều trong metformin, do metformin và hydroxypropyl xenluloza được trộn một cách đồng đều trong hạt ẩm sơ cấp và mỗi hạt được phủ bằng chất ức chế α -glycosidaza và hydroxypropyl xenluloza. Do đó, có thể kỳ vọng rằng giữa các chế phẩm có sự lệch nhỏ đối với độ trộn lẫn của các thành phần hoạt tính. Ngoài ra, chất ức chế α -glycosidaza sẽ được phủ lên bên ngoài của hạt do nó được dùng trước bữa ăn và sau đó sẽ cho thấy tác dụng tức thời do tính chất mà nó có, và hydroxypropyl xenluloza là polyme ưa nước được phân bố cùng với nó, vì vậy nó có thể được rải ra nhanh chóng và được giải phóng từ bên ngoài của hạt khi dùng, từ đó biểu hiện ít nhất là tác dụng khi dùng một mình chất ức chế α -glycosidaza trong chế phẩm phức hợp. Hạt ẩm sơ cấp chứa metformin cũng có thể được rải ra nhanh chóng và được giải hấp cùng với hydroxypropyl xenluloza sau khi lớp phủ chứa chất ức chế α -glycosidaza rải ra. Do đó, chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể giải phóng một cách nhanh chóng các thành phần một cách tương ứng và

sau đó có thể được hấp thu nhanh chóng trong máu so với mỗi chế phẩm đơn, metformin và chất ức chế α -glycosidaza, có mặt trên thị trường gần đây.

Để bào chế hạt ẩm sơ cấp và hạt ẩm thứ cấp cho chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế, phương pháp bào chế hạt thường được sử dụng trong lĩnh vực dược lý có thể được sử dụng. Ưu tiên là, hạt ẩm sơ cấp có thể được tạo ra bằng cách phun dung dịch nước hỗn hợp chứa hydroxypropyl xenluloza trong khi hóa lỏng bột hỗn hợp gồm metformin và hydroxypropyl xenluloza trong máy tạo hạt tầng sôi, và sau đó hạt ẩm thứ cấp có thể được tạo ra bằng cách phun dung dịch nước hỗn hợp chứa chất ức chế α -glycosidaza và hydroxypropyl xenluloza làm dung dịch kết dính lên trên hạt sơ cấp trong máy tạo hạt tầng sôi.

Đối với chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế, hạt ẩm sơ cấp có thể chứa hydroxypropyl xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 50 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng của metformin, và dung dịch nước hỗn hợp chứa chất ức chế α -glycosidaza và hydroxypropyl xenluloza có thể chứa hydroxypropyl xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 500 đến 5000 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng của α -glycosidaza. Lượng hydroxypropyl xenluloza tính theo thành phần hoạt tính có thể thay đổi theo kích cỡ và mật độ của hạt được yêu cầu, diện tích bề mặt riêng của hạt được yêu cầu, lượng thành phần hoạt tính, tốc độ hòa tan của thành phần hoạt tính được yêu cầu, và các yếu tố tương tự.

Chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể là hạt, hạt này là hạt thứ cấp như vậy, và có thể là loại được bào chế thêm, tức là, viên nang hoặc viên nén chứa hạt. Viên nang có thể được sản xuất bằng cách nạp một mình hạt thứ cấp hoặc nạp hạt thứ cấp cùng với tá dược, như tinh bột, lactoza, xenluloza, và các tá dược tương tự trong nang theo phương pháp bào chế viên nang thường được sử dụng trong lĩnh vực dược lý. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế ưu tiên là viên nén, và viên nén có thể được sản xuất bằng cách ép viên hạt thứ cấp cùng với chất làm trơn chảy. Chất làm trơn chảy có thể được chọn từ nhóm gồm có magie stearat, axit stearic, axit palmitic, bột talc, canxi stearat, sáp carnauba, và hỗn hợp của chúng.

Metformin được chứa đóng vai trò là thành phần hoạt tính trong chế phẩm dạng

liều dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể là metformin hoặc muối được dùng của metformin, và ưu tiên là metformin hydroclorua. Chất ức chế α -glycosidaza là một thành phần hoạt tính khác có thể là acarboza, miglitol hoặc vogliboza, nhưng không giới hạn ở đó, và ưu tiên là vogliboza.

Chế phẩm liều dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể chứa 250 đến 1000 mg metformin hydroclorua và 0,1 đến 0,4 mg vogliboza trên liều dùng, các lượng này có thể được tăng hoặc được giảm một cách thích hợp theo mật độ của thuốc cần sản xuất. Chế phẩm dùng qua đường miệng có thể được dùng trong bữa ăn tối hoặc sau bữa ăn tối đối với chức năng hiệu quả của mỗi thành phần.

Theo ví dụ thử nghiệm sau đây, có thể khẳng định rằng chế phẩm liều dùng qua đường miệng theo sáng chế giải phóng metformin nhanh chóng hơn trong môi trường có độ pH từ 1,2 đến 7 so với glucophage là chế phẩm metformin đơn thông thường, và giải phóng vogliboza tương đương hoặc nhanh hơn basen là chế phẩm vogliboza đơn. Ngoài ra, để thử nghiệm sinh khả dụng thông qua chó Béc-giê, có thể khẳng định rằng chế phẩm liều dùng qua đường miệng theo sáng chế có sinh khả dụng tương đương hoặc lớn hơn metformin khi so sánh với glucophage. Do đó, chế phẩm liều dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể là chế phẩm phức hợp để kiểm soát glucoza máu có khả năng cho thấy tác dụng tương đương hoặc lớn hơn trường hợp mà mỗi thành phần hoạt tính được dùng đồng thời dưới dạng thuốc riêng biệt.

Trong khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế, bao gồm:

bom bột hỗn hợp gồm metformin và hydroxypropyl xenluloza vào trong máy tạo hạt tầng sôi, và phun dung dịch nước chứa hydroxypropyl xenluloza lên trên bột hỗn hợp để tạo ra hạt ẩm sơ cấp; và

phun dung dịch nước hỗn hợp chứa chất ức chế α -glycosidaza và hydroxypropyl xenluloza lên trên hạt ẩm sơ cấp trong máy tạo hạt tầng sôi để tạo ra hạt ẩm thứ cấp.

Việc bào chế hạt sử dụng máy tạo hạt tầng sôi mà được sử dụng để bào chế hạt ẩm sơ cấp và hạt ẩm thứ cấp có thể được thực hiện ở các điều kiện nhiệt độ từ 50 đến 70°C.

Sau khi bào chế hạt ẩm sơ cấp và hạt ẩm thứ cấp, ưu tiên là chúng được sàng, tương ứng để sử dụng hạt có kích cỡ từ 75 đến 500 μm cho bước tiếp theo.

Phương pháp bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng có thể gồm thêm bước bào chế viên nén bằng cách ép viên hạt ẩm thứ cấp được bào chế như đã nói ở trên cùng với chất làm trơn chảy để tạo ra viên nén.

Chất làm trơn chảy có thể được chọn từ nhóm gồm có magie stearat, axit stearic, axit palmitic, bột talc, canxi stearat, sáp carnauba, và hỗn hợp của chúng, nhưng không giới hạn ở đó.

Tác dụng

Sáng chế có thể đề xuất chế phẩm phức hợp để kiểm soát glucoza máu, trong đó chế phẩm phức hợp có độ đồng đều trộn và mức độ hòa tan giữa các chế phẩm, cũng như có thể thể hiện tác dụng tương đương hoặc lớn hơn trường hợp mà metformin và chất ức chế α -glycosidaza được dùng đồng thời dưới dạng thuốc riêng biệt. Chế phẩm phức hợp rất có hiệu quả trong việc kiểm soát glucoza máu của bệnh đái tháo đường mà là cần thiết trong thời gian dài do nó có thể kiểm soát một cách hữu hiệu glucoza máu của bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường bằng cách dùng đồng thời hai thuốc và cũng có thể làm tăng khả năng thích ứng về việc uống thuốc của bệnh nhân.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn có dựa vào các ví dụ sau. Tuy nhiên, các ví dụ sau chỉ nhằm minh họa sáng chế, và phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn ở đó.

Ví dụ 1: Bào chế chế phẩm phức hợp chứa Metformin và Vogliboza (1)

300 g metformin hydroclorua và 36 g hydroxypropyl xenluloza được trộn một cách đồng đều; được sàng bằng cách sử dụng mắt lưới 20; được thêm vào máy tạo hạt tầng sôi; và sau đó được gia nhiệt trước ở nhiệt độ 60°C trong 10 phút. 6 g hydroxypropyl xenluloza được hòa tan trong 120 ml nước để tạo ra dung dịch kết dính; dung dịch kết dính được phun ở tốc độ 7 ml trên 1 phút để tạo ra hạt sơ cấp; và sau đó hạt sơ cấp được sàng bằng cách sử dụng mắt lưới 20.

0,18 g vogliboza và 6 g hydroxypropyl xenluloza được hòa tan trong 120 ml nước bằng cách khuấy kỹ; và sau đó được phun kỹ lên hạt được tạo ra từ quá trình được nói ở trên để tạo ra hạt thứ cấp. Hạt thứ cấp được sàng bằng cách sử dụng mắt lưới 20 và sau đó được sấy khô để hoàn thiện.

Ví dụ 2: Bào chế chế phẩm phức hợp chứa Metformin và Vogliboza (2)

300 g metformin hydroclorua và 36 g hydroxypropyl xenluloza được trộn một cách đồng đều; được sàng bằng cách sử dụng mắt lưới 20; được thêm vào máy tạo hạt tầng sôi; và sau đó được gia nhiệt trước ở nhiệt độ 60°C trong 10 phút. 6 g hydroxypropyl xenluloza được hòa tan trong 120 ml nước để tạo ra dung dịch kết dính; dung dịch kết dính được phun ở tốc độ 7 ml trên 1 phút để tạo ra hạt sơ cấp; và sau đó hạt sơ cấp được sàng bằng cách sử dụng mắt lưới 20.

0,12 g vogliboza và 6 g hydroxypropyl xenluloza được hòa tan trong 120 ml nước bằng cách khuấy kỹ; và sau đó được phun kỹ lên hạt được tạo ra từ quy trình được nói ở trên để tạo ra hạt thứ cấp. Hạt thứ cấp được sàng bằng cách sử dụng mắt lưới 20 và sau đó được sấy khô để hoàn thiện.

Ví dụ 3: Bào chế chế phẩm phức hợp chứa Metformin và Vogliboza (3)

300 g metformin hydroclorua và 36 g hydroxypropyl xenluloza được trộn một cách đồng đều; được sàng bằng cách sử dụng mắt lưới 20; được thêm vào máy tạo hạt tầng sôi; và sau đó được gia nhiệt trước ở nhiệt độ 60°C trong 10 phút. 6 g hydroxypropyl xenluloza được hòa tan trong 120 ml nước để tạo ra dung dịch kết dính; dung dịch kết dính được phun ở tốc độ 7 ml trên 1 phút để tạo ra hạt sơ cấp; và sau đó hạt sơ cấp được sàng bằng cách sử dụng mắt lưới 20.

0,36 g vogliboza và 6 g hydroxypropyl xenluloza được hòa tan trong 120 ml nước bằng cách khuấy kỹ; và sau đó được phun kỹ lên hạt được tạo ra từ quy trình được nói ở trên để tạo ra hạt thứ cấp. Hạt thứ cấp được sàng bằng cách sử dụng mắt lưới 20 và sau đó được sấy khô để hoàn thiện.

Ví dụ 4: Bào chế chế phẩm phức hợp chứa Metformin và Vogliboza (4)

300 g metformin hydroclorua và 36 g hydroxypropyl xenluloza được trộn một cách đồng đều; được sàng bằng cách sử dụng mắt lưới 20; được thêm vào máy tạo hạt

tầng sôi; và sau đó được gia nhiệt trước ở nhiệt độ 60°C trong 10 phút. 6 g hydroxypropyl xenluloza được hòa tan trong 120 ml nước để tạo ra dung dịch kết dính; dung dịch kết dính được phun ở tốc độ 7 ml trên 1 phút để tạo ra hạt sơ cấp; và sau đó hạt sơ cấp được sàng bằng cách sử dụng mắt lưới 20.

0,24 g vogliboza và 6 g hydroxypropyl xenluloza được hòa tan trong 120 ml nước bằng cách khuấy kỹ; và sau đó được phun kỹ lên hạt được tạo ra từ quy trình được nói ở trên để tạo ra hạt thứ cấp. Hạt thứ cấp được sàng bằng cách sử dụng mắt lưới 20 và sau đó được sấy khô để hoàn thiện.

Ví dụ 5: Bào chế chế phẩm phức hợp chứa Metformin và Vogliboza (5)

3 g muối magie của axit stearic là chất làm trơn chảy và hạt bào chế được từ ví dụ 1 được trộn trong thời gian thích hợp; và sau đó được ép khuôn thành viên nén có hình dạng ô van có khối lượng $585,3 \pm 30$ mg. Mỗi viên nén chứa trung bình 0,3 mg vogliboza và 500 mg metformin hydroclorua.

Ví dụ 6: Bào chế chế phẩm phức hợp chứa Metformin và Vogliboza (6)

3 g muối magie của axit stearic là chất làm trơn chảy và hạt bào chế được từ ví dụ 2 được trộn trong thời gian thích hợp; và sau đó được ép khuôn thành viên nén có hình dạng ô van có khối lượng $585,3 \pm 30$ mg. Mỗi viên nén chứa trung bình 0,2 mg vogliboza và 500 mg metformin hydroclorua.

Ví dụ 7: Bào chế chế phẩm phức hợp chứa Metformin và Vogliboza (7)

3 g muối magie của axit stearic là chất làm trơn chảy và hạt bào chế được từ ví dụ 3 được trộn trong thời gian thích hợp; và sau đó được ép khuôn thành viên nén có hình dạng ô van có khối lượng $292,8 \pm 15$ mg. Mỗi viên nén chứa trung bình 0,3 mg vogliboza và 250 mg metformin hydroclorua.

Ví dụ 8: Bào chế chế phẩm phức hợp chứa Metformin và Vogliboza (8)

3 g muối magie của axit stearic là chất làm trơn chảy và hạt bào chế được từ ví dụ 1 được trộn trong thời gian thích hợp; và sau đó được ép khuôn thành viên nén có hình dạng ô van có khối lượng $292,8 \pm 15$ mg. Mỗi viên nén chứa trung bình 0,2 mg vogliboza và $292,8 \pm 15$ mg metformin hydroclorua.

Ví dụ thử nghiệm 1

Thử nghiệm hòa tan được thực hiện với viên nén bào chế được từ ví dụ 7 dựa trên glucophage. Các điều kiện cho thử nghiệm độ hòa tan như sau:

- Nước giải hấp: nước tinh khiết, dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,8, dung dịch đệm axetat có độ pH=4,0, dung dịch đệm có độ pH=1,2. Dung dịch đệm có độ pH=1,2 (dung dịch đầu tiên để thử nghiệm độ rã) được pha chế bằng cách hòa tan 2,0 g NaCl trong 7,0 ml c-HCl và nước để được 1 l, và dung dịch đệm là không màu và trong suốt, và độ pH của nó khoảng 1,2. Dung dịch đệm axetat có độ pH=4,0 (dung dịch đệm axetat) được pha chế bằng cách trộn dung dịch axit axetic 0,05 mol/l và dung dịch natri axetat 0,05 mol/l (41:9) và sau đó điều chỉnh đến độ pH=4,0.

- Thiết bị hòa tan: Máy thử độ hòa tan Hanson (USA)

- Tốc độ hòa tan: 50 vòng/phút

- Thời gian hòa tan: 60 phút

- Pha chế chất lỏng thử nghiệm: 10 ml nước giải hấp được lấy sau khi bắt đầu thử nghiệm độ hòa tan 30 phút và sau đó được lọc bằng màng lọc 0,45µm. 5 ml nước lọc thứ nhất được loại bỏ và sau đó 5 ml phần còn lại được lấy để thêm vào bình thót cổ có dung tích 100 ml. Chất lỏng thử nghiệm được sử dụng bằng cách điều chỉnh đường chuẩn với nước giải hấp.

- Pha chế dung dịch chuẩn: Lấy chính xác 50 mg metformin loại chuẩn thêm vào bình thót cổ có dung tích 20 ml và sau đó đường chuẩn được điều chỉnh bằng nước giải hấp. Lấy chính xác 1 ml dung dịch này thêm vào bình thót cổ có dung tích 50 ml và sau đó đường chuẩn được điều chỉnh bằng nước giải hấp để sử dụng làm dung dịch chuẩn.

- Thao tác: Độ hấp thu của chất lỏng thử nghiệm và dung dịch chuẩn được đo ở 233 nm, lần lượt theo phương pháp đo quang phổ UV.

Các kết quả thu được từ thử nghiệm độ hòa tan như đã nói ở trên được thể hiện trên Fig. 1 đến Fig. 4.

Theo Fig. 1 đến Fig. 4, có thể biết rằng chế phẩm phức hợp theo sáng chế có thể giải phóng metformin một cách nhanh chóng trong môi trường có độ pH từ 1,2 đến 7

so với glucophage là chế phẩm thương mại thông thường.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm đánh giá sinh khả dụng

Thử nghiệm đánh giá sinh khả dụng được thực hiện với viên nén bào chế được từ ví dụ 5 bằng cách sử dụng glucophage làm đối chứng và bằng cách dùng qua miệng như sau:

- Thiết bị thử nghiệm:

Máy trộn xoáy (Thermolyne, Mỹ; Type 37600 Mixer)

Máy làm lạnh (LASSELE Inc.; DY-110F)

Máy ly tâm ống nhỏ (Hanil Co., Hàn Quốc; Micro 17TR)

HPLC (SHISEIDO; NANOSPACE)

MS/MS (Applied Biosystems; API 5000)

- Dụng cụ thử nghiệm:

Ống định lượng (Eppendorf)

Ống nhỏ giọt micro (Gilson Co., Pháp; P-20, P-100, P-200, P-1000)

- Phương pháp thử nghiệm:

Pha chế dung dịch gốc: Cân lần lượt ít nhất 3 mg metformin và IS (phenformin) trong lọ nhỏ bằng thủy tinh, trong đó metformin và IS (phenformin) sẽ được sử dụng làm nguyên liệu chuẩn và lọ nhỏ có dung tích 5 ml được rửa bằng nước và ACN, và sau đó sấy khô. Và sau đó, chúng được hòa tan trong metanol bằng cách sử dụng ống nhỏ giọt micro để thu được nồng độ 1 mg/ml để sử dụng cho thử nghiệm. Chúng được bảo quản ở nhiệt độ 4°C trước khi sử dụng. Dung dịch gốc metformin 1 mg/ml được pha loãng 10 lần với ACN 50% để tạo ra dung dịch gốc 100 µg/mol, và sau đó dung dịch gốc được pha loãng 2 lần để tạo ra các dung dịch gốc 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56, 0,78, và 0,39 µg/ml sử dụng để xây dựng đường cong hiệu chuẩn. Trong số các dung dịch gốc đó, các nồng độ cao, trung bình và thấp, và nồng độ LLOQ được sử dụng làm mẫu đánh giá.

Xử lý sơ bộ mẫu thử nghiệm: 10 µl IS (Phenformin, 25 µg/ml) được thêm vào 100 µl huyết tương máu trống; được trộn bằng cách sử dụng máy trộn xoáy. Sau đó, 500 µl ACN được thêm vào và sau đó được trộn bằng cách sử dụng máy trộn xoáy.

Hỗn hợp được ly tâm ở 13,000 vòng/phút và nhiệt độ 4°C trong 5 phút trong máy ly tâm, và sau đó 50 µl chất nổi trên bề mặt được chuyển vào ống mới; 500 µl pha động được thêm vào đó; và sau đó được trộn bằng cách sử dụng máy trộn xoáy trong 1 phút. Sau khi ly tâm (13,000 vòng/phút, 4°C, 2 phút) và lọc (0,2 µm), nó được phân tích bằng LC/MS/MS.

Điều kiện HPLC:

Cột - CAPCELL PAK CR 5u (50x2,00 mm)

Nhiệt độ cột - 40°C

Nước giải hấp - ACN (axit formic 0,1%): amoni axetat 10 mM (axit formic 0,1%) - 250:50

Tốc độ dòng - 0,3 ml/phút

Thể tích phun - 2 µl

Thời gian chạy - 3,0 phút

Điều kiện MS/MS:

Độ phân cực: ES+

Điện áp vào 10V

Điện áp tách cụm: 81V (metformin), 86V (phenformin)

Năng lượng va đập: 35V (metformin), 25V (phenformin)

Điện áp ra của tế bào va đập: 14V (metformin), 10V (phenformin)

Khí va đập: 10

Khí che: 20

Khí nguồn ion 1: 50

Khí nguồn ion 2: 50

Điện áp phun ion: 5500

Nhiệt độ: 450°C

Kết quả thu được từ thử nghiệm sinh khả dụng theo các điều kiện như đã nói ở trên được thể hiện trên Fig. 2.

Theo các kết quả trên Fig. 2, có thể biết rằng chế phẩm phức hợp theo sáng chế có sinh khả dụng bằng hoặc lớn hơn Basen là chế phẩm thương mại thông thường.

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm đánh giá độ ổn định

Thử nghiệm đánh giá độ ổn định được thực hiện với viên nén bào chế được từ ví dụ 5, glucophage và Basen bằng cách sử dụng các điều kiện sau đây:

- Điều kiện thử nghiệm: thử nghiệm độ ổn định được lão hóa cấp tốc (45°C, 75%)

- Khoảng thời gian thử nghiệm: 6 tháng

- Phương pháp thử nghiệm:

- Pha chế chất lỏng thử nghiệm:

10 viên nén được lấy; 200 ml pha động được thêm vào một cách chính xác; được trộn đồng thời lắc để rã hoàn toàn; và sau đó được ly tâm. Chất nổi trên bề mặt được lọc với màng lọc 0,45 µm. 1 ml nước lọc đầu tiên được lấy ra và sau đó dung dịch sau được sử dụng làm mẫu.

Pha chế dung dịch chuẩn:

Khoảng 10 mg vogliboza để phân tích định lượng được lấy chính xác và sau đó được hòa tan vào pha động đến chính xác 20 ml. Sau đó, mỗi 2 ml được lấy ra để thêm vào bình thót cổ có dung tích 100 ml, lần lượt, và đường chuẩn được điều chỉnh bằng pha động.

Điều kiện vận hành sắc ký lỏng

Đầu dò: Quang kế quang phổ huỳnh quang (chiều dài sóng kích thích): 350 nm, Chiều dài sóng phát xạ: 430 nm)

Cột: Polyamin gói YMC (đường kính trong 4,6 mm x độ dài 250 mm, 5 µm)

Nhiệt độ cột: 25°C

Pha động: dung dịch hỗn hợp chứa axetonitril : dung dịch đệm natri phosphat (pH 6,5) = 1:1

Dung dịch đệm natri phosphat (pH=6,5) được pha chế bằng cách trộn 500 ml dung dịch đã được pha chế bằng cách thêm nước vào 1,38 g natri dihydro phosphat monohydrat để hòa tan và 500 ml dung dịch được pha chế bằng cách thêm nước vào 1,42 g natri monohydro phosphat để hòa tan và sau đó bằng cách điều chỉnh độ pH của nó đến 6,5.

Tốc độ dòng: Thời gian để duy trì vogliboza được điều chỉnh đến khoảng 15 phút.

Chất phản ứng huỳnh quang: 6,25 g taurin và 2,56 g axit natri periodic được hòa tan trong nước đến 1 l.

Nhiệt độ bồn ổn nhiệt cho phản ứng trong ống xoắn ruột gà: 100°C

Nhiệt độ bồn ổn nhiệt để làm mát ống xoắn ruột gà: 25°C

Các kết quả thu được được trình bày trong bảng 1 sau đây:

Bảng 1

	Basen®	Vogliboza trong các chế phẩm của ví dụ 5	Glucophage®	Metformin trong các chế phẩm của ví dụ 5
Ban đầu	-	98,92	-	-
Thử nghiệm điều kiện bất lợi 4 tuần	-	95,65	-	-
Thử nghiệm lão hóa cấp tốc 2 tháng	-	97,54	-	-
Thử nghiệm lão hóa cấp tốc 4 tháng	102,63	98,52	-	-
Thử nghiệm lão hóa cấp tốc 6 tháng	102,20	98,79	97,47	98,41

Theo bảng 1 ở trên, có thể xác nhận rằng chế phẩm theo sáng chế có độ ổn định bằng hoặc cao hơn chế phẩm đơn của mỗi thành phần xét về độ ổn định khi bảo quản.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng qua đường miệng, chứa hạt ẩm thứ cấp được tạo ra bằng cách phủ hạt ẩm sơ cấp bằng dung dịch nước hỗn hợp chứa vogliboza làm chất ức chế α -glycosidaza và hydroxypropyl xenluloza, trong đó hạt ẩm sơ cấp được tạo ra bằng cách kết hợp bột hỗn hợp gồm metformin hydroclorua và hydroxypropyl xenluloza làm dung dịch kết dính, và hạt ẩm sơ cấp chứa hydroxypropyl xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 50 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng metformin, và dung dịch nước hỗn hợp chứa chất ức chế α -glycosidaza và hydroxypropyl xenluloza chứa hydroxypropyl xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 500 đến 5000 phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng chất ức chế α -glycosidaza.
2. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó metformin hydroclorua có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 250 đến 1000 mg và vogliboza có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,4 mg trong một liều.

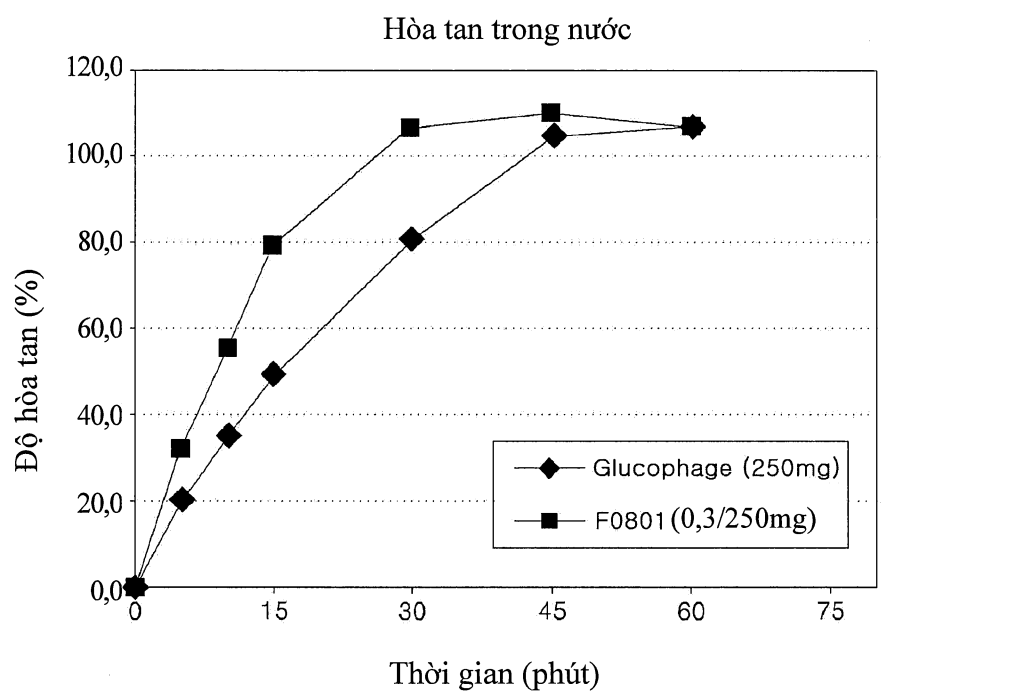
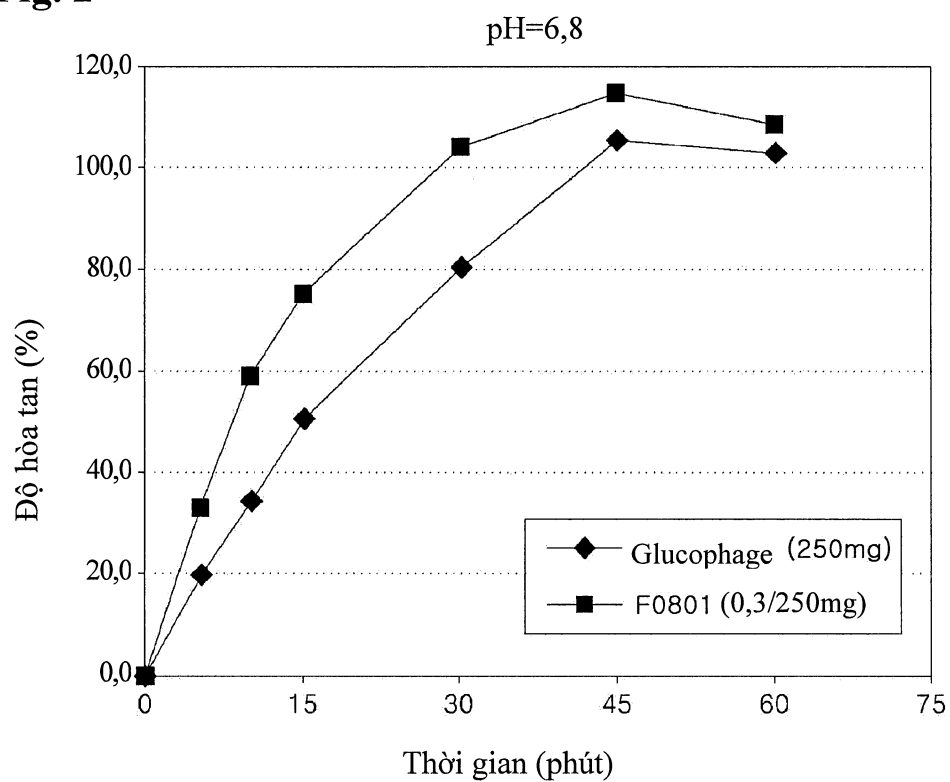
Fig. 1**Fig. 2**

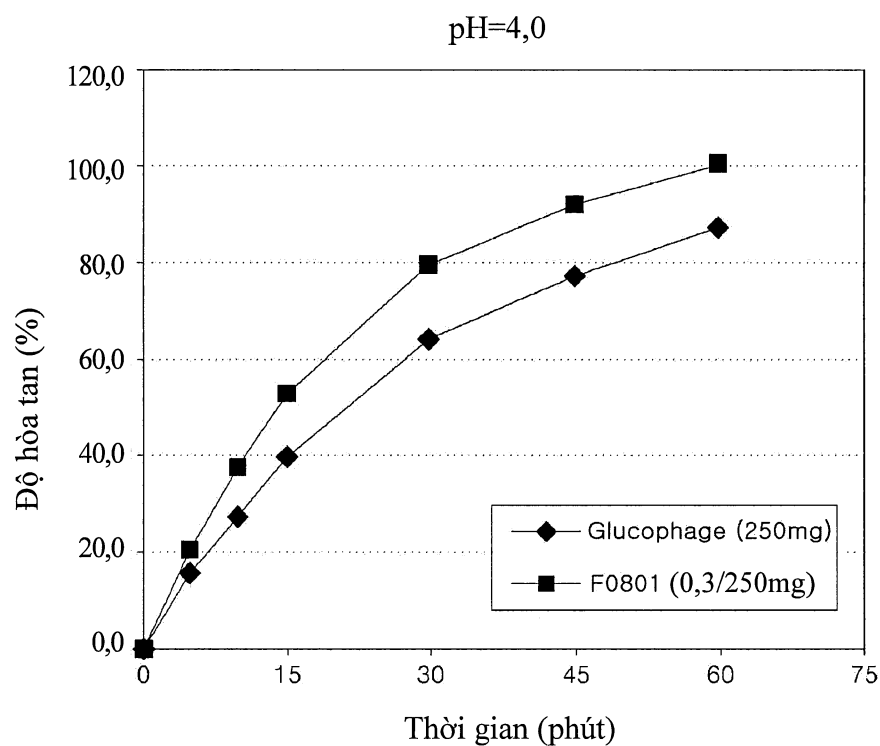
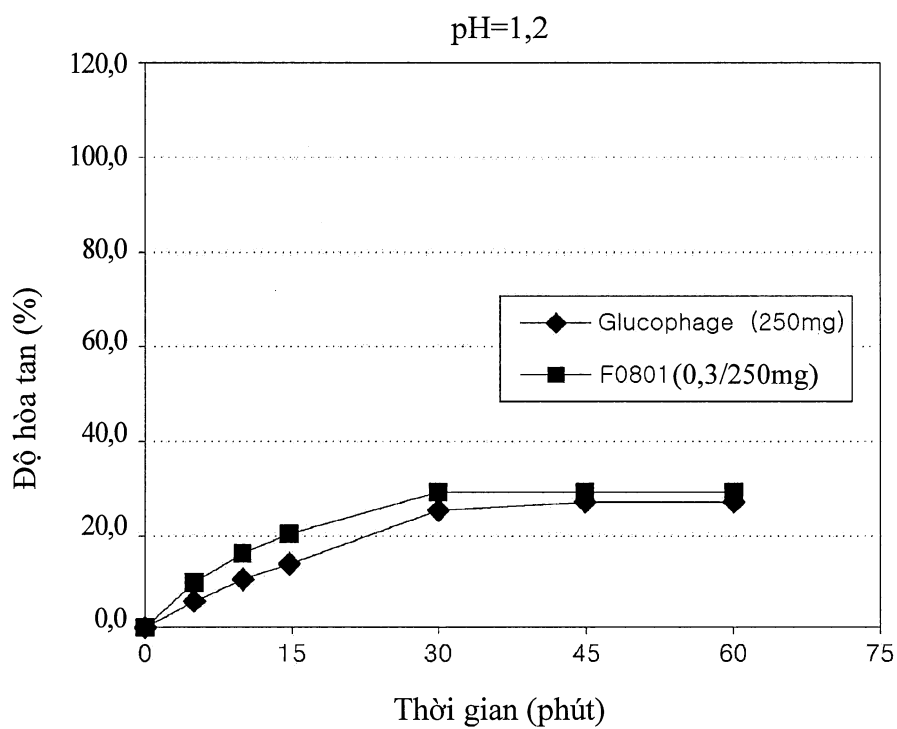
Fig. 3**Fig. 4**

Fig. 5