



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0025363

(51)⁸

A61K 31/5355; A61P 25/00; A61K 9/48; (13) B
A61P 1/08; A61K 31/045; A61K 9/20

(21) 1-2017-02434

(22) 14/01/2016

(86) PCT/KR2016/000398 14/01/2016

(87) WO 2016/114602 21/07/2016

(30) 10-2015-0006561 14/01/2015 KR

(45) 25/09/2020 390

(43) 25/12/2017 357A

(73) 1. DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

244, Galmachi-ro, Jungwon-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 13211, Republic of Korea

2. BIO-SYNECTICS INC. (KR)

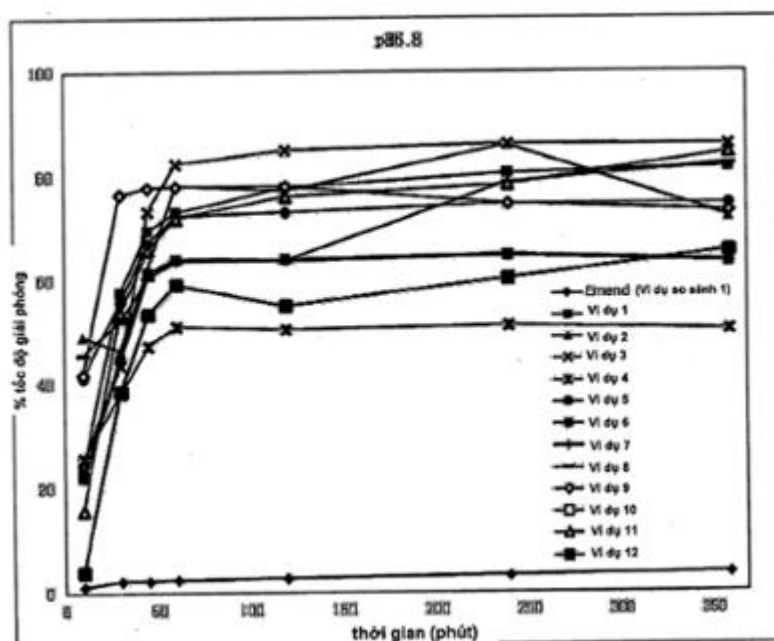
#708, Byucksan Digital Valley II, 184, Gasan digital 2-ro, Geumchun-Gu, Seoul 08501, Republic of Korea

(72) KIM, Sanghee (KR); CHANG, Hee Chul (KR); JUNG, Ji Hoon (KR).

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

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA APREPITANT

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa aprepitant hoặc muối dược dụng của nó; ít nhất một dẫn xuất hydrocarbon được chọn trong số axit béo có từ 14 đến 18 nguyên tử cacbon, và rượu béo có từ 14 đến 18 nguyên tử cacbon; và ít nhất một chất được chọn trong số chất hoạt tính bề mặt không ion kiểu polyoxyetylen, este của axit béo sucroza, và Macrogol 15 hydroxystearat. Dược phẩm theo sáng chế có thể giải phóng aprepitant hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng hữu hiệu hiệu quả dược, và có thể được hòa tan trong dịch dạ dày ruột mô phỏng trạng thái đói sao cho dược phẩm này có thể là hữu dụng đối với nghiên cứu về tập tính dược động học của aprepitant.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm mới, và cụ thể hơn là, dược phẩm chứa aprepitant hoặc muối dược dụng của nó được giải phóng hiệu quả.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đóng vai trò làm chất đối kháng thụ thể tachykinin, aprepitant được sử dụng làm dược chất để điều trị và ngăn ngừa buồn nôn và nôn.

Ngoài ra, đã có tài liệu đề cập đến chất đối kháng thụ thể tachykinin hữu dụng trong điều trị lo âu, trầm cảm, bệnh liên quan đến lo âu, chứng loạn tính khí, bệnh đường thở tắc nghẽn mạn tính, rối loạn quá mẫn, bệnh co thắt, bệnh xơ hóa và collagen (Patent Mỹ số 5,719,147).

Tuy nhiên, aprepitant thật khó để đưa vào dạng bào chế vì độ tan của nó thấp, và do đó nghiên cứu này hướng đến các giải pháp để giải quyết vấn đề này.

Ví dụ, các hạt nano aprepitant có mức độ khả dụng sinh học tăng được tạo ra bằng cách nghiền ẩm với sự có mặt của chất chống keo tụ, và dạng bào chế chứa các hạt nano aprepitant được bán ngoài thị trường (dưới tên thương mại là Emend) (các Patent Mỹ số 5,145,684 và 8,258,132).

Tuy nhiên, các dạng bào chế theo các kỹ thuật thông thường này gặp các vấn đề về mức độ phức tạp của quy trình, có khả năng nhiễm bẩn, liên quan đến độ ổn định của dược chất kém, và hiệu quả thấp.

Trong khi đó, nghiên cứu về dược động học in vivo của dược chất mà không bị ảnh hưởng của chế độ ăn đòi hỏi độ tan của dược chất trước bữa ăn (ví dụ, dịch dạ dày ruột mô phỏng trạng thái đói có độ pH bằng 4,0), tuy nhiên, không tìm thấy độ tan của aprepitant trong dịch dạ dày ruột mô phỏng trạng thái đói trong các nghiên cứu trước đó.

Tài liệu kỹ thuật liên quan

Tài liệu patent

Tài liệu patent 1: Patent Mỹ số 5,719,147, yêu cầu bảo hộ

Tài liệu patent 2: Patent Mỹ số 5,145,684, yêu cầu bảo hộ

Tài liệu patent 3: Patent Mỹ số 8,258,132, yêu cầu bảo hộ

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm mới mà có thể giải phóng hiệu quả aprepitant hoặc muối được dụng của nó ngay cả trong dịch dạ dày ruột mô phỏng trạng thái đói.

Các mục đích của sáng chế không bị giới hạn ở mục đích nêu trên, và các mục đích khác, ưu điểm và đặc trưng của sáng chế nêu trong phần mô tả dưới đây sẽ được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Giải quyết vấn đề

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa aprepitant hoặc muối được dụng của nó; ít nhất một dẫn xuất hydrocacbon được chọn trong số axit béo có từ 14 đến 18 nguyên tử cacbon, và rượu béo có từ 14 đến 18 nguyên tử cacbon; và ít nhất một chất hoạt tính bề mặt được chọn trong số chất hoạt tính bề mặt không ion kiểu polyoxyetylen, este của axit béo sucroza, và Macrogol 15 hydroxystearat.

Chất hoạt tính bề mặt không ion kiểu polyoxyetylen có thể là ít nhất một chất được chọn trong số este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, polyoxyetylen alkyl ete, và dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen.

Trong được phẩm này, mỗi trong số dẫn xuất hydrocacbon và chất hoạt tính bề mặt có thể ở lượng 0,01~500 phần khối lượng, tính trên 100 phần khối lượng của aprepitant hoặc muối được dụng của nó.

Chất hoạt tính bề mặt có thể được bào chế ở dạng hạt.

Dẫn xuất hydrocacbon, và aprepitant hoặc muối được dụng của nó đều có thể được bào chế ở dạng hạt.

Trong dược phẩm, dẫn xuất hydrocacbon, và aprepitant hoặc muối dược dụng của nó đều có thể ở dạng chất phân tán rắn.

Dược phẩm có thể ở dạng bào chế dược.

Về mặt này, dạng bào chế dược có thể là viên nang hoặc viên nén.

Viên nang có thể chứa chất hoạt tính bề mặt ở dạng hạt, và cả dẫn xuất hydrocacbon và aprepitant hoặc muối dược dụng của nó ở dạng phân tán rắn.

Viên nang có thể chứa chất hoạt tính bề mặt ở dạng hạt, và cả dẫn xuất hydrocacbon và aprepitant hoặc muối dược dụng của nó ở dạng hạt.

Axit béo có thể là ít nhất một axit được chọn trong số axit myristoleic, axit palmitoleic, axit sapienic, axit oleic, axit elaidic, axit vacxenic, axit linoleic, axit linoelaidic, axit α -linolenic, axit myristic, axit palmitic, và axit stearic.

Rượu béo có thể là ít nhất một rượu được chọn trong số rượu myristylic, rượu pentadexylic, rượu xetylic, rượu palmitoleylic, rượu heptadexylic, rượu stearylic, rượu isostearylic, rượu elaidylic, rượu oleylic, rượu linoleylic, rượu elaidolinoleylic, rượu linolenylic, rượu elaidolinolenylic, rượu ricinoleylic, và rượu xetearylic.

Chất hoạt tính bề mặt không ion kiểu polyoxyetylen có thể là ít nhất một chất được chọn trong số este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, polyoxyetylen alkyl ete, và dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Khi giải phóng aprepitant hoặc muối dược dụng của nó trong dịch dạ dày ruột mô phỏng trạng thái đói cũng như trong dịch dạ dày ruột ở trạng thái đã cho ăn, dược phẩm theo sáng chế đảm bảo hiệu quả dược hữu hiệu và có thể là hữu dụng về mặt dược động học in vivo của aprepitant hoặc muối dược dụng của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm độ tan của các dạng bào chế theo các ví dụ từ 1 đến 12 và ví dụ so sánh 1 dùng nước làm môi trường hòa tan;

FIG. 2 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm độ tan của các dạng bào chế theo các ví dụ so sánh từ 1 đến 6 dùng nước làm môi trường hòa tan;

FIG. 3 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm độ tan của các dạng bào chế theo các ví dụ từ 1 đến 12 và ví dụ so sánh 1 dùng môi trường hòa tan có độ pH bằng 6,8;

FIG. 4 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm độ tan của các dạng bào chế theo các ví dụ so sánh từ 1 đến 6 dùng môi trường hòa tan có độ pH bằng 6,8;

FIG. 5 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm độ tan của các dạng bào chế theo các ví dụ từ 1 đến 12 và ví dụ so sánh 1 dùng môi trường hòa tan có độ pH bằng 4,0;

FIG. 6 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm độ tan của các dạng bào chế theo các ví dụ so sánh từ 1 đến 6 dùng môi trường hòa tan có độ pH bằng 4,0; và

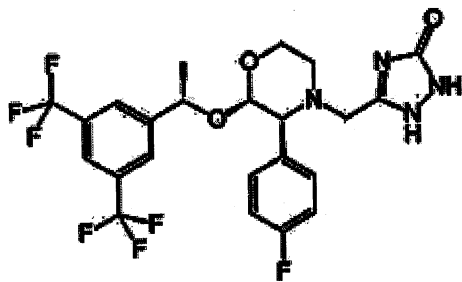
FIG. 7 là đồ thị thể hiện nồng độ huyết tương theo thời gian sau khi dùng viên nang theo ví dụ 2 và ví dụ so sánh 1 qua đường miệng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các ưu điểm và đặc trưng của sáng chế, và phương pháp để thu được các ưu điểm và đặc trưng này của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng nhờ các phương án cùng với hình vẽ kèm theo được mô tả dưới đây. Trong khi đó, cần hiểu rằng phần mô tả này không làm giới hạn sáng chế ở các phương án làm ví dụ. Ngược lại, sáng chế không chỉ bao gồm các phương án minh họa, mà còn bao gồm các thay đổi, cải biến, tương đương khác nhau và các phương án khác, mà có thể được bao gồm trong ý tưởng và phạm vi của sáng chế như được xác định bởi bộ yêu cầu bảo hộ kèm theo đây.

Thuật ngữ 'aprepitant', khi được sử dụng ở đây, để chỉ aprepitant ở dạng bazo tự do, và có thể được thể hiện bởi công thức hóa học I sau đây.

Công thức hóa học I



Thuật ngữ 'dịch dạ dày ruột mô phỏng trạng thái đói', khi được sử dụng ở đây, bao gồm nước và/hoặc dung dịch đệm có độ pH 1,2, 4,0, và/hoặc 6,8 mô phỏng trạng thái đói của dạ dày và/hoặc ruột non.

Theo một số phương án của sáng chế, dược phẩm có thể bao gồm aprepitant hoặc muối dược dụng của nó, dẫn xuất hydrocacbon, và chất hoạt tính bề mặt.

Để sử dụng trong sáng chế, aprepitant hoặc muối dược dụng của nó có thể là có bán sẵn ngoài thị trường (Cas No.:170729-80-3), hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chẳng hạn, nó có thể được điều chế bằng cách sử dụng một trong các phương pháp được bộc lộ trong các Patent Mỹ số 5,719,147, 5,145,684, và 8,258,132, hoặc dạng biến đổi của nó.

Dẫn xuất hydrocacbon có thể được chọn trong số axit béo có từ 14 đến 18 nguyên tử cacbon, rượu béo có từ 14 đến 18 nguyên tử cacbon, và sự kết hợp của chúng.

Axit béo có từ 14 đến 18 nguyên tử cacbon có thể là no hoặc không no. Trong các axit béo như axit myristoleic, axit palmitoleic, axit sapienic, axit oleic, axit elaidic, axit vacxenic, axit linoleic, axit linoelaidic, axit α -linolenic, axit myristic, axit palmitic, và/hoặc axit stearic, thì axit myristic và/hoặc axit stearic có thể được ưu tiên.

Đối với rượu của axit béo có từ 14 đến 18 nguyên tử cacbon, các ví dụ về chúng bao gồm rượu myristylic (1-tetradecanol), rượu pentadexylic (1-pentadecanol, pentadecanol), rượu xetylic (1-hexadecanol), rượu palmitoleylic (cis-9-hexadecen-1-ol), rượu heptadexylic (1-n-heptadecanol, heptadecanol), rượu stearylic (1-octadecanol), rượu isostearylic (16-metylheptadecan-1-ol), rượu elaidylic (9E-octadecen-1-ol), rượu oleylic (cis-9-octadecen-1-ol), rượu linoleylic (9Z, 12Z-octadecadien-1-ol), rượu elaidolinoleylic (9E, 12E-octadecadien-1-ol), rượu linolenylic (9Z, 12Z, 15Z-octadecatrien-1-ol), rượu

elaidolinolenylic (9E, 12E, 15E-octadecatrien-1-ol), rượu ricinoleylic (12-hydroxy-9-octadecen-1-ol), và/hoặc rượu xetearylic, ưu tiên đối với rượu myristylic, rượu xetylic, rượu stearylic, và/hoặc rượu xetearylic.

Đối với chất hoạt tính bề mặt hữu dụng theo sáng chế, ít nhất một chất được chọn trong số chất hoạt tính bề mặt không ion kiểu polyoxyetylen, este của axit béo sucroza, và Macrogol 15 hydroxystearat có thể được sử dụng.

Chất hoạt tính bề mặt không ion kiểu polyoxyetylen nghĩa là chất hoạt tính bề mặt có polyoxyetylen làm nhóm ưa nước, không ion, như được minh họa bằng một hoặc nhiều este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, polyoxyetylen alkyl ete, và dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen.

Đối với este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, các polysorbat 20~85 có thể được liệt kê. Chi tiết, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan có thể là ít nhất một chất được chọn trong số polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 65, polysorbat 80, và polysorbat 85.

Ví dụ về polyoxyetylen alkyl ete bao gồm xetomacrol 1000, polyoxyl 6 xetostearyl ete, polyoxyl 20 xetostearyl ete, polyoxyl 25 xetostearyl ete, polyoxyl 2 xetyl ete, polyoxyl 10 xetyl ete, polyoxyl 20 xetyl ete, polyoxyl 4 lauryl ete, polyoxyl 9 lauryl ete, polyoxyl 23 lauryl ete, polyoxyl 2 oleyl ete, polyoxyl 10 oleyl ete, polyoxyl 20 oleyl ete, polyoxyl 2 stearyl ete, polyoxyl 10 stearyl ete, polyoxyl 20 stearyl ete, và/hoặc polyoxyl 100 stearyl ete.

Dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen có thể được chọn trong số dầu thầu dầu polyoxyl 5, dầu thầu dầu polyoxyl 9, dầu thầu dầu polyoxyl 15, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, dầu thầu dầu polyoxyl 60, dầu thầu dầu polyoxyl 100, dầu thầu dầu polyoxyl 200, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 60, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 100, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 200, và sự kết hợp của chúng.

Tốt hơn là, chất hoạt tính bề mặt có thể là polysorbat 60, và/hoặc polysorbat 80.

Theo một số phương án, dược phẩm có thể bao gồm dẫn xuất hydrocacbon ở lượng 0,01 ~ 500 phần khối lượng và chất hoạt tính bề mặt ở lượng 0,01 ~ 500 phần khối lượng, tính trên 100 phần khối lượng aprepitant hoặc muối dược dụng của nó. Theo các phương án cụ thể, 0,01~100 phần khối lượng dẫn xuất hydrocacbon, và 0,01~100 phần khối lượng chất hoạt tính bề mặt có thể được sử dụng tính trên 100 phần khối lượng aprepitant hoặc muối dược dụng của nó. Aprepitant hoặc muối dược dụng của nó có thể được giải phóng không đủ khi dẫn xuất hydrocacbon hoặc chất hoạt tính bề mặt được sử dụng ở lượng thấp hơn giới hạn dưới trong khi thật khó để bào chế dược phẩm thành viên nén hoặc viên nang khi dẫn xuất hydrocacbon hoặc chất hoạt tính bề mặt được sử dụng ở lượng cao hơn giới hạn trên.

Dược phẩm có thể ở dạng thành phẩm cuối hoặc bán thành phẩm.

Hơn nữa, dược phẩm có thể thu được bằng cách đơn giản là trộn lẫn aprepitant hoặc muối dược dụng của nó, dẫn xuất hydrocacbon, và chất hoạt tính bề mặt, bằng cách trộn các dạng công thức thành phần tương ứng, hoặc bằng cách trộn các thành phần sau khi bào chế ít nhất một trong số các thành phần thành chế phẩm.

Ví dụ, chất hoạt tính bề mặt có thể được bào chế thành hạt. Về mặt này, dẫn xuất hydrocacbon, và aprepitant hoặc muối dược dụng của nó cũng có thể được bào chế thành hạt. Theo cách khác, dẫn xuất hydrocacbon, và aprepitant hoặc muối dược dụng của nó có thể được bào chế thành chất phân tán rắn.

Khi một hoặc nhiều thành phần được bào chế trước khi trộn lẫn, dược phẩm có thể được sản xuất dễ dàng và có thể giải phóng aprepitant hoặc muối dược dụng của nó hiệu quả hơn.

Theo một số phương án, dược phẩm có thể ở dạng bào chế dược về bản chất, như viên nén, viên nang, v.v..

Ví dụ, chế phẩm viên nang thể hiện hiệu quả giải phóng được cải thiện có thể thu được dễ dàng bằng cách bào chế chất hoạt tính bề mặt thành hạt, và dẫn xuất hydrocacbon, và aprepitant hoặc muối dược dụng của nó thành chất phân tán rắn, và nạp hạt cùng với chất phân tán rắn vào viên nang.

Theo phương án thay thế, chế phẩm viên nang có thể thu được bằng cách bào chế chất hoạt tính bề mặt thành hạt, và cả dẫn xuất hydrocacbon và aprepitant hoặc muối được dụng của nó thành hạt, và nạp tất cả hạt vào viên nang.

Để thuận tiện cho việc bào chế, dược phẩm có thể còn chứa polyme ưa nước và/hoặc đường rượu làm chất phụ gia để tăng cường giải phóng aprepitant hoặc muối được dụng của nó. Ngoài ra, dược phẩm có thể còn chứa chất phụ gia hữu dụng để bào chế thành viên nén hoặc viên nang, và/hoặc chất làm trơn.

Polyme ưa nước có thể là ít nhất một chất được chọn trong số hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC, Shin-Etsu), hydroxypropylxenluloza (HPC, Shin-Etsu), polyvinyl pyrrolidon (PVP, BASF), rượu polyvinyllic (PVA, Nippon Gohsei), polyetylen glycol (PEG), este của rượu polyetylen glycol polyvinyllic (tên thương mại: Kollicoat IR, BASF), dextrin (Chemos), xyclodextrin (CyD, ISP), và maltodextrin (tên thương mại: Glucidex, Roquette). Tốt hơn nếu có thể là hydroxypropylmetyl xenluloza và/hoặc polyvinyl pyrrolidon. Polyme ưa nước có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp, và có thể ở lượng từ 1 đến 1000 phần khối lượng, tính trên 100 phần khối lượng aprepitant hoặc muối được dụng của nó, và tốt hơn là ở lượng từ 10 đến 500 phần khối lượng. Polyme ưa nước không thể được trộn hoặc kết hợp đồng nhất với aprepitant hoặc muối được dụng của nó khi sử dụng ở lượng thấp hơn giới hạn dưới, hoặc có thể là khó dùng qua đường miệng nếu lượng này vượt quá giới hạn trên.

Ví dụ về đường rượu bao gồm manitol, sorbitol, manozo, và/hoặc xylitol, mà ưu tiên là manitol. Các đường rượu có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp, và có thể được thêm vào ở lượng từ 1 đến 1000 phần khối lượng, tính trên 100 phần khối lượng aprepitant hoặc muối được dụng của nó, và tốt hơn là ở lượng từ 10 đến 500 phần khối lượng. Ở lượng thấp hơn giới hạn dưới, không thể xử lý đường rượu dễ dàng, và lượng cao hơn giới hạn trên sẽ khó dùng dược phẩm qua đường miệng.

Phương pháp tạo hạt các thành phần có thể thực hiện bằng cách ép hỗn hợp chứa thành phần này trong máy cán, hoặc bằng phương pháp tạo hạt ẩm, tạo hạt khô hoặc tạo hạt nóng chảy, làm chảy khối kết đông, hoặc ép.

Ngoài ra, chất phân tán rắn có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp bay hơi dung môi hoặc phương pháp làm nóng chảy đồng thời.

Theo một số phương án của sáng chế, dược phẩm có thể là hỗn hợp riêng của aprepitant hoặc muối được dụng của nó, dẫn xuất hydrocacbon, và chất hoạt tính bề mặt, hoặc có thể được bào chế thành viên nang cứng hoặc viên nén bằng cách nạp bột hoặc hạt chứa thành phần này cộng với chất phụ gia được dụng, như chất gây rắn, chất có lợi, chất làm trơn, v.v., vào viên nang hoặc bằng cách ép bột hoặc hạt. Nếu cần, dược phẩm có thể được bao ngoài bằng cách sử dụng phương pháp thông thường.

Đối với các phương pháp bào chế khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, có thể tham khảo tài liệu Remington's Pharmaceutical Science (bản mới nhất), Mack Publishing Company, Easton PA.

Như vậy, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành chế phẩm thích hợp để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa nôn, trầm cảm, rối loạn liên quan đến lo âu, v.v..

Aprepitant hoạt chất hoặc muối được dụng của nó có thể được dùng ở lượng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và liều đơn có thể nằm trong khoảng 80 đến 125 mg đối với người lớn.

Có thể hiểu hơn về sáng chế nhờ các ví dụ sau, các ví dụ này được nêu để minh họa nhưng không làm giới hạn sáng chế. Chất được sử dụng trong các ví dụ, ví dụ so sánh và ví dụ thử nghiệm được chọn trong số các sản phẩm có chất lượng tốt nhất được bán ngoài thị trường.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant

Bảng 1

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125

Hydroxypropylmetyl xenluloza	37,5
Manitol	150
Rượu myristylic	12,5
Crillet 3	12,5
Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 1.

Polysorbat 60 (Crillet 3, CRODA Inc) được thêm vào etanol (20 uL mỗi viên nang) trong khi khuấy, để tạo ra dung dịch polysorbat 60. Sử dụng máy trộn tốc độ cao (SM-1, Sejong, Republic of Korea), dung dịch polysorbat 60 được trộn với manitol và được tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Nhờ đó, trộn hạt khô thu được với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 1, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm (the Capsule Section of General Provisions for Preparations) trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ 2: Viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant

Bảng 2

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmetyl xenluloza	37,5
Poloxamer	12,5
Manitol	149,3

Rượu myristylic	0,7
Polysorbat 80	12,5
Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 2.

Polysorbat 80 được thêm vào etanol (20 uL mỗi viên nang) trong khi khuấy, để tạo ra dung dịch polysorbat 80. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch polysorbat 80 được trộn với manitol, và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Nhờ đó, trộn hạt khô thu được với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 2, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ 3: Viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant

Bảng 3

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmetyl xenlulozơ	37,5
Poloxamer	12,5
Manitol	149,3
Rượu myristylic	0,7
Brij97®	12,5

Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 3.

Polyoxyl 10 oleyl ete (Brij97® SIGMA-ALDRICH) được thêm vào etanol (20 uL mỗi viên nang) trong khi khuấy, để tạo ra dung dịch polyoxyl 10 oleyl ete. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch polyoxyl 10 oleyl ete được trộn với manitol, và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Nhờ đó, trộn hạt khô thu được với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 3, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ 4: Viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant

Bảng 4

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmetyl xenlulozơ	37,5
Poloxamer	12,5
Manitol	149,3
Rượu myristylic	0,7
HCO-60	12,5
Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10

Tổng	352,5
------	-------

Sản xuất viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 4.

Dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 60 (HCO-60, CRODA Inc) được thêm vào ethanol (20 uL mỗi viên nang) trong khi khuấy, để tạo ra dung dịch dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 60. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyl 60 được trộn với manitol, và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Nhờ đó, trộn hạt khô thu được với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 4, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ 5: Viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant

Bảng 5

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmetyl xenluloza	37,5
Poloxamer	12,5
Manitol	149,3
Rượu myristylic	0,7
Đường este 1570	12,5
Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 5.

Este của axit béo sucroza (đường este 1570, Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation) được thêm vào etanol (20 uL mỗi viên nang) trong khi khuấy, để tạo ra dung dịch este của axit béo sucroza. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch este của axit béo sucroza được trộn với manitol, và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Nhờ đó, trộn hạt khô thu được với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 5, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ 6: Viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant

Bảng 6

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmetyl xenluloza	37,5
Poloxamer	12,5
Manitol	149,3
Rượu myristylic	0,7
Solutol HS	12,5
Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 6.

Macrogol 15 hydroxystearat (Solutol HS, BSAF) được thêm vào etanol (20 uL mỗi viên nang) trong khi khuấy, để tạo ra dung dịch Macrogol 15 hydroxystearat. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch Macrogol 15 hydroxystearat được trộn với manitol, và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Nhờ đó, hạt khô được trộn với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 6, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ 7: Viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant

Bảng 7

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmetyl xenluloza	37,5
Poloxamer	12,5
Manitol	149,3
Rượu stearyllic	0,7
Polysorbat 80	12,5
Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 7.

Polysorbat 80 được thêm vào etanol (20 uL mỗi viên nang) trong khi khuấy, để tạo ra dung dịch polysorbat 80. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch polysorbat 80 được trộn với manitol, và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Nhờ đó,

trộn hạt khô thu được với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 7, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ 8: Viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant

Bảng 8

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmethyl xenluloza	37,5
Poloxamer	12,5
Manitol	149,3
Axit myristic	0,7
Polysorbat 80	12,5
Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 8.

Polysorbat 80 được thêm vào etanol (20 uL mỗi viên nang) trong khi khuấy, để tạo ra dung dịch polysorbat 80. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch polysorbat 80 được trộn với manitol, và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Nhờ đó, trộn hạt khô thu được với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 8, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như

được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ 9: Viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant

Bảng 9

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmethyl xenluloza	37,5
Poloxamer	12,5
Manitol	149,3
Axit stearic	0,7
Polysorbat 80	12,5
Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa hỗn hợp aprepitant theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 9.

Polysorbat 80 được thêm vào etanol (20 uL mỗi viên nang) trong khi khuấy, để tạo ra dung dịch polysorbat 80. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch polysorbat 80 được trộn với manitol, và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Nhờ đó, trộn hạt khô thu được với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 9, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ 10: Viên nang cứng chứa chất phân tán rắn aprepitant

Bảng 10

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmetyl xenluloza	37,5
Manitol	150
Rượu myristylic	12,5
Crillet 3	12,5
Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa chất phân tán aprepitant rắn theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 10.

Aprepitant và rượu myristylic được thêm vào etanol (5 mL mỗi viên nang) trong bình trên đĩa nóng, và được khuấy ở 40°C để tạo ra dung dịch aprepitant.

Theo cách riêng rẽ, hydroxypropylmetyl xenluloza và manitol (30 mg mỗi viên nang) được khuấy trong nước (10 mL mỗi viên nang) để tạo ra dung dịch hydroxypropylmetyl xenluloza.

Sau đó, dung dịch aprepitant, và dung dịch hydroxypropylmetyl xenluloza được trộn đồng nhất thành dung dịch sấy phun hoàn toàn. Sử dụng máy sấy phun (B-191, Buchi, Switzerland), dung dịch sấy phun được sấy phun để tạo thành chất phân tán rắn. Điều kiện sấy phun được cài đặt ở 95°C đối với nhiệt độ đầu vào, và 50°C đối với nhiệt độ đầu ra.

Trong khi đó, polysorbat 60 (Crillet 3, CRODA Inc) được thêm vào etanol (20 uL mỗi viên nang) trong khi khuấy, để tạo ra dung dịch polysorbat 60. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch polysorbat 60 được thêm vào manitol (120 mg mỗi viên nang), và tạo

hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Do đó hạt khô thu được, và chất phân tán rắn được trộn với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 10, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ 11: Viên nang cứng chứa hạt aprepitant

Bảng 11

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmetyl xenluloza	37,5
Manitol	150
Rượu myristylic	12,5
Crillet 3	12,5
Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa hạt aprepitant theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 11.

Rượu myristylic được thêm vào etanol (5 mL mỗi viên nang) trong bình trên đĩa nóng, và được khuấy ở 40°C để tạo ra dung dịch rượu myristylic.

Hỗn hợp sơ bộ gồm aprepitant, hydroxypropylmetyl xenluloza, và manitol (30 mg mỗi viên nang) được đưa vào, cùng với dung dịch rượu myristylic, để tạo hạt ẩm sử dụng máy trộn tốc độ cao (SM-1, Sejong, Korea), và sấy. Do đó hạt khô thu được được lọc qua sàng mắt lưới để tạo ra hạt aprepitant.

Trong khi đó, polysorbat 60 (Crillet 3, CRODA Inc) được thêm vào etanol (20 uL mỗi viên nang) trong khi khuấy, để tạo ra dung dịch polysorbat 60. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch polysorbat 60 được thêm vào manitol (120 mg mỗi viên nang), và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới để tạo ra hạt polysorbat 60.

Sau đó, hạt aprepitant và hạt polysorbat 60 được trộn với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 11, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ 12: Viên nang cứng chứa chất phân tán rắn aprepitant

Bảng 12

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmetyl xenluloza	37,5
Manitol	150
Rượu myristylic	12,5
Polysorbat 80	12,5
Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa chất phân tán aprepitant rắn theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 12.

Aprepitant và rượu myristylic được thêm vào etanol (5 mL mỗi viên nang) trong bình trên đĩa nóng, và được khuấy ở 40°C để tạo ra dung dịch aprepitant.

Theo cách riêng rẽ, hydroxypropylmetyl xenluloza và manitol (30 mg mỗi viên nang) được khuấy trong nước (10 mL mỗi viên nang) để tạo ra dung dịch hydroxypropylmetyl xenluloza.

Sau đó, dung dịch aprepitant, và dung dịch hydroxypropylmetyl xenluloza được trộn đồng nhất vào dung dịch sấy phun hoàn toàn. Sử dụng máy sấy phun (B-191, Buchi, Switzerland), dung dịch sấy phun được sấy phun để tạo ra chất phân tán rắn. Điều kiện sấy phun được cài đặt ở 95°C đối với nhiệt độ đầu vào, và 50°C đối với nhiệt độ đầu ra.

Trong khi đó, polysorbat 80 được thêm vào etanol (20 uL mỗi viên nang) trong khi khuấy, để tạo ra dung dịch polysorbat 80. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch polysorbat 80 được thêm vào manitol (120 mg mỗi viên nang), và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Do đó hạt khô thu được, và chất phân tán rắn được trộn với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 12, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ so sánh 1: Dạng bào chế dùng qua đường miệng có bán ngoài thị trường

Sản xuất viên nang Emend 125 mg (MSD, Korea) chứa 125 mg aprepitant.

Ví dụ so sánh 2: Viên nang cứng chứa aprepitant và chất hoạt tính bề mặt SLS

Bảng 13

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmetyl xenluloza	37,5
Poloxamer	12,5
Manitol	149,3
Rượu myristylic	0,7
Natri lauryl sulfat	12,5

Natri croscameloz	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa aprepitant, và SLS làm chất hoạt tính bề mặt theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 13.

Natri laurylsulfat (SLS) được thêm vào etanol (20uL mỗi viên nang) trong khi khuấy để tạo ra dung dịch SLS. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch SLS được trộn với manitol, và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Nhờ đó, trộn hạt khô thu được với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 13, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ so sánh 3: Viên nang cứng chứa aprepitant và chất hoạt tính bề mặt SLS

Bảng 14

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	80
Hydroxypropylmetyl xenluloza	24
Manitol	80
Axit myristic	8
Natri laurylsulfat	33
Natri croscameloz	60
Crospovidon	8
Tổng	293

Sản xuất viên nang cứng chứa aprepitant, và SLS làm chất hoạt tính bề mặt theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 14.

Natri laurylsulfat (SLS) được thêm vào etanol (20uL mỗi viên nang) trong khi khuấy để tạo ra dung dịch SLS. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch SLS được trộn với manitol, và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Nhờ đó, trộn hạt khô thu được với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 14, và 293 mg hỗn hợp hạt chứa 80 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ so sánh 4: Viên nang cứng chứa aprepitant và chất hoạt tính bề mặt SLS

Bảng 15

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	80
Hydroxypropylmetyl xenluloza	24
Manitol	80
Axit palmitic	8
Natri laurylsulfat	33
Natri croscamelozơ	60
Crospovidon	8
Tổng	293

Sản xuất viên nang cứng chứa aprepitant, và SLS làm chất hoạt tính bề mặt theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 15.

Natri laurylsulfat (SLS) được thêm vào etanol (20uL mỗi viên nang) trong khi khuấy để tạo ra dung dịch SLS. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch SLS được trộn với manitol, và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới. Nhờ đó, trộn hạt khô thu được với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 15, và 293 mg hỗn hợp

hạt chứa 80 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ so sánh 5: Viên nang cứng chứa aprepitant và thiếu dẫn xuất hydrocacbon

Bảng 16

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmetyl xenluloza	37,5
Poloxamer	12,5
Manitol	150
Crillet 3	12,5
Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa aprepitant không chứa dẫn xuất hydrocacbon theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 16.

Polysorbat 60 (Crillet 3, CRODA Inc) được thêm vào etanol (20uL mỗi viên nang) trong khi khuấy để tạo ra dung dịch polysorbat 60. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch polysorbat 60 được trộn với manitol, và tạo hạt. Hạt được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới.

Do đó, hạt polysorbat 60 khô thu được được trộn với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 16, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ so sánh 6: Viên nang cứng chứa aprepitant và thiếu dẫn xuất hydrocacbon

Bảng 17

Thành phần	Hàm lượng (mg/C)
Aprepitant, bazơ tự do	125
Hydroxypropylmetyl xenluloza	37,5
Poloxamer	12,5
Manitol	150
Polysorbat 80	12,5
Natri croscamelozơ	5
Crospovidon	10
Tổng	352,5

Sản xuất viên nang cứng chứa aprepitant không chứa dẫn xuất hydrocacbon theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong Bảng 17.

Polysorbat 80 được thêm vào etanol (20uL mỗi viên nang) trong khi khuấy để tạo ra dung dịch polysorbat 80. Sử dụng máy trộn tốc độ cao, dung dịch polysorbat 80 được trộn với manitol, và tạo hạt. Do đó, hạt polysorbat 80 thu được được làm khô, và được lọc qua sàng mắt lưới.

Hạt polysorbat 80 khô được trộn với các thành phần khác được liệt kê trong Bảng 17, và 352,5 mg hỗn hợp hạt chứa 125 mg aprepitant mỗi viên nang được nạp vào viên nang cứng như được mô tả trong tài liệu Quy định chung về viên nang đối với chế phẩm trong Dược điển Hàn Quốc.

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm độ tan

Các dạng bào chế được tạo ra trong các ví dụ và ví dụ so sánh được thử nghiệm về độ tan. Đối với môi trường hòa tan của thử nghiệm độ tan, sử dụng nước, dung dịch natri laurylsulfat chứa nước 2,2%, nước có độ pH 4,0, và nước có độ pH 6,8. Tại các khoảng

thời gian không đổi sau khi bắt đầu hòa tan, các mẫu được đưa vào, và phân tích bằng HPLC. Diện tích đỉnh được tính cho lượng aprepitant hòa tan. Cụ thể như sau.

Máy thử độ tan: Vankel VK-7020S

Môi trường hòa tan 1: 900mL dung dịch natri lauryl sulfat (SLS) chứa nước 2,2%

Môi trường hòa tan 2: 900mL nước tinh khiết

Môi trường hòa tan 3: 900mL nước (độ pH 6,8)

Thêm 118 mL natri hydroxit 0,2 mol/L vào 250 mL kali dihydro phosphat 0,2 mol/L, sau đó thêm nước để thành lượng tổng là 900 mL.

Môi trường hòa tan 4: 900mL chất đệm axetat (độ pH 4,0)

Axit axetic 0,05 mol/L được trộn ở tỷ lệ 41: 9 với 0,05 mol/L natri axetat để tạo ra chất đệm có độ pH 4,0.

Tốc độ quay: 100 vòng/phút (rpm: rounds per minute) đối với dung dịch SLS chứa nước 2,2%

50 rpm nếu không phải dung dịch SLS chứa nước 2,2%

Phân tích: HPLC

Máy dò: quang phổ kế hấp thụ UV (chiều dài bước sóng 210 nm)

Cột: Capcell Pak C18 (4,6X250mm, 5µm)

Nhiệt độ cột: 35°C

Pha động: 1 L nước được thêm vào 1 ml axit phosphoric, khuấy, và trộn đồng nhất với 1 L axetonitril.

Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút

Kết quả thử nghiệm độ tan được nêu trong Bảng 18 và các đồ thị từ FIG. 1 đến FIG. 6.

Bảng 18 tóm tắt kết quả thử nghiệm độ tan khi các dạng bào chế của ví dụ so sánh 1 và các ví dụ từ 1 đến 12 được hòa tan trong dung dịch natri laurylsulfat chứa nước 2,2%.

Bảng 18

Thời gian (phút)	20 phút
Ví dụ so sánh 1	85,30%
Ví dụ 1	92,34%
Ví dụ 2	92,44%
Ví dụ 3	93,23%
Ví dụ 4	93,80%
Ví dụ 5	83,03%
Ví dụ 6	81,28%
Ví dụ 7	90,56%
Ví dụ 8	91,56%
Ví dụ 9	88,30%
Ví dụ 10	92,54%
Ví dụ 11	96,52%
Ví dụ 12	89,72%

Như được thể hiện trong Bảng 18, các dạng bào chế của các ví dụ từ 1 đến 12 cho thấy tốc độ hòa tan nhanh bằng hoặc nhanh hơn tốc độ hòa tan của dạng bào chế dùng qua đường miệng có bán ngoài thị trường của ví dụ so sánh 1.

FIG. 1 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm độ tan của các dạng bào chế theo các ví dụ từ 1 đến 12 và ví dụ so sánh 1 dùng nước làm môi trường hòa tan, và FIG. 2 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm độ tan của các dạng bào chế theo các ví dụ so sánh từ 1 đến 6 dùng nước làm môi trường hòa tan.

Từ số liệu trên các FIG. 1 và FIG. 2 có thể thấy rằng, các dạng bào chế của các ví dụ từ 1 đến 12 được giải phóng thành phần hoạt tính trong nước làm môi trường hòa tan ở tốc độ hoà tan nhanh bằng hoặc nhanh hơn dạng bào chế dùng qua đường miệng có bán

sẵn ngoài thị trường của ví dụ so sánh 1. Các dạng bào chế của các ví dụ so sánh từ 2 đến 6, dùng các chất hoạt tính bề mặt khác với các chất được sử dụng trong các ví dụ từ 1 đến 6 hoặc thiếu dẫn xuất hydrocacbon có thể không bộc lộ tốc độ hòa tan cao so với nước làm môi trường hòa tan.

Ngoài ra, FIG. 3 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm độ tan của các dạng bào chế theo các ví dụ từ 1 đến 12 và ví dụ so sánh 1 đối với môi trường hòa tan có độ pH bằng 6,8, và FIG. 4 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm độ tan của các dạng bào chế theo các ví dụ so sánh từ 1 đến 6 trong môi trường hòa tan có độ pH bằng 6,8.

Như có thể thấy trên các FIG. 3 và 4, các dạng bào chế của các ví dụ từ 1 đến 12 có tốc độ hoà tan nhanh đối với dịch dạ dày ruột mô phỏng trạng thái đói có độ pH bằng 6,8 trong khi các dạng bào chế của các ví dụ so sánh từ 1 đến 6 hầu như không giải phóng aprepitant.

Ngoài ra, FIG. 5 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm độ tan của các dạng bào chế theo các ví dụ từ 1 đến 12 và ví dụ so sánh 1 đối với môi trường hòa tan có độ pH bằng 4,0, và FIG. 6 là đồ thị thể hiện kết quả thử nghiệm độ tan của các dạng bào chế theo các ví dụ so sánh từ 1 đến 6 đối với môi trường hòa tan có độ pH bằng 4,0.

Đối với môi trường hòa tan có độ pH bằng 4,0, như được thể hiện trên các FIG. 5 và 6, các dạng bào chế của các ví dụ từ 1 đến 12 có tốc độ hòa tan tốt hơn các dạng bào chế của các ví dụ so sánh từ 1 đến 6.

Số liệu thu được từ ví dụ thử nghiệm 1 cho thấy được phẩm theo sáng chế có thể giải phóng aprepitant hiệu quả đối với các môi trường hoà tan khác nhau, đặc biệt là, ngay cả trong dịch dạ dày ruột mô phỏng trạng thái đói có độ pH bằng 6,8.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm dược động học (PK)

Thử nghiệm dược động học được thực hiện trên viên nang của ví dụ 2 dưới dạng được chất thử nghiệm, còn viên nang của ví dụ so sánh 1 dùng làm đối chứng.

Mười bốn người nam giới trưởng thành được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: nhóm thứ nhất và nhóm thứ hai. Viên nang của ví dụ 2 được dùng cho nhóm thứ nhất trong khi viên nang của ví dụ so sánh 1 được dùng cho nhóm thứ hai. Vào ngày hôm sau,

các viên nang của ví dụ 2 và ví dụ so sánh 1 lần lượt được dùng cho nhóm thứ hai và nhóm thứ nhất. Mỗi viên nang được dùng một lần mỗi ngày qua đường miệng.

Các mẫu máu được lấy ở cùng thời điểm, và đo nồng độ aprepitant. Xây dựng đường cong thời gian-nồng độ từ kết quả thu được, và thu được AUC (diện tích dưới đường cong) và Cmax (nồng độ tối đa trong huyết tương).

Kết quả được tổng kết trong Bảng 19 và được mô tả trên FIG. 7.

Bảng 19

	90% độ tin cậy		Tỷ lệ T/R
	Giới hạn dưới, 0,8	Giới hạn trên, 1,25	
AUC	0,9428	1,1659	1,0480
Cmax	0,8186	1,1122	0,9540

FIG. 7 là đồ thị thể hiện nồng độ huyết tương theo thời gian sau khi dùng viên nang theo ví dụ 2 và ví dụ so sánh 1 qua đường miệng.

Như được thể hiện trong Bảng 19 và trên FIG. 7, AUC với Cmax của dạng bào chế của ví dụ 2 gần như giống hệt với AUC với Cmax của dạng bào chế dùng qua đường miệng có bán ngoài thị trường.

Do đó, dược phẩm theo sáng chế có thể được hòa tan hiệu quả, dẫn đến mức độ khả dụng sinh học hiệu quả.

Đồng thời, số liệu thu được ở trên chứng minh rằng aprepitant hoặc muối được dụng của nó, khi được bào chế theo sáng chế, có thể được giải phóng hiệu quả để tạo ra hiệu quả được của nó và có thể được hòa tan ngay cả trong dịch dạ dày ruột mô phỏng trạng thái đói đủ để tạo ra thông tin về tập tính dược động học in vivo.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Như được mô tả ở đây, dược phẩm theo sáng chế có thể giải phóng aprepitant hoặc muối được dụng của nó để sử dụng hữu hiệu hiệu quả được, và có thể được hòa tan

trong dịch dạ dày ruột mô phỏng trạng thái đói sao cho có thể là hữu dụng đối với nghiên cứu về tập tính được động học của aprepitant.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng sáng chế có thể được thực hiện ở các dạng cụ thể khác mà không làm thay đổi tính sáng tạo hoặc các đặc điểm thiết yếu. Do đó, các phương án như được mô tả ở trên chỉ nhằm mục đích minh họa và không làm giới hạn sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rõ rằng các cải biến và biến đổi khác nhau có thể được thực hiện mà không đi lệch khỏi ý tưởng và phạm vi của sáng chế như được xác định bởi phần yêu cầu bảo hộ kèm theo. Ngoài ra, không nên hiểu là các cải biến và biến đổi này độc lập với ý tưởng và quan điểm kỹ thuật của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa:

aprepitant hoặc muối được dụng của nó;

ít nhất một dẫn xuất hydrocacbon được chọn trong số axit béo có từ 14 đến 18 nguyên tử cacbon, và rượu béo có từ 14 đến 18 nguyên tử cacbon; và

ít nhất một chất hoạt tính bề mặt được chọn trong số chất hoạt tính bề mặt không ion kiểu polyoxyetylen, este của axit béo sucroza, và Macrogol 15 hydroxystearat.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó mỗi dẫn xuất hydrocacbon và chất hoạt tính bề mặt có mặt ở lượng 0,01 ~ 500 phần khối lượng, tính trên 100 phần khối lượng của aprepitant hoặc muối được dụng của nó.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất hoạt tính bề mặt được bào chế ở dạng hạt.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dẫn xuất hydrocacbon, và aprepitant hoặc muối được dụng của nó đều được bào chế ở dạng hạt.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dẫn xuất hydrocacbon, và aprepitant hoặc muối được dụng của nó đều ở dạng phân tán rắn.

6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này ở dạng bào chế được.

7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dạng bào chế được là viên nang hoặc viên nén.

8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó viên nang chứa chất hoạt tính bề mặt ở dạng hạt, và cả dẫn xuất hydrocacbon và aprepitant hoặc muối được dụng của nó ở dạng phân tán rắn.

9. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó viên nang chứa chất hoạt tính bề mặt ở dạng hạt, và cả dẫn xuất hydrocacbon và aprepitant hoặc muối được dụng của nó ở dạng hạt.

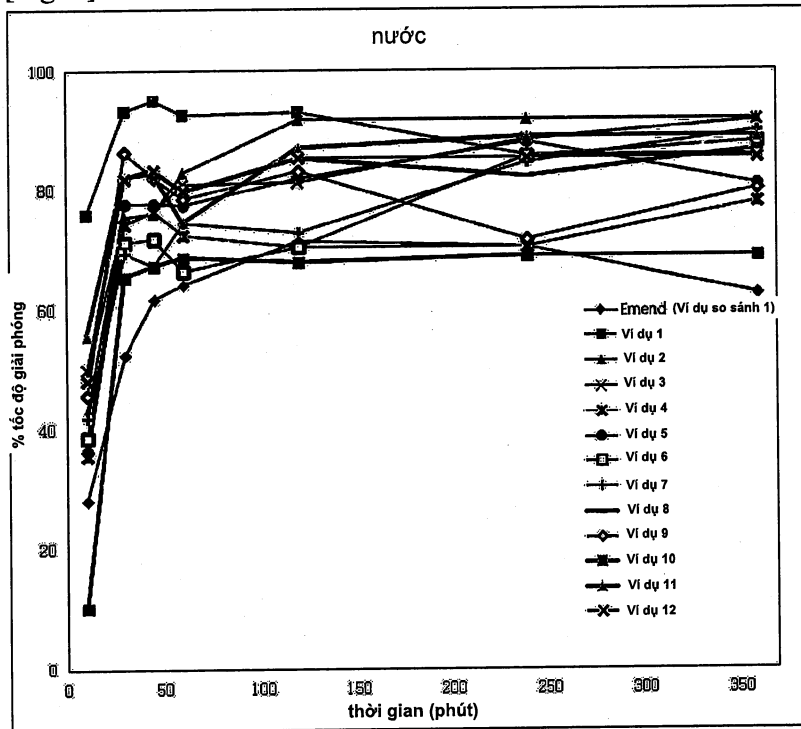
10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó axit béo là ít nhất một axit béo được chọn trong số axit myristoleic, axit palmitoleic, axit sapienic, axit oleic, axit elaidic, axit vacxenic, axit linoleic, axit linoelaidic, axit α -linolenic, axit myristic, axit palmitic, và axit stearic.

11. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó rượu béo là ít nhất một rượu được chọn trong số rượu myristylic, rượu pentadexylic, rượu xetylic, rượu palmitoleylic, rượu

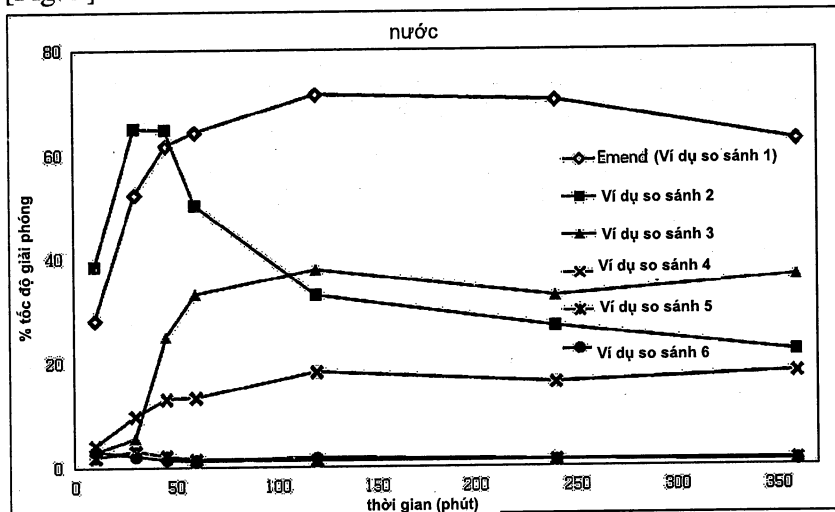
heptadexylic, rượu stearylic, rượu isostearylic, rượu elaidylic, rượu oleylic, rượu linoleylic, rượu elaidolinoleylic, rượu linolenylic, rượu elaidolinolenylic, rượu ricinoleylic, và rượu xetearylic.

12. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất hoạt tính bề mặt không ion kiểu polyoxyetylen là ít nhất một chất được chọn trong số este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, polyoxyetylen alkyl ete, và dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen.

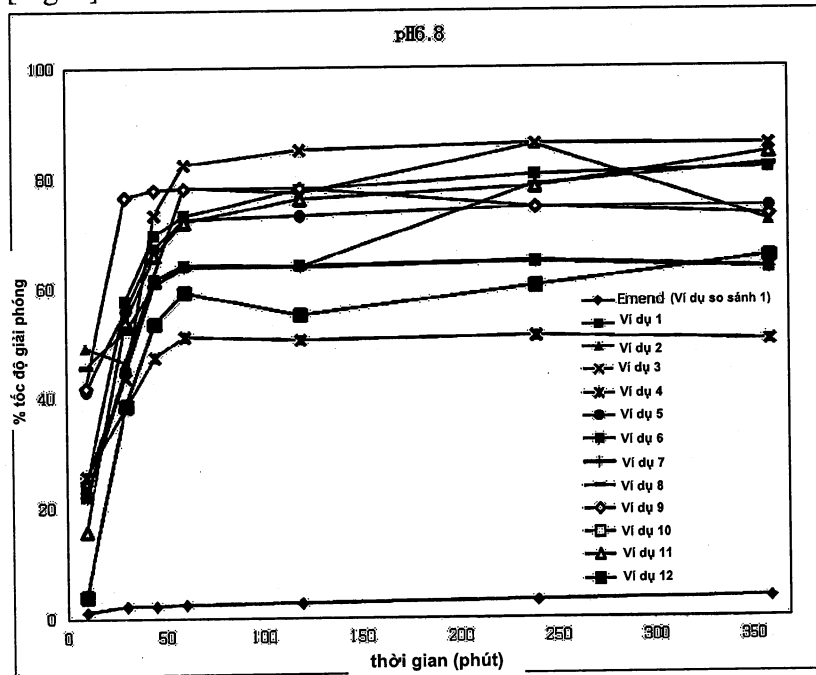
[Fig. 1]



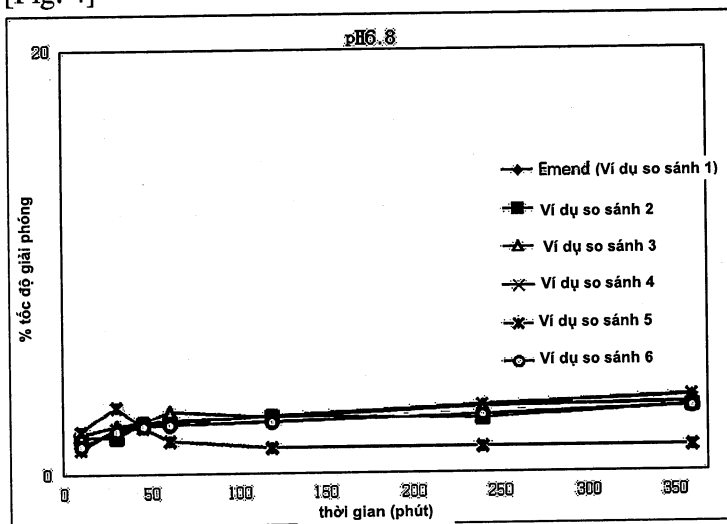
[Fig. 2]



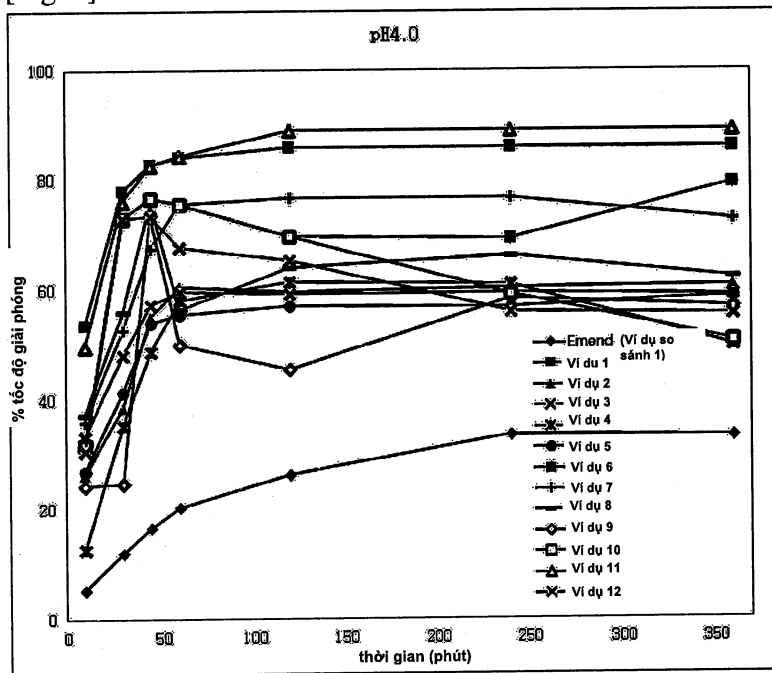
[Fig. 3]



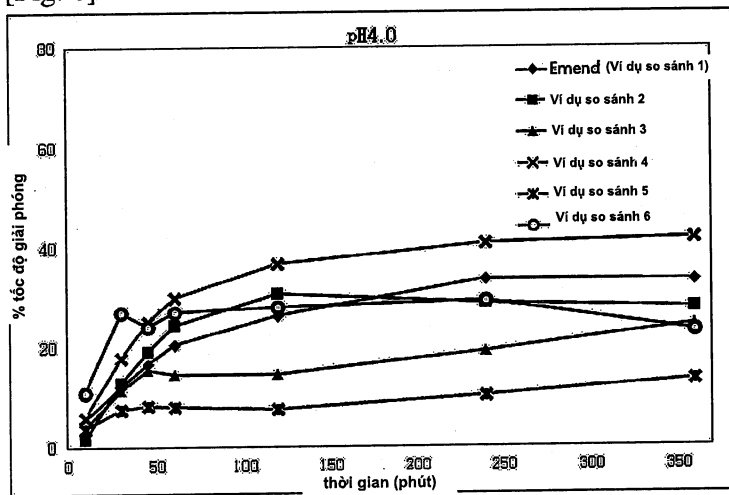
[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]



[Fig. 7]

