



(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)



1-0025520

(51)⁷ A61K 9/28; A61K 9/20

(13) B

(21) 1-2016-02152

(22) 15/12/2014

(86) PCT/KR2014/012320 15/12/2014

(87) WO/2015/093796 25/06/2015

(30) 10-2013-0157198 17/12/2013 KR

(45) 25/09/2020 390

(43) 26/09/2016 342A

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

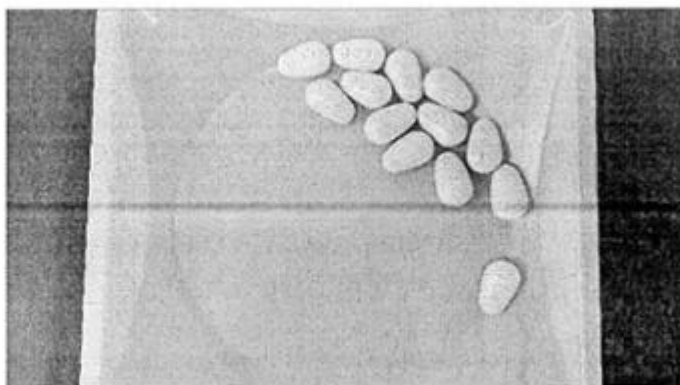
244, Galmachi-ro, Jungwon-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 462-120, Republic of Korea

(72) PARK, Sang-Han (KR); CHANG, Hee-Chul (KR).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) VIÊN NÉN ĐƯỢC PHỦ MÀNG CHỨA CHOLIN ALFOSKERAT VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VIÊN NÉN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén được phủ màng chứa lớp phủ màng thứ nhất chứa hydroxypropyl methylcellulose và lớp màng phủ thứ hai chứa rượu polyvinyl, phủ lên viên nén chứa cholin alfoskerat là thành phần hoạt tính và magie aluminometasilicat là chất phụ gia; và quy trình điều chế viên nén này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén được phủ màng chứa cholin alfoscerat và quy trình điều chế viên nén này. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến viên nén được phủ màng thu được bằng cách tạo hạt ướt cholin alfoscerat tan chảy cùng với magie aluminometasilicat để tạo thành viên nén và sau đó tạo ra hai lớp phủ màng cùng với sự kết hợp của các chất tạo màng đặc trưng phủ lên viên nén; và quy trình điều chế viên nén này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cholin alfoscerat là tiền chất của axetylcholin, cung cấp axetylcholin thiếu hụt để khôi phục lại sự dẫn truyền thần kinh trong hệ thần kinh và sửa chữa các màng tế bào thần kinh đã bị phá hủy để bình thường hóa các chức năng thần kinh. Ngoài ra, cholin alfoscerat cũng có tác dụng bình thường hóa chức năng của thụ thể axetylcholin trong khớp thần kinh sau để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình dẫn truyền thần kinh, nhờ đó cải thiện các triệu chứng thứ phát do các khuyết tật mạch máu não gây ra và các triệu chứng do hội chứng não hữu cơ bị biến tính hoặc thoái hóa gây ra. Theo đó, cholin alfoscerat được biết đến là có hiệu quả trong việc điều trị hiện tượng biến hình quá nhanh do tuổi già như suy giảm trí nhớ, rối loạn tinh thần, mất phương hướng, và thiếu chú ý; chứng thay đổi cảm xúc và hành vi như mất ổn định tình cảm và dễ bị kích thích; chứng giả trầm cảm do tuổi già và các chứng tương tự. Cholin alfoscerat có sẵn trên thị trường dưới dạng viên nang mềm, được dùng theo đường miệng với liều lượng 400mg, tần suất hai hoặc ba lần một ngày.

Trong khi đó, cholin alfoscerat có xu hướng bị tan ra khi nhiễm ẩm từ không khí xung quanh, điều này biểu hiện đặc tính tan chảy và/hoặc hút ẩm. Do đó, cholin alfoscerat có sẵn trên thị trường dưới dạng viên nang mềm, được điều chế bằng cách đổ pha lỏng của cholin alfoscerat vào trong các viên nang gelatin mềm. Tuy nhiên, ở dạng viên nang mềm, cholin alfoscerat có thể thấm vào lớp vỏ gelatin mềm theo thời gian. Các vi sinh vật có hại cũng có thể tồn tại trong viên nang mềm. Ngoài ra, viên nang mềm không bền với độ ẩm và nhiệt, điều này có thể gây ra các vấn đề về độ bền, ví dụ khi bảo quản trong mùa hè.

Để giải quyết vấn đề tan chảy của cholin alfoscerat và nhược điểm của viên nang mềm, có nhiều nghiên cứu khác nhau đã được thực hiện để phát triển công thức thuốc có dạng liều rắn. Ví dụ, trong đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-2009-0088564 bộc lộ phương pháp điều chế được phẩm chứa cholin alfoscerat, trong đó cholin alfoscerat được hấp thụ trong colloidal silicon dioxit. Bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1172699 bộc lộ được phẩm chứa sản phẩm hấp thụ thu được bằng cách hấp thụ cholin alfoscerat trên magie nhôm silicat với tỉ lệ trọng lượng là từ 1 : 1 đến 2 : 1. Và tương tự, bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1257919 bộc lộ được phẩm chứa các hạt được phủ thu được bằng cách phủ hạt cholin alfoscerat với polyme tan trong nước như hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, rượu polyvinyl, methacrylic axit copolyme, polyethylen oxit và tương tự.

Tuy nhiên, quy định bào chế được phẩm trong lĩnh vực này yêu cầu thuốc (tức là, cholin alfoscerat) phải tự hấp thụ vào tá dược (đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-2009-0088564, bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1172699) hoặc thực hiện quy trình phủ hạt (bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-1257919). Nói cách khác, từ khi quy định bào chế được phẩm yêu cầu phải thực hiện quy trình hấp phụ hoặc quy trình phủ hạt, thì quy trình điều chế được phẩm trở nên phức tạp và đòi hỏi phải có các thiết bị đặc biệt (chẳng hạn, thiết bị tạo hạt tầng sôi và các thiết bị tương tự). Do đó, chi phí cho quy trình này rất cao và khó áp dụng trong các quy trình sản xuất quy mô công nghiệp. Hơn nữa, nếu viên nén được điều chế bằng cách sử dụng cholin alfoscerat được hấp thụ trên colloidal silicon dioxit theo đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Hàn Quốc số 10-2009-0088564, thì kích thước của viên nén thu được là quá lớn, điều này gây bất lợi cho việc sử dụng thuốc của bệnh nhân.

Do đó, cần phát triển viên nén chứa cholin alfoscerat có thể điều chế theo các phương pháp điều chế viên nén thông thường mà không cần thực hiện bước hấp phụ chất phụ gia và/hoặc bước phủ hạt. Và tương tự, cần phát triển viên nén chứa cholin alfoscerat có thể ngăn chặn tình trạng tan chảy và hút ẩm của cholin alfoscerat và có đặc tính tan tương đương với viên nang mềm có sẵn trên thị trường.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã thực hiện nhiều nghiên cứu sâu rộng với các chất phụ gia được dụng khác nhau sao cho có thể sử dụng các phương pháp thông thường để điều chế viên nén và các chất tạo màng khác nhau có thể ngăn không cho cholin

alfoscerat tan chảy. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã thấy rằng, khi viên nén được phủ màng được điều chế bằng cách tạo viên nén theo phương pháp tạo hạt ướt thông thường sử dụng một lượng nhỏ magie aluminometasilicat (một trong các nguyên liệu xốp) và sau đó tạo lớp phủ màng với sự kết hợp của các chất tạo màng đặc trưng (tức là, hydroxypropyl metylxenluloza và rượu polyvinyl), có thể phương pháp điều chế viên nén thông thường được áp dụng và hiện tượng tan chảy của cholin alfoscerat có thể được ngăn chặn. Ngoài ra, viên nén được phủ màng thu được có thể được điều chế để tạo viên nén có tính tan tương đương với viên nang mềm có sẵn trên thị trường.

Theo đó, mục đích của sáng chế là đề xuất viên nén được phủ màng chứa cholin alfoscerat là thành phần hoạt tính và quy trình điều chế viên nén này.

Giải pháp kỹ thuật

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến viên nén được phủ màng chứa lớp phủ màng thứ nhất chứa hydroxypropyl metylxenluloza và lớp phủ màng thứ hai chứa rượu polyvinyl, viên nén chứa cholin alfoscerat là thành phần hoạt tính và magie aluminometasilicat là chất phụ gia.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến quy trình điều chế viên nén được phủ màng bao gồm các bước: (a) tạo hạt ướt hỗn hợp gồm cholin alfoscerat, magie aluminometasilicat, và tá dược được dùng, (b) trộn các hạt thu được trong bước (a) với tá dược được dùng, sau đó nén để tạo thành viên nén, (c) phủ lớp phủ màng thứ nhất chứa hydroxypropyl metylxenluloza lên viên nén thu được từ bước (b), và (d) phủ lớp phủ màng thứ hai chứa rượu polyvinyl lên viên nén phủ màng thu được từ bước (c).

Các hiệu quả có lợi

Viên nén chứa cholin alfoscerat theo sáng chế, được điều chế bằng cách sử dụng magie aluminometasilicat (một trong các nguyên liệu xốp) cùng với tổ hợp các chất tạo màng đặc trưng, có thể ngăn ngừa một cách hiệu quả sự tan chảy và hút ẩm của cholin alfoscerat. Viên nén theo sáng chế cũng có thể được điều chế để tạo viên nén có khả năng hòa tan tương đương với các viên nang mềm có sẵn trên thị trường. Đặc biệt là, viên nén chứa cholin alfoscerat theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế viên nén thông thường (chẳng hạn phương pháp tạo hạt ướt) mà không cần thực hiện bước hấp phụ chất phụ gia và/hoặc bước phủ hạt ẩm. Do đó quy trình này khá đơn giản, không cần các thiết bị đặc biệt, có thể thực hiện với chi

phí thấp và thích hợp cho sản xuất ở quy mô công nghiệp. Hơn nữa, viên nén theo sáng chế có thể bào chế bằng cách sử dụng lượng nhỏ chất phụ gia (tức là, magie aluminometasilicat), theo các phương pháp bào chế viên nén thông thường. Do đó, có hạn chế về số lượng các tá dược như chất gây phân rã, chất bôi trơn, và các chất tương tự để thu được hiệu quả hòa tan mong muốn, theo đó có thể bào chế viên nén có kích cỡ thích hợp cho đường dùng của bệnh nhân.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1 là hình dạng của viên nén được phủ màng thu được bằng cách tạo ra lớp màng phủ với hydroxypropyl methylxenluloza, các viên nén này được bảo quản ở điều kiện nhiệt độ trong phòng (tức là, điều kiện 25°C, độ ẩm tương đối 60%) trong 72 giờ.

FIG.2 là hình dạng của viên nén được phủ màng thu được bằng cách tạo ra lớp phủ màng với rượu polyvinyl.

FIG.3 là hình dạng của viên nén được phủ màng thu được theo sáng chế [tức là, viên nén được phủ màng có cả lớp phủ màng chứa hydroxypropyl methylxenluloza và lớp phủ màng chứa rượu polyvinyl (Ví dụ 2-3)], các viên nén được bảo quản ở điều kiện nhiệt độ trong phòng (tức là, điều kiện 25°C, độ ẩm tương đối 60%) trong 72 giờ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến viên nén được phủ màng chứa lớp phủ màng thứ nhất chứa hydroxypropyl methylxenluloza và lớp phủ màng thứ hai chứa rượu polyvinyl, phủ lên viên nén chứa cholin alfoscerat là thành phần hoạt tính và magie aluminometasilicat là chất phụ gia.

Trong viên nén được phủ màng theo sáng chế, chất hoạt hóa (tức là cholin alfoscerat) có thể được sử dụng với lượng có hiệu quả điều trị, ví dụ với lượng là 200mg, 400mg và vân vân trên mỗi viên nén, nhưng không chỉ giới hạn ở các hàm lượng này.

Viên nén không được phủ sử dụng theo sáng chế chứa magie aluminometasilicat làm một chất phụ gia. Magie aluminometasilicat, là một chất phụ gia được dụng có chứa cholin alfoscerat, có thể bào chế viên nén theo các phương pháp bào chế viên nén thông thường như phương pháp tạo hạt ướt, như được mô tả dưới đây. Magie aluminometasilicat là một chất bột màu trắng có công thức hóa học là $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{Mg} \cdot 3\text{O}_3\text{Si}$, và được gọi là Silodrate hoặc Simaldrate. Nó tan trong nước và có

tính hút ẩm trong điều kiện độ ẩm tương đối không thấp hơn 70%. Ngoài ra, Neusilin™ (Fuji Chemical Industry) có sẵn trên thị trường cũng có thể được sử dụng.

Magie aluminometasilicat có thể được sử dụng với lượng thích hợp nằm trong khoảng từ 0,35 đến 0,45 phần trọng lượng, tốt hơn là từ 0,4 đến 0,43 phần trọng lượng, tốt nhất là khoảng 0,425 phần trọng lượng, tính trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat. Khi magie aluminometasilicat được sử dụng với lượng không quá 0,3 phần trọng lượng, tính trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat, thì vấn đề dính trong quá trình nén có thể xảy ra. Ngoài ra, khi magie aluminometasilicat được sử dụng với lượng nhỏ hơn 0,5 phần trọng lượng trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat, thì mật độ các hạt thu được sẽ rất thấp. Do đó, vì có một lượng hạt đáng kể thoát ra khỏi khuôn nén trong quá trình nén, nên khó có thể điều chế viên nén với trọng lượng mong muốn.

Viên nén được phủ màng theo sáng chế chứa lớp phủ màng thứ nhất chứa hydroxypropyl metylxenluloza và lớp phủ màng thứ hai chứa rượu polyvinyl. Hydroxypropyl metylxenluloza trong lớp phủ màng thứ nhất có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,1 phần trọng lượng, tốt hơn là từ 0,03 đến 0,05 phần trọng lượng, trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat. Rượu polyvinyl trong lớp phủ màng thứ hai có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,2 phần trọng lượng, tốt hơn là từ 0,04 đến 0,07 phần trọng lượng, trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế viên nén được phủ màng. Nói cách khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế viên nén được phủ màng bao gồm các bước: (a) tạo hạt ướt hỗn hợp gồm cholin alfoscerat, magie aluminometasilicat, và tá dược được dùng, (b) trộn lẫn các hạt thu được từ bước (a) với tá dược được dùng, sau đó nén để tạo thành viên nén, (c) phủ lớp phủ màng thứ nhất chứa hydroxypropyl metylxenluloza lên trên viên nén thu được từ bước (b), và (d) phủ lớp phủ màng thứ hai chứa rượu polyvinyl lên trên viên nén phủ màng thu được từ bước (c).

Trong quy trình theo sáng chế, magie aluminometasilicat trong hỗn hợp ở bước (a) có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,35 đến 0,45 phần trọng lượng, tốt hơn là từ 0,4 đến 0,43 phần trọng lượng, tốt nhất là khoảng 0,425 phần trọng lượng, trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat. Hỗn hợp trong bước (a) còn chứa thêm chất phụ gia thường được dùng trong bước tạo hạt, ví dụ, hydroxypropyl

xenluloza được thể ở mức thấp, và xenluloza vi tinh thể, v.v., nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này. Theo một phương án, hỗn hợp ở bước (a) có thể chứa từ 0,35 đến 0,45 phần trọng lượng là magie aluminometasilicat, 0,01 đến 0,04 phần trọng lượng là hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp, và 0,1 đến 0,4 phần trọng lượng là xenluloza vi tinh thể, trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat. Theo phương án khác, hỗn hợp ở bước (a) có thể bao gồm 400mg cholin alfoscerat, 170mg magie aluminometasilicat, 10mg hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp, và 25mg xenluloza vi tinh thể, trên mỗi viên nén của viên nén được phủ màng.

Bước tạo hạt ướt ở bước (a) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng máy tạo hạt thường dùng trong lĩnh vực kỹ thuật, chẳng hạn, máy trộn cắt cao. Bước tạo hạt ướt có thể được thực hiện bằng cách sử dụng hoặc chỉ một dung môi nhào (như nước, etanol, hoặc hỗn hợp của nước và etanol) hoặc một dung môi liên kết thu được bằng cách hòa tan chất kết dính trong dung môi. Theo một phương án, bước tạo hạt ướt ở bước (a) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch hydroxypropyl xenluloza làm dung dịch liên kết. Ví dụ, dung dịch liên kết có thể thu được bằng cách hòa tan hydroxypropyl xenluloza trong nước hoặc dung môi hỗn hợp chứa nước và etanol. Hydroxypropyl xenluloza dùng làm chất kết dính có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,08 phần trọng lượng trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat. Theo một phương án, khoảng 25mg hydroxypropyl xenluloza có thể được dùng làm chất kết dính, trên 400mg cholin alfoscerat. Các hạt thu được (tức là các hạt ướt) có thể được làm khô bằng cách sử dụng máy sấy khô thông thường, như máy sấy khô lưu thông nước nóng hoặc máy sấy tầng sôi. Tốt hơn là, các hạt thu được có hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 1,0 % trọng lượng đến 2,0 % trọng lượng. Nếu cần, có thể sàng để thu được các hạt có kích thước phân bố đồng đều.

Bước (b) được thực hiện bằng cách trộn lẫn các hạt thu được từ bước (a) với tá dược được dụng, sau đó nén để tạo thành viên nén. Tá dược được dụng ở bước (b) chứa chất gây phân rã được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể đã được silic hóa (ProsolvTM), natri croscarmelloza, tinh bột natri glycolat, và crospovidon; chất phụ gia được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, lactoza, và manitol; và chất bôi trơn được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, canxi stearat, và bột tan, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này. Tá dược (như chất gây phân rã, chất phụ gia) và hàm lượng của nó có thể được điều chỉnh thích hợp để có độ hòa tan tương đương với viên

nang mềm có sẵn trên thị trường.

Bước (c) được thực hiện bằng cách phủ lớp phủ màng thứ nhất chứa hydroxypropyl methylxenluloza lên trên viên nén thu được từ bước (b). Hydroxypropyl methylxenluloza ở bước (c) có thể được sử dụng với lượng thích hợp là từ 0,02 đến 0,1 phần trọng lượng, tốt hơn là từ 0,03 đến 0,05 phần trọng lượng, trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat. Và tương tự, hệ thống nền hydrophilic trên cơ sở hydroxypropyl methylxenluloza thương mại (tức là, Opadray™ 03B28796 (Colorcon, Inc, USA)) có thể được sử dụng cho hydroxypropyl methylxenluloza để tạo lớp phủ màng thứ nhất. Việc phủ màng hydroxypropyl methylxenluloza có thể được thực hiện theo phương pháp phủ hữu cơ thường được sử dụng trong lĩnh vực dược. Theo một phương án, bước (c) được thực hiện bằng cách phủ lên viên nén thu được ở bước (b) một dung dịch phủ màng thu được bằng cách hòa tan hydroxypropyl methylxenluloza (hoặc Opadray™ 03B28796) trong hỗn hợp dung môi gồm etanol khan và metylen clorua.

Bước (d) được thực hiện bằng cách phủ lớp phủ màng thứ hai chứa rượu polyvinyl lên trên viên nén phủ màng thu được từ bước (c). Rượu polyvinyl có thể được sử dụng với lượng thích hợp là từ 0,02 đến 0,2 phần trọng lượng, tốt hơn là từ 0,04 đến 0,07 phần trọng lượng, trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat. Và tương tự, tác nhân tạo màng phủ có nền poly(vinyl alcohol) (tức là, Opadray™ Yellow 85F92177 (Colorcon, Inc, USA)) có thể được sử dụng cho rượu polyvinyl để tạo thành lớp phủ màng thứ hai. Việc phủ màng rượu polyvinyl có thể được thực hiện theo phương pháp phủ hữu cơ hoặc phương pháp phủ nước. Có thể phát hiện theo sáng chế rằng việc phủ màng rượu polyvinyl có thể được thực hiện theo phương pháp phủ nước thân thiện với môi trường và có độ an toàn cao hơn. Theo một phương án, bước (d) có thể được thực hiện bằng cách phủ viên nén được phủ màng thu được trong bước (c) một dung dịch phủ màng thu được bằng cách hòa tan rượu polyvinyl (hoặc Opadray™ Yellow 85F92177) trong nước (tức là, nước tinh khiết).

Nếu cần, quy trình theo sáng chế có thể còn có thêm bước tạo lớp màng phủ bổ sung (lớp phủ màng thứ ba) để nâng cao độ bóng. Opadray™ 97W19196 (Colorcon, Inc, USA) có thể được sử dụng làm chất phủ để tạo lớp phủ màng thứ ba, nhưng không chỉ giới hạn ở chất này. Việc tạo lớp phủ màng thứ ba có thể được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch phủ được điều chế bằng cách hòa tan Opadray™ 97W19196 trong

nước tinh khiết.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết bằng cách tham khảo các ví dụ sau đây. Các ví dụ này chỉ có mục đích minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1. Chọn lọc và đánh giá các chất phụ gia

Các tá dược khác nhau được nghiên cứu để chọn lọc chất phụ gia được dùng thích hợp có chứa cholin alfoscerat, có thể dùng để điều chế viên nén theo phương pháp thông thường. Tóm lại, các thử nghiệm sơ bộ đã được thực hiện để điều chế viên nén chứa cholin alfoscerat với các tá dược khác nhau thông qua phương pháp tạo hạt ướt và sau đó đánh giá độ nén tương ứng của nó. Từ kết quả thu được của các thử nghiệm sơ bộ, có thể xác định rằng magie aluminometasilicat cho độ nén tương đối tốt. Các nghiên cứu bổ sung được thực hiện trên viên nén được điều chế với các hàm lượng khác nhau như được trình bày trong bảng 1 dưới đây.

Nói cách khác, cholin alfoscerat, magie aluminometasilicat, hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp, và xenluloza vi tinh thể được sàng bằng sàng có 24 lỗ và sau đó được trộn với nhau. Dung dịch liên kết được điều chế bằng cách hòa tan hydroxypropyl xenluloza trong hỗn hợp dung môi gồm nước tinh khiết và etanol. Dung dịch liên kết được thêm vào hỗn hợp trong một máy trộn cắt cao để tạo thành các hạt ướt, sau đó được làm khô bằng cách sử dụng máy sấy tầng sôi. Các hạt thu được được sàng bằng sàng có 24 lỗ, được trộn với xenluloza vi tinh thể đã được silic hóa (ProsolvTM), natri croscarmelloza, xenluloza vi tinh thể, và magie stearat, và sau đó được nén để tạo thành viên nén có độ cứng khoảng 20 kp.

Bảng 1

Thành phần (mg/viên nén)	Ví dụ 1-1	Ví dụ 1-2	Ví dụ 1-3
Cholin alfoscerat	400	400	400
Magie aluminometasilicat	170	120	200
Hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp	10	10	10
Xenluloza vi tinh thể (được bổ sung khi tạo hạt)	100	100	100
Hydroxypropyl xenluloza	25	25	25

Nước tinh khiết	25	25	25
Etanol khan	250	250	250
Prosolv	15	15	15
Natri croscarmellose	33	33	33
Xenluloza vi tinh thể (được bổ sung khi nén)	55	55	55
Magie stearat	7	7	7
Tổng trọng lượng (mg/ viên nén)	815	765	845

Toàn bộ các viên nén được điều chế trong ví dụ từ 1-1 đến 1-3 đều cho thấy có độ tan và dải độ cứng thích hợp. Tuy nhiên, viên nén ở ví dụ 1-2 cho thấy có các vấn đề về sự kết dính trong quá trình nén. Viên nén trong ví dụ 1-3 cho thấy có mật độ quá thấp để điều chế viên nén có trọng lượng mong muốn, do có một lượng đáng kể các hạt đã thoát ra khỏi khuôn nén trong quá trình nén. Theo đó, có thể nhận thấy rằng magie aluminometasilicat được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,35 đến 0,45 phần trọng lượng, tốt hơn là 0,4 đến 0,43 phần trọng lượng, tốt nhất là khoảng 0,425 phần trọng lượng, trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat.

Ví dụ 2. Chọn lọc và đánh giá các tác nhân phủ màng

Khi viên nén trong ví dụ 1-1 đến 1-3 được bảo quản ở điều kiện 25°C, độ ẩm tương đối 60%, thì tất cả các viên nén đều có hình dạng xấu đi như hấp thụ độ ẩm trên bề mặt viên nén (tức là tan chảy hoặc hút ẩm). Để đánh giá khả năng chống lại sự tan chảy/hút ẩm, sự thích nghi được đánh giá trên các tác nhân phủ màng khác nhau. Sự thay đổi về hình dạng bất kỳ của các viên nén được phủ màng thu được được đánh giá và khả năng sử dụng phương pháp phủ nước thân thiện với môi trường và sự an toàn tuyệt đối cũng được đánh giá.

(1) Đánh giá việc phủ màng hydroxypropyl methylxenluloza

Việc phủ màng hydroxypropyl methylxenluloza được thực hiện bằng cách sử dụng nước làm dung môi. Tuy nhiên, bề mặt viên nén bị hòa tan khi tiếp xúc trực tiếp với nước, điều này khiến cho viên nén không thể tiến hành phủ nước được. Theo đó, lớp phủ màng chứa hydroxypropyl methylxenluloza được tạo ra trên viên nén thu được trong ví dụ 1-1 bằng phương pháp phủ hữu cơ, theo thành phần và hàm lượng trình bày trong bảng 2 dưới đây. Nói cách khác, viên nén được phủ màng được điều chế

bằng cách hòa tan chất tạo màng trên cơ sở hydroxypropyl methylxenluloza (Opadray™ 03B28796 (Colorcon, Inc, USA)) trong hỗn hợp dung môi gồm etanol khan và metylen clorua để thu được dung dịch phủ và dung dịch phủ này tạo thành lớp phủ màng trên viên nén thu được trong ví dụ 1-1.

Bảng 2

Thành phần (mg)	Ví dụ 2-1
Opadray™ 03B28796	15
Etanol khan	75
Metylen clorua	75
Tổng lượng phủ (mg)	15

Khi viên nén được phủ màng thu được được bảo quản ở nhiệt độ phòng (điều kiện 25°C, độ ẩm tương đối 60%), thì bề mặt của viên nén bị xấu đi sau khoảng 8 giờ (FIG.1). Khi viên nén được phủ màng thu được được bảo quản ở điều kiện nâng cao (điều kiện 40°C, độ ẩm tương đối 75%), thì bề mặt của viên nén bị xấu đi trong ít nhất là 1 giờ (xem bảng 5 và bảng 6 dưới đây).

(2) Đánh giá việc phủ màng rượu polyvinyl

Việc phủ màng rượu polyvinyl được thực hiện bằng cách sử dụng nước làm dung môi. Tuy nhiên, bề mặt viên nén bị hòa tan khi tiếp xúc trực tiếp với nước, điều này khiến cho nó không thể tiến hành phủ nước được. Theo đó, lớp phủ màng chứa rượu polyvinyl được tạo ra trên viên nén thu được trong ví dụ 1-1 bằng phương pháp phủ màng hữu cơ, theo thành phần và hàm lượng trình bày trong bảng 3 dưới đây. Nói cách khác, viên nén được phủ màng được điều chế bằng cách hòa tan chất tạo màng trên cơ sở poly(vinyl alcohol) (Opadray™ Yellow 85F92177 (Colorcon, Inc, USA)) trong hỗn hợp dung môi gồm etanol khan và metylen clorua để thu được dung dịch phủ và sau đó dung dịch phủ màng này tạo thành lớp phủ màng trên viên nén thu được trong ví dụ 1-1.

Bảng 3

Thành phần (mg)	Ví dụ 2-2
Opadray™ Yellow 85F92177	25
Etanol khan	125
Metylen clorua	125

Tổng lượng phủ (mg)	25
---------------------	----

Viên nén được phủ màng thu được có hình dạng không thích hợp trên bề mặt của viên nén (FIG.2). Khi viên nén được phủ màng được bảo quản ở nhiệt độ phòng (điều kiện 25°C, độ ẩm tương đối 60%) và ở điều kiện nâng cao (điều kiện 40°C, độ ẩm tương đối 75%), thì hình dạng của nó xấu hơn viên nén được phủ màng chứa chất tạo màng trên cơ sở hydroxypropyl methylxenuloza (xem bảng 5 và 6 dưới đây). Nói cách khác, chất tạo màng trên cơ sở polyvinyl không thích hợp cho việc sử dụng một phương pháp phủ hữu cơ.

(3) Đánh giá việc phủ hai lớp màng

Cả lớp phủ màng chứa hydroxypropyl methylxenuloza và lớp phủ màng chứa rượu polyvinyl được phủ lên trên viên nén thu được trong ví dụ 1-1, theo thành phần hàm lượng trình bày trong bảng 4 dưới đây. Nói cách khác, viên nén được phủ màng có lớp phủ màng thứ nhất được điều chế bằng cách hòa tan Opadray™ 03B28796 (Colorcon, Inc, USA) trong hỗn hợp dung môi gồm etanol khan và metylen clorua để thu được dung dịch phủ thứ nhất và màng phủ chứa dung dịch phủ thứ nhất tạo thành lớp phủ màng trên viên nén thu được trong ví dụ 1-1. Sau đó, viên nén được phủ màng có hai lớp phủ được điều chế bằng cách hòa tan Opadray™ Yellow 85F92177 (Colorcon, Inc, USA) trong nước tinh khiết để thu được dung dịch phủ thứ hai và sau đó màng phủ có dung dịch phủ thứ hai tiếp tục tạo thành lớp phủ màng trên viên nén có lớp phủ màng thứ nhất.

Bảng 4

	Thành phần (mg)	Ví dụ 2-3
Lớp phủ màng thứ nhất	Opadray™ 03B28796	15
	Etanol khan	75
	Metylen clorua	75
Lớp phủ màng thứ hai	Opadray™ Yellow 85F92177	25
	Nước tinh khiết	166,67
Tổng lượng phủ (mg)		40

Bảng ở ví dụ 1-1 (viên nén không được phủ) và các viên nén được phủ màng thu được ở trên (ví dụ 2-1 tới 2-3) được tiếp xúc với không khí ở nhiệt độ trong phòng (điều kiện 25°C, độ ẩm tương đối 60%) hoặc ở điều kiện nâng cao (điều kiện 40°C, độ

ẩm tương đối 75%). Các thay đổi xuất hiện được trình bày trong bảng 5 và 6 dưới đây.

Bảng 5

Bảo quản ở điều kiện 25°C, độ ẩm tương đối 60%

	Ví dụ 1-1	Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2	Ví dụ 2-3
Sau 6 giờ	○	○	○	○
Sau 12 giờ	○	X	X	○
Sau 18 giờ	X	X	X	○
Sau 24 giờ	X	X	X	○
Sau 48 giờ	X	X	X	○
Sau 72 giờ	X	X	X	○

○: không xuất hiện thay đổi đáng kể nào về hình dạng, X: xuất hiện thay đổi đáng kể về hình dạng.

Bảng 6

Bảo quản ở điều kiện 40°C, độ ẩm tương đối 75%

	Ví dụ 1-3	Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2	Ví dụ 2-3
Sau 1 giờ	X	X	X	○
Sau 2 giờ	X	X	X	○
Sau 3 giờ	X	X	X	○
Sau 4 giờ	X	X	X	○
Sau 5 giờ	X	X	X	X

○: không xuất hiện thay đổi đáng kể nào về hình dạng, X: xuất hiện thay đổi đáng kể về hình dạng.

Viên nén không được phủ (ví dụ 1-1) cho thấy không có thay đổi nào xảy ra trong từ 6 giờ đến 12 giờ khi bảo quản ở điều kiện nhiệt độ phòng. Ngược lại, viên nén được phủ màng chỉ chứa chất tạo màng trên cơ sở HPMC (ví dụ 2-1) và viên nén được phủ màng chỉ chứa chất tạo màng trên cơ sở PVA (ví dụ 2-2) cho thấy độ ổn định tương tự như viên nén không được phủ màng, khi bảo quản ở điều kiện nhiệt độ trong phòng. Tuy nhiên, viên nén được phủ màng có hai lớp phủ theo sáng chế (ví dụ 2-3) duy trì độ ổn định thậm chí sau 72 giờ (FIG.3). Và cũng như vậy, khi bảo quản ở điều kiện nâng cao, toàn bộ các viên nén, trừ các viên nén được phủ màng có hai lớp màng theo sáng chế (ví dụ 2-3) đều cho thấy có sự thay đổi đáng kể. Đặc biệt là, có thể nhận

thấy rằng các phương pháp phủ theo sáng chế như trong ví dụ 2-3 khiến cho nó có thể tạo thành lớp phủ PVA (mà đòi hỏi phải sử dụng một phương pháp phủ dung dịch nước) để cải thiện tính ổn định của viên nén, bất chấp đặc tính tan chảy hút ẩm của chất hoạt hóa (cholin alfoscerat).

Ví dụ 3. Thử nghiệm so sánh độ tan

Theo các thành phần và hàm lượng nêu trong bảng 7 dưới đây, thì lớp màng phủ bổ sung được tạo ra trên viên nang được phủ màng thu được trong ví dụ 2-3 để cải thiện độ bóng. Nói cách khác, viên nén được phủ màng có hai lớp (tức là viên nén ở ví dụ 3-1) được điều chế bằng cách hòa tan Opadray™ 97W19196 (Colorcon, Inc, USA) trong nước tinh khiết để thu được dung dịch phủ thứ ba và sau đó dung dịch phủ thứ ba có lớp màng phủ tạo thành lớp phủ màng trên viên nén thu được trong ví dụ 2-3. Thành phần và hàm lượng của từng lớp phủ màng ở ví dụ 3-1 được trình bày trong bảng 7.

Bảng 7

	Thành phần (mg)	Ví dụ 3-1
Lớp phủ màng thứ nhất	Opadray™ Clear 03K19229	15
	Etanol khan	75
	Metylen clorua	75
Lớp phủ màng thứ hai	Opadray™ Yellow 85F92177	25
	Nước tinh khiết	166,67
Lớp phủ màng thứ ba	Opadray™ 97W19196	1
	Nước tinh khiết	14,28
Tổng lượng phủ (mg)		41

Thử nghiệm so sánh về độ tan được thực hiện trên các viên nang không được phủ của ví dụ 1-1 (n=6), các viên nang được phủ của ví dụ 3-1 (n=6), viên nang mềm có sẵn trên thị trường [Viên nang mềm Gliatilin (Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd), cholin alfoscerat 400 mg, ví dụ so sánh) (n=6). Nước tinh khiết được sử dụng làm môi trường hòa tan và thử nghiệm về độ tan được thực hiện ở nhiệt độ 37°C và với tốc độ quay của cánh khuấy là 50 rpm. Mẫu được lấy từ môi trường hòa tan tại các thời điểm 15, 20, 30, 45, và 60 phút, sau đó lọc để phân tích. Một cách riêng rẽ, 22 mg cholin alfoscerat (tiêu chuẩn tham khảo) được cho vào bình định mức có thể tích 100 ml và

bổ sung thêm hỗn hợp dung dịch gồm nước và acetonitril (tỉ lệ 1:1, thể tích/thể tích) (lên đến vạch của bình định mức) để điều chế dung dịch chuẩn. Từng mẫu được phân tích bằng HPLC dưới các điều kiện sau:

Điều kiện phân tích HPLC

Cột: Cột NH₂ Inertsil

Pha động: Nước : Acetonitril = 40 : 60 (thể tích/thể tích)

Thiết bị dò: Refractive Index Detector

Tốc độ chảy: 1,5 ml/phút

Thể tích tiêm: 50 ul

Kết quả thử nghiệm so sánh về sự hòa tan được biểu thị trong bảng 8 dưới đây.

Bảng 8

Thử nghiệm so sánh độ tan

	Tỷ lệ hòa tan (%)		
	Ví dụ 1-1	Ví dụ 3-1	Ví dụ so sánh
15 phút	94,36	95,96	100,2
20 phút	100,88	99,35	101,36
30 phút	100,80	101,87	102,11
45 phút	100,75	102,29	102,08
60 phút	101,17	102,25	102,15

Ví dụ so sánh (so với viên nang mềm) cho thấy khả năng hòa tan thuốc ngay lập tức là hơn 100% tại thời điểm 15 phút. Hai công thức thử nghiệm (tức là, các ví dụ 1-1 và ví dụ 3-1) cũng cho thấy khả năng hòa tan thuốc ngay trong 15 phút. Từ kết quả thu được ở bảng 8, có thể thấy rằng cả viên nén không được phủ ở ví dụ 1-1 và viên nén được phủ màng ở ví dụ 3-1 đều có khả năng hòa tan tương đương như trong ví dụ so sánh (tức là so với viên nang mềm có sẵn trên thị trường), và không có khác biệt đáng kể về độ tan của thuốc.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén được phủ màng chứa lớp phủ màng thứ nhất chứa hydroxypropyl methylxenluloza và lớp phủ màng thứ hai chứa rượu polyvinyl, phủ lên viên nén chứa cholin alfoscerat là thành phần hoạt tính và magie aluminometasilicat là chất phụ gia.
2. Viên nén được phủ màng theo điểm 1, trong đó magie aluminometasilicat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,35 đến 0,45 phần trọng lượng, tính trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat.
3. Viên nén được phủ màng theo điểm 1, trong đó hydroxypropyl methylxenluloza trong lớp phủ màng thứ nhất có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,1 phần trọng lượng, tính trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat.
4. Viên nén được phủ màng theo điểm 1, trong đó rượu polyvinyl trong lớp phủ màng thứ hai có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,2 phần trọng lượng, tính trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat.
5. Quy trình điều chế viên nén được phủ màng bao gồm các bước:
 - (a) tạo hạt ướt hỗn hợp gồm cholin alfoscerat, magie aluminometasilicat, và một tá dược được dụng,
 - (b) trộn các hạt thu được từ bước (a) với một tá dược được dụng, sau đó nén để tạo thành viên nén,
 - (c) phủ lớp phủ màng thứ nhất chứa hydroxypropyl methylxenluloza lên viên nén thu được từ bước (b), và
 - (d) phủ lớp phủ màng thứ hai chứa rượu polyvinyl lên viên nén phủ màng thu được từ bước (c).
6. Quy trình theo điểm 5, trong đó magie aluminometasilicat trong hỗn hợp ở bước (a) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,35 đến 0,45 phần trọng lượng, tính trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat.
7. Quy trình theo điểm 5, trong đó hỗn hợp ở bước (a) bao gồm 0,35 đến 0,45 phần trọng lượng của magie aluminometasilicat, 0,01 đến 0,04 phần trọng lượng của hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp, và 0,1 đến 0,4 phần trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, tính trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat.

8. Quy trình theo điểm 7, trong đó hỗn hợp ở bước (a) bao gồm 400mg cholin alfoscerat, 170mg magie aluminometasilicat, 10mg hydroxypropyl xenluloza được thể ở mức thấp, và 25mg xenluloza vi tinh thể, cho mỗi viên nén của viên nén được phủ màng.
9. Quy trình theo điểm 5, trong đó bước tạo hạt ướt ở bước (a) được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch hydroxypropyl xenluloza làm dung dịch kết dính.
10. Quy trình theo điểm 5, trong đó tá dược được dùng ở bước (b) chứa chất gây phân rã được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể đã được silic hóa, natri croscarmeloza, tinh bột natri glycolat, và crospovidon; chất phụ gia được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, lactoza, và manitol; và chất bôi trơn được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, canxi stearat, và đá talc.
11. Quy trình theo điểm 5, trong đó hydroxypropyl metylxenluloza ở bước (c) được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,1 phần trọng lượng, tính trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat.
12. Quy trình theo điểm 5 hoặc điểm 11, trong đó bước (c) được thực hiện bằng cách phủ lên viên nén thu được ở bước (b) một dung dịch phủ màng thu được bằng cách hòa tan hydroxypropyl metylxenluloza trong hỗn hợp dung môi của etanol khan và metylen clorua.
13. Quy trình theo điểm 5, trong đó rượu polyvinyl ở bước (d) được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,2 phần trọng lượng, tính trên 1 phần trọng lượng của cholin alfoscerat.
14. Quy trình theo điểm 5 hoặc điểm 13, trong đó bước (d) được thực hiện bằng cách phủ lên viên nén đã được phủ màng thu được ở bước (c) một dung dịch phủ màng thu được bằng cách hòa tan rượu polyvinyl trong nước.

FIG. 1

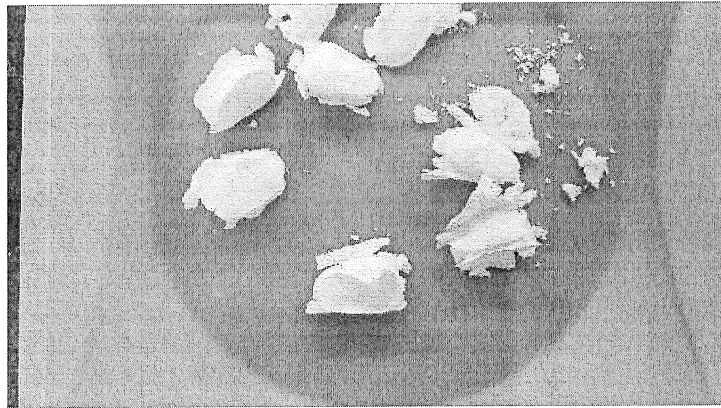


FIG. 2

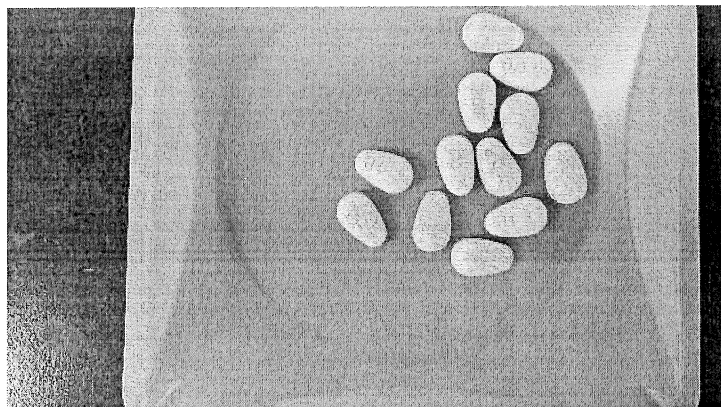


FIG. 3

