



(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)



1-0026074

(51)⁷ A61K 47/12; A61K 47/38; A61K 47/36; (13) B
A61K 31/4453; A61K 47/32

(21) 1-2014-01577

(22) 28/03/2012

(86) PCT/KR2012/002288 28/03/2012

(87) WO 2013/058450 25/04/2013

(30) 10-2011-0106388 18/10/2011 KR

(45) 26/10/2020 391

(43) 25/07/2014 316A

(73) NAVIPHARM CO., LTD. (KR)

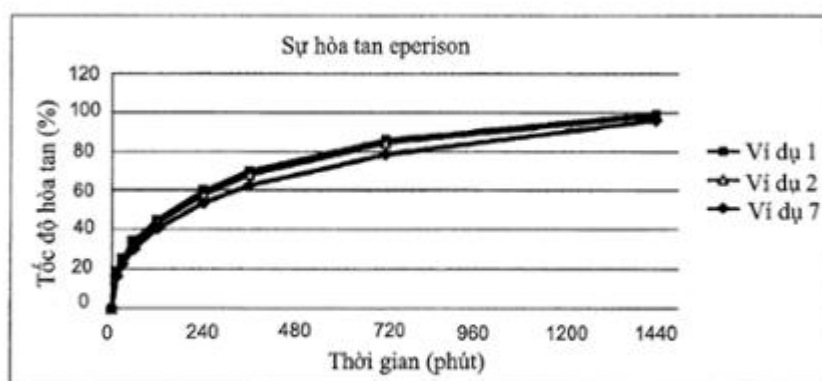
No. 202, Fitech Technology Business Incubation Center 111-7, Guun-dong,
Gwonseon-gu Suwon-si Gyeonggi-do 441-340 Republic of Korea

(72) LEE, Chang-Kyoo (KR); PARK, Sang-Geun (KR).

(74) CÔNG TY LUẬT TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN AMBYS HÀ NỘI (AMBYS
HANOI)

(54) CHẾ PHẨM GIẢI PHÓNG KÉO DÀI CHỨA EPERISON ỔN ĐỊNH

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison ổn định mà bao gồm muối eperison và chất axit hóa để duy trì độ ổn định hóa học của hoạt chất không chỉ trong quá trình bảo quản các thành phẩm mà còn trong thời gian ổn định thuốc, và chất làm chậm sự giải phóng để thể hiện đặc tính kép bao gồm đặc tính giải phóng nhanh và giải phóng chậm.



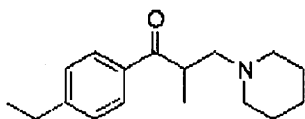
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa eperison ổn định. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison ổn định bao gồm muối eperison, chất axit hóa để duy trì độ ổn định hóa học của hoạt chất không chỉ trong quá trình bảo quản các thành phẩm mà còn trong thời gian ổn định thuốc, và chất làm chậm sự giải phóng để thể hiện đặc tính kép bao gồm đặc tính giải phóng nhanh và giải phóng chậm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Eperison là thuốc thường được sử dụng để điều trị bệnh liệt co cứng do các bệnh hệ thần kinh gây ra bao gồm bệnh co thắt cơ ở động vật kèm theo bệnh cơ xương, và công thức hóa học của nó được đưa ra dưới đây:

Công thức hóa học



Thuốc nêu trên có các đặc tính không ổn định hóa học bao gồm sự phân ly dễ dàng của nó thành vòng piperidinic. Do đó, các chế phẩm chứa eperison trên thị trường có nhược điểm là hoạt chất của chúng bắt đầu phân hủy ngay sau khi sản xuất và hàm lượng tạp chất tăng lên từ 1 đến 2% trong khoảng thời gian 1 hoặc 2 tháng sau khi bắt đầu bảo quản chúng.

Ngoài ra, thuốc nêu trên có thời gian bán hủy quá ngắn và thời gian tan trong máu khi nó được sử dụng 3 lần một ngày. Các loại thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs) thường được kê đơn cùng với các chế phẩm chứa eperison gần đây được sử dụng rộng rãi cùng với phương pháp sử dụng một lần hoặc hai lần một ngày, tuy nhiên, người bệnh thường thắc mắc về tác dụng của chế phẩm chứa eperison giải phóng kéo dài bằng phương pháp sử dụng một hoặc hai lần một ngày.

Nhiều nghiên cứu khác nhau đã được tiến hành để cải thiện nhược điểm khi sử dụng eperison 3 lần/ngày. Ví dụ, hiện có phương pháp để sản xuất khuôn sập (USP5700410), phương pháp sử dụng các viên nang giải phóng kéo dài (USP5498422),

phương pháp sử dụng các hydrogel (USP6500455), phương pháp định vị lớp phủ giải phóng kéo dài giữa viên nén được phủ khô và lớp phủ (Patent Hàn Quốc số 574213), phương pháp phủ bằng màng có thể giãn được (Đơn xin cấp Patent Hàn Quốc số 1989-0004685), phương pháp phủ bằng các hợp chất hữu cơ kỵ nước và màng polyme không tan (WO 2000/24423), phương pháp sử dụng eudragit làm vật liệu giải phóng kéo dài cơ bản (US 2005/0196451), và phương pháp sử dụng hệ thống thuốc lưu trong dạ dày (US 2010/0249423).

Tuy nhiên, tất cả các chế phẩm giải phóng kéo dài thông thường được sản xuất bằng các phương pháp nêu trên chỉ nhằm mục đích làm chậm sự giải phóng eperison, hoạt chất, nhưng không nhằm để cải thiện độ ổn định hóa học của eperison. Tuy nhiên nó có thể hữu hiệu để làm chậm sự giải phóng hoạt chất, điều này gây ra khó khăn trong việc điều trị hiệu quả trừ khi độ ổn định của hoạt chất được bảo đảm trong quá trình bảo quản các sản phẩm hoặc bên trong cơ thể sau khi sử dụng thuốc.

Đặc biệt là, do eperison chủ yếu được hấp thụ ở trên đỉnh ống ruột, do đó đầu tiên cần phải cải thiện độ ổn định của nó dưới môi trường kiềm bên trong ống ruột để phát triển chế phẩm giải phóng kéo dài mà giải phóng chậm trong khi lưu lại trong vùng hấp thụ trong thời gian dài.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa eperison ổn định duy trì độ ổn định hóa học của hoạt chất dưới môi trường kiềm bên trong ống ruột không chỉ trong quá trình bảo quản thành phẩm mà còn sau khi người bệnh sử dụng thuốc.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison có các đặc tính giải phóng kép sao cho nó thể hiện hiệu quả điều trị hữu ích ngay cả bằng phương pháp sử dụng một hoặc hai lần một ngày.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện đồ thị về tốc độ rửa giải của chế phẩm giải phóng kéo dài số 1 (sử dụng một lần/ngày) trong mỗi giờ.

Fig.2 thể hiện đồ thị về tốc độ rửa giải của chế phẩm giải phóng kéo dài số 2 (sử dụng hai lần/ngày) trong mỗi giờ.

Fig.3 thể hiện đồ thị về tốc độ rửa giải của chế phẩm giải phóng kéo dài số 2 (sử dụng hai lần/ngày) được đo bằng phương pháp giỏ quay trong mỗi giờ.

Fig.4 thể hiện đồ thị so sánh nồng độ trong máu giữa chế phẩm giải phóng kéo dài và chế phẩm thông thường trên thị trường.

Mô tả chi tiết sáng chế

Giải pháp kỹ thuật

Dược phẩm chứa eperison ổn định theo sáng chế khác biệt ở chỗ bao gồm muối eperison và chất axit hóa, độ axit của dung dịch nước 0,5% (trọng lượng/thể tích) nằm trong khoảng từ pH=0,5 đến pH=5,6, và chất axit hóa nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm các chất điều chỉnh pH axit hoặc các chất pha loãng có pH nhỏ hơn 5,0 khi được tạo huyền phù, được hòa tan, được trương nở, hoặc có thể trộn lẫn trong nước.

Trước tiên, eperison, hoạt chất, bao gồm tất cả các dạng muối có thể được chấp nhận trong dược phẩm, nhưng muối mong muốn là hydroclorua và liều hữu hiệu của eperison clorua nằm trong khoảng từ 150 đến 300mg/ngày.

Và chất axit hóa nêu trên có chức năng điều chỉnh độ axit đến pH nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5,6 khi được phẩm theo sáng chế được sản xuất dưới dạng dung dịch nước 0,5% (trọng lượng/thể tích). Dưới môi trường axit, eperison, hoạt chất, có độ ổn định hóa học ngay cả dưới môi trường kiềm bên trong ống ruột không chỉ trong quá trình bảo quản các thành phẩm mà còn có độ ổn định sau khi sử dụng. Do đó, hàm lượng của chất axit hóa nêu trên bao gồm lượng ở dung dịch nước 0,5% (trọng lượng/thể tích), có độ axit với pH nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5,6.

Nếu độ axit của dung dịch nước 0,5% (trọng lượng/thể tích) đối với dược phẩm chứa eperison theo sáng chế nhỏ hơn pH=0,5, thì nó có liên quan đến việc có thể phá hủy màng nhầy của miệng và cổ họng của người bệnh do đặc tính axit quá mạnh trong khi sử dụng, điều này không được mong đợi. Ngoài ra, nếu độ axit nêu trên vượt quá pH=5,6, được bazơ hóa thì độ ổn định của hoạt chất bị giảm đáng kể, có thể gây ra trở ngại, đặc biệt là sau khi sử dụng thuốc, không thể ngăn ngừa sự phân hủy hoạt chất dưới môi trường kiềm bên trong ống ruột.

Như các chất axit hóa của sáng chế, chất điều chỉnh pH axit hoặc chất pha loãng, mà có pH nhỏ hơn 5,0 khi được tạo huyền phù, được hòa tan, được trương nở, hoặc có

thể trộn lẫn trong nước, có thể được sử dụng. Ở đây, có thể dùng được làm chất điều chỉnh pH axit nêu trên là một hoặc nhiều chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm axit alginic, axit axetic, axit formic, axit adipic, axit edetic, axit fumaric, axit lactic, axit malic, axit maleic, axit palmitic, axit propionic, axit sorbic, axit stearic, axit tartaric, axit ascorbic, axit erythrosorbic, axit citric, axit oxalic, axit succinic, axit toluen sulfonic, axit methyl sulfonic, axit nitric, axit hydrochloric, axit phosphoric, và axit sulfuric. Đặc biệt là axit citric được mong muốn nhất.

Ngoài ra, có thể dùng được làm chất pha loãng nêu trên là tất cả các chất pha loãng có pH nhỏ hơn 5,0 khi được tạo huyền phù, được hòa tan, được trương nở, hoặc có thể trộn lẫn được trong nước, nhưng cụ thể hơn, mong muốn sử dụng một hoặc nhiều chất bất kỳ được chọn từ carbomer, polycarbophil, và polydextroza.

Nói chung, ở giai đoạn ban đầu sau khi sử dụng thuốc, nếu tốc độ giải phóng hoạt chất chậm hơn nhiều so với tốc độ lọc đích, thì người bệnh không thể có được hiệu quả cao, và ngược lại, nếu nó vượt quá tốc độ lọc đích, thì nồng độ thành phần trong máu tăng lên do có sự giảm liều dùng quá nhiều đến mức người bệnh có thể gặp nguy hiểm. Và, nếu tốc độ giải phóng ở giai đoạn trung gian và giai đoạn cuối cùng quá nhanh so với tốc độ lọc đích, thì không thể có được trị số điều trị hữu hiệu do nó không thể duy trì nồng độ thuốc hữu hiệu trong máu cho đến giai đoạn sử dụng tiếp theo. Nếu chúng quá chậm so với tốc độ lọc đích, thì không chỉ không thể duy trì nồng độ thuốc liên tục trong máu, mà còn liên quan đến các tác dụng phụ có thể tạo ra do lượng sử dụng tiếp theo gây ra sự tăng thêm nồng độ thuốc trong cơ thể. Do đó, rất quan trọng để điều chỉnh lượng giải phóng cơ bản đúng lúc sau khi sử dụng thuốc để đạt được mục đích điều trị mong muốn.

Chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison theo sáng chế có các đặc tính giải phóng kép thể hiện đồng thời sự giải phóng nhanh đối với sự giải phóng cơ nhanh và tác dụng giảm đau ở giai đoạn đầu của quá trình sử dụng và sự giải phóng chậm khi sử dụng một hoặc hai lần một ngày. Để có được các đặc tính giải phóng kép này, chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế, ngoài muối eperison, hoạt chất, và chất axit hóa, chứa từ 0,05 đến 3 phần trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,5 phần trọng lượng, chất giải phóng kéo dài trên mỗi 1 phần trọng lượng của muối eperison nêu trên.

Tại thời điểm này, có thể dùng được làm chất giải phóng kéo dài nêu trên là một hoặc nhiều chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm các dẫn xuất xenluloza như metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxy propyl metyl xenluloza, hydroxy propyl xenluloza, hydroxy etyl xenluloza, và carboxy metyl xenluloza; các polyme ưa nước như polysacarit, polyacrylat, hydrogel, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon, carbopol, polyetylen oxit, và magiê nhôm silicat; các dẫn xuất của tinh bột và các hỗn hợp của chúng; polyme kỵ nước như copolyme của axit acrylic và este của axit metacrylic, polyetylen, polyamit, polyvinyl clorua, polyvinyl axetat, và rượu polyvinyl, và các hỗn hợp của chúng; và polyme không chứa nước như axit polyacrylic, nhựa acrylic, các chất phân tán nhựa mũ acrylic, xenluloza axetat phtalat, polyvinyl axetat phtalat, và hydroxy propyl metyl xenluloza phtalat.

Lượng được sử dụng đối với các chất giải phóng kéo dài nêu trên có thể được điều chỉnh phụ thuộc vào tốc độ giải phóng ban đầu hoặc mức độ phát hiện tăng lực. Ngoài ra, các chất giải phóng kéo dài có thể được sử dụng làm các hợp chất đơn hoặc hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp sử dụng hợp chất đơn, tốt hơn nếu là hydroxy propyl metyl xenluloza. Trong trường hợp sử dụng các hỗn hợp, như hỗn hợp của polyme ưa nước và polyme kỵ nước, tốt hơn nếu là hỗn hợp 2-8 phần trọng lượng của polyvinyl pyrrolidon và polyvinyl axetat.

Các chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison nêu trên bao gồm chế phẩm giải phóng kéo dài số 1, có thể sử dụng một lần/ngày, và chế phẩm giải phóng kéo dài số 2, có thể sử dụng hai lần/ngày. Chế phẩm giải phóng kéo dài số 1 nêu trên khác biệt ở chỗ nó rửa giải từ 30 đến 50% trọng lượng của hàm lượng hoạt chất trong khoảng thời gian 60 phút sau khi bắt đầu rửa giải, từ 55 đến 75% trọng lượng trong khoảng thời gian 6 giờ, và nhiều hơn 85% trọng lượng trong khoảng thời gian 24 giờ. Có khả năng để phân tán đơn thuốc đối với các chế phẩm giải phóng kéo dài số 1 và số 2 bằng cách kiểm soát thích hợp hàm lượng của hoạt chất và chất giải phóng kéo dài tùy theo nhu cầu.

Đối với việc sử dụng một lần/ngày hoặc hai lần/ngày của các chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison để thể hiện tác dụng y học tương tự với việc sử dụng 3 lần/ngày, cần thiết để giải phóng liên tục hoạt chất trong ống dạ dày - ruột. Tuy nhiên, do eperison khác biệt ở chỗ nó rất không ổn định dưới môi trường kiềm bên trong ống

ruột và vùng hấp thụ thuốc cũng chủ yếu được định vị tại đỉnh ống dạ dày - ruột, eperison lưu lại trong thời gian dài dưới môi trường axit của dạ dày. Do đó, mong muốn sử dụng hệ thống lưu giữ bên trong dạ dày như hệ thống nổi thông thường, hệ thống gắn vào dạ dày hoặc hệ thống phồng lên. Đặc biệt là, mong muốn để điều chỉnh trọng lượng riêng của toàn bộ chế phẩm gần bằng hoặc nhỏ hơn trọng lượng riêng của chất lưu trong dạ dày. Ngoài ra, cần thiết để điều chỉnh giữa pH=0,5 và pH=5,6 của chỉ lớp thuốc bên trong chế phẩm giải phóng kéo dài nêu trên ngoại trừ lớp chứa tạo khí.

Cụ thể, tốt hơn là có trọng lượng riêng của các chế phẩm giải phóng kéo dài nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,2g/ml trong dung dịch nước có pH=1 bằng sử dụng chất pha loãng này có tỉ trọng thấp như bột dạng bột polypropylen (Accurel) hoặc canxi silicat xốp (Florit). Đây là do nếu trọng lượng riêng của các chế phẩm giải phóng kéo dài vượt quá 1,2g/ml, lớn hơn trọng lượng riêng của chất lưu trong dạ dày, chúng chìm xuống đáy dạ dày và do đó không thể thực hiện mục đích giải phóng liên tục thuốc trong dạ dày. Ngoài ra, nếu trọng lượng riêng của các chế phẩm giải phóng kéo dài nhỏ hơn 0,5g/ml, chúng không thể duy trì hình dạng của các chất rắn và đập vụn thành bột hoặc hạt nhỏ, gây ra các vấn đề trong khi phân bố. Trọng lượng riêng mong muốn của các chế phẩm giải phóng kéo dài nêu trên nằm trong khoảng giữa 0,8 và 1,2g/ml.

Ngoài ra, chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison theo sáng chế có thể bao gồm hệ thống lưu giữ trong dạ dày thông thường, tất cả các khí được thông báo tạo ra bao gồm natri hydrocacbonat bên trong chế phẩm. Tại thời điểm này, mong muốn để đưa khí nêu trên tạo ra tại lớp bên ngoài được tách riêng để tránh tiếp xúc với hoạt chất sao cho chúng không có ảnh hưởng xấu đến độ ổn định của hoạt chất. Đặc biệt là, mong muốn để khí tạo ra chỉ tiếp xúc với một mặt của viên nén sao cho chúng không thể ảnh hưởng đến các đặc tính giải phóng kép. Ngoài ra, cần phải điều chỉnh pH nằm trong khoảng giữa 0,5 và 5,6 của chỉ lớp thuốc bên trong chế phẩm giải phóng kéo dài nêu trên ngoại trừ lớp chứa tạo ra khí.

Trong khi đó, chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison theo sáng chế có thể chứa thêm thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug-NSAID). Cụ thể là, NSAID có thể bao gồm một hoặc nhiều loại bất kỳ được chọn từ axeclophenac, diclophenac, meloxicam, naproxen, ibuprofen, dexibuprofen, loxoprofen,

zaltoprofen, felbinac, ketoprofen, etodolac, nabumeton, xelecoxib, và nimesulit. Theo cách này, chế phẩm giải phóng kéo dài đã nêu chứa thuốc chống viêm không steroid, nó có ưu điểm là không chỉ có tác dụng chống viêm mà còn có tác dụng giảm đau nhờ tác dụng hiệp lực giữa hai loại thuốc. Do đó, nó có thể làm tăng sự phụ thuộc thuốc bằng cách làm tăng sự thuận tiện khi sử dụng cho người bệnh,

Cuối cùng, sau khi trộn eperison, hoạt chất, chất axit hóa, và chất giải phóng kéo dài, chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison theo sáng chế có thể được sản xuất bằng phương pháp nén trực tiếp, phương pháp ẩm, hoặc phương pháp khô thông thường dưới dạng các hạt nhỏ, hạt, viên thuốc nhỏ, và viên nén có hai hoặc nhiều hơn hai pha, dưới dạng nhiều lớp, vỏ bọc, nhân, và chất nền cho các chế phẩm phổ biến, hoặc dưới dạng của tất cả các chế phẩm kiểm soát sự giải phóng được giải phóng chậm từ trên đỉnh của dạ dày hoặc ống dạ dày - ruột.

Hiệu quả có lợi

Chế phẩm chứa eperison ổn định theo sáng chế có hiệu quả cải thiện độ ổn định hóa học của hoạt chất lớn hơn 20 lần tốt hơn các chế phẩm thông thường trên thị trường ngay cả dưới môi trường kiềm bên trong ống ruột của cơ thể không chỉ trong quá trình bảo quản thành phẩm mà cả sau khi sử dụng thuốc bởi người bệnh bằng cách duy trì dưới pH 5,6 của khí quyển xung quanh hoạt chất bằng cách sử dụng các chất axit hóa.

Ngoài ra, chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison ổn định theo sáng chế chứa hoạt chất, chất axit hóa, và chất làm chậm sự giải phóng có các đặc tính kép của chất giải phóng nhanh và chậm. Hơn nữa, do nó thích hợp để sử dụng một lần hoặc hai lần một ngày nên nó có hiệu quả cải thiện sự phụ thuộc thuốc của người bệnh.

Phương thức tốt nhất để tiến hành sáng chế

Dưới đây, các ví dụ được ưu tiên được đưa ra để giúp hiểu rõ thêm sáng chế, tuy nhiên, chúng không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

75,0g eperison clorua, 40,0g xenluloza không kết tinh, 72,5g Kollidon SR, 5,0g

carbomer, và 4,0g axit xitric được cân vào các túi vinyl và được trộn trong thời gian 10 phút. Kollidon SR nêu trên là tên nhãn hiệu của BASF và là chất làm chậm sự giải phóng được điều chế bằng cách trộn polyvinyl pyrrolidon và polyvinyl actat theo tỉ số phần trọng lượng bằng 2:8.

Ngoài ra, 1,5g silic đioxit keo và 2,0g magiê stearat được cân và chuyển qua sàng 50 mesh, và tiếp đó được cấp vào để trộn trong thời gian 3 phút. Hỗn hợp này được nén trong máy nén viên để sản xuất các viên nén 400mg chứa 150mg eperison clorua mỗi viên.

Ví dụ 2

75,0g eperison clorua, 55,0g xenluloza không kết tinh, 50,0g Kollidon SR, và 15,0g carbomer được cân vào các túi vinyl và được trộn trong thời gian 10 phút. Ngoài ra, 3,0g silic đioxit keo và 2,0g magiê stearat được cân và chuyển qua sàng 50 mesh, và tiếp đó được cấp vào để trộn trong thời gian 3 phút. Hỗn hợp này được nén trong máy nén viên để sản xuất các viên nén 400mg chứa 150mg eperison clorua mỗi viên.

Ví dụ 3

300,0g eperison clorua, 368,0g xenluloza không kết tinh, 100,0g hydroxy propyl metyl xenluloza, 4,0g carbomer, và 16,0g axit xitric được cân, đặt vào máy trộn tốc độ (Gisan Machinery) và tiếp đó được trộn trong thời gian 3 phút bằng cách khuấy ở tốc độ 100 vòng/phút. Tiếp đó, nước được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở tốc độ 100 vòng/phút, sau đó khuấy 1500 vòng/phút, để tạo thành các hạt nhỏ.

Các hạt nhỏ nêu trên được làm khô trong lò ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ, và tiếp đó được nghiền/sàng bằng 20 mesh trong máy tạo dao động (Oscillator, AR-402 từ ERWEKA Company) để tạo thành các hạt nhỏ "được sàng".

Ngoài ra, 4,0g silic đioxit keo và 8,0g magiê stearat được cân và chuyển qua sàng 50 mesh, và tiếp đó được cấp vào để trộn với các hạt nhỏ trong thời gian 3 phút. Hỗn hợp này được nén trong máy nén viên để sản xuất các viên nén 400mg chứa 150mg eperison clorua trong mỗi viên nén.

Ví dụ 4

Các viên nén được tạo thành theo cách tương tự như ví dụ 3 nêu trên ngoại trừ 16,0g axit alginic được sử dụng thay cho 16,0g axit xitric trong ví dụ 3 nêu trên.

Ví dụ 5

Các viên nén được tạo thành theo cách tương tự với ví dụ 3 nêu trên ngoại trừ 16,0g axit tartric được sử dụng thay cho 16,0g axit xitric trong ví dụ 3 nêu trên.

Ví dụ 6

300,0g eperison clorua, 399,0g xenluloza không kết tinh, 30,0g axit xitric, và 24,0g Eudragit RS PO được cân, đưa vào máy trộn gia tốc (Gisan Machinery), và tiếp đó được trộn trong thời gian 3 phút bằng cách khuấy ở tốc độ 100 vòng/phút. Eudragit nêu trên là tên nhãn hiệu của EVONIK Industries và là copolyme của axit acrylic và este của axit metacrylic.

Tiếp đó, etanol được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở 100 vòng/phút, sau đó khuấy ở tốc độ 1500 vòng/phút, để tạo thành các hạt nhỏ. Các hạt nhỏ nêu trên được làm khô trong lò ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ, và tiếp đó được nghiền/sàng với 20 mesh (Standard Specification KSA5101-1) trong máy tạo dao động (Máy tạo dao động, AR-402 từ công ty ERWEKA) để tạo thành các hạt nhỏ "được sàng".

Ngoài ra, 7,0g magiê stearat được cân, được chuyển qua 50 mesh, và tiếp đó được cấp vào túi vinyl để trộn với các hạt nhỏ trong thời gian 3 phút. Hỗn hợp này được nén trong máy nén viên để sản xuất ra các viên nén 380mg chứa 150mg eperison clorua trong mỗi viên nén.

Ví dụ 7

150,0g eperison clorua, 33,8g xenluloza không kết tinh, 110,0g Kollidon SR, 12,0g carbomer, và 8,0g axit xitric được cân và đưa vào túi vinyl để trộn trong thời gian 10 phút. Ngoài ra, 3,0g silic đioxit keo và 3,20g magiê stearat được cân và chuyển qua sàng 50 mesh, được cấp vào hỗn hợp trên, và được trộn trong thời gian 3 phút để tạo thành hỗn hợp lớp thuốc.

Mặt khác, 22,8g xenluloza không kết tinh, 80,0g Kollidon SR, 6,0g carbomer, 5,0g axit xitric, và 15,0g natri hydro cacbonat được cân và đưa vào túi vinyl để trộn

trong thời gian 10 phút. Ngoài ra, 1,20g magiê stearat được cân, được chuyển qua sàng 50 mesh, cấp vào hỗn hợp trên, và tiếp đó được trộn trong thời gian 3 phút để tạo thành hỗn hợp lớp nổi.

329mg hỗn hợp lớp thuốc nêu trên và 130mg hỗn hợp lớp nổi nêu trên được tạo viên nén bằng máy nén viên lớp kép để tạo thành viên nén lớp kép 450mg chứa 150mg eperison clorua.

Ví dụ 8

37,5g eperison clorua, 48,70g xenluloza không kết tinh, 6,5g hydroxy propyl methyl xenluloza, 4,0g axit xitric, và 2,0g tinh bột natri gluconat được cân, được đưa vào túi vinyl, và tiếp đó được trộn trong thời gian 5 phút. Ngoài ra, 0,4g silic đioxit keo và 0,9g magiê stearat được cân, được chuyển qua sàng 50 mesh, được cấp vào hỗn hợp trên, và được trộn trong thời gian 1 phút.

Hỗn hợp nêu trên được nén trong máy nén viên để tạo ra các viên nén 200mg chứa 75mg eperison clorua trong mỗi viên nén.

Ví dụ so sánh 1

75,0g eperison clorua, 21,5g xenluloza không kết tinh, và 100,0g Kollidon SR được cân và được đặt vào túi vinyl để trộn trong thời gian 10 phút. Ngoài ra, 1,5g silic đioxit keo và 2,0g magiê stearat được cân, được chuyển qua sàng 50 mesh, được cấp vào hỗn hợp trên, và được trộn trong thời gian 3 phút. Hỗn hợp nêu trên được nén trong máy nén viên để sản xuất các viên nén 400mg chứa 150mg eperison clorua trong mỗi viên nén.

Ví dụ so sánh 2

300,0g eperison clorua, 429,0g xenluloza không kết tinh, và 24,0g Eudragit RS PO được cân, đặt vào máy trộn gia tốc (Gisan Machinery), và tiếp đó được trộn trong thời gian 3 phút bằng cách khuấy ở 100 vòng/phút. Tiếp đó, etanol được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở 100 vòng/phút, sau đó khuấy ở 1500 vòng/phút, để tạo ra các hạt nhỏ.

Các hạt nhỏ nêu trên được làm khô trong lò ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ, và tiếp đó được nghiền nhỏ/sàng bằng 20 mesh (Standard Specification KSA5101-1)

trong máy tạo dao động (Oscillator, AR-402 từ Công ty ERWEKA) để tạo thành các hạt nhỏ "được sàng". Ngoài ra, 7,0g magiê stearat được cân, được chuyển qua sàng 50 mesh, và tiếp đó được cấp vào túi vinyl để trộn với các hạt nhỏ trong thời gian 3 phút. Hỗn hợp nêu trên được nén trong máy nén viên để tạo ra các viên nén 380mg chứa 150mg eperison clorua trong mỗi viên nén.

Ví dụ thử nghiệm 1

Các viên nén được sản xuất trong mỗi ví dụ và ví dụ so sánh được nghiền nhỏ thành bột mịn trong cối. Lượng bột mịn cân bằng với một viên nén được cân và được đưa vào 1000ml nước chung cất, và tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong thời gian 10 phút. Sau khi hoàn thành việc trộn, pH của mỗi dung dịch được đo bằng cách sử dụng dụng cụ đo pH (UB-5, Denver Company).

Bảng 1

Kết quả đo pH của 0,5% Dung dịch nước

Phân loại	Ví dụ								Ví dụ so sánh	
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2
pH	4,35	5,12	4,46	4,61	4,32	4,21	6,69	4,27	6,15	6,28

Như được thể hiện trong bảng 1 nêu trên, trong trường hợp các ví dụ trong đó axit xitric hoặc carbomer được bổ sung vào theo sáng chế, pH của tất cả dung dịch nước 0,5% ngoại trừ ví dụ 7 được nhận thấy có pH nhỏ hơn 5,6. Trong các ví dụ so sánh trong đó chất axit hóa không được bổ sung vào, tuy nhiên, tất cả các trị số pH được nhận thấy đều lớn hơn 6,0.

Tuy nhiên, trong trường hợp ví dụ 7, pH của toàn bộ viên nén bằng khoảng 6,69, là cao. Điều này là do natri hydro cacbonat được chứa trong lớp bột. Khi chỉ có pH của lớp thuốc được đo loại trừ lớp bột nêu trên, trị số pH được xác định là 4,38.

Ví dụ thử nghiệm 2

Các viên nén được tạo thành trong mỗi ví dụ và mỗi ví dụ so sánh được đặt vào chai HDPE, được đậy nắp, và tiếp đó được bảo quản ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối bằng 75% trong máy đo độ ẩm nhiệt trong thời gian 8 tuần, để so sánh mức độ tạo

thành tạp chất. Tại thời điểm này, để đo các tạp chất, mỗi viên nén được đặt vào dung dịch metanol 60% chứa axit perchloric 0,1% và được hòa tan hoàn toàn nhờ xử lý bằng sóng siêu âm. Và tiếp đó dung dịch được lọc bằng màng 0,45 micromet và được thử nghiệm theo phương pháp sắc ký lỏng.

Bảng 2

So sánh sự tạo thành tạp chất trong khi bảo quản trong các chai được đóng gói

Giai đoạn bảo quản	Ví dụ								Ví dụ so sánh	
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2
Ngay sau khi sản xuất	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,02	0,08
Sau thời gian 2 tuần	ND	0,03	0,05	0,03	0,02	0,04	0,08	ND	0,44	0,61
Sau thời gian 4 tuần	0,02	0,04	0,09	0,04	0,03	0,08	0,15	0,01	0,82	1,28
Sau thời gian 8 tuần	0,03	0,07	0,15	0,08	0,06	0,16	0,28	0,03	1,79	2,24
※ ND: Không được phát hiện										

Ví dụ thử nghiệm 3

Một viên nén từ mỗi ví dụ 1 nêu trên và ví dụ so sánh 1 nêu trên được đặt vào 100ml dung dịch đệm pH=6,8 và được giữ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 6 giờ. Sau đó, 900ml dung dịch metanol 60% chứa 0,1% axit perchloric được bổ sung vào và dung dịch được hòa tan hoàn toàn nhờ xử lý bằng sóng siêu âm. Và tiếp đó dung dịch được lọc qua bộ lọc màng 0,45 micromet và được thử nghiệm theo phương pháp sắc ký lỏng để so sánh mức độ tạo thành tạp chất.

Bảng 3

Lượng tạp chất được tạo thành từ các viên nén giữ lại trong dung dịch đệm pH=6,8 trong thời gian 6 giờ

Phân loại	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1
Điểm bắt đầu	ND	0,02
Sau thời gian 6 giờ	0,04	0,26
Tăng thêm	0,04	0,24
*ND: Không được phát hiện		

Chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế không phân hủy hoàn toàn, nó không chỉ trong khi lưu lại trong dạ dày mà còn lưu lại trong khi đi qua ruột non và di chuyển ở trạng thái liên tục chứa thuốc bên trong viên nén. Nói cách khác, chỉ một phần eperison, hoạt chất, giải phóng trong khi lưu lại trong dạ dày và phần còn lại không phân hủy được giữ lại bên trong viên nén xuất hiện để giải phóng kéo dài trong khi đi qua ruột non.

Do đó, cần phải duy trì môi trường pH bên trong viên nén ở mức thấp để eperison duy trì được độ ổn định hóa học của nó ngay cả trong môi trường có pH cao bên trong ruột non. Đáp ứng các yêu cầu kỹ thuật, theo sáng chế, có thể xác nhận rằng các sản phẩm bị phân hủy của eperison được tạo thành ở mức độ thấp hơn đáng kể trong dung dịch đệm pH=6,8 bằng cách bổ sung các chất axit hóa.

Ví dụ thử nghiệm 4

Một viên nén từ mỗi ví dụ trong các ví dụ nêu trên được đặt vào dung dịch đệm pH=1,2 ở nhiệt độ 37°C, và tiếp đó thử nghiệm rửa giải được tiến hành bằng phương pháp phenol ở điều kiện 50 vòng/phút. Tại mỗi thời điểm, 5ml được thu và lọc bằng bộ lọc màng. Và tiếp đó thử nghiệm được tiến hành theo phương pháp sắc ký lỏng và các kết quả được liệt kê trên Fig.1 và bảng 2.

Bảng 4

Tốc độ rửa giải lũy tích (%) của Eperison Clorua của chế phẩm giải phóng kéo

dài số 1 (sử dụng một lần/ngày) trong mỗi giờ

Thời gian (phút)	0	15	30	60	120	240	360	720	1440
Ví dụ 1	0	18,1	24,9	33,8	45,3	59,7	70,2	86,1	99,6
Ví dụ 2	0	17,4	24,0	32,7	44,1	58,0	68,0	84,7	98,8
Ví dụ 3	0	16,5	22,6	30,5	40,8	53,7	63,0	78,7	96,5

Nhận thấy từ các kết quả trong Bảng 4 nêu trên và Fig.1, chế phẩm giải phóng kéo dài số 1 (150mg eperison clorua/viên nén) được tác dụng trong khi sử dụng một lần/ngày theo sáng chế thể hiện tốc độ giải phóng trung bình nằm trong khoảng từ 0,77 đến 0,84 mg/phút đến một giờ đầu tiên, giải phóng nhanh khoảng 50mg eperison clorua trong thời gian một giờ. Tốc độ giải phóng này tương đương với tốc độ giải phóng của một viên nén khi sử dụng 3 lần/ngày trong các chế phẩm thông thường trên thị trường, lượng cần thiết để có được hiệu quả nhanh.

Ngoài ra, chế phẩm giải phóng kéo dài số 1 nêu trên thể hiện tốc độ giải phóng trung bình nằm trong khoảng từ 0,17 đến 0,18 mg/phút trong thời gian 6 giờ sau một giờ thứ nhất, xác nhận dạng ổn định của mẫu giải phóng thuốc trong một thời gian dài. Kết quả là, có thể xác định được rằng chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison theo sáng chế có các đặc tính kép bao gồm giải phóng nhanh và giải phóng chậm.

Bảng 5

Tốc độ rửa giải lũy tích (%) đối với Eperison Clorua của chế phẩm giải phóng kéo dài số 2 (sử dụng hai lần/ngày) trong mỗi giờ

Thời gian (phút)	0	15	30	60	120	180	240
Ví dụ 8	0	29,9	48,2	68,9	87,4	96,3	99,9

Có thể nhận thấy rõ từ các kết quả trong bảng 5 nêu trên và Fig.2, chế phẩm giải phóng kéo dài số 2 (75mg eperison clorua/viên nén) được tác dụng khi sử dụng một lần/ngày theo sáng chế giải phóng 34,7% toàn bộ hàm lượng trong thời gian 15 phút đầu tiên và thể hiện tốc độ rửa giải bằng 69% trong thời gian 60 phút và 99,7% trong

thời gian 240 phút, chứng minh rằng mẫu thích hợp có tốc độ rửa giải đích. Mẫu rửa giải này hầu hết thể hiện tốc độ giải phóng bằng với tốc độ giải phóng của các chế phẩm sử dụng 3 lần/ngày thông thường hoặc chế phẩm giải phóng kéo dài số 1 nêu trên (sử dụng một lần/ngày) bằng cách giải phóng hoạt chất ở tốc độ 0,86mg/phút trong thời gian 60 đầu tiên sau khi sử dụng, trong đó các lượng để giải phóng bằng khoảng 50mg eperison clorua trong thời gian một giờ.

Ngoài ra, chế phẩm giải phóng kéo dài số 2 nêu trên giải phóng từ từ eperison clorua ở tốc độ trung bình bằng 0,13mg/phút trong thời gian từ 60 đến 240 phút. Do đó, có thể xác định được rằng chế phẩm giải phóng kéo dài số 2 nêu trên cũng có các đặc tính giải phóng kép theo cách tương tự với chế phẩm giải phóng kéo dài số 1 nêu trên.

Ví dụ thử nghiệm 5

Một viên nén chứa chế phẩm giải phóng kéo dài trong ví dụ 8 được đặt vào dung dịch đệm pH=1,2 ở nhiệt độ 37°C và tiếp đó thử nghiệm rửa giải được tiến hành bằng phương pháp giỏ quay ở điều kiện 100 vòng/phút. Tại mỗi điểm thời gian, thu được 5ml và được lọc bằng bộ lọc màng. Tiếp đó, thử nghiệm được tiến hành theo phương pháp sắc ký lỏng, và các kết quả được liệt kê trong đồ thị trên Fig.3.

Bảng 6

Tốc độ rửa giải lũy tích (%) của chế phẩm giải phóng kéo dài số 2 (sử dụng hai lần/ngày) trên cơ sở phương pháp giỏ quay.

Thời gian (phút)	0	15	30	60	120	180	240
Ví dụ 8	0	20,9	32,9	59,7	83,5	94,8	100,1

Ví dụ thử nghiệm 6

Viên nén trong ví dụ 8 nêu trên được thử nghiệm để phân tích nồng độ của nó trong máu của chó săn thỏ. Trong thử nghiệm không cung cấp thức ăn cho chó từ 10 giờ trước ngày sử dụng đến 4 giờ sau khi sử dụng. Đối với mỗi con trong số 6 con chó săn thỏ, được sử dụng qua đường miệng là 150mg viên nén giải phóng kéo dài trong ví dụ 8 nêu trên (75mg/viên nén, 2 viên nén) và 100mg viên nén Myonal, thuốc trên thị trường, cùng với 300ml nước. Thử nghiệm chéo được tiến hành bằng cách cấp qua đường miệng mỗi loại thuốc trong khoảng thời gian một tuần, thời gian thải hoàn toàn

đáp lại thời gian bán hủy của thuốc. Máu được thu từ tĩnh mạch cánh tay của chó sẵn thả ngay trước khi sử dụng, 1,5 giờ, và 4 giờ sau khi sử dụng và đặt vào ống canh trường heparin hóa. Và tiếp đó được ly tâm (3000 vòng/phút, 10 phút) để tách huyết tương. Nồng độ của eperison trong máu được phân tích bằng cách sử dụng LG-MASS, và các kết quả được liệt kê trên Fig.4 kèm theo.

Có thể nhận thấy từ các kết quả trên Fig.4 kèm theo, khi nồng độ máu được phân tích sau khi cả hai chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế và viên nén Myonal, sử dụng thuốc trên thị trường, nồng độ máu tối đa tại 1,5 giờ đầu tiên theo thứ tự là 1,205ng/ml và 1,353ng/ml, nhưng nồng độ máu của chế phẩm giải phóng kéo dài được nhận thấy bằng hai lần nồng độ máu của thuốc trên thị trường, như được chỉ ra bởi các kết quả trong 4 giờ và 6 giờ sau khi sử dụng (0,973ng/ml tương ứng với 0,497ng/ml; 0,539ng/ml tương ứng với 0,271ng/ml). Nói cách khác, có thể xác nhận rằng việc sử dụng chế phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế duy trì nồng độ máu lâu hơn các chế phẩm giải phóng nhanh phổ biến.

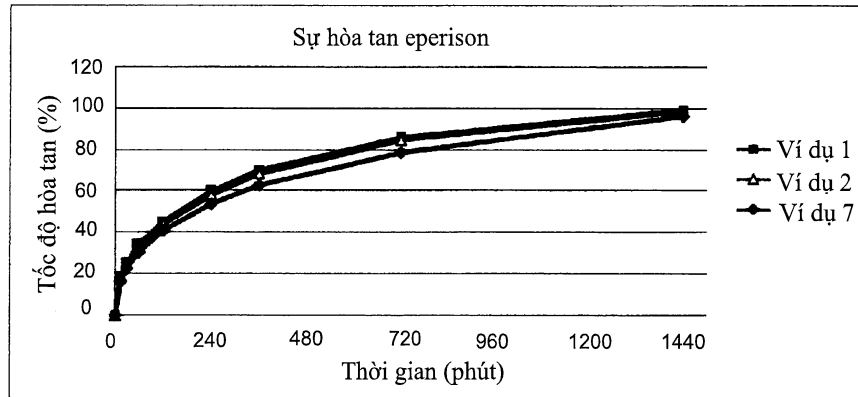
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison ổn định, bao gồm muối eperison, chất axit hóa, và chất làm chậm sự giải phóng, trong đó độ axit của dung dịch nước 0,5 (trọng lượng/thể tích) nằm trong khoảng từ pH 0,5 đến pH 5,6; chất axit hóa đã nêu được chọn từ các chất điều chỉnh pH axit hoặc các tá dược có pH nhỏ hơn 5,0 khi được tạo huyền phù, được hòa tan, được trương nở hoặc trộn lẫn được trong nước; các tá dược đã nêu là chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm carbomer, polycarbophil và polydextroza; và hàm lượng của chất làm chậm sự giải phóng đã nêu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3 phần trọng lượng trên mỗi phần trọng lượng của muối eperison.
2. Chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison ổn định theo điểm 1, trong đó chất giải phóng kéo dài đã nêu là một hoặc nhiều chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm methyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxy propyl methyl xenluloza, hydroxy propyl xenluloza, hydroxy etyl xenluloza, carboxy methyl xenluloza; polysacarit, polyacrylat, hydrogel, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon, carbopol, polyetylen oxit, magiê nhôm silicat, các dẫn xuất của tinh bột, copolyme của axit acrylic và este của axit metacrylic, polyetylen, polyamit, polyvinyl clorua, polyvinyl axetat, rượu polyvinyl, axit polyacrylic, nhựa acrylic, chất phân tán nhựa mủ acrylic, xenluloza axetat phtalat, polyvinyl axetat phtalat, và hydroxy propyl methyl xenluloza phtalat.
3. Chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison ổn định theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài nêu trên rửa giải từ 30 đến 50% trọng lượng của toàn bộ hàm lượng trong thời gian 60 phút rửa giải đầu tiên, nhỏ hơn từ 55 đến 75% trọng lượng trong thời gian 6 giờ, và lớn hơn 85 % trọng lượng trong thời gian 24 giờ.
4. Chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison ổn định theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài nêu trên rửa giải từ 15 đến 35% trọng lượng của toàn bộ hàm lượng trong thời gian 15 phút rửa giải đầu tiên, từ 55 đến 75% trọng lượng trong thời gian một giờ, và nhiều hơn 85% trọng lượng trong thời gian 3 giờ.
5. Chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison ổn định theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó ngoài muối eperison, chất axit hóa, và chất làm chậm sự giải phóng đã nêu, chế phẩm giải phóng kéo dài nêu trên chứa thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug - NSAID), nhưng các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) nêu trên là một hoặc nhiều thuốc bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm

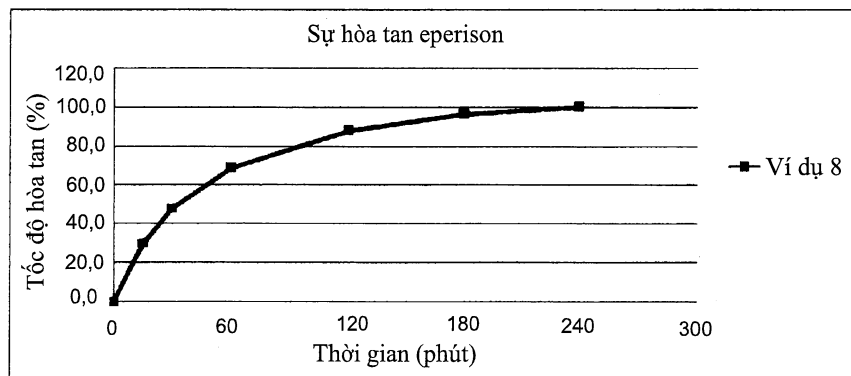
axeclophenac, diclophenac, meloxicam, naproxen, ibuprofen, dexibuprofen, loxoprofen, zaltoprofen, felbinac, ketoprofen, etodolac, nabumeton, xelecoxib, và nimesulit.

6. Chế phẩm giải phóng kéo dài chứa eperison ổn định theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó chất điều chỉnh pH axit đã nêu là một hoặc nhiều chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm axit alginic, axit axetic, axit formic, axit adipic, axit edetic, axit fumaric, axit lactic, axit malic, axit maleic, axit palmitic, axit propionic, axit sorbic, axit stearic, axit tartaric, axit ascorbic, axit erythrosorbic, axit xitric, axit oxalic, axit succinic, axit toluen sulfonic, axit metyl sulfonic, axit nitric, axit hydrocloric, axit phosphoric, và axit sulfuric.

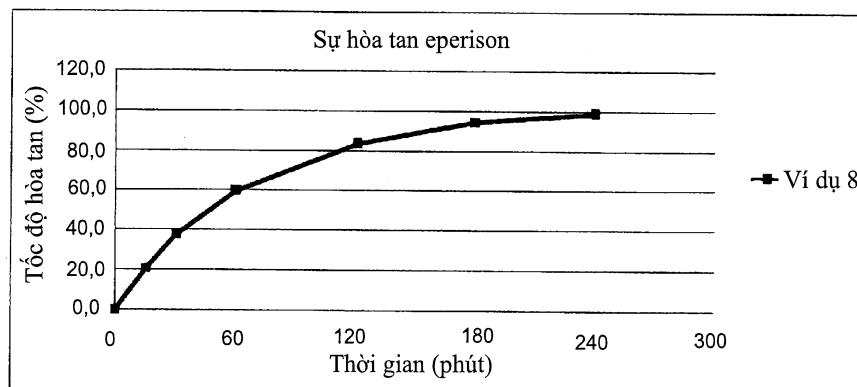
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]

