



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



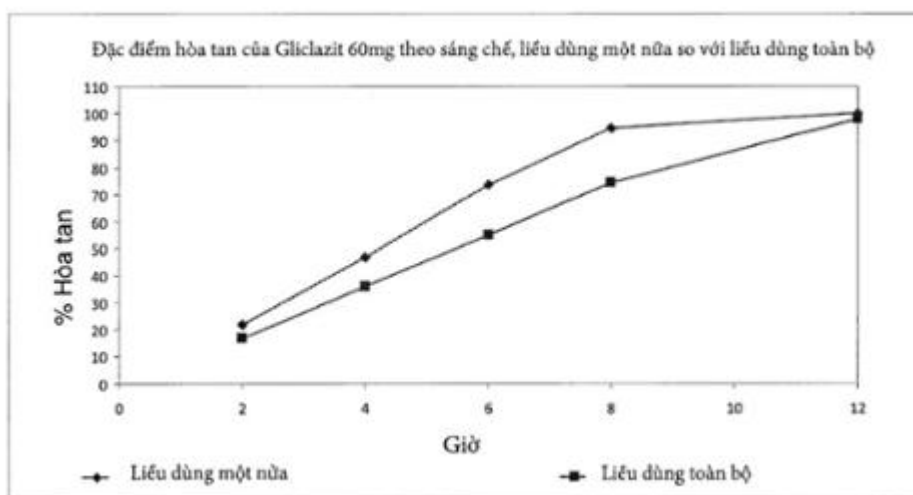
1-0026565

(51)<sup>7</sup> A61K 9/20; A61K 31/00; A61K 31/64 (13) B

(21) 1-2016-00401 (22) 01/08/2014  
(86) PCT/EP2014/066599 01/08/2014 (87) WO2015/014987 A1 05/02/2015  
(30) FI2013A000184 01/08/2013 IT  
(45) 25/12/2020 393 (43) 27/06/2016 339A  
(73) VALPHARMA INTERNATIONAL S.P.A. (IT)  
Via G. Morgagni, 2, I-47864 Pennabilli, Italy  
(72) VALDUCCI, Roberto (IT); AVANESSIAN, Serozh (IT).  
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) DƯỢC PHẨM GIẢI PHÓNG BIẾN ĐỔI CHỨA GLICLAZIT ĐỂ DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm, cụ thể là viên nén giải phóng kéo dài chứa gliclazit, trong đó viên nén này không chứa canxi hydro phosphat, và chỉ chứa các tá dược hòa tan. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến hỗn hợp chứa hai hydroxypropylmethyl xenxuloza (HPMC) có độ nhớt cao với một HPMC có độ nhớt thấp để thu được mức giải phóng tương tự với mức giải phóng của sản phẩm tham chiếu trên thị trường, và mức giải phóng này cũng phụ thuộc độ pH. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bảo chế dược phẩm này.



**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa Gliclazit, cụ thể là viên nén giải phóng duy trì chứa gliclazit. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm này.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Gliclazit là sulfonylure gây hạ đường huyết thế hệ thứ hai được dùng trong điều trị bệnh tiểu đường. Chúng thường được cho dùng qua đường miệng trong chế phẩm giải phóng được kiểm soát có khả năng tạo ra thành phần hoạt tính có sẵn để hấp thu.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 00/18373 A1 mô tả viên nén gliclazit giải phóng có kiểm soát, trong đó viên nén đã nêu chứa 12-40% w/w (% khối lượng/khối lượng) gliclazit, 10-40% w/w (% khối lượng/khối lượng) hỗn hợp hydroxypropylmetyl xenxuloza (HPMC) 4000cps và HPMC 100cps, 2-20% w/w (% khối lượng/khối lượng) maltodextrin và 35-75% w/w (% khối lượng/khối lượng)  $\text{CaHPO}_4$  làm chất pha loãng, trong đó % w/w (% khối lượng/khối lượng) đề cập đến tổng khối lượng của viên nén.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2006/123213 mô tả chế phẩm bào chế thu được từ quá trình tạo hạt (khô hoặc ướt) gliclazit với sự bổ sung tá dược dính và các tá dược khác. Để điều biến sự giải phóng gliclazit, hỗn hợp hai loại HPMC (HPMC K100LV và HPMC K4M CR) trong pha ngoại hạt được thêm vào hạt này.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2006/061697 đề xuất chế phẩm bào chế chứa gliclazit, với kích thước hạt nhỏ hơn 50micron, hỗn hợp của hai polyme HPMC (HPMC K100LV và HPMC K4M CR) để kiểm soát sự giải phóng, và monoxacarit và/hoặc dixacarit (lactoza) được thêm vào chế phẩm này bằng quy trình tạo hạt ướt.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2008/062470 mô tả chế phẩm bào chế chứa gliclazit được tạo hạt với HPMC K4M,  $\text{CaHPO}_4$ , và dung dịch PVP K30 trong

iPrOH, và nó không chứa bất kỳ thành phần sacarit nào.

Các chế phẩm nêu trên đều có điểm chung là sử dụng canxi hydro phosphat khan hoặc dihydrat làm chất pha loãng.

Tất cả các chế phẩm nêu trên biểu thị động lực học giải phóng chủ yếu là phụ thuộc độ pH ở độ pH nằm trong khoảng 4 đến 8.

Công bố đơn sáng chế số WO03/026637 (bảng 5 hoặc 7) mô tả viên nén chứa meformin và hỗn hợp các dẫn xuất (cụ thể là HPMC K4M và HPMC K100M) trong lõi. Dẫn xuất thứ ba (cụ thể là Methocel E5) không nằm trong lõi nhưng trong lớp phủ lõi.

Đơn sáng chế số US 2009/23370 (trương đương với bằng EP2103302) mô tả viên nén gliclazid chứa hai HPMC.

Labana et al. (J. Chem. Pharm. Res. 2011, 3(3), 348-352) mô tả viên nén gliclazit chứa HPMC có độ nhớt trung bình (400 cps) và HPMC có độ nhớt cao (K100M).

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa gliclazit giải phóng duy trì; dược phẩm này chứa:

gliclazit, làm thành phần hoạt tính, được trộn với;

hỗn hợp chất dẫn xuất của xenxuloza, hỗn hợp đã nêu chứa ít nhất hai chất dẫn xuất khác nhau mà có độ nhớt trung bình hoặc cao, và ít nhất một chất dẫn xuất có độ nhớt thấp;

chất pha loãng khác, tất cả đều tan được trong nước; và

tùy ý tá dược chảy và/hoặc tá dược trơn;

trong đó độ nhớt trung bình có nghĩa là độ nhớt không thấp hơn 2000cps, độ nhớt cao có nghĩa là độ nhớt cao hơn 50000cps, và độ nhớt thấp có nghĩa là độ nhớt thấp hơn 100cps.

Đối tượng dược phẩm theo sáng chế không chứa  $\text{CaHPO}_4$ .

Đối tượng chế phẩm theo sáng chế biểu thị động lực học giải phóng phụ thuộc độ pH, và cụ thể là nó biểu thị sự giải phóng có thể so sánh được với sự giải

phóng của sản phẩm hàng đầu làm đối chứng (được mô tả trong bằng sáng chế Châu Âu số EP2103302, và bán dưới nhãn hiệu Diamicon®) ở độ pH là 6,8, trong khi ở độ pH là 4,5 và trong nước, đặc tính giải phóng của chế phẩm này lệch hẳn so với kết quả thu được bằng phương pháp phân tích chính thức ở độ pH là 6,8. Do đó, người ta có thể khẳng định rằng chế phẩm này không giống như các chế phẩm bào chế đã nêu trong Tình trạng kỹ thuật của sáng chế, về sự phụ thuộc độ pH.

### **Mô tả vắn tắt hình vẽ**

FIG. 1 biểu thị đặc tính hòa tan của viên nén theo sáng chế: liều dùng đầy đủ (60mg) và liều dùng một nửa (30mg).

FIG.2 biểu thị đặc tính hòa tan của viên nén theo sáng chế so sánh với viên nén đối chứng đã biết trong lĩnh vực này.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Dược phẩm theo sáng chế để dùng Gliclazit qua đường miệng. Chất dẫn xuất của xenluloza theo sáng chế là hydroxypropylmetyl xenxuloza (HPMC). Hỗn hợp chất dẫn xuất xenxuloza theo sáng chế, tốt hơn là có tổng độ nhớt nằm trong khoảng 6000 đến 21000cps

Tốt hơn là, hỗn hợp chất dẫn xuất xenxuloza bao gồm ba HPMC trong đó:

một HPMC có độ nhớt cao hơn 50000cps, một HPMC có độ nhớt nằm trong khoảng 2000 và 50000 cps, và một HPMC có độ nhớt thấp hơn 100 cps.

Tốt hơn nữa là, hỗn hợp chất dẫn xuất xenxuloza bao gồm:

một HPMC có độ nhớt cao hơn 70000cps, một HPMC có độ nhớt nằm trong khoảng 3000 và 30000 cps, và một HPMC có độ nhớt thấp hơn 50 cps.

Tốt hơn nữa nếu, ba HPMC này được chọn từ HPMC 5cps, HPMC 4000cps, HPMC 15000cps, và HPMC 100000cps.

Chế phẩm có hàm lượng thành phần hoạt tính so với tổng khối lượng dược phẩm nằm trong khoảng từ 15 đến 20% w/w (% khối lượng/khối lượng), trong đó sự giải phóng được kiểm soát bằng chất nền polyme bao gồm hỗn hợp HPMC, trộn cùng nhau để thu được chất nền xốp và hydrat hóa nhanh. Theo phương án ưu tiên, điều này thu được bằng cách trộn hai HPMC có độ nhớt trung bình hoặc cao với HPMC có độ nhớt thấp ở phần trăm so với tổng khối lượng dược phẩm nằm trong

khoảng từ 20 đến 40% w/w (% khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là 30% w/w (% khối lượng/khối lượng) viên nén thành phẩm. Tốt hơn là, HPMC có độ nhớt thấp có mặt ở lượng nằm trong khoảng từ 7% w/w (% khối lượng/khối lượng) đến 15% w/w (% khối lượng/khối lượng) so với tổng khối lượng chế phẩm. Đáng ngạc nhiên là, người ta phát hiện ra rằng sự có mặt của HPMC có độ nhớt thấp kết hợp với HPMC có độ nhớt cao dẫn đến sự hydrat hóa chất nền ban đầu cao hơn dẫn đến động lực học giải phóng trong những giờ đầu chậm hơn so với chỉ kết hợp hai HPMC với độ nhớt lớn hơn 4000cps.

Đáng ngạc nhiên là, việc bổ sung HPMC có độ nhớt thấp vào hỗn hợp của hai HPMC có độ nhớt trung bình và/hoặc độ nhớt cao tăng sự hydrat hóa hệ thống mà mang hoạt tính hiệp đồng với tá dược tan khác có mặt trong chế phẩm này. Hiệu quả này làm chậm sự giải phóng trong 4 giờ đầu tiên, sau khi sự giải phóng này được kiểm soát bởi sự có mặt của hai HPMC khác có độ nhớt cao hơn.

Sự vắng mặt của canxi hydro phosphat không ảnh hưởng đến sự giải phóng này.

Sự có mặt của chất pha loãng tan trong nước, nằm trong khoảng từ 40 đến 60% w/w (% khối lượng/khối lượng) so với tổng khối lượng dược phẩm (tốt hơn nữa nếu là 50%), dẫn đến việc tăng hơn nữa sự tạo ống và, do đó, hydrat hóa chất nền. Tốt hơn là chất pha loãng tan trong nước được chọn từ nhóm bao gồm rượu đa chức và hỗn hợp của chúng; cụ thể là manitol, maltodextrin, sorbitol, isomalt, và hỗn hợp của chúng.

Đáng ngạc nhiên là, ở độ pH là 6,8, sự giải phóng này giống với sự giải phóng của sản phẩm hàng đầu thu được mà không bổ sung thêm canxi hydro phosphat vào chế phẩm này, và sử dụng các tá dược đều tan được. Ngoài thành phần hoạt tính, các polyme và các chất pha loãng tan được, trong chế phẩm này tá dược chảy và tá dược trơn cũng có thể được bao gồm, để cải thiện khả năng điều chế. Tốt hơn là, tá dược chảy đã nêu được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, natri stearyl fumarat, axit stearic, hoặc tá dược chảy thích hợp khác, hoặc hỗn hợp của chúng. Tá dược trơn đã nêu tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm silic oxit dạng keo khan, hoặc tá dược trơn thích hợp khác, hoặc hỗn hợp của chúng. Nếu có mặt, phần trăm tá dược chảy và tá dược trơn không hơn 1% w/w (khối lượng/khối lượng) so với tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo phương thức được ưu tiên, đối tượng chế phẩm theo sáng chế có % w/w (% khối lượng/khối lượng) chế phẩm so với tổng khối lượng được phẩm như sau:

gliclazit	15-20%;
hỗn hợp chất dẫn xuất xenxuloza	20-40%;
chất pha loãng tan trong nước	40-60%;
tá dược chảy	0-1%;
tá dược trơn	0-1%.

Theo phương thức được ưu tiên cụ thể, dược phẩm theo sáng chế có % w/w (% khối lượng/khối lượng) chế phẩm so với tổng khối lượng được phẩm như sau:

gliclazit	15-20%;
HPMC 5cps	7-15%;
HPMC 100000cps	6-12%;
HPMC 4000cps	4-8%;
manitol	20-30%;
maltodextrin	20-30%;
magie stearat	0,30-0,60%;
silic oxit dạng keo khan	0,50-1,00%.

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế ở dạng viên nén thu được bằng cách ép trực tiếp hoặc bằng cách xúc tiến quá trình tạo hạt. Theo phương án ưu tiên cụ thể, sáng chế đề cập đến viên nén gliclazit 60mg, viên nén đã nêu có thể được chia tách thành hai hoặc nhiều mảnh liều dùng. Người ta quan sát thấy viên nén được chia thành hai nửa liều dùng biểu thị, theo đó, đặc điểm giải phóng khác với toàn bộ viên nén này, tuy nhiên, đáng ngạc nhiên là, có thể so sánh với động lực học của các chế phẩm bào chế chứa gliclazit 30mg khác đã biết trong lĩnh vực này (xem bằng sáng chế Châu Âu số EP2103302).

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách trộn gliclazit với hỗn hợp chất dẫn xuất xenxuloza để thu được hỗn hợp mà chất pha

loãng tan trong nước và cuối cùng là tá dược chảy và tá dược trơn được thêm vào hỗn hợp này. Phương pháp tạo ra các viên nén này có thể là phương pháp ép trực tiếp hỗn hợp của tất cả các thành phần được mô tả trên đây. Cụ thể là, theo phương án ưu tiên của sáng chế, viên nén này có hình dạng thuôn dài và được trang bị một phân tuyến nhằm tạo điều kiện thuận lợi để chia đôi.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

#### Ví dụ 1

Bào chế viên nén gliclazit 60mg/CPR có thể phân tách được

Phần trăm các thành phần được dùng trong chế phẩm được biểu thị trong bảng sau:

Thành phần	%
Gliclazit	18,7
HPMC 5cps	13,5
HPMC 100000cps	10,5
HPMC 4000cps	6
Manitol	25
Maltodextrin	25
Magie Stearat	0,45
Silic oxit dạng keo khan	0,85

Thêm gliclazit vào máy tạo hạt tốc độ cao cùng với ba HPMC để kết hợp theo phương thức tối ưu thành phần hoạt tính vào các polyme mà sẽ tạo thành chất nền. Thêm manitol và maltodextrin, mà sẽ hoạt động như các chất pha loãng và chất tạo lỗ vào hỗn hợp này, luôn luôn ở trong máy tạo hạt này. Cuối cùng, thêm silic oxit dạng keo khan được rây và magie stearat vào trong thùng trộn. Sau đó, nén hỗn hợp thu được này bằng công cụ ép viên nén quay khớp với khuôn hình thuôn dài với phân tuyến.

Sự giải phóng của các viên nén thu được từ phương pháp này được nêu dưới đây.

So sánh đặc tính hòa tan của liều dùng một nửa của gliclazit 60mg theo sáng chế với liều dùng đầy đủ của gliclazit 60mg theo sáng chế:

Môi trường hòa tan: dung dịch đệm phosphat có độ pH là 6,8, 1000ml

Thiết bị: giỏ đựng chứa mẫu thuốc,

tốc độ 50 rpm (vòng/phút)

Mẫu đối chứng: liều dùng một nửa của viên nén gliclazit 60mg

Giờ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R trung bình	DSR
2	21,5	20,9	21,0	22,4	22,3	23,9	22,0	5,1
4	45,9	45,9	45,4	46,0	47,1	49,9	46,7	3,6
6	72,5	71,8	70,4	72,6	73,5	80,4	73,5	4,8
8	93,8	94,4	92,0	92,9	96,4	96,5	94,3	2,0
12	100,1	97,6	102,2	98,1	102,9	98,4	99,9	2,2

Mẫu sau thử nghiệm: liều dùng đầy đủ của viên nén gliclazit 60mg

Giờ	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T trung bình	DSR
2	15,4	14,7	16,5	19,1	17,7	17,6	16,8	9,6
4	33,1	32,2	36,1	39,1	37,5	37,5	35,9	7,6
6	51,6	50,4	56,3	59,7	55,9	56,0	55,0	6,2
8	70,6	70,3	75,7	78,1	75,3	75,3	74,2	4,2
12	99,8	97,9	94,4	97,0	98,2	98,5	97,6	1,9

$$f_2 = 43,6$$

Hệ số Độ tương đồng hoặc  $f_2$  được tính toán sử dụng công thức sau:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \left( 1 / n \cdot \sum (R_t - T_t)^2 \right) \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\}$$

trong đó:



$n$  = Số lần lấy mẫu

$R_t$  = Giá trị hòa tan của mẫu đối chứng ở thời điểm  $t$

$T_t$  = Giá trị hòa tan của mẫu thử nghiệm ở thời điểm  $t$

Bảng trên cho thấy, không thể so sánh được sự giải phóng của liều dùng đầy đủ với sự giải phóng của liều dùng một nửa do hệ số độ tương đồng ( $f_2$ ) nhỏ hơn 50. Tuy nhiên, lấy riêng liều dùng một nửa và liều dùng đầy đủ biểu thị sự giải phóng có thể so sánh được với sự giải phóng của các sản phẩm đối chứng chẳng hạn như Diamicon<sup>®</sup>, lần lượt là 30mg và 60mg.

So sánh đặc tính hòa tan của liều dùng một nửa của sản phẩm đối chứng hàng đầu (Diamicon<sup>®</sup>) gliclazit 60mg với gliclazit 60mg của valpharma/viên nén:

Môi trường hòa tan: dung dịch đệm phosphat có độ pH là 6,8, 1000ml

Thiết bị: giỏ đứng chứa mẫu thuốc, tốc độ 50 rpm (vòng/phút)

Mẫu đối chứng: 60mg Gliclazit/viên nén sản phẩm đối chứng hàng đầu Diamicon<sup>®</sup> được sản xuất bởi hãng Laboratoires Servier, Lô số: 889195

Giờ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	R trung bình	DSR
2	13,2	13,9	14,1	13,7	14,5	14,9	18,8	12,2	16,9	15,0	16,1	14,1	14,8	12,0
4	32,4	34,0	34,1	34,1	33,6	33,8	41,5	30,9	41,3	36,1	38,1	33,1	35,3	9,6
6	53,1	56,1	55,6	55,2	54,1	54,4	63,4	50,6	64,0	58,8	61,0	52,5	56,6	7,6
8	74,3	77,3	75,7	75,3	72,8	72,6	83,7	72,5	85,1	79,9	80,5	72,2	76,8	5,9
12	96,3	95,1	97,6	95,9	93,2	90,4	99,3	95,7	99,5	97,9	96,8	96,5	96,2	2,6

Mẫu theo sáng chế: 60mg Gliclazit/viên nén, Lô số: 0000040851

Giờ	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T trung bình	DSR
2	15,4	14,7	16,5	19,1	17,7	17,6	18,5	14,6	17,5	15,3	17,9	16,9	16,8	8,9
4	33,1	32,2	36,1	39,1	37,5	37,5	39,3	33,0	38,2	32,8	37,4	35,5	36,0	7,2
6	51,6	50,4	56,3	59,7	55,9	56,0	58,8	52,7	59,1	49,5	55,9	54,0	55,0	6,2
8	70,6	70,3	75,7	78,1	75,3	75,3	79,5	74,5	78,1	65,3	74,5	75,1	74,4	5,3

12	99,8	97,9	94,4	97,0	98,2	98,5	100,4	104,5	97,0	98,2	100,0	98,3	98,7	2,5
----	------	------	------	------	------	------	-------	-------	------	------	-------	------	------	-----

$$f_2 = 82,8$$

Sự phân tích tiến hành ở các độ pH khác nhau cho thấy sự giải phóng của chế phẩm này phụ thuộc độ pH, thực tế, thu được kết quả là ở độ pH bằng 4,5 và trong nước, sự giải phóng khác nhiều so với sự giải phóng ở độ pH là 6,8. (xem bảng dưới đây)

Môi trường	pH 4,5/1000ml	Nước/1000ml
Thiết bị	Tốc độ cánh khuấy 50 vòng/phút + Giỏ đứng chứa mẫu thuốc	Tốc độ cánh khuấy 50 vòng/phút + Giỏ đứng chứa mẫu thuốc
Thời gian	trung bình	trung bình
2 giờ	12,9	15,6
4 giờ	29,9	36,2
6 giờ	45,3	51,6
8 giờ	55,3	60,8
10 giờ	57,6	65,3
12 giờ	59,8	66,6
16 giờ	60,4	68,0
20 giờ	60,4	68,8
24 giờ	60,9	68,8

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Dược phẩm giải phóng biến đổi chứa gliclazit; dược phẩm này bao gồm:  
gliclazit, làm thành phần hoạt tính được trộn với:  
hỗn hợp hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC), hỗn hợp này bao gồm ít nhất hai HPMC có độ nhớt cao hoặc độ nhớt trung bình và ít nhất một HPMC có độ nhớt thấp;  
chất pha loãng khác, tất cả đều tan được trong nước; và  
tùy ý là tá dược chảy và/hoặc tá dược trơn;  
trong đó độ nhớt trung bình có nghĩa là độ nhớt không thấp hơn 2000cps, độ nhớt cao có nghĩa là độ nhớt cao hơn 50000cps và độ nhớt thấp có nghĩa là độ nhớt thấp hơn 100cps;  
dược phẩm đã nêu không chứa  $\text{CaHPO}_4$ .
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hỗn hợp HPMC chứa ba HPMC, trong đó một HPMC có độ nhớt cao hơn 50000 cps, một HPMC có độ nhớt nằm trong khoảng từ 2000 đến 50000cps, và một HPMC có độ nhớt thấp hơn 100cps.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó các HPMC được chọn từ nhóm bao gồm HPMC 5cps, HPMC 4000cps, HPMC 15000cps và HPMC 100000cps.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hỗn hợp HPMC có mặt theo tỷ lệ phần trăm nằm trong khoảng từ 20 đến 40% w/w (% khối lượng/khối lượng) so với tổng khối lượng của dược phẩm này.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất pha loãng tan được trong nước được chọn từ nhóm bao gồm rượu đa chức và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là manitol, maltodextrin, sorbitol, isomalt và hỗn hợp của chúng.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này chứa tá dược chảy và/hoặc tá dược trơn.
7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó tá dược chảy là magie stearat, natri stearyl fumarat, axit stearic hoặc hỗn hợp của chúng, và tá dược trơn là silic dioxit keo khan.

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dược phẩm này chứa các chất sau % w/w so với tổng khối lượng của dược phẩm:

gliclazit	15-20%;
hỗn hợp HPMC	20-40%;
chất pha loãng tan trong nước	40-60%;
tá dược chảy	0-1%;
tá dược tron	0-1%.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 ở dạng viên nén.

10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó viên nén này chứa liều lượng gliclazit 60mg, trong đó viên nén đã này có thể chia được thành hai hoặc nhiều phần liều dùng.

11. Phương pháp bào chế dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó gliclazit được thêm vào hỗn hợp HPMC để thu được hỗn hợp mà được bổ sung chất pha loãng tan được trong nước và cuối cùng, tùy ý là thêm tá dược chảy và tá dược tron.

12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó hỗn hợp của tất cả thành phần được trải qua quá trình ép trực tiếp hoặc trải qua quá trình xúc tiến tạo hạt.

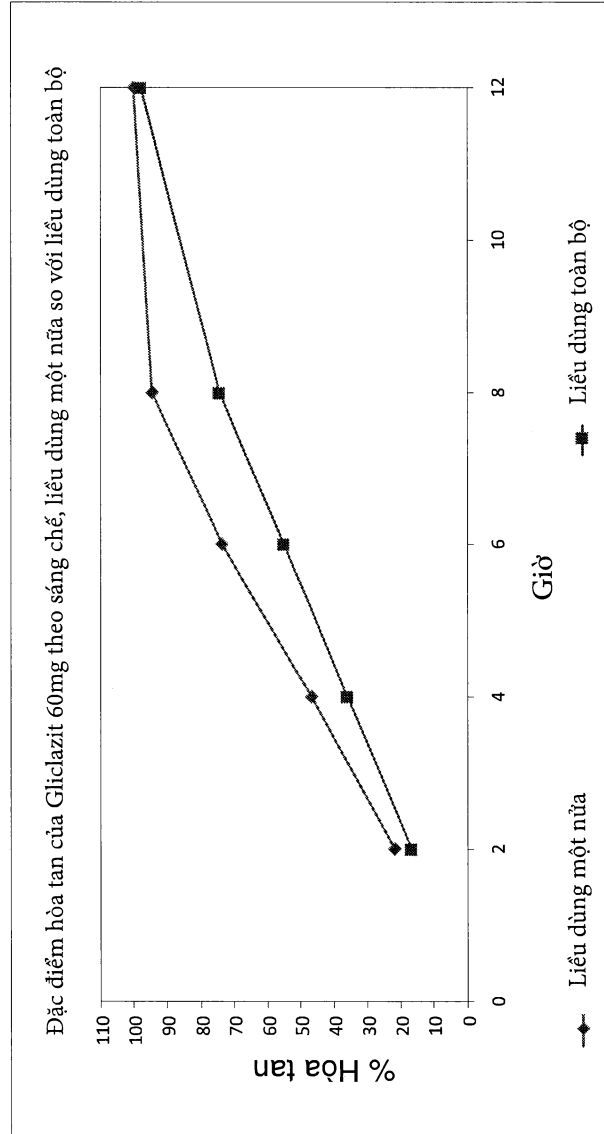


FIG. 1

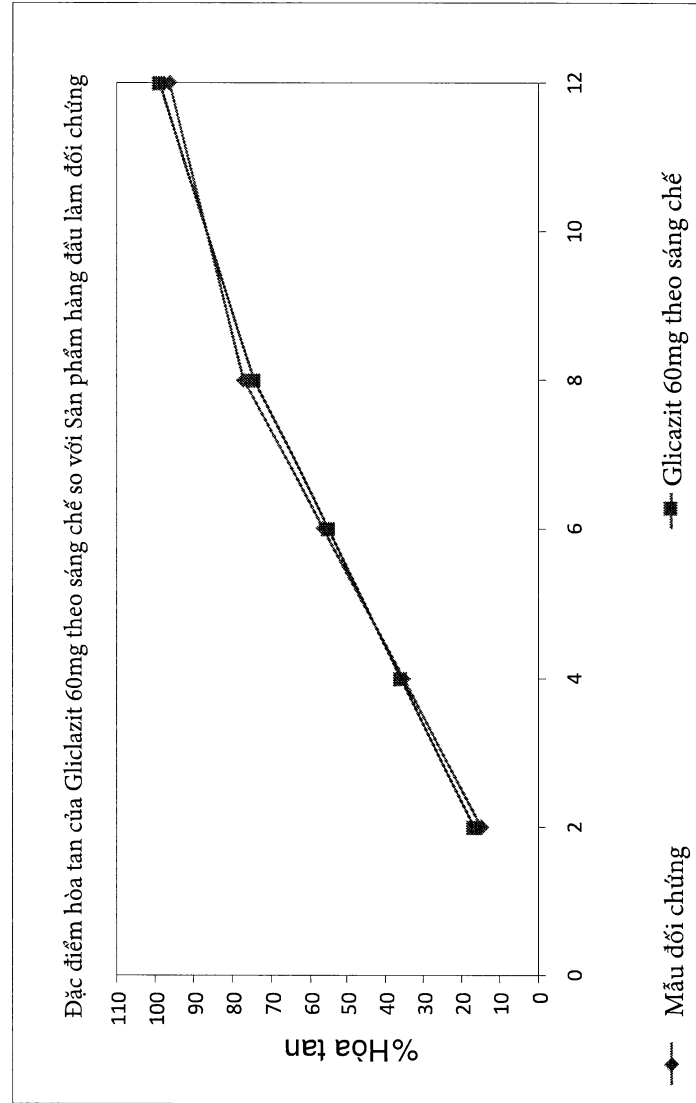


FIG. 2