



(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)



1-0026844

(51)⁷ A61K 9/20; A61P 35/00; A61K 31/506 (13) B

(21) 1-2016-02429

(22) 02/01/2015

(86) PCT/GB2015/050001 02/01/2015

(87) WO2015/101791 09/07/2015

(30) 1400034.3 02/01/2014 GB

(45) 25/12/2020 393

(43) 25/11/2016 344A

(73) ASTRAZENECA AB (SE)

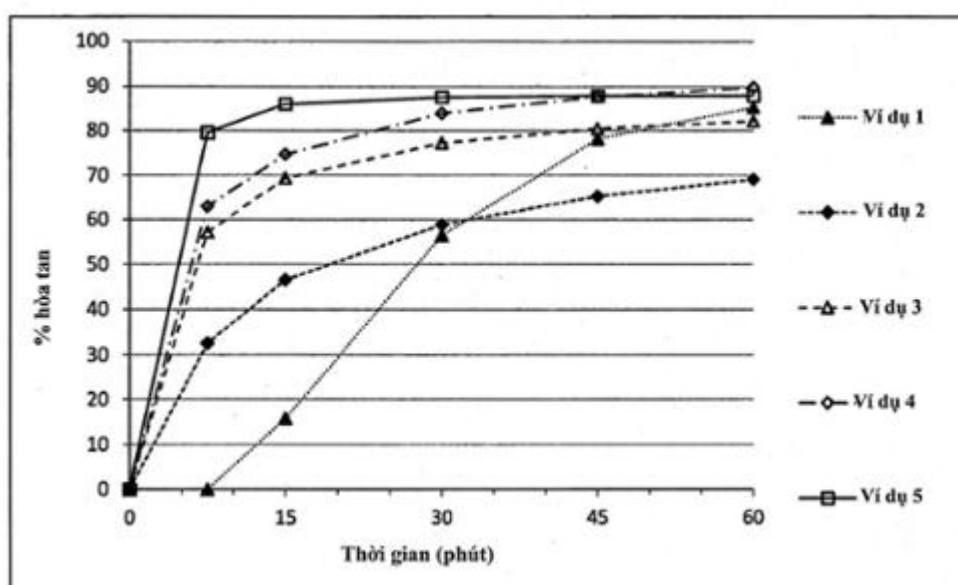
SE-151 85 Södertälje, Sweden

(72) WILSON, David (GB); FINNIE, Cindy (GB); RAW, Steven Anthony (GB).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

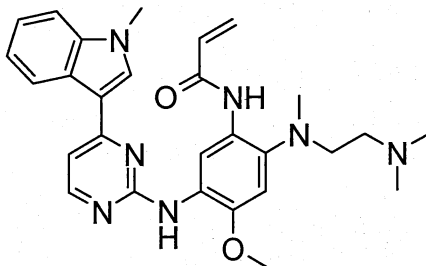
(54) DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT N-(2-{2-DIMETYLAMINOETHYL-METYLAMINO}-4-METOXY-5-{[4-(1-METYLINDOL-3-YL)PYRIMIDIN-2-YL]AMINO}PHENYL)-PROP-2-ENAMIT (AZD9291) HOẶC MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA NÓ, VÀ VIÊN NÉN CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, và viên nén chứa N-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-metox-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit (“AZD9291”) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó dược phẩm này chứa xenluloza vi tinh thể và ít nhất một chất pha loãng dược dụng khác với lượng nhất định.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, và đặc biệt là được phẩm (và viên nén) chứa hợp chất được gọi là “AZD9291”:



hoặc muối được dùng của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

AZD9291 còn được biết với tên hóa học: ‘N-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-methoxy-5-{[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit’. Dưới đây, AZD9291 hoặc muối được dùng của nó được gọi là “hoạt chất”.

Hoạt chất này được bộc lộ trong đơn quốc tế số PCT/GB2012/051783 (công bố số WO2013/014448) trong đó dữ liệu được đề xuất chỉ ra rằng hoạt chất này ức chế chọn lọc và hiệu nghiệm các dạng đột biến nhất định của thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì (epidermal growth factor receptor - EGFR). Đã phát hiện ra rằng hoạt chất này là chất ức chế hiệu nghiệm của cả dạng đột biến mất cảm EGFR^{m+} và kháng T790M của EGFR đồng thời có hiệu lực thấp hơn nhiều so với EGFR kiểu dại. In vitro, hoạt chất này ức chế hiệu nghiệm quá trình tạo tín hiệu EGFR và sự sinh trưởng tế bào trong cả hai dòng tế bào đột biến EGFR^{m+} và T790M với hoạt tính lên dòng EGFR kiểu dại ít hơn nhiều. In vivo, sự ức chế tạo tín hiệu EGFR bởi hoạt chất này gây ra sự thoái triển khối u hoàn toàn và duy trì liên tục cả hai mô hình ghép khác loài và chuyển gen của khối u đột biến EGFR^{m+} và T790M, ở liều thấp đến 5 mg/kg/ngày. Trong thử nghiệm lâm sàng pha 1, một số bệnh nhân có caxinom tuyến phổi EGFR^{m+} T790M⁺ tăng triển thể hiện đáp ứng một phần sau khi điều trị bằng hoạt chất này (trong trường hợp này, hoạt chất này được dùng ở dạng muối mesylat). Được phẩm

được dùng ban đầu (trong thử nghiệm lâm sàng pha 1) chứa hỗn hợp đơn giản gồm muối AZD9291 mesylat và xenluloza vi tinh thể mà sau đó được nạp vào viên nang HPMC. Chi tiết hơn về dược phẩm dạng ‘hỗn hợp trong viên nang’ này được mô tả dưới đây trong ‘ví dụ so sánh 1’.

Thông thường, dược chất có thể được hấp thu ở một số vị trí khác nhau dọc đường tiêu hóa sau khi dùng thông qua đường miệng, bao gồm dạ dày, tá tràng, hồi tràng, hồi tràng và kết tràng. Độ pH có thể khác nhau ở mỗi vị trí hấp thu với độ pH thay đổi đáng kể giữa dạ dày (độ pH=1-3,5) và ruột non (độ pH=4-8). Từ các nghiên cứu, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng AZD9291 thể hiện độ tan phụ thuộc độ pH một cách đáng kể và khả năng thấm trung bình. Ví dụ, AZD9291 (ở dạng bazơ tự do) đã phát hiện ra là có độ tan trong dịch dạ dày mô phỏng (SGF, độ pH=1,3) cao hơn >80 lần so với trong dịch ruột của người (HIF, độ pH=7,9). Trong các trường hợp này, mà độ tan của dược chất thay đổi theo độ pH, và đặc biệt là khi độ tan cao nhất ở độ pH axit, có vấn đề là dược chất có thể kết tủa từ dung dịch khi nó đi qua đường tiêu hóa. Dược chất cần phải ở dạng dung dịch để được hấp thu, vì vậy sự kết tủa như vậy có thể dẫn đến sự thay đổi mức độ và/hoặc tốc độ hấp thu của dược chất này. Điều này dẫn đến vấn đề là lượng dược chất đi vào hệ tuần hoàn của bệnh nhân có thể thay đổi một cách đáng kể giữa một liều và liều kế tiếp ở một bệnh nhân nhất định. Điều này cũng có thể dẫn đến vấn đề là lượng dược chất đi vào hệ tuần hoàn của bệnh nhân có thể thay đổi một cách đáng kể giữa một bệnh nhân và một bệnh nhân khác. Nếu bệnh nhân nhận một cách có hiệu quả với liều thấp hơn so với liều được dự định bởi thầy thuốc của họ do sự thay đổi hấp thu này, thì có thể có nghĩa là dược chất này có hiệu quả ít hơn so với hiệu quả mà nó có thể thu được để cải thiện tình trạng của bệnh nhân. Về nguyên tắc, liều được cho bệnh nhân dùng có thể được tăng lên do sự hấp thu kém tiềm tàng, nhưng cách làm này dẫn đến nguy cơ là quá nhiều dược chất có thể đi vào cơ thể của bệnh nhân trong một số trường hợp – mà có thể là nguy cơ về độ an toàn và/hoặc làm tăng nguy cơ/mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ.

Đối với muối mesylat của AZD9291, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng độ tan ở độ pH trong ruột là cao hơn đáng kể so với độ tan của AZD9291 ở dạng bazơ tự do. Dung dịch chứa AZD9291 mesylat, ngay khi được tạo ra, có vẻ ổn định mà không kết tủa trong khoảng thời gian ít nhất 24 giờ. Dựa trên nghiên cứu này và các nghiên cứu khác, dược phẩm dạng ‘hỗn hợp đơn giản trong viên nang’ chứa AZD9291 mesylat và xenluloza vi tinh thể được kỳ vọng là có các đặc tính có lợi bao gồm sự hòa tan nhanh và hoàn toàn ở độ pH nằm trong khoảng sinh lý học, và do đó, hy vọng rằng việc sử dụng muối mesylat của AZD9291 trong dược phẩm dạng ‘hỗn

hợp đơn giản trong viên nang' với xenluloza vi tinh thể sẽ tránh được tất cả các vấn đề nêu trên. Tuy nhiên, điều không may là các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng dược phẩm dạng 'hỗn hợp đơn giản trong viên nang' chứa AZD9291 mesylat và xenluloza vi tinh thể (ví dụ so sánh 1) hòa tan rất chậm sau thời gian trễ kỳ vọng cùng với sự rã của vỏ nang, chỉ thu được mức độ giải phóng là 56,4% sau 30 phút ở độ pH=6,8. Do đó, vẫn cần phải giải quyết vấn đề để cải thiện cách thức dùng liều hoạt chất này cho bệnh nhân mà sẽ làm giảm/tránh được nguy cơ và/hoặc mức độ nghiêm trọng của các vấn đề nêu trên về sự thay đổi hấp thu giữa các bệnh nhân và/hoặc sự thay đổi hấp thu giữa các liều.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là giải quyết một hoặc nhiều vấn đề nêu trên và đề xuất dược phẩm chứa hoạt chất AZD9291. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành viên nén mà có đặc tính hòa tan được cải thiện trong các điều kiện liên quan về mặt sinh lý, và/hoặc mức độ giải phóng hoạt chất này nói chung cao hơn theo thang thời gian liên quan về mặt sinh lý. Dược phẩm này đạt được tốc độ hòa tan ban đầu nhanh hơn và/hoặc mức độ giải phóng hoạt chất này nói chung cao hơn được kỳ vọng để làm giảm nguy cơ thay đổi mức độ hấp thu giữa các liều và giữa các bệnh nhân đối với dược chất có độ tan phụ thuộc độ pH như được thể hiện bởi AZD9291.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các fig. 1 đến 6 thể hiện dữ liệu hòa tan thu được bằng cách sử dụng phương pháp trong Dược điển Mỹ mà được mô tả dưới đây trong phần thử nghiệm.

Fig. 1: Profin hòa tan trong các ví dụ 1 đến 5 (độ pH=6,8)

Fig. 2: Profin hòa tan trong các ví dụ 6A, 6B, 6C và 6D (độ pH=6,8)

Fig. 3: Profin hòa tan được làm giãn ra trong các ví dụ 6A, 6B, 6C và 6D (độ pH=6,8)

Fig. 4: Profin hòa tan trong các ví dụ 7A, 7B, 8A và 8B (độ pH=6,8)

Fig. 5: Profin hòa tan trong ví dụ 9 (80 mg, độ pH=6,8)

Fig. 6: Profin hòa tan trong ví dụ 9 (độ pH=1,3)

Mô tả chi tiết sáng chế

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất dược phẩm mà phân phối hoạt chất này với mức độ hòa tan được cải thiện đáng kể sau 15 phút trong dung dịch ở độ pH=6,8. Các phép đo mức độ hòa tan được thực hiện bằng quy trình chung của Dược

điển Mỹ bằng cách sử dụng thiết bị II ở độ pH=6,8 hoặc 1,3 như được mô tả một cách chi tiết hơn trong phần thử nghiệm dưới đây. Mỗi mục trong bảng dưới đây là dựa trên trung bình cộng của ba kết quả hòa tan ở độ pH=6,8, trong đó ví dụ so sánh 1 là được phẩm dạng ‘hỗn hợp trong viên nang’, và trong đó các ví dụ khác là ví dụ về khía cạnh thứ nhất của sáng chế:

Ví dụ	Tỷ lệ phần trăm được hòa tan ở t=15 phút
Ví dụ so sánh 1	15,8
2	46,5
3	69,4
4	74,7
5	86,0
6A	88,3
6B	85,7
6C	92,5
6D	86,9
7A	89,9
7B	42,5
8A	85,0
8B	88,0
9	76,9

Trong khi ví dụ so sánh 1 liên quan đến việc sử dụng xenluloza vi tinh thể làm chất pha loãng được dụng duy nhất, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng được phẩm được cải thiện theo sáng chế (ví dụ, các ví dụ 2-9) liên quan đến việc sử dụng xenluloza vi tinh thể với% trọng lượng thấp hơn nhiều và việc sử dụng ít nhất một chất pha loãng được dụng khác kết hợp với xenluloza vi tinh thể.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 70 phần;
- hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96 phần;
- một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 15 phần;
- một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 1,5 phần; và
- một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

và trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b).

Trong bản mô tả này ‘% trọng lượng’ được dùng để chỉ ‘tỷ lệ phần trăm trọng lượng’ và được dự định có nghĩa thông thường của nó như thường thấy trong lĩnh vực kỹ thuật này. Do đó, ‘% trọng lượng’ được dùng để chỉ tỷ lệ của thành phần X trong dược phẩm Y, trong mỗi trường hợp được tính theo trọng lượng của thành phần X và dược phẩm Y (trái với các thông số vật lý khác, như thể tích hoặc số lượng mol có mặt). Ví dụ, nếu có 2 g thành phần X trong 20 g dược phẩm Y thì thành phần X chiếm 10% trọng lượng dược phẩm Y.

Như được mô tả trong bản mô tả này, các thành phần của dược phẩm được mô tả theo ‘phần’, trong đó ‘tất cả các phần tính theo trọng lượng’. Cần phải hiểu rằng cách diễn đạt như vậy chỉ là xác định tỷ lệ tương đối của các thành phần, trong đó tỷ lệ này được xác định về mặt trọng lượng tương đối (trái với các thông số vật lý khác, như thể tích hoặc số lượng mol có mặt). Ví dụ, nếu có 1 g thành phần X và 4 g thành phần Z trong hỗn hợp trong đó tổng các phần của thành phần X và thành phần Z được xác định là tương đương 100, thì trong ví dụ này có 20 phần thành phần X và 80 phần thành phần Z trong hỗn hợp này.

Theo một phương án, xenluloza vi tinh thể chiếm lượng nằm trong khoảng từ 12 đến 28% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b).

Theo một phương án khác, xenluloza vi tinh thể chiếm lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 25% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b).

Theo một phương án khác, xenluloza vi tinh thể chiếm lượng nằm trong khoảng từ 17 đến 23% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b).

Hoạt chất

Như được xác định trên đây, ‘hoạt chất’ này được dùng để chỉ ‘AZD9291 hoặc muối được dụng của nó’.

Muối được dụng của AZD9291 có thể được tạo ra bằng cách sử dụng axit vô cơ hoặc axit hữu cơ. Muối được dụng có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách sử dụng axit vô cơ, ví dụ, được chọn từ axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric và axit phosphoric. Muối được dụng cũng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng axit hữu cơ, ví dụ, được chọn từ axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit oxalic, axit axetic,

axit formic, axit benzoic, axit fumaric, axit succinic, axit tartaric, axit lactic, axit pyruvic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic và axit *para*-toluensulfonic.

Hoạt chất này có thể được sử dụng ở 'dạng bazơ tự do' hoặc ở dạng muối được dùng, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một phương án, hoạt chất này ở dạng bazơ tự do. Cần phải hiểu rằng 'dạng bazơ tự do' được dùng để chỉ trường hợp mà hoạt chất này không ở dạng muối.

Trong điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ, khía cạnh hoặc phương án theo sáng chế mà hoạt chất này được nêu với nghĩa chung thì các phương án sau cũng có thể được áp dụng để tạo ra điểm yêu cầu bảo hộ, khía cạnh hoặc phương án khác:

Theo một phương án, hoạt chất này là AZD9291 (tức là AZD9291 ở dạng bazơ tự do).

Theo một phương án, hoạt chất này là muối được dùng của AZD9291.

Theo một phương án, hoạt chất này là muối được dùng của AZD9291 mà là muối mesylat của AZD9291.

Theo một phương án, muối mesylat của AZD9291 chứa AZD9291 và axit metansulfonic theo tỷ lệ mol 1:1.

Theo một phương án, hoạt chất này là muối được dùng của AZD9291 mà là muối mesylat kết tinh của AZD9291.

Theo một phương án, hoạt chất này là dạng đa hình B của muối mesylat của AZD9291 (trong đó dạng đa hình B của muối mesylat của AZD9291 có thể được xác định theo cách bất kỳ được mô tả trong đơn quốc tế số PCT/GB2012/051783 / công bố số WO2013/014448).

Do đó, theo một phương án, hoạt chất này là muối mesylat của AZD9291 mà có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột với ít nhất một pic đặc trưng ở góc 2-theta = $7,2^\circ$ cộng hoặc trừ góc 2-theta $0,2^\circ$, đo được bằng cách chiếu xạ $\text{CuK}\alpha$.

Theo một phương án, hoạt chất này là muối mesylat của AZD9291 mà có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột với ít nhất một pic đặc trưng ở góc 2-theta = $8,6^\circ$ cộng hoặc trừ góc 2-theta $0,2^\circ$, đo được bằng cách chiếu xạ $\text{CuK}\alpha$.

Theo một phương án, hoạt chất này là muối mesylat của AZD9291 mà có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột với ít nhất hai pic đặc trưng ở góc 2-theta = $7,2^\circ$ và $8,6^\circ$, trong đó các trị số này có thể cộng hoặc trừ góc 2-theta $0,2^\circ$, đo được bằng cách chiếu xạ $\text{CuK}\alpha$.

Theo một phương án, hoạt chất này là muối mesylat của AZD9291 mà có phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột với các pic đặc trưng ở góc 2-theta = $7,2^\circ$, $8,6^\circ$, $15,3^\circ$, $10,4^\circ$,

25,7, 26,1, 16,4, 9,5, 22,1 và 18,8°, trong đó các trị số này có thể cộng hoặc trừ góc 2-theta 0,2°, đo được bằng cách chiếu xạ $\text{CuK}\alpha$.

Theo các phương án khác theo sáng chế, dược phẩm (hoặc viên nén) như được xác định trong bản mô tả này có thể có lượng hoạt chất (a) bị giới hạn ở khoảng bất kỳ trong số các khoảng được liệt kê dưới đây:

- từ 3 đến 70 phần trọng lượng
- từ 4 đến 65 phần trọng lượng
- từ 5 đến 50 phần trọng lượng
- từ 5 đến 40 phần trọng lượng
- từ 6 đến 35 phần trọng lượng
- từ 7 đến 30 phần trọng lượng
- từ 7 đến 25 phần trọng lượng
- từ 3 đến 30 phần trọng lượng

Chất pha loãng dược dụng

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ “chất pha loãng” và “các chất pha loãng” được hiểu trong ngữ cảnh khoa học dược phẩm. Do đó, ngoài xenluloza vi tinh thể, các chất pha loãng khác có thể là, ví dụ: canxi cacbonat, canxi phosphat, canxi sulfat, xenluloza axetat, erythritol, etylxenluloza, fructoza, inulin, isomalt, lactitol, lactoza, magie cacbonat, magie oxit, maltitol, maltodextrin, maltoza, manitol, polydextroza, polyetylen glycol, pullulan, simethicon, natri bicarbonat, natri cacbonat, natri clorua, sorbitol, tinh bột, sucroza, trehaloza và xylitol.

Do đó, theo một phương án của sáng chế, ngoài xenluloza vi tinh thể, (các) chất pha loãng dược dụng khác trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng dược dụng được chọn từ canxi cacbonat, canxi phosphat, canxi sulfat, xenluloza axetat, erythritol, etylxenluloza, fructoza, inulin, isomalt, lactitol, lactoza, magie cacbonat, magie oxit, maltitol, maltodextrin, maltoza, manitol, polydextroza, polyetylen glycol, pullulan, simethicon, natri bicarbonat, natri cacbonat, natri clorua, sorbitol, tinh bột, sucroza, trehaloza và xylitol.

Khi hoạt chất có trong dược phẩm hoặc (viên nén) ở dạng muối dược dụng của AZD9291, thì các muối bazơ nhất định ít được ưu tiên để dùng làm chất pha loãng dược dụng. Các muối bazơ này bao gồm canxi cacbonat, magie cacbonat, natri cacbonat và natri bicarbonat.

Do đó, theo một phương án của sáng chế (đặc biệt khi hoạt chất là muối dược dụng của AZD9291), ngoài xenluloza vi tinh thể, (các) chất pha loãng dược dụng khác

trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng được chọn từ canxi phosphat, canxi sulfat, xenluloza axetat, erythritol, etylxenluloza, fructoza, inulin, isomalt, lactitol, lactoza, magie oxit, maltitol, maltodextrin, maltoza, manitol, polydextroza, polyetylen glycol, pullulan, simethicon, natri clorua, sorbitol, tinh bột, sucroza, trehaloza và xylitol.

Theo một phương án (đặc biệt khi hoạt chất là muối được dụng của AZD9291), ngoài xenluloza vi tinh thể, (các) chất pha loãng được dụng khác trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng được chọn từ xenluloza axetat, erythritol, etylxenluloza, fructoza, inulin, isomalt, lactitol, lactoza, maltitol, maltodextrin, maltoza, manitol, polydextroza, polyetylen glycol, pullulan, simethicon, natri clorua, sorbitol, tinh bột, sucroza, trehaloza và xylitol.

Theo một số phương án của sáng chế, được phẩm (hoặc viên nén), như được xác định trong bản mô tả này, có thể có lượng chất pha loãng được dụng (b) bị giới hạn ở khoảng bất kỳ trong số các khoảng được liệt kê dưới đây:

- từ 10 đến 95 phần trọng lượng
- từ 15 đến 90 phần trọng lượng
- từ 20 đến 90 phần trọng lượng
- từ 25 đến 90 phần trọng lượng
- từ 30 đến 90 phần trọng lượng
- từ 40 đến 90 phần trọng lượng
- từ 50 đến 90 phần trọng lượng
- từ 60 đến 90 phần trọng lượng
- từ 40 đến 80 phần trọng lượng
- từ 50 đến 80 phần trọng lượng
- từ 55 đến 85 phần trọng lượng

Theo một phương án, ngoài xenluloza vi tinh thể, hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) bao gồm một hoặc nhiều chất pha loãng được dụng được chọn từ manitol, sorbitol, isomalt, polydextroza, lactitol và lactoza.

Theo một phương án, ngoài xenluloza vi tinh thể, hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) bao gồm manitol, sorbitol, isomalt, polydextroza, lactitol hoặc lactoza, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, trong đó manitol, sorbitol, isomalt, polydextroza, lactitol hoặc lactoza hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng chiếm lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 100% trọng lượng của phần gồm hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) mà

không tính đến sự có mặt của xenluloza vi tinh thể, như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, khoảng nêu trên là từ 60 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 70 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 80 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 90 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, ngoài xenluloza vi tinh thể, hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) bao gồm manitol, sorbitol, isomalt, polydextroza, lactitol hoặc lactoza, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, trong đó manitol, sorbitol, isomalt, polydextroza, lactitol hoặc lactoza hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng chiếm 100% trọng lượng của phần gồm hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) mà không tính đến sự có mặt của xenluloza vi tinh thể, như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, ngoài xenluloza vi tinh thể, hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) bao gồm manitol, lactoza hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, ngoài xenluloza vi tinh thể, hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) bao gồm manitol, lactoza hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó manitol hoặc lactoza hoặc hỗn hợp của chúng chiếm lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 100% trọng lượng của phần gồm hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) mà không tính đến sự có mặt của xenluloza vi tinh thể, như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, khoảng nêu trên là từ 60 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 70 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 80 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 90 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, ngoài xenluloza vi tinh thể, hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) bao gồm manitol hoặc lactoza hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó manitol, lactoza hoặc hỗn hợp của chúng chiếm 100% trọng lượng của phần gồm hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) mà không tính đến sự có mặt của xenluloza vi tinh thể, như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, ngoài xenluloza vi tinh thể, hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) bao gồm manitol.

Theo một phương án, ngoài xenluloza vi tinh thể, hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) bao gồm manitol, trong đó manitol chiếm lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 100% trọng lượng của phần gồm hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) mà không tính đến sự có mặt của xenluloza vi tinh thể, như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, khoảng nêu trên là từ 60 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 70 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 80 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 90 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, ngoài xenluloza vi tinh thể, hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) bao gồm manitol, trong đó manitol chiếm 100% trọng lượng của phần gồm hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) mà không tính đến sự có mặt của xenluloza vi tinh thể, như được xác định trong bản mô tả này.

Phương án được mô tả trực tiếp trên đây đề cập rằng ‘manitol chiếm 100% trọng lượng của phần gồm hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) mà không tính đến sự có mặt của xenluloza vi tinh thể’. Do đó, ví dụ, trong trường hợp mà xenluloza vi tinh thể chiếm 30% trọng lượng của ‘hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b)’, thì manitol sẽ chiếm 70% trọng lượng của ‘hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b)’ để thoả mãn yêu cầu rằng ‘manitol chiếm 100% trọng lượng của phần gồm hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) mà không tính đến sự có mặt của xenluloza vi tinh thể’.

Chất gây rã được dụng

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ “chất gây rã” và “các chất gây rã” được hiểu trong ngữ cảnh khoa học được phẩm. Do đó, chất gây rã có thể là, ví dụ: axit alginic, canxi alginat, carboxymetylxenluloza canxi, chitosan, silic dioxit keo, croscarmeloza natri, crospovidon, glyxin, gôm guar, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, magie nhôm silicat, metylxenluloza, povidon, natri alginat, natri carboxymetylxenluloza, natri tinh bột glycolat và tinh bột.

Do đó, theo một phương án, một hoặc nhiều chất gây rã được dụng bao gồm một hoặc nhiều chất gây rã được dụng được chọn từ axit alginic, canxi alginat, carboxymetylxenluloza canxi, chitosan, silic dioxit keo, croscarmeloza natri, crospovidon, glyxin, gôm guar, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, magie nhôm silicat, metylxenluloza, povidon, natri alginat, natri carboxymetylxenluloza, natri tinh bột glycolat và tinh bột.

Dược phẩm được mô tả dưới đây trong ví dụ 7B không chứa chất gây rã bất kỳ, nhưng tuy nhiên, đã bất ngờ đạt được mức độ hòa tan được cải thiện đáng kể so với ví dụ so sánh 1 (dược phẩm dạng ‘hỗn hợp trong viên nang’). Dược phẩm trong ví dụ 7B có mức độ hòa tan 42,5% trong 15 phút, so với mức độ hòa tan chỉ đạt 15,8% trong ví dụ so sánh 1 ở cùng thời điểm.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hoạt chất có mức độ hòa tan và đặc tính giải phóng nói chung được cải thiện hơn nữa. Dược phẩm theo khía cạnh này của sáng chế chứa chất gây rã được dụng. Dược phẩm được mô tả dưới đây trong các ví dụ 7A và 7B là gần giống ngoại trừ chất gây rã của ví dụ 7A (hydroxypropylxenluloza) được thay thế bằng chất pha loãng bổ sung trong ví dụ 7B. Như được thể hiện trong bảng dưới đây, ở độ pH = 6,8, dược phẩm trong ví dụ 7A đạt được mức độ hòa tan được cải thiện nhiều ở $t=15$ phút và mức độ giải phóng được cải thiện sau 60 phút so với ví dụ 7B và ví dụ so sánh 1:

Ví dụ	Mức độ hòa tan ở 15 phút (%)	Mức độ giải phóng ở 60 phút (%)
Ví dụ so sánh 1	15,8	85
7B	42,5	75
7A	89,9	98

Theo khía cạnh khác này của sáng chế, các điểm yêu cầu bảo hộ và các phương án khác theo sáng chế được đề xuất trong đó dược phẩm (hoặc viên nén) như được xác định trong bản mô tả này có lượng chất gây rã được dụng (c) bị giới hạn ở khoảng bất kỳ trong số các khoảng được liệt kê dưới đây:

- từ 1 đến 15 phần trọng lượng
- từ 2 đến 15 phần trọng lượng
- từ 2 đến 10 phần trọng lượng
- từ 2 đến 8 phần trọng lượng.

Đã bất ngờ phát hiện ra rằng việc sử dụng hydroxypropyl xenluloza được thể thấp là đặc biệt có lợi để đạt được profin hòa tan cải thiện đối với viên nén chứa hoạt chất này. Một số trong các dược phẩm thí nghiệm được thử nghiệm có sử dụng natri tinh bột glycolat làm chất gây rã (chẳng hạn ví dụ 3) nhưng đã bất ngờ phát hiện ra rằng việc chuyển từ natri tinh bột glycolat sang hydroxypropyl xenluloza được thể thấp (ví dụ 4) đã đạt được sự cải thiện đáng kể về profin hòa tan, như được thể hiện trong bảng dưới đây:

Ví dụ	Mức độ hòa tan ở 15 phút (%)	Mức độ giải phóng sau 30 phút (%)
3	69,4	77,3

4	74,7	83,8
---	------	------

Theo khía cạnh này của sáng chế, theo một phương án, một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, natri tinh bột glycolat hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thể thấp.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) bao gồm natri tinh bột glycolat.

Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp là có bán trên thị trường từ Shin Etsu Chemical Co. Ltd (Nhật Bản) và có thể được gọi là “LH-31”. So với hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp chỉ có một tỷ lệ nhỏ của ba nhóm hydroxyl tự do trên mỗi tiểu đơn vị glucoza được chuyển hóa thành hydroxypropyl ete. Khi được làm khô ở nhiệt độ 105°C trong 1 giờ, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp chứa các nhóm hydroxypropoxy với lượng không nhỏ hơn 5,0% và không vượt quá 16,0%.

Theo một phương án, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp và/hoặc natri tinh bột glycolat là một hoặc hai trong số một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) trong đó hydroxypropyl xenluloza được thể thấp và/hoặc natri tinh bột glycolat chiếm lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 100% trọng lượng của một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c).

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 50 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 60 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 70 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 80 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 90 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) được cấu thành từ hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, natri tinh bột glycolat hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp là một trong số một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) trong đó hydroxypropyl xenluloza được thể thấp này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 100% trọng lượng của một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c).

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 50 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 60 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 70 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 80 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 90 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) được cấu thành từ hydroxypropyl xenluloza được thể thấp.

Theo một phương án, natri tinh bột glycolat là một trong số một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) trong đó natri tinh bột glycolat này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 100% trọng lượng của một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c).

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 50 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 60 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 70 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 80 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 90 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) được cấu thành từ natri tinh bột glycolat.

Chất làm tăng độ hòa tan được dụng

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ “chất làm tăng độ hòa tan” và “các chất làm tăng độ hòa tan” được hiểu trong ngữ cảnh khoa học được phẩm. Do đó, chất làm tăng độ hòa tan có thể là, ví dụ: benzalkoni clorua, benzyl benzoat, betadex sulfobutyl ete natri, xetylpyridini clorua, xyclodextrin, dietylen glycol monoetyl ete, axit fumaric, hydroxypropyl betadex, hypromelloza, rượu lanolin, lexitin, rượu oleyl, phospholipit, poloxame, polyoxyetylen alkyl ete, dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan, polyoxyl 15 hydroxystearat, polyoxylglyxerit, povidon, pyrolidon, natri lauryl sulfat, sorbitan este (este của axit béo và sorbitan), tricaprylin, triolein và vitamin E polyetylen glycol succinat.

Do đó, theo một phương án, một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng (d) bao gồm một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng được chọn từ benzalkoni clorua, benzyl benzoat, betadex sulfobutyl ete natri, xetylpyridini clorua, xyclodextrin, dietylen glycol monoetyl ete, axit fumaric, hydroxypropyl betadex, hypromelloza, rượu lanolin, lexitin, rượu oleyl, phospholipit, poloxame, polyoxyetylen alkyl ete, dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, este của axit béo và polyoxyetylen sorbitan, polyoxyl 15 hydroxystearat, polyoxylglyxerit, povidon, pyrolidon, natri lauryl sulfat,

sorbitan este (este của axit béo và sorbitan), tricaprylin, triolein và vitamin E polyetylen glycol succinat.

Theo một phương án, chất làm tăng độ hòa tan là natri lauryl sulfat.

Viên nén được mô tả dưới đây trong ví dụ 2 chứa chất làm tăng độ hòa tan (natri lauryl sulfat) mà có thể kỳ vọng để thúc đẩy sự hòa tan và có khả năng làm giảm một hoặc nhiều vấn đề nêu trên. Trong khi một mặt tốc độ hòa tan ban đầu trong ví dụ 2 được cải thiện so với tốc độ hòa tan ban đầu trong ví dụ so sánh 1 (tức là ‘hỗn hợp đơn giản trong viên nang’), mức độ cải thiện là vừa phải, thu được mức độ hòa tan 46,5% sau 15 phút. Tuy nhiên, còn có vấn đề chưa giải quyết xong là được phẩm cải thiện trong ví dụ 2 thể hiện sự giải phóng AZD9291 mesylat chưa hoàn toàn (chỉ 69,1% sau 60 phút trong thử nghiệm hòa tan ở độ pH=6,8).

Bất ngờ là, đã phát hiện ra rằng biện pháp giải quyết vấn đề nêu trên là *làm giảm đến mức tối thiểu* việc sử dụng chất làm tăng độ hòa tan. Như được thể hiện trong phần thử nghiệm dưới đây, ví dụ 2 và 3 gần giống nhau ngoại trừ không sử dụng chất làm tăng độ hòa tan trong ví dụ 3. Như được thể hiện trong bảng dưới đây, được phẩm trong ví dụ 3 đạt được mức độ hòa tan được cải thiện nhiều ở t=15 phút và mức độ giải phóng được cải thiện sau 60 phút, so với ví dụ 2.

Ví dụ	Mức độ hòa tan ở 15 phút (%)	Mức độ giải phóng sau 60 phút (%)
2	46,5	69,1
3	69,4	82,1

Theo khía cạnh này của sáng chế, các điểm yêu cầu bảo hộ và các phương án khác theo sáng chế được đề xuất trong đó được phẩm (hoặc viên nén) như được xác định trong bản mô tả này có thể có lượng chất làm tăng độ hòa tan được dụng (d) bị giới hạn ở khoảng bất kỳ trong số các khoảng được liệt kê dưới đây:

- từ 0 đến 1 phần trọng lượng
- từ 0 đến 0,75 phần trọng lượng
- từ 0 đến 0,5 phần trọng lượng
- từ 0 đến 0,25 phần trọng lượng.
- từ 0 đến 0,15 phần trọng lượng
- từ 0 đến 0,1 phần trọng lượng
- từ 0 đến 0,05 phần trọng lượng.

Theo khía cạnh, điểm yêu cầu bảo hộ và phương án khác, chất làm tăng độ hòa tan được dụng (d) không có mặt trong được phẩm (hoặc viên nén).

Chất làm trơn chảy được dụng

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ “chất làm trơn chảy” và “các chất làm trơn chảy” được hiểu trong ngữ cảnh khoa học được phẩm. Do đó, chất làm trơn chảy có thể là, ví dụ, canxi stearat, glyxeryl behenat, glyxeryl dibehenat, glyxeryl monostearat, glyxeryl palmitostearat, hỗn hợp gồm các benenat este của glyxerin (ví dụ, hỗn hợp gồm glyxeryl bihenat, tribehenin và glyxeryl behenat), leuxin, magie stearat, axit myristic, axit palmitic, poloxame, polyetylen glycol, kali benzoat, natri benzoat, natri lauryl sulfat, natri stearat, natri stearyl fumarat, axit stearic, talc, tribehenin và kẽm stearat.

Do đó, theo một phương án, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng được chọn từ canxi stearat, glyxeryl behenat, glyxeryl dibehenat, glyxeryl monostearat, glyxeryl palmitostearat, hỗn hợp gồm các benenat este của glyxerin (ví dụ, hỗn hợp gồm glyxeryl bihenat, tribehenin và glyxeryl behenat), leuxin, magie stearat, axit myristic, axit palmitic, poloxame, polyetylen glycol, kali benzoat, natri benzoat, natri lauryl sulfat, natri stearat, natri stearyl fumarat, axit stearic, talc, tribehenin và kẽm stearat.

Được phẩm được mô tả dưới đây trong ví dụ 6 không chứa chất làm trơn chảy bất kỳ, chứng tỏ rằng chất làm trơn chảy có thể không phải là thành phần thiết yếu trong việc bào chế viên nén chứa hoạt chất này. Tuy nhiên, trong trường hợp mà viên nén này có thể được dự định để sản xuất trên quy mô lớn để dùng cho người, thì việc sử dụng chất làm trơn chảy có thể được ưu tiên để giúp làm giảm nguy cơ hư hỏng vật lý cho cả viên nén và thiết bị sản xuất (ví dụ, hư hỏng chày dập viên). Sự hư hỏng vật lý như vậy có thể làm viên nén nhiễm một lượng nhỏ kim loại có nguồn gốc từ thiết bị bị hư hỏng. Chất làm trơn chảy thường được sử dụng là magie stearat và magie stearat được bao gồm trong một số được phẩm được mô tả dưới đây (chẳng hạn, các ví dụ 2, 3 và 4).

Theo khía cạnh khác của sáng chế, các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng việc sử dụng các chất làm trơn chảy nhất định thu được đặc tính hòa tan được cải thiện đáng kể cho được phẩm theo sáng chế. Theo khía cạnh này của sáng chế, chất làm trơn chảy đặc biệt có lợi là natri stearyl fumarat. Theo cách khác, hỗn hợp gồm các este behenat của glyxerin (chứa glyxeryl dibehenat, tribehenin và glyxeryl behenat) cũng được phát hiện là đặc biệt có lợi. Dữ liệu so sánh thể hiện đặc tính hòa

tan được cải thiện so với việc sử dụng magie stearat được thể hiện trong bảng dưới đây:

Ví dụ	Chất làm trơn chảy	Mức độ hòa tan ở 7,5 phút (%)	Mức độ giải phóng sau 15 phút (%)
4	Magie stearat	63,0	74,7
5	Natri stearyl fumarat	79,5	86,0
6B	Các este behenat của glyxerin	77,7	85,7

Như được thể hiện dưới đây trong phần thử nghiệm, các dược phẩm trong các ví dụ 4 và 5 là giống nhau ngoại trừ sự khác biệt về sự đồng nhất của chất làm trơn chảy. Tương tự, các dược phẩm trong các ví dụ 4 và 6B, ngoại trừ sự khác biệt về sự đồng nhất của chất làm trơn chảy, không hầu rất giống nhau.

Theo khía cạnh khác này của sáng chế, các điểm yêu cầu bảo hộ và các phương án khác được đề xuất trong đó dược phẩm (hoặc viên nén) như được xác định trong bản mô tả này có thể có lượng chất làm trơn chảy được dụng (e) bị giới hạn ở khoảng bất kỳ trong số các khoảng được liệt kê dưới đây:

- từ 0,25 đến 3 phần trọng lượng
- từ 0,5 đến 3 phần trọng lượng
- từ 0,5 đến 2,5 phần trọng lượng
- từ 0,75 đến 3 phần trọng lượng
- từ 1 đến 3 phần trọng lượng
- từ 1,5 đến 3 phần trọng lượng
- từ 1 đến 2,5 phần trọng lượng
- từ 1,5 đến 2,5 phần trọng lượng.

Theo khía cạnh này của sáng chế, theo một phương án, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm natri stearyl fumarat, glyxeryl dibehenat hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng được chọn từ natri stearyl fumarat, glyxeryl dibehenat, glyxeryl behenat và tribehenin.

Theo một phương án, natri stearyl fumarat và/hoặc glyxeryl dibehenat là một hoặc hai trong số một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) trong đó natri

stearyl fumarat và/hoặc glyxeryl dibehenat chiếm lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 100% trọng lượng của một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e).

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 40 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 50 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 60 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 70 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 80 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 90 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) được cấu thành từ natri stearyl fumarat, glyxeryl dibehenat hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm natri stearyl fumarat và/hoặc một hoặc nhiều este behenat của glyxerin.

Theo một phương án, natri stearyl fumarat và/hoặc một hoặc nhiều este behenat của glyxerin là một hoặc nhiều trong số một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e), trong đó natri stearyl fumarat và/hoặc một hoặc nhiều este behenat của glyxerin chiếm lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 100% trọng lượng của một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e).

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 40 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 50 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 60 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 70 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 80 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 90 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) được cấu thành từ natri stearyl fumarat và/hoặc một hoặc nhiều este behenat của glyxerin hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) được cấu thành từ natri stearyl fumarat, glyxeryl dibehenat, glyxeryl behenat, tribehenin hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm natri stearyl fumarat.

Theo một phương án, natri stearyl fumarat là một trong số một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) trong đó natri stearyl fumarat chiếm lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 100% trọng lượng của một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e).

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 40 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 50 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 60 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 70 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 80 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 90 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) được cấu thành từ natri stearyl fumarat.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm một hoặc nhiều este behenat của glyxerin (tức là một hoặc nhiều glyxeryl dibehenat, tribehenin và glyxeryl behenat).

Theo một phương án, một hoặc nhiều este behenat của glyxerin là một hoặc nhiều trong số một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e), trong đó một hoặc nhiều este behenat của glyxerin chiếm lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 100% trọng lượng của một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e).

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 40 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 50 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 60 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 70 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 80 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 90 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) được cấu thành từ một hoặc nhiều este behenat của glyxerin.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm glyxeryl dibehenat.

Theo một phương án, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm một hoặc nhiều este behenat của glyxerin.

Theo một phương án, một hoặc nhiều este behenat của glyxerin là một hoặc nhiều trong số một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e), trong đó một hoặc nhiều este behenat của glyxerin chiếm lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 100% trọng lượng của một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e).

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 40 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 50 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 60 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 70 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 80 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, khoảng nêu trên là từ 90 đến 100% trọng lượng.

Theo một phương án khác, một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) được cấu thành từ một hoặc nhiều este behenat của glyxerin.

Giải thích

Trong bản mô tả này, từ “bao gồm” mô tả các thành phần mà phải có mặt, nhưng để mở khả năng rằng các thành phần chưa xác định khác cũng có thể có mặt trong phạm vi của thuật ngữ liên quan.

Trong phần mô tả này, từ “cấu thành từ” mô tả các thành phần theo sáng chế mà phải có mặt nhưng không để mở khả năng rằng các thành phần bổ sung chưa xác định khác cũng có thể có mặt trong phạm vi của thuật ngữ liên quan.

Do đó, ví dụ, theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, như được xác định trên đây, trong đó “bao gồm” được sử dụng, thực tế rằng $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$ không cản trở các thành phần liên quan được dụng chưa xác định khác có mặt trong được phẩm. Các thành phần bổ sung này có thể bao gồm, ví dụ, chất màu được dụng hoặc các chất được dụng khác mà có thể được bao gồm như một phần của lớp bao của viên nén.

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các tá được dụng nhất định có thể được sử dụng ở dạng khan hoặc ở một hoặc nhiều dạng hydrat hóa. Ví dụ, lactoza có thể được sử dụng dưới dạng khan hoặc dưới dạng monohydrat. Tương tự, canxi monohydro phosphat có thể được sử dụng dưới dạng khan hoặc dưới dạng dihydrat. Trong bản mô tả này, trong đó mức độ hydrat hóa của tá được dụng bất kỳ không được nêu rõ, cần phải hiểu rằng các mức hydrat hóa bất kỳ và tất cả các mức hydrat hóa thông thường được bao gồm bởi thuật ngữ này. Do đó, “lactoza” (mà không hạn chế thêm) bao gồm lactoza monohydrat, lactoza ở dạng khan và hỗn hợp của chúng. Theo cách tương tự, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng canxi phosphat có thể được sử dụng ở dạng dibazơ hoặc dạng tribazơ. Trong bản mô tả này, “canxi phosphat” (mà không hạn chế thêm) bao gồm dạng dibazơ, dạng tribazơ và hỗn hợp của chúng.

Dược phẩm và viên nén

Dược phẩm theo sáng chế được dự định bào chế thành viên nén thích hợp để dùng qua đường miệng cho người. Điều này có thể đạt được thông qua quy trình trộn khô / nén trực tiếp như được mô tả chi tiết hơn trong phần thử nghiệm dưới đây.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất viên nén chứa được phẩm nhuộm được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén bao gồm nhân viên nén trong đó nhân viên nén này chứa được phẩm nhuộm được xác định trong bản mô tả này và trong đó nhân viên nén này có lớp bao. Theo một phương án, lớp bao là lớp bao màng mỏng.

Khi viên nén có lớp bao màng mỏng, thì lớp bao màng mỏng này có thể được đưa vào bằng các phương pháp thông thường. Lớp bao có thể được sử dụng để tạo ra sự bảo vệ chống, ví dụ, sự xâm nhập của hơi ẩm hoặc sự phân hủy bởi ánh sáng, để tạo màu được phẩm, hoặc để biến đổi hoặc kiểm soát sự giải phóng hoạt chất ra khỏi được phẩm.

Các chất bao thích hợp, như chất bao màng mỏng, mà có thể được đưa vào được phẩm theo sáng chế bao gồm chất tạo màng mỏng, ví dụ, đường hoặc đặc biệt hơn là polyme tạo màng mỏng. Chất bao đường thích hợp là đã biết và bao gồm, ví dụ, sucroza hoặc lactoza. Các chất tạo màng mỏng thích hợp bao gồm, ví dụ, polyme tạo màng mỏng, như xenluloza ete, este và ete và este kết hợp, bao gồm este của xenluloza ete tan trong nước, ví dụ, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl etylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat hoặc hydroxypropyl metylxenluloza phtalat; polyme acrylic tạo màng mỏng, ví dụ, copolyme metacrylat-metylmetacrylat; và polyme vinyl tạo màng mỏng, ví dụ, rượu polyvinyllic hoặc polyvinyl axetat phtalat. Một cách thích hợp, polyme tạo màng mỏng là polyme tạo màng mỏng tan trong nước, đặc biệt là xenluloza ete tan trong nước, ví dụ, hydroxypropyl metylxenluloza (đặc biệt là hydroxypropyl metylxenluloza có độ nhớt động lực nằm trong khoảng từ 2 đến 18cP (đo được trong dung dịch 2% trọng lượng/thể tích ở nhiệt độ 20°C) và được chọn từ, ví dụ, các loại 1828, 2208, 2906 và đặc biệt là 2910 như được xác định trên đây). Lượng chất tạo màng mỏng được dùng sẽ phụ thuộc vào các tính chất mong muốn của lớp bao màng mỏng. Nói chung, chất tạo màng mỏng sẽ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 90% trọng lượng của lớp bao màng mỏng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 50 đến 80% lớp bao màng mỏng. Chất tạo màng mỏng thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5%, thích hợp là nằm trong khoảng từ 2,5 đến 5% trọng lượng được phẩm theo sáng chế.

Tùy ý, lớp bao màng mỏng chứa các thành phần bổ sung như chất dẻo hóa, chất màu, chất trợ phân tán và chất làm mờ. Chất dẻo hóa có thể được sử dụng để cải thiện độ linh hoạt và độ bền của màng mỏng và tính chất bám dính của lớp bao màng mỏng.

Các chất dẻo hóa thích hợp bao gồm, ví dụ, glyxerin, monoglyxerit được axetyl hóa, xitrat este (ví dụ, trietyl xitrat), propylen glycol, polyetylen glycol (ví dụ, polyetylen glycol có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 200 đến 500, đặc biệt là 300), triaxetin (glyxerol tri-axetat), triglyxerit (ví dụ, dầu thầu dầu), hoặc phthalat este (ví dụ, dietylphthalat). Nói chung, chất dẻo hóa, khi được dùng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 20%, ví dụ, từ 5 đến 15% trọng lượng tính theo trọng lượng của lớp bao màng mỏng.

Chất làm mờ và chất màu thích hợp là đã biết và bao gồm, ví dụ, titan dioxit, sắt (III) oxit (ví dụ, sắt oxit).

Chất trợ phân tán thích hợp bao gồm, ví dụ, talc.

Theo một phương án của sáng chế, lớp bao màng mỏng bao gồm

- (i) từ 50 đến 100 (thích hợp là từ 50 đến 80) phần xenluloza ete tan trong nước (thích hợp là hydroxypropyl metylxenluloza, đặc biệt là hydroxypropyl metylxenluloza có độ nhớt động lực nằm trong khoảng từ 2 đến 18cP (đo được trong dung dịch 2% trọng lượng/thể tích ở nhiệt độ 20°C), ví dụ, các loại 2910, 1828, 2208 hoặc 2906 như được xác định trên đây có độ nhớt động lực nằm trong khoảng từ 5 đến 7cP);
- (ii) từ 0 đến 25 (đặc biệt là từ 5 đến 20) phần chất dẻo hóa (thích hợp là polyetylen glycol, đặc biệt là polyetylen glycol có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 200 đến 500); và
- (iii) từ 0 đến 50 (đặc biệt là từ 0 đến 30) phần tổng cộng chất làm mờ (thích hợp là titan dioxit), chất màu (thích hợp là sắt oxit) và chất trợ phân tán; trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần (i)+(ii)+(iii) = 100.

Lớp bao này có thể chiếm lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% trọng lượng dược phẩm, đặc biệt là nằm trong khoảng từ 1 đến 6%, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2,5 đến 5%. Chất bao màng mỏng thích hợp là có bán trên thị trường dưới dạng chế phẩm đặc mà có thể được pha loãng bằng nước và tùy ý xenluloza ete như HPMC và chất dẻo hóa như polyetylen glycol trước khi đưa vào dược phẩm này. Các chế phẩm đặc này bao gồm chất bao Opaspray™ của Colorcon, ví dụ, Opaspray™ Brown M-1-25092 và Opaspray Yellow M-1-22842.

Theo một phương án, chất bao màng mỏng bao gồm xenluloza ete tan trong nước và/hoặc este của xenluloza ete tan trong nước.

Theo một phương án, chất bao màng mỏng bao gồm xenluloza ete tan trong nước.

Theo một phương án, chất bao màng mỏng bao gồm hydroxypropyl methylxenluloza.

Theo một phương án, chất bao màng mỏng là trên cơ sở hydroxypropyl methylxenluloza.

Ví dụ về chất bao màng mỏng trên cơ sở hydroxylpropyl methylxenluloza thích hợp là có bán trên thị trường từ Colorcon dưới tên thương mại “Opadry II”, ví dụ, “Opadry II beige”.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén được cấu thành từ nhân viên nén mà có lớp bao màng mỏng; trong đó nhân viên nén này được cấu thành từ dược phẩm như được xác định trong bản mô tả này.

Trong điểm yêu cầu bảo hộ, khía cạnh hoặc phương án bất kỳ theo sáng chế, trong đó ‘dược phẩm’ được đề cập, các phương án sau cũng có thể được đưa vào, trừ khi ngữ cảnh yêu cầu khác, để tạo ra các điểm yêu cầu bảo hộ, các khía cạnh hoặc các phương án khác:

Theo một phương án, dược phẩm này là viên nén (để dùng qua đường miệng). Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế là viên nén thích hợp để dùng qua đường miệng cho người.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế là viên nén thích hợp để dùng qua đường miệng cho người bị bệnh ung thư [đặc biệt là bệnh ung thư phổi, đặc biệt hơn là bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (non-small cell lung cancer - NSCLC), ví dụ, EGFRM+ NSCLC].

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế là viên nén thích hợp để dùng qua đường miệng cho người bị bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ EGFRM+ và T790M+.

Trong điểm yêu cầu bảo hộ, khía cạnh hoặc phương án bất kỳ theo sáng chế, trong đó ‘viên nén’ được đề cập, các phương án sau cũng có thể được đưa vào để tạo ra các điểm yêu cầu bảo hộ, các khía cạnh hoặc các phương án khác:

Theo một phương án, viên nén này có trọng lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 1500 mg.

Theo một phương án, viên nén này có trọng lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 1200 mg.

Theo một phương án, viên nén này có trọng lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 1000 mg.

Theo một phương án, viên nén này có trọng lượng nằm trong khoảng từ 75 đến 750 mg.

Trong điểm yêu cầu bảo hộ, khía cạnh hoặc phương án bất kỳ theo sáng chế, trong đó ‘được phẩm’ hoặc ‘viên nén’ được đề cập, các phương án sau cũng có thể được đưa vào để tạo ra các điểm yêu cầu bảo hộ, các khía cạnh hoặc các phương án khác:

Theo một phương án, tổng trọng lượng của các thành phần (a), (b), (c), (d) và (e), như được xác định trong bản mô tả này, lớn hơn hoặc bằng 75% tổng trọng lượng được phẩm.

Theo một phương án, tổng trọng lượng của các thành phần (a), (b), (c), (d) và (e), như được xác định trong bản mô tả này, lớn hơn hoặc bằng 75% tổng trọng lượng viên nén.

Theo một phương án, tổng trọng lượng của các thành phần (a), (b), (c), (d) và (e), như được xác định trong bản mô tả này, lớn hơn hoặc bằng 85% tổng trọng lượng được phẩm.

Theo một phương án, tổng trọng lượng của các thành phần (a), (b), (c), (d) và (e), như được xác định trong bản mô tả này, lớn hơn hoặc bằng 85% tổng trọng lượng viên nén.

Theo một phương án, tổng trọng lượng của các thành phần (a), (b), (c), (d) và (e), như được xác định trong bản mô tả này, lớn hơn hoặc bằng 90% tổng trọng lượng được phẩm.

Theo một phương án, tổng trọng lượng của các thành phần (a), (b), (c), (d) và (e), như được xác định trong bản mô tả này, lớn hơn hoặc bằng 90% tổng trọng lượng viên nén.

Theo một phương án, tổng trọng lượng của các thành phần (a), (b), (c), (d) và (e), như được xác định trong bản mô tả này, lớn hơn hoặc bằng 95% tổng trọng lượng được phẩm.

Theo một phương án, tổng trọng lượng của các thành phần (a), (b), (c), (d) và (e), như được xác định trong bản mô tả này, lớn hơn hoặc bằng 95% tổng trọng lượng viên nén.

Theo một phương án, tổng trọng lượng của các thành phần (a), (b), (c), (d) và (e), như được xác định trong bản mô tả này, lớn hơn hoặc bằng 97,5% tổng trọng lượng được phẩm.

Theo một phương án, tổng trọng lượng của các thành phần (a), (b), (c), (d) và (e), như được xác định trong bản mô tả này, lớn hơn hoặc bằng 97,5% tổng trọng lượng viên nén.

Sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm, như được xác định trong bản mô tả này, để bào chế thuốc.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng dược phẩm, như được xác định trong bản mô tả này, để bào chế thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm, như được xác định trong bản mô tả này, để sử dụng làm thuốc.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén, như được xác định trong bản mô tả này, để sử dụng làm thuốc.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm, như được xác định trong bản mô tả này, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén, như được xác định trong bản mô tả này, để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư cho bệnh nhân cần điều trị, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng dược phẩm, như được xác định trong bản mô tả này, với lượng hữu hiệu qua đường miệng.

Theo một phương án, bệnh nhân là động vật có vú máu nóng.

Theo một phương án khác, bệnh nhân là người.

Theo một phương án khác, bệnh nhân là người trưởng thành.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư cho bệnh nhân cần điều trị, bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng viên nén, như được xác định trong bản mô tả này, với lượng hữu hiệu qua đường miệng.

Trong khía cạnh, phương án hoặc điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ, trong đó “bệnh ung thư” được đề cập trong bản mô tả này, bệnh ung thư có thể được định nghĩa thêm theo các phương án được liệt kê dưới đây, trừ khi định nghĩa này không thích hợp trong ngữ cảnh cụ thể:

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư phổi.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ dương tính với đột biến EGFR.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ T790M+.

Theo một phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ EGFRM+ và T790M+.

Các phương án khác theo sáng chế

Trong bản mô tả này, dự định rằng một số lượng bất kỳ của các khoảng giới hạn, các phương án, các khía cạnh hoặc các điểm yêu cầu bảo hộ, như được xác định trên đây hoặc dưới đây, có thể được kết hợp cùng nhau (trừ khi ngữ cảnh cho rằng tổ hợp đang xét là không thích hợp) để tạo ra các phương án và các điểm yêu cầu bảo hộ khác theo sáng chế. Ví dụ, các tổ hợp như vậy có thể được kết hợp để tạo ra các phương án khác như được xác định dưới đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 70 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 1,5 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 70 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 1,5 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b); và trong đó một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm natri stearyl fumarat và/hoặc một hoặc nhiều este behenat của glyxerin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 70 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 1,5 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 70 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 0,75 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) hoạt chất này với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 0,75 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) hoạt chất này với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 55 đến 85 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 0,75 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) hoạt chất này với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 0,75 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần (a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b); và trong đó một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thể thấp.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) hoạt chất này với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 0,75 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần (a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b); và trong đó một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thể thấp; và

trong đó một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm natri stearyl fumarat và/hoặc một hoặc nhiều este behenat của glyxerin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) hoạt chất này với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 55 đến 85 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 0,75 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b); và trong đó một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thể thấp.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) hoạt chất này với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 55 đến 85 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 0,75 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b); và trong đó một hoặc

nhiều chất gây rã được dụng (c) bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thể thấp; và trong đó một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm natri stearyl fumarat và/hoặc một hoặc nhiều este behenat của glyxerin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) hoạt chất này với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 0,75 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b); trong đó hoạt chất này là muối mesylat của AZD9291.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) hoạt chất này với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 0,75 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến

30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b) và trong đó, ngoài xenluloza vi tinh thể, (các) chất pha loãng được dụng khác trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng được chọn từ xenluloza axetat, erythritol, etylxenluloza, fructoza, inulin, isomalt, lactitol, lactoza, maltitol, maltodextrin, maltoza, manitol, polydextroza, polyetylen glycol, pullulan, simethicon, natri clorua, sorbitol, tinh bột, sucroza, trehaloza và xylitol; và trong đó một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thể thấp và trong đó một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm natri stearyl fumarat và/hoặc một hoặc nhiều este behenat của glyxerin; và trong đó hoạt chất này là muối mesylat của AZD9291.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) hoạt chất này với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 0,75 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b); trong đó hoạt chất này là muối mesylat của AZD9291, và trong đó, ngoài xenluloza vi tinh thể, (các) chất pha loãng được dụng khác trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng được chọn từ xenluloza axetat, erythritol, etylxenluloza, fructoza, inulin, isomalt, lactitol, lactoza, maltitol, maltodextrin, maltoza, manitol, polydextroza, polyetylen glycol, pullulan, simethicon, natri clorua, sorbitol, tinh bột, sucroza, trehaloza và xylitol.

Chi tiết thử nghiệm

Thử nghiệm hòa tan

Việc hòa tan được mô tả trong bản mô tả này được thực hiện theo quy trình chung của Dược điển Mỹ bằng cách sử dụng thiết bị II (cánh khuấy), với 900ml dung dịch đệm

phosphat có độ pH=6,8 (dung dịch NaH_2PO_4 50mM) hoặc môi trường có độ pH=1,3 (2g/l NaCl được điều chỉnh đến độ pH=1,3 bằng HCl hoặc NaOH) ở nhiệt độ 37°C. Các mẫu 10ml của môi trường hòa tan được lấy ở 7,5, 15, 20, 30, 45 và 60 phút, lọc qua bộ lọc tiêm sợi thủy tinh (Acrodisc glass fibre GxF số linh kiện 4529 hoặc tương đương), loại bỏ 4 ml đầu. Nồng độ được chất trong dung dịch còn lại được định lượng bằng phân tích UV ở bước sóng 335nm (độ pH=6,8) hoặc 270nm (độ pH=1,3) so với dung dịch chuẩn. Nói chung, các kết quả hòa tan được bộc lộ trong bản mô tả này là dựa trên trung bình cộng của ba thử nghiệm lặp lại.

Nguyên liệu được dùng trong các ví dụ

Các nguyên liệu được dùng trong các ví dụ được mô tả dưới đây được nêu trong bảng sau:

Nguyên liệu	Loại	Nhà cung cấp
Xenluloza, vi tinh thể	Avicel TM PH-102	FMC Biopolymer (Ireland)
Các este behenat của glyxerin	Compitrol 888 ATO [#]	Gattefosse S.A. (Pháp)
Lactoza monohydrat	Pharmatose 450M	DFE Pharma (Đức)
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	LH-31	Shin Etsu Chemical Co. Ltd. (Nhật Bản)
Magie stearat	NF Non Bovine	Mallinckrodt (Mỹ)
Manitol	Pearlitol 200SD	Roquette Freres S.A. (Pháp)
Natri lauryl sulphat (Natri dodexyl sulfat)	Kolliphor	BASF / Cognis (Đức)
Natri tinh bột glycolat	Glycolys LV	Roquette Freres S.A. (Pháp)
Natri stearyl fumarat	Pruv	JRS Pharma (Đức)

[#]Compitrol 888 ATO được mô tả dưới dạng hỗn hợp của các glyxerol este bao gồm glyxeryl dibehenat, tribehenin và glyxeryl behenat.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ so sánh 1 – dược phẩm dạng ‘hỗn hợp trong viên nang’

AZD9291 mesylat được trộn với xenluloza vi tinh thể theo tỷ lệ trọng lượng 1:2 và được nạp vào nang HPMC đục, màu trắng, kích thước 0 sao cho mỗi viên nang chứa một lượng tương đương 20 mg AZD9291 dạng bazơ tự do. Thành phần định lượng của dược phẩm dạng ‘hỗn hợp trong viên nang’ này được thể hiện trong bảng sau:

Thành phần	Lượng		
	(g trên mỗi mẻ)	(mg / viên nang)	(wt %)
AZD9291 mesylat	26,20	23,80 ^a	29,75
Xenluloza vi tinh thể	61,80	56,20	70,25
Tổng số	88,00	80,00	100,00

^a Tương đương với 20 mg AZD9291 dạng bazơ tự do

Ví dụ 2

Dược phẩm dạng viên nén này được sản xuất bằng cách sử dụng quy trình trộn khô / nén trực tiếp. AZD9291 mesylat được trộn khô với các tá dược được liệt kê trong bảng dưới (ngoại trừ magie stearat) bằng cách sử dụng máy trộn Turbula T2 ở tốc độ 28 vòng/phút trong 30 phút. Magie stearat được bổ sung vào hỗn hợp này và trộn tiếp trong 5 phút nữa ở tốc độ 28 vòng/phút. Hỗn hợp khô này được nén để tạo ra viên nén 200 mg bằng cách sử dụng máy dập viên một chày Riva được trang bị chày lõm tròn 8 mm. Thành phần định lượng của dược phẩm dạng viên nén này được thể hiện trong bảng sau:

Thành phần	Lượng			Chức năng
	(g trên mỗi mẻ)	(mg/viên nén)	(wt %)	
AZD9291 mesylat	8,93	23,80 ^a	11,90	Dược chất
Lactosa monohydrat	45,50	121,28	60,64	Chất pha loãng
Xenluloza vi tinh thể	15,00	39,98	19,99	Chất pha loãng
Natri tinh bột glycolat	3,75	10,00	5,00	Chất gây rã
Magie stearat	0,75	2,00	1,00	Chất làm trơn chảy
Natri lauryl sulphat	1,13	2,94	1,47	Chất làm tăng độ hòa tan
Tổng số	75,06	200,00	100,00	

^a Tương đương với 20 mg AZD9291 dạng bazơ tự do

Ví dụ 3

Dược phẩm dạng viên nén này được sản xuất bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trên đây trong ví dụ 2. Thành phần định lượng của dược phẩm dạng viên nén này được thể hiện trong bảng sau:

Thành phần	Lượng			Chức năng
	(g trên mỗi mẻ)	(mg/viên nén)	(wt %)	
AZD9291 mesylat	11,90	23,80 ^a	11,90	Dược chất
Manitol	62,10	124,20	62,10	Chất pha loãng
Xenluloza vi tinh thể	20,00	40,00	20,00	Chất pha loãng
Natri tinh bột glycolat	5,00	10,00	5,00	Chất gây rã
Magie stearat	1,00	2,00	1,00	Chất làm trơn chảy
Tổng số	100,00	200,00	100,00	

^a Tương đương với 20 mg AZD9291 dạng bazơ tự do

Ví dụ 4

Dược phẩm dạng viên nén này được sản xuất bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trên đây trong ví dụ 2. Thành phần định lượng của dược phẩm dạng viên nén này được thể hiện trong bảng sau:

Thành phần	Lượng			Chức năng
	(g trên mỗi mẻ)	(mg/viên nén)	(wt %)	
AZD9291 mesylat	11,90	23,80 ^a	11,90	Dược chất
Manitol	62,10	124,20	62,10	Chất pha loãng
Xenluloza vi tinh thể	20,00	40,00	20,00	Chất pha loãng
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	5,00	10,00	5,00	Chất gây rã
Magie stearat	1,00	2,00	1,00	Chất làm trơn chảy
Tổng số	100,00	200,00	100,00	

^a Tương đương với 20 mg AZD9291 dạng bazơ tự do

Ví dụ 5

Dược phẩm dạng viên nén này được sản xuất bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trên đây trong ví dụ 2. Thành phần định lượng của dược phẩm dạng viên nén này được thể hiện trong bảng sau:

Thành phần	Lượng			Chức năng
	(g trên mỗi mẻ)	(mg/viên nén)	(wt %)	
AZD9291 mesylat	11,90	23,80 ^a	11,90	Dược chất
Manitol	62,10	124,20	62,10	Chất pha loãng
Xenluloza vi tinh thể	20,00	40,00	20,00	Chất pha loãng
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	5,00	10,00	5,00	Chất gây rã
Natri stearyl fumarat	1,00	2,00	1,00	Chất làm trơn chảy
Tổng số	100,00	200,00	100,00	

^a Tương đương với 20 mg AZD9291 dạng bazơ tự do

Ví dụ 6A

Dược phẩm dạng viên nén này được sản xuất bằng quy trình trộn khô / nén trực sử dụng các nguyên liệu được liệt kê trong bảng dưới đây. AZD9291 mesylat, manitol, xenluloza vi tinh thể và hydroxypropyl xenluloza đầu tiên được trộn bằng máy trộn Turbula T2 ở tốc độ 28 vòng/phút trong 30 phút. Một phần natri stearyl fumarat (0,5% trọng lượng của mẻ) được bổ sung vào và trộn tiếp với cùng thông số trong 5 phút nữa. Hỗn hợp này được nén trực bằng máy nén trực để bàn Alexanderwerk (Alexanderwerk bench top roller compactor) với áp lực trực là 40 bar (4000 kPa), kích thước khe là 2 mm, tốc độ trực là 10,1 – 10,2 vòng/phút (trục 25 mm) và tốc độ vít xoắn là 22,4 – 22,9 vòng/phút. Dải thu được được nghiền bằng Comil U3 với tốc độ tạo hạt là 100 vòng/phút và cỡ sàng là 1,27 mm. Hạt thu được được đưa trở lại máy trộn Turbula T2, natri stearyl fumarat còn lại được bổ sung vào, và trộn tiếp ở tốc độ 28 vòng/phút trong 5 phút. Hỗn hợp khô này được nén để tạo ra viên nén 500 mg bằng cách sử dụng máy dập viên xoay tròn cổ điển Riva được trang bị chày dập 14,5 x 7,25 mm.

Thành phần	Lượng			Chức năng
	(g trên mỗi mẻ)	(mg/viên nén)	(wt %)	
AZD9291 mesylat	9,52	95,36	19,07	Dược chất
Manitol	32,48	324,64	64,93	Chất pha loãng
Xenluloza vi tinh thể	5,00	50,00	10,00	Chất pha loãng
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	2,50	25,00	5,00	Chất gây rã
Natri stearyl fumarat	0,50	5,00	1,00	Chất làm trơn chảy
Tổng số	50,00	500,00	100,00	

Ví dụ 6B

Dược phẩm dạng viên nén này được sản xuất bằng quy trình trộn khô / nén trực sử dụng các nguyên liệu được liệt kê trong bảng dưới đây. AZD9291 mesylat, manitol, xenluloza vi tinh thể và hydroxypropyl xenluloza đầu tiên được trộn bằng máy trộn Turbula T2 ở tốc độ 28 vòng/phút trong 30 phút. Một phần este behenat của glycerin (0,5% trọng lượng của mẻ) được bổ sung vào và trộn tiếp với cùng thông số trong 5 phút nữa. Hỗn hợp này được nén trực bằng máy nén trực để bàn Alexanderwerk (Alexanderwerk bench top roller compactor) với áp lực trực là 40 bar (4000 kPa), kích thước khe là 2 mm, tốc độ trực là 10,1 – 10,2 vòng/phút (trục 25 mm) và tốc độ vít xoắn là 22,4 – 22,9 vòng/phút. Dải thu được được nghiền bằng Comil U3 với tốc độ tạo hạt là 100 vòng/phút và cỡ sàng là 1,27 mm. Hạt thu được được đưa trở lại máy trộn Turbula T2, este behenat của glycerin còn lại được bổ sung vào, và trộn tiếp ở tốc độ 28 vòng/phút trong 5 phút. Hỗn hợp khô này được nén để tạo ra viên nén 200 mg bằng cách sử dụng máy dập viên một chày Riva được trang bị chày lõm 7 mm.

Thành phần	Lượng			Chức năng
	(g trên mỗi mẻ)	(mg/viên nén)	(wt %)	
AZD9291 mesylat	9,52	38,08	19,04	Dược chất
Manitol	32,48	129,92	64,96	Chất pha loãng

Xenluloza vi tinh thể	5,00	20,00	10,00	Chất pha loãng
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	2,50	10,00	5,00	Chất gây rã
Các este behenat của glyxerin	0,50	2,00	1,00	Chất làm trơn chảy
Tổng số	50,00	200,00	100,00	

Ví dụ 6C

Dược phẩm dạng viên nén này được sản xuất bằng quy trình trộn khô / nén trực sử dụng các nguyên liệu được liệt kê trong bảng dưới đây. AZD9291 mesylat, manitol, xenluloza vi tinh thể và hydroxypropyl xenluloza đầu tiên được trộn bằng máy trộn Turbula T2 ở tốc độ 28 vòng/phút trong 30 phút. Hỗn hợp này được nén trực bằng máy nén trực để bàn Alexanderwerk (Alexanderwerk bench top roller compactor) với áp lực trực là 40 bar (4000 kPa), kích thước khe là 2 mm, tốc độ trực là 10,1 – 10,2 vòng/phút (trục 25 mm) và tốc độ vít xoắn là 22,4 – 22,9 vòng/phút. Dải thu được được nghiền bằng Comil U3 với tốc độ tạo hạt là 100 vòng/phút và cỡ sàng là 1,27 mm. Hỗn hợp khô này được nén để tạo ra viên nén 200 mg bằng cách sử dụng máy dập viên một chày Riva được trang bị chày lõm 7 mm.

Thành phần	Lượng			Chức năng
	(g trên mỗi mẻ)	(mg/viên nén)	(wt %)	
AZD9291 mesylat	9,52	38,08	19,04	Dược chất
Manitol	32,98	131,92	65,96	Chất pha loãng
Xenluloza vi tinh thể	5,00	20,00	10,00	Chất pha loãng
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	2,50	10,00	5,00	Chất gây rã
Tổng số	50,00	200,00	100,00	

Ví dụ 6D

Dược phẩm dạng viên nén này được sản xuất bằng quy trình trộn khô / nén trực sử dụng các nguyên liệu được liệt kê trong bảng dưới đây. AZD9291 mesylat, manitol, xenluloza vi tinh thể và hydroxypropyl xenluloza đầu tiên được trộn bằng máy trộn

Turbula T2 ở tốc độ 28 vòng/phút trong 30 phút. Một phần natri stearyl fumarat (0,5% trọng lượng của mẻ) được bổ sung vào và trộn tiếp với cùng thông số trong 5 phút nữa. Hỗn hợp này được nén trực bằng máy nén trực để bàn Alexanderwerk (Alexanderwerk bench top roller compactor) với áp lực trực là 40 bar (4000 kPa), kích thước khe là 2 mm, tốc độ trực là 10,1 – 10,2 vòng/phút (trục 25 mm) và tốc độ vít xoắn là 22,4 – 22,9 vòng/phút. Dải thu được được nghiền bằng Comil U3 với tốc độ tạo hạt là 100 vòng/phút và cỡ sàng là 1,27 mm. Hạt thu được được đưa trở lại máy trộn Turbula T2, natri stearyl fumarat còn lại được bổ sung vào, và trộn tiếp ở tốc độ 28 vòng/phút trong 5 phút. Hỗn hợp khô này được nén để tạo ra viên nén 500 mg bằng cách sử dụng máy dập viên xoay tròn cổ điển Riva được trang bị chày dập 14,5 x 7,25 mm.

Thành phần	Lượng			Chức năng
	(g trên mỗi mẻ)	(mg/viên nén)	(wt %)	
AZD9291 mesylat	26,20	94,25	18,85	Dược chất
Manitol	90,77	326,50	65,30	Chất pha loãng
Xenluloza vi tinh thể	13,76	49,50	9,90	Chất pha loãng
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	5,50	19,80	3,96	Chất gây rã
Natri stearyl fumarat	2,77	9,95	1,99	Chất làm trơn chảy
Tổng số	139,00	500,00	100,00	

Ví dụ 7A

Dược phẩm dạng viên nén này được sản xuất bằng quy trình trộn khô / nén trực sử dụng các nguyên liệu được liệt kê trong bảng dưới đây. AZD9291 mesylat, manitol, xenluloza vi tinh thể và hydroxypropyl xenluloza đầu tiên được trộn bằng máy trộn Turbula T2 ở tốc độ 28 vòng/phút trong 30 phút. Một phần natri stearyl fumarat (0,5% trọng lượng của mẻ) được bổ sung vào và trộn tiếp với cùng thông số trong 5 phút nữa. Hỗn hợp này được nén trực bằng máy nén trực để bàn Alexanderwerk (Alexanderwerk bench top roller compactor) với áp lực trực là 40 bar (4000 kPa), kích thước khe là 2 mm, tốc độ trực là 10,1 – 10,2 vòng/phút (trục 25 mm) và tốc độ vít xoắn là 22,4 – 22,9 vòng/phút. Dải thu được được nghiền bằng Comil U3 với tốc độ

tạo hạt là 100 vòng/phút và cỡ sàng là 1,27 mm. Hạt thu được được đưa trở lại máy trộn Turbula T2, natri stearyl fumarat còn lại được bổ sung vào, và trộn tiếp ở tốc độ 28 vòng/phút trong 5 phút. Hỗn hợp khô này được nén để tạo ra viên nén 500 mg bằng cách sử dụng máy dập viên xoay tròn cổ điển Riva được trang bị chày dập 14,5 x 7,25 mm.

Thành phần	Lượng			Chức năng
	(g trên mỗi mẻ)	(mg/viên nén)	(wt %)	
AZD9291 mesylat	9,53	95,36 ^a	19,07	Dược chất
Manitol	29,84	298,39	59,68	Chất pha loãng
Xenluloza vi tinh thể	7,50	75,00	15,00	Chất pha loãng
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	2,50	25,00	5,00	Chất gây rã
Natri stearyl fumarat	0,63	6,25	1,25	Chất làm trơn chảy
Tổng số	50,00	500,00	100,00	

^a Tương đương với 80 mg AZD9291 dạng bazơ tự do

Ví dụ 7B

Dược phẩm dạng viên nén này được sản xuất bằng quy trình trộn khô / nén trực sử dụng các nguyên liệu được liệt kê trong bảng dưới đây. AZD9291 mesylat, manitol, xenluloza vi tinh thể và hydroxypropyl xenluloza đầu tiên được trộn bằng máy trộn Turbula T2 ở tốc độ 28 vòng/phút trong 30 phút. Một phần natri stearyl fumarat (0,5% trọng lượng của mẻ) được bổ sung vào và trộn tiếp với cùng thông số trong 5 phút nữa. Hỗn hợp này được nén trực bằng máy nén trực để bàn Alexanderwerk (Alexanderwerk bench top roller compactor) với áp lực trực là 40 bar (4000 kPa), kích thước khe là 2 mm, tốc độ trực là 10,1 – 10,2 vòng/phút (trục 25 mm) và tốc độ vít xoắn là 22,4 – 22,9 vòng/phút. Dải thu được được nghiền bằng Comil U3 với tốc độ tạo hạt là 100 vòng/phút và cỡ sàng là 1,27 mm. Hạt thu được được đưa trở lại máy trộn Turbula T2, natri stearyl fumarat còn lại được bổ sung vào, và trộn tiếp ở tốc độ 28 vòng/phút trong 5 phút. Hỗn hợp khô này được nén để tạo ra viên nén 500 mg bằng

cách sử dụng máy dập viên xoay tròn cổ điển Riva được trang bị chày dập 14,5 x 7,25 mm.

Thành phần	Lượng			Chức năng
	(g trên mỗi mẻ)	(mg/viên nén)	(wt %)	
AZD9291 mesylat	9,54	95,36 ^a	19,07	Dược chất
Manitol	32,34	323,39	64,68	Chất pha loãng
Xenluloza vi tinh thể	7,50	75,00	15,00	Chất pha loãng
Natri stearyl fumarat	0,63	6,25	1,25	Chất làm trơn chảy
Tổng số	50,00	500,00	100,00	

^a Tương đương với 80 mg AZD9291 dạng bazơ tự do

Ví dụ 8A và 8B

Các dược phẩm dạng viên nén này được sản xuất bằng quy trình trộn khô / nén trực sử dụng các nguyên liệu được liệt kê trong các bảng dưới đây. AZD9291 mesylat, manitol, xenluloza vi tinh thể và hydroxypropyl xenluloza đầu tiên được trộn bằng máy trộn Muller (trồng 25 lit) ở tốc độ 15 vòng/phút trong 58 phút. Một phần natri stearyl fumarat (0,5% trọng lượng của mẻ) được bổ sung vào và trộn tiếp với cùng thông số trong 9,5 phút nữa. Hỗn hợp này được nén trực bằng máy nén trực để bàn Alexanderwerk (Alexanderwerk bench top roller compactor) với áp lực trực là 40 bar (4000 kPa), kích thước khe là 2 mm, tốc độ trực là 10,1 – 10,2 vòng/phút (trục 25 mm) và tốc độ vít xoắn là 22,4 – 22,9 vòng/phút. Dải thu được được nghiền bằng Comil U3 với tốc độ tạo hạt là 100 vòng/phút và cỡ sàng là 1,27 mm. Hạt thu được được đưa trở lại máy trộn Muller, natri stearyl fumarat còn lại được bổ sung vào, và trộn tiếp ở tốc độ 15 vòng/phút trong 5 phút. Nhân viên nén được nén bằng máy dập viên xoay tròn Riva Picolla được trang bị chày dập 7 mm (độ bền 20 mg) hoặc 14,5 x 7,25 mm (độ bền 80 mg) với tốc độ đầu rovonve là 20 vòng/phút.

Nhân viên nén thu được được bao bằng lớp bao màng mỏng độc quyền (Opadry II beige, do Colorcon UK Ltd cung cấp) với lượng là 4% trọng lượng nhân, để thu được viên nén bao có trọng lượng danh nghĩa là 130 mg (độ bền 20 mg) và 520 mg (độ bền

80 mg) lần lượt trong các ví dụ 8A và 8B. Thành phần định lượng của nhân viên nén (trước khi bao) trong ví dụ 8A được thể hiện trong bảng sau:

Thành phần	Lượng			Chức năng
	(g trên mỗi mẻ)	(mg/viên nén)	(wt %)	
AZD9291 mesylat	448,19	23,84 ^a	19,07	Dược chất
Manitol	1402,43	74,60	59,68	Chất pha loãng
Xenluloza vi tinh thể	352,50	18,75	15,00	Chất pha loãng
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	117,50	6,25	5,00	Chất gây rã
Natri stearyl fumarat	29,38	1,56	1,25	Chất làm trơn chảy
Tổng số	2350,00	125,00	100,00	

^a Tương đương với 20 mg AZD9291 dạng bazơ tự do

Thành phần định lượng của nhân viên nén (trước khi bao) trong ví dụ 8B được thể hiện trong bảng sau:

Thành phần	Lượng			Chức năng
	(g trên mỗi mẻ)	(mg/viên nén)	(wt %)	
AZD9291 mesylat	448,19	95,36 ^a	19,07	Dược chất
Manitol	1402,43	298,39	59,68	Chất pha loãng
Xenluloza vi tinh thể	352,50	75,00	15,00	Chất pha loãng
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	117,50	25,00	5,000	Chất gây rã
Natri stearyl fumarat	29,38	6,25	1,25	Chất làm trơn chảy
Tổng số	2350,00	500,00	100,00	

^a Tương đương với 80 mg AZD9291 dạng bazơ tự do

Ví dụ 9

Dược phẩm dạng viên nén này được sản xuất bằng quy trình trộn khô / nén trực như được mô tả trong ví dụ 8A và 8B sử dụng các nguyên liệu được liệt kê trong các bảng

dưới đây. Nhân viên nén được nén bằng máy dập viên xoay tròn Riva Classic được trang bị chày dập 9 mm (độ bền 40 mg) hoặc 14,5 x 7,25 mm (độ bền 80 mg) với tốc độ đầu rovonve là 20 vòng/phút.

Nhân viên nén thu được được bao bằng lớp bao màng mỏng độc quyền (Opadry II beige, do Colorcon UK Ltd cung cấp) với lượng là 4% trọng lượng nhân, để thu được viên nén bao có trọng lượng danh nghĩa là 520 mg (độ bền 80 mg) và với lượng là 5% trọng lượng nhân, để thu được viên nén bao có trọng lượng danh nghĩa là 262,5 mg (độ bền 40 mg). Thành phần định lượng của nhân viên nén (trước khi bao) trong ví dụ 9 được thể hiện trong bảng sau:

Thành phần	Lượng			Chức năng
	(mg/viên nén)	(mg/viên nén)	(wt %)	
AZD9291 mesylat	47,68 ^a	95,36 ^b	19,07	Dược chất
Manitol	147,32	294,65	58,93	Chất pha loãng
Xenluloza vi tinh thể	37,50	75,00	15,00	Chất pha loãng
Hydroxypropyl xenluloza được thể thấp	12,50	25,00	5,000	Chất gây rã
Natri stearyl fumarat	5,00	10,00	2,00	Chất làm trơn chảy
Tổng số	250,00	500,00	100,00	

^a Tương đương với 40 mg AZD9291 dạng bazơ tự do

^b Tương đương với 80 mg AZD9291 dạng bazơ tự do

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa:

- (a) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 70 phần;
- (b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96 phần;
- (c) một hoặc nhiều chất gây rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần;
- (d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 0,75 phần; và
- (e) một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100$;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b); và trong đó hoạt chất này là *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit hoặc muối được dụng của nó.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2,5 phần.

3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm natri stearyl fumarat và/hoặc một hoặc nhiều este behenat của glyxerin.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm này chứa một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 10 phần.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó một hoặc nhiều chất gây rã được dụng (c) bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thể thấp.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này chứa một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng (d) với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 0,25 phần.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chất làm tăng độ hòa tan được dụng (d) là không có mặt.

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dược phẩm này chứa hoạt chất (a) với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 phần.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dược phẩm này chứa hoạt chất (a) với lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30 phần.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó hoạt chất này là muối mesylat của *N*-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit.

11. Dược phẩm theo điểm 1, chứa:

(a) hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 phần;

(b) hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96 phần;

(c) một hoặc nhiều chất phân rã được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15 phần;

(d) một hoặc nhiều chất làm tăng độ hòa tan được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 0,75 phần; và

(e) một hoặc nhiều các chất làm trơn chảy được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 phần;

trong đó tất cả các phần tính theo trọng lượng và tổng các phần (a)+(b)+(c)+(d)+(e)=100;

trong đó một trong số hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng là xenluloza vi tinh thể, trong đó xenluloza vi tinh thể này chiếm lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 30% trọng lượng của hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng (b), và trong đó ngoài xenluloza vi tinh thể ra, chất pha loãng được dụng còn lại trong hai hoặc nhiều chất pha loãng được dụng được chọn từ xenluloza axetat, erythritol, etylxenluloza,

fructoza, inulin, isomalt, lactitol, lactoza, maltitol, maltodextrin, maltoza, manitol, polydextroza, polyetylen glycol, pullulan, simethicon, natri clorua, sorbitol, tinh bột, sucroza, trehaloza và xylitol; và trong đó một hoặc nhiều chất phân rã được dụng (c) bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, và trong đó một hoặc nhiều chất làm trơn chảy được dụng (e) bao gồm natri stearyl fumarat và/hoặc một hoặc nhiều este behenat của glyxerin; và trong đó hoạt chất là muối mesylat của *N*-(2-{2-dimetylaminoethyl-metylamino}-4-metoxi-5-{[4-(1-metylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamit.

12. Viên nén chứa được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11.

13. Viên nén chứa nhân viên nén, trong đó nhân viên nén này chứa được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó nhân viên nén này có lớp bao.

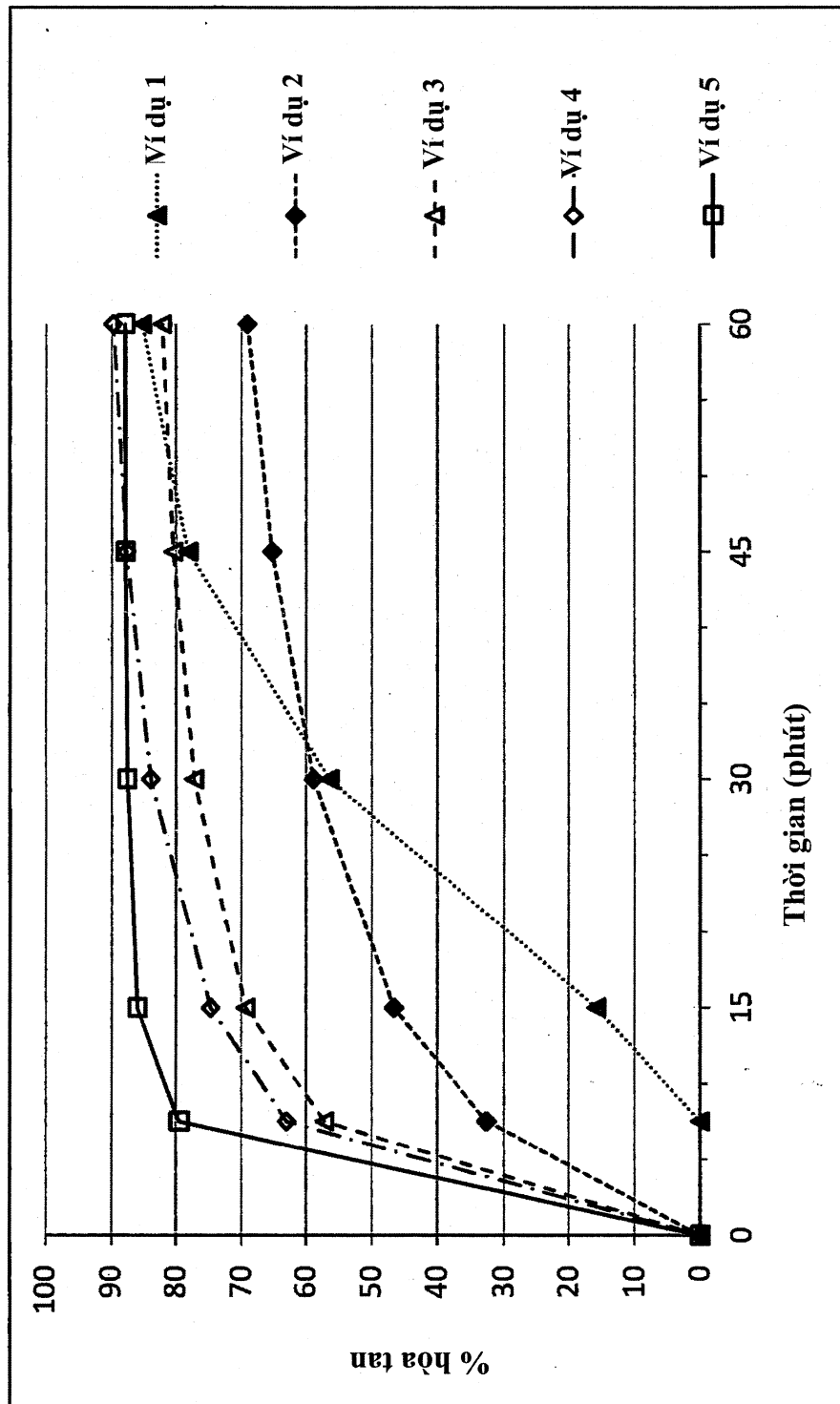


Fig. 1 Profin hòa tan trong các ví dụ 1 đến 5 (độ pH=6,8)

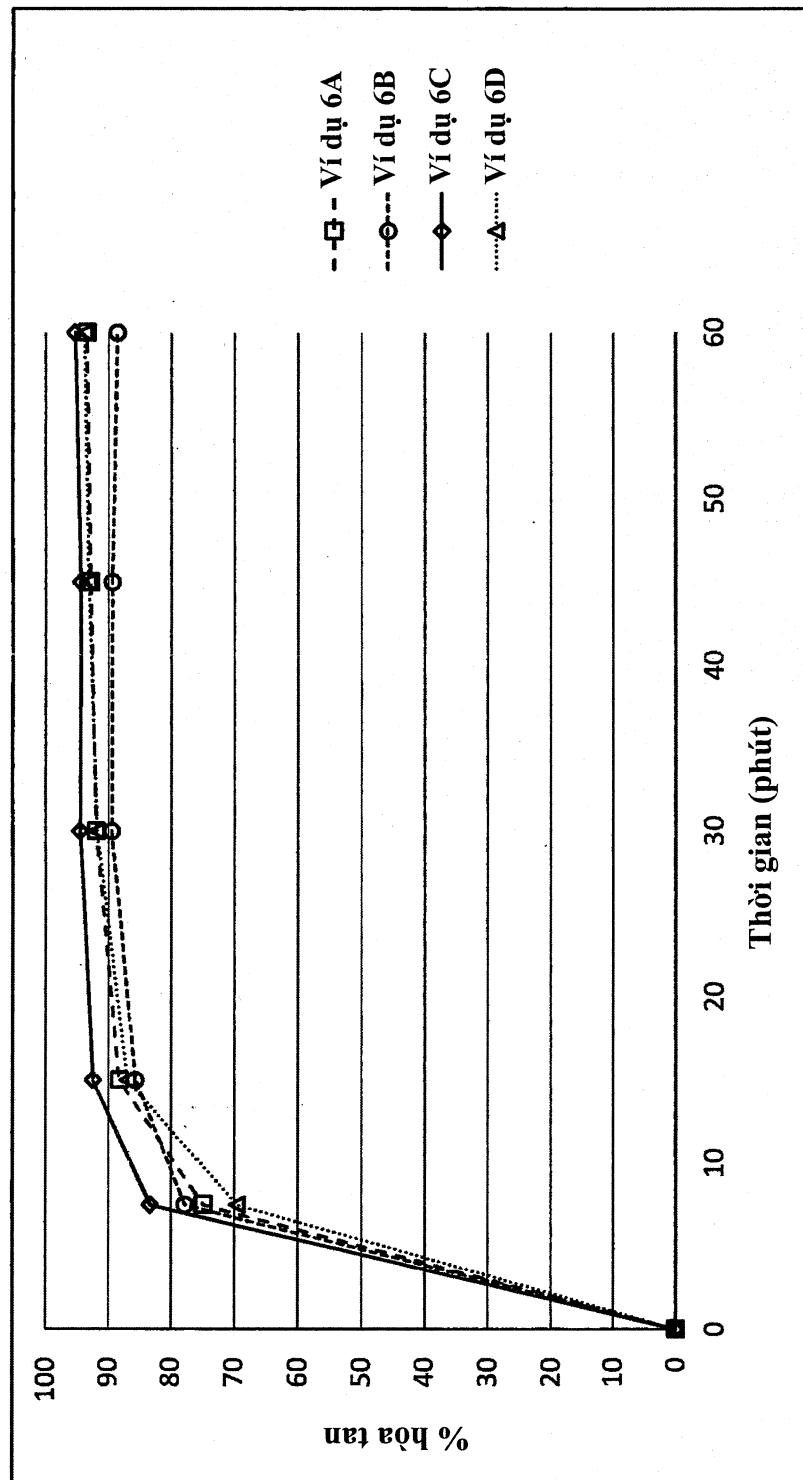


Fig. 2 Profin hòa tan trong các ví dụ 6A, 6B, 6C và 6D (độ pH=6,8)

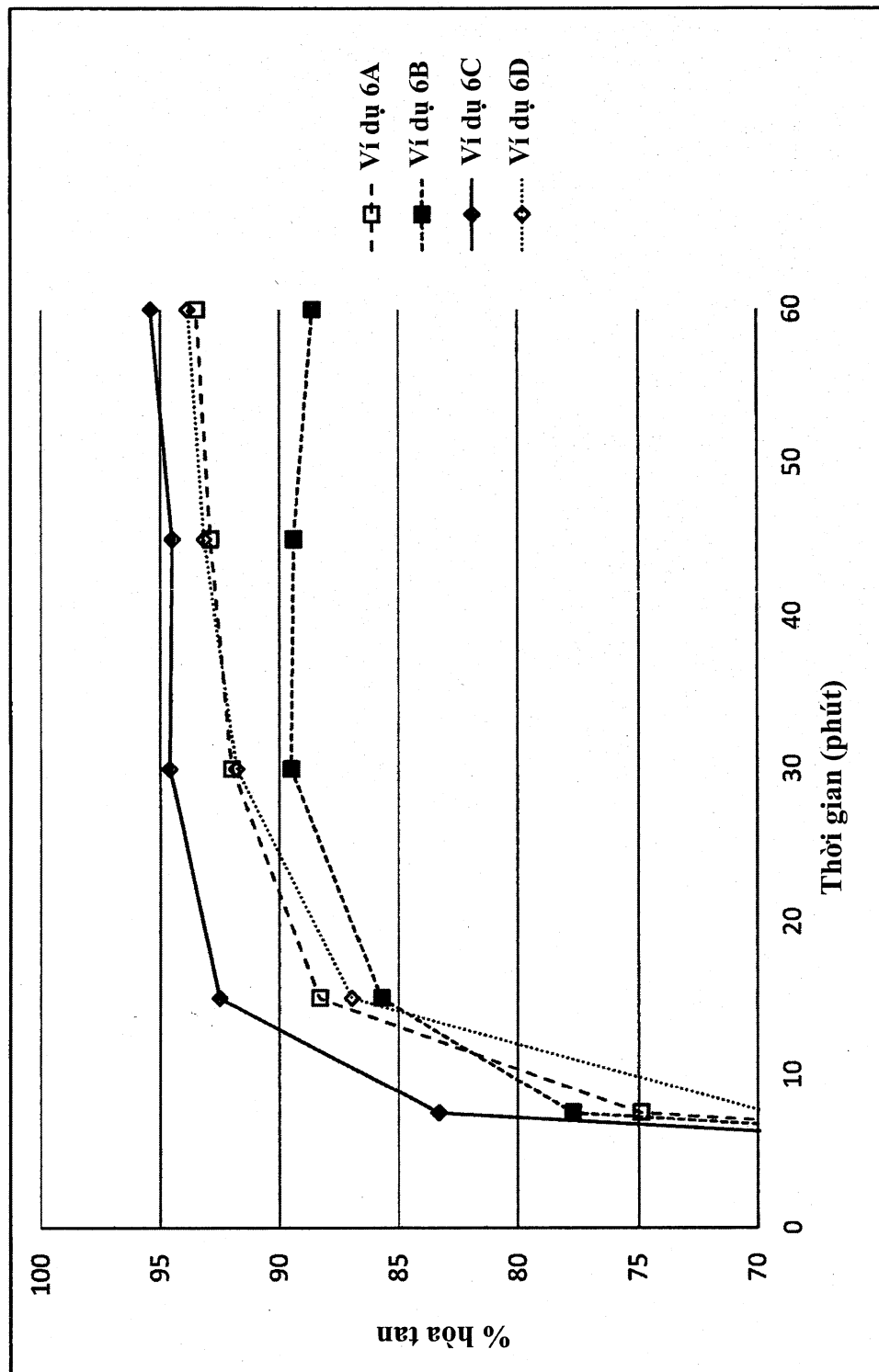


Fig. 3 Profin hòa tan được làm giãn ra trong các ví dụ 6A, 6B, 6C và 6D (độ pH=6,8)

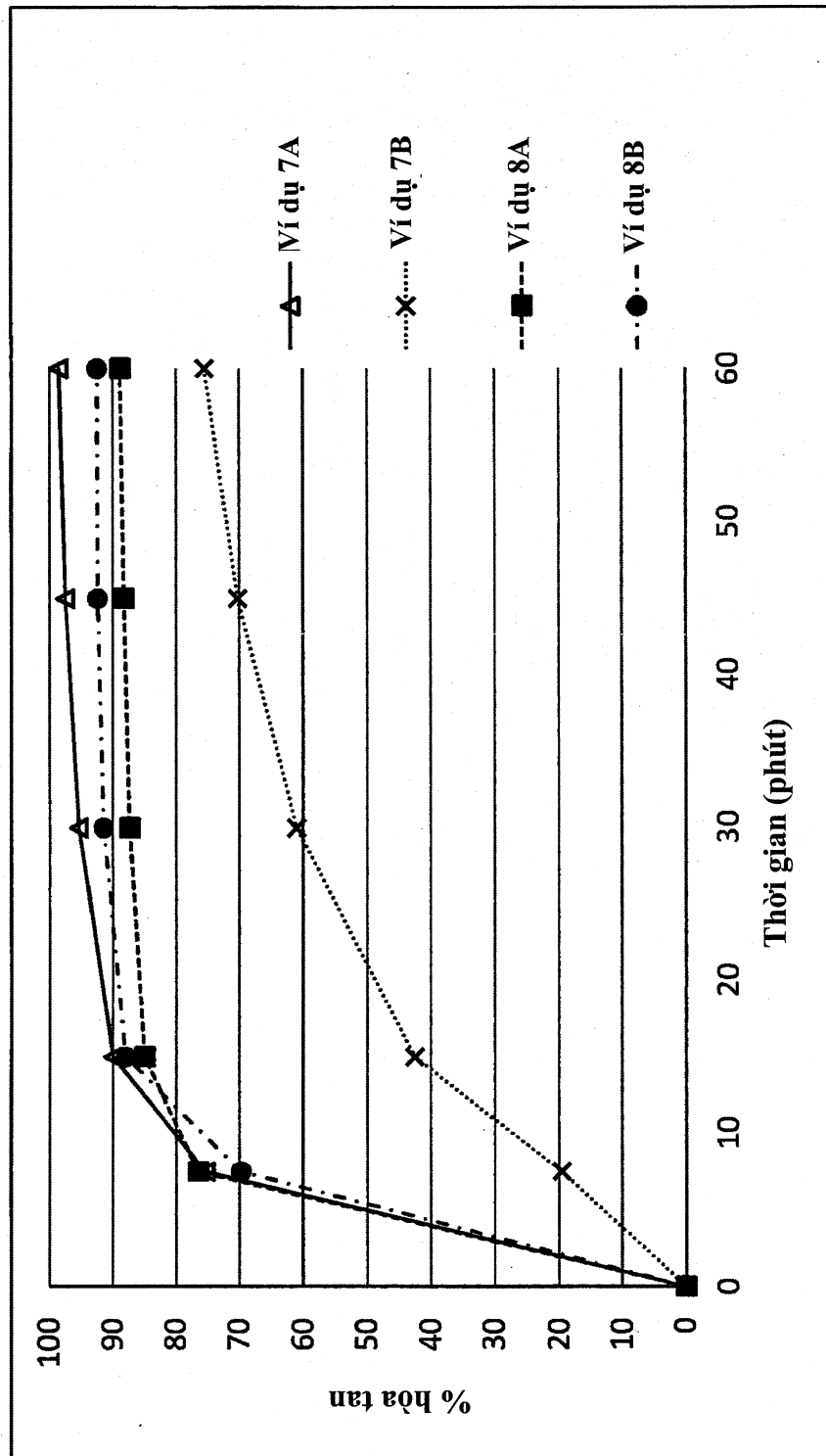


Fig. 4 Profin hòa tan trong các ví dụ 7A, 7B, 8A và 8B (độ pH=6,8)

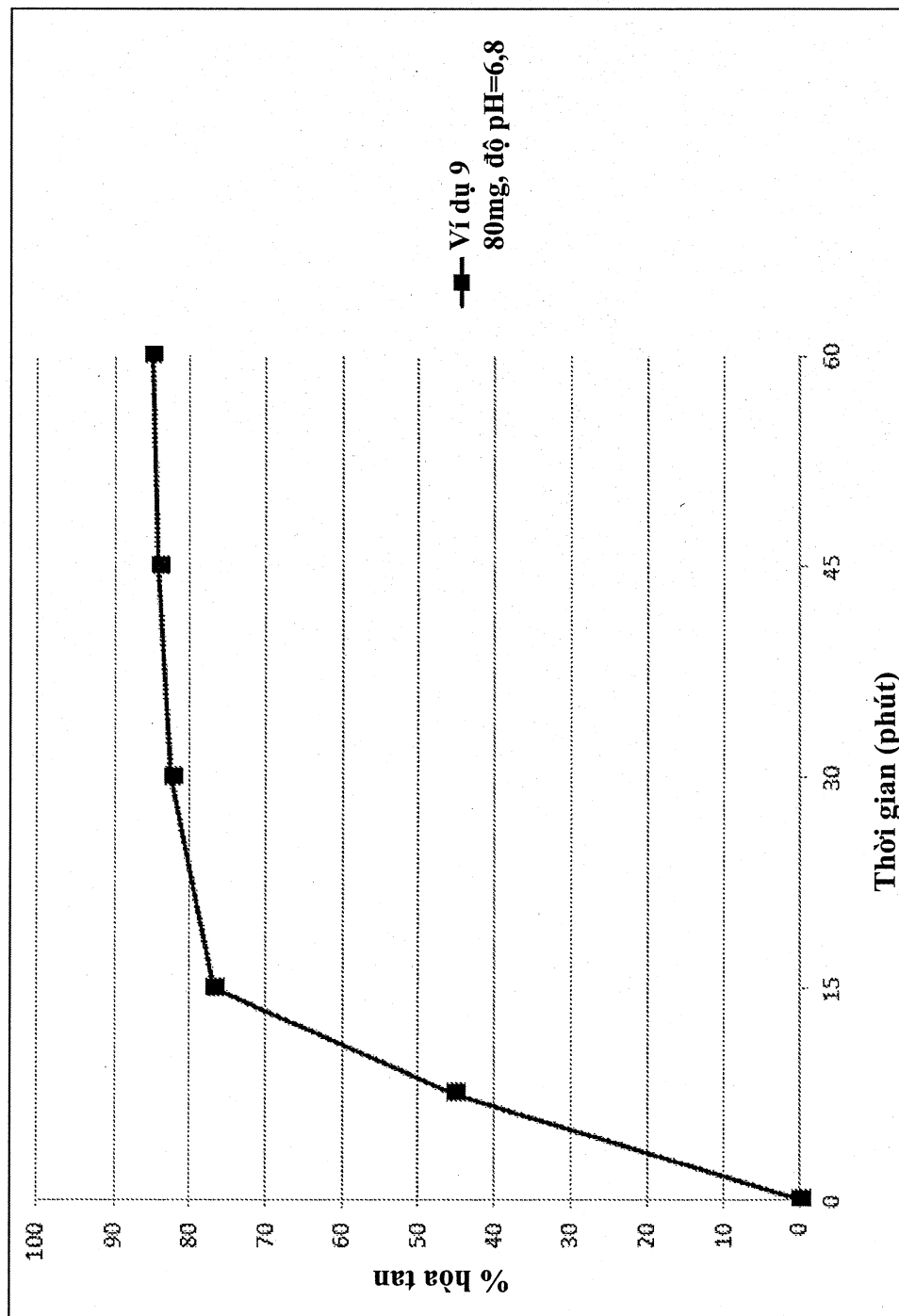


Fig. 5 Profin hòa tan trong ví dụ 9 (80 mg, độ pH=6,8)

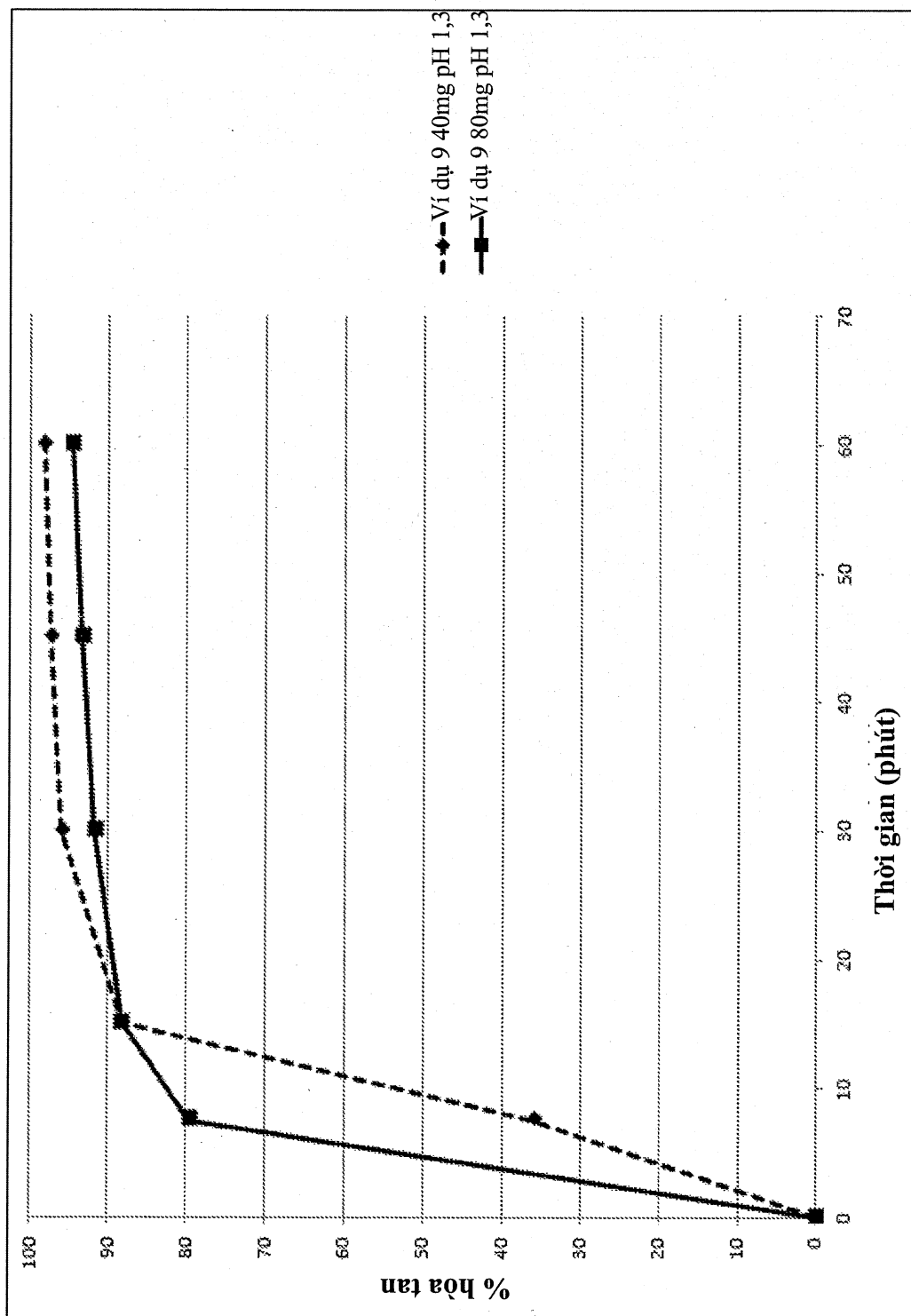


Fig. 6 Profin hòa tan trong ví dụ 9 (độ pH=1,3)