



(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)



1-0028950

(51)⁷ A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 31/00

(13) B

(21) 1-2016-01351

(22) 13/10/2014

(86) PCT/EP2014/071855 13/10/2014

(87) WO2015/055564 23/04/2015

(30) 13189145.9 17/10/2013 EP

(45) 25/07/2021 400

(43) 25/07/2016 340A

(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany

(72) NEUMANN, Heike (DE); BENKE, Klaus (DE); FORMELL, Michael (DE);
WINTER, Gabriele (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LIỀU RẮN CHỨA NATRI 1-[6-(MORPHOLIN-4-YL)PYRIMIDIN-4-YL]-4-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-YL)-1H-PYRAZOL-5-OLAT VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

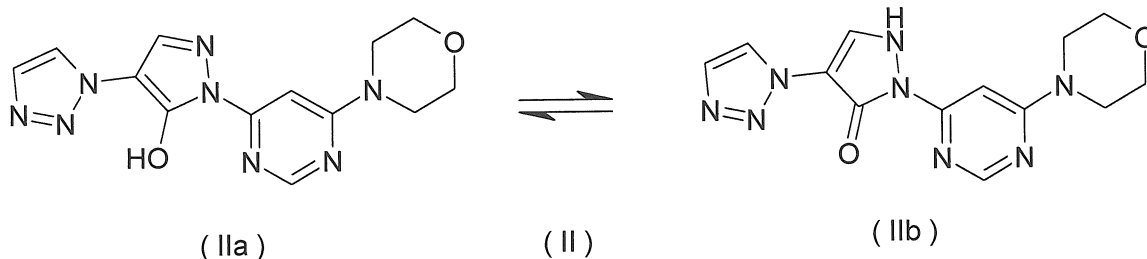
(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (hoạt chất (I)), khác biệt ở chỗ, hoạt chất (I) được giải phóng, và phương pháp bào chế chúng. Dược phẩm dạng liều rắn này được sử dụng làm thuốc, và cũng được sử dụng để phòng ngừa, phòng ngừa thứ cấp hoặc điều trị các rối loạn bệnh lý, cụ thể là các rối loạn bệnh lý tim mạch, suy tim, thiếu máu, các rối loạn bệnh lý thận mạn tính và thiếu năng thận.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (hoạt chất (I)), khác biệt ở chỗ, hoạt chất (I) được giải phóng, và phương pháp bào chế chúng. Dược phẩm dạng liều rắn này được sử dụng làm thuốc, và cũng được sử dụng để phòng ngừa, phòng ngừa thứ cấp hoặc điều trị các rối loạn bệnh lý, cụ thể là các rối loạn bệnh lý tim mạch, suy tim, thiếu máu, các rối loạn bệnh lý thận mạn tính và thiếu năng thận.

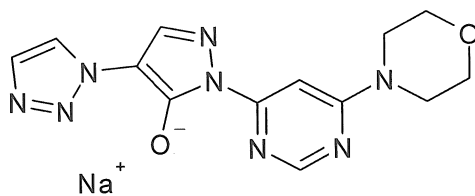
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất có công thức (II), 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-ol (dạng enol; công thức (IIa)) hoặc 2-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on (dạng keto; công thức (IIb)), đã được nêu trong tài liệu WO 2008/067871.



Hợp chất có công thức (II) có tác dụng như là một chất ức chế HIF prolyl-4-hydroxylaza và, nhờ cơ chế hoạt động đặc hiệu của nó, mà sau khi sử dụng qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, sẽ gây cảm ứng in vivo các gen đích HIF như erythropoietin, và các quy trình sinh học do nó khơi mào, như sự tạo hồng cầu.

Hoạt chất (I), natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat,



Hoạt chất (I)

là muối natri của hợp chất có công thức (II) và có độ ổn định cao hơn đáng kể khi hấp thu hoặc giải phóng nước trong các điều kiện độ ẩm áp suất khác nhau. Natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (hoạt chất (I)) đã được nêu trong tài liệu WO 2012/065967. Khi hoạt chất (I) được bàn luận dưới đây, nó cũng bao gồm dạng tinh thể cải biến I của natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (I).

Do đó, để phát triển được phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng, natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (hoạt chất (I)), mà không có khả năng nghiệm ẩm này, đã được sử dụng.

Trong trường hợp bệnh cần phải điều trị trong khoảng thời gian dài, hoặc nhằm phòng ngừa bệnh trong thời gian dài, người ta mong muốn duy trì được tần suất thu nhận thuốc thấp đến mức có thể và cỡ viên nén nhỏ đến mức có thể. Điều này không chỉ có lợi cho bệnh nhân mà còn làm tăng mức độ khả thi của việc trị liệu bằng cách làm giảm các bất lợi do phải sử dụng thuốc bất thường (làm cải thiện sự tuân thủ điều trị). Để làm tăng sự tuân thủ, cụ thể là ở các bệnh nhân lớn tuổi, viên nén nên nhỏ đến mức có thể, nghĩa là chứa hoạt chất với nồng độ cao, cụ thể là có cường độ liều cao hơn.

Trong quá trình phát triển, đã phát hiện ra rằng việc làm tăng nồng độ hoạt chất (I) trong viên nén sẽ làm xấu đi tốc độ giải phóng hoạt chất (I) ra khỏi viên nén, mặc dù viên nén được bào chế theo các phương pháp tiêu chuẩn mà người có kỹ năng trong lĩnh vực biết đến.

Do đó, mục đích của việc phát triển là xác định được phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (hoạt chất (I)) có nồng độ hoạt chất cao, để thu được, ví dụ là viên nén, nhỏ nhất có thể có nồng độ hoạt chất cao.

Ngạc nhiên là, các chất phụ trợ của dược phẩm dạng liều có ảnh hưởng trực tiếp đáng kể đến việc giải phóng sau khi bào chế viên nén, mặc dù hoạt chất (I) có độ tan tốt trong nước. Việc trao đổi muối của hoạt chất (I) thành dạng muối ít tan bằng cách sử dụng các dạng dược phẩm tiêu chuẩn thông thường ở trạng thái rắn dẫn đến kết quả là làm giảm trực tiếp mức độ giải phóng sau khi bào chế viên nén và sau khi thử nghiệm chịu áp suất của viên nén.

Ngạc nhiên là, việc sử dụng lactoza làm chất phụ trợ, ví dụ trong nhân viên nén, lại không thích hợp.

Ngoài ra, hoạt chất (I) với nồng độ hoạt chất cao sẽ thể hiện sự không tương thích về mặt vật lý với polyetylen glycol được sử dụng trong màng bao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều ổn định mà vừa chứa hoạt chất (I) với lượng đủ để có tác dụng dược lý và vừa giải phóng hoạt chất (I) nhanh.

Trong quá trình phát triển dạng bào chế dược phẩm, các đặc tính lý hóa kết hợp với các đặc tính sinh học cụ thể của hoạt chất (I) cần được xem xét. Việc trao đổi muối của hoạt chất (I) [= muối natri] thành các muối tan kém, ví dụ, cũng được tính đến trong các đặc tính lý hóa.

Đã phát hiện ra rằng hoạt chất (I) có xu hướng tạo thành các muối tan kém khi có mặt cation hóa trị hai và hóa trị ba mà độ tan chỉ bằng 1/100 hoặc 1/10 000 độ tan của muối natri.

Độ tan của nhiều muối của hợp chất có công thức (II):

Muối	Độ tan trong nước ở nhiệt độ 25°C [mg/100mL]
Muối Natri (hoạt chất (I))	2625
Muối Magie	4
Muối Sắt (II)	0,2
Muối Canxi	27

Muối	Độ tan trong nước ở nhiệt độ 25°C [mg/100mL]
Muối Sắt (II)	19
Muối Nhôm	6

Điều này dẫn đến việc trao đổi muối của hoạt chất (I) ở trạng thái rắn sẽ làm xấu đi đáng kể kết quả giải phóng của hoạt chất (I) sau khi bảo quản ví dụ như viên nén. Cụ thể là, việc làm xấu này sẽ thể hiện rõ ràng với nồng độ hoạt chất cao.

Việc trao đổi muối của hoạt chất (I) khi phát triển được phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa hoạt chất (I) cần phải bị ngăn cản.

Theo ngữ cảnh sáng chế, nồng độ hoạt chất (I) được xác định thông qua hoạt chất (I) (muối natri).

Viên nén liều 100 mg, nghĩa là 100 mg hợp chất có công thức (II), tương ứng với 107 mg hoạt chất (I) (muối natri).

Theo ngữ cảnh sáng chế, nồng độ hoạt chất nghĩa là nồng độ hoạt chất (I) $\geq 10\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm.

Sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (hoạt chất (I)), khác biệt ở chỗ,

(a) nồng độ các chất phụ trợ có cation hóa trị hai và/hoặc hóa trị ba là $\leq 0,1\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm,

(b) nồng độ lactoza $\leq 10\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm,

(b) nồng độ hoạt chất $\geq 10\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm,

(d) nếu dược phẩm dạng liều có vỏ bao màng, vỏ bao màng này không chứa polyetylen glycol.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo ngữ cảnh sáng chế, các chất phụ trợ là chất kết dính, chất độn và chất kết dính khô, chất tăng cường độ phân rã và chất làm trơn.

Chất phụ trợ có cation hóa trị hai và/hoặc hóa trị ba, ví dụ, là magie stearat.

Theo ngữ cảnh sáng chế, ít nhất một chất độn và ít nhất một chất làm trơn có mặt trong dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng ở dạng các chất phụ trợ.

Vỏ bao màng chứa vỏ bao và/hoặc tác nhân tạo màng và/hoặc chất tạo màu/chất nhuộm. Các thành phần của vỏ bao màng có thể tùy ý chứa cation hóa trị hai và/hoặc hóa trị ba.

Chất tạo màu/chất nhuộm có cation hóa trị hai và/hoặc hóa trị ba, ví dụ, là titan dioxit và sắt oxit.

Theo ngữ cảnh sáng chế, viên nén bao gồm nhân viên nén và nhân viên nén tùy ý có vỏ bao màng. Nhân viên nén chứa hoạt chất (I), ít nhất một chất độn và ít nhất một chất làm trơn và tùy ý là các chất phụ trợ khác. Tốt hơn nếu, viên nén có vỏ bao màng.

Tốt hơn nếu, viên nén có vỏ bao màng mà không chứa polyetylen glycol.

Tốt hơn nếu, dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa, ví dụ, hạt, viên nang gelatin cứng được nạp hạt, gói bột hoặc viên nén; trong đó viên nén được ưu tiên. Viên nén giải phóng nhanh chứa hoạt chất (I) được đặc biệt ưu tiên.

Theo ngữ cảnh sáng chế, viên nén giải phóng nhanh cụ thể là viên mà, trong mỗi lần thử nghiệm, giải phóng ít nhất 85% hoạt chất (I) vào môi trường giải phóng sau 30 phút, với 6 lần thử nghiệm, theo phương pháp giải phóng của Dược điển châu Âu bằng cách sử dụng thiết bị 2 (cánh trộn). Tốc độ quay của thiết bị khuấy là 50 vòng trên phút (vòng quay trên phút) trong môi trường giải phóng bao gồm 900 ml axit clohydric 0,1N. Phương pháp này được sử dụng cho viên nén giải phóng nhanh trong đó viên nén có liều ≤ 100 mg (tương đương với 107 mg hoạt chất (I) (muối natri)) để đảm bảo viên nén bị ngập trong môi trường giải phóng. Viên nén bị ngập được hiểu là thể tích gấp ba lần thể tích môi trường giải phóng cần để bào chế dung dịch bão hòa chứa lượng hoạt chất có chứa trong viên nén.

Được đặc biệt ưu tiên là viên nén giải phóng nhanh, mà giải phóng ít nhất 85% hoạt chất (I) trong mỗi lần thử nghiệm vào môi trường giải phóng sau 30 phút, với 6 lần thử nghiệm, theo phương pháp giải phóng của Dược điển châu Âu bằng cách sử dụng thiết bị 2 (cánh trộn), sau 1 tháng bảo quản ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75%.

Sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (hoạt chất (I)), khác biệt ở chỗ,

- (a) nồng độ các chất phụ trợ có cation hóa trị hai và/hoặc hóa trị ba là $\leq 0,1\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm,
- (b) nồng độ lactoza $\leq 10\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm,
- (b) nồng độ hoạt chất $\geq 10\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm,
- (d) nếu dược phẩm dạng liều có vỏ bao màng, vỏ bao màng này không chứa polyetylen glycol, và
- (e) hoạt chất (I) được giải phóng nhanh.

Sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (hoạt chất (I)), khác biệt ở chỗ,

- (a) nồng độ các chất phụ trợ có cation hóa trị hai và/hoặc hóa trị ba là $\leq 0,1\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm,
- (b) nồng độ lactoza $\leq 10\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm,
- (b) nồng độ hoạt chất $\geq 10\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm,
- (d) nếu dược phẩm dạng liều có vỏ bao màng, vỏ bao màng này không chứa polyetylen glycol, và
- (e) hoạt chất (I) được giải phóng nhanh,

trong đó ít nhất 85% hoạt chất (I) được giải phóng trong mỗi lần thử nghiệm vào môi trường giải phóng sau 30 phút, với 6 lần thử nghiệm cho được phẩm dạng liều, theo phương pháp giải phóng của Dược điển châu Âu bằng cách sử dụng thiết bị 2 (cánh trộn).

Hoạt chất (I) có mặt ở dạng tinh thể cải biến, trong đó hoạt chất (I) thu được trong được phẩm theo cách được mô tả theo WO 2012/065967 ở ví dụ 1 và được dùng để chỉ dạng cải biến I theo ngữ cảnh sáng chế.

Hoạt chất (I) có mặt trong được phẩm dạng liều theo sáng chế ở dạng tinh thể. Theo phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, dạng tinh thể của hoạt chất (I) được sử dụng ở dạng micron hóa của dạng tinh thể cải biến I. Trong trường hợp này, tốt hơn nếu, hoạt chất (I) có X_{50} cỡ hạt trung bình (tỷ lệ 50%) nhỏ hơn 10 μm , cụ thể là từ 1 đến 8 μm , và giá trị X_{90} (tỷ lệ 90%) nhỏ hơn 20 μm .

Tốt hơn nếu, hoạt chất (I) có mặt trong được phẩm dạng liều theo sáng chế với nồng độ $\geq 10\%$ tính theo tổng khối lượng được phẩm, trong nồng độ từ 10 đến 50% tính theo tổng khối lượng được phẩm, đặc biệt tốt hơn là trong nồng độ từ 10 đến 40% tính theo tổng khối lượng được phẩm, đặc biệt tốt hơn là, trong nồng độ từ 15 đến 30% tính theo tổng khối lượng được phẩm.

Lactoza có mặt trong được phẩm dạng liều theo sáng chế với nồng độ $\leq 10\%$ tính theo tổng khối lượng được phẩm, tốt hơn là trong nồng độ từ 0 đến 5% tính theo tổng khối lượng được phẩm, đặc biệt tốt hơn là lactoza không có mặt.

Các chất phụ trợ có cation hóa trị hai và/hoặc hóa trị ba có mặt trong được phẩm dạng liều theo sáng chế với nồng độ $\leq 0,1\%$ tính theo tổng khối lượng được phẩm, tốt hơn nếu, trong nồng độ từ 0 đến 0,05% tính theo tổng khối lượng được phẩm, đặc biệt tốt hơn là các chất phụ trợ có cation hóa trị hai và/hoặc hóa trị ba không có mặt.

Sáng chế đề xuất phương pháp bào chế được phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (hoạt chất (I)), nồng độ các chất phụ trợ có cation hóa trị hai và/hoặc hóa trị ba $\leq 0,1\%$ tính theo tổng khối lượng được phẩm, nồng độ lactoza $\leq 10\%$ tính theo

tổng khối lượng dược phẩm và nồng độ hoạt chất (I) $\geq 10\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm, khác biệt ở chỗ

(a) hạt chứa hoạt chất (I) được bào chế đầu tiên

(b) và sau đó, hạt, tùy ý được bổ sung các chất phụ trợ được dụng, được chuyển hoá thành dược phẩm dạng liều.

Sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (hoạt chất (I)), nồng độ các chất phụ trợ có cation hóa trị hai và/hoặc hóa trị ba $\leq 0,1\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm, nồng độ lactoza $\leq 10\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm và nồng độ hoạt chất (I) $\geq 10\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm, khác biệt ở chỗ

(a) hạt chứa hoạt chất (I) được bào chế đầu tiên

(b) và sau đó, hạt, tùy ý được bổ sung các chất phụ trợ được dụng, được chuyển hoá thành dược phẩm dạng liều,

Và trong đó ít nhất 85% hoạt chất (I) được giải phóng trong mỗi lần thử nghiệm vào môi trường giải phóng sau 30 phút, với 6 lần thử nghiệm cho dược phẩm dạng liều, theo phương pháp giải phóng của Dược điển châu Âu bằng cách sử dụng thiết bị 2 (cánh trộn).

Hạt có thể được bào chế theo bước (a) của phương pháp bằng cách tạo hạt ướt trong thiết bị trộn (= tạo hạt trộn) hoặc trong tầng sôi (= tạo hạt tầng sôi) hoặc bằng cách tạo hạt khô bằng cách cán ép; trong đó tạo hạt ướt được ưu tiên làm tạo hạt tầng sôi.

Trong quy trình tạo hạt ướt, hoạt chất (I) có thể được nạp ở dạng chất rắn vào hỗn hợp sơ bộ (hỗn hợp nạp thứ nhất) hoặc có thể được tạo huyền phù trong dịch tạo hạt hoặc được kết hợp một phần vào hỗn hợp nạp thứ nhất và phần còn lại vào dịch tạo hạt. Tốt hơn nếu, hoạt chất (I) được nạp vào hỗn hợp sơ bộ (hỗn hợp nạp thứ nhất).

Dịch tạo hạt được sử dụng theo sáng chế chứa dung môi và chất kết dính ưa nước. Chất kết dính ưa nước được phân tán trong dịch tạo hạt hoặc tốt hơn nữa, được hòa tan trong đó.

Dung môi hữu cơ, như etanol hoặc axeton hoặc nước hoặc hỗn hợp của chúng, có thể được sử dụng làm dung môi cho dịch tạo hạt. Tốt hơn nữa, dung môi được sử dụng là nước.

Chất kết dính ưa nước được sử dụng là phụ gia được ưa nước, tốt hơn là loại tan trong dung môi của dịch tạo hạt. Ưu tiên là sử dụng polyme ưa nước như hydroxypropylmethylxenluloza (HPMC), natri carboxymethylxenluloza, methylxenluloza, hydroxypropylxenluloza (HPC), hydroxypropylxenluloza được thể ở mức thấp (L-HPC), hydroxypropylxenluloza LF, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, copolyme vinylpyrrolidon-vinyl axetat (ví dụ Kollidon® VA64, BASF), gelatin, gôm gùa, tinh bột thủy phân một phần, alginat hoặc xanthan. Ưu tiên là sử dụng hydroxypropylmethylxenluloza (HPMC) làm chất kết dính ưa nước.

Chất kết dính ưa nước có mặt trong trường hợp này với nồng độ từ 1 đến 12% (tính theo tổng khối lượng dược phẩm dạng liều), tốt hơn là từ 1 đến 6%.

Trong hỗn hợp sơ bộ (hỗn hợp nạp thứ nhất) để tạo hạt ướt, chất phụ gia được dùng khác có mặt, như chất độn, chất kết dính khô và chất tăng cường độ phân rã (chất gây phân rã).

Chất độn và chất kết dính khô, ví dụ là bột xenluloza, xenluloza vi tinh thể, xenluloza vi tinh thể silic hóa, manitol, maltitol, sorbitol và xylitol, tốt hơn là xenluloza vi tinh thể hoặc manitol hoặc hỗn hợp gồm xenluloza vi tinh thể và manitol.

Chất tăng cường độ phân rã (chất gây phân rã), ví dụ là, carboxymethylxenluloza, croscarmelloza (carboxymethylxenluloza liên kết ngang), crospovidon (polyvinylpyrrolidon liên kết ngang), hydroxypropylxenluloza được thể ở mức thấp (L-HPC), natri carboxymetyl tinh bột, tinh bột khoai tây natri glycolat, tinh bột thủy phân một phần, tinh bột lúa mì, tinh bột ngô, tinh bột gạo và tinh bột khoai tây.

Sau đó, hạt thu được trong bước (a) của phương pháp được chuyển hoá thành được phẩm dạng liều theo sáng chế trong bước (b) của phương pháp.

Bước (b) của phương pháp bao gồm việc, ví dụ, dập viên, nạp vào vỏ nang, tốt hơn là vỏ nang gelatin cứng, hoặc nạp vào gói bột, trong mỗi trường hợp theo các phương pháp thông thường mà người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết đến, tùy ý được bổ sung chất phụ gia được dụng khác.

Ví dụ về chất phụ gia được dụng, ví dụ, là chất làm trơn, chất gây trượt, chất điều hòa độ trơn chảy và chất tăng cường độ phân rã (chất gây phân rã).

Chất làm trơn, chất gây trượt và chất điều hòa độ trơn chảy, ví dụ là axit fumaric, axit stearic, natri stearyl fumarat, rượu béo phân tử lượng cao, tinh bột (tinh bột lúa mì, gạo, ngô hoặc khoai tây), bột talc, silicon dioxid có độ phân tán cao (keo) và glyxeryl distearat, tốt hơn nếu, natri stearyl fumarat hoặc glyxeryl distearat, đặc biệt tốt hơn là, natri stearyl fumarat.

Chất tăng cường độ phân rã (chất gây phân rã), ví dụ là, carboxymetylxenluloza, croscarmeloza (carboxymetylxenluloza liên kết ngang), crospovidon (polyvinylpyrrolidon liên kết ngang), hydroxypropylxenluloza được thể ở mức thấp (L-HPC), natri carboxymetyl tinh bột, tinh bột thủy phân một phần, tinh bột lúa mì, tinh bột ngô, tinh bột gạo và tinh bột khoai tây.

Hạt hoặc viên nén theo sáng chế tùy ý được bao trong bước khác bằng cách sử dụng các điều kiện thông thường mà người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết đến. Vỏ bao được tạo ra bằng cách bổ sung vỏ bao và tác nhân tạo màng thông thường mà người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết đến, như hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza (ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza 5cP hoặc 15 cP), polyvinylpyrrolidon, vinylpyrrolidon-vinyl axetat copolyme (ví dụ, Kollidon® VA64, BASF), senlac, glyxeryl triaxetat, triethyl xitrat, bột talc và/hoặc chất tạo màu/chất nhuộm như titan dioxid, sắt oxit, indigotin hoặc chất màu thích hợp.

Việc tạo hạt ướt được mô tả trong:

1) W.A. Ritschel, A. Bauer-Brandl, "Die Tablette" (Tablets), Editio Cantor Verlag, 2nd Edition, 2002, pages 268-314.

2) K. H. Bauer, K.-H. Frömming, C. Führer, "Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie" (Textbook of pharmaceutical technology), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 6th Edition, 1999, pages 305-313.

Hoạt chất (I) và các chất phụ trợ có thể được phối trộn và được tạo viên trực tiếp (dập thẳng).

Tốt hơn nữa, việc dập viên được thực hiện bằng hạt được bào chế từ đầu.

Ngạc nhiên là, đã phát hiện ra rằng trong hoàn cảnh phát triển viên nén, tác dụng của ánh sáng đến hoạt chất (I) hoặc nhân viên nén sẽ gây mất màu thành màu nâu. Do đó, vỏ bao thuốc tạo thành có lợi điểm là bảo vệ tránh ánh sáng thích hợp.

Sáng chế còn đề xuất thuốc chứa được phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa hoạt chất (I).

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa hoạt chất (I) và để bào chế thuốc để phòng ngừa, phòng ngừa thứ cấp và/hoặc điều trị các rối loạn bệnh lý, cụ thể là các rối loạn bệnh lý tim mạch, suy tim, thiếu máu, các rối loạn bệnh lý thận mạn tính và thiếu năng thận.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa hoạt chất (I) để phòng ngừa, phòng ngừa thứ cấp và/hoặc điều trị các rối loạn bệnh lý, cụ thể là các rối loạn bệnh lý tim mạch, suy tim, thiếu máu, các rối loạn bệnh lý thận mạn tính và thiếu năng thận.

Sáng chế còn đề xuất natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (I) để bào chế được phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế.

Bản mô tả sáng chế còn mô tả phương pháp phòng ngừa, phòng ngừa thứ cấp và/hoặc điều trị các rối loạn bệnh lý tim mạch, suy tim, thiếu máu, các rối loạn bệnh lý

thận mẫn tính và thiếu năng thận bằng cách sử dụng được phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa hoạt chất (I).

Sau đây, sáng chế được minh họa chi tiết bằng các ví dụ; tuy nhiên, các ví dụ này không làm hạn chế sáng chế. Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các lượng đưa ra là phần trăm trọng lượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phân thực nghiệm

1. Phương pháp giải phóng

Theo Dược điển châu Âu, phiên bản 6th, chỉnh sửa 2008, các dạng thuốc được thử nghiệm trên thiết bị 2 (cánh trộn). Tốc độ quay của thiết bị khuấy là 50 vòng trên phút (vòng quay trên phút) trong 900 ml axit clohydric 0,1N. Sau đó, tiêu chuẩn giải phóng được đáp ứng nếu cả 6 lần thử nghiệm đều giải phóng ít nhất 85% hoạt chất (I) vào môi trường giải phóng sau thời gian 30 phút. Phương pháp này được sử dụng cho viên nén giải phóng nhanh trong đó viên nén có liều ≤ 100 mg (tương đương với 107 mg hoạt chất (I) (muối natri)) để đảm bảo viên nén bị ngập trong môi trường giải phóng. Viên nén bị ngập được hiểu là thể tích gấp ba lần thể tích môi trường giải phóng cần để bào chế dung dịch bão hòa chứa lượng hoạt chất có chứa trong viên nén.

2. Xác định sức kháng nứt vỡ

Theo Dược điển châu Âu, phiên bản lần thứ sáu, chỉnh sửa 2008, đo lực cần thiết để gây nứt vỡ viên nén dưới điều kiện áp suất. Thiết bị đo gồm hai vầu đối diện nhau. Một vầu dịch chuyển đè lên vầu kia. Bề mặt vầu phẳng và lớn hơn diện tích tiếp xúc viên nén và cũng được sắp xếp vuông góc với hướng dịch chuyển. Thiết bị được hiệu chuẩn bằng hệ thống có độ chính xác khoảng 1 Newton. Viên nén được đặt vào giữa hai vầu, trong đó, nếu thích hợp, hình dạng, đường rãnh và đường gờ cũng được tính đến. Cho mỗi phép đo, viên nén được định hướng theo cùng chiều với hướng lực. Thử nghiệm được thực hiện trên 10 viên nén. Các mảnh vỡ của viên nén phải được loại bỏ trước mỗi thử nghiệm.

3. Phương pháp bào chế hạt tăng sôi

Các ví dụ 6-1, 6-2, 6-8, 6-9 và 6-10

Chất kết dính được hòa tan vào nước và hoạt chất (I) được tạo huyền phù trong dung dịch này. Trong thời gian tạo hạt tăng sôi, hỗn dịch này được phun ở dạng dịch tạo hạt lên hỗn hợp nạo thứ nhất bao gồm chất độn, tùy ý là lactoza và 50% chất tăng cường độ phân rã. Sau khi làm khô và rây (cỡ rây 0,8 mm) các hạt thu được, bổ sung và phối trộn 50% chất tăng cường độ phân rã và chất làm trơn, tùy ý là magie stearat. Hạt sẵn sàng để dập viên thu được theo cách như thế được dập để tạo ra viên nén. Sau đó, viên nén được bao bằng chất nhuộm mà được tạo huyền phù trong dung dịch nước bao gồm vỏ bao và tác nhân tạo màng và tùy ý là polyetylen glycol.

Ví dụ 6-3:

Chất kết dính được hòa tan vào nước và hoạt chất (I) được tạo huyền phù trong dung dịch này. Trong thời gian tạo hạt tăng sôi, hỗn dịch này được phun ở dạng dịch tạo hạt lên hỗn hợp nạo thứ nhất bao gồm chất độn, lactoza và chất tăng cường độ phân rã. Sau khi làm khô và rây (cỡ rây 0,8 mm) các hạt thu được, bổ sung và phối trộn chất làm trơn. Hạt sẵn sàng để dập viên thu được theo cách như thế được dập để tạo ra viên nén.

Ví dụ 6-4 và 6-5

Chất kết dính được hòa tan trong nước. Trong thời gian tạo hạt tăng sôi, dung dịch này được phun ở dạng dịch tạo hạt lên hỗn hợp nạo thứ nhất lên hỗn hợp nạo thứ nhất bao gồm hoạt chất (I) và chất độn và tùy ý lactoza. Sau khi làm khô và rây (cỡ rây 0,8 mm) các hạt thu được, bổ sung và phối trộn chất tăng cường độ phân rã và magie stearat. Hạt sẵn sàng để dập viên thu được theo cách như thế được dập để tạo ra viên nén.

Ví dụ 6-6 và 6-7

Chất kết dính được hòa tan vào nước và 50% hoạt chất (I) được tạo huyền phù trong dung dịch này. Trong thời gian tạo hạt tăng sôi, hỗn dịch này được phun ở dạng dịch tạo hạt lên hỗn hợp nạo thứ nhất bao gồm 50% hoạt chất (I) và chất độn và 50% chất tăng cường độ phân rã. Sau khi làm khô và rây (cỡ rây 0,8 mm) các hạt thu được, bổ

sung và phối trộn 50% chất tăng cường độ phân rã khác và magie stearat. Hạt sẵn sàng để dập viên thu được theo cách như thế được dập để tạo ra viên nén. Sau đó, viên nén được bao bằng chất nhuộm mà được tạo huyền phù trong dung dịch nước bao gồm vỏ bao và tác nhân tạo màng và polyetylen glycol.

Ví dụ 6-11, 6-12, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18 và 6-19

Chất kết dính được hòa tan trong nước. Trong thời gian tạo hạt tầng sôi, dung dịch này được phun ở dạng dịch tạo hạt lên hỗn hợp nạp thứ nhất lên hỗn hợp nạp thứ nhất bao gồm hoạt chất (I) và chất độn, tùy ý là lactoza và tùy ý là chất tăng cường độ phân rã. Sau khi làm khô và rây (cỡ rây 0,8 mm) các hạt thu được, bổ sung và phối trộn chất làm trơn. Hạt sẵn sàng để dập viên thu được theo cách như thế được dập để tạo ra viên nén. Sau đó, viên nén được tùy ý bao bằng chất nhuộm mà được tạo huyền phù trong dung dịch nước bao gồm vỏ bao và tác nhân tạo màng.

Ví dụ 6-21:

Chất kết dính được hòa tan trong nước. Trong thời gian tạo hạt tầng sôi, dung dịch này được phun ở dạng dịch tạo hạt lên hỗn hợp nạp thứ nhất lên hỗn hợp nạp thứ nhất bao gồm hoạt chất (I), chất độn, và chất tăng cường độ phân rã. Sau khi làm khô và rây (cỡ rây 0,8 mm) các hạt thu được, đầu tiên chất gây trượt và sau đó là chất làm trơn được bổ sung và phối trộn trong quy trình gồm hai giai đoạn. Hạt sẵn sàng để dập viên thu được theo cách như thế được dập để tạo ra viên nén. Sau đó, viên nén được tùy ý bao bằng chất nhuộm mà được tạo huyền phù trong dung dịch nước bao gồm vỏ bao và tác nhân tạo màng.

4. Phương pháp bào chế hạt bằng thiết bị phối trộn

Ví dụ 6-13 và 6-14

Trong thiết bị trộn nhanh, hoạt chất (I), chất độn và khoảng 40% chất tăng cường độ phân rã được phối trộn (hỗn hợp nạp tạo hạt thứ nhất). Dung dịch kết dính 3% được bào chế và bổ sung để làm dịch tạo hạt cho hỗn hợp nạp tạo hạt thứ nhất. Toàn bộ hỗn hợp được phối trộn đồng nhất nhờ có thiết bị khuấy quay tròn nhanh. Sau khi phối trộn,

hạt ẩm được sàng (cỡ sàng 2 mm) và làm khô. Sau khi sàng, các hạt khô (cỡ sàng 0,8 mm), hạt được phối trộn với khoảng 60% chất tăng cường độ phân rã và magie stearat, mà được thực hiện trong hai bước phối trộn riêng biệt. Hạt sẵn sàng để dập viên thu được theo cách như thế được dập để tạo ra viên nén.

5. Phương pháp bào chế cán ép

Ví dụ 6-20:

Hoạt chất (I), chất độn, chất tăng cường độ phân rã và chất gây kết dính khô được phối trộn trong thiết bị trộn rơi tự do. Các hỗn hợp bột được sàng (cỡ sàng 1,0 mm) và sau đó được phối trộn lại trong thiết bị trộn rơi tự do. Silic dioxit dạng phân tán cao đã được sàng được bổ sung và phân bố đồng nhất bằng cách trộn. Trước bước phối trộn, magie stearat được bổ sung. Hỗn hợp cuối cùng thu được bằng cách như thế được tạo hạt khô bằng cách cán ép và sau đó, hạt được dập để thu được viên nén.

Các chữ viết tắt

Hydroxypropylmetylxenluloza 5 cP (HPMC 5cP)	Dung dịch nước 2% chứa HPMC 5cP có độ nhớt 5 mPas ở 20°C
Hydroxypropylxenluloza LF (HPC LF)	Dung dịch nước 5% chứa HPC LF có độ nhớt 75-150 mPas ở 20°C
Hydroxypropylmetylxenluloza 3 cP (HPMC 3cP)	Dung dịch nước 2% chứa HPMC 3cP có độ nhớt 2,4-3,6 mPas ở 20°C
RC	Bán kính đường cong
Mn	Trung bình
RH	Độ ẩm tương đối
N	Newton

6. Thành phần của dược phẩm dạng liều tính theo mg/viên nén

	6-1	6-2	6-3	6-4	6-5	6-6	6-7
Hoạt chất (I)	5,35	21,4	32,1	32,1	32,1	53,5	107,0
Chất kết dính							
Hydroxypropyl metylxenluloza	2,25	9,0	4,5	4,5	4,5	6,3	12,6

5cP							
Hydroxypropyl xenluloza LF	---	---	---	---	---	---	---
Hydroxypropyl metylxenluloza 3cP	---	---	---	---	---	---	---
Chất độn và chất kết dính khô							
Xenluloza vi tinh thể	25,5	102,0	46,8	42,3	42,0	---	---
Lactoza monohydrat	21,5	86,0	31,2	31,2	---	---	---
Manitol	---	---	---	---	31,2	128,0	256,0
Chất tăng cường độ phân rã							
Natri croscarmeloza	5,0	20,0	4,5	9,0	9,0	17,5	35,0
Chất làm trơn, tác nhân gây trượt, chất điều hòa độ trơn chảy							
Magie stearat	0,4	1,6	0,9	0,9	1,2	4,7	9,4
Natri stearyl fumarat	---	---	---	---	---	---	---
Glyxeryl distearat	---	---	---	---	---	---	---
Silic dioxit phân tán cao	---	---	---	---	---	---	---
Vỏ bao và tác nhân tạo màng và chất tạo màu/chất nhuộm							
Hydroxypropyl metylxenluloza 5cP	0,88	3,54	---	---	---	2,5	5,0
Polyetylen glycol 6000	0,18	0,71	---	---	---	---	---
Polyetylen glycol 3350	---	---	---	---	---	0,5	1,0
Sắt oxit đỏ	---	---	---	---	---	---	---
Sắt oxit vàng	0,10	0,42	---	---	---	0,3	0,6
Bột talc	0,18	0,71	---	---	---	0,5	1,0
Titan dioxit	0,41	1,62	---	---	---	1,2	2,4
Tổng	61.75	247,0	120,0	120,0	120,0	215,0	430,0
Dạng (mm)	5WR 6	9WR1 5	7WR10			12x6 WR5+2	16x7 WR7+2
Sức kháng nứt vỡ nhân viên nén (N) [Mn]	52	90	69	77	73	95	105
	6-8	6-9	6-10	6-11	6-12	6-13	6-14
Hoạt chất (I)	53,5	53,5	53,5	26,75	80,25	53,5	53,5
Chất kết dính							
Hydroxypropyl	6,3	6,3	6,3	3,75	11.25	5,4	7,5

metylxenluloza 5cP							
Hydroxypropyl xenluloza LF	---	---	---	---	---	---	---
Hydroxypropyl metylxenluloza 3cP	---	---	---	---	---	---	---
Chất độn và chất kết dính khô							
Xenluloza vi tinh thể	---	---	---	50,0	150,0	115,4	160,3
Lactosa monohydrat	---	---	---	---	---	---	---
Manitol	128,0	128,0	128,0	35,75	107,25	---	---
Chất tăng cường độ phân rã							
Natri croscarmeloza	17,5	17,5	17,5	6,25	18,75	18,9	26,2
Chất làm trơn, tác nhân gây trượt, chất điều hòa độ trơn chảy							
Magie stearat	4,7	---	---	---	---	1,8	2,5
Natri stearyl fumarat	---	4,7	---	2,5	7,5	---	---
Glyxeryl distearat	---	---	9,5	---	---	---	---
Silic dioxit phân tán cao	---	---	---	---	---	---	---
Vỏ bao và tác nhân tạo màng và chất tạo màu/chất nhuộm							
Hydroxypropyl metylxenluloza 5cP	---	---	---	2,0	4,0	---	---
Polyetylen glycol 6000	---	---	---	---	---	---	---
Polyetylen glycol 3350	---	---	---	---	---	---	---
Sắt oxit đỏ	---	---	---	0,2	0,4	---	---
Sắt oxit vàng	---	---	---	---	---	---	---
Bột talc	---	---	---	0,4	0,8	---	---
Titan dioxit	---	---	---	1,4	2,8	---	---
Tổng	210,0	210,0	219,5	129,0	383,0	195,0	250,0
Dạng (mm)	12x6WR5+2			7WR1 0	14x7 WR6+2	8WR1 2	9WR1 5
Sức kháng nứt vỡ nhân (N) [Mn]	107	106	79	60	129	67	69
	6-15	6-16	6-17	6-18	6-19	6-20	6-21
Hoạt chất (I)	53,5	53,5	53,5	53,5	53,5	53,5	80,25
Chất kết dính							

Hydroxypropyl methylxenluloza 5cP	7,5	7,5	10,5	5,4	5,4	---	---
Hydroxypropyl xenluloza LF	---	---	---	---	---	6.25	---
Hydroxypropyl methylxenluloza 3cP	---	---	---	---	---	---	11.25
Chất độn và chất kết dính khô							
Xenluloza vi tinh thể	100,0	100,0	129,0	64,0	64,0	174,0	150,0
Lactosa monohydrat	---	69,0	129,0	---	42.7	---	---
Manitol	69,0	---	---	42.7	---	---	99,0
Chất tăng cường độ phân rã							
Natri croscarmeloza	12,5	12,5	17,5	9,0	9,0	12,5	18,75
Chất làm trơn, tác nhân gây trượt, chất điều hòa độ trơn chảy							
Magie stearat	---	---	---	---	---	2,5	---
Natri stearyl fumarat	7,5	7,5	10,5	5,4	5,4	---	15,0
Glyxeryl distearat	---	---	---	---	---	---	---
Silic dioxit phân tán cao	---	---	---	---	---	1,25	0,75
Vỏ bao và tác nhân tạo màng và chất tạo màu/chất nhuộm							
Hydroxypropyl methylxenluloza 5cP	---	---	---	---	---	---	4,0
Polyetylen glycol 6000	---	---	---	---	---	---	---
Polyetylen glycol 3350	---	---	---	---	---	---	---
Sắt oxit đỏ	---	---	---	---	---	---	0,4
Sắt oxit vàng	---	---	---	---	---	---	---
Bột talc	---	---	---	---	---	---	0,8
Titan dioxit	---	---	---	---	---	---	2,8
Tổng	250,0	250,0	350,0	180,0	180,0	250,0	383,0
Dạng (mm)	9WR15		14x7 WR6+2	8WR12		12x6 WR5+2	14x7 WR6+2
Sức kháng nứt vỡ nhân viên nén(N) [Mn]	80	79	95	80	82	88	135

7. Kết quả giải phóng sau khi bào chế viên nén

Viên nén theo ví dụ	Giải phóng sau 30 phút Tối thiểu/Tối đa/ Trung bình (n=6)	Tiêu chuẩn giải phóng đáp ứng
6-1	100/104/101	Có
6-2	94/99/98	Có
6-3	38/69/59	Không
6-4	64/74/71	Không
6-5	87/91/90	Có
6-6	91/96/94	Có
6-7	91/95/94	Có
6-8	98/100/98	Có
6-9	99/100/99	Có
6-10	93/96/95	Có
6-11	99/101/99	Có
6-12	88/97/94	Có
6-13	93/95/94	Có
6-14	94/97/96	Có
6-15	94/95/94	Có
6-16	84/95/91	Không
6-17	76/92/87	Không
6-18	93/95/95	Có
6-19	81/92/86	Không
6-20	93/97/95	Có
6-21	85/96/91	Có

8. Kết quả giải phóng sau thử nghiệm chịu áp suất của viên nén

Viên nén theo ví dụ	Giải phóng sau 30 phút Tối thiểu/Tối đa/ Trung bình (n=6)	Tiêu chuẩn giải phóng đáp ứng	Điều kiện
6-1	98/103/101	Có	1 tháng 40°C/75% RH, trong bình không có gioăng (bảo quản hờ)
6-6	4/20/12	Không	1 tháng 40°C/75% RH, trong bình không có gioăng (bảo quản hờ)
6-8	80/91/86	Không	1 tháng 40°C/75% RH, trong bình không có gioăng (bảo quản hờ)
6-9	97/99/99	Có	1 tháng 40°C/75% RH, trong bình không có gioăng (bảo quản hờ)
6-10	91/97/93	Có	1 tháng 40°C/75% RH, trong bình không có gioăng (bảo quản hờ)
6-11	90/97/94	Có	1 tháng 40°C/75% RH, trong bình không có gioăng (bảo quản hờ)
6-12	89/95/93	Có	1 tháng 40°C/75% RH, trong bình không có gioăng (bảo quản hờ)

Ví dụ 6-1 và 6-2 là viên nén chứa hoạt chất (I) với hàm lượng thấp và đóng vai trò làm các ví dụ so sánh. Trong các ví dụ này, nồng độ hoạt chất (II) thấp hơn 10% tính theo tổng khối lượng dược phẩm. Các viên nén có đặc tính giải phóng mong muốn.

Nếu nồng độ hoạt chất (I) trong viên nén trong ví dụ 6-1 tăng gấp 3 lần, mà tạo ra viên nén trong ví dụ 6-3, các viên nén trong ví dụ 6-3 không đáp ứng đặc tính giải phóng sau khi bào chế viên nén.

Các biến thể về tỷ lệ chất tăng cường độ phân rã, như được nêu trong ví dụ 6-4, sẽ không làm thay đổi các đặc tính giải phóng của viên nén. Ảnh hưởng đáng kể đến các đặc tính giải phóng được quan sát thấy sau khi thay thế chất độn lactoza monohydrat

bằng manitol (ví dụ 6-5) hoặc chỉ bằng cách sử dụng manitol làm chất độn (ví dụ 6-6 và 6-7). Mặc dù ba dược phẩm này cũng chứa magie stearat để làm chất làm trơn và các ví dụ 6-6 và 6-7 cũng chứa polyetylen glycol trong vỏ bao, việc giải phóng ra khỏi viên nén sau khi bào chế là tốt. Trong bản mô tả này, ban đầu, các ảnh hưởng tiêu cực của magie stearat và polyetylen glycol có thể nhận thấy được trong thời gian thử nghiệm chịu áp suất (ví dụ 6-6).

Dựa vào các ví dụ 6-8, 6-9 và 6-10, ảnh hưởng của magie stearat dẫn trở nên đáng kể khi bảo quản trong điều kiện ẩm. Tất cả ba viên nén trong ví dụ đều không chứa lactoza và polyetylen glycol; chúng khác nhau chủ yếu về chất làm trơn. Chỉ dược phẩm chứa magie stearat mới không đáp ứng tiêu chuẩn giải phóng sau một tháng bảo quản (ví dụ 6-8).

Viên nén trong ví dụ 6-11 và 6-12 chứa khoảng 20% hoạt chất (I) trong hạt, không có lactoza và không có magie stearat trong nhân viên nén và không có polyetylen glycol trong vỏ bao màng. Viên nén trong ví dụ 6-12 đáp ứng tiêu chuẩn giải phóng cả sau khi bào chế và sau 1 tháng bảo quản hờ trong điều kiện ẩm.

Ví dụ 6-13 và 6-14 xác nhận sự phù hợp của việc tạo hạt bằng thiết bị trộn như là phương pháp tạo hạt ướt thứ cấp để bào chế hạt/viên nén chứa hoạt chất (I). Ngay sau khi bào chế, viên nén có đặc tính giải phóng mong muốn.

Ví dụ 6-16, 6-17 và 6-19 đã kiểm tra tác dụng đường toàn thân của nồng độ hoạt chất trong hạt (từ 15% đến 30%) bằng cách sử dụng lactoza monohydrat làm chất phụ trợ. Ngay cả dược phẩm pha loãng nhất (ví dụ 6-17) sau khi bào chế viên nén cũng không có đặc tính giải phóng mong muốn.

Ngược lại, các dược phẩm 6-15, 6-18 và 6-21, trong đó lactoza monohydrat được thay thế bằng manitol, có đặc tính giải phóng mong muốn.

Ví dụ 6-20 xác nhận sự phù hợp của việc tạo hạt khô làm như là phương pháp tạo hạt khác để bào chế hạt/viên nén chứa hoạt chất (I). Sau khi bào chế, viên nén có đặc tính giải phóng mong muốn.

Theo dữ liệu thể hiện trong các viên nén về việc giải phóng sau khi bào chế viên nén (ở mục 7.) và giải phóng sau khi thử nghiệm chịu áp suất viên nén (ở mục 8.), chỉ có viên nén có nồng độ hoạt chất (I) cao mà không chứa lactoza, không chứa magie stearat và không chứa polyetylen glycol, ngạc nhiên là có đặc tính giải phóng mong muốn. Đây là các viên nén trong ví dụ 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-15, 6-18 và 6-21.

Các đặc tính ngạc nhiên là rõ ràng nhất khi so viên nén trong ví dụ 6-6, 6-8 và 6-16, mà không có đặc tính giải phóng mong muốn, với viên nén trong 6-9 và 6-10.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (hoạt chất (I)), khác biệt ở chỗ,
 - (a) chất kết dính, chất độn và chất kết dính khô, chất tăng cường độ phân rã và chất làm trơn có cation hóa trị hai và/hoặc hóa trị ba không có mặt,
 - (b) lactoza không có mặt,
 - (c) nồng độ hoạt chất (I) $\geq 10\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm, và
 - (d) nếu dược phẩm dạng liều có vỏ bao màng, vỏ bao màng này không chứa polyetylen glycol.
2. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, ít nhất 85% hoạt chất (I) được giải phóng trong mỗi lần thử nghiệm vào môi trường giải phóng sau 30 phút, với 6 lần thử nghiệm cho dược phẩm dạng liều, theo phương pháp giải phóng của Dược điển châu Âu bằng cách sử dụng thiết bị 2 (cánh trộn).
3. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm 2, khác biệt ở chỗ, môi trường giải phóng chứa 900 ml axit clohydric 0,1N.
4. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, dược phẩm dạng liều này là viên nén.
5. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, hoạt chất (I) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 40% khối lượng tính theo tổng khối lượng dược phẩm.
6. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, ít nhất một chất độn và ít nhất một chất làm trơn có mặt làm chất phụ trợ.

7. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm 6, khác biệt ở chỗ, chất độn là xenluloza vi tinh thể hoặc manitol hoặc hỗn hợp gồm xenluloza vi tinh thể và manitol.
8. Dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng theo điểm 6, khác biệt ở chỗ, chất làm trơn là natri stearyl fumarat hoặc glyxeryl distearat.
9. Dược phẩm dạng liều rắn theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, viên nén có vỏ bao màng.
10. Phương pháp bào chế dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa natri 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pyrazol-5-olat (hoạt chất (I)), khác biệt ở chỗ, (a) chất kết dính, chất độn và chất kết dính khô, chất tăng cường độ phân rã và chất làm trơn có cation hóa trị hai và/hoặc hóa trị ba không có mặt, (b) lactoza không có mặt, (c) nồng độ hoạt chất (I) $\geq 10\%$ tính theo tổng khối lượng dược phẩm, và còn khác biệt ở chỗ,
 - (d) hạt chứa hoạt chất (I) được bào chế đầu tiên, và
 - (e) sau đó, hạt, tùy ý được bổ sung các chất phụ trợ được dùng, được chuyển hoá thành dược phẩm dạng liều.
11. Phương pháp theo điểm 10, khác biệt ở chỗ, hạt được bào chế bằng cách tạo hạt ướt.
12. Phương pháp theo điểm 11, khác biệt ở chỗ, phép tạo hạt tăng sôi được sử dụng làm phương pháp tạo hạt ướt.