



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

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

(11)



1-0028989

(51)⁷ A61K 38/00; A61K 47/02; A61K 47/04; (13) B
A61K 47/10; A61K 47/14; A61K 47/34;
A61K 47/38; A61P 43/00; A61K 9/30;
A61K 9/32; A61K 9/34; A61K 9/36;
A61K 9/42; A61K 9/48; A61P 1/10;
A61P 3/06; A61K 31/554; A61K 47/44

(21) 1-2017-00154

(22) 24/06/2015

(86) PCT/JP2015/068240 24/06/2015

(87) WO 2015/199146 A1 30/12/2015

(30) 2014-130091 25/06/2014 JP

(45) 25/07/2021 400

(43) 25/04/2017 349A

(73) EA PHARMA CO., LTD. (JP)

2-1-1, Irifune, Chuo-ku, Tokyo 104-0042 Japan

(72) ANDO Takahiko (JP); HAGIO Hirokazu (JP); MATSUSHITA Takashi (JP); ITO Yusuke (JP); SUGIURA Makoto (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) CHẾ PHẨM RẮN DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ HOẶC PHÒNG NGỪA BỆNH TÁO BÓN VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM ỔN ĐỊNH CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm rắn chứa (A) dẫn xuất benzothia(dia)zepin và (B) chất hóa dẻo cụ thể, thành phần (A) được phân cách khỏi thành phần (B), hoặc theo cách khác, trong trường hợp thành phần (A) không được phân cách khỏi thành phần (B), lượng của thành phần (B) được kiểm soát là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn, hoặc chế phẩm rắn được bố trí ở dạng chứa ít nhất một lõi và ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi, thành phần (A) được trộn vào lõi, thành phần (B) được trộn vào lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, và lượng của thành phần (B) trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang được kiểm soát là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp làm ổn định thành phần (A) trong chế phẩm rắn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến việc làm ổn định chế phẩm rắn chứa dẫn xuất benzothia(dia)zepin hoặc muối được dụng, solvat, hoặc solvat của muối này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết rằng một số dẫn xuất benzothia(dia)zepin có chức năng là các chất ức chế của IBAT (chất vận chuyển axit túi mật-Ileal Bile Acid Transporter) (Tài liệu sáng chế 1). Các chất ức chế của IBAT là hữu ích trong điều trị các tình trạng rối loạn lipid huyết và các rối loạn như là tăng lipid huyết, tăng triglycerit huyết, tăng betalipoprotein huyết (LDL cao), tăng prebetalipoprotein huyết (VLDL cao), tăng hạt nhũ trắng huyết, giảm lipoprotein huyết, tăng cholesterol huyết, tăng lipoprotein huyết và giảm alphalipoprotein huyết (HDL thấp).

Ngoài ra, các dẫn xuất benzothia(dia)zepin đã nêu cũng hữu ích trong điều trị táo bón cơ năng và hội chứng ruột kích thích khuynh hướng táo bón (C-IBS) (Tài liệu sáng chế 2 và Tài liệu sáng chế 3).

Tài liệu liên quan trong lĩnh vực kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 3665055

Tài liệu sáng chế 2: Bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 4870552

Tài liệu sáng chế 3: Bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 5421326

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Các dẫn xuất benzothia(dia)zepin đã nêu hoặc các muối được dụng, các solvat, hoặc các solvat của các muối này (dưới đây, trong một số trường hợp được gọi đơn giản là “dẫn xuất benzothia(dia)zepin”) là các hợp chất ổn định per se. Chẳng hạn, chúng ổn định theo thời gian ngay cả trong môi trường có nhiệt độ cao và/hoặc độ ẩm cao.

Tuy nhiên, đã phát hiện ra rằng có vấn đề là trong trường hợp phối trộn dẫn xuất benzothia(dia)zepin đã nêu trong chế phẩm rắn, dẫn

xuất benzothia(dia)zepin có thể trở nên không ổn định và bị phân hủy theo thời gian. Đặc biệt, các chất liên quan có nguồn gốc từ sự phân hủy của dẫn xuất benzothia(dia)zepin đã nêu trong chế phẩm rắn có thể sinh ra trong môi trường hờ.

Sáng chế nhằm mục đích làm ổn định các dẫn xuất benzothia(dia)zepin trong các chế phẩm rắn chứa các dẫn xuất này, và đề xuất chế phẩm rắn chứa dẫn xuất được làm ổn định đã nêu.

Cách thức giải quyết vấn đề

Mục đích của sáng chế có thể đạt được, trong chế phẩm rắn chứa (A) dẫn xuất benzothia(dia)zepin và (B) chất hóa dẻo được định rõ, bằng cách

phân cách thành phần (A) được nêu ở trên khỏi thành phần (B) được nêu ở trên;

hoặc theo cách khác

trong trường hợp thành phần (A) được nêu ở trên không được phân cách khỏi thành phần (B) được nêu ở trên,

kiểm soát lượng của thành phần (B) được nêu ở trên là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn,

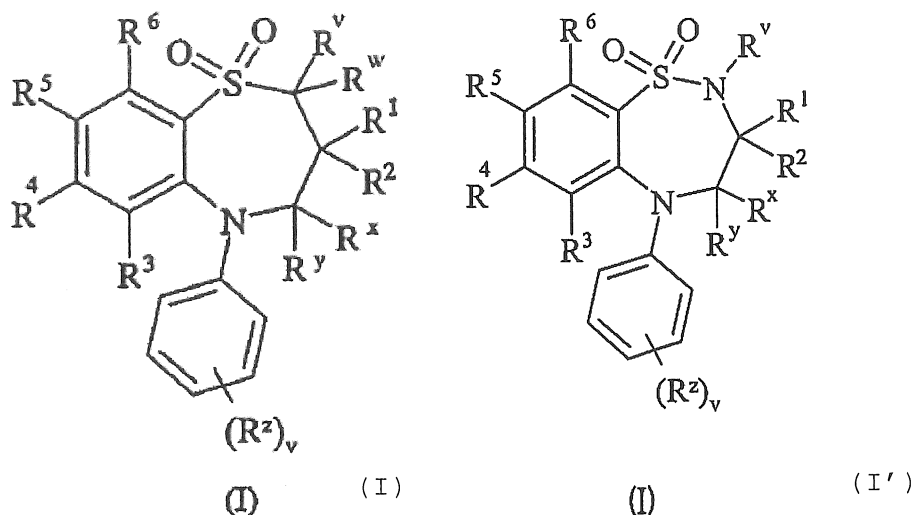
hoặc

tạo chế phẩm rắn có dạng gồm ít nhất một lõi và ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi, trộn thành phần (A) được nêu ở trên vào lõi, trộn thành phần (B) được nêu ở trên vào lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, và kiểm soát lượng của thành phần (B) được nêu ở trên trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “trọng lượng” có cùng ý nghĩa như thuật ngữ “khối lượng”. Do đó, “% theo trọng lượng” và “(các) phần theo trọng lượng” lần lượt có cùng ý nghĩa như “% theo khối lượng” và “(các) phần theo khối lượng”.

Khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề cập tới chế phẩm rắn khác biệt bởi chứa:

(A) hợp chất có công thức (I) hoặc (I’):



trong đó:

R^v và R^w được lựa chọn độc lập từ hydro hoặc C₁₋₆ alkyl;

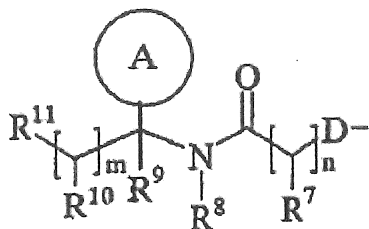
R¹ và R² được lựa chọn độc lập từ C₁₋₆ alkyl;

R^x và R^y được lựa chọn độc lập từ hydro hoặc C₁₋₆ alkyl, hoặc một trong số R^x và R^y là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl và nhóm còn lại là hydroxy hoặc C₁₋₆ alkoxy;

R^z được lựa chọn từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkanoyl, C₁₋₆ alkanoyloxy, N-(C₁₋₆ alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆ alkyl)₂ amino, C₁₋₆ alkanoylamino, N-(C₁₋₆ alkyl) carbamoyl, N,N-(C₁₋₆ alkyl)₂ carbamoyl, C₁₋₆ alkyl S(O)_a trong đó là 0 đến 2, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ alkoxycarbonylamino, ureido, N'-(C₁₋₆ alkyl)ureido, N-(C₁₋₆ alkyl)ureido, N',N'-(C₁₋₆ alkyl)₂ ureido, N'-(C₁₋₆ alkyl)-N-(C₁₋₆ alkyl)ureido, N',N'-(C₁₋₆ alkyl)₂-N-(C₁₋₆ alkyl)ureido, N-(C₁₋₆ alkyl) sulphamoyl và N,N-(C₁₋₆ alkyl)₂ sulphamoyl;

v là 0 đến 5;

một trong số R⁴ và R⁵ là nhóm có công thức (IA):



(IA)

;

R^3 và R^6 , và nhóm còn lại trong số R^4 và R^5 được lựa chọn độc lập từ hydro, halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N-(C_{1-4} alkyl)amino, N,N-(C_{1-4} alkyl) $_2$ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-4} alkyl S(O) $_a$ trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxyacarbonyl, N-(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl và N,N-(C_{1-4} alkyl) $_2$ sulphamoyl; trong đó R^3 và R^6 và nhóm còn lại trong số R^4 và R^5 có thể tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{16} ;

D là -O-, -N(R^a)-, -S(O) $_b$ - hoặc -CH(R^a)-; trong đó R^a là hydro hoặc C_{1-6} alkyl và b là 0 đến 2;

Vòng A là aryl hoặc heteroaryl; trong đó Vòng A tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{17} ;

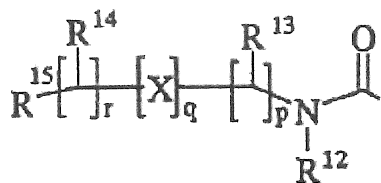
R^7 là hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl hoặc heteroxyclyl; trong đó R^7 tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{18} ;

R^8 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^9 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{10} là hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl hoặc heteroxyclyl; trong đó R^{10} tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{19} ;

R^{11} là carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, -P(O)(OR c)(OR d), -P(O)(OH)(OR c), -P(O)(OH)(R d) hoặc -P(O)(OR c)(R d) trong đó R^c và R^d được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; hoặc R^{11} là nhóm có công thức (IB):



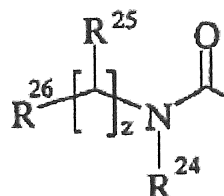
(IB)

trong đó:

X là $-\text{N}(\text{R}^q)-$, $-\text{N}(\text{R}^q)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_a-$; trong đó a là 0 đến 2 và R^q là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{12} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{13} và R^{14} được lựa chọn độc lập từ hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl, heteroxyclyl hoặc R^{23} ; trong đó C_{1-4} alkyl, carboxyclyl hoặc heteroxyclyl có thể độc lập tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{20} ;



(IC)

, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^e)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{R}^e)$ hoặc $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)(\text{R}^f)$ trong đó R^e và R^f được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} nhóm có công thức (IC):

trong đó:

R^{24} được lựa chọn từ hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{25} được lựa chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl, heteroxyclyl hoặc R^{27} ; trong đó C_{1-4} alkyl, carboxyclyl hoặc heteroxyclyl có thể độc lập tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{28} ;

R^{26} được lựa chọn từ carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^g)(\text{OR}^h)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^g)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{R}^g)$ hoặc $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^g)(\text{R}^h)$ trong đó R^g và R^h được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl;

p là 1 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{13} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

q là 0 đến 1;

r là 0 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{14} có thể là giống nhau hoặc

khác nhau;

m là 0 đến 2; trong đó ý nghĩa của R^{10} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

n là 1 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^7 có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

z là 0 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{25} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{16} , R^{17} và R^{18} được lựa chọn độc lập từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N-(C_{1-4} alkyl) amino, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ carbamoyl, C_{1-4} alkyl S(O)_a trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxyacarbonyl, N-(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl và N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ sulphamoyl; trong đó R^{16} , R^{17} và R^{18} có thể độc lập tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{21} ;

R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} và R^{28} được lựa chọn độc lập từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N-(C_{1-4} alkyl)amino, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ carbamoyl, C_{1-4} alkyl S(O)_a trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxyacarbonyl, N-(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ sulphamoyl, carboxycyl, heteroxycyl, sulpho, sulphino, amidino, phosphono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ hoặc $-P(O)(OR^a)(R^b)$, trong đó R^a và R^b được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; trong đó R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} và R^{28} có thể độc lập tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{22} ;

R^{21} và R^{22} được lựa chọn độc lập từ halo, hydroxy, xyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, triflometyl, triflometoxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, vinyl, allyl, ethynyl, metoxycarbonyl, formyl, axetyl, formamido, axetylamino, axetoxyl, metylamino, dimetylamino,

N-methylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, methylthio, methylsulphinyl, mesyl, N-methylsulphamoyl và N,N-dimethylsulphamoyl,

hoặc muối được dung, solvat, hoặc solvat của muối này; và

(B) ít nhất một loại được lựa chọn từ nhóm gồm polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, glyxeryl triaxetat, trietyl axetylxitrat, dibutyl sebacat, dietyl phthalat, dầu thầu dầu, copolyme của propylen oxit và etylen oxit, triaxetin, trietyl xitrat, và hỗn hợp của chúng,

trong đó:

thành phần (A) được nêu ở trên được phân cách khỏi thành phần (B) được nêu ở trên, hoặc theo cách khác

trong trường hợp thành phần (A) được nêu ở trên không được phân cách khỏi thành phần (B) được nêu ở trên,

lượng của thành phần (B) được nêu ở trên là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn,

hoặc

chế phẩm rắn gồm

ít nhất một lõi, và

ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi được nêu ở trên,

mà

lõi chứa thành phần (A) được nêu ở trên,

lớp phủ hoặc lớp vỏ nang chứa thành phần (B) được nêu ở trên, và

lượng của thành phần (B) được nêu ở trên trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Khía cạnh thứ nhất ưu tiên là chế phẩm rắn gồm:

ít nhất một lõi, và

ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi,

mà

lõi chứa thành phần (A) được nêu ở trên,

lớp phủ hoặc lớp vỏ nang chứa thành phần (B) được nêu ở trên, và ít nhất một lớp phân cách được bố trí ở giữa lõi và lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, hoặc theo cách khác

trong trường hợp lõi tiếp xúc với lớp phủ hoặc lớp vỏ nang,

lượng của thành phần (B) được nêu ở trên trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn,

hoặc

lượng của thành phần (B) được nêu ở trên trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Trong trường hợp lõi tiếp xúc với lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, lượng của thành phần (B) được nêu ở trên trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,1 đến ít hơn 40% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Lớp phủ hoặc lớp vỏ nang có thể có mặt với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 20% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.

Lớp phủ hoặc lớp vỏ nang ưu tiên là còn chứa ít nhất một loại được lựa chọn từ nhóm gồm polyme tan trong nước không phải là polyetylen glycol, chất nhuộm màu, chất bôi trơn, và sáp.

Polyme tan trong nước ưu tiên là hydroxypropyl metylxenluloza.

Chất nhuộm màu ưu tiên là được lựa chọn từ nhóm gồm titan oxit, sắt oxit, kẽm oxit, chất màu hắc ín, và chất màu đỏ tía.

Chất bôi trơn ưu tiên là talc.

Sáp ưu tiên là sáp carnauba.

Lõi ưu tiên là chứa ít nhất một chất phụ gia được lựa chọn từ nhóm gồm chất độn, chất gây rã, chất kết dính, chất bôi trơn, và chất hóa lỏng.

Chế phẩm rắn theo sáng chế ưu tiên là viên được phủ màng hoặc viên nang.

Lượng của thành phần (B) được nêu ở trên có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của

thành phần (A) được nêu ở trên.

Thành phần (A) được nêu ở trên ưu tiên là được lựa chọn từ nhóm gồm:

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxy-2-(R)-hydroxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin; và

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(carboxymethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin.

Thành phần (A) được nêu ở trên ưu tiên hơn là 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(carboxymethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin, tức là, Elobixibat.

Lượng của thành phần (A) được nêu ở trên có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.

Lượng của thành phần (A) được nêu ở trên có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 20 mg.

Polyetylen glycol được nêu ở trên có trọng lượng phân tử trung bình ưu tiên là nằm trong khoảng từ 200 đến 20000.

Chế phẩm rắn theo sáng chế ưu tiên là dưới dạng viên có đường kính nằm trong khoảng từ 5 đến 11 mm.

Chế phẩm rắn theo sáng chế ưu tiên là intended để điều trị hoặc phòng ngừa táo bón trong động vật máu nóng bao gồm người. Được nêu ở trên táo bón có thể là táo bón cơ năng hoặc hội chứng ruột kích thích tiền khuynh hướng táo bón.

Khía cạnh thứ hai của sáng chế đề cập tới phương pháp làm ổn định thành phần (A) dưới đây trong chế phẩm rắn chứa:

(A) hợp chất có công thức (I) hoặc (I') ở trên, hoặc muối được dung, solvat, hoặc solvat của muối này; và

(B) ít nhất một loại được lựa chọn từ nhóm gồm polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, glyxeryl triaxetat, trietyl axetylxitrat, dibutyl sebacat, dietyl phthalat, dầu thầu dầu, copolyme của propylen oxit và etylen oxit, triaxetin, trietyl xitrat, và hỗn hợp của chúng,

phương pháp này khác biệt bởi bao gồm:

phân cách thành phần (A) được nêu ở trên khỏi thành phần (B) được nêu ở trên; hoặc theo cách khác

trong trường hợp thành phần (A) được nêu ở trên không được phân cách khỏi thành phần (B) được nêu ở trên,

kiểm soát lượng của thành phần (B) được nêu ở trên là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn,

hoặc

tạo chế phẩm rắn có dạng gồm ít nhất một lõi và ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi,

trộn thành phần (A) được nêu ở trên vào lõi,

trộn thành phần (B) được nêu ở trên vào lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, và

kiểm soát lượng của thành phần (B) được nêu ở trên trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, dẫn xuất benzothia(dia)zepin trong chế phẩm rắn

chứa dẫn xuất này có thể được làm ổn định, và có thể tạo ra chế phẩm rắn chứa dẫn xuất được làm ổn định này.

Các dẫn xuất benzothia(dia)zepin trong các chế phẩm rắn theo sáng chế là ổn định theo thời gian ngay cả trong môi trường ở nhiệt độ cao và/hoặc trong độ ẩm cao. Do đó, ngay cả nếu các chế phẩm rắn theo sáng chế được để nguyên trong môi trường ở nhiệt độ cao và/hoặc trong độ ẩm cao, sự sinh ra (các) chất liên quan thu được do sự phân hủy các dẫn xuất benzothia(dia)zepin đã nêu có thể được ngăn chặn hoặc giảm đi. Đặc biệt, các chế phẩm rắn của sáng chế là ổn định ở môi trường hở.

Do đó, các chế phẩm rắn của sáng chế có thể được lưu trữ trong thời gian dài, và các hiệu quả được lý của các dẫn xuất benzothia(dia)zepin có chứa trong các chế phẩm rắn có thể được duy trì. Ngoài ra, trong các chế phẩm rắn theo sáng chế, sự chuyển màu của các chế phẩm được nêu ở trên gây ra bởi (các) chất liên quan có nguồn gốc từ sự phân hủy các dẫn xuất benzothia(dia)zepin đã nêu có thể được ngăn chặn hoặc giảm đi. Đặc biệt, các chế phẩm rắn của sáng chế có thể ổn định ngay cả trong môi trường ở nhiệt độ cao và/hoặc trong độ ẩm cao trong mùa hè.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Kết quả của các nghiên cứu sâu rộng về nguyên nhân không ổn định của các dẫn xuất benzothia(dia)zepin được nêu ở trên (đặc biệt là, sự sản sinh (các) chất liên quan của nó) trong các chế phẩm rắn chứa các dẫn xuất này, là các tác giả của đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này đã xác định được nguyên nhân. Đó là, các dẫn xuất benzothia(dia)zepin được nêu ở trên tiếp xúc với lượng tương đối lớn (các) chất hóa dẻo cụ thể trong các chế phẩm rắn chứa các dẫn xuất này, do đó gây ra sự không ổn định của các dẫn xuất.

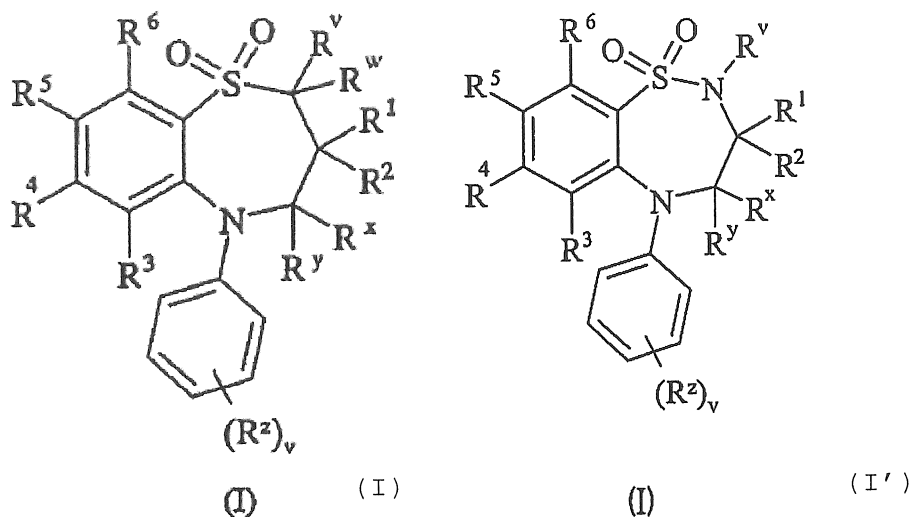
Trong sáng chế, trong chế phẩm rắn chứa dẫn xuất benzothia(dia)zepin đã nêu và chất hóa dẻo cụ thể được nêu ở trên, việc phân cách hai thành phần được nêu ở trên; hoặc theo cách khác, trong trường hợp một thành phần được nêu ở trên không được phân cách khỏi thành phần còn lại, thì kiểm soát lượng của chất hóa dẻo được nêu ở trên là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của

chế phẩm rắn; hoặc tạo chế phẩm rắn có dạng gồm ít nhất một lõi và ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi, trộn thành phần (A) được nêu ở trên vào lõi, trộn thành phần (B) được nêu ở trên vào lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, và kiểm soát lượng của thành phần (B) được nêu ở trên trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang được thực hiện. Nhờ đó, có thể ngăn chặn hoặc giảm sự sinh ra (các) chất liên quan có nguồn gốc do sự không ổn định của dẫn xuất benzothia(dia)zepin đã nêu.

Dưới đây, các phương án để thực hiện sáng chế được mô tả chi tiết.

Khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề cập tới chế phẩm rắn chứa dẫn xuất benzothia(dia)zepin và chất hóa dẻo cụ thể, trong đó dẫn xuất benzothia(dia)zepin được phân cách khỏi chất hóa dẻo; hoặc theo cách khác, trong trường hợp dẫn xuất benzothia(dia)zepin đã nêu không được phân cách khỏi chất hóa dẻo, lượng của chất hóa dẻo được nêu ở trên là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn; hoặc chế phẩm rắn được bố trí có ít nhất một lõi và ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi, mà lõi chứa thành phần (A) được nêu ở trên, lớp phủ hoặc lớp vỏ nang chứa thành phần (B) được nêu ở trên, và lượng của thành phần (B) được nêu ở trên trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Các dẫn xuất benzothia(dia)zepin sử dụng được trong sáng chế ưu tiên là (A) các hợp chất có công thức (I) hoặc (I') dưới đây:



trong đó:

R^v và R^w được lựa chọn độc lập từ hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

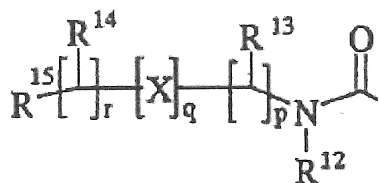
R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl;

R^x và R^y được lựa chọn độc lập từ hydro hoặc C_{1-6} alkyl, hoặc một trong số R^x và R^y là hydro hoặc C_{1-6} alkyl và nhóm còn lại là hydroxy hoặc C_{1-6} alkoxy;

R^z được lựa chọn từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N-(C_{1-6} alkyl)amino, N,N-(C_{1-6} alkyl)₂ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N-(C_{1-6} alkyl) carbamoyl, N,N-(C_{1-6} alkyl)₂ carbamoyl, C_{1-6} alkyl S(O)_a trong đó a là 0 đến 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, ureido, N'-(C_{1-6} alkyl)ureido, N-(C_{1-6} alkyl)ureido, N',N'-(C_{1-6} alkyl)₂ ureido, N'-(C_{1-6} alkyl)-N-(C_{1-6} alkyl)ureido, N',N'-(C_{1-6} alkyl)₂-N-(C_{1-6} alkyl)ureido, N-(C_{1-6} alkyl) sulphamoyl và N,N-(C_{1-6} alkyl)₂ sulphamoyl;

v là 0 đến 5;

một trong số R^4 và R^5 là nhóm có công thức (IA):



(IB)

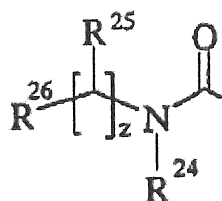
trong đó:

X là $-N(R^q)-$, $-N(R^q)C(O)-$, $-O-$, hoặc $-S(O)_a-$; trong đó a là 0 đến 2 và R^q là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{12} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{13} và R^{14} được lựa chọn độc lập từ hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl, heteroxyclyl và R^{23} ; trong đó C_{1-4} alkyl, carboxyclyl hoặc heteroxyclyl có thể độc lập tùy ý được thể bởi một hoặc nhiều phần tử thể được lựa chọn từ R^{20} ;

R^{15} là carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ hoặc $-P(O)(OR^e)(R^f)$ trong đó R^e và R^f được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; hoặc R^{15} là nhóm có công thức (IC):



(IC)

trong đó:

R^{24} được lựa chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl;

R^{25} được lựa chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl, heteroxyclyl và R^{27} ; trong đó C_{1-4} alkyl, carboxyclyl hoặc heteroxyclyl có thể độc lập tùy ý được thể bởi một hoặc nhiều phần tử thể được lựa chọn từ R^{28} ;

R^{26} được lựa chọn từ carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, $-P(O)(OR^g)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^g)$, $-P(O)(OH)(R^g)$ hoặc $-P(O)(OR^g)(R^h)$ trong đó R^g và R^h được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl;

p là 1 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{13} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

q là 0 đến 1;

r là 0 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{14} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

m là 0 đến 2; trong đó ý nghĩa của R^{10} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

n là 1 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^7 có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

z là 0 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{25} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{16} , R^{17} và R^{18} được lựa chọn độc lập từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N-(C_{1-4} alkyl) amino, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ carbamoyl, C_{1-4} alkyl S(O)_a trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N-(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl và N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ sulphamoyl; trong đó R^{16} , R^{17} và R^{18} có thể độc lập tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{21} ;

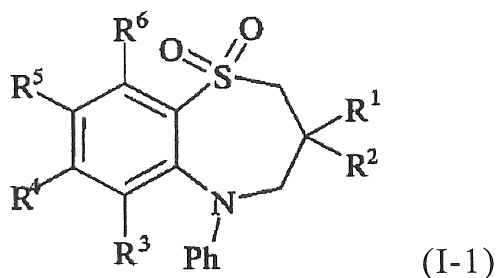
R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} và R^{28} được lựa chọn độc lập từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N-(C_{1-4} alkyl)amino, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ carbamoyl, C_{1-4} alkyl S(O)_a trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N-(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ sulphamoyl, carboxycyl, heteroxycyl, sulpho, sulphino, amidino, phosphono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ hoặc $-P(O)(OR^a)(R^b)$, trong đó R^a và R^b được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; trong đó R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} và R^{28} có thể độc lập tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{22} ;

R^{21} và R^{22} được lựa chọn độc lập từ halo, hydroxy, xyano,

carbamoyl, ureido, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, triflometyl, triflometoxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, vinyl, allyl, ethynyl, metoxycarbonyl, formyl, axetyl, formamido, axetylamino, axetoxo, metylamino, dimetylamino, N-metylcarbamoyl, N,N-dimetylcarbamoyl, metylthio, metylsulphinyl, mesyl, N-metylsulphamoyl và N,N-dimetylsulphamoyl,

hoặc muối được dụng, solvat, hoặc solvat của muối này; hoặc theo cách khác tiền được chất của hợp chất này (dưới đây, trong một số trường hợp được gọi đơn giản là “thành phần (A)”).

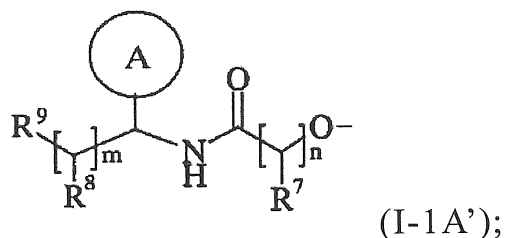
Hợp chất của công thức (I) đã nêu ưu tiên là hợp chất có công thức (I-1) dưới đây:



trong đó:

R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl;

một trong số R^4 và R^5 là nhóm có công thức dưới đây (I-1A'):



R^3 và R^6 , và nhóm còn lại trong số R^4 và R^5 được lựa chọn độc lập từ hydro, halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N-(C_{1-4} alkyl)amino, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N-(C_{1-4} alkyl)carbonyl, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ carbonyl, C_{1-4} alkyl S(O)_a trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N-(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl và N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ sulphamoyl; trong đó R^3 và R^6 và nhóm còn lại trong số R^4 và R^5 có thể tùy ý được thế trên

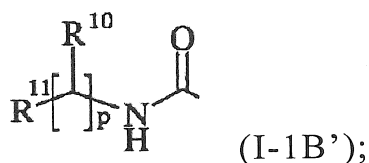
cacbon bởi một hoặc nhiều R^{12} ;

Vòng A là aryl hoặc heteroaryl; trong đó Vòng A tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{13} ;

R^7 là hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl hoặc heteroxyclyl; trong đó R^7 tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{14} ;

R^8 là hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl hoặc heteroxyclyl; trong đó R^8 tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{15} ;

R^9 là carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ hoặc $-P(O)(OR^c)(R^d)$ trong đó R^c và R^d được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; hoặc R^9 là nhóm có công thức (I-1B'):



trong đó:

R^{10} được lựa chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl hoặc heteroxyclyl; trong đó R^{10} có thể độc lập tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{16} ;

R^{11} được lựa chọn từ carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ và $-P(O)(OR^e)(R^f)$ trong đó R^e và R^f được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl;

p là 1 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{10} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

m là 0 đến 2; trong đó ý nghĩa của R^8 có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

n là 1 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^7 có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

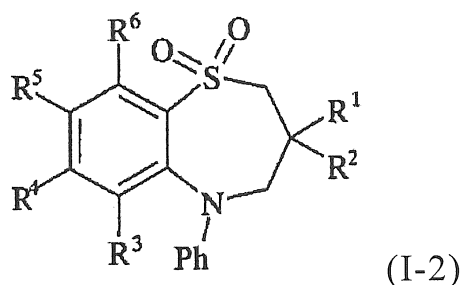
R^{12} , R^{13} và R^{14} được lựa chọn độc lập từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, $N-(C_{1-4}$ alkyl) amino, $N,N-(C_{1-4}$ alkyl)₂ amino, C_{1-4} alkanoylamino, $N-(C_{1-4}$ alkyl)carbamoyl, $N,N-(C_{1-4}$ alkyl)₂ carbamoyl, C_{1-4} alkyl $S(O)_a$

trong đó a là 0 đến 2, C₁₋₄ alkoxyacarbonyl, N-(C₁₋₄ alkyl)sulphamoyl và N,N-(C₁₋₄ alkyl)₂ sulphamoyl; trong đó R¹², R¹³ và R¹⁴ có thể độc lập tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R¹⁷;

R¹⁵ và R¹⁶ được lựa chọn độc lập từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkanoyl, C₁₋₄ alkanoyloxy, N-(C₁₋₄ alkyl)amino, N,N-(C₁₋₄ alkyl)₂ amino, C₁₋₄ alkanoylamino, N-(C₁₋₄ alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄ alkyl)₂ carbamoyl, C₁₋₄ alkyl S(O)_a trong đó a là 0 đến 2, C₁₋₄ alkoxyacarbonyl, N-(C₁₋₄ alkyl)sulphamoyl, N,N-(C₁₋₄ alkyl)₂ sulphamoyl, sulpho, sulphino, amidino, phosphono, -P(O)(OR^a)(OR^b), -P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) và -P(O)(OR^a)(R^b), trong đó R^a và R^b được lựa chọn độc lập từ C₁₋₆ alkyl; trong đó R¹⁵ và R¹⁶ có thể độc lập tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R¹⁸;

R¹⁷ và R¹⁸ được lựa chọn độc lập từ halo, hydroxy, xyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, triflometyl, triflometoxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, vinyl, allyl, ethynyl, metoxycarbonyl, formyl, axetyl, formamido, axetylamino, axetoxyl, metylamino, dimetylamino, N-metylcarbamoyl, N,N-dimetylcarbamoyl, metylthio, metylsulphinyl, mesyl, N-metylsulphamoyl và N,N-dimetylsulphamoyl.

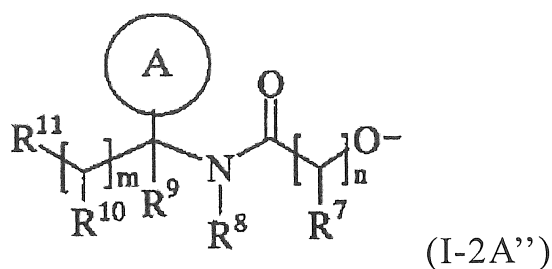
Hợp chất có công thức (I) đã nêu ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I-2) dưới đây:



trong đó

R¹ và R² được lựa chọn độc lập từ C₁₋₆ alkyl;

một trong số R⁴ và R⁵ là nhóm có công thức (I-2A'') dưới đây:



R^3 và R^6 , và nhóm còn lại trong số R^4 và R^5 được lựa chọn độc lập từ hydro, halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N-(C_{1-4} alkyl)amino, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ carbamoyl, C_{1-4} alkyl S(O)_a trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N-(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl và N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ sulphamoyl; trong đó R^3 và R^6 và nhóm còn lại trong số R^4 và R^5 có thể tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{16} ;

Vòng A là aryl hoặc heteroaryl; trong đó Vòng A tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{17} ;

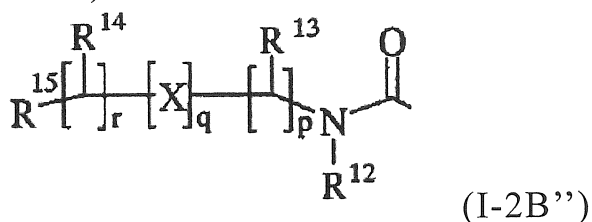
R^7 là hydro, C_{1-4} alkyl, carboxycyl hoặc heteroxycyl; trong đó R^7 tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{18} ;

R^8 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^9 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{10} là hydro, C_{1-4} alkyl, carboxycyl hoặc heteroxycyl; trong đó R^{10} tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{19} ;

R^{11} là carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^d) hoặc -P(O)(OR^c)(R^d) trong đó R^c và R^d được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; hoặc R^{11} là nhóm có công thức (I-2B''):



trong đó

X là -N(R^q)-, -N(R^q)C(O)-, -O-, hoặc -S(O)_a- trong đó a là 0 đến 2 và R^q là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{12} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{13} và R^{14} được lựa chọn độc lập từ hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl và heteroxyclyl; trong đó R^{13} và R^{14} tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn từ R^{20} ;

R^{15} là carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ và $-P(O)(OR^e)(R^f)$ trong đó R^e và R^f được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl;

p là 1 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{13} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

q là 0 đến 1;

r là 0 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{14} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

m là 0 đến 2; trong đó ý nghĩa của R^{10} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

n là 1 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^7 có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{16} , R^{17} và R^{18} được lựa chọn độc lập từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ amino, $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ amino, C_{1-4} alkanoylamino, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ carbamoyl, $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ carbamoyl, C_{1-4} alkyl $S(O)_a$ trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxyacarbonyl, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ sulphamoyl và $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ sulphamoyl; trong đó R^{16} , R^{17} và R^{18} có thể độc lập tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{21} ;

R^{19} và R^{20} được lựa chọn độc lập từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ amino, $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ amino, C_{1-4} alkanoylamino, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ carbamoyl, $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ carbamoyl, C_{1-4} alkyl $S(O)_a$ trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxyacarbonyl, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ sulphamoyl, $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ sulphamoyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, sulpho, sulphino, amidino, phosphono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ hoặc $-P(O)(OR^a)(R^b)$, trong đó R^a và R^b được lựa chọn

độc lập từ C_{1-6} alkyl; trong đó R^{19} và R^{20} có thể độc lập tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{22} ;

R^{21} và R^{22} được lựa chọn độc lập từ halo, hydroxy, xyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, triflometyl, triflometoxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, vinyl, allyl, ethynyl, metoxycacbonyl, formyl, axetyl, formamido, axetylamino, axetoxyl, metylamino, dimetylamino, N-metylcaramoyl, N,N-dimetylcaramoyl, metylthio, metylsulphinyl, mesyl, N-metylsulphamoyl và N,N-dimetylsulphamoyl.

Dưới đây, trong trường hợp đề cập đến hợp chất có công thức (I), thì cần hiểu rằng khía cạnh của nó cũng đề cập tới các hợp chất có công thức (I-1) và các hợp chất có công thức (I-2).

Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng hoạt tính đánh số khác nhau giữa các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất có công thức (I-1). Hệ thống đánh số được sử dụng dưới đây trong bản mô tả này đề cập tới các hợp chất có công thức (I). Tuy nhiên, cần hiểu rằng hệ thống đánh số như vậy cũng áp dụng các ý nghĩa tương ứng với các ý nghĩa của công thức (I-1).

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkyl” bao gồm cả các nhóm alkyl mạch thẳng và mạch nhánh, nhưng các viện dẫn đến các nhóm alkyl riêng biệt như là “propyl” là cụ thể chỉ cho kiểu mạch thẳng. Chẳng hạn, “ C_{1-6} alkyl” bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{1-3} alkyl, propyl, isopropyl và t-butyl. Tuy nhiên, các viện dẫn đến các nhóm alkyl riêng biệt như là ‘propyl’ là cụ thể chỉ cho cho kiểu mạch thẳng và các viện dẫn đến các nhóm alkyl mạch nhánh riêng biệt như là ‘isopropyl’ là cụ thể chỉ cho kiểu mạch nhánh. Quy ước tương tự áp dụng cho các gốc khác, chẳng hạn “phenyl C_{1-6} alkyl” có thể bao gồm phenyl C_{1-4} alkyl, benzyl, 1-phenyletyl và 2-phenyletyl. Thuật ngữ “halo” đề cập tới flo, clo, brom và iot.

Trong trường hợp mà các phần tử thế tùy ý được chọn từ “một hoặc nhiều” nhóm, cần hiểu rằng định nghĩa như vậy bao gồm tất cả các phần tử thế được chọn từ một trong số các nhóm được nêu cụ thể hoặc được chọn từ hai hoặc nhiều nhóm được nêu cụ thể.

“Heteroaryl” là vòng đơn vòng hoặc hai vòng chưa được bão hòa hoàn toàn chứa 3 đến 12 nguyên tử trong đó ít nhất một nguyên tử được lựa chọn từ nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy, và có thể, trừ phi được chỉ rõ theo cách khác, được liên kết cacbon và nitơ. “Heteroaryl” được ưu tiên đề cập tới vòng một vòng chưa được bão hòa hoàn toàn chứa 5 hoặc 6 nguyên tử hoặc vòng hai vòng chưa được bão hòa hoàn toàn chứa 9 hoặc 10 nguyên tử trong đó ít nhất một nguyên tử được lựa chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy, và có thể, trừ phi được chỉ rõ theo cách khác, được liên kết cacbon hoặc nitơ. Theo khía cạnh khác của sáng chế, “heteroaryl” đề cập tới vòng một vòng chưa được bão hòa hoàn toàn chứa 5 hoặc 6 nguyên tử hoặc vòng hai vòng chưa được bão hòa hoàn toàn chứa 8, 9 hoặc 10 nguyên tử trong đó ít nhất một nguyên tử được lựa chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy, và có thể, trừ phi được chỉ rõ theo cách khác, được liên kết cacbon hoặc nitơ. Các ví dụ và ý nghĩa thích hợp của thuật ngữ “heteroaryl” là thienyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, pyranlyl, indolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl và quinolyl. Thuật ngữ “heteroaryl” ưu tiên là đề cập tới thienyl hoặc indolyl.

“Aryl” là vòng cacbon một hoặc hai vòng chưa được bão hòa hoàn toàn chứa 3 đến 12 nguyên tử. “Aryl” ưu tiên là vòng một vòng chứa 5 hoặc 6 nguyên tử hoặc vòng hai vòng chứa 9 hoặc 10 nguyên tử. Ý nghĩa thích hợp đối với “aryl” bao gồm phenyl hoặc naphthyl. “Aryl” ưu tiên hơn là phenyl.

“Heteroxyclyl” là vòng một hoặc hai vòng được bão hòa, được bão hòa một phần hoặc chưa được bão hòa chứa 3 đến 12 nguyên tử trong đó ít nhất một nguyên tử được lựa chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy, và có thể, trừ phi được chỉ rõ theo cách khác, được liên kết cacbon hoặc nitơ, trong đó nhóm $-CH_2-$ có thể tùy ý được thay thế bằng $-C(O)-$, hoặc nguyên tử lưu huỳnh của vòng có thể tùy ý được oxi hóa để tạo ra S-oxit. Ưu tiên là “heteroxyclyl” là vòng một hoặc hai vòng được bão hòa, được bão hòa một phần hoặc chưa được bão hòa chứa 5 hoặc 6 nguyên tử trong đó ít nhất một nguyên tử được lựa chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy, và có thể, trừ phi được chỉ rõ theo cách khác, được liên

kết cacbon hoặc nitơ, trong đó nhóm $-\text{CH}_2-$ có thể tùy ý được thay thế bằng $-\text{C}(\text{O})-$ hoặc nguyên tử lưu huỳnh của vòng có thể tùy ý được oxi hóa để tạo ra (các) S-oxit. Các ví dụ và ý nghĩa thích hợp của thuật ngữ “heteroxyclyl” là thiazolidinyl, pyrrolidinyl, pyrolinyl, 2-pyrrolidinyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 2-benzoxazolinonyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, 2-oxo-1,3,4-(4-triazolinyl), 2-oxazolidinonyl, 5,6-dihydrouracilyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 2-azabicyclo[2.2.1]heptyl, 4-thiazolidonyl, morpholino, 2-oxotetrahydrofuranlyl, tetrahydrofuranlyl, 2,3-dihydrobenzofuranlyl, benzothienyl, tetrahydropyranlyl, piperidyl, 1-oxo-1,3-dihydroisoindolyl, piperazinyl, thiomorpholino, 1,1-dioxothiomorpholino, tetrahydropyranlyl, 1,3-dioxolanyl, homopiperazinyl, thienyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, pyranlyl, indolyl, pyridinyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl, 4-pyridonyl, quinolyl và 1-isoquinolonyl.

“Carboxyclyl” là vòng cacbon một hoặc hai vòng được bão hòa, được bão hòa một phần hoặc chưa được bão hòa chứa 3 đến 12 nguyên tử; trong đó nhóm $-\text{CH}_2-$ có thể tùy ý được thay thế bằng $-\text{C}(\text{O})-$. “Carboxyclyl” ưu tiên là vòng một vòng chứa 5 hoặc 6 nguyên tử hoặc vòng hai vòng chứa 9 hoặc 10 nguyên tử. Ý nghĩa thích hợp đối với “carboxyclyl” bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, 1-oxoxyclopentyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, phenyl, naphthyl, tetralinyl, indanyl hoặc 1-oxoindanyl. Đặc biệt, “carboxyclyl” là xyclopropyl, xyclobutyl, 1-oxoxyclopentyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, phenyl hoặc 1-oxoindanyl.

Một ví dụ về “ C_{1-6} alkanoyloxy” và “ C_{1-4} alkanoyloxy” là axetoxy. Các ví dụ về “ C_{1-6} alkoxycarbonyl” và “ C_{1-4} alkoxycarbonyl” bao gồm metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, và n- và t-butoxycarbonyl. Các ví dụ về “ C_{1-6} alkoxy” và “ C_{1-4} alkoxy” bao gồm metoxy, etoxy và propoxy. Các ví dụ về “ C_{1-6} alkanoylamino” và “ C_{1-4} alkanoylamino” bao gồm formamido, axetamido và propionylamino. Các ví dụ về “ C_{1-6} alkyl $\text{S}(\text{O})_a$ trong đó a là 0 đến 2” và “ C_{1-4} alkyl $\text{S}(\text{O})_a$ trong đó a là 0

đến 2” bao gồm metylthio, etylthio, metylsulphinyl, etylsulphinyl, mesyl và etylsulphonyl. Các ví dụ về “C₁₋₆ alkanoyl” và “C₁₋₄ alkanoyl” bao gồm C₁₋₃ alkanoyl, propionyl và axetyl. Các ví dụ về “N-(C₁₋₆ alkyl)amino” và “N-(C₁₋₄ alkyl)amino” bao gồm metylamino và etylamino. Các ví dụ về “N,N-(C₁₋₆ alkyl)₂ amino” và “N,N-(C₁₋₄ alkyl)₂ amino” bao gồm di-N-metylamino, di-(N-etyl)amino và N-etyl-N-metylamino. Các ví dụ về “C₂₋₆ alkenyl” và “C₂₋₄ alkenyl” là vinyl, allyl và 1-propenyl. Các ví dụ về “C₂₋₆ alkynyl” và “C₂₋₄ alkynyl” là ethynyl, 1-propynyl và 2-propynyl. Các ví dụ về “N-(C₁₋₆ alkyl)sulphamoyl” và “N-(C₁₋₄ alkyl)sulphamoyl” là N-(C₁₋₃ alkyl)sulphamoyl, N-(metyl)sulphamoyl và N-(etyl)sulphamoyl. Các ví dụ về “N-(C₁₋₆ alkyl)₂ sulphamoyl” và “N-(C₁₋₄ alkyl)₂ sulphamoyl” là N,N-(dimetyl)sulphamoyl và N-(metyl)-N-(etyl)sulphamoyl. Các ví dụ về “N-(C₁₋₆ alkyl)carbamoyl” và “N-(C₁₋₄ alkyl)carbamoyl” là metylaminocacbonyl và etylaminocacbonyl. Các ví dụ về “N,N-(C₁₋₆ alkyl)₂ carbamoyl” và “N,N-(C₁₋₄ alkyl)₂ carbamoyl” là dimetylaminocacbonyl và metyletylaminocacbonyl. Các ví dụ về “C₁₋₆ alkoxycacbonylamino” là etoxycacbonylamino và t-butoxycacbonylamino. Các ví dụ về “N’-(C₁₋₆ alkyl)ureido” là N’-metylureido và N’-etylureido. Các ví dụ về “N-(C₁₋₆ alkyl)ureido” là N-metylureido và N-etylureido. Các ví dụ về “N’,N’-(C₁₋₆ alkyl)₂ ureido” là N’,N’-dimetylureido và N’-metyl-N’-etylureido. Các ví dụ về “N’-(C₁₋₆ alkyl)-N-(C₁₋₆ alkyl)ureido” là N’-metyl-N-metylureido và N’-propyl-N-metylureido. Các ví dụ về “N’,N’-(C₁₋₆ alkyl)₂-N(C₁₋₆ alkyl)ureido” là N’,N’-dimetyl-N-metylureido và N’-metyl-N’-etyl-N-propylureido.

Muối được dùng thích hợp của hợp chất của sáng chế đã nêu là, chẳng hạn, muối cộng axit của hợp chất của sáng chế mà có tính bazơ phù hợp, như là muối cộng axit với, chẳng hạn, axit vô cơ hoặc hữu cơ, như là axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit sulphuric, axit phosphoric, axit trifloaxetic, axit xitric hoặc axit maleic. Ngoài ra, muối được dùng thích hợp của hợp chất của sáng chế mà có tính axit phù hợp là muối kim loại kiềm như là muối natri hoặc kali, muối kim loại kiềm

thỏ như là muối canxi hoặc magie, muối amoni hoặc muối với bazơ hữu cơ mà tạo cation chấp nhận được về mặt sinh lý, chẳng hạn, muối với metylamin, dimetylamin, trimetylamin, piperidin, morpholin hoặc tris-(2-hydroxyetyl)amin.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được cho dùng dưới dạng tiền dược chất mà bị phân hủy trong cơ thể người hoặc động vật để tạo ra hợp chất có công thức (I). Các ví dụ về các tiền dược chất bao gồm các este thủy phân được *in vivo* và các amit thủy phân được *in vivo* của hợp chất có công thức (I).

Este thủy phân được *in vivo* của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm carboxy hoặc hydroxy là, chẳng hạn, este được dùng mà được thủy phân trong cơ thể người hoặc động vật để tạo ra axit hoặc rượu gốc. Các este được dùng thích hợp đối với carboxy bao gồm các este C₁₋₆ alkoxymetyl như là metoxymetyl, các este C₁₋₆ alkanoyloxymetyl như là pivaloyloxymetyl, các este phthalidyl, các este C₃₋₈ xycloalkoxycacbonxyloxy C₁₋₆ alkyl như là 1-xyclohexylcacbonxyloxyetyl; các este 1,3-dioxolen-2-onylmetyl như là 5-metyl-1,3-dioxolen-2-onylmetyl; và các este C₁₋₆ alkoxycacbonxyloxyetyl như là 1-metoxycacbonxyloxyetyl, và có thể được tạo ra ở bất kỳ nhóm carboxy trong các hợp chất của sáng chế.

Este thủy phân được *in vivo* của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm hydroxy bao gồm các este vô cơ như là các este phosphat và các ete alpha-axyloxyalkyl và các hợp chất liên quan là kết quả của sự thủy phân *in vivo* của este bị phân hủy để tạo ra nhóm hydroxy gốc. Các ví dụ về các ete alpha-axyloxyalkyl bao gồm axetoxymetoxyl và 2,2-dimetylpropionyloxy-metoxyl. Sự lựa chọn các nhóm tạo ra este thủy phân được *in vivo* đối với hydroxy bao gồm alkanoyl, benzoyl, phenylaxetyl và benzoyl và phenylaxetyl được thế, alkoxycacbonyl (để tạo ra các este alkyl cacbonat), dialkylcarbamoyl và N-(dialkylaminoetyl)-N-alkylcarbamoyl (để tạo ra các carbamat), dialkylaminoaxetyl và carboxyaxetyl. Các ví dụ về các phần tử thế trên benzoyl bao gồm morpholino và piperazino được liên kết từ nguyên tử nitơ của vòng qua nhóm metylen vào vị trí 3- hoặc 4- của vòng benzoyl.

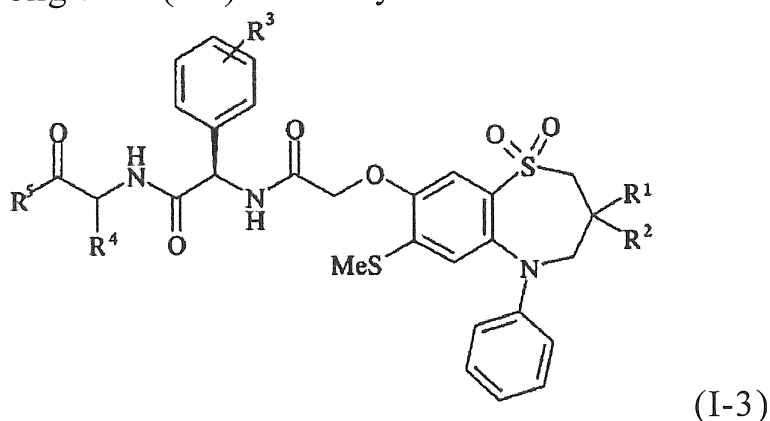
Ý nghĩa thích hợp đối với amit thủy phân được *in vivo* của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm carboxy là, chẳng hạn, amit N-C₁₋₆ alkyl hoặc N,N-di-C₁₋₆ alkyl như là amit N-metyl, N-etyl, N-propyl, N,N-dimetyl, N-etyl-N-metyl hoặc N,N-dietyl.

Các hợp chất đã nêu có các hoạt tính ức chế IBAT. Một số hợp chất có công thức (I) có thể có các tâm bất đối xứng và/hoặc các tâm đồng phân hình học (các chất đồng phân E và Z), và cần hiểu rằng sáng chế bao hàm tất cả các chất đồng phân quang học, các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân hình học như vậy mà có các hoạt tính ức chế IBAT.

Thành phần (A) đã nêu trong sáng chế đề cập tới bất kỳ và tất cả các dạng hỗn biến của các hợp chất có công thức (I) mà có các hoạt tính ức chế IBAT.

Cũng cần hiểu rằng các hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng được solvat hóa cũng như dạng chưa được solvat hóa như là dạng hydrat. Cần hiểu rằng thành phần (A) đã nêu trong sáng chế bao hàm tất cả các dạng được solvat hóa như vậy mà có các hoạt tính ức chế IBAT.

Các hợp chất được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) có công thức (I-3) dưới đây:



trong đó:

R¹ và R² được lựa chọn độc lập từ C₁₋₄ alkyl;

R³ là hydro, hydroxy hoặc halo;

R⁴ là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl mà có thể được thế bởi hydroxy, metoxy và metyl S(O)_a trong đó a là 0 đến 2;

R⁵ là hydroxy hoặc HOC(O)CH(R⁶)NH-;

R^6 được lựa chọn từ hydro và C_{1-3} alkyl mà có thể được thế bởi hydroxy, metoxy và metyl $S(O)_a$ trong đó a là 0 đến 2; với điều kiện là trong trường hợp mà cả R^1 và R^2 là butyl, R^5 là hydroxy, và R^4 là metylthiometyl, metylsulfinylmetyl, 2-metylthioetyl, hydroxymetyl, hoặc metoxymetyl, R^3 không phải là hydro; và với điều kiện là trong trường hợp mà cả R^1 và R^2 là butyl, R^5 là $HOC(O)CH(R^6)NH-$, và R^6 là hydroxymetyl, và R^4 là hydroxymetyl, R^3 không phải là hydro.

Cụ thể, đối với hợp chất có công thức (I), 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-metylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(carboxymetyl)carbamoyl]metyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiadiazepin, tức là Elobixibat, là được ưu tiên.

Mặt khác, đối với hợp chất có công thức (I'), cụ thể là, 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-metylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulphoetyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin; 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-metylthio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxy-2-(R)-hydroxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin; 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-metylthio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxy-2-metylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin; hoặc 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-metylthio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin là được ưu tiên.

Hợp chất có công thức (I) hoặc (I'), hoặc muối được dụng, solvat, solvat của muối này hoặc tiền được chất của chúng có thể được sản xuất theo phương pháp được mô tả, chẳng hạn, trong Bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 3665005 (nội dung của nó được kết hợp trong bản mô tả của đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này bằng cách viện dẫn).

Thành phần (A) được nêu ở trên có các hoạt tính ức chế IBAT. Các đặc tính này có thể được đánh giá, chẳng hạn, sử dụng thử nghiệm phân tích *in vitro* để nghiên cứu hiệu quả đối với hấp thụ axit mật trong các tế bào chuyển nhiễm IBAT (Smith L., Price-Jones M. J., Hugnes K. T., và Jones N. R. A.; J Biomolecular Screening, 3, 227-230) hoặc *in vivo* bằng cách nghiên cứu hiệu quả đối với sự hấp thụ axit mật được đánh dấu phóng xạ ở chuột nhắt/chuột (Lewis M. C., Brieady L. E. và Root C., J., J Lip Res 1995, 36, 1098-1105).

Thành phần được nêu ở trên có thể được sử dụng trong điều trị các tình trạng rối loạn lipid huyết và các rối loạn như là tăng lipid huyết, tăng triglycerit huyết, tăng betalipoprotein huyết (LDL cao), tăng prebetalipoprotein huyết (VLDL cao), tăng hạt nhũ trấp huyết, giảm lipoprotein huyết, tăng cholesterol huyết, tăng lipoprotein huyết và giảm alphalipoprotein huyết (HDL thấp) trong động vật máu nóng, như là người.

Ngoài ra, thành phần (A) được nêu ở trên có thể được sử dụng trong điều trị các tình trạng lâm sàng khác nhau như là chứng xơ vữa động mạch, chứng xơ cứng động mạch, loạn nhịp, các tình trạng tăng huyết khối, loạn chức năng mạch, loạn chức năng nội mô, suy tim, các bệnh tim mạch vành, các bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, các bệnh mạch ngoại vi, viêm các mô tim mạch như là tim, các van, hệ mạch, các động mạch và các tĩnh mạch, phình, hẹp, tái phát hẹp, mảng bám trong mạch, các vết mỡ trong mạch, bạch cầu, các bạch cầu đơn nhân to và/hoặc thâm nhiễm đại thực bào, dày nội mạc, mỏng trung mạc, truyền nhiễm và vết thương phẫu thuật và nghẽn mạch, đột quy và các cơn thiếu máu cục bộ tạm thời ở động vật máu nóng, như là người.

Có bằng chứng chỉ ra rằng chất ức chế IBAT có thể có tiềm năng hữu ích trong điều trị và/hoặc phòng ngừa sỏi mật hoặc bệnh sỏi mật. Thành phần (A) được nêu ở trên có thể được sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa sỏi mật hoặc bệnh sỏi mật ở động vật máu nóng, như là người.

Trong sáng chế, thành phần (A) được nêu ở trên cũng có thể được sử dụng trong điều trị các rối loạn dạ dày-ruột. Đặc biệt, thành phần (A)

có thể được sử dụng trong điều trị táo bón mãn tính, táo bón cơ năng và hội chứng ruột kích thích, và đặc biệt, hội chứng ruột kích thích khuynh hướng táo bón (C-IBS).

Trong bản mô tả đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này, trong trường hợp sử dụng thuật ngữ “táo bón cơ năng” và “C-IBS”, cần hiểu rằng chúng được định nghĩa theo tài liệu “Rome 2 Criteria” (Gut 45 (Suppl 2): 43, 1999, II43-II47).

Lượng của thành phần (A) được nêu ở trên có chứa trong chế phẩm rắn của sáng chế không giới hạn cụ thể, và có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50% theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 40% theo trọng lượng, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30% theo trọng lượng, thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 20% theo trọng lượng, thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% theo trọng lượng, và đặc biệt, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 5% theo trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.

Lượng của thành phần (A) được nêu ở trên có chứa trong chế phẩm rắn của sáng chế không giới hạn cụ thể, và có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 75 mg, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50 mg, thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 30 mg, và đặc biệt, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1 đến 20 mg.

Chất hóa dẻo đã nêu có thể sử dụng trong sáng chế là (B) ít nhất một loại được lựa chọn từ nhóm gồm polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, glyxeryl triaxetat, trietyl axetylxitrat, dibutyl sebacat, dietyl phthalat, dầu thầu dầu, copolyme của propylen oxit và etylen oxit, triaxetin, trietyl xitrat, và hỗn hợp của chúng (dưới đây, đơn giản được gọi là “thành phần (B)” trong một số trường hợp).

Trọng lượng phân tử trung bình của polyetylen glycol là thành phần (B) ưu tiên là nằm trong khoảng từ 200 đến 20000, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 300 đến 10000, và thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 400 đến 6000. Trọng lượng phân tử trung bình được sử dụng ở đây có thể là trọng lượng phân tử trung bình theo số.

Phương thức phân cách cụ thể trong trường hợp phân cách thành phần (A) khỏi thành phần (B) không giới hạn cụ thể, và bất kỳ tùy chọn nào cũng có thể được sử dụng miễn là sự tiếp xúc trực tiếp giữa thành phần (A) và thành phần (B) được ức chế. Chẳng hạn, ít nhất một lớp phân cách có thể được bố trí giữa thành phần (A) và thành phần (B).

Vật liệu của lớp phân cách đã nêu không giới hạn cụ thể, miễn là vật liệu này không bao gồm thành phần (B). Chẳng hạn, vật liệu của lớp phân cách có thể là polyme tan trong nước của dẫn xuất xenluloza như là hydroxypropylmetylxenluloza (hypromelloza) hoặc hydroxypropylxenluloza, dẫn xuất vinyl hòa tan trong nước (như là rượu polyvinyl), hoặc polyme tan trong nước như là tinh bột. Ngoài ra, để làm vật liệu của lớp phân cách đã nêu, chất bôi trơn như là canxi stearat, glyxerol monostearat, glyxeryl palmitostearat, magie stearat, natri stearyl fumarat, este axit béo sucroza, kẽm stearat, axit stearic, hoặc talc có thể cũng được sử dụng. Ngoài ra, tác nhân phủ như là titan oxit có thể cũng được sử dụng. Để đạt được việc phân cách được đảm bảo, ưu tiên là polyme tan trong nước được sử dụng, và việc sử dụng hypromelloza là ưu tiên hơn.

Trọng lượng của lớp phân cách đã nêu không giới hạn cụ thể. Lượng của lớp phân cách ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% theo trọng lượng, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15% theo trọng lượng, và thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10% theo trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.

Độ dày của lớp phân cách đã nêu không giới hạn cụ thể, và ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5 mm, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3 mm, và thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 mm.

Trong trường hợp phân cách thành phần (A) khỏi thành phần (B), lượng của thành phần (B) có chứa trong chế phẩm rắn của sáng chế không bị giới hạn.

Mặt khác, trong trường hợp thành phần (A) không được phân cách khỏi thành phần (B), tức là, trong trường hợp thành phần (A) tiếp xúc với thành phần (B), trong một phương án, lượng của thành phần (B)

trong chế phẩm rắn của sáng chế là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn. Lượng của thành phần (B) trong chế phẩm rắn của sáng chế ưu tiên là 0,8% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên hơn là 0,6% theo trọng lượng hoặc ít hơn, thậm chí ưu tiên hơn là 0,4% theo trọng lượng hoặc ít hơn, và đặc biệt, ưu tiên là 0,3% theo trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.

Trong trường hợp thành phần (A) không được phân cách khỏi thành phần (B), tức là, trong trường hợp thành phần (A) tiếp xúc với thành phần (B), trong phương án khác, chế phẩm rắn của sáng chế gồm ít nhất một lõi, và ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi, mà lõi chứa thành phần (A), lớp phủ hoặc lớp vỏ nang chứa thành phần (B), trong đó lượng của thành phần (B) trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang. Lượng của thành phần (B) trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang ưu tiên là 40% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến ít hơn 40% theo trọng lượng, thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 35% theo trọng lượng, và thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 10% theo trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang. Đã nêu “lớp” là lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, và không phải là lớp phân cách.

Trong trường hợp thành phần (A) được phân cách khỏi thành phần (B), lượng của thành phần (B) có chứa trong chế phẩm rắn của sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 40% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của thành phần (A). Mặt khác, trong trường hợp thành phần (A) không được phân cách khỏi thành phần (B), lượng của thành phần (B) có chứa trong chế phẩm rắn của sáng chế có thể nằm trong khoảng, chẳng hạn, từ 0,1 đến 20% theo trọng lượng, và có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 15% theo trọng lượng hoặc từ 5 đến 10% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của thành phần (A).

Chỉ một lõi có thể có trong chế phẩm rắn của sáng chế, hoặc hai hoặc nhiều lõi có thể có. Trong trường hợp chế phẩm rắn của sáng chế gồm lõi đã nêu, lõi chứa thành phần (A). Mặt khác, lõi đã nêu ưu tiên là

không chứa thành phần (B). Dạng của lõi không giới hạn cụ thể, và lõi có thể dưới dạng hỗn hợp của các bột, các hạt đơn giản hoặc tương tự. Mặt khác, trong trường hợp chế phẩm rắn của sáng chế dưới dạng viên bao màng mỏng, lõi đã nêu có thể là viên chưa được phủ màng trước khi phủ màng. Ngoài ra, trong trường hợp chế phẩm rắn của sáng chế dưới dạng viên nang, lõi đã nêu có thể tạo hạt được bao nang.

Lõi đã nêu ưu tiên là chứa chất mang trợ cùng với thành phần (A). Chất mang trợ đã nêu ưu tiên là chứa ít nhất một chất phụ gia được lựa chọn từ nhóm gồm chất độn, chất gây rã, chất kết dính, chất bôi trơn, và chất hóa lỏng.

Để làm chất độn, ít nhất một loại được lựa chọn từ nhóm gồm các đường, các rượu đường, các chất độn vô cơ và xenluloza tinh thể là ưu tiên. Các ví dụ về các đường bao gồm, chẳng hạn, lactoza (lactoza hydrat, lactoza khan), sacaroza, sucroza, fructoza, các fructooligosacarit, glucoza, maltoza, maltoza khử, đường bột, kẹo bột, lactoza khử, và tương tự. Các ví dụ về các rượu đường bao gồm, chẳng hạn, erythritol, sorbitol, maltitol, xylitol, mannitol, và tương tự. Các ví dụ về các chất độn vô cơ bao gồm, chẳng hạn, canxi hydro phosphat khan, canxi phosphat khan, canxi cacbonat kết tủa, canxi silicat, và tương tự. Kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số này có thể được sử dụng. Mannitol, xenluloza tinh thể, hoặc hỗn hợp của chúng là ưu tiên. Lượng của chất độn trong lõi đã nêu không giới hạn cụ thể, thường là nằm trong khoảng từ 60 đến 99% theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 70 đến 95% theo trọng lượng, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 80 đến 90% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lõi.

Để làm chất gây rã, ít nhất một loại được lựa chọn từ nhóm gồm các tinh bột tự nhiên, các dẫn xuất tinh bột, crospovidon, carboxymetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza canxi, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp và carmenloza là ưu tiên. Chẳng hạn, các ví dụ về các tinh bột tự nhiên bao gồm tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột gạo, tinh bột lúa mì và tương tự. Các ví dụ về các dẫn xuất tinh bột bao gồm tinh bột hydroxypropyl thu được bằng cách chế biến tinh bột tự nhiên, và

tương tự. Kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số này có thể được sử dụng. Carmenloza là ưu tiên, croscarmenloza là ưu tiên hơn, và croscarmenloza natri thậm chí được ưu tiên hơn. Lượng của chất gây rã trong lõi đã nêu không giới hạn cụ thể, nhưng thường là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10% theo trọng lượng, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lõi.

Các ví dụ về chất kết dính bao gồm, chẳng hạn, hydroxypropylxenluloza, rượu polyvinyl, povidon (polyvinylpyrrolidon), hypromenloza (hydroxypropylmetylxenluloza), aga, gelatin và tương tự. Kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số này có thể được sử dụng. Hypromenloza là ưu tiên. Lượng của chất kết dính trong lõi đã nêu không giới hạn cụ thể, nhưng thường là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10% theo trọng lượng, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5% theo trọng lượng.

Các ví dụ về chất bôi trơn bao gồm, chẳng hạn, canxi stearat, glyxerol monostearat, glyxeryl palmitostearat, magie stearat, natri stearyl fumarat, este axit béo sucroza, kẽm stearat, axit stearic, talc, và tương tự. Kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số này có thể được sử dụng. Magie stearat là ưu tiên. Lượng của chất bôi trơn trong lõi không giới hạn cụ thể, nhưng thường là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% theo trọng lượng, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lõi.

Các ví dụ về chất hóa lỏng bao gồm, chẳng hạn, axit silixic khan nhẹ, silic dioxit được hydrat hóa, và tương tự. Kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số này có thể được sử dụng. Axit silixic khan nhẹ là ưu tiên. Lượng của chất hóa lỏng trong lõi không giới hạn cụ thể, nhưng thường là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% theo trọng lượng, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lõi.

Để tạo ra khả năng cho dùng tốt trong khoang miệng, chất làm ngọt và/hoặc tác nhân tạo hương hoặc tác nhân tạo mùi thơm có thể ưu tiên là được bổ sung vào lõi đã nêu. Các ví dụ về chất làm ngọt bao gồm, chẳng hạn, dikali glyxyrhizinat, sacarin natri, sacarin, stevia, aspartam, sucraloza, thaumatin, axesulfam-K, neotam, và tương tự. Các ví dụ về tác nhân tạo hương hoặc tác nhân tạo mùi thơm bao gồm, chẳng hạn, các hương họ cam quýt như chanh, cam, bưởi, và tương tự, bạc hà cay, bạc hà lục, mentola, thông, anh đào, quả, sữa chua, cà phê, và tương tự.

Trong lõi đã nêu, các chất phụ gia trợ và không độc thường được sử dụng trong lĩnh vực bào chế có thể được bổ sung trong khoảng mà không ảnh hưởng đến các hiệu quả của sáng chế. Các ví dụ về chất phụ gia được sử dụng bao gồm, chẳng hạn, chất hoạt động bề mặt, axit hữu cơ, chất nhuộm màu, và tương tự.

Phương pháp sản xuất lõi đã nêu không giới hạn cụ thể. Chẳng hạn, trong trường hợp lõi đã nêu là dạng hạt, lõi có thể được sản xuất bằng thiết bị tạo hạt tầng chất lỏng có bộ phủ chảy (được sản xuất bởi Freund Corp.), GPCG (Glatt Powder Coater Granulator), WSG (Wirbel Schicht Granulator), thiết bị đa thành phần (GLATT/ được sản xuất bởi Powrex Corporation), hoặc tương tự, hoặc bằng thiết bị khuấy tạo hạt có bộ tạo hạt thẳng đứng (được sản xuất bởi Powrex Corporation), hoặc tương tự.

Ngoài ra, trong trường hợp lõi đã nêu ở dạng viên chưa được phủ màng, phương pháp tạo viên hạt ướt trong đó các hạt được sản xuất bằng phương pháp sản xuất đã nêu được đúc, phương pháp tạo viên trực tiếp trong đó các nguyên liệu thô khác nhau được trộn thích hợp, và bột hỗn hợp được đúc, hoặc phương pháp tạo viên hạt khô có thể được sử dụng. Đối với phương pháp đúc đã nêu, phương pháp đúc nén sử dụng máy tạo viên quay hoặc tương tự là ưu tiên xét về quan điểm thương mại. Viên chưa được phủ màng có thể cũng được đúc bằng phương pháp làm ướt bên ngoài. Trong trường hợp này, bước tạo viên được thực hiện sau khi trộn các thành phần không phải là chất bôi trơn, trong khi đó phun chất bôi trơn lên khuôn dập, hoặc theo cách khác, bước tạo viên được thực hiện sau khi trộn từ trước một phần của chất bôi trơn với các

thành phần không phải là chất bôi trơn, bằng cách phun chất bôi trơn còn lại lên khuôn dập. Ngoài ra, viên chưa được phủ màng có thể cũng được sản xuất bằng ép viên đặc biệt như là ép viên cho các viên được tạo nhân, ép viên hai lớp, hoặc ép viên ba lớp.

Trong trường hợp lõi đã nêu là viên chưa được phủ màng, để duy trì sự cân bằng tốt giữa thời gian gây rã và độ cứng, áp lực tạo viên thích hợp ưu tiên là được lựa chọn trong khi sản xuất các viên chưa được phủ màng. Áp lực tạo viên thường là 2kN (khoảng 200 kgf) hoặc cao hơn, ưu tiên là 4 kN (khoảng 400 kgf) hoặc cao hơn, và ưu tiên hơn là 6 kN (khoảng 600 kgf) hoặc cao hơn.

Trong chế phẩm rắn của sáng chế theo phương án đã nêu, chỉ một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang được nêu ở trên bọc lõi được nêu ở trên có thể có, hoặc hai hoặc nhiều lớp phủ hoặc lớp vỏ nang có thể có. Ở đây, “bọc” nghĩa là lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc lõi, và không cần tiếp xúc với lõi. Chẳng hạn, ít nhất một lớp phân cách có thể có giữa lõi và lớp phủ hoặc lớp vỏ nang. Trong trường hợp này, lõi không tiếp xúc trực tiếp với lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Trọng lượng của lớp phân cách đã nêu không giới hạn cụ thể, và ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% theo trọng lượng, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15% theo trọng lượng, và thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.

Lớp phủ hoặc lớp vỏ nang đã nêu có thể có với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15% theo trọng lượng và ưu tiên hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 10% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.

Lớp phủ hoặc lớp vỏ nang đã nêu có thể bao gồm lượng nhỏ thành phần (A). Trong trường hợp này, lượng của thành phần (A) đã nêu có trong đó ưu tiên là 10% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên hơn là 5% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên hơn là 1% theo trọng lượng hoặc ít hơn, và thậm chí ưu tiên hơn là 0,1% theo trọng lượng hoặc ít hơn, tính theo tổng trọng lượng của lớp đã nêu. Đặc biệt ưu tiên là, lớp

phủ hoặc lớp vỏ nang đã nêu không chứa thành phần (A).

Ưu tiên là, chế phẩm rắn của sáng chế gồm:

ít nhất một lõi, và

ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi,

mà:

lõi chứa thành phần (A) đã nêu,

lớp phủ hoặc lớp vỏ nang chứa thành phần (B) đã nêu, và

ít nhất một lớp phân cách được bố trí ở giữa lõi và lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, hoặc

trong trường hợp lõi tiếp xúc với lớp phủ hoặc lớp vỏ nang,

lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn,

hoặc

lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Trong trường hợp này, lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang đã nêu ưu tiên là 0,8% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên hơn là 0,6% theo trọng lượng hoặc ít hơn, thậm chí ưu tiên hơn là 0,4% theo trọng lượng hoặc ít hơn, và đặc biệt, ưu tiên là 0,3% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.

Ngoài ra, trong trường hợp này, lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang đã nêu ưu tiên là 40% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến ít hơn 40% theo trọng lượng, thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 35% theo trọng lượng, và thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 10% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang đã nêu.

Trong sáng chế, nếu lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo

tổng trọng lượng của chế phẩm rắn, lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang có thể vượt quá 45% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Mặt khác, nếu lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang có thể vượt quá 0,9% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn. Trong trường hợp này, lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang có thể là, chẳng hạn, 3,0% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên là 2,0% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên hơn là 1,5% theo trọng lượng hoặc ít hơn, và thậm chí ưu tiên hơn là 1,4% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn. Đặc biệt, lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang ưu tiên là 1,4% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến ít hơn 40% theo trọng lượng, thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 35% theo trọng lượng, và thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 10% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Một phương án ưu tiên hơn về chế phẩm rắn của sáng chế gồm:

ít nhất một lõi, và

ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi,

mà:

lõi chứa thành phần (A) đã nêu,

lớp phủ hoặc lớp vỏ nang chứa thành phần (B) đã nêu, và

ít nhất một lớp phân cách được bố trí ở giữa lõi và lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, hoặc

trong trường hợp lõi tiếp xúc với lớp phủ hoặc lớp vỏ nang,

lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên là 0,8% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên hơn là 0,6% theo trọng lượng hoặc ít hơn, thậm chí ưu tiên hơn là 0,4% theo trọng lượng hoặc ít hơn, và đặc biệt, ưu tiên là

0,3% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn,
và

lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên là 40% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến ít hơn 40% theo trọng lượng, thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 35% theo trọng lượng, và đặc biệt, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 5 đến 10% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Trong trường hợp này, lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang có thể tương ứng với bất kỳ cách kết hợp nào trong số các kết hợp 1 đến 25 được thể hiện trong bảng dưới đây. Các cách kết hợp 6 đến 25 là được ưu tiên, các cách kết hợp 11 đến 25 là được ưu tiên hơn, các cách kết hợp 16 đến 25 thậm chí ưu tiên hơn, các cách kết hợp 21 đến 25 thậm chí ưu tiên hơn, và cách kết hợp 25 là đặc biệt ưu tiên.

		Tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn									
		0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn	0,8% theo trọng lượng hoặc ít hơn	0,6% theo trọng lượng hoặc ít hơn	0,4% theo trọng lượng hoặc ít hơn	0,3% theo trọng lượng hoặc ít hơn					
Tính theo tổng trọng lượng của lớp	45% theo trọng lượng hoặc ít hơn	1	2	3	4	5					
	40% theo trọng lượng hoặc ít hơn	6	7	8	9	10					
	0,1 đến ít hơn 40% theo trọng lượng	11	12	13	14	15					
	1 đến 35% theo	16	17	18	19	20					

	trọng lượng					
	5 đến 10% theo trọng lượng	21	22	23	24	25

Lớp phủ hoặc lớp vỏ nang ưu tiên là còn chứa ít nhất một loại được lựa chọn từ nhóm gồm polyme tan trong nước không phải là polyetylen glycol, chất nhuộm màu, chất bôi trơn, và sáp.

Các ví dụ về polyme tan trong nước đã nêu bao gồm, chẳng hạn, các dẫn xuất gốc xenluloza như là hypromenloza (hydroxypropyl metylxenluloza), metyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza natri, hydroxyetyl metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza phthalat, và hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat, các tinh bột như là tinh bột và pullulan, các dẫn xuất vinyl hòa tan trong nước như là rượu polyvinyl và polyvinyl pyrrolidon, natri alginat, bột gôm arabic, gelatin và tương tự. Hypromenloza, hydroxypropyl xenluloza, các dẫn xuất vinyl hòa tan trong nước và các tinh bột là được ưu tiên. Hypromenloza, hydroxypropyl xenluloza, và các dẫn xuất vinyl hòa tan trong nước là được ưu tiên hơn. Hypromenloza và hydroxypropyl xenluloza là được ưu tiên nhất. Ngoài ra, hỗn hợp của tác nhân hỗ trợ chất gây rã và polyme tan trong ruột hoặc polyme không hòa tan trong nước có thể được chứa, ngoài polyme tan trong nước. Các ví dụ về polyme tan trong ruột bao gồm, chẳng hạn, các este xenluloza tan trong ruột như là xenluloza axetat propionat, hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat (chẳng hạn, tên thương mại: Shin-Etsu AQOAT, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), hydroxypropyl metylxenluloza phthalat, carboxymetyl etylxenluloza, và xenluloza axetat phthalat, các copolyme gốc axit acrylic tan trong ruột như là copolyme axit methacrylic L (chẳng hạn, tên thương mại: Eudragit L, được sản xuất bởi Evonik Degussa Japan), copolyme axit methacrylic LD (chẳng hạn, tên thương mại: Eudragit L 30D-55, được sản xuất bởi Evonik Degussa Japan, tên thương mại: POLYQUID PA 30, POLYQUID PA 30-S, được sản xuất bởi Sanyo Chemical Industries, Ltd., tên thương mại: Kollicoat

MAE 30DP, được sản xuất bởi BASF), và copolyme axit methacrylic S (chẳng hạn, tên thương mại: Eudragit S, Eudragit S 100, Eudragit FS 30D, được sản xuất bởi Evonik Degussa Japan), và tương tự. Các polyme này có thể được sử dụng trong hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại.

Rượu polyvinyl không giới hạn cụ thể miễn là nó có thể thường được sử dụng trong việc phủ màng của sản phẩm dược, và có thể là sản phẩm được xà phòng hóa hoàn toàn hoặc sản phẩm được xà phòng hóa một phần. Đối với sản phẩm được xà phòng hóa một phần, chẳng hạn, sản phẩm có mức độ xà phòng hóa nằm trong khoảng từ 70 đến 95% theo mol, đặc biệt, nằm trong khoảng từ 80 đến 90% theo mol, và thậm chí đặc biệt là 85 đến 90% theo mol ưu tiên là được sử dụng. Ngoài ra, mức độ polyme hóa không giới hạn cụ thể, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 100 đến 3000 và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 300 đến 1000.

Polyme tan trong nước ưu tiên là hydroxypropylmetylxenluloza. Lượng của polyme tan trong nước đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang đã nêu không giới hạn cụ thể. Lượng này thường là nằm trong khoảng từ 50 đến 99% theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 60 đến 95% theo trọng lượng và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 70 đến 90% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Chất nhuộm màu đã nêu ưu tiên là được lựa chọn từ nhóm gồm titan oxit, sắt oxit, kẽm oxit, các chất màu hắc ín, và chất màu đỏ tía.

Các ví dụ về oxit sắt bao gồm, chẳng hạn, oxit sắt đen, oxit sắt đỏ, oxit sắt vàng, và tương tự. Các ví dụ về các chất màu hắc ín bao gồm, chẳng hạn, các chất màu hắc ín ăn được tan trong nước như là Phẩm vàng thực phẩm số 5 và Phẩm xanh thực phẩm số 2. Các ví dụ về chất màu đỏ tía bao gồm, chẳng hạn, Phẩm vàng số 5 nhôm đỏ tía, và tương tự. Kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số này có thể được sử dụng. Titan oxit là ưu tiên. Lượng của chất nhuộm màu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang đã nêu không giới hạn cụ thể, nhưng thường là nằm trong khoảng từ 1 đến 20 % theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 3 đến 15% theo trọng lượng, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 10% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc

lớp vỏ nang.

Các ví dụ về chất bôi trơn bao gồm, chẳng hạn, canxi stearat, glyxerol monostearat, glyxeryl palmitostearat, magie stearat, natri stearyl fumarat, este axit béo sucroza, kẽm stearat, axit stearic, talc, và tương tự. Kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số này có thể được sử dụng. Talc là ưu tiên. Lượng của chất bôi trơn trong lớp phủ và lớp vỏ nang không giới hạn cụ thể, nhưng thường là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15% theo trọng lượng, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Các ví dụ về sáp bao gồm, chẳng hạn, sáp carnauba, sáp ong, axit stearic và tương tự. Kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số này có thể được sử dụng. Sáp carnauba là ưu tiên. Lượng của sáp trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang không giới hạn cụ thể, nhưng thường là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% theo trọng lượng, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,1% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Lớp phủ hoặc lớp vỏ nang can chứa chất hóa dẻo không phải là thành phần (B) đã nêu. Các ví dụ về chất hóa dẻo đã nêu bao gồm, chẳng hạn, các polysorbat như là polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, và polysorbat 80, và tương tự. Lượng của chất hóa dẻo đã nêu nằm trong khoảng, chẳng hạn, từ 1 đến 20% theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 3 đến 15% theo trọng lượng, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 10% theo trọng lượng tính theo lớp phủ hoặc lớp vỏ nang đã nêu.

Để ngăn chặn hoặc giảm thêm sự chuyển màu theo thời gian của chế phẩm rắn của sáng chế, trong trường hợp lõi đã nêu tiếp xúc với lớp phủ hoặc lớp vỏ nang đã nêu, lớp phủ hoặc lớp vỏ nang ưu tiên là không chứa kết hợp của polyetylen glycol và rượu polyvinyl, hoặc theo cách khác, trong trường hợp lớp phủ hoặc lớp vỏ nang đã nêu chứa kết hợp của polyetylen glycol và rượu polyvinyl, lõi ưu tiên là được phân cách khỏi lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bởi ít nhất một lớp phân cách.

Phương pháp tạo ra lớp phủ hoặc lớp vỏ nang không giới hạn cụ thể. Trong trường hợp lõi tiếp xúc trực tiếp với lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, lớp phủ hoặc lớp vỏ nang có thể được tạo ra trực tiếp trên bề mặt của lõi bằng máy phủ được đại diện là HICOATER, HICOATER New, AQUA COATER (được sản xuất bởi Freund Corp.), DOREA COATER, POWREX COATER (được sản xuất bởi Powrex Corporation), hoặc tương tự, nồi phủ đường, máy phủ kiểu Wurster, hoặc tương tự. Mặt khác, trong trường hợp lõi không tiếp xúc trực tiếp với lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, ít nhất một lớp phân cách đã nêu có thể được tạo ra trên bề mặt của lõi bằng máy phủ đã nêu, và lớp phủ hoặc lớp vỏ nang có thể được tạo ra trên bề mặt của lớp phân cách bằng máy phủ đã nêu. Ngoài ra, sau khi tạo ra lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, đặc tính phân rã trong miệng có thể cũng được cải thiện bởi sự hóa ẩm hoặc tương tự.

Sự hình thành lớp phủ hoặc lớp vỏ nang và sự hình thành lớp phân cách ưu tiên là được thực hiện sử dụng chất lỏng phủ chứa nước. Chất lỏng phủ chứa nước nghĩa là thể phân tán hoặc dung dịch chứa nước của các thành phần cấu thành của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang hoặc các thành phần cấu thành của lớp phân cách, và nghĩa là chất lỏng phủ chứa nước dung dịch trộn lẫn nước/dung môi hữu cơ tan trong nước, là môi trường.

Lượng nước trong chất lỏng phủ chứa nước được xác định thích hợp theo các dạng và các lượng phối trộn của các thành phần và lượng của dung môi hữu cơ tan trong nước được bổ sung. Lượng nước được ưu tiên là nằm trong khoảng, chẳng hạn, từ 5 đến 1000 phần theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 7 đến 100 phần theo trọng lượng, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 8 đến 50 phần theo trọng lượng tính theo một phần theo trọng lượng của các thành phần cấu thành của lớp phân cách hoặc lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Các ví dụ về dung môi hữu cơ tan trong nước mà có thể được bổ sung vào chất lỏng phủ chứa nước bao gồm, chẳng hạn, metanol, etanol, rượu propyl, rượu isopropyl, axeton, metyl etyl keton, dioxan, tetrahydrofuran, axetonitril, và tương tự. Đặc biệt, etanol là được ưu tiên. Lượng của dung môi hữu cơ tan trong nước được bổ sung được xác

định theo các dạng và lượng phối trộn của các thành phần, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0 đến 8,0 phần theo trọng lượng, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 2,4 phần theo trọng lượng, thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 1,3 phần theo trọng lượng, và thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 0,4 phần theo trọng lượng tính theo một phần theo trọng lượng của nước. Đặc biệt, môi trường ưu tiên chỉ là nước mà không bổ sung dung môi hữu cơ tan trong nước. Ở đây, môi trường chỉ là nước nghĩa là chỉ nước được sử dụng chủ yếu, và sự nhiễm tạp một lượng nhỏ (chẳng hạn 0,03 phần theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo một phần theo trọng lượng nước) của dung môi hữu cơ là chấp nhận được.

Nhiệt độ của nhiệt độ khí thải của máy phủ trong bước phủ ưu tiên là được kiểm soát sao cho nhiệt độ là cao hơn 30°C, nhưng thấp hơn 60°C trong sáng chế. Bước phủ được sử dụng ở đây nghĩa là bước phun chất lỏng phủ lên lõi bằng cách phun hoặc tương tự, và trong bước này, sự thông gió được thực hiện. Nhiệt độ khí thải đã nêu ưu tiên là 32°C hoặc cao hơn, nhưng là 55°C hoặc thấp hơn, và ưu tiên hơn là 35°C hoặc cao hơn, nhưng là 45°C hoặc thấp hơn. Khi nhiệt độ khí thải đã nêu là 30°C hoặc thấp hơn, hoặc theo cách khác 60°C hoặc cao hơn, sự phân cách màng phủ có thể dễ dàng xảy ra, độ nhám của màng phủ có thể tăng lên, và do đó, màng phủ tốt có thể không được tạo ra trong một số trường hợp.

Theo cách khác, trong sáng chế, nhiệt độ sản phẩm trong bước phủ ưu tiên là được kiểm soát sao cho nhiệt độ sản phẩm là cao hơn 20°C, nhưng thấp hơn 56°C. Ở đây, nhiệt độ sản phẩm trong bước phủ là nhiệt độ của lõi trong bước phủ. Nhiệt độ sản phẩm có thể được đo bằng nhiệt kế hồng ngoại. Nhiệt độ sản phẩm đã nêu ưu tiên là 25°C hoặc cao hơn, nhưng là 50°C hoặc thấp hơn, và ưu tiên hơn là 35°C hoặc cao hơn, nhưng là 45°C hoặc thấp hơn. Nếu nhiệt độ sản phẩm đã nêu là 20°C hoặc thấp hơn hoặc 56°C hoặc cao hơn, sự phân cách ra của màng phủ có thể dễ dàng xảy ra, độ nhám của màng phủ có thể tăng lên, và màng phủ tốt có thể không được tạo ra trong một số trường hợp.

Trong kiểm soát nhiệt độ khí thải hoặc nhiệt độ sản phẩm, sự điều chỉnh nhiệt độ khí thải hoặc nhiệt độ sản phẩm có thể được thực hiện bằng cách điều chỉnh, chẳng hạn, nhiệt độ khí nạp, lượng của khí nạp, hoặc tốc độ bổ sung chất lỏng phủ (tốc độ phun và tương tự). Đặc biệt, kiểm soát nhiệt độ khí nạp ưu tiên là được thực hiện.

Phun chất lỏng phủ có thể được thực hiện bằng cách rót-và-bổ sung hoặc phun, và phun là ưu tiên. Trong trường hợp mà, chẳng hạn, 1 kg viên chưa được phủ màng (250 mg/viên) được đưa đi phủ phun bằng máy phủ kiểu thông gió như là HICOATER (được sản xuất bởi Freund Corp.) hoặc tương tự, nhiệt độ luồng gió có thể thiết lập theo các tiêu chuẩn nhiệt độ xả, và bước phủ phun có thể được thực hiện trong thể tích không khí nằm trong khoảng từ 1,5 đến 3,5 m³/phút ở tốc độ phun nằm trong khoảng từ 5 đến 50 g/phút.

Cấu tạo cụ thể của chế phẩm rắn của sáng chế không giới hạn đặc biệt. Chẳng hạn, chế phẩm rắn có thể dưới dạng các hạt mịn, hạt, viên nang, hoặc viên. Trong trường hợp các viên, từ một đến hai đường chia để tạo ra sự chia viên dễ dàng có thể được bố trí. Hình dạng của viên không giới hạn cụ thể, và có thể là, chẳng hạn, tròn, ovan (bất kỳ hình tròn nào chấp nhận đối với đường tròn chuẩn; ovan, có hình trứng, hình trụ elip, có hình đồng tiền vàng kiểu cũ, hoặc tương tự), có hình kim cương, tam giác, hoặc tương tự. Chế phẩm rắn có thể dưới dạng mà được gọi là các viên có hình dạng đặc biệt. Trong trường hợp bố trí đường chia, hình dạng đường chia có thể là bất kỳ dạng rãnh phẳng nào, dạng rãnh hình chữ U, hoặc dạng rãnh chữ V. Trong trường hợp viên là ở dạng hình oval, đường chia có thể ưu tiên là được tạo ra dọc theo trục ngắn của viên.

Chế phẩm rắn của sáng chế ưu tiên là dưới dạng viên hoặc viên nang. Trong trường hợp viên, tác nhân phủ màng là được ưu tiên.

Kích cỡ của viên đã nêu không giới hạn cụ thể. Trong trường hợp viên là dạng hình trụ thông thường, đường kính của hình trụ ưu tiên là nằm trong khoảng từ 5 đến 11 mm, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 10 mm, và thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 9 mm. Trong trường hợp viên là viên có hình dạng đặc biệt, chiều dài tối

đa của viên có hình dạng đặc biệt này có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 11 mm, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 10 mm, và thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 9 mm.

Khía cạnh thứ hai của sáng chế đề cập đến phương pháp làm ổn định dẫn xuất benzothia(dia)zepin trong chế phẩm rắn chứa các dẫn xuất này và chất hóa dẻo cụ thể, trong đó phương pháp bao gồm: phân cách dẫn xuất benzothia(dia)zepin đã nêu khỏi chất hóa dẻo đã nêu; hoặc

trong trường hợp dẫn xuất benzothia(dia)zepin đã nêu không được phân cách khỏi chất hóa dẻo đã nêu,

kiểm soát lượng của chất hóa dẻo là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn, hoặc

tạo chế phẩm rắn có dạng gồm ít nhất một lõi và ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi,

trộn thành phần (A) được nêu ở trên vào lõi này,

trộn thành phần (B) được nêu ở trên vào lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, và

kiểm soát lượng của thành phần (B) được nêu ở trên trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Dẫn xuất benzothia(dia)zepin đã nêu giống với thành phần (A) đã nêu trong khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Do đó, dưới đây, nó được gọi là thành phần (A).

Chất hóa dẻo cụ thể đã nêu giống với thành phần (B) đã nêu trong khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Do đó, dưới đây, nó được gọi là thành phần (B).

Trong trường hợp thành phần (A) đã nêu được phân cách khỏi thành phần (B) đã nêu, lượng của thành phần (B) đã nêu có chứa trong chế phẩm rắn của sáng chế không bị giới hạn.

Mặt khác, trong trường hợp thành phần (A) đã nêu không được phân cách khỏi thành phần (B) đã nêu, tức là, trong trường hợp thành phần (A) đã nêu tiếp xúc với thành phần (B) đã nêu, trong một phương

án, lượng của thành phần (B) đã nêu trong chế phẩm rắn của sáng chế được kiểm soát là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên là 0,8% theo trọng lượng, ưu tiên hơn là 0,6% theo trọng lượng, thậm chí ưu tiên hơn là 0,4% theo trọng lượng, và thậm chí ưu tiên hơn là 0,3% theo trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.

Trong trường hợp mà lõi chứa thành phần (A) và lớp phủ hoặc lớp vỏ nang chứa thành phần (B) đã nêu, lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang có thể được kiểm soát là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn. Trong trường hợp này, lượng của thành phần (B) đã nêu trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang ưu tiên là 0,8% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên là 0,6% theo trọng lượng hoặc ít hơn, thậm chí ưu tiên hơn là 0,4% theo trọng lượng hoặc ít hơn, và đặc biệt, ưu tiên là 0,3% theo trọng lượng hoặc ít hơn, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.

Ngoài ra, trong trường hợp lõi chứa thành phần (A) đã nêu, và lớp phủ hoặc lớp vỏ nang chứa thành phần (B) đã nêu, lượng của thành phần (B) trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang có thể 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang. Trong trường hợp này, lượng của thành phần (B) trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang ưu tiên là 40% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến ít hơn 40% theo trọng lượng, thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 35% theo trọng lượng, và thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 10% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

Phần giải thích được mô tả ở trên đối với khía cạnh thứ nhất của sáng chế có thể được áp dụng cho chế phẩm rắn trong khía cạnh thứ hai của sáng chế. Do đó, chẳng hạn, lượng của thành phần (B) trong chế phẩm rắn có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% theo trọng lượng và có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 15% theo trọng lượng hoặc từ 5 đến 10% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của thành phần (A).

Ngoài ra, lượng của thành phần (A) đã nêu trong chế phẩm rắn không giới hạn cụ thể, có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 75 mg, ưu tiên hơn là nằm trong

khoảng từ 0,5 đến 50 mg, thậm chí ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 30 mg, và đặc biệt, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1 đến 20 mg.

Ngoài ra, lớp phủ hoặc lớp vỏ nang có thể có với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% theo trọng lượng, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15% theo trọng lượng, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.

Theo sáng chế, trong chế phẩm rắn chứa thành phần (A), thành phần (A) đã nêu có thể được làm ổn định trong đó. Do đó, chế phẩm rắn chứa thành phần (A) được làm ổn định có thể được tạo ra.

Thành phần (A) trong chế phẩm rắn đã nêu là ổn định theo thời gian ngay cả trong môi trường có nhiệt độ cao và/hoặc độ ẩm cao. Do đó, ngay cả nếu chế phẩm rắn của sáng chế ở trong môi trường có nhiệt độ cao và/hoặc độ ẩm cao, có thể ngăn chặn hoặc giảm sinh ra (các) chất liên quan có nguồn gốc từ sự phân hủy thành phần (A) đã nêu. Đặc biệt, theo sáng chế, chế phẩm rắn có thể ổn định trong môi trường hở. Lượng của (các) chất liên quan trong chế phẩm rắn của sáng chế ưu tiên là 3,0% theo trọng lượng hoặc ít hơn, ưu tiên hơn là 2,5% theo trọng lượng hoặc ít hơn, và thậm chí ưu tiên hơn là 2,0% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.

Do đó, theo sáng chế, chế phẩm rắn có thể được lưu trữ trong thời gian dài, và các hiệu quả được lý của thành phần (A) đã nêu có chứa trong chế phẩm rắn có thể được duy trì. Đặc biệt, theo sáng chế, chế phẩm rắn chứa thành phần (A) đã nêu có thể ổn định ngay cả trong môi trường có nhiệt độ cao và độ ẩm cao trong mùa hè.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Sáng chế có thể tạo ra chế phẩm rắn được làm ổn định chứa dẫn xuất benzothia(dia)zepin cụ thể. Các dẫn xuất benzothia(dia)zepin cụ thể được nêu ở trên có thể có chức năng là chất ức chế IBAT, và vì lý do này, các chế phẩm rắn theo sáng chế là hữu ích dùng trong thời gian dài điều trị các tình trạng rối loạn lipid huyết và các rối loạn như là tăng lipid huyết, tăng triglycerit huyết, tăng betalipoprotein huyết (LDL cao), tăng prebetalipoprotein huyết (VLDL cao), tăng hạt nhũ thấp huyết, giảm lipoprotein huyết, tăng cholesterol huyết, tăng lipoprotein huyết và

giảm alphasipoprotein huyết (HDL thấp), cũng như trong điều trị táo bón cơ năng hoặc hội chứng ruột kích thích tiền khuynh hướng táo bón. Đặc biệt, chế phẩm rắn của sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa táo bón trong động vật máu nóng bao gồm người. Ở đây, chứng táo bón đã nêu có thể là táo bón cơ năng hoặc hội chứng ruột kích thích tiền khuynh hướng táo bón.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế được mô tả chi tiết dựa vào các Ví dụ và các Ví dụ so sánh. Cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các Ví dụ này.

Các ví dụ đối chiếu 1 đến 10

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(carboxymethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5- benzothiazepin (Elobixibat) và chất phụ gia được thể hiện trong Bảng 1 được trộn theo tỷ lệ trọng lượng là 1:1. Nhờ đó, thu được các hỗn hợp theo các Ví dụ đối chiếu 2 đến 10. Hỗn hợp của mỗi Ví dụ đối chiếu 2 đến 10, và chỉ Elobixibat là Ví dụ đối chiếu 1 được lưu trữ độc lập ở trạng thái hờ trong 2 tuần trong điều kiện nhiệt độ 60°C và độ ẩm tương đối 75%. Vật liệu của Ví dụ đối chiếu 1 và các hỗn hợp theo các Ví dụ đối chiếu 2 đến 10 sau khi lưu trữ được phân tán và được hòa tan độc lập trong dung dịch nước axetonitril. Tổng lượng của (các) chất liên quan trong dung dịch nước đã nêu được tính toán là tổng của các diện tích theo phần trăm đối với Elobixibat bằng phép đo theo phương pháp HPLC. Ngoài ra, có hoặc không có sự đổi màu của các hỗn hợp của các Ví dụ đối chiếu 1 đến 7 sau khi lưu trữ được quan sát bằng mắt. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1. “%” được thể hiện trong Bảng 1 chỉ phần trăm theo trọng lượng.

Bảng 1

	Chất phụ gia	Lượng chất hóa dẻo/Tổng trọng lượng chế phẩm	Lượng chất hóa dẻo/Trọng lượng của chất thuốc	Tổng lượng (các) chất liên quan sau khi lưu trữ	Đổi màu sau khi lưu trữ Trước khi lưu trữ → sau khi lưu trữ
Ví dụ đối chiếu 1	Không có	-	-	0,6%	Không quan sát được Trắng → trắng
Ví dụ đối chiếu 2	Sản phẩm xà phòng hóa một phần rượu polyvinyl	0%	0%	0,6%	Không quan sát được Trắng → trắng
Ví dụ đối chiếu 3	Talc	0%	0%	0,5%	Không quan sát được Trắng → trắng
Ví dụ đối chiếu 4	Titan oxit	0%	0%	0,6%	Không quan sát được Trắng → trắng
Ví dụ đối chiếu 5	Sáp carnauba	0%	0%	0,6%	Không quan sát được Trắng → trắng
Ví dụ đối chiếu 6	Macrogol 6000	50%	50%	2,2%	Quan sát được Trắng → vàng nhạt
Ví dụ đối chiếu 7	Macrogol 4000	50%	50%	2,0%	Quan sát được Trắng → vàng nhạt
Ví dụ đối chiếu 8	Trietyl xitrat	50%	50%	3,2%	-
Ví dụ đối chiếu 9	Triaxetin	50%	50%	6,5%	-
Ví dụ đối chiếu 10	Propylen glycol	50%	50%	2,4%	-

Rõ ràng từ Bảng 1, trong hỗn hợp của Elobixibat với Macrogol (polyetylen glycol) 4000, Macrogol (polyetylen glycol) 6000, trietyl xitrat, propylen glycol hoặc triaxetin, là chất hóa dẻo, lượng của (các) chất liên quan tăng đáng kể. Mặt khác, trong trường hợp chỉ sử dụng Elobixibat, hoặc hỗn hợp của Elobixibat với sản phẩm xà phòng hóa một phần rượu polyvinyl, titan oxit, talc, hoặc sáp carnauba, mà là thành phần không phải là chất hóa dẻo, sự gia tăng đáng kể của (các)

chất liên quan là không quan sát được. Do đó, có thể thấy rằng có sự gia tăng đáng kể (các) chất liên quan gây ra bởi sự tiếp xúc với Elobixibat là chất thuốc với lượng tương đối lớn của chất hóa dẻo cụ thể.

Các Ví dụ 1 đến 6 và các Ví dụ so sánh 1 và 2

Xenluloza tinh thể (chất độn), D-mannitol (chất độn), Hypromenloza (chất kết dính), croscarmenloza natri (chất gây rã), axit silixic khan nhẹ (chất hóa lỏng), magie stearat (chất bôi trơn), và 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(carboxymethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5- benzothiazepin (Elobixibat) được bào chế thành các viên theo phương pháp thông thường (trộn trong túi hoặc trộn bằng thiết bị trộn quay, và tạo viên bằng máy tạo viên quay). Nhờ đó, thu được các viên chưa được phủ màng (trọng lượng của viên chưa được phủ màng: 110 mg hoặc 320 mg) chứa 5% theo trọng lượng Elobixibat (chất thuốc).

Hypromenloza (tác nhân phủ) và Macrogol 6000 (chất hóa dẻo) được bổ sung vào nước tinh khiết, và được trộn kỹ đến khi hỗn hợp được hòa tan. Sau khi hỗn hợp được hòa tan, titan oxit (chất nhuộm màu) được bổ sung vào, và được trộn kỹ để phân tán trong đó. Chất lỏng hỗn hợp thu được được sử dụng làm chất lỏng phủ màng. Các chế phẩm có các lớp phủ màng theo các Ví dụ 1 đến 6 và các Ví dụ so sánh 1 và 2 được thể hiện trong Bảng 2.

Chất lỏng phủ màng đã nêu được phun lên các viên chưa được phủ màng đã nêu bằng máy phủ kiểu nổi. Nhờ đó, thu được các viên bao màng mỏng.

Các viên bao màng mỏng thu được theo mỗi ví dụ trong số các ví dụ 1 đến 6 và các Ví dụ so sánh 1 và 2 được lưu trữ ở trạng thái hờ trong 2 tuần ở các điều kiện là nhiệt độ 60°C và độ ẩm tương đối 75%. Các viên trước hoặc sau khi lưu trữ được hòa tan trong dung dịch nước của axetonitril. Tổng lượng của (các) chất liên quan trong dung dịch nước đã nêu được tính toán là tổng của các diện tích theo phần trăm đối với Elobixibat bằng phép đo theo phương pháp HPLC. Ngoài ra, có hoặc không có sự chuyển màu của lớp phủ của các viên bao màng mỏng

trước hoặc sau khi lưu trữ được quan sát bằng mắt khi các viên được đóng kín trong túi nhôm là vật chứa kín khí, và sau đó được lưu trữ trong 2 tuần ở các điều kiện nhiệt độ 60°C và độ ẩm tương đối 75%. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2. “%” được thể hiện trong Bảng 2 chỉ phần trăm theo trọng lượng.

Bảng 2

Ví dụ/Ví dụ so sánh		Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2
Trọng lượng của viên chưa được phủ màng	[mg/viên]	110	110	110	320	320	110	110	320
Tổng trọng lượng của lớp phủ		3,6	1,9	2,1	12,3	8,1	22,1	3,0	18,9
Hypromenloza	[phần theo trọng lượng]	83	71	63	71	63	83	48	48
Macrogol 6000		8	21	31	21	31	8	48	48
Titan oxit		8	7	6	7	6	8	5	5
Trọng lượng của Macrogol 6000 / Tổng trọng lượng của tablet		0,3%	0,4%	0,6%	0,8%	0,8%	1,4%	1,0%	2,5%
Trọng lượng của Macrogol 6000 / Trọng lượng của chất thuốc		6,0%	8,3%	13,4%	17,6%	16,9%	36,8%	21,9%	55,2%
Trọng lượng của Macrogol 6000 / Trọng lượng của lớp phủ		8%	21%	31%	21%	31%	8,3%	47,6%	47,6%

Tổng trọng lượng của (các) chất liên quan trước khi lưu trữ	0,6%	0,6%	0,5%	0,7%	0,7%	0,6%	0,6%	0,7%
	1,8%	2,8%	2,7%	2,6%	2,7%	3,0%	3,7%	4,0%
Chuyển màu sau khi lưu trữ *1	Không quan sát được	Không quan sát được	Không quan sát được	Không quan sát được	Không quan sát được	Không quan sát được	Quan sát được	Quan sát được
Trước khi lưu trữ → sau khi lưu trữ	Trắng → trắng	Trắng → trắng	Trắng → trắng	Trắng → trắng	Trắng → trắng	Trắng → trắng	Trắng → vàng nhạt	Trắng → hơi vàng nhạt

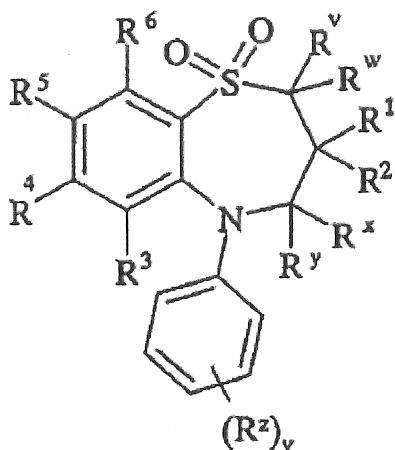
*1 Các viên được đóng kín trong túi nhôm là vật chứa kín khí, và sau đó được lưu trữ trong 2 tuần ở các điều kiện nhiệt độ 60°C và độ ẩm tương đối 75%.

Rõ ràng từ Bảng 2, khi chất thuốc tiếp xúc với chất hóa dẻo, trong trường hợp mà lượng của chất hóa dẻo là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của viên, hoặc theo cách khác, trong trường hợp mà lượng của chất hóa dẻo trong lớp phủ của viên bao màng mỏng là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo trọng lượng của lớp phủ, sự gia tăng tổng lượng của (các) chất liên quan có thể được kiểm soát, và sự chuyển màu các viên đã nêu theo thời gian có thể được ức chế. Ưu tiên là tổng trọng lượng của (các) chất liên quan là 3,0% theo trọng lượng hoặc ít hơn so với tổng trọng lượng của viên, là các chất theo các ví dụ 1-6, để tránh tạo màu vàng nhạt của viên sau khi lưu trữ.

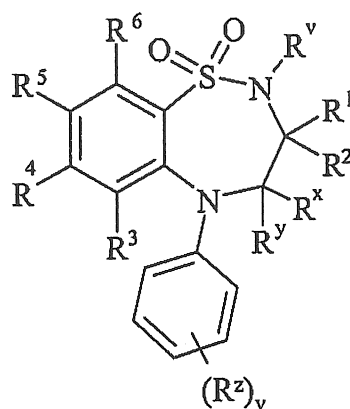
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm rắn, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này chứa:

(A) hợp chất có công thức (I) hoặc (I'):



(I)



(I')

trong đó:

R^v và R^w được lựa chọn độc lập từ hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

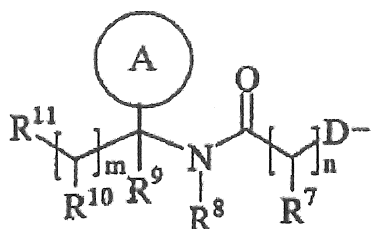
R^1 và R^2 được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl;

R^x và R^y được lựa chọn độc lập từ hydro hoặc C_{1-6} alkyl, hoặc một trong số R^x và R^y là hydro hoặc C_{1-6} alkyl và nhóm còn lại là hydroxy hoặc C_{1-6} alkoxy;

R^z được lựa chọn từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N-(C_{1-6} alkyl)amino, N,N-(C_{1-6} alkyl)₂ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N-(C_{1-6} alkyl) carbamoyl, N,N-(C_{1-6} alkyl)₂ carbamoyl, C_{1-6} alkyl S(O)_a trong đó a là 0 đến 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, ureido, N'-(C_{1-6} alkyl)ureido, N-(C_{1-6} alkyl)ureido, N',N'-(C_{1-6} alkyl)₂ureido, N'-(C_{1-6} alkyl)-N-(C_{1-6} alkyl)ureido, N',N'-(C_{1-6} alkyl)₂-N-(C_{1-6} alkyl)ureido, N-(C_{1-6} alkyl) sulphamoyl và N,N-(C_{1-6} alkyl)₂ sulphamoyl;

v là 0 đến 5;

một trong số R^4 và R^5 là nhóm có công thức (IA):



(IA)

R^3 và R^6 , và nhóm còn lại trong số R^4 và R^5 được lựa chọn độc lập từ hydro, halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N-(C_{1-4} alkyl)amino, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ carbamoyl, C_{1-4} alkyl S(O)_a trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N-(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl và N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ sulphamoyl; trong đó R^3 và R^6 và nhóm còn lại trong số R^4 và R^5 có thể tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{16} ;

D là -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- hoặc -CH(R^a)-; trong đó R^a là hydro hoặc C_{1-6} alkyl và b là 0 đến 2;

Vòng A là aryl hoặc heteroaryl; trong đó Vòng A tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn từ R^{17} ;

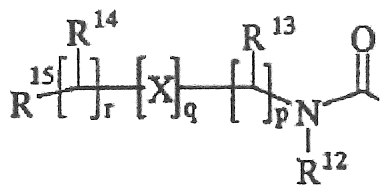
R^7 là hydro, C_{1-4} alkyl, carboxycyl hoặc heteroxycyl; trong đó R^7 tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn từ R^{18} ;

R^8 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^9 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{10} là hydro, C_{1-4} alkyl, carboxycyl hoặc heteroxycyl; trong đó R^{10} tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn từ R^{19} ;

R^{11} là carboxy, sulfo, sulphino, phosphono, tetrazolyl, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^d) hoặc -P(O)(OR^c)(R^d) trong đó R^c và R^d được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; hoặc R^{11} là nhóm có công thức (IB):



(IB)

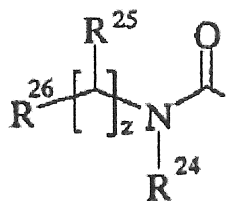
trong đó:

X là $-\text{N}(\text{R}^q)-$, $-\text{N}(\text{R}^q)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_a-$; trong đó a là 0 đến 2 và R^q là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{12} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{13} và R^{14} được lựa chọn độc lập từ hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl, heteroxyclyl hoặc R^{23} ; trong đó C_{1-4} alkyl, carboxyclyl hoặc heteroxyclyl có thể độc lập tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn từ R^{20} ;

R^{15} là carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)(\text{OR}^f)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^e)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{R}^e)$ hoặc $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)(\text{R}^f)$ trong đó R^e và R^f được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; hoặc R^{15} là nhóm có công thức (IC):



(IC)

trong đó:

R^{24} được lựa chọn từ hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{25} được lựa chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl, heteroxyclyl hoặc R^{27} ; trong đó C_{1-4} alkyl, carboxyclyl hoặc heteroxyclyl có thể độc lập tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn từ R^{28} ;

R^{26} được lựa chọn từ carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^g)(\text{OR}^h)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^g)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{R}^g)$ hoặc $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^g)(\text{R}^h)$ trong đó R^g và R^h được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl;

p là 1 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{13} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

q là 0 đến 1;

r là 0 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{14} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

m là 0 đến 2; trong đó ý nghĩa của R^{10} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

n là 1 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^7 có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

z là 0 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{25} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{16} , R^{17} và R^{18} được lựa chọn độc lập từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N-(C_{1-4} alkyl) amino, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ carbamoyl, C_{1-4} alkyl S(O)_a trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N-(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl và N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ sulphamoyl; trong đó R^{16} , R^{17} và R^{18} có thể độc lập tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{21} ;

R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} và R^{28} được lựa chọn độc lập từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N-(C_{1-4} alkyl)amino, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ amino, C_{1-4} alkanoylamino, N-(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ carbamoyl, C_{1-4} alkyl S(O)_a trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, N-(C_{1-4} alkyl)sulphamoyl, N,N-(C_{1-4} alkyl)₂ sulphamoyl, carboxycyl, heteroxycyl, sulpho, sulphino, amidino, phosphono, -P(O)(OR^a)(OR^b), -P(O)(OH)(OR^a), -P(O)(OH)(R^a) hoặc -P(O)(OR^a)(R^b), trong đó R^a và R^b được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; trong đó R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} và R^{28} có thể độc lập tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{22} ;

R^{21} và R^{22} được lựa chọn độc lập từ halo, hydroxy, xyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, triflometyl, triflometoxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, vinyl, allyl, ethynyl, metoxycarbonyl, formyl, axetyl, formamido, axetyl amino, axetoxyl, metyl amino, dimetyl amino, N-metyl carbamoyl,

N,N-dimethylcarbamoyl, metylthio, metylsulphinyl, mesyl, N-metylsulphamoyl và N,N-dimetylsulphamoyl,

hoặc muối được dung, solvat, hoặc solvat của muối này; và

(B) ít nhất một loại được lựa chọn từ nhóm gồm polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, glyxeryl triaxetat, trietyl axetylxitrat, dibutyl sebacat, dietyl phthalat, dầu thầu dầu, copolyme của propylen oxit và etylen oxit, triaxetin, trietyl xitrat, và hỗn hợp của chúng,

trong đó:

thành phần (A) được phân cách khỏi thành phần (B), hoặc

trong trường hợp thành phần (A) không được phân cách khỏi thành phần (B), lượng của thành phần (B) là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn, hoặc chế phẩm rắn chứa

ít nhất một lõi, và

ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi, mà lõi này chứa thành phần (A), lớp phủ hoặc lớp vỏ nang chứa thành phần (B), và lượng của thành phần (B) trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.

2. Chế phẩm rắn theo điểm 1, trong đó chế phẩm rắn này chứa:

ít nhất một lõi, và

ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi, mà

lõi chứa thành phần (A),

lớp phủ hoặc lớp vỏ nang chứa thành phần (B), và

ít nhất một lớp phân cách được bố trí ở giữa lõi và lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, hoặc

trong trường hợp lõi tiếp xúc với lớp phủ hoặc lớp vỏ nang,

lượng của thành phần (B) trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn,

hoặc

lượng của thành phần (B) trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp

phủ hoặc lớp vỏ nang.

3. Chế phẩm rắn theo điểm 1 hoặc 2, trong đó trong trường hợp lõi tiếp xúc với lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, lượng của thành phần (B) trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang nằm trong khoảng từ 0,1 đến ít hơn 40% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.
4. Chế phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó lớp phủ hoặc lớp vỏ nang có mặt với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 20% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.
5. Chế phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó lớp phủ hoặc lớp vỏ nang còn chứa ít nhất một loại được lựa chọn từ nhóm bao gồm polyme tan trong nước không phải là polyetylen glycol, chất nhuộm màu, chất bôi trơn và sáp.
6. Chế phẩm rắn theo điểm 5, trong đó polyme tan trong nước là hydroxypropylmetylxenuloza.
7. Chế phẩm rắn theo điểm 5 hoặc 6, trong đó chất nhuộm màu được lựa chọn từ nhóm bao gồm titan oxit, sắt oxit, kẽm oxit, chất màu hắc ín, và thuốc nhuộm đỏ tía.
8. Chế phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7, trong đó chất bôi trơn là talc.
9. Chế phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 8, trong đó sáp là sáp carnauba.
10. Chế phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó lõi chứa ít nhất một chất phụ gia được lựa chọn từ nhóm bao gồm chất độn, chất gây rã, chất kết dính, chất bôi trơn, và chất hóa lỏng.
11. Chế phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó chế phẩm này là viên bao màng mỏng hoặc viên nang.
12. Chế phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó lượng của thành phần (B) nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của thành phần (A).
13. Chế phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó thành phần (A) được lựa chọn từ nhóm bao gồm:
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-metylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tet

rahydro-1,2,5-benzothiadiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxy-2-(R)-hydroxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}

carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}

carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}

carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin; và

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(carboxymethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmetoxy)-

2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin.

14. Chế phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó thành phần (A) là Elobixibat.

15. Chế phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó lượng của thành phần (A) nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50% theo trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn.

16. Chế phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó lượng của thành phần (A) nằm trong khoảng từ 1 đến 20 mg.

17. Chế phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó polyetylen glycol có trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 200 đến 20000.

18. Chế phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó chế phẩm rắn là dạng viên nén có đường kính nằm trong khoảng từ 5 đến 11 mm.

19. Phương pháp làm ổn định thành phần (A) trong chế phẩm rắn chứa:

(A) hợp chất có công thức (I) hoặc (I'):

R^3 và R^6 và nhóm còn lại trong số R^4 và R^5 được lựa chọn độc lập từ hydro, halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ amino, $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ amino, C_{1-4} alkanoylamino, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ carbamoyl, $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ carbamoyl, $C_{1-4} \text{ alkyl } S(O)_a$ trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ sulphamoyl và $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ sulphamoyl; trong đó R^3 và R^6 và nhóm còn lại trong số R^4 và R^5 có thể tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{16} ;

D là $-O-$, $-N(R^a)-$, $-S(O)_b-$ hoặc $-CH(R^a)-$; trong đó R^a là hydro hoặc C_{1-6} alkyl và b là 0 đến 2;

Vòng A là aryl hoặc heteroaryl; trong đó Vòng A tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{17} ;

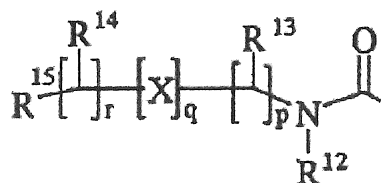
R^7 là hydro, C_{1-4} alkyl, carboxycyl hoặc heteroxycyl; trong đó R^7 tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{18} ;

R^8 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^9 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{10} là hydro, C_{1-4} alkyl, carboxycyl hoặc heteroxycyl; trong đó R^{10} tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ R^{19} ;

R^{11} là carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ hoặc $-P(O)(OR^c)(R^d)$ trong đó R^c và R^d được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; hoặc R^{11} là nhóm có công thức (IB):



(IB)

trong đó:

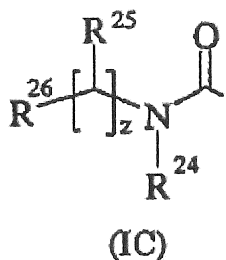
X là $-N(R^q)-$, $-N(R^q)C(O)-$, $-O-$, hoặc $-S(O)_a-$; trong đó a là 0 đến 2 và

R^q là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{12} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{13} và R^{14} được lựa chọn độc lập từ hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl, heteroxyclyl hoặc R^{23} ; trong đó C_{1-4} alkyl, carboxyclyl hoặc heteroxyclyl có thể độc lập tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn từ R^{20} ;

R^{15} là carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ hoặc $-P(O)(OR^e)(R^f)$ trong đó R^e và R^f được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; hoặc R^{15} là nhóm có công thức (IC):



trong đó:

R^{24} được lựa chọn từ hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{25} được lựa chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl, carboxyclyl, heteroxyclyl hoặc R^{27} ; trong đó C_{1-4} alkyl, carboxyclyl hoặc heteroxyclyl có thể độc lập tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phân tử thế được lựa chọn từ R^{28} ;

R^{26} được lựa chọn từ carboxy, sulpho, sulphino, phosphono, tetrazolyl, $-P(O)(OR^g)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^g)$, $-P(O)(OH)(R^g)$ hoặc $-P(O)(OR^g)(R^h)$ trong đó R^g và R^h được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; p là 1 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{13} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

q là 0 đến 1;

r là 0 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{14} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

m là 0 đến 2; trong đó ý nghĩa của R^{10} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

n là 1 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^7 có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

z là 0 đến 3; trong đó ý nghĩa của R^{25} có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

R^{16} , R^{17} và R^{18} được lựa chọn độc lập từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ amino, $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ amino, C_{1-4} alkanoylamino, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ carbamoyl, $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ carbamoyl, $C_{1-4} \text{ alkyl } S(O)_a$ trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ sulphamoyl và $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ sulphamoyl; trong đó R^{16} , R^{17} và R^{18} có thể độc lập tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{21} ;

R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} và R^{28} được lựa chọn độc lập từ halo, nitro, xyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ amino, $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ amino, C_{1-4} alkanoylamino, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ carbamoyl, $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ carbamoyl, $C_{1-4} \text{ alkyl } S(O)_a$ trong đó a là 0 đến 2, C_{1-4} alkoxycarbonyl, $N-(C_{1-4} \text{ alkyl})$ sulphamoyl, $N,N-(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$ sulphamoyl, carboxycyl, heteroxycyl, sulpho, sulphino, amidino, phosphono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ hoặc $-P(O)(OR^a)(R^b)$, trong đó R^a và R^b được lựa chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; trong đó R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{27} và R^{28} có thể độc lập tùy ý được thế trên cacbon bởi một hoặc nhiều R^{22} ;

R^{21} và R^{22} được lựa chọn độc lập từ halo, hydroxy, xyano, carbamoyl, ureido, amino, nitro, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, triflometyl, triflometoxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, vinyl, allyl, ethynyl, metoxycarbonyl, formyl, axetyl, formamido, axetylamino, axetoxyl, metylamino, dimetylamino, N -metylcarbamoyl, N,N -dimetylcarbamoyl, metylthio, metylsulphinyl, mesyl, N -metylsulphamoyl và N,N -dimetylsulphamoyl,

hoặc muối được dung, solvat, hoặc solvat của muối này; và

(B) ít nhất một loại được lựa chọn từ nhóm bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, glyxeryl triaxetat, trietyl axetylxitrat, dibutyl sebacat, dietyl phthalat, dầu thầu dầu, copolyme của propylen oxit và etylen oxit, triaxetin, trietyl xitrat, và hỗn hợp của chúng,

phương pháp này khác biệt ở chỗ:

phân cách thành phần (A) khỏi thành phần (B); hoặc

trong trường hợp thành phần (A) không được phân cách khỏi thành phần (B),

kiểm soát lượng của thành phần (B) là 0,9% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm rắn,

hoặc

tạo chế phẩm rắn chứa ít nhất một lõi và ít nhất một lớp phủ hoặc lớp vỏ nang bọc ít nhất một phần của lõi,

trộn thành phần (A) vào lõi,

trộn thành phần (B) vào lớp phủ hoặc lớp vỏ nang, và

kiểm soát lượng của thành phần (B) trong lớp phủ hoặc lớp vỏ nang là 45% theo trọng lượng hoặc ít hơn tính theo tổng trọng lượng của lớp phủ hoặc lớp vỏ nang.