



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

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

(11)



1-0029789

(51)<sup>8</sup> A61K 31/519; A61K 47/14; A61P 5/24; (13) B  
A61K 9/20; A61P 35/00; A61K 47/10;  
A61K 47/34

(21) 1-2017-03654

(22) 25/02/2016

(86) PCT/JP2016/055540 25/02/2016

(87) WO2016/136849 A1 01/09/2016

(30) 2015-037462 26/02/2015 JP

(45) 25/10/2021 403

(43) 27/11/2017 356A

(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan

(72) YAMANE, Ikuro (JP); NOMURA, Yukihiro (JP); NISHIMOTO, Yutaka (JP);  
HOSHINA, Wataru (JP).

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

(54) VIÊN NÉN CHỨA N-(4-(1-(2,6-DIFLOBENZYL)-5-

((DIMETYLAMINO)METYL)-3-(6-METOXY-3-PYRIDAZINYL)-2,4-DIOXO-  
1,2,3,4-TETRAHYDROTHIENO[2,3-D]PYRIMIDIN-6-YL)PHENYL)-N'-  
METOXYURE VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VIÊN NÉN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm rắn thể hiện tính ổn định được gia tăng của N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxo-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure và muối của nó trong chế phẩm rắn, và phương pháp làm ổn định hợp chất trong chế phẩm rắn này.

Viên nén chứa lượng không nhỏ hơn 25% khối lượng của hợp chất; chế phẩm rắn chứa (1) hợp chất, và (2) chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat; phương pháp làm ổn định hợp chất trong viên nén, bao gồm bước bổ sung lượng không nhỏ hơn 25% khối lượng của hợp chất; và phương pháp làm ổn định hợp chất này, bao gồm bước bổ sung chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat vào chế phẩm rắn chứa hợp chất.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến chế phẩm rắn (ví dụ, viên nén) có tính ổn định được gia tăng của N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)methyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure (còn được gọi là hợp chất A trong bản mô tả sáng chế) và muối của nó trong chế phẩm rắn, và phương pháp làm ổn định hợp chất A và muối của nó trong chế phẩm rắn.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Tài liệu sáng chế 1 bộc lộ rằng hợp chất được thể hiện bởi công thức và muối của nó, bao gồm cả hợp chất A và muối của nó, có hoạt tính đối kháng hormon giải phóng hormon hướng sinh dục tốt và có thể được sử dụng, ví dụ, là tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị cho các bệnh phụ thuộc hormon, cùng với phương pháp sản xuất hợp chất này.

Tài liệu sáng chế 2 đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất có công thức nêu trên và muối của nó, đặc trưng ở chỗ chứa axit hữu cơ và có sự cải thiện về khả năng hấp thu qua đường miệng.

Danh mục tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2004/067535

Tài liệu sáng chế 2: WO 2010/026993

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

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Trong khi hợp chất A và muối của nó bền vững đối với nhiệt độ, độ ẩm và

các điều kiện tương tự khác khi chúng ở một mình và ở trạng thái rắn, các tác giả sáng chế đã nhận thấy vấn đề là sản phẩm phân hủy của hợp chất A hoặc muối của nó gia tăng theo thời gian khi hợp chất A hoặc muối của nó được bào chế dưới dạng chế phẩm rắn (ví dụ, viên nén) theo phương pháp bào chế chứa các thành phần khác.

Mục đích của sáng chế là giải quyết vấn đề mới được phát hiện nêu trên, và sáng chế đề xuất chế phẩm rắn (ví dụ, viên nén) thể hiện tính ổn định được gia tăng của hợp chất A và muối của nó trong chế phẩm rắn, và phương pháp làm ổn định hợp chất A và muối của nó trong chế phẩm rắn.

Cách thức giải quyết vấn đề

Nhờ tiến hành các nghiên cứu sâu rộng để nỗ lực giải quyết các vấn đề nêu trên, các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng sự phân hủy theo thời gian của hợp chất A và muối của nó trong viên nén được kìm hãm bằng cách đặt hàm lượng của hợp chất A và muối của nó trong viên nén không nhỏ hơn 25% khối lượng; nói cách khác, hợp chất A và muối của nó trong viên nén được làm ổn định.

Ngoài ra, nhờ tiến hành các nghiên cứu sâu rộng để giải quyết các về nêu trên, các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng sự phân hủy theo thời gian của hợp chất A và muối của nó trong chế phẩm rắn được kìm hãm bằng cách bổ sung chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat, vào chế phẩm rắn (ví dụ, viên nén); nói cách khác, hợp chất A và muối của nó trong chế phẩm rắn được làm ổn định.

Dựa vào phát hiện nêu trên, các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng hơn nữa và hoàn thành sáng chế.

Nghĩa là, sáng chế sáng chế đề xuất các đối tượng sau đây.

[1] Viên nén chứa lượng không nhỏ hơn 25% khối lượng của N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure hoặc muối của nó.

[2] Viên nén theo mục [1] nêu trên, chứa các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 60 đến 500 $\mu$ m.

[3] Viên nén theo mục [1] nêu trên, chứa các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 60 đến 250 $\mu$ m.

[4] Phương pháp làm ổn định N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure hoặc muối của nó trong viên nén, bao gồm bước bổ sung lượng không nhỏ hơn 25% khối lượng của N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure hoặc muối của nó.

[5] Phương pháp theo mục [4] nêu trên, còn bao gồm bước bổ sung các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 60 đến 500 $\mu$ m.

[6] Phương pháp theo mục [4] nêu trên, còn bao gồm bước bổ sung các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 60 đến 250 $\mu$ m.

[7] Chế phẩm rắn chứa

(1) N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure hoặc muối của nó và

(2) chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat.

[8] Chế phẩm rắn theo mục [7] nêu trên, trong đó chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp là polyetylen glycol.

[9] Chế phẩm rắn theo mục [7] nêu trên, trong đó chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp là polyetylen glycol có trọng lượng phân tử trung bình từ khoảng 6000 đến khoảng 120000.

[10] Phương pháp làm ổn định N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-

yl)phenyl)-N'-metoxyure hoặc muối của nó, bao gồm bước bổ sung chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat vào chế phẩm rắn chứa N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure hoặc muối của nó.

[11] Phương pháp theo mục [10] nêu trên, trong đó chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp là polyetylen glycol.

[12] Phương pháp theo mục [10] nêu trên, trong đó chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp là polyetylen glycol có trọng lượng phân tử trung bình từ khoảng 6000 đến khoảng 120000.

#### Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, có thể thu được chế phẩm rắn (ví dụ, viên nén) thể hiện tính ổn định được gia tăng của hợp chất A và muối của nó trong chế phẩm rắn, và phương pháp làm ổn định hợp chất A và muối của nó trong chế phẩm rắn.

#### Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết dưới đây.

Về muối của hợp chất A, muối cộng axit chấp nhận được về mặt sinh lý là được ưu tiên. Để làm muối này, muối với axit vô cơ (ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric), muối với axit hữu cơ (ví dụ, axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit fumaric, axit oxalic, axit tatric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluenesulfonic) và các muối tương tự khác được sử dụng.

#### 1. Viên nén chứa hợp chất A hoặc muối của nó ở hàm lượng cao

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến viên nén chứa hợp chất A hoặc muối của nó ở hàm lượng cao, đặc biệt, viên nén chứa hợp chất A hoặc muối của nó ở lượng không nhỏ hơn 25% khối lượng (tốt hơn là không nhỏ hơn 35% khối lượng, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 40% khối lượng) (sau đây được viết tắt là viên nén theo sáng chế).

Trong viên nén theo sáng chế, hàm lượng của hợp chất A hoặc muối của nó, chẳng hạn, không lớn hơn 80% khối lượng (tốt hơn là không lớn hơn 75% khối lượng).

Vì viên nén theo sáng chế chứa lượng không nhỏ hơn 25% khối lượng (tốt hơn là không nhỏ hơn 35% khối lượng, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 40% khối lượng) của hợp chất A hoặc muối của nó, nên có thể cải thiện tính ổn định của hợp chất A và muối của nó trong viên nén so với viên nén chứa hợp chất A hoặc muối của nó ở hàm lượng thấp (ví dụ, nhỏ hơn 25% khối lượng). Ngoài ra, vì viên nén theo sáng chế chứa hợp chất A hoặc muối của nó ở hàm lượng cao, viên nén có thể được giảm về kích cỡ, điều này được mong muốn để nâng cao sự hài lòng của bệnh nhân khi sử dụng liều dùng.

Các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng viên nén chứa hợp chất A hoặc muối của nó ở hàm lượng cao (tốt hơn là không nhỏ hơn 25% khối lượng, tốt hơn là không nhỏ hơn 30% khối lượng, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 35% khối lượng, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 40% khối lượng) có thể thu được bằng cách bổ sung các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 60 đến 500 $\mu$ m (tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60 đến 250 $\mu$ m, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 70 đến 200 $\mu$ m, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 80 đến 150 $\mu$ m) làm tá dược vào viên nén chứa hợp chất A hoặc muối của nó. Trong bản mô tả sáng chế, cỡ hạt trung bình là để chỉ trị số mà thường được gọi là đường kính trung bình, tương ứng với 50% mức phân bố tích lũy (mức phân bố thể tích) của các hạt bột. Cỡ hạt trung bình có thể được đo bằng thiết bị phân tích cỡ hạt nhờ quá trình nhiễu xạ laser đối với hạt (HELOS system và RODOS dispersing unit, Sympatech) ở áp suất phân tán 2,0 bar.

Các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng được nêu ở trên có thể được sản xuất bằng cách phương pháp đã biết, và không bị giới hạn một cách cụ thể. Ví dụ, hạt này có thể được sản xuất bằng phương pháp sản xuất sấy phun. Để làm các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng được nêu ở trên, sản phẩm hiện có bán trên thị trường (ví dụ, PEARLITOL 100SD,

PEARLITOL 200SD, PEARLITOL 300DC, PEARLITOL 400DC, đều là của ROQUETTE) cũng có thể được sử dụng. Để làm các hạt D-manitol nêu trên, các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 75 đến 150 $\mu$ m (ví dụ, PEARLITOL 100SD) là được ưu tiên.

Trong viên nén theo sáng chế, hàm lượng của các hạt D-manitol tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 75% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 12 đến 70% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15 đến 65% khối lượng, vẫn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15 đến 60% khối lượng.

Viên nén theo sáng chế có thể còn chứa chất phụ gia được sử dụng thông thường trong lĩnh vực dược. Các ví dụ về chất phụ gia bao gồm tá dược, chất dính kết, chất gây phân rã, chất làm trơn, chất tạo màu, chất điều chỉnh độ pH, chất hoạt động bề mặt, chất làm ngọt, hương liệu, chất nền phủ, và chất trợ phủ. Trừ phi được chỉ định cụ thể, các chất phụ gia này được sử dụng ở các lượng thường được dùng trong lĩnh vực dược.

Các ví dụ về tá dược bao gồm manitol (ví dụ, D-manitol {ví dụ, PEARLITOL 50C (tên thương mại); ROQUETTE}); xenluloza tinh thể; tinh bột như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột lúa mì, tinh bột gạo, tinh bột được genlatin hóa sơ bộ một phần, tinh bột được genlatin hóa sơ bộ, tinh bột xộp và tương tự; canxi phosphat khan; canxi cacbonat kết tủa; và canxi silicat, với sự ưu tiên dành cho D-manitol và xenluloza tinh thể.

Ở viên nén theo sáng chế, hàm lượng của tá dược tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 75% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 65% khối lượng.

Để làm tá dược trong sáng chế, hạt D-manitol hoặc manitol (ví dụ, D-manitol) là được ưu tiên, và hạt D-manitol là được ưu tiên hơn. D-manitol và hạt D-manitol có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp.

Khi các hạt D-manitol nêu trên được sử dụng làm tá dược trong sáng chế, tổng lượng tá dược chỉ cần nằm trong khoảng được nêu ở trên.

Khi manitol nêu trên được sử dụng làm tá dược trong sáng chế, tổng lượng tá dược tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 75% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 12 đến 70% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15 đến 65% khối lượng, vẫn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15 đến 60% khối lượng.

Các ví dụ về chất dính kết bao gồm xenluloza tinh thể [ví dụ, xenluloza tinh thể {ví dụ, CEOLUS KG-802 (loại: KG-802) (tên thương mại); CEOLUS PH-302 (loại: PH-302) (tên thương mại); Asahi Kasei Chemicals Corporation}, xenluloza tinh thể (hạt), xenluloza tinh thể (hạt mịn)], hydroxypropylxenluloza [ví dụ, loại: L, SL, SSL (tên thương mại); Nippon Soda Co., Ltd.], hydroxypropylmethylxenluloza [ví dụ, hypromellose 2910, TC-5 (loại: MW, E, EW, R, RW) (tên thương mại); Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.], povidon (polyvinylpyrrolidon), và copolyvidon, với sự ưu tiên dành cho hydroxypropylxenluloza.

Trong viên nén theo sáng chế, hàm lượng của chất dính kết tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 10% khối lượng.

Các ví dụ về chất gây phân rã bao gồm tinh bột ngô, carboxymethylxenluloza, canxi carboxymethylxenluloza, natri carboxymetyl tinh bột, croscarmellose natri (ví dụ, Ac-Di-Sol), crospovidon, hydroxypropylxenluloza được thế thấp (L-HPC), hydroxypropyl-tinh bột, natri tinh bột glycolat, và magie alumino metasilicat, với sự ưu tiên dành cho croscarmellose natri và natri tinh bột glycolat.

Trong viên nén theo sáng chế, hàm lượng của chất gây phân rã tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 20% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 10% khối lượng.

Các ví dụ về chất làm trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, bột talc, các sucroza este của các axit béo, và natri stearyl fumarat, với sự ưu tiên dành cho magie stearat.

Trong viên nén theo sáng chế, hàm lượng của chất làm trơn tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 3% khối lượng.

Các ví dụ về chất tạo màu bao gồm các chất màu thực phẩm như chất tạo màu vàng thực phẩm số 5 (Food Color Yellow No. 5), chất tạo màu đỏ thực phẩm số 2 (Food Color Red No. 2), chất tạo màu xanh thực phẩm số 2 (Food Color Blue No. 2) và chất tạo màu tương tự khác, thuốc nhuộm màu thực phẩm, oxit sắt đỏ, và oxit sắt vàng.

Các ví dụ về chất điều chỉnh độ pH bao gồm axit xitric hoặc muối của nó, axit phosphoric hoặc muối của nó, axit carbonic hoặc muối của nó, axit tartaric hoặc muối của nó, axit fumaric hoặc muối của nó, axit axetic hoặc muối của nó, và axit amin hoặc muối của nó.

Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt bao gồm natri lauryl sulfat, polysorbat 80, và polyoxyetylen(160)polyoxypropylen(30)glycol.

Các ví dụ về chất làm ngọt bao gồm aspartam (tên thương mại), axesulfam kali, sucraloza, thaumatin, sacarin natri, và dikali glyxyrrhizinat.

Các ví dụ về hương liệu bao gồm tinh dầu bạc hà, dầu bạc hà, dầu chanh, và vanilin.

Các ví dụ về chất nền phủ bao gồm chất nền phủ đường, chất nền phủ màng tan trong nước, chất nền phủ màng tan trong ruột, và chất nền phủ màng giải phóng kéo dài.

Các ví dụ về chất nền phủ đường bao gồm sucroza, và một hoặc nhiều loại được chọn từ bột talc, canxi cacbonat kết tủa, gelatin, gôm arabic, pululan, sáp carnauba và các chất tương tự khác có thể được kết hợp sử dụng.

Các ví dụ về chất nền phủ màng tan trong nước bao gồm các polyme xenluloza như hydroxypropylxenluloza [ví dụ, loại: L, SL, SL-T, SSL (tên thương mại); Nippon Soda Co., Ltd.], hydroxypropylmetylxenluloza [ví dụ, hypromellose 2910, TC-5 (loại: MW, E, EW, R, RW) (tên thương mại); Shin-Etsu Chemical Co.,

Ltd.], hydroxyetylxenluloza, metylhydroxyetylxenluloza và các chất tương tự khác; các polyme tổng hợp như polyvinyl axetaldietylaminoaxetat, copolyme aminoalkylmetacrylat E [Eudragit E (tên thương mại)], polyvinylpyrrolidon và các chất tương tự khác; và các polysacarit như pululan và các chất tương tự khác.

Các ví dụ về chất nền phủ màng tan trong ruột bao gồm các polyme xenluloza như hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza axetat succinat, carboxymetyetylxenluloza, xenluloza axetat phtalat và các chất tương tự khác; các polyme của axit acrylic như copolyme L của axit metacrylic [Eudragit L (tên thương mại)], copolyme LD của axit metacrylic [Eudragit L-30D55 (tên thương mại)], copolyme S của axit metacrylic [Eudragit S (tên thương mại)] và các chất tương tự khác; và các chất xuất hiện tự nhiên như senlac và các chất tương tự khác.

Các ví dụ về chất nền phủ màng giải phóng kéo dài bao gồm các polyme xenluloza như etylxenluloza và các chất tương tự khác; các polyme của axit acrylic như copolyme aminoalkylmetacrylat RS [Eudragit RS (tên thương mại)], huyền phù copolyme etyl acrylat-metyl metacrylat [Eudragit NE (tên thương mại)] và các chất tương tự khác.

Các ví dụ về chất trợ phủ bao gồm các chất chắn ánh sáng như titan oxit và các chất tương tự khác; các chất hóa lỏng như bột talc và các chất tương tự khác; các chất tạo màu như oxit sắt đỏ, oxit sắt vàng và các chất tương tự khác; các chất dẻo hóa như polyetylen glycol (ví dụ, macrogol 6000), trietyl xitrat, dầu thầu dầu, các polysorbat và các chất tương tự khác; các axit hữu cơ như axit xitric, axit tatric, axit malic, axit ascorbic và các chất tương tự khác.

Hai hoặc nhiều loại chất phụ gia nêu trên có thể được sử dụng dưới dạng hỗn hợp ở tỷ lệ thích hợp.

Viên nén theo sáng chế có thể được phủ màng để nâng cao tính dễ sử dụng, độ cứng và đặc tính tương tự khác. Các ví dụ về chất nền phủ và chất trợ phủ được sử dụng cho quá trình phủ màng bao gồm các chất tương tự với các chất được sử dụng cho chất phụ gia nêu trên.

Khi viên nén theo sáng chế được phủ màng, lớp phủ màng được tạo ra ở tỷ lệ thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 phần khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 6 phần khối lượng, trên 100 phần khối lượng của viên nén.

Khi viên nén theo sáng chế viên nén được bao màng, hàm lượng của hợp chất A hoặc muối của nó và chất phụ gia trong viên nén lõi trước khi phủ lớp phủ màng tốt hơn là nằm trong các khoảng giá trị được nêu ở trên.

Viên nén theo sáng chế tốt hơn là viên nén chứa hợp chất A hoặc muối của nó, tá dược (ví dụ, các hạt D-manitol, D-manitol, tốt hơn là các hạt D-manitol), chất gây phân rã (ví dụ, natri tinh bột glycolat), chất dính kết (ví dụ, hydroxypropylxenluloza), và chất làm trơn (ví dụ, magie stearat), trong đó hàm lượng của hợp chất A hoặc muối của nó không nhỏ hơn 25% khối lượng (tốt hơn là không nhỏ hơn 30% khối lượng, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 35% khối lượng, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 40% khối lượng).

Ngoài ra, viên nén theo sáng chế tốt hơn là viên nén được phủ màng trong đó viên nén (viên nén lõi) chứa hợp chất A hoặc muối của nó, tá dược (ví dụ, các hạt D-manitol), chất gây phân rã (ví dụ, natri tinh bột glycolat), chất dính kết (ví dụ, hydroxypropylxenluloza), và chất làm trơn (ví dụ, magie stearat) được phủ chất nền phủ (ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza) và chất trợ phủ (ví dụ, titan oxit, oxit sắt đỏ), và hàm lượng của hợp chất A hoặc muối của nó không nhỏ hơn 25% khối lượng (tốt hơn là không nhỏ hơn 30% khối lượng, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 35% khối lượng, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 40% khối lượng) so với viên nén lõi.

Viên nén theo sáng chế tốt hơn là còn chứa chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat. Khi chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp được bổ sung vào viên nén theo sáng chế, hàm lượng của nó và v.v., là giống như được nêu trong mục “2. Chế phẩm rắn chứa hợp chất A hoặc muối của nó và chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp”.

Viên nén theo sáng chế được bào chế bằng cách kết hợp các quá trình thích

hợp như tạo hạt, trộn, tạo viên nén (đúc nén), phủ và quá trình tương tự khác.

Quá trình tạo hạt được tiến hành bằng cách sử dụng, ví dụ, máy tạo hạt như máy tạo hạt có lực cắt cao, máy tạo hạt tầng sôi, máy tạo hạt khô hoặc thiết bị tương tự khác.

Quá trình trộn được tiến hành bằng cách sử dụng, ví dụ, máy trộn như máy trộn kiểu chữ V, máy trộn trống quay hoặc thiết bị tương tự khác.

Quá trình tạo viên nén (đúc nén) được tiến hành bằng cách đột dập sử dụng, ví dụ, máy tạo viên nén đột dập đơn hoặc máy tạo viên nén quay.

Quá trình phủ được tiến hành bằng cách sử dụng, ví dụ, thiết bị phủ màng. Để làm chất nền phủ ở đây, các chất được lấy làm ví dụ làm chất phụ gia nêu trên có thể được đề cập đến.

Hai hoặc nhiều loại chất nền phủ được nêu ở trên có thể được sử dụng dưới dạng hỗn hợp ở tỷ lệ thích hợp. Ngoài ra, chất trợ phủ có thể được sử dụng trong khi phủ.

Viên nén theo sáng chế có thể được bào chế, ví dụ, theo các bước bào chế sau đây. Mỗi nguyên liệu khởi đầu trong các bước bào chế sau đây được sử dụng ở lượng sao cho đạt được hàm lượng được nêu ở trên trong viên nén thu được sau cùng.

1) Hợp chất A hoặc muối của nó, và tá dược (ví dụ, các hạt D-manitol, D-manitol, xenluloza tinh thể, tốt hơn là các hạt D-manitol) được trộn cùng với các chất phụ gia khác (ví dụ, chất gây phân rã (ví dụ, natri tinh bột glycolat)) nếu cần, hỗn hợp được tạo hạt trong khi phun dung dịch thu được bằng cách hòa tan hoặc phân tán chất dính kết (ví dụ, hydroxypropylxenluloza) trong dung môi hoặc môi trường phân tán (ví dụ, nước), sấy khô và sàng nếu cần để thu bột được tạo thành hạt (hoặc bột được sàng).

2) Chất phụ gia (ví dụ, chất làm trơn (ví dụ, magie stearat)) được bổ sung vào bột được tạo thành hạt thu được (hoặc bột được sàng) nếu cần, và chúng được trộn để thu lấy các hạt cho quá trình tạo viên nén.

3) Các hạt này được tạo viên nén để thu lấy viên nén lõi.

4) Dung dịch phủ màng được phun lên viên nén lõi thu được, nếu muốn, để thu lấy viên nén được bao màng.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp làm ổn định hợp chất A sau đây hoặc muối của nó.

Một phương án của sáng chế đề cập đến phương pháp làm ổn định hợp chất A hoặc muối của nó trong viên nén, bao gồm bước bổ sung lượng không nhỏ hơn 25% khối lượng (tốt hơn là không nhỏ hơn 30% khối lượng, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 40% khối lượng) của hợp chất A hoặc muối của nó (sau đây được viết tắt là phương pháp theo sáng chế).

Trong bản mô tả sáng chế, thuật ngữ bổ sung và chứa là có cùng nghĩa và, ví dụ, bổ sung lượng không nhỏ hơn 25% khối lượng của hợp chất A hoặc muối của nó vào viên nén có nghĩa là viên nén chứa lượng không nhỏ hơn 25% khối lượng của hợp chất A hoặc muối của nó.

Trong phương pháp theo sáng chế, còn bổ sung (1) các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 60 đến 500 $\mu$ m (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 60 đến 250 $\mu$ m, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 70 đến 200 $\mu$ m, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 80 đến 150 $\mu$ m) hoặc (2) D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 30 đến 60 $\mu$ m {ví dụ, PEARLITOL 50C (tên thương mại); ROQUETTE}) là được ưu tiên, và bổ sung các hạt D-manitol nêu trên là được ưu tiên hơn. D-manitol và các hạt D-manitol có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp.

Viên nén được tạo ra bởi phương pháp theo sáng chế được bào chế theo cách giống như trong quy trình bào chế viên nén theo sáng chế được nêu ở trên. Ví dụ, lượng của các hạt D-manitol hoặc D-manitol là tương tự trong viên nén theo sáng chế.

Phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm bước xác nhận tác dụng làm ổn định (ví dụ, bước đo hàm lượng của sản phẩm phân hủy (U-2) của hợp chất A hoặc muối của nó trong viên nén v.v.). Bước đo hàm lượng của sản phẩm phân hủy có thể được tiến hành theo ví dụ thử nghiệm 1 được mô tả dưới đây.

2. Chế phẩm rắn chứa hợp chất A hoặc muối của nó và chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp

Phương án khác theo sáng chế đề cập đến chế phẩm rắn chứa (1) hợp chất A hoặc muối của nó, và (2) chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat (sau đây được viết tắt là chế phẩm rắn theo sáng chế).

Trong chế phẩm rắn theo sáng chế, hàm lượng của hợp chất A hoặc muối của nó tốt hơn là không nhỏ hơn 4% khối lượng và nhỏ hơn 100% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4 đến 80% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 18 đến 50% khối lượng.

Vì chế phẩm rắn theo sáng chế chứa chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat, có thể cải thiện tính ổn định của hợp chất A và muối của nó trong chế phẩm rắn. Các chất béo và các chất giống như dầu này có điểm nóng chảy thấp có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều loại có thể được kết hợp sử dụng.

Trong chế phẩm rắn theo sáng chế, hàm lượng của chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat là, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% khối lượng.

Hơn nữa, khoảng ưu tiên của hàm lượng nêu trên thay đổi tùy thuộc vào loại chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp được bổ sung vào chế phẩm rắn, ví dụ, khi chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp nêu trên là polyetylen glycol (ví dụ, polyetylen glycol 6000), thì khoảng hàm lượng ưu tiên của nó là, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4,0% khối lượng (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2,0% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1,7% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,4% khối lượng). Chẳng hạn, khi chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp nêu trên là glyxerol monostearat hoặc trietyl xitrat, khoảng hàm lượng ưu tiên của nó nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% khối lượng (tốt hơn là, nằm trong khoảng từ 1,0 đến 4,0% khối lượng).

Trong sáng chế, chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp được ưu tiên nhất là polyetylen glycol.

Các ví dụ về polyetylen glycol bao gồm polyetylen glycol có trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 200 đến 7000000 (tốt hơn là từ khoảng 6000 đến khoảng 120000, tốt hơn nữa là từ khoảng 8000 đến khoảng 100000) (ví dụ, polyetylen glycol 400 (Japanese Pharmacopoeia (Dược điển Nhật Bản)), và polyetylen glycol 6000 (Japanese Pharmacopoeia)), POLYOX WSR N-10 (tên thương mại), POLYOX WSR N-205 (tên thương mại), POLYOX WSR N-12K (tên thương mại), POLYOX WSR 303 (tên thương mại), tốt hơn là POLYOX WSR N-10 (tên thương mại), polyetylen glycol 6000, tốt hơn nữa là polyetylen glycol 6000) là được ưu tiên. Như được sử dụng ở đây, polyetylen glycol là thuật ngữ chung của các hợp chất được biểu hiện bằng công thức  $H(OCH_2CH_2)_nOH$  trong đó  $n$  là số tự nhiên (hợp chất trong đó  $n$  không nhỏ hơn 2000 đôi khi được gọi là polyetylen oxit).

Ở đây, polyetylen glycol 6000 còn được gọi là macrogol 6000 trong Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia) (có trọng lượng phân tử trung bình thường nằm trong khoảng từ 7300 đến 9300). Ngoài ra, polyetylen glycol 6000 được gọi là polyetylen glycol 8000 trong tài liệu NATIONAL FORMULARY.

Trong bản mô tả sáng chế, “trọng lượng phân tử trung bình” trong phần giải thích về polyetylen glycol có nghĩa là “trọng lượng phân tử trung bình số”.

Các chất béo và các chất giống như dầu có điểm nóng chảy thấp này, mà ở dạng rắn hoặc dạng lỏng, được bổ sung vào thành phần hoạt tính (hợp chất A hoặc muối của nó). Sáng chế được ứng dụng tốt hơn nữa đối với chế phẩm rắn (dạng hạt, viên nén và tương tự, tốt hơn là viên nén) được tạo ra bằng cách đúc (tạo hạt, đúc nén và tương tự).

Chế phẩm rắn theo sáng chế thường được tạo ra bằng cách bổ sung chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp nêu trên vào thành phần hoạt tính (hợp chất A hoặc muối của nó) và đúc hỗn hợp.

Sự bổ sung được tiến hành theo phương pháp bổ sung thường được sử dụng cho các quá trình điều chế, ví dụ, trộn, ngào trộn, sàng, khuấy và tương tự. Ví dụ, chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp có thể được bổ sung trực tiếp vào thành phần hoạt tính và được trộn, và dung môi có thể được tiếp tục bổ sung và trộn, và hỗn hợp có thể được ngào trộn, tạo hạt và sấy khô bằng các phương pháp thông thường.

Cũng có thể hòa tan chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp trong dung môi thích hợp, trộn chúng với thành phần hoạt tính, và ngào trộn, tạo hạt và sấy khô hỗn hợp thu được bằng các phương pháp thông thường. Hơn nữa, dung dịch chứa chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp và dung dịch chứa thành phần hoạt tính có thể được phun riêng biệt lên bột của tá dược và tương tự.

Để làm dung môi thích hợp nêu trên, dung môi mà không gây ảnh hưởng xấu đến thành phần hoạt tính, ví dụ, nước, dimetyl formamit, axeton, etanol, rượu propylic, rượu isopropylic, rượu butylic, metylen clorua, và tricloetan được sử dụng.

Sau khi hoàn thành việc bổ sung, viên nén có thể được tạo ra bằng phương pháp đúc nén đã biết. Sự đúc nén có nghĩa là nén dưới sự gia tăng áp suất để thu được hình dạng mong muốn, mà thường là dùng để đề cập đến, ví dụ, sự tạo viên nén và tương tự.

Chế phẩm rắn theo sáng chế có thể còn chứa chất phụ gia được sử dụng thông thường trong lĩnh vực dược. Các ví dụ về chất phụ gia bao gồm tá dược, chất dính kết, chất gây phân rã, chất làm trơn, chất tạo màu, chất điều chỉnh độ pH, chất hoạt động bề mặt, chất làm ngọt, hương liệu, chất nền phủ, chất trợ phủ và chất tương tự khác. Trừ phi được chỉ định cụ thể, các chất phụ gia này được sử dụng ở các lượng thường được dùng trong lĩnh vực dược.

Các ví dụ về các chất phụ gia này bao gồm các chất phụ gia tương tự chất phụ gia được lấy làm ví dụ cho viên nén theo sáng chế nêu trên.

Trong chế phẩm rắn theo sáng chế, tốt hơn là tá dược là D-manitol, hạt D-manitol hoặc xenluloza tinh thể, tốt hơn nữa là D-manitol hoặc xenluloza tinh thể. Hàm lượng của tá dược tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 70% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 16 đến 64% khối lượng.

Trong chế phẩm rắn theo sáng chế, tốt hơn là chất dính kết là hydroxypropylxenluloza. Tốt hơn là, hàm lượng của chất dính kết nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 10% khối lượng.

Trong chế phẩm rắn theo sáng chế, tốt hơn là chất gây phân rã là croscarmelloza natri. Hàm lượng của chất gây phân rã tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 20% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 10% khối lượng.

Trong chế phẩm rắn theo sáng chế, tốt hơn là chất làm trơn là magie stearat. Hàm lượng của chất làm trơn tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% khối lượng.

Chế phẩm rắn theo sáng chế có thể được phủ màng để nâng cao tính dễ sử dụng, độ cứng và đặc tính tương tự khác. Các ví dụ về chất nền phủ và chất trợ phủ được sử dụng cho quá trình phủ màng bao gồm các chất được lấy làm ví dụ làm các chất phụ gia nêu trên.

Khi chế phẩm rắn theo sáng chế được phủ màng, lớp phủ màng được tạo thành với tỷ lệ thường là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 phần khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 6 phần khối lượng, trên 100 phần khối lượng của chế phẩm rắn.

Khi chế phẩm rắn theo sáng chế là viên nén được bao màng, hàm lượng của hợp chất A hoặc muối của nó, chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp và chất phụ gia trong viên nén lõi trước khi phủ lớp phủ màng tốt hơn là nằm trong các khoảng được nêu ở trên.

Chế phẩm rắn theo sáng chế tốt hơn là viên nén chứa hợp chất A hoặc muối của nó; chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat; tá dược (ví dụ, D-manitol,

xenluloza tinh thể); chất gây phân rã (ví dụ, croscarmeloza natri); chất dính kết (ví dụ, hydroxypropylxenluloza); và chất làm trơn (ví dụ, magie stearat).

Chế phẩm rắn theo sáng chế tốt hơn là viên nén được phủ màng trong đó viên nén (viên nén lõi) chứa hợp chất A hoặc muối của nó; chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat; tá dược (ví dụ, D-manitol, xenluloza tinh thể); chất gây phân rã (ví dụ, croscarmeloza natri); chất dính kết (ví dụ, hydroxypropylxenluloza); và chất làm trơn (ví dụ, magie stearat) được phủ chất nền phủ (ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza) và chất trợ phủ (ví dụ, titan oxit, oxit sắt đỏ, oxit sắt vàng).

Chế phẩm rắn theo sáng chế được bào chế bằng cách kết hợp một cách thích hợp các quá trình như tạo hạt, trộn, tạo viên nén (đúc nén), phủ và tương tự. Quá trình tạo hạt, trộn, tạo viên nén (đúc nén) và phủ có thể được tiến hành theo phương pháp và các bước được lấy làm ví dụ cho viên nén theo sáng chế nêu trên.

Chế phẩm rắn theo sáng chế có thể được bào chế, ví dụ, theo các bước bào chế sau đây. Từng nguyên liệu khởi đầu trong các bước bào chế sau đây được sử dụng ở lượng để đạt được hàm lượng được nêu ở trên trong chế phẩm rắn thu được sau cùng.

1) Hợp chất A hoặc muối của nó, và tá dược (ví dụ, D-manitol, xenluloza tinh thể) được trộn cùng với chất phụ gia khác nếu cần, hỗn hợp được tạo hạt trong khi phun dung dịch thu được bằng cách hòa tan hoặc phân tán chất dính kết (ví dụ, hydroxypropylxenluloza) và chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat, trong dung môi hoặc môi trường phân tán (ví dụ, nước), sấy khô và sàng nếu cần để thu bột được tạo thành hạt (hoặc bột được sàng).

2) Chất phụ gia (ví dụ, chất làm trơn (ví dụ, magie stearat), chất gây phân rã (ví dụ, croscarmeloza natri)) được bổ sung vào bột được tạo thành hạt thu được (hoặc bột được sàng) nếu cần, và hỗn hợp được trộn để thu lấy các hạt cho quá trình tạo viên nén.

3) Các hạt được tạo viên nén để thu lấy viên nén lõi.

4) Dung dịch phủ màng được phun lên viên nén lõi thu được, nếu muốn, để thu lấy viên nén được bao màng.

Viên nén theo sáng chế và chế phẩm rắn theo sáng chế nêu trên (sau đây được gọi chung là chế phẩm rắn theo sáng chế) có độc tính thấp và có thể được sử dụng an toàn qua đường miệng đối với động vật có vú (ví dụ, chuột nhắt, chuột cống, thỏ, mèo, chó, bò, ngựa, khỉ, người).

Chế phẩm rắn theo sáng chế là hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh phụ thuộc hormon (ví dụ, ung thư tiền liệt tuyến) và bệnh tương tự khác.

Liều lượng của chế phẩm rắn theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng; độ tuổi, giới tính, thể trọng và mức độ miễn cảm của đối tượng sử dụng; và thời gian, tần suất và các tình trạng sử dụng tương tự, và không bị giới hạn một cách cụ thể miễn là đạt được mục đích của sáng chế. Ví dụ, khi được sử dụng làm chế phẩm dùng qua đường miệng để điều trị các bệnh phụ thuộc hormon nêu trên (ví dụ, ung thư tiền liệt tuyến), có thể cho động vật có vú (ví dụ, người) sử dụng với lượng từ khoảng 0,01 đến 30mg, tốt hơn là khoảng 0,02 đến 10 mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10mg, trên 1kg thể trọng trên cơ sở dạng tự do của hợp chất A, chia làm 1 đến 4 phần trong ngày.

Chế phẩm rắn theo sáng chế tốt hơn là viên nén và kích cỡ của nó thay đổi tùy thuộc vào hình dạng của viên nén (ví dụ, hình tròn, hình thuôn dài, hình chữ nhật v.v.). Chỉ cần kích cỡ mà bệnh nhân dễ sử dụng là được.

Để làm chế phẩm rắn theo sáng chế, viên nén chứa 40 đến 120mg, tốt hơn là 80mg hoặc 120mg hợp chất A hoặc muối của nó tính theo hợp chất A (dạng tự do) trên viên nén có thể được đề cập đến.

Trong chế phẩm rắn theo sáng chế, hợp chất A hoặc muối của nó cũng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều loại thuốc khác.

Ngoài ra, tốt hơn là chế phẩm rắn theo sáng chế chứa các hạt D-manitol

làm tá dược. Hàm lượng của các hạt D-manitol trong chế phẩm rắn theo sáng chế là giống như được mô tả chi tiết trong mục “1. Viên nén chứa hợp chất A hoặc muối của nó ở hàm lượng cao”.

Phương án khác nữa của sáng chế đề cập đến phương pháp làm ổn định hợp chất A hoặc muối của nó, bao gồm bước bổ sung chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat vào chế phẩm rắn chứa hợp chất A hoặc muối của nó.

Trình tự bổ sung từng thành phần không bị giới hạn một cách cụ thể, và, ví dụ, như được nêu ở trên, chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp có thể được bổ sung trực tiếp vào thành phần hoạt tính (hợp chất A hoặc muối của nó) và được trộn, và dung môi có thể được tiếp tục bổ sung và được trộn, và hỗn hợp có thể được ngào trộn, tạo hạt và sấy khô bằng các phương pháp thông thường; chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp có thể được hòa tan trong dung môi thích hợp, được trộn đều với thành phần hoạt tính, và được ngào trộn, tạo hạt và sấy khô bằng các phương pháp thông thường; hoặc dung dịch chứa chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp và dung dịch chứa thành phần hoạt tính có thể được phun riêng biệt lên bột của tá dược và tương tự. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, viên nén có thể được sản xuất bằng cách đúc nén đã biết.

Cụ thể, chẳng hạn khi chế phẩm rắn là viên nén, hợp chất A hoặc muối của nó được tạo hạt trong khi phun dung dịch thu được bằng cách hòa tan hoặc phân tán chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp trong dung môi hoặc môi trường phân tán (ví dụ, nước), và được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt, và bột được tạo thành hạt thu được được đột dập để thu viên nén.

Chế phẩm rắn thu được bằng phương pháp nêu trên được bào chế theo cách giống như trong quy trình bào chế chế phẩm rắn theo sáng chế được nêu ở trên. Ví dụ, các lượng của chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, được chọn từ polyetylen glycol, glyxerol monostearat và trietyl xitrat là tương tự với các lượng trong chế phẩm rắn theo sáng chế.

Phương pháp này có thể bao gồm bước xác nhận tác dụng làm ổn định (ví

dụ, bước đo hàm lượng của sản phẩm phân hủy (U-2) của hợp chất A hoặc muối của nó trong chế phẩm rắn v.v.). Bước đo hàm lượng của sản phẩm phân hủy có thể được tiến hành, ví dụ, theo ví dụ thử nghiệm 1 được mô tả dưới đây.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn trong phần mô tả sau đây dựa vào sự tham khảo các ví dụ, các ví dụ so sánh, các ví dụ tham khảo, và các ví dụ thử nghiệm, các ví dụ này không gây ra sự giới hạn đối với sáng chế.

D-manitol (PEARLITOL 50C (tên thương mại), do ROQUETTE sản xuất), các hạt D-manitol (PEARLITOL 100SD (tên thương mại), PEARLITOL 200SD (tên thương mại), PEARLITOL 300DC (tên thương mại) hoặc PEARLITOL 400DC (tên thương mại), đều do ROQUETTE sản xuất), xenluloza tinh thể (CEOLUS PH-101 hoặc KG-802 (tên thương mại), do Asahi Kasei Chemicals Corporation sản xuất), hydroxypropylxenluloza (HPC-L (tên thương mại), do NIPPON SODA CO., LTD. sản xuất), croscarmeloza natri (Ac-Di-Sol (tên thương mại) do FMC sản xuất), natri tinh bột glycolat (Primojel (tên thương mại), do DMV sản xuất), magie stearat (Magnesium Stearate (tên thương mại), do Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), polysorbat 80 (POLYSORBATE 80 (tên thương mại), do Sanyo Chemical Industries, Ltd. sản xuất), hydroxypropylmetylxenluloza 2910 (TC-5 (tên thương mại), do Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sản xuất) (sau đây được viết tắt là hypromeloza), polyetylen glycol 6000 (MACROGOL 6000 (tên thương mại), do Sanyo Chemical Industries, Ltd. sản xuất), titan oxit (titanium oxide (tên thương mại) do Freund Corporation sản xuất), glyxerol monostearat (do RIKEN VITAMIN CO., LTD. sản xuất) (đôi khi được gọi là GMS trong bản mô tả sáng chế) là các sản phẩm tương hợp theo Japanese Pharmacopoeia, xuất bản lần thứ 15, oxit sắt đỏ (red ferric oxide (tên thương mại) do LCW sản xuất), và trietyl xitrat (CITROFLEX 2 (tên thương mại), do CBC sản xuất) là các sản phẩm tương hợp theo Japanese Pharmaceutical Excipients 2003, magie alumino metasilicat (Neusilin FL2 (tên thương mại), do Fuji Chemical Industries Co., Ltd. sản xuất) là sản phẩm tương hợp theo Japanese Pharmaceutical Codex 2002, polyetylen glycol

400 (Polyetylen Glycol 400 (tên thương mại), do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất) là sản phẩm thuộc loại chất phản ứng, POLYOX (POLYOX WSR N-10 (tên thương mại), POLYOX WSR N-205 (tên thương mại), POLYOX WSR N-12K (tên thương mại), POLYOX WSR 303 (tên thương mại), đều do Dow Chemical sản xuất) là sản phẩm tương hợp theo National Formulary, tất cả các chất nêu trên đều được sử dụng trong các ví dụ, các ví dụ so sánh, các ví dụ tham khảo, và các ví dụ thử nghiệm dưới đây.

#### Ví dụ so sánh 1

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 1-1 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (LAB-1, Powrex Corporation), hợp chất A, D-manitol, và xenluloza tinh thể được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Croscarmelloza natri và magie stearat được bổ sung vào bột được tạo thành hạt thu được và chúng được trộn trong túi để thu lấy bột được trộn. Bột được trộn này được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (máy tạo viên nén liên khối, Kikusui Seisakusho Ltd.) với mũi đột cỡ 6,0mmφ để thu lấy viên nén lõi (110mg cho mỗi viên nén).

Viên nén lõi được cho vào trong máy phủ màng (DRC-200, Powrex Corporation), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 1-2 được phun để thu lấy các viên nén được bao màng (khoảng 114,0mg cho mỗi viên nén). Các viên nén được bao màng thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 1-1

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|------------------------|------------------------------|
| Hợp chất A             | 5                            |
| D-manitol              | 76                           |
| Xenluloza tinh thể     | 20                           |
| Hydroxypropylxenluloza | 3                            |

|                      |     |
|----------------------|-----|
| Croscarmellose natri | 5   |
| Magie stearat        | 1   |
| Tổng                 | 110 |

Bảng 1-2

| Chất phụ gia | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|--------------|------------------------------|
| Hypromellose | 3,56                         |
| Titan oxit   | 0,40                         |
| Oxit sắt đỏ  | 0,04                         |
| Tổng         | 4,00                         |

## Ví dụ so sánh 2

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 2-1 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (FD-5S, Powrex Corporation), hợp chất A, D-manitol, và xenluloza tinh thể được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Bột được tạo thành hạt này được nghiền bằng máy nghiền (Power mill P-3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu lấy bột nghiền. Croscarmellose natri và magie stearat được bổ sung vào bột nghiền thu được và chúng được trộn trong máy trộn (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (Correct 12HUK, Kikusui Seisakusho Ltd.) có mũi đột cỡ 13,0X7,0mm để thu các viên nén lõi (440mg mỗi viên nén).

Các viên nén lõi được cho vào máy phủ màng (Doria coater DRC500, Powrex Corporation), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 2-2 được phun để thu lấy các viên nén được bao màng (khoảng 456,0mg mỗi viên nén). Các viên nén được bao màng thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 2-1

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|------------------------|------------------------------|
| Hợp chất A             | 80                           |
| D-manitol              | 244                          |
| Xenluloza tinh thể     | 80                           |
| Hydroxypropylxenluloza | 12                           |
| Croscarmeloza natri    | 20                           |
| Magie stearat          | 4                            |
| Tổng                   | 440                          |

Bảng 2-2

| Chất phụ gia | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|--------------|------------------------------|
| Hypromeloza  | 14,24                        |
| Titan oxit   | 1,60                         |
| Oxit sắt đỏ  | 0,16                         |
| Tổng         | 16,00                        |

## Ví dụ tham khảo 1

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 3-1 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (FD-5S, Powrex Corporation), hợp chất A, D-manitol, và xenluloza tinh thể được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Bột được tạo thành hạt được nghiền bằng máy nghiền (Power mill P-3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu lấy bột nghiền. Xenluloza tinh thể, croscarmeloza natri và magie stearat được bổ sung vào bột nghiền thu được và chúng được trộn trong máy trộn (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (Correct 12HUK, Kikusui Seisakusho Ltd.) với mũi đột cỡ 8,0mmφ để thu các viên nén lõi (220mg mỗi viên nén).

Các viên nén lõi được cho vào máy phủ màng (Doria coater DRC500, Powrex Corporation), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 3-2 được phun để thu lấy các viên nén được bao màng (khoảng 228,0mg mỗi viên nén).

Bảng 3-1

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|------------------------|------------------------------|
| Hợp chất A             | 40                           |
| D-manitol              | 122                          |
| Xenluloza tinh thể     | 40                           |
| Hydroxypropylxenluloza | 6                            |
| Croscarmellose natri   | 10                           |
| Magie stearat          | 2                            |
| Tổng                   | 220                          |

Bảng 3-2

| Chất phụ gia  | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|---------------|------------------------------|
| Hypromellose  | 7,12                         |
| Titan oxit    | 0,80                         |
| Oxit sắt đỏ   | 0,02                         |
| Oxit sắt vàng | 0,06                         |
| Tổng          | 8,00                         |

## Ví dụ 1

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 4-1 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (FD-5S, Powrex Corporation), hợp chất A, D-manitol, và xenluloza tinh thể được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Bột được tạo thành hạt được nghiền bằng máy nghiền (Power mill P-3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu lấy bột

nghiền. Croscarmellose natri và magie stearat được bổ sung vào bột nghiền thu được và chúng được trộn trong máy trộn (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (Correct 12HUK, Kikusui Seisakusho Ltd.) với mũi đột cỡ 9,0mm để thu các viên nén lõi (280mg mỗi viên nén).

Các viên nén lõi được cho vào máy phủ màng (Doria coater DRC500, Powrex Corporation), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 4-2 được phun để thu lấy các viên nén được bao màng (khoảng 290,2mg mỗi viên nén). Các viên nén được bao màng thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 4-1

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|------------------------|------------------------------|
| Hợp chất A             | 80                           |
| D-manitol              | 126,2                        |
| Xenluloza tinh thể     | 51                           |
| Hydroxypropylxenluloza | 7,6                          |
| Croscarmellose natri   | 12,7                         |
| Magie stearat          | 2,5                          |
| Tổng                   | 280                          |

Bảng 4-2

| Chất phụ gia | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|--------------|------------------------------|
| Hypromellose | 9,06                         |
| Titan oxit   | 1,02                         |
| Oxit sắt đỏ  | 0,10                         |
| Tổng         | 10,2                         |

#### Ví dụ 2

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 5-1 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (FD-5S, Powrex Corporation), hợp chất A, các hạt D-manitol (PEARLITOL 100SD, ROQUETTE) và natri tinh bột glycolat được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Bột được tạo thành hạt này được nghiền bằng máy nghiền (Power mill P-3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu lấy bột nghiền. Magie stearat được bổ sung vào bột nghiền thu được và chúng được trộn trong máy trộn (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (Correct 12HUK, Kikusui Seisakusho Ltd.) với mũi đột cỡ 8,0mmφ để thu các viên nén lõi (200mg mỗi viên nén).

Các viên nén lõi được cho vào máy phủ màng (Doria coater DRC500, Powrex Corporation), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 5-2 được phun để thu lấy các viên nén được bao màng (khoảng 208mg mỗi viên nén). Các viên nén được bao màng thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 5-1

| Chất phụ gia            | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|-------------------------|------------------------------|
| Hợp chất A              | 80                           |
| Các hạt D-manitol       | 102                          |
| Natri tinh bột glycolat | 10                           |
| Hydroxypropylxenluloza  | 6                            |
| Magie stearat           | 2                            |
| Tổng                    | 200                          |

Bảng 5-2

| Chất phụ gia | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|--------------|------------------------------|
| Hypromeloza  | 7,12                         |
| Titan oxit   | 0,80                         |
| Oxit sắt đỏ  | 0,08                         |
| Tổng         | 8,00                         |

## Ví dụ 3

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 6-1 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (LAB-1, Powrex Corporation), hợp chất A, các hạt D-manitol (PEARLITOL 100SD, ROQUETTE), magie alumino metasilicat và natri tinh bột glycolat được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Magie stearat được bổ sung vào bột được tạo thành hạt thu được và chúng được trộn trong túi để thu lấy bột được trộn. Bột được trộn này được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (máy tạo viên nén liên khối, Kikusui Seisakusho Ltd.) với mũi đột cỡ 6,0mmφ để thu các viên nén lõi (110mg mỗi viên nén).

Các viên nén lõi được cho vào máy phủ màng (Doria coater DRC500, Powrex Corporation), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 6-2 được phun để thu lấy các viên nén được bao màng (khoảng 114,0mg mỗi viên nén). Các viên nén được bao màng thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 6-1

| Chất phụ gia              | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|---------------------------|------------------------------|
| Hợp chất A                | 80                           |
| Các hạt D-manitol         | 18,8                         |
| Natri tinh bột glycolat   | 5                            |
| Hydroxypropylxenluloza    | 3                            |
| Magie alumino metasilicat | 2,2                          |
| Magie stearat             | 1                            |
| Tổng                      | 110                          |

Bảng 6-2

| Chất phụ gia | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|--------------|------------------------------|
| Hypromelosa  | 3,56                         |
| Titan oxit   | 0,40                         |
| Oxit sắt đỏ  | 0,04                         |
| Tổng         | 4,00                         |

Ví dụ 4

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 7-1 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (MP-01, Powrex Corporation), hợp chất A, D-manitol, và xenluloza tinh thể được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Croscarmellose natri và magie stearat được bổ sung vào bột được tạo thành hạt thu được, và chúng được trộn trong túi để thu bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (Kikusui Seisakusho Ltd., máy tạo viên nén liên khối) với mũi đột cỡ 9mmφ để thu các viên nén lõi (280mg mỗi viên nén).

Các viên nén lõi được cho vào máy phủ màng (Freund Corporation, HC-LABO-20), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 7-2 được phun để thu các viên nén được bao màng (khoảng 290mg mỗi viên nén). Các viên nén được bao màng thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 7-1

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|------------------------|------------------------------|
| Hợp chất A             | 80                           |
| D-manitol              | 157,2                        |
| Xenluloza tinh thể     | 20                           |
| Hydroxypropylxenluloza | 7,6                          |
| Croscarmellose natri   | 12,7                         |
| Magie stearat          | 2,5                          |

|      |     |
|------|-----|
| Tổng | 280 |
|------|-----|

Bảng 7-2

| Chất phụ gia  | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|---------------|------------------------------|
| Hypromelosa   | 9,06                         |
| Titan oxit    | 1,02                         |
| Oxit sắt đỏ   | 0,026                        |
| Oxit sắt vàng | 0,077                        |
| Tổng          | 10,183                       |

## Ví dụ 5

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 8 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (MP-01, Powrex Corporation), hợp chất A, D-manitol, và xenluloza tinh thể được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza và polyetylen glycol 6000 được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Croscarmellose natri và magie stearat được bổ sung vào bột được tạo thành hạt thu được và chúng được trộn trong túi để thu bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (Kikusui Seisakusho Ltd., máy tạo viên nén liên khối) với mũi đột cỡ 9mmφ để thu các viên nén lõi (280mg mỗi viên nén).

Các viên nén lõi được cho vào máy phủ màng (Freund Corporation, HC-LABO-20), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 7-2 nêu trên được phun để thu các viên nén được bao màng (khoảng 290mg mỗi viên nén). Các viên nén được bao màng thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 8

| Chất phụ gia       | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|--------------------|------------------------------|
| Hợp chất A         | 80                           |
| D-manitol          | 156                          |
| Xenluloza tinh thể | 20                           |

|                        |      |
|------------------------|------|
| Hydroxypropylxenluloza | 7,6  |
| Polyetylen glycol 6000 | 1,2  |
| Croscarmeloza natri    | 12,7 |
| Magie stearat          | 2,5  |
| Tổng                   | 280  |

## Ví dụ 6

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 9 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (MP-01, Powrex Corporation), hợp chất A, D-manitol, và xenluloza tinh thể được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, thể phân tán thu được bằng cách phân tán glyxerol monostearat (sau đây được gọi là GMS) trong dung dịch nước hydroxypropylxenluloza được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Croscarmeloza natri và magie stearat được bổ sung vào bột được tạo thành hạt thu được và chúng được trộn trong túi để thu bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (Kikusui Seisakusho Ltd., máy tạo viên nén liên khối) với mũi đột cỡ 9mmφ để thu các viên nén lõi (280mg mỗi viên nén).

Các viên nén lõi được cho vào máy phủ màng (Freund Corporation, HC-LABO-20), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 7-2 nêu trên được phun để thu các viên nén được bao màng (khoảng 290mg mỗi viên nén). Các viên nén được bao màng thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 9

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|------------------------|------------------------------|
| Hợp chất A             | 80                           |
| D-manitol              | 156                          |
| Xenluloza tinh thể     | 20                           |
| Hydroxypropylxenluloza | 7,6                          |
| GMS                    | 1,2                          |
| Croscarmeloza natri    | 12,7                         |

|               |     |
|---------------|-----|
| Magie stearat | 2,5 |
| Tổng          | 280 |

## Ví dụ 7

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 10 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (MP-01, Powrex Corporation), hợp chất A, D-manitol, và xenluloza tinh thể được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza và polyetylen glycol 400 được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Croscarmellose natri và magie stearat được bổ sung vào bột được tạo thành hạt thu được và chúng được trộn trong túi để thu bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (Kikusui Seisakusho Ltd., máy tạo viên nén liên khối) với mũi đột cỡ 9mmφ để thu các viên nén lõi (280mg mỗi viên nén).

Các viên nén lõi được cho vào máy phủ màng (Freund Corporation, HC-LABO-20), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 7-2 nêu trên được phun để thu lấy các viên nén được bao màng (khoảng 290mg mỗi viên nén). Các viên nén được bao màng thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 10

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|------------------------|------------------------------|
| Hợp chất A             | 80                           |
| D-manitol              | 152,4                        |
| Xenluloza tinh thể     | 20                           |
| Hydroxypropylxenluloza | 7,6                          |
| Polyetylen glycol 400  | 4,8                          |
| Croscarmellose natri   | 12,7                         |
| Magie stearat          | 2,5                          |
| Tổng                   | 280                          |

## Ví dụ 8

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 11 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (MP-01, Powrex Corporation), hợp chất A, D-manitol, và xenluloza tinh thể được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza và trietyl xitrat được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Croscarmellose natri và magie stearat được bổ sung vào bột được tạo thành hạt thu được và chúng được trộn trong túi để thu bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (Kikusui Seisakusho Ltd., máy tạo viên nén liên khối) với mũi đột cỡ 9mmφ để thu các viên nén lõi (280mg mỗi viên nén).

Các viên nén lõi được cho vào máy phủ màng (Freund Corporation, HC-LABO-20), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 7-2 nêu trên được phun để thu lấy các viên nén được bao màng (khoảng 290mg mỗi viên nén). Các viên nén được bao màng thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 11

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|------------------------|------------------------------|
| Hợp chất A             | 80                           |
| D-manitol              | 152,4                        |
| Xenluloza tinh thể     | 20                           |
| Hydroxypropylxenluloza | 7,6                          |
| Trietyl xitrat         | 4,8                          |
| Croscarmellose natri   | 12,7                         |
| Magie stearat          | 2,5                          |
| Tổng                   | 280                          |

#### Ví dụ 9

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 12 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (MP-01, Powrex Corporation),

hợp chất A, D-manitol, và xenluloza tinh thể được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, thể phân tán thu được bằng cách phân tán GMS trong dung dịch nước hydroxypropylxenluloza được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Croscarmelloza natri và magie stearat được bổ sung vào bột được tạo thành hạt thu được và chúng được trộn trong túi để thu lấy bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (Kikusui Seisakusho Ltd., máy tạo viên nén liên khối) với mũi đột cỡ 9mm để thu các viên nén lõi (280mg mỗi viên nén).

Các viên nén lõi được cho vào máy phủ màng (Freund Corporation, HC-LABO-20), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 7-2 nêu trên được phun để thu lấy các viên nén được bao màng (khoảng 290mg mỗi viên nén). Các viên nén được bao màng thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 12

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|------------------------|------------------------------|
| Hợp chất A             | 80                           |
| D-manitol              | 147,2                        |
| Xenluloza tinh thể     | 20                           |
| Hydroxypropylxenluloza | 7,6                          |
| GMS                    | 10                           |
| Croscarmelloza natri   | 12,7                         |
| Magie stearat          | 2,5                          |
| Tổng                   | 280                          |

#### Ví dụ thử nghiệm 1

Các viên nén được bao màng thu được trong các ví dụ so sánh 1, 2, các ví dụ 1 - 3, 5, 7 - 9 được đánh giá về lượng sản phẩm phân hủy của hợp chất A (U-2 (6-(4-aminophenyl)-1-(2,6-diflobenzyl)-5-dimethylaminometyl-3-(6-metoxypyridazin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion): thời gian duy trì tương đối khoảng 19 phút) và tổng lượng sản phẩm phân hủy. Sản phẩm phân hủy được đo bằng cách chiết các viên nén với dung dịch hỗn hợp của dung dịch đệm

natri phosphat 0,05mol/L (độ pH = 2,0)/axetonitril (4:1) bằng phương pháp HPLC. Các điều kiện thử nghiệm của phương pháp HPLC được thể hiện dưới đây.

Các điều kiện thử nghiệm HPLC

Bộ dò: hấp thụ kế tử ngoại (bước sóng đo: 230nm)

Cột: Intersil ODS-4,3  $\mu$ m, 4,6 mm i.d.X15 cm (GL Sciences Inc.)

Nhiệt độ cột: nhiệt độ không đổi gần 40°C

Pha động A: dung dịch hỗn hợp của dung dịch đệm natri phosphat 0,05mol/L (độ pH = 2,0)/axetonitril (4:1)

Pha động B: axetonitril/dung dịch đệm natri phosphat 0,05mol/L (độ pH = 2,0) (3:2)

Sự cấp pha động: Tỷ lệ trộn của pha động A và pha động B được điều chỉnh như được thể hiện trong bảng 13.

Bảng 13

| Thời gian (phút) | Dung dịch A (%) | Dung dịch B (%) |
|------------------|-----------------|-----------------|
| 0 (phun)         | 90              | 10              |
| 45               | 90              | 10              |
| 90               | 20              | 80              |
| 90,1             | 90              | 10              |
| 100              | 90              | 10              |

Khoảng thời gian đo: 90 phút

Kết quả thử nghiệm 1

Các viên nén được bao màng của các ví dụ so sánh 1, 2, các ví dụ 1 – 3 được đo về sản phẩm phân hủy trước khi bảo quản và sau khi bảo quản ở 60°C trong 2 tuần, và các kết quả về tổng lượng sản phẩm phân hủy và U-2 được thể hiện trong bảng 14.

Bảng 14

Kết quả thử nghiệm về tính ổn định qua các ngày

| Chế phẩm        | Phần trăm hàm lượng của hợp chất A trong viên nén lõi | Bảo quản | U-2 (%) | Tổng lượng sản phẩm phân hủy (%) |
|-----------------|-------------------------------------------------------|----------|---------|----------------------------------|
| Ví dụ so sánh 1 | 4,5                                                   | Ban đầu  | 0,06    | 0,23                             |
|                 |                                                       | 60°C 2w  | 0,37    | 0,97                             |
| Ví dụ so sánh 2 | 18,2                                                  | Ban đầu  | 0,09    | 0,41                             |
|                 |                                                       | 60°C 2w  | 0,26    | 0,81                             |
| Ví dụ 1         | 28,6                                                  | Ban đầu  | 0,10    | 0,40                             |
|                 |                                                       | 60°C 2w  | 0,22    | 0,65                             |
| Ví dụ 2         | 40,0                                                  | Ban đầu  | 0,09    | 0,38                             |
|                 |                                                       | 60°C 2w  | 0,16    | 0,56                             |
| Ví dụ 3         | 72,7                                                  | Ban đầu  | 0,04    | 0,26                             |
|                 |                                                       | 60°C 2w  | 0,11    | 0,49                             |

Sự tạo ra tổng lượng sản phẩm phân hủy và sản phẩm phân hủy U-2 được tìm hãm bằng cách gia tăng phần trăm hàm lượng hợp chất A trong các viên nén.

Kết quả thử nghiệm 2

Viên nén được bao màng của ví dụ 5 được đo về sản phẩm phân hủy trước khi bảo quản và sau khi bảo quản ở 60°C trong 2 tuần, và các kết quả về tổng lượng sản phẩm phân hủy và U-2 được thể hiện trong bảng 15.

Bảng 15

Kết quả thử nghiệm về tính ổn định qua các ngày

| Chế phẩm | Bảo quản | U-2 (%) | Tổng lượng sản phẩm phân hủy (%) |
|----------|----------|---------|----------------------------------|
| Ví dụ 5  | Ban đầu  | 0,04    | 0,21                             |
|          | 60°C 2w  | 0,06    | 0,21                             |

Sự tạo ra tổng lượng sản phẩm phân hủy và sản phẩm phân hủy U-2 được tìm hãm bằng cách bổ sung chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp. Cụ thể, sự tạo ra sản phẩm phân hủy U-2, mà gia tăng nhiều khi chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp không được bổ sung, được tìm hãm

đáng kể.

### Kết quả thử nghiệm 3

Các viên nén được bao màng của các ví dụ 7 - 9 được đo về sản phẩm phân hủy trước khi bảo quản và sau khi bảo quản ở 60°C trong 2 tuần, và các kết quả về tổng lượng sản phẩm phân hủy và U-2 được thể hiện trong bảng 16.

Bảng 16

Kết quả thử nghiệm về tính ổn định qua các ngày

| Chế phẩm | Bảo quản | U-2 (%) | Tổng lượng sản phẩm phân hủy (%) |
|----------|----------|---------|----------------------------------|
| Ví dụ 7  | Ban đầu  | 0,04    | 0,22                             |
|          | 60°C 2w  | 0,06    | 0,23                             |
| Ví dụ 8  | Ban đầu  | 0,04    | 0,27                             |
|          | 60°C 2w  | 0,06    | 0,28                             |
| Ví dụ 9  | Ban đầu  | 0,04    | 0,23                             |
|          | 60°C 2w  | 0,06    | 0,20                             |

Sự tạo ra tổng lượng sản phẩm phân hủy và sản phẩm phân hủy U-2 được tìm hãm bằng cách bổ sung chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp khác. Cụ thể, sự tạo ra sản phẩm phân hủy U-2, mà gia tăng nhiều khi chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp không được bổ sung, được tìm hãm đáng kể.

### Các ví dụ 10 - 12

Theo công thức phối chế ở bảng 17, hợp chất A, D-manitol (PEARLITOL 50C, ROQUETTE), hydroxypropylxenluloza, natri tinh bột glycolat và magie stearat được trộn trong bình để thu bột được trộn cho quá trình tạo viên nén. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy đúc viên nén để bàn (HANDTAB200, ICHIHASHI SEIKI) với mũi đột cỡ 9,0mmφ để thu các viên nén lõi (300mg mỗi viên nén). Các viên nén lõi thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 17

| Chất phụ gia            | Lượng phối chế (mg/viên nén) |          |          |
|-------------------------|------------------------------|----------|----------|
|                         | Ví dụ 10                     | Ví dụ 11 | Ví dụ 12 |
| Hợp chất A              | 80                           | 120      | 220      |
| D-manitol               | 193                          | 153      | 53       |
| Hydroxypropylxenluloza  | 9                            | 9        | 9        |
| Natri tinh bột glycolat | 15                           | 15       | 15       |
| Magie stearat           | 3                            | 3        | 3        |
| Tổng                    | 300                          | 300      | 300      |

## Ví dụ thử nghiệm 2

Các viên nén lõi của các ví dụ 10 – 12 được đo về sản phẩm phân hủy trước khi bảo quản và sau khi bảo quản ở 60°C trong 2 tuần, bằng phương pháp thử nghiệm của ví dụ thử nghiệm 1, và các kết quả về tổng lượng sản phẩm phân hủy và U-2 được thể hiện trong bảng 18.

Bảng 18

## Kết quả thử nghiệm về tính ổn định qua các ngày

| Chế phẩm | Phần trăm hàm lượng của hợp chất A trong viên nén lõi | Bảo quản | U-2 (%) | Tổng lượng sản phẩm phân hủy (%) |
|----------|-------------------------------------------------------|----------|---------|----------------------------------|
| Ví dụ 10 | 26,7                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,23                             |
|          |                                                       | 60°C 2w  | 0,16    | 0,47                             |
| Ví dụ 11 | 40,0                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,25                             |
|          |                                                       | 60°C 2w  | 0,15    | 0,45                             |
| Ví dụ 12 | 73,3                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,21                             |
|          |                                                       | 60°C 2w  | 0,13    | 0,37                             |

Sự tạo ra tổng lượng sản phẩm phân hủy và sản phẩm phân hủy U-2 được kim hãm bằng cách đặt phần trăm hàm lượng của hợp chất A trong các viên nén không nhỏ hơn 26,7%.

Các ví dụ tham khảo 2 và 3

Theo công thức phối chế của bảng 19, hợp chất A, D-manitol (PEARLITOL

50C, ROQUETTE), hydroxypropylxenluloza, natri tinh bột glycolat và magie stearat được trộn trong bình để thu bột được trộn cho quá trình tạo viên nén. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy đúc viên nén để bàn (HANDTAB200, ICHIHASHI SEIKI) với mũi đột cỡ 9,0mmφ.

Bảng 19

| Chất phụ gia            | Lượng phối chế (mg/viên nén) |                   |
|-------------------------|------------------------------|-------------------|
|                         | Ví dụ tham khảo 2            | Ví dụ tham khảo 3 |
| Hợp chất A              | 5                            | 20                |
| D-manitol               | 268                          | 253               |
| Hydroxypropylxenluloza  | 9                            | 9                 |
| Natri tinh bột glycolat | 15                           | 15                |
| Magie stearat           | 3                            | 3                 |
| Tổng                    | 300                          | 300               |

Trong các ví dụ tham khảo 2 và 3 có phần trăm hàm lượng của hợp chất A là 1,7% và 6,7%, không thể thu được viên nén có đủ độ cứng để làm chế phẩm.

Ví dụ so sánh 3, các ví dụ 13 - 15

Theo công thức phối chế của bảng 20, hợp chất A, các hạt D-manitol (PEARLITOL 100SD, ROQUETTE), hydroxypropylxenluloza, natri tinh bột glycolat và magie stearat được trộn trong bình để thu bột được trộn cho quá trình tạo viên nén. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy đúc viên nén để bàn (HANDTAB200, ICHIHASHI SEIKI) với mũi đột cỡ 9,0mmφ để thu các viên nén lõi (300mg mỗi viên nén). Các viên nén lõi thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 20

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |          |          |          |
|------------------------|------------------------------|----------|----------|----------|
|                        | Ví dụ so sánh 3              | Ví dụ 13 | Ví dụ 14 | Ví dụ 15 |
| Hợp chất A             | 5                            | 80       | 120      | 220      |
| Các hạt D-manitol      | 268                          | 193      | 153      | 53       |
| Hydroxypropylxenluloza | 9                            | 9        | 9        | 9        |

|                         |     |     |     |     |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Natri tinh bột glycolat | 15  | 15  | 15  | 15  |
| Magie stearat           | 3   | 3   | 3   | 3   |
| Tổng                    | 300 | 300 | 300 | 300 |

### Ví dụ thử nghiệm 3

Các viên nén lõi của ví dụ so sánh 3 và các ví dụ 13 - 15 được đo về sản phẩm phân hủy trước khi bảo quản và sau khi bảo quản ở 60°C trong 2 tuần, bằng phương pháp thử nghiệm của ví dụ thử nghiệm 1, và các kết quả về tổng lượng sản phẩm phân hủy và U-2 được thể hiện trong bảng 21.

Bảng 21

Kết quả thử nghiệm về tính ổn định qua các ngày

| Chế phẩm        | Phần trăm hàm lượng của hợp chất A trong viên nén lõi | Bảo quản | U-2 (%) | Tổng lượng sản phẩm phân hủy (%) |
|-----------------|-------------------------------------------------------|----------|---------|----------------------------------|
| Ví dụ so sánh 3 | 1,7                                                   | Ban đầu  | 0,09    | 0,43                             |
|                 |                                                       | 60°C 2w  | 0,41    | 1,56                             |
| Ví dụ 13        | 26,7                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,26                             |
|                 |                                                       | 60°C 2w  | 0,14    | 0,40                             |
| Ví dụ 14        | 40,0                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,25                             |
|                 |                                                       | 60°C 2w  | 0,11    | 0,39                             |
| Ví dụ 15        | 73,3                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,20                             |
|                 |                                                       | 60°C 2w  | 0,11    | 0,31                             |

Sự tạo ra tổng lượng sản phẩm phân hủy và sản phẩm phân hủy U-2 được kiểm soát bằng cách sử dụng các hạt D-manitol (PEARLITOL 100SD, ROQUETTE) và đặt phần trăm hàm lượng của hợp chất A trong viên nén không nhỏ hơn 26,7%.

### Các ví dụ 16 – 18

Các viên nén lõi của các ví dụ 16 - 18 chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 22 được bào chế như sau.

Nghĩa là, hợp chất A, các hạt D-manitol, hydroxypropylxenluloza, natri tinh

bột glycolat và magie stearat được trộn trong bình để thu bột được trộn cho quá trình tạo viên nén. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy đúc viên nén để bàn (HANDTAB200, ICHIHASHI SEIKI) với mũi đột cỡ 9,0mm để thu các viên nén lõi (300mg mỗi viên nén). Các viên nén lõi thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 22

| Chất phụ gia                                                               | Lượng phối chế (mg/viên nén) |          |          |          |          |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------|----------|----------|----------|
|                                                                            | Ví dụ 10                     | Ví dụ 13 | Ví dụ 16 | Ví dụ 17 | Ví dụ 18 |
| Hợp chất A                                                                 | 80                           | 80       | 80       | 80       | 80       |
| D-manitol<br>(PEARLITOL 50C;<br>đường kính trung bình<br>30-60µm)          | 193                          | -        | -        | -        | -        |
| Các hạt D-manitol<br>(PEARLITOL 100SD;<br>cỡ hạt trung bình 75-<br>150µm)  | -                            | 193      | -        | -        | -        |
| Các hạt D-manitol<br>(PEARLITOL 200SD;<br>cỡ hạt trung bình 100-<br>200µm) | -                            | -        | 193      | -        | -        |
| Các hạt D-manitol<br>(PEARLITOL 300DC;<br>cỡ hạt trung bình 270-<br>370µm) | -                            | -        | -        | 193      | -        |
| Các hạt D-manitol<br>(PEARLITOL 400DC;<br>cỡ hạt trung bình 350-<br>450µm) | -                            | -        | -        | -        | 193      |
| Hydroxypropylxenluloza                                                     | 9                            | 9        | 9        | 9        | 9        |
| Natri tinh bột glycolat                                                    | 15                           | 15       | 15       | 15       | 15       |
| Magie stearat                                                              | 3                            | 3        | 3        | 3        | 3        |
| Tổng                                                                       | 300                          | 300      | 300      | 300      | 300      |

#### Ví dụ thử nghiệm 4

Các viên nén lõi của các ví dụ 16 - 18 được đo về sản phẩm phân hủy trước khi bảo quản và sau khi bảo quản ở 60°C trong 2 tuần, bằng phương pháp thử nghiệm của ví dụ thử nghiệm 1, và các kết quả về tổng lượng sản phẩm phân hủy và U-2 được thể hiện trong bảng 23. Kết quả thử nghiệm về tính ổn định qua các ngày của các viên nén lõi của các ví dụ 10 và 13 nêu trên cũng được thể hiện trong bảng 23.

Bảng 23

Kết quả thử nghiệm về tính ổn định qua các ngày

| Chế phẩm | Phần trăm hàm lượng của hợp chất A trong viên nén lõi | Bảo quản | U-2 (%) | Tổng lượng sản phẩm phân hủy (%) |
|----------|-------------------------------------------------------|----------|---------|----------------------------------|
| Ví dụ 10 | 26,7                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,23                             |
|          |                                                       | 60°C 2w  | 0,16    | 0,47                             |
| Ví dụ 13 | 26,7                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,26                             |
|          |                                                       | 60°C 2w  | 0,14    | 0,40                             |
| Ví dụ 16 | 26,7                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,24                             |
|          |                                                       | 60°C 2w  | 0,14    | 0,41                             |
| Ví dụ 17 | 26,7                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,26                             |
|          |                                                       | 60°C 2w  | 0,20    | 0,57                             |
| Ví dụ 18 | 26,7                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,28                             |
|          |                                                       | 60°C 2w  | 0,18    | 0,53                             |

Khi hạt manitol có cỡ hạt trung bình khác nhau được sử dụng và phần trăm hàm lượng của hợp chất A trong viên nén được đặt đến 26,7%, sự tạo ra tổng lượng sản phẩm phân hủy và sản phẩm phân hủy U-2 được kìm hãm mạnh mẽ khi hạt manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 60 đến 250µm được sử dụng.

#### Các ví dụ 19 - 21

Các viên nén lõi của các ví dụ 19 - 21 chứa hợp chất A ở các tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 24 được bào chế như sau.

Nghĩa là, hợp chất A, các hạt D-manitol, hydroxypropylxenluloza, natri tinh bột glycolat và magie stearat được trộn trong bình để thu bột được trộn cho quá trình

tạo viên nén. Bột được trộn này được tạo viên nén bằng máy đúc viên nén để bàn (HANDTAB200, ICHIHASHI SEIKI) với mũi đột cỡ 9,0mm để thu các viên nén lõi (300mg mỗi viên nén). Các viên nén lõi thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 24

| Chất phụ gia                           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |          |          |          |          |
|----------------------------------------|------------------------------|----------|----------|----------|----------|
|                                        | Ví dụ 11                     | Ví dụ 14 | Ví dụ 19 | Ví dụ 20 | Ví dụ 21 |
| Hợp chất A                             | 120                          | 120      | 120      | 120      | 120      |
| D-manitol<br>(PEARLITOL 50C)           | 153                          | -        | -        | -        | -        |
| Các hạt D-manitol<br>(PEARLITOL 100SD) | -                            | 153      | -        | -        | -        |
| Các hạt D-manitol<br>(PEARLITOL 200SD) | -                            | -        | 153      | -        | -        |
| Các hạt D-manitol<br>(PEARLITOL 300DC) | -                            | -        | -        | 153      | -        |
| Các hạt D-manitol<br>(PEARLITOL 400DC) | -                            | -        | -        | -        | 153      |
| Hydroxypropylxenluloza                 | 9                            | 9        | 9        | 9        | 9        |
| Natri tinh bột glycolat                | 15                           | 15       | 15       | 15       | 15       |
| Magie stearat                          | 3                            | 3        | 3        | 3        | 3        |
| Tổng                                   | 300                          | 300      | 300      | 300      | 300      |

#### Ví dụ thử nghiệm 5

Các viên nén lõi của các ví dụ 19 – 21 được đo về sản phẩm phân hủy trước khi bảo quản và sau khi bảo quản ở 60°C trong 2 tuần, và các kết quả về tổng lượng sản phẩm phân hủy và U-2 được thể hiện trong bảng 25. Kết quả thử nghiệm về tính ổn định qua các ngày của các viên nén lõi của các ví dụ 11 và 14 nêu trên cũng được thể hiện trong bảng 25.

Bảng 25

Kết quả thử nghiệm về tính ổn định qua các ngày

| Chế phẩm | Phần trăm hàm lượng của hợp chất A trong viên nén lõi | Bảo quản | U-2 (%) | Tổng lượng sản phẩm phân hủy (%) |
|----------|-------------------------------------------------------|----------|---------|----------------------------------|
| Ví dụ 11 | 40,0                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,25                             |
|          |                                                       | 60°C 2w  | 0,15    | 0,45                             |
| Ví dụ 14 | 40,0                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,25                             |
|          |                                                       | 60°C 2w  | 0,11    | 0,39                             |
| Ví dụ 19 | 40,0                                                  | Ban đầu  | 0,06    | 0,26                             |
|          |                                                       | 60°C 2w  | 0,13    | 0,40                             |
| Ví dụ 20 | 40,0                                                  | Ban đầu  | 0,07    | 0,41                             |
|          |                                                       | 60°C 2w  | 0,19    | 0,61                             |
| Ví dụ 21 | 40,0                                                  | Ban đầu  | 0,07    | 0,41                             |
|          |                                                       | 60°C 2w  | 0,16    | 0,56                             |

Khi hạt manitol có các đường kính khác nhau được sử dụng và phần trăm hàm lượng của hợp chất A trong viên nén được đặt đến 40,0%, sự tạo ra tổng lượng sản phẩm phân hủy và sản phẩm phân hủy U-2 được kìm hãm mạnh mẽ khi hạt manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 60 đến 250µm được sử dụng.

#### Ví dụ 22

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 26-1 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (FD-5S, Powrex Corporation), hợp chất A, các hạt D-manitol (PEARLITOL 100SD, ROQUETTE) và natri tinh bột glycolat được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Bột được tạo thành hạt này được nghiền bằng máy nghiền (Power mill P-3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu lấy bột nghiền. Magie stearat được bổ sung vào bột nghiền thu được và hỗn hợp này được trộn trong máy trộn (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu bột được trộn. Bột

được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (máy tạo viên nén liên khối, Kikusui Seisakusho Ltd.) với mũi đột cỡ 6,0mmφ để thu các viên nén lõi (100mg mỗi viên nén).

Các viên nén lõi được cho vào máy phủ màng (Doria coater DRC200, Powrex Corporation), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 26-2 được phun để thu các viên nén được bao màng (khoảng 104,0mg mỗi viên nén).

Bảng 26-1

| Chất phụ gia            | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|-------------------------|------------------------------|
| Hợp chất                | 40                           |
| Các hạt D-manitol       | 51                           |
| Natri tinh bột glycolat | 5                            |
| Hydroxypropylxenluloza  | 3                            |
| Magie stearat           | 1                            |
| Tổng                    | 100                          |

Bảng 26-2

| Chất phụ gia | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|--------------|------------------------------|
| Hypromeloza  | 3,56                         |
| Titan oxit   | 0,4                          |
| Oxit sắt đỏ  | 0,04                         |
| Tổng         | 4,00                         |

## Ví dụ 23

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 27 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (FD-5S, Powrex Corporation), hợp chất A, các hạt D-manitol (PEARLITOL 100SD, ROQUETTE), và natri tinh bột glycolat được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu lấy bột được tạo thành hạt. Bột được tạo thành hạt được nghiền bằng máy nghiền (Power mill P-

3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu bột nghiền. Magie stearat được bổ sung vào bột nghiền thu được và hỗn hợp này được trộn trong máy trộn (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (máy tạo viên nén liên khối, Kikusui Seisakusho Ltd.) với mũi đột cỡ 7,0mmφ để thu các viên nén lõi (125mg mỗi viên nén).

Bảng 27

| Chất phụ gia            | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|-------------------------|------------------------------|
| Hợp chất A              | 50                           |
| Các hạt D-manitol       | 63,75                        |
| Natri tinh bột glycolat | 6,25                         |
| Hydroxypropylxenluloza  | 3,75                         |
| Magie stearat           | 1,25                         |
| Tổng                    | 125                          |

Các ví dụ 24 - 29

Các viên nén lõi của các ví dụ 24 – 29 chứa hợp chất A ở các tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 28-1 và bảng 28-2 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (MP-01, Powrex Corporation), hợp chất A, D-manitol, và xenluloza tinh thể được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza và polyetylen glycol 6000 được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu lấy bột được tạo thành hạt. Croscarmeloza natri và magie stearat được bổ sung vào bột được tạo thành hạt thu được và chúng được trộn trong túi để thu bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (Kikusui Seisakusho Ltd., máy tạo viên nén liên khối) với mũi đột cỡ 9mmφ để thu các viên nén lõi (280mg mỗi viên nén).

Các viên nén lõi được cho vào máy phủ màng (Freund Corporation, HC-LABO-20), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 7-2 nêu trên được phun để thu lấy các viên nén được bao màng của các ví dụ 24 – 29 (khoảng 290mg mỗi viên nén). Các viên nén được bao màng thu được được cho

vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 28-1

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |          |          |         |
|------------------------|------------------------------|----------|----------|---------|
|                        | Ví dụ 4                      | Ví dụ 24 | Ví dụ 25 | Ví dụ 5 |
| Hợp chất A             | 80                           | 80       | 80       | 80      |
| D-manitol              | 157,2                        | 156,9    | 156,6    | 156     |
| Xenluloza tinh thể     | 20                           | 20       | 20       | 20      |
| Hydroxypropylxenluloza | 7,6                          | 7,6      | 7,6      | 7,6     |
| Polyetylen glycol 6000 | 0                            | 0,3      | 0,6      | 1,2     |
| Croscarmellose natri   | 12,7                         | 12,7     | 12,7     | 12,7    |
| Magie stearat          | 2,5                          | 2,5      | 2,5      | 2,5     |
| Tổng                   | 280                          | 280      | 280      | 280     |

Bảng 28-2

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |          |          |          |
|------------------------|------------------------------|----------|----------|----------|
|                        | Ví dụ 26                     | Ví dụ 27 | Ví dụ 28 | Ví dụ 29 |
| Hợp chất A             | 80                           | 80       | 80       | 80       |
| D-manitol              | 154,4                        | 152,4    | 148,8    | 143,2    |
| Xenluloza tinh thể     | 20                           | 20       | 20       | 20       |
| Hydroxypropylxenluloza | 7,6                          | 7,6      | 7,6      | 7,6      |
| Polyetylen glycol 6000 | 2,8                          | 4,8      | 8,4      | 14,0     |
| Croscarmellose natri   | 12,7                         | 12,7     | 12,7     | 12,7     |
| Magie stearat          | 2,5                          | 2,5      | 2,5      | 2,5      |
| Tổng                   | 280                          | 280      | 280      | 280      |

#### Ví dụ thử nghiệm 6

Các viên nén được bao màng của các ví dụ 24 - 29 được đo về sản phẩm phân hủy trước khi bảo quản và sau khi bảo quản ở 60°C trong 2 tuần, bằng phương pháp thử nghiệm được nêu trong ví dụ thử nghiệm 1, và các kết quả về tổng lượng sản phẩm phân hủy và U-2 được thể hiện trong bảng 29. Ngoài ra, viên nén được bao màng nêu trên của ví dụ 4 được đo về sản phẩm phân hủy trước khi bảo quản và sau khi bảo quản ở 60°C trong 2 tuần, bằng phương pháp tương tự, và các kết quả về tổng lượng sản phẩm phân hủy và U-2 được thể hiện trong bảng 29. Kết

quả thử nghiệm về tính ổn định qua các ngày của viên nén được phủ màng của ví dụ 5 nêu trên cũng được thể hiện trong bảng 29.

Bảng 29

Kết quả thử nghiệm về tính ổn định qua các ngày

| Ví dụ (hàm lượng (% trọng lượng) của PEG trong viên nén lõi) | Bảo quản | U-2 (%) | Tổng lượng sản phẩm phân hủy (%) |
|--------------------------------------------------------------|----------|---------|----------------------------------|
| Ví dụ 4 (0%)                                                 | Ban đầu  | 0,04    | 0,23                             |
|                                                              | 60°C 2w  | 0,16    | 0,43                             |
| Ví dụ 24 (0,1% trọng lượng)                                  | Ban đầu  | 0,04    | 0,24                             |
|                                                              | 60°C 2w  | 0,12    | 0,33                             |
| Ví dụ 25 (0,2% trọng lượng)                                  | Ban đầu  | 0,04    | 0,25                             |
|                                                              | 60°C 2w  | 0,08    | 0,27                             |
| Ví dụ 5 (0,4% trọng lượng)                                   | Ban đầu  | 0,04    | 0,21                             |
|                                                              | 60°C 2w  | 0,06    | 0,21                             |
| Ví dụ 26 (1% trọng lượng)                                    | Ban đầu  | 0,07    | 0,26                             |
|                                                              | 60°C 2w  | 0,11    | 0,32                             |
| Ví dụ 27 (1,7% trọng lượng)                                  | Ban đầu  | 0,04    | 0,27                             |
|                                                              | 60°C 2w  | 0,06    | 0,33                             |
| Ví dụ 28 (3% trọng lượng)                                    | Ban đầu  | 0,07    | 0,31                             |
|                                                              | 60°C 2w  | 0,12    | 0,39                             |
| Ví dụ 29 (5% trọng lượng)                                    | Ban đầu  | 0,07    | 0,35                             |
|                                                              | 60°C 2w  | 0,15    | 0,54                             |

Sự tạo ra tổng lượng sản phẩm phân hủy và sản phẩm phân hủy U-2 được tìm thấy đáng kể trong viên nén được đặt phần trăm hàm lượng của PEG, đó là chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp, (cụ thể, PEG 6000) nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1,7 % trọng lượng (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,4% trọng lượng) so với viên nén lõi.

Ví dụ tham khảo 4, các ví dụ 30 - 34

Các viên nén lõi chứa hợp chất A ở các tỷ lệ thành phần được thể hiện trong các bảng 30-1 và 30-2 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (MP-01, Powrex Corporation), hợp chất A, D-manitol, và xenluloza tinh thể được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza được phun và được sấy khô để thu lấy bột được tạo thành hạt. Croscarmeloza natri, magie stearat và, trong các ví dụ 30 – 34, polyetylen glycol có các trọng lượng phân tử trung bình khác nhau (đặc biệt là, polyetylen glycol 6000 (trọng lượng phân tử trung bình: 7300-9300), POLYOX WSR N-10 (trọng lượng phân tử trung bình: 100000), POLYOX WSR N-205 (trọng lượng phân tử trung bình: 600000), POLYOX WSR N-12K (trọng lượng phân tử trung bình: 1000000), POLYOX WSR 303 (trọng lượng phân tử trung bình: 7000000)) được bổ sung vào bột được tạo thành hạt thu được, và hỗn hợp này được trộn trong túi để thu bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (Kikusui Seisakusho Ltd., máy tạo viên nén liên khối) với mũi đột cỡ 9mmφ để thu các viên nén lõi (280mg mỗi viên nén, ví dụ tham khảo 4) và (284,8mg, các ví dụ 30 - 34).

Các viên nén lõi thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 30-1

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |          |          |
|------------------------|------------------------------|----------|----------|
|                        | Ví dụ tham khảo 4            | Ví dụ 30 | Ví dụ 31 |
| Hợp chất A             | 80                           | 80       | 80       |
| D-manitol              | 157,2                        | 157,2    | 157,2    |
| Xenluloza tinh thể     | 20                           | 20       | 20       |
| Hydroxypropylxenluloza | 7,6                          | 7,6      | 7,6      |
| Croscarmeloza natri    | 12,7                         | 12,7     | 12,7     |
| Polyetylen glycol 6000 | -                            | 4,8      | -        |
| POLYOX WSR N-10        | -                            | -        | 4,8      |
| POLYOX WSR N-205       | -                            | -        | -        |
| POLYOX WSR N-12K       | -                            | -        | -        |
| POLYOX WSR 303         | -                            | -        | -        |
| Magie stearat          | 2,5                          | 2,5      | 2,5      |
| Tổng                   | 280                          | 284,8    | 284,8    |

Bảng 30-2

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |          |          |
|------------------------|------------------------------|----------|----------|
|                        | Ví dụ 32                     | Ví dụ 33 | Ví dụ 34 |
| Hợp chất A             | 80                           | 80       | 80       |
| D-manitol              | 157,2                        | 157,2    | 157,2    |
| Xenluloza tinh thể     | 20                           | 20       | 20       |
| Hydroxypropylxenluloza | 7,6                          | 7,6      | 7,6      |
| Croscarmellose natri   | 12,7                         | 12,7     | 12,7     |
| Polyetylen glycol 6000 | -                            | -        | -        |
| POLYOX WSR N-10        | -                            | -        | -        |
| POLYOX WSR N-205       | 4,8                          | -        | -        |
| POLYOX WSR N-12K       | -                            | 4,8      | -        |
| POLYOX WSR 303         | -                            | -        | 4,8      |
| Magie stearat          | 2,5                          | 2,5      | 2,5      |
| Tổng                   | 284,8                        | 284,8    | 284,8    |

## Ví dụ thử nghiệm 7

Các viên nén lõi thu được ở các bảng 30-1 và 30-2 được đo về sản phẩm phân hủy trước khi bảo quản và sau khi bảo quản ở 60°C trong 2 tuần, và các kết quả về tổng lượng sản phẩm phân hủy và U-2 được thể hiện trong bảng 31.

Bảng 31

Kết quả thử nghiệm về tính ổn định qua các ngày

| Ví dụ                                                          | Bảo quản | U-2 (%) | Tổng lượng sản phẩm phân hủy (%) |
|----------------------------------------------------------------|----------|---------|----------------------------------|
| Ví dụ tham khảo 4 (viên nén không chứa PEG)                    | Ban đầu  | 0,06    | 0,24                             |
|                                                                | 60°C 2w  | 0,20    | 0,50                             |
| Ví dụ 30 (trọng lượng phân tử trung bình của PEG: 7300 - 9300) | Ban đầu  | 0,05    | 0,26                             |
|                                                                | 60°C 2w  | 0,09    | 0,37                             |
| Ví dụ 31 (trọng lượng phân tử trung bình của PEG: 100000)      | Ban đầu  | 0,05    | 0,24                             |
|                                                                | 60°C 2w  | 0,12    | 0,31                             |
| Ví dụ 32 (trọng lượng phân tử trung bình của PEG: 600000)      | Ban đầu  | 0,05    | 0,19                             |
|                                                                | 60°C 2w  | 0,17    | 0,40                             |

|                                                            |         |      |      |
|------------------------------------------------------------|---------|------|------|
| Ví dụ 33 (trọng lượng phân tử trung bình của PEG: 1000000) | Ban đầu | 0,05 | 0,19 |
|                                                            | 60°C 2w | 0,17 | 0,40 |
| Ví dụ 34 (trọng lượng phân tử trung bình của PEG: 7000000) | Ban đầu | 0,05 | 0,18 |
|                                                            | 60°C 2w | 0,17 | 0,41 |

Trong viên nén chứa PEG, sự tạo ra tổng lượng sản phẩm phân hủy và sản phẩm phân hủy U-2, mỗi sản phẩm đều bắt nguồn từ hợp chất A, được tìm thấy. Cụ thể, trong viên nén chứa PEG có trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 7300 đến 9300, hoặc 100000, sự tạo ra tổng lượng sản phẩm phân hủy và sản phẩm phân hủy U-2 được tìm thấy đáng kể.

#### Ví dụ 35

Viên nén lõi chứa hợp chất A ở tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 32-1 được bào chế như sau.

Nghĩa là, trong máy tạo hạt tầng sôi/máy sấy (FD-5S, Powrex Corporation), hợp chất A, D-manitol, và xenluloza tinh thể được gia nhiệt sơ bộ và được trộn, dung dịch nước của hydroxypropylxenluloza và polyetylen glycol 6000 được phun và hỗn hợp được sấy khô để thu bột được tạo thành hạt. Bột được tạo thành hạt này được nghiền bằng máy nghiền (Power mill P-3, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu lấy bột nghiền. Croscarmelloza natri và magie stearat được bổ sung vào bột nghiền thu được và hỗn hợp này được trộn trong máy trộn (Tumbler 15 L, SHOWA KAGAKUKIKAI Co., LTD.) để thu bột được trộn. Bột được trộn được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén quay (AQUARIUS, Kikusui Seisakusho Ltd.) với mũi đột cỡ 12,0X8,4mmφ để thu các viên nén lõi (420mg mỗi viên nén).

Viên nén lõi được cho vào trong máy phủ màng (Doria coater DRC500, Powrex Corporation), dung dịch phủ màng với tỷ lệ thành phần được thể hiện trong bảng 32-2 được phun và viên nén được phủ với lượng rất nhỏ sáp carnauba (0,012mg mỗi viên nén) để thu lấy viên nén được bao màng (khoảng 435mg mỗi viên nén). Các viên nén được bao màng thu được được cho vào bình thủy tinh, bình này được bít kín và được bảo quản ở 60°C trong 2 tuần.

Bảng 32-1

| Chất phụ gia           | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|------------------------|------------------------------|
| Hợp chất A             | 120                          |
| D-manitol              | 234                          |
| Xenluloza tinh thể     | 30                           |
| Hydroxypropylxenluloza | 11,4                         |
| Polyetylen glycol 6000 | 1,8                          |
| Croscarmeloza natri    | 19,05                        |
| Magie stearat          | 3,75                         |
| Tổng                   | 420                          |

Bảng 32-2

| Chất phụ gia | Lượng phối chế (mg/viên nén) |
|--------------|------------------------------|
| Hypromeloza  | 13,5                         |
| Titan oxit   | 1,5                          |
| Oxit sắt đỏ  | 0,15                         |
| Tổng         | 15,15                        |

## Ví dụ thử nghiệm 8

Viên nén được bao màng của ví dụ 35 được đo về sản phẩm phân hủy trước khi bảo quản và sau khi bảo quản ở 60°C trong 2 tuần, và các kết quả về tổng lượng sản phẩm phân hủy và U-2 được thể hiện trong bảng 33.

Bảng 33

Kết quả thử nghiệm về tính ổn định qua các ngày

| Chế phẩm | Bảo quản | U-2 (%) | Tổng lượng sản phẩm phân hủy (%) |
|----------|----------|---------|----------------------------------|
| Ví dụ 35 | Ban đầu  | 0,06    | 0,25                             |
|          | 60°C2w   | 0,07    | 0,23                             |

Từ các kết quả của thử nghiệm này, rõ ràng là, ngay cả khi tổng lượng viên nén lõi là 420mg, sự tạo ra tổng lượng sản phẩm phân hủy và sản phẩm phân hủy U-2 được tìm thấy bằng cách bổ sung chất giống như dầu và chất béo có điểm nóng chảy thấp (cụ thể, polyetylen glycol) vào viên nén lõi.

Đơn sáng chế này được dựa trên đơn yêu cầu cấp patent số 2015-037462 được nộp ở Nhật Bản, nội dung của đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản này nằm hoàn toàn trong bản mô tả sáng chế.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén chứa N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure hoặc muối của nó với lượng là 40mg được đo trên cơ sở N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure dạng tự do, 51mg của các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 70 đến 200µm, 5mg của natri tinh bột glycolat, 3mg của hydroxypropylxenluloza, và 1mg của magie stearat.
2. Viên nén theo điểm 1, còn chứa lớp phủ màng, trong đó lớp phủ màng chứa hydroxypropylmetylxenluloza, titan oxit, và oxit sắt đỏ.
3. Viên nén theo điểm 1, còn chứa lớp phủ màng, trong đó lớp phủ màng chứa 3,56mg của hydroxypropylmetylxenluloza, 0,40mg của titan oxit, và 0,04mg của oxit sắt đỏ.
4. Viên nén theo điểm 1, trong đó các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 75 đến 150µm.
5. Viên nén chứa N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure hoặc muối của nó với lượng là 120mg được đo trên cơ sở N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure dạng tự do, 153mg của các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 70 đến 200µm, 15mg của natri tinh bột glycolat, 9mg của hydroxypropylxenluloza, và 3mg của magie stearat.
6. Viên nén theo điểm 5, còn chứa lớp phủ màng, trong đó lớp phủ màng chứa hydroxypropylmetylxenluloza, titan oxit, và oxit sắt đỏ.
7. Viên nén theo điểm 5, trong đó các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 75 đến 150µm.
8. Viên nén chứa N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-

3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure hoặc muối của nó với lượng là 80mg được đo trên cơ sở N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure dạng tự do, 102mg của các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 70 đến 200 $\mu$ m, 10mg của natri tinh bột glycolat, 6mg của hydroxypropylxenluloza, và 2mg của magie stearat.

9. Viên nén theo điểm 8, còn chứa lớp phủ màng, trong đó lớp phủ màng chứa hydroxypropylmetylxenluloza, titan oxit, và oxit sắt đỏ.

10. Viên nén theo điểm 8, còn chứa lớp phủ màng, trong đó lớp phủ màng chứa 7,12mg của hydroxypropylmetylxenluloza, 0,80mg titan oxit, và 0,08mg oxit sắt đỏ.

11. Viên nén theo điểm 8, trong đó các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 75 đến 150 $\mu$ m.

12. Phương pháp sản xuất viên nén theo điểm 1, phương pháp này bao gồm:

1) trộn N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure hoặc muối của nó với các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 70 đến 200 $\mu$ m và natri tinh bột glycolat;

2) phun dung dịch của hydroxypropylxenluloza trong dung môi hoặc môi trường phân tán vào trong hỗn hợp ở bước 1);

3) sấy khô hoặc sàng hỗn hợp ở bước 2) để thu được bột được tạo thành hạt hoặc bột được sàng;

4) bổ sung magie stearat vào bột được tạo thành hạt hoặc bột được sàng ở bước 3) và trộn để thu được các hạt để nén;

5) nén các hạt ở bước 4) để thu được viên nén lõi; và, tùy ý,

6) phun dung dịch lớp phủ màng lên trên viên nén lõi ở bước 5) để thu được viên nén được phủ màng.

13. Phương pháp sản xuất viên nén theo điểm 5, phương pháp này bao gồm:

1) trộn N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure hoặc muối của nó với các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 70 đến 200µm và natri tinh bột glycolat;

2) phun dung dịch của hydroxypropylxenluloza trong dung môi hoặc môi trường phân tán vào trong hỗn hợp ở bước 1);

3) sấy khô hoặc sàng hỗn hợp ở bước 2) để thu được bột được tạo thành hạt hoặc bột được sàng;

4) bổ sung magie stearat vào bột được tạo thành hạt hoặc bột được sàng ở bước 3) và trộn để thu được các hạt để nén;

5) nén các hạt ở bước 4) để thu được viên nén lõi; và, tùy ý,

6) phun dung dịch lớp phủ màng lên trên viên nén lõi ở bước 5) để thu được viên nén được phủ màng.

14. Phương pháp sản xuất viên nén theo điểm 8, phương pháp này bao gồm:

1) trộn N-(4-(1-(2,6-diflobenzyl)-5-((dimethylamino)metyl)-3-(6-metoxi-3-pyridazinyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-N'-metoxyure hoặc muối của nó với các hạt D-manitol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 70 đến 200µm và natri tinh bột glycolat;

2) phun dung dịch của hydroxypropylxenluloza trong dung môi hoặc môi trường phân tán vào trong hỗn hợp ở bước 1);

3) sấy khô hoặc sàng hỗn hợp ở bước 2) để thu được bột được tạo thành hạt hoặc bột được sàng;

4) bổ sung magie stearat vào bột được tạo thành hạt hoặc bột được sàng ở bước 3) và trộn để thu được các hạt để nén;

5) nén các hạt ở bước 4) để thu được viên nén lõi; và, tùy ý,

6) phun dung dịch lớp phủ màng lên trên viên nén lõi ở bước 5) để thu được viên nén được phủ màng.