



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

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



1-0030260

(51)⁷ C07D 487/04; A61J 3/10; A61P 35/00; (13) B
A61J 3/06; A61K 31/4985

(21) 1-2017-00689

(22) 22/07/2015

(86) PCT/IB2015/055561 22/07/2015

(87) WO 2016/012963 A1 28/01/2016

(30) 62/028,865 25/07/2014 US

(45) 25/12/2021 405

(43) 25/05/2017 350A

(73) NOVARTIS AG (CH)

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

(72) GONCALVES, Elisabete (PT); TAUCHMANN, Christin (DE); YEN, Shau-fong (US); VIPPAGUNTA, Sudha (US); ZONG, Zhixin (CN).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) VIÊN NÉN CHỨA MUỐI DIHYDROCLORUA CỦA 2-FLO-N-METYL-4-[7-(QUINOLIN-6-YLMETYL)IMIDAZO[1,2-B][1,2,4]TRIAZIN-2-YL]BENZAMIT

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén chứa muối dihydroclorua của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén chứa muối dihydroclorua của 2-fluoro-N-methyl-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid.

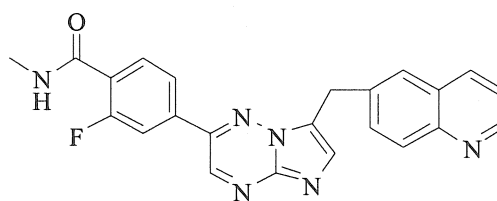
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza (PKs) là một nhóm các enzym điều hòa các quy trình sinh học quan trọng khác nhau bao gồm sự tăng trưởng, sự sống sót và sự biệt hóa tế bào, sự hình thành và tạo hình các cơ quan, sự hình thành vi mạch, sự sửa chữa và tái sinh các mô, vân vân. Một phân nhóm protein kinaza (cũng được đề cập đến là protein kinaza gây ung thư), khi bị rối loạn điều hòa, có thể dẫn đến sự hình thành và tăng trưởng khối u, và còn góp phần duy trì và tiến triển khối u (Blume-Jensen P. et al., Nature 2001, 411(6835):355-365). Cho đến nay, protein kinaza gây ung thư là một trong những nhóm protein mục tiêu lớn nhất và thu hút nhất đối với sự phát triển các loại thuốc và can thiệp ung thư. c-Met, một gen gây ung thư, là thành viên của phân họ riêng biệt gồm thụ thể tyrosin kinaza cấu trúc dị dime bao gồm Met, Ron, và Sea (Birchmeier, C. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4(12):915-925; Christensen, J. G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1):1-26). Các chức năng sinh học của c-Met (hay con đường tín hiệu c-Met) trong các mô bình thường và các bệnh ác tính ở người như bệnh ung thư đã được ghi nhận (Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1):1-26; Corso, S. et al., Trends in Mol. Med. 2005, 11(6):284-292).

Con đường c-Met bị rối loạn điều hòa đóng vai trò quan trọng và đôi khi là nguyên nhân (trong trường hợp biến đổi gen) trong sự hình thành, tăng trưởng, duy trì và tiến triển khối u (Birchmeier, C. et al., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2003, 4(12):915-925; Boccaccio, C. et al., Nat. Rev. Cancer 2006, 6(8):637-645; Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1):1-26). HGF (yếu tố tăng trưởng tế bào gan, phối tử ái lực lớn đối với c-Met) và/hoặc c-Met bị biểu hiện quá mức trong các phần quan trọng của hầu hết các bệnh ung thư ở người, và thường liên quan đến kết quả lâm sàng xấu chẳng hạn như bệnh trầm trọng hơn, sự tiến triển của

bệnh, sự di căn khối u và rút ngắn thời gian sống của bệnh nhân. Ngoài ra, các bệnh nhân có mức protein HGF/c-Met cao thì kháng lại quá trình hóa trị và xạ trị nhiều hơn. Rất nhiều bệnh ung thư trong đó có liên quan đến c-Met bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: ung thư biểu mô (ví dụ, ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư đường mật, ung thư đại trực tràng, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ, ung thư thận, ung thư gan, ung thư phổi, ung thư mũi - họng, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến giáp); sarcoma hệ cơ xương (ví dụ, sarcoma xương, sarcoma hoạt dịch, sarcoma cơ vân); sarcoma mô mềm (ví dụ, MFH/sarcoma xơ, sarcoma cơ trơn, sarcoma Kaposi); bệnh ác tính sinh huyết (ví dụ, bệnh đa u tủy, bệnh u lympho, bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính); và các khối u khác (ví dụ, u nguyên bào xẹp, u bào hình sao, u hắc tố, u trung biểu mô và u Wilm (www.vai.org/met/; Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1):1-26).

Chất ức chế c-Met và kinaza khác đã được báo cáo, ví dụ, trong bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8,461,330, hoặc công bố đơn quốc tế số WO 2008064157 bao gồm hợp chất 2-fluoro-N-methyl-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid (hợp chất I) có cấu trúc được chỉ ra dưới đây:



(I)

Tiếp tục có nhu cầu đối với các chế phẩm mới hoặc được cải tiến từ các chất hiện nay có thể ức chế kinaza chẳng hạn như c-Met để phát triển các dược phẩm hiệu quả hơn để điều trị bệnh ung thư. Đặc biệt là, có nhu cầu đối với các dược phẩm chứa 2-fluoro-N-methyl-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid với liều lượng tăng, sinh khả dụng được tăng cường, và độ hòa tan được cải thiện ở các giá trị pH cao hơn (pH = 4,5 – 6,8). Các chế phẩm này, và các phương pháp được mô tả theo sáng chế hướng trực tiếp đến các nhu cầu này và các mục đích khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất viên nén chứa muối dihydroclorua của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit.

Viên nén bao gồm 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit hoặc muối được dụng của nó với lượng từ 10-30% theo trọng lượng, một hoặc nhiều chất độn với lượng từ 50-70% theo trọng lượng, một hoặc nhiều chất làm rã với lượng từ 3-20% theo trọng lượng, một hoặc nhiều chất làm trơn với lượng từ 0,2-2% theo trọng lượng, và một hoặc nhiều chất làm trơn trượt với lượng từ 0,2-2% theo trọng lượng.

Theo phương án khác, viên nén chứa manitol, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpolypyrrolidon, polyvinylpyrrolidon, silic đioxit dạng keo, và magie stearat.

Theo phương án khác nữa, viên nén chứa một lượng 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit, hoặc muối được dụng của nó, trong đó lượng này tương đương với 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 40mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 200mg, 250mg, hoặc 500mg dạng bazơ tự do. Theo phương án được ưu tiên, viên nén chứa 50mg dạng bazơ tự do của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit. Theo phương án được ưu tiên khác, viên nén chứa 100mg dạng bazơ tự do của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit.

Theo một phương án về viên nén, sáng chế đề xuất 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit có mặt ở dạng muối dihydroclorua.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nén chứa 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit, hoặc muối được dụng của nó, trong đó viên nén này chứa:

- (a) pha nội hạt; và
- (b) pha ngoại hạt.

Theo một phương án, viên nén chứa muối dihydroclorua của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidit hoặc muối được dụng của nó với lượng từ 10 đến 30% theo trọng lượng, một hoặc nhiều chất độn

với lượng từ 50-70% theo trọng lượng, một hoặc nhiều chất làm rã với lượng từ 3 đến 20% theo trọng lượng, một hoặc nhiều chất làm trơn với lượng từ 0,2 đến 2% theo trọng lượng, và một hoặc nhiều chất làm trơn trượt với lượng từ 0,2 đến 2% theo trọng lượng.

Theo một phương án, pha nội hạt chứa 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid hoặc muối được dụng của nó, manitol, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpolypyrrolidon, và polyvinylpyrrolidon.

Theo một phương án, pha ngoại hạt chứa xenluloza vi tinh thể, silic đioxit dạng keo, polyvinylpolypyrrolidon, và magie stearat.

Theo một phương án về viên nén, sáng chế đề xuất 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid có mặt ở dạng muối dihydroclorua.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở cá thể có nhu cầu điều trị, bao gồm bước dùng viên nén theo sáng chế cho cá thể này. Theo một phương án, bệnh ung thư là khối u rắn. Theo phương án khác, bệnh ung thư là ung thư phổi, ung thư gan, ung thư dạ dày, u nguyên bào xốp, ung thư vú, ung thư dạ dày, ung thư thận, hoặc ung thư mũi - họng. Theo các phương án được ưu tiên, bệnh ung thư là ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tế bào gan, hoặc ung thư biểu mô tế bào thận.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nén chứa muối dihydroclorua của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid, trong đó viên nén này gồm:

(a) pha nội hạt chứa:

muối axit diclohydric của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid với lượng từ 10 đến 30% theo trọng lượng,

manitol với lượng từ 10 đến 30% theo trọng lượng,

xenluloza vi tinh thể với lượng từ 10 đến 30% theo trọng lượng,

natri dodexyl sulfat với lượng từ 0,1 đến 1% theo trọng lượng,

polyvinylpolypyrrolidon với lượng từ 1 đến 10% theo trọng lượng, và
polyvinylpyrrolidon với lượng từ 1 đến 10% theo trọng lượng; và

(b) pha ngoại hạt chứa:

xenluloza vi tinh thể với lượng từ 10 đến 30% theo trọng lượng,
silic đioxit dạng keo với lượng từ 0,1 đến 1% theo trọng lượng,
polyvinylpolypyrrolidon với lượng từ 1 đến 10% theo trọng lượng, và
magie stearat với lượng từ 0,1 đến 1% theo trọng lượng;

trong đó phần trăm đã cho đối với các thành phần tương ứng là so với tổng trọng lượng viên nén.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nén chứa 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid, hoặc muối được dụng của nó, trong đó viên nén này gồm:

(a) pha nội hạt chứa:

muối axit diclohydric của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid với lượng khoảng 23,54% theo trọng lượng,
manitol với lượng khoảng 20% theo trọng lượng,
xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 20,26% theo trọng lượng,
natri dodexyl sulfat với lượng khoảng 0,2% theo trọng lượng,
polyvinylpolypyrrolidon với lượng khoảng 5% theo trọng lượng, và
polyvinylpyrrolidon với lượng khoảng 4% theo trọng lượng; và

(b) pha ngoại hạt chứa:

xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 20,75% theo trọng lượng,
silic đioxit dạng keo với lượng khoảng 0,5% theo trọng lượng,
polyvinylpolypyrrolidon với lượng khoảng 5% theo trọng lượng, và
magie stearat với lượng từ 0,75% theo trọng lượng;

trong đó phần trăm đã cho đối với các thành phần tương ứng là so với

tổng trọng lượng viên nén.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế viên nén chứa 2-flo-N- methyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid hoặc muối được dụng của nó, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

- (a) trộn các tá dược cùng với 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid;
- (b) tạo hạt hỗn hợp tạo thành ở bước (a) cùng với nước;
- (c) sấy khô phần hạt tạo thành ở bước (b);
- (d) đưa hạt ở bước (c) qua rây để tạo thành pha nội hạt;
- (e) rây riêng rẽ các chất thích hợp làm pha ngoại hạt;
- (f) trộn pha nội hạt tạo thành ở bước (d) cùng với pha ngoại hạt tạo thành ở bước (e);
- (g) thêm chất làm trơn chế phẩm vào hỗn hợp tạo thành ở bước (f) và trộn; và
- (h) dập viên hỗn hợp đã tạo thành ở bước (g) để tạo thành các viên nén.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 mô tả sơ đồ khối quy trình được sử dụng để bào chế viên nén chứa 2-flo-N- methyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid.

Mô tả chi tiết sáng chế

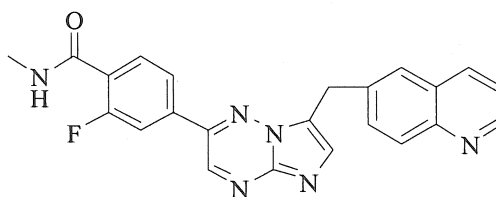
Sáng chế đề xuất viên nén chứa muối dihydroclorua của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid. Đặc biệt là, sáng chế đề xuất các viên nén chứa 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid. Viên nén theo sáng chế có một số đặc điểm có lợi bao gồm liều lượng tăng và sinh khả dụng được tăng cường.

Các thuật ngữ nhất định được sử dụng trong bản mô tả được mô tả dưới đây. Các hợp chất theo sáng chế được mô tả theo danh pháp tiêu chuẩn. Trừ khi

được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như được hiểu phổ biến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế.

Hợp chất I: 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid

Quy trình tổng hợp và xác định đặc điểm của hợp chất I (2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid) được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số 8,461,330, mà được kết hợp ở đây dưới dạng tham khảo toàn bộ.



(I)

Theo một phương án, hợp chất I ở dạng muối axit diclohydric (ví dụ, hợp chất I · 2HCl), ở dạng đã được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số 8,420,645. Muối này được hiểu là có thể ở dạng tinh thể, hoặc ở dạng hydrat hoặc solvat. Theo phương án được ưu tiên, hợp chất I ở dạng muối dihydroclorua monohydrat (cũng được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số 8,420,645).

“Muối được dụng” của hợp chất nghĩa là muối mà được chấp nhận về mặt dược tính và có hoạt tính dược lý của hợp chất gốc được mong muốn. Các muối được dụng này được hiểu là không độc. Thông tin thêm về các muối được dụng thích hợp có thể được tìm thấy trong Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, tài liệu này được kết hợp ở đây để tham khảo hoặc S. M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19.

Viên nén chứa hợp chất I

Thuật ngữ “viên nén” dùng để chỉ dạng bào chế có thể dùng qua đường miệng, liều đơn, rắn mà có thể được bào chế bằng kỹ thuật dập được chất (2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid

hoặc muối được dụng của nó, xem ví dụ, bằng sáng chế Mỹ số 8,461,330) với các chất thích hợp (ví dụ, chất độn, chất làm rã, chất làm trơn, chất làm trơn trượt, và/hoặc chất hoạt động bề mặt) bằng các quy trình tạo viên nén thông thường. Thuật ngữ “viên nén được bao phim” đề cập đến viên nén với lớp bao ngoài. Viên nén này có thể được bào chế sử dụng các phương pháp tạo hạt thông thường, ví dụ, tạo hạt ướt hoặc tạo hạt khô, bằng cách tán nhỏ tùy ý các hạt sau đó đập và bao tùy ý. Theo một phương án, viên nén theo sáng chế chứa pha nội và pha ngoại hạt. Viên nén có thể được bao tùy ý bằng nhiều cách bao thông thường khác nhau để tạo ra viên nén được bao phim.

Hợp chất I (tương đương với dạng bazơ tự do) chứa thành phần hoạt tính với lượng từ khoảng 10% đến khoảng 70%, từ khoảng 10% đến khoảng 30% và từ khoảng 23% đến khoảng 25% theo trọng lượng theo tổng trọng lượng của chế phẩm.

Như được sử dụng ở đây, % theo trọng lượng của chế phẩm biểu thị % theo trọng lượng viên nén, trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “khoảng” đề cập đến cộng hoặc trừ 10% giá trị.

Theo phương án được ưu tiên, thành phần hoạt tính, hợp chất I, sẽ ở dạng muối axit diclohydric (xem, ví dụ, bằng sáng chế Mỹ số 8,420,645).

Viên nén theo sáng chế chứa một hoặc nhiều chất độn với lượng từ khoảng 50% đến khoảng 70% theo trọng lượng. Chất độn hay “chất pha loãng” thích hợp đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế, và bao gồm nhưng không giới hạn ở tinh bột, dextrin, sucroza, sorbitol, natri sacarin, axesulfame kali, xylitol, aspartame, manitol, tinh bột, PVP (polyvinyl pyrrolidon), HPC (hydroxypropyl xenluloza) khối lượng phân tử thấp, xenluloza vi tinh thể (MCC), HPMC (hydroxypropylmetyl xenluloza) khối lượng phân tử thấp, carboxymetyl xenluloza khối lượng phân tử thấp, etylxenluloza, dicanxi phosphat, xenluloza vi tinh thể đã silic hóa, alginat, gelatin, polyetylen oxit, nhựa keo, dextrin, sucroza, magie nhôm silicat, và polymetacrylat. Chất độn còn bao gồm các chất được chọn từ nhóm gồm xenluloza vi tinh thể, tinh bột, lactitol, lactoza, muối canxi vô cơ thích hợp, sucroza, glucoza, manitol, axit silixic, và sự kết hợp bất kỳ của chúng. Pha nội hạt chứa thành phần là các chất độn này với lượng từ khoảng 15% đến khoảng 65% theo

trọng lượng, theo tổng trọng lượng chế phẩm viên nén. Theo một phương án, chất độn pha nội hạt chứa manitol và xenluloza vi tinh thể (ví dụ như, Avicel PH 101). Theo các phương án khác, manitol và xenluloza vi tinh thể có mặt với tỷ lệ trong khoảng 1:1, 2:1, hoặc 3:1 (manitol so với xenluloza vi tinh thể, theo trọng lượng). Theo phương án khác, manitol và xenluloza vi tinh thể này có mặt với tỷ lệ trong khoảng 1:3 (manitol so với xenluloza vi tinh thể, theo trọng lượng) khi viên nén chứa hàm lượng chất làm rã cao hơn. Thành phần pha ngoại hạt chứa các chất độn này với lượng từ khoảng 15% đến khoảng 25% theo trọng lượng, theo tổng trọng lượng chế phẩm viên nén. Theo một phương án, chất độn pha ngoại hạt là xenluloza vi tinh thể (ví dụ như, Xenluloza MK GR).

Viên nén theo sáng chế chứa một hoặc nhiều chất làm rã với lượng từ khoảng 3% đến khoảng 20% theo trọng lượng. Theo một phương án, viên nén chứa một hoặc nhiều chất làm rã với lượng từ khoảng 10% đến khoảng 20% theo trọng lượng. Các chất làm rã đã được biết trong lĩnh vực này và bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, aga, canxi carbonat, tinh bột khoai tây hoặc sắn, axit alginic, một số silicat, natri carbonat, crospovidon (PVP liên kết ngang, hoặc polyvinylpolypyrrolidon, ví dụ như polyvinylpolypyrrolidon XL), PVP hoặc polyvinylpyrrolidon (ví dụ, polyvinyl pyrrolidon K30 PH), tinh bột natri carboxymetyl (natri tinh bột glycolat), natri carboxymetyl xenluloza liên kết ngang (croscarelloza), tinh bột đã hồ hóa sơ bộ (tinh bột 1500), tinh bột vi tinh thể, tinh bột không tan trong nước, natri tinh bột glycolat, kali polacrilin, natri alginat, canxi carboxymetyl xenluloza, magie nhôm silicat (Veegum) và sự kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, chất làm rã là polyvinylpolypyrrolidon hoặc polyvinylpyrrolidon hoặc sự kết hợp của chúng. Thành phần nội hạt chứa chất làm rã với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 15% theo trọng lượng, từ khoảng 2% đến 12% theo trọng lượng, theo tổng trọng lượng chế phẩm viên nén. Chất làm rã Pha ngoại hạt chứa thành phần chất làm rã với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 8% theo trọng lượng, theo tổng trọng lượng chế phẩm viên nén. Theo một số phương án, chất làm rã làm thành phần ngoại hạt là polyvinylpolypyrrolidon (ví dụ, polyvinylpolypyrrolidon XL).

Chất làm trơn trượt cũng có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, viên nén theo sáng chế chứa một hoặc nhiều chất làm trơn

trượt với lượng từ khoảng 0,2% đến khoảng 2% theo trọng lượng. Các chất làm trơn trượt thích hợp bao gồm, mà không bị giới hạn ở, silic đioxit dạng keo, talc, magie carbonat, canxi silicat, silic đioxit hun khói, và sự kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một phương án, chất làm trơn trượt là thành phần ngoại hạt của chế phẩm. Theo một số phương án, chất làm trơn trượt là silic đioxit dạng keo (ví dụ, silic đioxit hun khói ưa nước như Aerosil 200). Lượng chất làm trơn trượt được sử dụng có thể là khoảng từ 0,2% đến 2%, hoặc khoảng từ 0,2% đến 1% theo trọng lượng, trên tổng trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Các chất làm trơn cũng có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, viên nén theo sáng chế chứa một hoặc nhiều chất làm trơn với lượng từ khoảng 0,2% đến khoảng 2% theo trọng lượng. Các chất làm trơn thích hợp gồm, ví dụ, stearat, natri stearyl fumarat, muối magie, và magie stearat. Theo một phương án, chất làm trơn được sử dụng như là thành phần ngoại hạt của chế phẩm. Theo phương án khác, chất làm trơn là magie stearat. Lượng chất làm trơn được sử dụng có thể là từ khoảng 0,2% đến 2%, hoặc từ khoảng 0,5% đến 1,5% theo trọng lượng, theo tổng trọng lượng của chế phẩm viên nén.

Các tá dược khác chẳng hạn như chất hoạt động bề mặt có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, viên nén theo sáng chế chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt với lượng khoảng từ 0 đến khoảng 10% theo trọng lượng. Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt được sử dụng như là thành phần nội hạt của chế phẩm. Theo một phương án, dược phẩm chứa poloxamer (ví dụ, Poloxamer 188) hoặc natri dodecyl sulfat (ví dụ, Duponol C). Lượng chất hoạt động bề mặt được sử dụng có thể là khoảng từ 0 đến 10%, khoảng từ 0,05% đến 1%, hoặc khoảng từ 0,1% đến 0,5% theo trọng lượng, theo tổng trọng lượng của chế phẩm viên nén. Theo một phương án, chế phẩm được đề xuất ở đây không bao gồm chất hoạt động bề mặt.

Viên nén theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa thành phần hoạt tính với lượng từ khoảng 5 đến khoảng 500mg, phổ biến hơn là từ khoảng 50 đến khoảng 200mg. Theo một số phương án, dạng liều đơn vị chứa hợp chất I với lượng 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 40mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 200mg, 250mg, hoặc 500mg. Theo một số phương án, dạng liều đơn vị chứa hợp chất I với lượng trong khoảng từ 5mg đến 500mg. Theo các phương án khác,

dạng liều đơn vị chứa hợp chất I với lượng trong khoảng từ 50mg đến 200mg, hoặc trong khoảng từ 75mg đến 150mg. Theo các phương án được ưu tiên, dạng liều đơn vị chứa hợp chất I với lượng 50mg hoặc 100mg. Thuật ngữ “dạng liều đơn vị” dùng để chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn nhất cho đối tượng là người và động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng xác định trước của vật liệu hoạt tính được tính toán để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn, khi kết hợp với dược chất thích hợp. Theo một phương án, dạng liều đơn vị sẽ tương đương với liều điều trị hiệu quả của thành phần hoạt tính (ví dụ, hợp chất I).

Viên nén theo sáng chế có thể là viên nén được bao phim, trong đó viên nén này còn chứa lớp phim bao ngoài. Lớp phim bao ngoài có thể chứa một hoặc nhiều chất tạo phim và có thể còn chứa các chất như chất làm dẻo, chất làm trơn trong ruột, hoặc chất tạo màu. Theo một phương án, lớp phim bao chứa chất tạo màu hoặc chất nhuộm màu.

Theo một phương án, viên nén chứa 2-flo-N-metyl-4-[7- (quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid hoặc muối được dụng của nó với lượng từ 10 đến 30% theo trọng lượng, một hoặc nhiều chất độn với lượng từ 50 đến 70% theo trọng lượng, một hoặc nhiều chất làm rã với lượng từ 3 đến 20% theo trọng lượng, một hoặc nhiều chất làm trơn với lượng từ 0,2 đến 2% theo trọng lượng, và một hoặc nhiều chất làm trơn trượt với lượng từ 0,2 đến 2% theo trọng lượng.

Theo phương án khác, viên nén còn chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt với lượng từ 0,05 đến 1% theo trọng lượng.

Theo phương án khác, viên nén chứa manitol, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, polyvinylpyrrolidon, silic đioxit dạng keo, và magie stearat.

Theo phương án khác, viên nén còn chứa natri dodecyl sulfat.

Theo phương án khác nữa, viên nén chứa một lượng 2-flo-N-metyl-4-[7- (quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid, hoặc muối được dụng của nó, trong đó lượng này tương đương với 5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 40mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 200mg, 250mg, hoặc 500mg dạng bazơ tự do. Theo phương án được ưu tiên, viên nén chứa 50mg dạng bazơ tự do của 2-flo-

N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid. Theo phương án được ưu tiên khác, viên nén chứa 100mg dạng bazơ tự do của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nén chứa 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid, hoặc muối được dụng của nó, trong đó viên nén này chứa:

(a) pha nội hạt; và

(b) pha ngoại hạt.

Theo một phương án, viên nén chứa 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid hoặc muối được dụng của nó với lượng từ 10-30% theo trọng lượng, một hoặc nhiều chất độn với lượng từ 50-70% theo trọng lượng, một hoặc nhiều chất làm rã với lượng từ 3-20% theo trọng lượng, một hoặc nhiều chất làm trơn với lượng từ 0,2-2% theo trọng lượng, một hoặc nhiều chất làm trơn trượt với lượng từ 0,2-2% theo trọng lượng. Theo phương án khác, viên nén còn chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt với lượng từ 0,05-1%.

Theo một phương án, pha nội hạt chứa 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid hoặc muối được dụng của nó, manitol, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpolypyrrolidon, và polyvinylpyrrolidon. Theo phương án khác, pha nội hạt còn chứa natri dodecyl sulfat.

Theo phương án khác, pha nội hạt chứa 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid hoặc muối được dụng của nó với lượng từ 10-30% theo trọng lượng viên nén; manitol với lượng từ 10-30% theo trọng lượng viên nén; xenluloza vi tinh thể với lượng từ 10-30% theo trọng lượng viên nén; và mỗi trong số polyvinylpolypyrrolidon và polyvinylpyrrolidon với lượng từ 0,1-10,0% theo trọng lượng viên nén. Theo phương án khác, pha nội hạt còn chứa natri dodecyl sulfat với lượng từ 0,1-1%.

Theo phương án khác nữa, pha nội hạt chứa, theo 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid hoặc muối được dụng của nó với lượng khoảng 24% theo trọng lượng viên nén; manitol với lượng

khoảng 20% theo trọng lượng viên nén; xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 20% theo trọng lượng viên nén; polyvinylpolypyrrolidon với lượng khoảng 5% theo trọng lượng viên nén; và polyvinylpyrrolidon với lượng khoảng 4% theo trọng lượng viên nén. Theo phương án khác, pha nội hạt còn chứa natri dodexyl sulfat với lượng khoảng 0,2% theo trọng lượng viên nén.

Theo một phương án, pha ngoại hạt chứa xenluloza vi tinh thể, silic đioxit dạng keo, polyvinylpolypyrrolidon, và magie stearat.

Theo phương án khác, pha ngoại hạt chứa xenluloza vi tinh thể với lượng từ 10-30% theo trọng lượng viên nén và mỗi trong số các chất silic đioxit dạng keo, polyvinylpolypyrrolidon, và magie stearat với lượng từ 0,1-10,0% theo trọng lượng viên nén.

Theo phương án khác nữa, pha ngoại hạt chứa xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 21% theo trọng lượng viên nén; silic đioxit dạng keo với lượng khoảng 0,5% theo trọng lượng viên nén; polyvinylpolypyrrolidon với lượng 5% theo trọng lượng viên nén; và magie stearat với lượng khoảng 0,75% theo trọng lượng viên nén.

Theo một phương án về viên nén theo sáng chế, 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid có mặt ở dạng muối dihydroclorua.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nén chứa 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid, hoặc muối được dụng của nó, trong đó viên nén này gồm:

(a) pha nội hạt, chứa:

muối axit diclohydric của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid với lượng từ 10 - 30% theo trọng lượng,

manitol với lượng từ 10 - 30% theo trọng lượng,

xenluloza vi tinh thể với lượng từ 10 - 30% theo trọng lượng,

natri dodexyl sulfat với lượng từ 0,1 - 1% theo trọng lượng,

polyvinylpolypyrrolidon với lượng từ 1 - 10% theo trọng lượng, và
polyvinylpyrrolidon với lượng từ 1 - 10% theo trọng lượng; và

(b) pha ngoại hạt, chứa:

xenluloza vi tinh thể với lượng từ 10 - 30% theo trọng lượng,
silic đioxit dạng keo với lượng từ 0,1 - 1% theo trọng lượng,
polyvinylpolypyrrolidon với lượng từ 1 - 10% theo trọng lượng, và
magie stearat với lượng từ 0,1 - 1% theo trọng lượng;

trong đó phần trăm đã cho đối với các thành phần tương ứng là so với tổng trọng lượng viên nén.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nén chứa 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin- 6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid, hoặc muối được dụng của nó, trong đó viên nén này gồm:

(a) pha nội hạt, chứa:

muối axit diclohydric của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid với lượng khoảng 24% theo trọng lượng,
manitol với lượng khoảng 20% theo trọng lượng,
xenluloza vi tinh thể, 0,2% natri dodexyl sulfat với lượng khoảng 20% theo trọng lượng,
polyvinylpolypyrrolidon với lượng khoảng 5% theo trọng lượng, và
polyvinylpyrrolidon với lượng khoảng 4% theo trọng lượng; và

(b) pha ngoại hạt chứa:

xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 21% theo trọng lượng,
silic đioxit dạng keo với lượng khoảng 0,5% theo trọng lượng,
polyvinylpolypyrrolidon với lượng khoảng 5% theo trọng lượng, và
magie stearat với lượng khoảng 0,75% theo trọng lượng;

trong đó phần trăm đã cho đối với các thành phần tương ứng là so với

tổng trọng lượng viên nén.

Phương pháp điều trị

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh liên quan đến con đường tín hiệu kinaza bị rối loạn điều hòa, bao gồm hoạt tính bất thường và/hoặc sự biểu hiện quá mức của protein kinaza, ở một cá thể (ví dụ, bệnh nhân) bằng cách dùng viên nén theo sáng chế cho cá thể cần sự điều trị này. Theo một số phương án, kinaza bị rối loạn điều hòa thuộc họ Met (ví dụ, c-Met, Ron, hoặc Sea). Theo một số phương án, kinaza rối loạn điều hòa bị biểu hiện quá mức trong mô bệnh của bệnh nhân. Theo một số phương án, kinaza rối loạn điều hòa có hoạt tính bất thường trong mô bệnh của bệnh nhân. Sự rối loạn điều hòa của c-Met và con đường tín hiệu HGF/c-Met nghĩa là bao gồm sự hoạt hóa enzym này thông qua nhiều cơ chế khác nhau bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, sự hoạt hóa autocrin và paracrin phụ thuộc HGF, sự biểu hiện quá mức và sự khuếch đại, sự đột biến điểm, sự xóa, sự cắt cụt, sự sắp xếp lại gen *c-met*, cũng như các cơ chế điều hòa âm tính không đầy đủ và xử lý thụ thể c-Met bất thường.

Theo một số phương án, viên nén theo sáng chế là hữu ích trong điều trị các bệnh chẳng hạn như bệnh ung thư, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa thận và sự tái sinh, bệnh gan, rối loạn dị ứng, bệnh viêm, rối loạn tự miễn, bệnh mạch máu não, bệnh tim mạch, hoặc tình trạng có liên quan đến cấy ghép nội tạng. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong các phương pháp ức chế sự tăng trưởng mô hoặc di căn của khối u ở bệnh nhân.

Ví dụ về các bệnh ung thư có thể điều trị được bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm bệnh ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư đường mật, ung thư đại trực tràng, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ, ung thư thận, ung thư gan, ung thư phổi, ung thư mũi - họng, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến giáp, sacôm xương, sacôm hoạt dịch, sacôm cơ vân, MFH/sacôm xơ, sacôm cơ trơn, sacôm Kaposi, bệnh đa u tuyến, u lympho, bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính, u nguyên bào xẹp, u bào hình sao, u hắc tố, u trung biểu mô, hoặc khối u Wilm, và tương tự.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bệnh ung thư ở cá thể có nhu cầu điều trị, bao gồm việc sử dụng viên nén theo sáng chế cho cá thể này.

Theo một phương án, bệnh ung thư là khối u rắn. Theo phương án khác, bệnh ung thư là ung thư phổi, ung thư gan, ung thư dạ dày, u nguyên bào xốp, ung thư vú, ung thư dạ dày, ung thư thận, hoặc ung thư mũi - họng. Theo các phương án được ưu tiên, bệnh ung thư là ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô tế bào gan, hoặc ung thư biểu mô tế bào thận.

Theo một phương án về các phương pháp theo sáng chế được mô tả ở đây, sự điều trị bao gồm việc sử dụng chất chống ung thư bổ sung được chọn từ nhóm gồm erlotinib, gefitinib, và buparlisib.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “cá thể” hoặc “bệnh nhân” được sử dụng thay thế cho nhau, dùng để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là chuột, chuột đồng, động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, heo, gia súc, cừu, ngựa, hoặc linh trưởng, và tốt nhất là người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” đề cập đến một hoặc nhiều trong số các hoạt động: (1) ngăn ngừa bệnh; ví dụ, ngăn ngừa bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể có thể dễ mắc bệnh, tình trạng hoặc rối loạn nhưng chưa trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh; (2) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể đang trải qua hoặc đang biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn; và (3) cải thiện bệnh; ví dụ, cải thiện bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể đang trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (nghĩa là, đảo ngược tình trạng bệnh lý và/hoặc triệu chứng bệnh) chẳng hạn như giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Quy trình bào chế viên nén chứa hợp chất I

Sáng chế đề xuất các quy trình bào chế viên nén chứa 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin- 6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid hoặc muối được dùng của nó. Quy trình này bao gồm bước dập viên được chất với tá dược thích

hợp bằng các quy trình tạo viên nén thông thường sau đó bao phần lõi. Các viên nén này có thể được bào chế bằng cách sử dụng các phương pháp tạo hạt thông thường, ví dụ, quy trình tạo hạt ướt hoặc khô, cùng với quy trình tán nhỏ hạt tùy ý, tiếp đó dập và bao hạt. Theo một phương án, quy trình bao gồm bước trộn pha nội và ngoại hạt rồi dập hỗn hợp để tạo ra các viên nén. Theo một phương án, quy trình bao gồm bước thêm chất làm trơn. Các viên nén có thể được bao tùy ý bằng nhiều cách bao thông thường để tạo ra viên nén được bao phim. Ví dụ về quy trình thích hợp để tạo ra các viên nén hoặc viên nén được bao phim được mô tả trong ví dụ 2, và được minh họa trong fig. 1.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình bào chế viên nén chứa 2-flo-N- methyl-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid hoặc muối được dụng của nó, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

- (a) trộn các tá dược cùng với 2-flo-N-methyl-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid hoặc muối được dụng của nó để tạo ra pha nội hạt;
- (b) trộn các tá dược thích hợp làm pha ngoại hạt;
- (c) trộn pha nội hạt tạo thành ở bước (a) cùng với pha ngoại hạt tạo thành ở bước (b); và
- (d) dập hỗn hợp tạo thành ở bước (c) để tạo thành các viên nén.

Theo một phương án, quy trình này còn gồm bước (e) là bao các viên nén tạo thành ở bước (d).

Theo một phương án, các tá dược ở bước (a) bao gồm manitol, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpolypyrrolidon, và polyvinylpyrrolidon. Theo phương án khác, các tá dược ở bước (a) còn bao gồm natri dodecyl sulfat.

Theo một phương án, các tá dược thích hợp ở bước (b) bao gồm xenluloza vi tinh thể, silic đioxit dạng keo, và polyvinylpolypyrrolidon.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế viên nén chứa 2-flo-N- methyl-4-[7-(quinolin-6-ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid hoặc muối được dụng của nó, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

- (a) trộn các tá dược cùng với 2-flo-N-methyl-4-[7-(quinolin-6-

ylmethyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamidat hoặc muối được dùng của nó;

(b) tạo hạt hỗn hợp tạo thành ở bước (a) cùng với nước;

(c) sấy khô phần hạt tạo thành ở bước (b);

(d) đưa hạt ở bước (c) qua rây để tạo ra pha nội hạt;

(e) rây riêng rẽ các tá dược thích hợp làm pha ngoại hạt;

(f) trộn pha nội hạt tạo thành ở bước (d) cùng với pha ngoại hạt tạo thành ở bước (e);

(g) thêm tá dược làm trơn chế phẩm vào hỗn hợp tạo thành ở bước (f) rồi trộn; và

(h) dập hỗn hợp tạo thành ở bước (g) để tạo thành các viên nén.

Theo một phương án, quy trình này còn gồm bước (i) bao các viên nén tạo thành ở bước (h).

Theo một phương án, các tá dược ở bước (a) bao gồm manitol, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpolypyrrolidon, và polyvinylpyrrolidon. Theo phương án khác, các tá dược ở bước (a) còn bao gồm natri dodecyl sulfat.

Theo một phương án, các tá dược thích hợp ở bước (e) bao gồm xenluloza vi tinh thể, silic đioxit dạng keo, và polyvinylpolypyrrolidon.

Theo phương án khác, chất làm trơn ở bước (g) bao gồm magie stearat.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau được đề xuất chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế theo bất kỳ cách nào. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra rằng có thể thay đổi hoặc điều chỉnh một loạt các thông số không quan trọng để về cơ bản tạo ra các kết quả tương tự.

Ví dụ 1. Ví dụ về các chế phẩm viên nén chứa hợp chất I

Bảng 1a. Ví dụ về chế phẩm viên nén

			50mg	100mg	200mg
Thành phần	Chức năng tá dược	%	mg/liều	mg/liều	mg/liều
Hợp chất I · 2HCl ⁽¹⁾	-	23,54	58,850	117,700	235,4
manitol (ví dụ, manitol PH)	chất pha loãng/chất độn	20,00	50,000	100,000	200,00
xenluloza vi tinh thể (ví dụ, Avicel PH101 hoặc xenluloza MKGR)	chất pha loãng/chất độn	41,01	102,525	205,05	410,1
Natri dodexyl sulfat (ví dụ, Duponol C)	chất hoạt động bề mặt	0,20	0,500	1,000	2,00
crospovidon (ví dụ, polyvinylpolypyrrolidon XL)	chất làm rã	10,00	25,00	50,00	100,00
polyvinylpyrrolidon (ví dụ, polyvinylpyrrolidon K30 PH)	chất làm rã	4,00	10,000	20,000	40,00
silic đioxit dạng keo (ví dụ, Aerosil 200)	chất làm trơn trượt	0,50	1,250	2,500	5,00
Magie stearat	chất làm trơn	0,75	1,875	3,750	7,50
Tổng (viên nén)		100,00	250,000	500,000	1000,00

⁽¹⁾ 50mg hợp chất I tương đương với 58,85mg muối axit diclohydric của hợp chất I và 100mg hợp chất I tương đương với 117,70mg muối axit diclohydric của hợp chất I. Yếu tố muối, hay hệ số nhân để xác định lượng muối axit diclohydric để đạt được lượng bazơ tự do hợp chất I mong muốn là 1,177.

Bảng 1b. Ví dụ về chế phẩm viên nén gồm pha nội hạt và pha ngoại hạt

			50mg	100mg	200mg
Thành phần	Chức năng tá dược	%	mg/liều	mg/liều	mg/liều
Nội hạt					

Hợp chất I · 2HCl ⁽¹⁾	-	23,54	58,850	117,700	235,4
Manitol PH	chất pha loãng/chất độn	20,00	50,000	100,000	200,00
Avicel PH101	chất pha loãng/chất độn	20,26	50,650	101,300	202,6
Duponol C	chất hoạt động bề mặt	0,20	0,500	1,000	2,00
Polyvinylpyrrolidon XL	chất làm ră	5,00	12,500	25,000	50,00
Polyvinylpyrrolidon K30 PH	chất làm ră	4,00	10,000	20,000	40,00
Tổng phụ (Pha nội hạt)		73,00	182,500	365,000	730,00
Ngoại hạt					
Xenluloza MKGR	chất pha loãng/chất độn	20,75	51,875	103,750	207,5
Aerosil 200	chất làm trơn trượt	0,50	1,250	2,500	5,00
Polyvinylpyrrolidon XL	chất làm ră	5,00	12,500	25,000	50,00
Magie stearat	chất làm trơn	0,75	1,875	3,750	7,50
Tổng (viên nén)		100,00	250,000	500,000	1000,00
Bao phim tùy chọn					
Đen cơ bản			0,000	0,123	1,30
Đỏ cơ bản			0,020	1,131	4,68
Vàng cơ bản			0,800	0,000	15,34
Trắng cơ bản			9,180	14,746	4,68

Tổng (viên nén được bao phim)			260,000	516,000	1026,00
-------------------------------	--	--	---------	---------	---------

⁽¹⁾ 50mg hợp chất I tương đương với 58,85mg muối axit diclohydric của hợp chất I và 100mg hợp chất I tương đương với 117,70mg muối axit diclohydric của hợp chất I. Yếu tố muối, hay hệ số nhân để xác định lượng muối axit diclohydric để đạt được lượng bazơ tự do hợp chất I mong muốn, là 1,177.

Bảng 1c. Ví dụ về chế phẩm viên nén với lượng chất làm rã thay đổi

Thành phần	Chức năng tá dược	% trọng lượng của viên nén			
Nội hạt					
Hợp chất I · 2HCl	-	24,54	24,54	24,54	24,54
Manitol PH	chất pha loãng/chất độn	20,00	20,00	20,00	21,00
Avicel PH101	chất pha loãng/chất độn	19,26	19,26	19,26	19,26
Duponol C	chất hoạt động bề mặt	0,20	0,20	0,20	0,20
Polyvinylpolypyrrolidon XL	chất làm rã	5,00	5,00	5,00	4,00
Polyvinylpyrrolidon K30	chất làm rã	4,00	4,00	4,00	4,00
Tổng phụ (pha nội hạt)		73,00	73,00	73,00	73,00
Ngoại hạt					
Xenluloza MKGR	chất pha loãng/chất độn	20,75	22,75	24,75	23,75
Aerosil 200	chất làm trơn trượt	0,50	0,50	1,50	2,50
Polyvinylpolypyrrolidon XL	chất làm rã	5,00	3,00	0,00	0,00

Magie stearat	chất làm trơn	0,75	0,75	0,75	0,75
Tổng (viên nén)		100,00	100,00	100,00	100,00
Bao phim tùy chọn					

Bảng 1d. Ví dụ về chế phẩm viên nén với các tỷ lệ pha nội hạt so với pha ngoại hạt khác nhau

Thành phần	Chức năng tá dược	% trọng lượng của viên nén		
Nội hạt				
Hợp chất I · 2HCl	-	24,54	24,54	24,54
Manitol PH	chất pha loãng/chất độn	25,00	28,00	15,00
Avicel PH101	chất pha loãng/chất độn	24,26	26,26	14,26
Duponol C	chất hoạt động bề mặt	0,20	0,20	0,20
Polyvinylpyrrolidon XL	chất làm rã	5,00	8,00	5,00
Polyvinylpyrrolidon K30	chất làm rã	4,00	4,00	4,00
Tổng phụ (pha nội hạt)		83,00	91,00	63,00
Ngoại hạt				
Xenluloza MKGR	chất pha loãng/chất độn	10,75	5,75	23,75
Aerosil 200	chất làm trơn trượt	0,50	0,50	2,50
Polyvinylpyrrolidon XL	chất làm rã	5,00	2,00	5,00

Magie stearat	chất làm trơn	0,75	0,75	0,75
Manitol		-	-	5,0
Tổng (viên nén)		100,00	100,00	100,00
Bao phim tùy chọn				

Lưu ý đối với chế phẩm:

2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid dihydroclorua là hợp chất rất dễ hòa tan ở pH thấp (7,2mg/mL ở pH = 1), nhưng thể hiện độ hòa tan thấp ở pH = 6,8 và cao hơn (0,0793mg/mL ở pH = 6,8). Sự bổ sung chất hoạt động bề mặt hoặc acid polyme khác có khả năng trì hoãn sự kết tủa được chất ở các giá trị pH cao hơn có thể góp phần làm tăng sự tiếp xúc *in vivo*.

2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid dihydroclorua có tính chất tạo gel, dễ thấy nhất là ở các giá trị pH lớn hơn 3,5, mà có thể làm ảnh hưởng đến sự rã viên nén và tỷ lệ hòa tan. Tải lượng thuốc và loại/mức độ chất làm rã có thể tác động đến tính chất này và cần được chọn cẩn thận để đảm bảo hiệu suất phù hợp *in vitro*.

Ví dụ 2. Ví dụ về quy trình bào chế viên nén chứa hợp chất I

Quy trình được mô tả dưới đây có thể được điều chỉnh một cách hợp lý, trong khi duy trì các bước bào chế cơ bản giống nhau, để bù đắp cho các kích thước mẻ khác nhau và/hoặc các đặc tính thiết bị, và/hoặc trên cơ sở kinh nghiệm.

1. Rây manitol và trộn nó cùng với 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid dihydroclorua, Duponol, crospovidon, Polyvinylpyrrolidon K30 và Avicel PH 101.
2. Tạo hạt hỗn hợp trộn từ điểm 1 với nước rồi sấy khô phần hạt này.
3. Đưa phần hạt từ điểm 2 qua rây.
4. Rây pha ngoại bao gồm xenluloza vi tinh thể (Xenluloza MK GR), crospovidon (polyvinylpolypyrrolidon), và Aerosil 200.

5. Trộn các hỗn hợp từ các điểm 3 và 4 với nhau.
6. Đưa magie stearat qua rây và thêm vào chế phẩm từ điểm 5 rồi trộn.
7. Dập viên phần trộn từ điểm 6 để tạo thành các viên nén.
8. Bao tùy ý các viên nén để tạo thành các viên nén bao phim. Fig. 1 minh họa cho quy trình này.

Lưu ý đối với quy trình bào chế :

2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid dihydroclorua có mật độ khối rất thấp (0,085g/mL), điều này giải thích cho sự cần thiết của bước cô đặc trước khi tạo thành viên nén. Sự tạo hạt ướt được xác định là công nghệ thích hợp nhất đối với hợp chất này. Trái ngược với quá trình cán bằng trục cán, các chế phẩm được xử lý bằng công nghệ tạo hạt ướt cho thấy sự cân bằng thích hợp giữa tính bền của viên nén, tỷ lệ phân rã và hòa tan.

Hàm lượng tá dược, đặc biệt là chất hoạt động bề mặt như natri dodecyl sulfat, phải được giữ ở mức tối thiểu để đáp ứng với giá trị được phép tiếp xúc hàng ngày được khuyến nghị.

Ví dụ 3: Nghiên cứu dược động học ở chó

Người ta cũng sử dụng dữ liệu từ nghiên cứu dược động học ở chó về việc so sánh viên nang gelatin cứng (HGC) chứa 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid dihydroclorua hiện được sử dụng ở các phòng khám với hai chế phẩm viên nén mẫu như là hướng dẫn cho sự bào chế/ sự phát triển quy trình của loại hình dịch vụ lâm sàng sử dụng viên nén. Các nghiên cứu này được thực hiện với cường độ liều 50mg và cho thấy rằng chế phẩm viên nén được bào chế bằng quy trình tạo hạt ướt sử dụng SDS làm chất hoạt động bề mặt tạo thành các mức 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid dihydroclorua trong huyết tương tương tự như 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid dihydroclorua trong HGC.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén chứa muối dihydroclorua của 2-flo-N- methyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% trọng lượng, một hoặc nhiều chất độn với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 70%, một hoặc nhiều chất làm rã với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 20%, một hoặc nhiều chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 2%, và một hoặc nhiều chất làm trơn trượt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 2%.
2. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén này chứa manitol, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpolypyrrolidon, polyvinylpyrrolidon, silic đioxit dạng keo, và magie stearat.
3. Viên nén theo điểm 1 hoặc 2, chứa một lượng muối dihydroclorua của 2-flo-N-metyl-4-[7- (quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid, trong đó lượng này tương đương với 50mg dạng bazơ tự do.
4. Viên nén theo điểm 1 hoặc 2, chứa một lượng muối dihydroclorua của 2-flo-N-metyl-4-[7- (quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid, trong đó lượng này tương đương với 100mg dạng bazơ tự do.
5. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó viên nén này chứa:
 - (a) pha nội hạt; và
 - (b) pha ngoại hạt.
6. Viên nén theo điểm 5, trong đó pha nội hạt chứa muối dihydroclorua của 2-flo-N- methyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid, manitol, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpolypyrrolidon, và polyvinylpyrrolidon.
7. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm 5 hoặc 6, trong đó pha nội hạt chứa muối dihydroclorua của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% theo trọng lượng viên nén; manitol với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% theo trọng lượng viên nén; xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30%

theo trọng lượng viên nén; và mỗi trong số polyvinylpolypyrrolidon, và polyvinylpyrrolidon với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10,0% theo trọng lượng viên nén.

8. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7, trong đó pha nội hạt chứa muối dihydroclorua của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid với lượng khoảng 24% theo trọng lượng viên nén; manitol với lượng khoảng 20% theo trọng lượng viên nén; xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 20% theo trọng lượng viên nén; polyvinylpolypyrrolidon với lượng khoảng 5% theo trọng lượng viên nén; và polyvinylpyrrolidon với lượng khoảng 4% theo trọng lượng viên nén.

9. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 8, trong đó pha ngoại hạt chứa xenluloza vi tinh thể, silic đioxit dạng keo, polyvinylpolypyrrolidon, và magie stearat.

10. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 9, trong đó pha ngoại hạt chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% theo trọng lượng viên nén và mỗi trong số silic đioxit dạng keo, polyvinylpolypyrrolidon, và magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10,0% theo trọng lượng viên nén.

11. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 10, trong đó pha ngoại hạt chứa xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 21% theo trọng lượng viên nén; silic đioxit dạng keo với lượng khoảng 0,5% theo trọng lượng viên nén; polyvinylpolypyrrolidon với lượng 5% theo trọng lượng viên nén; và magie stearat với lượng khoảng 0,75% theo trọng lượng viên nén.

12. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén này gồm:

(a) pha nội hạt chứa:

muối axit diclohydric của 2-flo-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% theo trọng lượng,

manitol với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% theo trọng lượng,

xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% theo trọng lượng,

natri dodexyl sulfat với lượng từ nằm trong khoảng 0 đến 1% theo trọng lượng,

polyvinylpolypyrrolidon với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% theo trọng lượng, và

polyvinylpyrrolidon với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% theo trọng lượng; và

(b) pha ngoại hạt chứa:

xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% theo trọng lượng,

silic đioxit dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% theo trọng lượng,

polyvinylpolypyrrolidon với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% theo trọng lượng, và

magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% theo trọng lượng;

trong đó phần trăm đã cho đối với các thành phần tương ứng là so với tổng trọng lượng viên nén.

13. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén này gồm:

(a) pha nội hạt chứa:

muối axit diclohydric của 2-flu-N-metyl-4-[7-(quinolin-6-ylmetyl)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-yl]benzamid với lượng khoảng 23,54% theo trọng lượng,

manitol với lượng khoảng 20% theo trọng lượng,

xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 20,26% theo trọng lượng,

natri dodexyl sulfat với lượng khoảng 0,2% theo trọng lượng,
polyvinylpolypyrrolidon với lượng khoảng 5% theo trọng lượng, và
polyvinylpyrrolidon với lượng khoảng 4% theo trọng lượng; và

(b) pha ngoại hạt chứa:

xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 20,75% theo trọng lượng,
silic đioxit dạng keo với lượng khoảng 0,5% theo trọng lượng,
polyvinylpolypyrrolidon với lượng khoảng 5% theo trọng lượng, và
magie stearat với lượng khoảng 0,75% theo trọng lượng;

trong đó phần trăm đã cho đối với các thành phần tương ứng là so với tổng trọng lượng viên nén.

Fig. 1

