



(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



1-0030975

(51)¹⁹ A61K 31/47; A61P 35/00; A61K 47/40; (13) B
A61K 47/04; A61K 47/38

(21) 1-2019-04419 (22) 14/02/2018
(86) PCT/JP2018/005140 14/02/2018 (87) WO2018/151177 23/08/2018
(30) 2017-026203 15/02/2017 JP
(45) 25/02/2022 407 (43) 25/11/2019 380A
(73) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018444 Japan
(72) OKADA Shinji (JP).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) DƯỢC PHẨM VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm mà có độ ổn định, độ phân rã, và khả năng hấp thụ rất tốt, dễ dàng bào chế được, và chứa 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl) thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó và dẫn xuất xyclodextrin. Cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó và hydroxypropyl- β -cyclodextrin. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó và hydroxypropyl- β -xyclodextrin, cụ thể là đề cập đến được phẩm để dùng theo đường miệng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Xyclodextrin và dẫn xuất của nó thường đã được biết đến rộng rãi làm tá được để cải thiện độ hòa tan của hợp chất kỵ nước trong nước. Tuy nhiên, hầu hết chúng là chế phẩm lỏng trong đó toàn bộ hoặc một phần của hợp chất kỵ nước được chứa bên trong xyclodextrin. Do đó, chế phẩm rắn trong đó xyclodextrin hoặc dẫn xuất của nó được bổ sung cơ học để cải thiện độ hòa tan hiện vẫn chưa được biết đến.

Hiện nay, 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit (dưới đây, còn được gọi là “hợp chất 1”) đã được công bố (tài liệu sáng chế 1 và 2, và tài liệu phi sáng chế 1 và 2), dưới dạng hợp chất có hoạt tính ức chế c-Met/VEGFR2 rất tốt và thể hiện hoạt tính chống khối u. Còn có báo cáo rằng, hợp chất 1 là hữu dụng làm tác nhân chữa bệnh đối với chứng loãng xương (tài liệu sáng chế 3). Hơn nữa, dẫn xuất mesylat của hợp chất 1 và tinh thể của nó cũng đã được công bố (tài liệu sáng chế 4).

Tuy nhiên, các công bố này không có phần nào đề cập đến được phẩm chứa hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó và xyclodextrin hoặc dẫn xuất của nó.

Các tài liệu về giải pháp kỹ thuật đã biết

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2009/125597

Tài liệu sáng chế 2: WO 2013/100014

Tài liệu sáng chế 3: WO 2015/046484

Tài liệu sáng chế 4: WO 2016/175305

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Molecular Cancer Therapeutics; 12(12); pp. 2685-96, 2013

Tài liệu phi sáng chế 2: European Journal of Cancer; 48(6); p. 94; 2012

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm mà có độ ổn định, độ phân rã, và khả năng hấp thụ rất tốt, dễ dàng bào chế được, và chứa 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit (hợp chất 1) hoặc muối dược dụng của nó.

Giải pháp để giải quyết vấn đề

Trong bối cảnh nêu trên, tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng bằng cách bổ sung hydroxypropyl- β -xyclodextrin (HP- β -CD) vào hợp chất 1 hoặc muối dược dụng của nó, có thể thu được dược phẩm có độ ổn định khả năng phân rã, và khả năng hấp thụ rất tốt, và dễ dàng bào chế được, và do đó đã hoàn thiện sáng chế.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến các giải pháp kỹ thuật từ [1] đến [35] dưới đây.

[1] Dược phẩm, chứa 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối dược dụng của nó và hydroxypropyl- β -xyclodextrin.

[2] Dược phẩm theo [1], trong đó dược phẩm này có phổ nhiễu xạ bột tia X có chứa các đỉnh ở ít nhất 5 hoặc nhiều hơn 5 góc nhiễu xạ 2θ ($\pm 0,2^\circ$) được chọn từ 6,5, 7,8, 9,6, 12,4, 18,8, 21,2, 23,0, 24,5, và 26,0 ($^\circ$).

[3] Dược phẩm theo [1] hoặc [2], trong đó dược phẩm này có phổ nhiễu xạ bột tia X có chứa các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ ($\pm 0,2^\circ$) là 6,5; 7,8; 9,6; 12,4; 18,8; 21,2; 23,0; 24,5 và 26,0 ($^\circ$).

[4] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [1] đến [3], trong đó dược phẩm này có phổ cộng hưởng từ hạt nhân cacbon (^{13}C -NMR) trạng thái rắn có chứa các đỉnh ở giá trị chuyển dịch hóa học [δ (ppm)] bao gồm 162,6; 130,4; 103,1; 82,7; 73,3; 41,9 và 19,9.

[5] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [1] đến [4], trong đó dược phẩm này có quang phổ hấp thụ hồng ngoại có chứa các đỉnh ở ít nhất 5 hoặc nhiều hơn 5 dải hấp thụ được chọn từ 1663, 1352, 1225, 1156, 1032, 720, và 553 (cm^{-1}).

[6] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [1] đến [5], trong đó hydroxypropyl- β -cyclodextrin được chứa trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5,5 phần theo khối lượng so với 1 phần theo khối lượng của 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó.

[7] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [1] đến [6], trong đó dược phẩm còn chứa dẫn xuất của axit silixic.

[8] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [1] đến [7], trong đó dược phẩm còn chứa dẫn xuất của xenluloza.

[9] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [1] đến [8], trong đó dược phẩm ở dạng viên nén hoặc ở dạng hạt.

[10] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [1] đến [9], trong đó dược phẩm để dùng theo đường miệng.

[11] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [1] đến [10], trong đó dược phẩm ở dạng viên nén.

[12] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [1] đến [10], trong đó dược phẩm ở dạng viên nén có đường kính tối đa là 5mm hoặc nhỏ hơn.

[13] Dược phẩm, chứa 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó và hydroxypropyl- β -cyclodextrin, trong đó dược phẩm này được sản xuất bằng cách trộn cơ học.

[14] Dược phẩm theo [13], trong đó trộn cơ học là phương pháp sản xuất mà không bao gồm bước mà trong đó 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó được chuyển hóa thành trạng thái dung dịch khi sản xuất dược phẩm.

[15] Dược phẩm theo [13] hoặc [14], trong đó trộn cơ học là quá trình trộn hoặc tạo hạt.

[16] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [15], trong đó trộn cơ học là phương pháp trộn, phương pháp tạo hạt khô, hoặc phương pháp tạo hạt ướt.

[17] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [16], trong đó trộn cơ học là phương pháp trộn, phương pháp tạo hạt nghiền, phương pháp tạo hạt tầng sôi, phương pháp tạo hạt tầng quay, phương pháp tạo hạt ép đùn, hoặc phương pháp tạo hạt bằng lực cắt cao.

[18] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [17], trong đó trộn cơ học là phương pháp tạo hạt tầng sôi.

[19] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [18], trong đó dược phẩm này có phổ nhiễu xạ bột tia X có chứa các đỉnh ở ít nhất 5 hoặc nhiều hơn 5 góc nhiễu xạ 2θ ($\pm 0,2^\circ$) được chọn từ 6,5; 7,8; 9,6; 12,4; 18,8; 21,2; 23,0; 24,5 và 26,0 ($^\circ$).

[20] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [19], trong đó dược phẩm này có phổ nhiễu xạ bột tia X có chứa các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ ($\pm 0,2^\circ$) là 6,5; 7,8; 9,6; 12,4; 18,8; 21,2; 23,0; 24,5 và 26,0 ($^\circ$).

[21] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [20], trong đó dược phẩm này có phổ cộng hưởng từ hạt nhân cacbon (^{13}C -NMR) trạng thái rắn có chứa các đỉnh ở các giá trị chuyển dịch hóa học [δ (ppm)] bao gồm 162,6; 130,4; 103,1; 82,7; 73,3; 41,9 và 19,9.

[22] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [21], trong đó dược phẩm này có quang phổ hấp thụ hồng ngoại có chứa các đỉnh ở ít nhất 5 hoặc nhiều hơn 5 dải hấp thụ được chọn từ 1663, 1352, 1225, 1156, 1032, 720, và 553 (cm^{-1}).

[23] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [22], trong đó hydroxypropyl- β -cyclodextrin được chứa trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5,5 phần theo khối lượng so với 1 phần theo khối lượng của 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dùng của nó.

[24] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [23], trong đó dược phẩm còn chứa dẫn xuất của axit silixic.

[25] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [24], trong đó dược phẩm còn chứa dẫn xuất của xenluloza.

[26] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [25], trong đó dược phẩm là ở dạng hạt.

[27] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [26], trong đó dược phẩm để dùng theo đường miệng.

[28] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [27], trong đó dược phẩm ở dạng viên nén.

[29] Dược phẩm theo bất kỳ trong số từ [13] đến [28], trong đó dược phẩm ở dạng viên nén có đường kính tối đa là 5mm hoặc nhỏ hơn.

[30] Phương pháp sản xuất dược phẩm, bao gồm thực hiện trộn cơ học 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối dược dụng của nó và hydroxypropyl- β -xyclodextrin.

[31] Phương pháp sản xuất theo [30], trong đó trộn cơ học là phương pháp sản xuất mà trong đó không bao gồm bước mà trong đó 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối dược dụng của nó được chuyển hóa thành trạng thái dung dịch khi sản xuất dược phẩm.

[32] Phương pháp sản xuất theo [30] hoặc [31], trong đó trộn cơ học là quá trình trộn hoặc tạo hạt.

[33] Phương pháp sản xuất theo bất kỳ trong số từ [30] đến [32], trong đó trộn cơ học là phương pháp trộn, phương pháp tạo hạt khô, hoặc phương pháp tạo hạt ướt.

[34] Phương pháp sản xuất theo bất kỳ trong số từ [30] đến [33], trong đó trộn cơ học là phương pháp trộn, phương pháp tạo hạt nghiền, phương pháp tạo hạt tầng sôi, phương pháp tạo hạt tầng quay, phương pháp tạo hạt ép đùn, hoặc phương pháp tạo hạt bằng lực cắt cao.

[35] Phương pháp sản xuất theo bất kỳ trong số từ [30] đến [34], trong đó trộn cơ học là phương pháp tạo hạt tầng sôi.

Sáng chế còn đề cập đến các dấu hiệu sau.

- dược phẩm để phòng ngừa và/hoặc điều trị khối u, chứa 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối dược dụng của nó và hydroxypropyl- β -xyclodextrin.

- Tác nhân chống khối u, chứa 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxý-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó và hydroxypropyl- β -xyclodextrin.
- Sử dụng 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxý-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó và hydroxypropyl- β -xyclodextrin để sản xuất tác nhân chống khối u.
- Phương pháp để phòng ngừa và/hoặc điều trị khối u, phương pháp này gồm có bước dùng được phẩm chứa 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxý-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó và hydroxypropyl- β -xyclodextrin cho đối tượng với lượng có tác dụng điều trị và/hoặc phòng ngừa.
- Sử dụng được phẩm chứa 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxý-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó và hydroxypropyl- β -xyclodextrin để phòng ngừa và/hoặc điều trị khối u.
- được phẩm để ức chế c-Met và/hoặc VEGFR2, chứa 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxý-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó và hydroxypropyl- β -xyclodextrin.
- Tác nhân ức chế đối với c-Met và/hoặc VEGFR2, chứa 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxý-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó và hydroxypropyl- β -xyclodextrin.
- Sử dụng 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxý-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó và hydroxypropyl- β -xyclodextrin để sản xuất tác nhân ức chế đối với c-Met và/hoặc VEGFR2.
- Sử dụng được phẩm chứa 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxý-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó và hydroxypropyl- β -xyclodextrin để ức chế c-Met và/hoặc VEGFR2.

Theo sáng chế, các dấu hiệu của sáng chế được đề cập trên đây trong bản mô tả này có thể được bao gồm.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Theo sáng chế, có thể tạo ra dược phẩm có độ ổn định, độ phân rã, và khả năng hấp thụ rất tốt, dễ dàng bào chế được, và chứa hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó và dẫn xuất xyclodextrin.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện các kết quả đo phổ nhiễu xạ bột tia X (XRD) của muối mesylat của hợp chất 1.

Fig.2 thể hiện các kết quả đo XRD của HP- β -CD.

Fig.3 thể hiện các kết quả đo XRD của sản phẩm trộn cơ học của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD.

Fig.4 thể hiện các kết quả đo XRD của sản phẩm sấy phun của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD.

Fig.5 thể hiện các kết quả đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân cacbon trạng thái rắn (^{13}C -NMR) của muối mesylat của hợp chất 1.

Fig.6 thể hiện các kết quả đo ^{13}C -NMR của HP- β -CD.

Fig.7 thể hiện các kết quả đo ^{13}C -NMR của sản phẩm trộn cơ học của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD.

Fig.8 thể hiện các kết quả đo quang phổ hấp thụ tia hồng ngoại (IR) của muối mesylat của hợp chất 1.

Fig.9 thể hiện các kết quả đo IR của HP- β -CD.

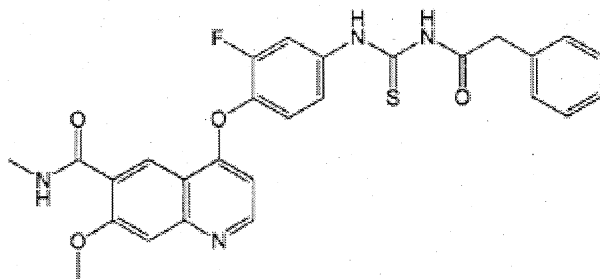
Fig.10 thể hiện các kết quả đo IR của sản phẩm trộn cơ học của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD.

Fig.11 thể hiện các kết quả đo IR trong vùng dấu vân tay của muối mesylat của hợp chất 1, HP- β -CD, và sản phẩm trộn cơ học của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD theo thứ tự từ đỉnh.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thành phần hoạt tính của dược phẩm theo sáng chế là hợp chất 1. Hợp chất 1 là 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit và cấu trúc hóa học của nó được thể hiện dưới đây.

[Công thức hóa học 1]



Hợp chất 1

Đối với muối được dụng của hợp chất 1 để được sử dụng theo sáng chế, các muối như là muối cộng axit được lấy làm ví dụ, và được ưu tiên là muối mesylat, và được ưu tiên hơn là 1-mesylat.

Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó có thể là ở dạng solvat (ví dụ, hydrat hoặc tương tự) hoặc không solvat, và theo sáng chế cả hai dạng này đều được bao gồm trong cách thể hiện “hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó”. Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó có thể được sản xuất bằng phương pháp được mô tả trong, ví dụ, các tài liệu sáng chế 1 hoặc 4.

Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó để được sử dụng theo sáng chế được chứa trong dược phẩm với lượng tốt hơn là bằng 67% theo khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 40% theo khối lượng, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 20% theo khối lượng dựa trên tổng khối lượng dược phẩm.

Trong dẫn xuất cyclodextrin, không chỉ α -cyclodextrin (α -CD), β -cyclodextrin (β -CD), và γ -cyclodextrin (γ -CD), mà còn có hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD), sulfobutylete- β -cyclodextrin (SBE- β -CD), và tương tự được bao gồm. Tuy nhiên, khi xét đến độ hòa tan, độ ổn định, khả năng hấp thụ, v.v., dẫn xuất cyclodextrin theo sáng chế là hydroxypropyl- β -cyclodextrin. Lượng hydroxypropyl- β -cyclodextrin để được sử dụng theo sáng chế có thể là lượng bất kỳ, chỉ cần là khả năng hấp thụ của hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó để được sử dụng theo sáng chế được cải thiện, và độc tính của hydroxypropyl- β -cyclodextrin là không được thể hiện.

Lượng hydroxypropyl- β -cyclodextrin để được sử dụng theo sáng chế tốt hơn là 30% theo khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60 đến 95% theo khối lượng, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 76 đến 85% theo khối lượng dựa trên tổng khối lượng được phẩm.

Lượng hydroxypropyl- β -cyclodextrin để được sử dụng theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5,5 phần theo khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4,0 đến 5,0 phần theo khối lượng tính theo 1 phần theo khối lượng của hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó.

Đối với được phẩm theo sáng chế, được phẩm trong đó hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó và hydroxypropyl- β -cyclodextrin không hình thành clathrat (hợp chất mắt lưới) hoặc hình thành một phần clathrat được lấy làm ví dụ. Cụ thể, điều này có thể được khẳng định nhờ phổ nhiễu xạ bột tia X, phổ cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn, quang phổ hồng ngoại, v.v.. mà trong được phẩm theo sáng chế có chứa một trong số hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó và hydroxypropyl- β -cyclodextrin không hình thành clatrat.

Ngoài ra, sai số của đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ trong quang phổ nhiễu xạ bột tia X theo sáng chế là khoảng $\pm 0,2^\circ$. Đây là sai số gây ra bởi thiết bị được sử dụng khi đo, chế phẩm của mẫu, phương pháp phân tích dữ liệu, hoặc tương tự. Do đó, khi tinh thể được đưa vào đo XRD theo sáng chế, sai số $\pm 0,2^\circ$ của góc nhiễu xạ 2θ thu được được đưa vào cân nhắc. Hơn nữa, vì cùng lý do, theo sáng chế, sai số của đỉnh ở độ chuyển dịch hóa học (ppm) trong phổ ^{13}C -NMR trạng thái rắn là khoảng $\pm 1,0$ ppm, và sai số của đỉnh ở dải hấp thụ (cm^{-1}) trong quang phổ hấp thụ hồng ngoại là khoảng ± 2 cm^{-1} .

Được phẩm theo sáng chế có phổ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở ít nhất 5 hoặc nhiều hơn 5 góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ 6,5; 7,8; 9,6; 12,4; 18,8; 21,2; 23,0; 24,5 và 26,0 ($^\circ$), tốt hơn là có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là 6,5; 7,8; 9,6; 12,4; 18,8; 21,2; 23,0; 24,5 và 26,0 ($^\circ$).

Được phẩm theo sáng chế tốt hơn là có phổ ^{13}C -NMR trạng thái rắn có các đỉnh đặc trưng ở các giá trị chuyển dịch hóa học [δ (ppm)] bao gồm 162,6; 130,4; 103,1; 82,7; 73,3; 41,9 và 19,9.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là có quang phổ hấp thụ hồng ngoại có chứa các đỉnh đặc trưng ở ít nhất 5 hoặc nhiều hơn 5 dải hấp thụ được chọn từ 1663, 1352, 1225, 1156, 1032, 720, và 553 (cm^{-1}), tốt hơn nữa là có các đỉnh đặc trưng ở các dải hấp thụ bao gồm 1663, 1352, 1225, 1156, 1032, 720, và 553 (cm^{-1}).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách trộn cơ học. Trộn cơ học là để chỉ phương pháp sản xuất mà trong đó không bao gồm bước mà hợp chất 1 hoặc muối được dung của nó được chuyển hóa thành trạng thái dung dịch khi sản xuất dược phẩm. Đối với trộn cơ học, phương pháp trộn cơ học ví dụ là phương pháp trộn để tạo ra dược phẩm đồng nhất bằng cách áp dụng thao tác thích hợp đến hai hoặc nhiều chất rắn chứa hợp chất 1 hoặc muối được dung của nó, và thực hiện tạo hạt khi hợp chất 1 hoặc muối được dung của nó ở trạng thái rắn, và tương tự.

Các ví dụ về phương pháp tạo hạt mà có thể được sử dụng khi sản xuất dược phẩm theo sáng chế gồm có phương pháp trộn tạo hạt khô và phương pháp tạo hạt ướt. Các ví dụ cụ thể về phương pháp trộn tạo hạt khô gồm có phương pháp trộn, phương pháp tạo hạt nghiền. Hơn nữa, các ví dụ về phương pháp tạo hạt ướt gồm có phương pháp tạo hạt tăng sôi, phương pháp tạo hạt tăng quay, phương pháp tạo hạt ép đùn, và phương pháp tạo hạt bằng lực cắt cao, và được ưu tiên là phương pháp tạo hạt tăng sôi.

Trong quá trình trộn cơ học, dung môi có thể được bổ sung nếu cần thiết. Đối với loại dung môi, nước, etanol, dung dịch hỗn hợp nước-etanol, và tương tự được lấy làm ví dụ, và được ưu tiên là nước. Khi dung môi này được sử dụng trong quá trình trộn cơ học, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng trộn hoặc sau khi làm khô nó.

Trong quá trình trộn cơ học, tác nhân lỏng hóa hoặc tương tự có thể được bổ sung thêm vào. Các ví dụ về tác nhân lỏng hóa gồm có dẫn xuất của axit silixic như là axit silixic khan nhẹ, canxi silicat, magie nhôm metasilicat, đá talc, nhôm silicat, và silic dioxit đã hydrat hóa, và được ưu tiên là axit silixic khan nhẹ.

Trong quá trình trộn cơ học, chất kết dính có thể được bổ sung. Làm chất kết dính, dẫn xuất của xenluloza, tinh bột, povidon, hoặc polyvinyl alcohol có thể được lấy làm ví dụ. Các ví dụ về dẫn xuất của xenluloza gồm có hydroxypropyl xenluloza, hypromeloza, và metylxenluloza, và được ưu tiên là hydroxypropyl xenluloza.

Ở đây, lượng của tác nhân lỏng hóa để được sử dụng theo sáng chế thường là bằng 10% theo khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% theo khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1% theo khối lượng dựa trên tổng khối lượng được phẩm.

Các ví dụ về dược phẩm theo sáng chế gồm có dạng viên nén, hạt, bột, và hạt mịn, và được ưu tiên là dạng viên nén hoặc hạt. Với dạng viên nén, hạt, bột, và hạt mịn, vật liệu hạt bột mà hòa tan nhanh trong khoang miệng và có thể dùng không cần nước được bao gồm trong sáng chế.

Hơn nữa, với dược phẩm theo sáng chế, viên nén có thể được sử dụng. Viên nén còn có thể được sản xuất bằng cách sử dụng các tá dược đã biết thông thường, và còn có thể bào chế viên nén từ hạt được đề cập trên đây sử dụng phương pháp đã biết thông thường. Đối với dạng của viên nén, dạng thường được sử dụng như là dạng trụ, dạng đĩa, dạng hình hạt đậu, hoặc dạng thanh có thể được chấp nhận. Kích cỡ của viên nén không bị giới hạn cụ thể, chỉ cần là người dùng có thể uống qua đường miệng, tuy nhiên, đường kính tối đa (đường kính) tốt hơn là bằng 15mm hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là bằng 10mm hoặc nhỏ hơn. Hơn nữa, khi cân nhắc về khả năng hấp thụ và dùng cho trẻ em, v.v., đường kính tối đa còn tốt hơn nữa là 5mm hoặc nhỏ hơn. Hơn nữa, khi cân nhắc khả năng hấp thụ và dễ dàng bào chế dược phẩm theo sáng chế, viên nén có dạng trụ với đường kính tối đa bằng 4mm hoặc nhỏ hơn là được ưu tiên. Giới hạn dưới của đường kính tối đa của viên nén không bị giới hạn cụ thể, nhưng thường là bằng 2mm hoặc lớn hơn khi xét đến việc dễ xử lý.

Hơn nữa, khi viên nén có dạng trụ với đường kính bằng 5mm hoặc nhỏ hơn được chấp nhận làm dược phẩm theo sáng chế, trọng lượng của hợp chất 1 cho mỗi viên nén là bằng 10 mg hoặc nhỏ hơn từ khi xét đến kích cỡ và khả năng hấp thụ của viên nén. Sau khi bào chế viên nén, việc thực hiện đóng gói nhiều viên nén trong một bao gói đôi khi được thực hiện. Trong trường hợp này, nếu có sự khác nhau nhiều về đường kính và độ dày của dạng trụ, rất mất thời gian để điều chỉnh lượng đóng gói bằng đĩa đếm với các lỗ, và trong quá trình sản xuất, một vài viên nén có thể đi vào lỗ của đĩa đếm hoặc có thể không có viên nén đi vào lỗ, và do đó, dư hoặc thiếu hụt của lượng đóng gói có thể xuất hiện. Do đó, trong trường hợp của viên nén có dạng trụ với đường kính bằng 5mm hoặc nhỏ hơn, tỷ lệ độ dày so với đường kính của dạng trụ thường là nằm trong khoảng từ 60 đến 140% làm ví dụ, tốt hơn là từ 80 đến 120%.

Hơn nữa, trong dược phẩm theo sáng chế, ngoài hợp chất 1 hoặc muối được dung của nó và hydroxypropyl- β -cyclodextrin, một tá dược khác có thể được trộn thêm vào nếu cần thiết. Tá dược không bị giới hạn cụ thể chỉ cần là nó thường được sử dụng trong chế phẩm trong lĩnh vực dược, và ví dụ, tác nhân lỏng hóa, tá dược, chất kết dính, chất phân rã, chất làm trơn, tác nhân phủ, tác nhân tạo màu, tác nhân tạo hương, tác nhân tạo vị, và tương tự có thể được lấy làm ví dụ, tuy nhiên, tá dược theo sáng chế không chỉ giới hạn ở đó.

Dược phẩm theo sáng chế là hữu dụng làm tác nhân chống khối u bởi vì hợp chất 1 có hoạt tính ức chế c-Met và hoạt tính ức chế VEGFR2 rất tốt. Ung thư đích không bị giới hạn cụ thể, tuy nhiên, các ví dụ về nó gồm có ung thư đầu và cổ, ung thư dạ dày-ruột non [ví dụ, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, khối u mô đỡ dạ dày-ruột non, ung thư tá tràng, ung thư gan, ung thư đường ống mật (ví dụ, ung thư túi mật và ống mật, v.v.), ung thư tụy, ung thư ruột nhỏ, ung thư ruột lớn (ví dụ, ung thư ruột kết-trực tràng, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, v.v.), v.v.], ung thư phổi, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung (ví dụ, ung thư cổ tử cung, ung thư màng trong tử cung, v.v.), ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đường niệu, sacôm xương và mô mềm, ung thư máu (ví dụ, u limphô tế bào B, bệnh bạch cầu limphô bào mạn tính, u limphô tế bào T ngoại vi, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu tủy xương ác tính, bệnh bạch cầu limphô bào ác tính, v.v.), đa u tủy, ung thư da, và u trung biểu mô.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tiếp theo, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn thông qua các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này. Mặc dù sáng chế được mô tả đầy đủ bằng các ví dụ, được hiểu rằng các thay đổi và sửa đổi khác nhau có thể được tạo ra bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Do đó, các thay đổi và sửa đổi này là được bao gồm theo sáng chế trừ khi chúng lệch khỏi phạm vi của sáng chế.

Đối với các loại chất phản ứng khác nhau được sử dụng trong các ví dụ, các sản phẩm có trên thị trường được sử dụng trừ khi được chỉ ra khác đi.

<Đo quang phổ nhiễu xạ bột tia X (XRD)>

Việc phân tích nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách nghiền nhẹ lượng thích hợp mẫu thử nghiệm trong cối agat theo nhu cầu và sau đó tiến hành đo theo các điều kiện thử nghiệm sau.

Thiết bị: RINT-2100 Ultima/PC (là sản phẩm của Rigaku Corporation)

Đích: $\text{CuK}\alpha$

Khoảng quét: từ 5,0 đến 40,0°

Độ rộng mẫu: 0,02°

Tốc độ quét: 2°/phút

Việc vận hành thiết bị bao gồm cả xử lý dữ liệu được thực hiện theo phương pháp và thao tác/thủ tục được thiết kế cho từng thiết bị.

<Đo cộng hưởng từ hạt nhân cacbon (^{13}C -NMR)>

Việc phân tích ^{13}C -NMR đo được thực hiện bằng thiết bị CMX-300 Infinity (75,188829 MHz, là sản phẩm của Chemagnetic, Inc.) sử dụng tetrametylsilan làm nội tham chiếu trong trường hợp mà tetrametylsilan có mặt trong dung môi được đơteri hóa, và sử dụng dung môi NMR làm nội tham chiếu trong các trường hợp khác. Ở mỗi phổ ^{13}C -NMR thu được, tất cả các giá trị δ được biểu thị ở đơn vị ppm.

<Đo quang phổ hấp thụ tia hồng ngoại (IR)>

Việc phân tích IR được thực hiện sử dụng FT-730 (HORIBA, Ltd.) bằng phương pháp KBr.

[Ví dụ thử nghiệm 1] Thử nghiệm độ hòa tan 1

<Ví dụ bào chế 1>

Hòa tan HP- β -CD (0,5925g) trong dung dịch đệm McIlvaine đã pha loãng ở pH 3,0 (50 mL), tiếp theo là gia nhiệt đến 37°C, nhờ đó thu được dung dịch thử nghiệm.

<Ví dụ so sánh 1>

Dung dịch thử nghiệm được chuẩn bị bằng cách làm nóng dung dịch đệm McIlvaine đã pha loãng ở pH 3,0 (50 mL) đến 37°C.

<Ví dụ so sánh 2>

Dung dịch thử nghiệm được chuẩn bị theo phương pháp giống như ở ví dụ bào chế 1 sử dụng γ -CD (0,5925g) thay cho HP- β -CD (0,5925g).

<Ví dụ so sánh 3>

Dung dịch thử nghiệm được chuẩn bị theo phương pháp giống như ở ví dụ bào chế 1 sử dụng SBE- β -CD (0,5925g) thay cho HP- β -CD (0,5925g).

Đối với ví dụ bào chế 1, ví dụ so sánh 1, và ví dụ so sánh 2, độ hòa tan của hợp chất 1 theo thời gian được đo. Bổ sung muối mesylat của hợp chất 1 (0,1185g) vào từng dung dịch thử nghiệm, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ 37°C sử dụng máy khuấy từ. Thành phần của chế phẩm theo ví dụ bào chế 1, ví dụ so sánh 1, ví dụ so sánh 2, và ví dụ so sánh 3 được thể hiện trong bảng 1.

[Bảng 1]

(đơn vị: phần theo khối lượng)	Ví dụ bào chế 1	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3
Muối mesylat của hợp chất 1	1,0	1,0	1,0	1,0
HP- β -CD	5,0	-	-	-
γ -CD	-	-	5,0	-
SBE- β -CD	-	-	-	5,0

Đo nồng độ của hợp chất 1 trong dung dịch thử nghiệm sau 30, 60, 120, và 240 phút kể từ khi bắt đầu thử nghiệm, sử dụng sắc ký lỏng (HPLC) dưới các điều kiện sau.

Thiết bị: Alliance 2690 (là sản phẩm của Waters, Inc.)

Pha động A: 10mm dung dịch Na_2HPO_4 trong nước (pH 6,5)

Pha động B: axetonitril

Gradient: pha động A/pha động B = 6/4 (thể tích/thể tích)

Cột: L-column 2 ODS, 100mm $\times$ 3,0mm, đường kính trong: 3 μ m

Bước sóng đo: 240 nm

Việc vận hành thiết bị bao gồm cả xử lý dữ liệu được thực hiện theo phương pháp và thao tác/thủ tục được thiết kế cho từng thiết bị. Các kết quả được thể hiện trong bảng 2.

[Bảng 2]

	Sau 30 phút μg/mL	Sau 60 phút μg/mL	Sau 120 phút μg/mL	Sau 240 phút μg/mL
Ví dụ bào chế 1	269,18	231,32	240,58	220,64
Ví dụ so sánh 1	17,65	15,89	14,61	11,29
Ví dụ so sánh 2	107,58	129,08	114,78	98,46

Như được thể hiện trong bảng 2, phát hiện thấy rằng khi có chứa cùng một lượng của dẫn xuất xyclodextrin, HP-β-CD thể hiện độ hòa tan cao hơn so với γ-CD. Mặt khác, trong trường hợp của SBE-β-CD, sai số của nồng độ của hợp chất 1 ở từng thời điểm đo là lớn, và khó dự đoán khả năng hấp thụ của nó khi nó được dùng cho người, và do đó kết luận rằng SBE-β-CD là không phù hợp để bào chế với hợp chất 1.

[Ví dụ thử nghiệm 2] Thử nghiệm độ hòa tan 2

<Ví dụ bào chế 2>

Dung dịch thử nghiệm được chuẩn bị theo phương pháp giống như ở ví dụ bào chế 1 sử dụng HP-β-CD (0,0593g) thay cho HP-β-CD (0,5925g).

<Ví dụ bào chế 3>

Dung dịch thử nghiệm được chuẩn bị theo phương pháp giống như ở ví dụ bào chế 1 sử dụng HP-β-CD (0,1185g) thay cho HP-β-CD (0,5925g).

<Ví dụ bào chế 4>

Dung dịch thử nghiệm được chuẩn bị theo phương pháp giống như ở ví dụ bào chế 1 sử dụng HP-β-CD (0,3555g) thay cho HP-β-CD (0,5925g).

Đối với ví dụ bào chế từ 1 đến 4, độ hòa tan của hợp chất 1 theo thời gian được đo theo cùng phương pháp như ở ví dụ thử nghiệm 1. Bổ sung muối mesylat của hợp chất 1 (0,1185g) vào từng dung dịch thử nghiệm, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ 37°C sử dụng máy khuấy từ. Thành phần của các chế phẩm theo các ví dụ bào chế từ 1 đến 4 được thể hiện trong bảng 3.

[Bảng 3]

(đơn vị: phần theo khối lượng)	Ví dụ bào chế 1	Ví dụ bào chế 2	Ví dụ bào chế 3	Ví dụ bào chế 4
Muối mesylat của hợp chất 1	1,0	1,0	1,0	1,0
HP- β -CD	5,0	0,5	1,0	3,0

Đo nồng độ của hợp chất 1 trong dung dịch thử nghiệm sau 30, 60, 120, và 240 phút kể từ khi bắt đầu thử nghiệm, sử dụng sắc ký lỏng (HPLC) ở cùng các điều kiện. Các kết quả được thể hiện trong bảng 4.

[Bảng 4]

	Sau 30 phút $\mu\text{g/mL}$	Sau 60 phút $\mu\text{g/mL}$	Sau 120 phút $\mu\text{g/mL}$	Sau 240 phút $\mu\text{g/mL}$
Ví dụ bào chế 1	269,18	231,32	240,58	220,64
Ví dụ bào chế 2	39,04	30,94	35,96	30,24
Ví dụ bào chế 3	59,56	61,58	54,60	50,36
Ví dụ bào chế 4	137,36	139,50	157,22	140,02

Như được thể hiện trong bảng 4, phát hiện thấy rằng độ hòa tan của muối mesylat của hợp chất 1 được cải thiện khi có mặt HP- β -CD, và thể hiện độ hòa tan cao hơn do HP- β -CD có mặt với lượng lớn.

[Ví dụ thử nghiệm 3] Đo XRD

<Ví dụ bào chế 5>

Sản phẩm trộn cơ học (26,6 g, sản phẩm PM) của muối mesylat của hợp chất 1 thu được bằng cách trộn muối mesylat của hợp chất 1 (5,0g) và HP- β -CD (22,8g) ở dạng hồ nhão.

Các kết quả đo phổ nhiễu xạ bột tia X (XRD) của muối mesylat của hợp chất 1 được thể hiện trên Fig.1, các kết quả đo XRD của HP- β -CD được thể hiện trên Fig.2, các kết quả đo XRD của sản phẩm trộn cơ học của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD thu được trong ví dụ bào chế 5 được thể hiện trên Fig.3, và đo XRD của sản phẩm sấy phun của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD thu được trong ví dụ so sánh 4 được mô tả dưới đây được thể hiện trên Fig.4.

Dựa trên các kết quả này, phát hiện thấy rằng khi đo XRD ở sản phẩm trộn cơ học của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD, sản phẩm có đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là 6,5; 7,8; 9,6; 12,4; 18,8; 21,2; 23,0; 24,5 và 26,0 ($^\circ$) được xuất phát từ muối mesylat của hợp chất 1.

[Ví dụ thử nghiệm 4] Đo ^{13}C -NMR

Các kết quả đo cộng hưởng từ hạt nhân cacbon trạng thái rắn (^{13}C -NMR) của muối mesylat của hợp chất 1 được thể hiện trên Fig.5, các kết quả bằng cách đo ^{13}C -NMR của HP- β -CD được thể hiện trên Fig.6, và các kết quả bằng cách đo ^{13}C -NMR của sản phẩm trộn cơ học của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD thu được trong ví dụ bào chế 5 được thể hiện trên Fig.7.

Dựa trên các kết quả này, phát hiện thấy rằng khi đo cộng hưởng từ hạt nhân cacbon pha rắn (^{13}C -NMR) của sản phẩm trộn cơ học của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD, sản phẩm có đỉnh đặc trưng ở giá trị chuyển dịch hóa học [δ (ppm)] bao gồm 162,6, 130,4, 103,1, 82,7, 73,3, 41,9, và 19,9 xuất phát từ muối mesylat của hợp chất 1.

[Ví dụ thử nghiệm 5] Đo IR

Các kết quả đo quang phổ hấp thụ tia hồng ngoại (IR) của muối mesylat của hợp chất 1 được thể hiện trên Fig.8, các kết quả đo IR của HP- β -CD được thể hiện trên Fig.9, và các kết quả đo IR của sản phẩm trộn cơ học của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD thu được trong ví dụ bào chế 5 được thể hiện trên Fig.10. Hơn nữa, việc đo IR trong vùng dấu vân tay của nó được thể hiện trên Fig.11.

Dựa trên các kết quả này, phát hiện thấy rằng trong quang phổ hấp thụ hồng ngoại đo của sản phẩm trộn cơ học của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD, sản phẩm có đỉnh đặc trưng ở các dải hấp thụ (cm^{-1}) bao gồm 1663, 1352, 1225, 1156, 1032, 720, và 553 xuất phát từ muối mesylat của hợp chất 1.

[Ví dụ thử nghiệm 6] Thử nghiệm độ ổn định

<Ví dụ so sánh 4>

Hòa tan muối mesylat của hợp chất 1 (5,0g) và HP- β -CD (22,8g) trong dung dịch nước đã được khuấy (100,0g), etanol (250,0g) và diclometan (150,0g), tiếp theo là sấy phun bằng máy sấy phun (GB22, là sản phẩm của Yamato Scientific Co., Ltd.),

nhờ đó thu được sản phẩm sấy phun (19,2 g, sản phẩm SD) của muối mesylat của hợp chất 1.

Thành phần và phương pháp bào chế theo ví dụ bào chế 5 và ví dụ so sánh 4 được thể hiện trong bảng 5.

[Bảng 5]

(đơn vị: phần theo khối lượng)	Ví dụ bào chế 5	Ví dụ so sánh 4
Muối mesylat của hợp chất 1	1,0	1,0
HP- β -CD	4,6	4,6
Phương pháp bào chế	Sản phẩm PM	Sản phẩm SD

Đối với ví dụ bào chế 5 và ví dụ so sánh 4, đánh giá theo thời gian thay đổi về tổng lượng các chất liên quan của hợp chất 1 trong từng chế phẩm. Bọc từng chế phẩm với polyetylen/xelophan và sau đó đựng trong túi nhôm với chất làm khô và chất khử oxy, và đo nồng độ của hợp chất 1 trong chế phẩm được bảo quản ở 5, 25, và 40°C trong một tháng và chế phẩm được bảo quản ở 60°C trong một tuần được sử dụng sắc ký lỏng (HPLC) dưới các điều kiện sau.

Thiết bị: Alliance 2690 (là sản phẩm của Waters, Inc.)

Pha động A: 10mm dung dịch Na₂HPO₄ trong nước (pH 6,5)

Pha động B: axetonitril

Gradient: được thể hiện trong bảng 6

Cột: L-column 2 ODS, 150mm × 4,6mm, đường kính trong: 5 μ m

Bước sóng đo: 220 nm

[Bảng 6]

Thời gian (phút)	Pha động A (%)	Pha động B (%)
0	64	36
1	64	36
11	55	45
16	52	48
20	37	63
30	37	63

31	64	36
40	64	36

Việc vận hành thiết bị bao gồm cả xử lý dữ liệu được thực hiện theo phương pháp và thao tác/thủ tục được thiết kế riêng cho từng thiết bị. Các kết quả được thể hiện trong bảng 7.

[Bảng 7]

	giá trị 0	5°C 1 tháng	25°C 1 tháng	40°C 1 tháng	60°C 1 tuần
Ví dụ bào chế 5	0,25	0,37	0,39	0,38	0,30
Ví dụ so sánh 4	1,27	1,45	2,10	3,15	3,18

Như được thể hiện trong bảng 7, phát hiện thấy rằng sản phẩm trộn cơ học của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD có độ ổn định rất tốt so với sản phẩm sấy phun.

[Ví dụ thử nghiệm 7] Thử nghiệm khả năng hấp thụ 1

<Ví dụ so sánh 5>

Tiến hành tạo hạt sử dụng máy tạo hạt bằng lực cắt cao (FM-VG-25, là sản phẩm của Powrex Corporation) trong khi bổ sung dung dịch povidon 14% (466g) vào muối mesylat của hợp chất 1 (1564,2g), D-manitol (1188g), và tinh bột natri glycolat (33g), nhờ đó thu được bột ướt. Làm khô bột ướt sử dụng máy tạo hạt tầng sôi (NFLO-5, là sản phẩm của Freund Corporation), và sau đó được trộn sử dụng máy trộn (CV-20, là sản phẩm của Tokujin Corporation) với tinh bột natri glycolat (158,4g) và magie stearat (26,4g), nhờ đó thu được hạt để tạo viên nén. Hạt để tạo viên nén được nén thành viên nén sử dụng máy dập viên nén (VELG 0512SW2MZ, là sản phẩm của Kikusui Seisakusho Ltd.), và sau đó, dung dịch bao viên thu được bằng cách bổ sung hypromelozơ (64,8g), macrogol 6000 (8,1g), titan oxit (8,1g), và oxit sắt màu vàng (0,081g) được phun lên đó sử dụng máy bao viên (DRC-300, là sản phẩm của Powrex Corporation), nhờ đó thu được viên nén bao phim.

Thành phần của chế phẩm và phương pháp bào chế theo ví dụ bào chế 5, ví dụ so sánh 4, và ví dụ so sánh 5 được thể hiện trong bảng 8.

[Bảng 8]

(đơn vị: phần theo khối lượng)	Ví dụ bào chế 5	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5
Muối mesylat của hợp chất 1	1,0	1,0	1,0
HP- β -CD	4,6	4,6	-
D-manitol	-	-	0,76
Tinh bột natri glycolat	-	-	0,12
Povidon	-	-	0,04
Magie stearat	-	-	0,02
Hypromeloza	-	-	0,04
Phương pháp bào chế	Sản phẩm PM	Sản phẩm SD	Sản phẩm PM

Đối với ví dụ bào chế 5, ví dụ so sánh 4, và ví dụ so sánh 5, mỗi chế phẩm được dùng cho động vật dưới các điều kiện sau, và đánh giá khả năng hấp thụ.

Động vật được sử dụng: chó béc-giê (3 con đực, do Kitayama Labes Co., Ltd. cung cấp)

Các điều kiện cho ăn: để đói trong 20 giờ từ ngày hôm trước

Liều dùng: 100mg/cơ thể (khi xét đến hợp chất 1)

Phương pháp dùng: được dùng với 50mL nước

Xử lý sơ bộ: Pentagastrin được tiêm vào cơ (10 μ g/0,1mL/kg) 30 phút trước khi dùng chế phẩm và sau đó được dùng hai lần ở khoảng cách thời gian là 45 phút. Tiêm atropin sulfat (loại dùng cho tĩnh mạch) vào tĩnh mạch (20 μ g/0,04mL/kg) 30 phút trước khi dùng chế phẩm.

Các kết quả được thể hiện trong bảng 9.

[Bảng 9]

	AUC ng•giờ/mL
Ví dụ bào chế 5	6842
Ví dụ so sánh 4	5789
Ví dụ so sánh 5	1666

Như được thể hiện trong bảng 9, phát hiện thấy rằng việc hấp thụ của muối mesylat của hợp chất 1 được cải thiện bằng cách bổ sung HP- β -CD, và sản phẩm trộn

cơ học của muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD thể hiện khả năng hấp thụ tương thích với sản phẩm sấy phun.

[Ví dụ thử nghiệm 8] Thử nghiệm khả năng hấp thụ 2

<Ví dụ bào chế 6>

Tiến hành tạo hạt sử dụng máy tạo hạt tầng sôi (FL-LABO (thiết bị chuyên dụng), là sản phẩm của Freund Corporation) trong khi phun dung dịch hydroxypropyl xenluloza 5% (1000g) lên trên muối mesylat của hợp chất 1 (296,3g), HP- β -CD (1350g), và axit silixic khan nhẹ (8,8g), nhờ đó thu được vật liệu được tạo hạt. Bổ sung magie stearat (10g) vào vật liệu được tạo hạt và trộn trong túi polyetylen, nhờ đó thu được hạt.

Thành phần của chế phẩm theo ví dụ bào chế 5 và ví dụ bào chế 6 được thể hiện trong bảng 10.

[Bảng 10]

(đơn vị: phần theo khối lượng)	Ví dụ bào chế 5	Ví dụ bào chế 6
Muối mesylat của hợp chất 1	1,0	1,0
HP- β -CD	4,6	4,6
Axit silixic khan nhẹ	-	0,03
Hydroxypropyl xenluloza	-	0,17
Magie stearat	-	0,03

Đối với ví dụ bào chế 5 và ví dụ bào chế 6, mỗi chế phẩm được dùng cho động vật dưới các điều kiện sau, và đánh giá khả năng hấp thụ.

Động vật được sử dụng: chó bec-giê (3 con đực, do Kitayama Labes Co., Ltd. cung cấp)

Các điều kiện cho ăn: để đói trong 20 giờ từ ngày hôm trước

Liều dùng: 400mg/cơ thể (khi xét đến hợp chất 1)

Phương pháp dùng: được dùng với 50mL nước

Xử lý sơ bộ: Pentagastrin được tiêm vào cơ (10 μ g/0,1mL/kg) 30 phút trước khi dùng chế phẩm và sau đó được dùng hai lần ở khoảng cách thời gian là 45 phút. Tiêm

atropin sulfat (loại dùng cho tĩnh mạch) vào tĩnh mạch ($20\mu\text{g}/0,04\text{mL}/\text{kg}$) 30 phút trước khi dùng chế phẩm.

Các kết quả được thể hiện trong bảng 11.

[Bảng 11]

	AUC ng•giờ/mL
Ví dụ bào chế 5	11258
Ví dụ bào chế 6	12810

Từ kết quả được thể hiện trong bảng 11, phát hiện thấy rằng hạt thu được bằng cách tạo hạt muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD thể hiện khả năng hấp thụ tương thích với sản phẩm trộn cơ học của nó.

[Ví dụ thử nghiệm 9] Thử nghiệm khả năng hấp thụ 3

<Ví dụ bào chế 7>

Tiến hành tạo hạt sử dụng máy tạo hạt tầng sôi (NFLO-5, là sản phẩm của Freund Corporation) trong khi phun dung dịch hydroxypropyl xenluloza 5% (3000g) lên trên muối mesylat của hợp chất 1 (888,8g), HP- β -CD (4050g), và axit silixic khan nhẹ (26,3g), nhờ đó thu được vật liệu được tạo hạt. Hai bể chứa vật liệu được tạo hạt được trộn sử dụng máy trộn (CV-20, là sản phẩm của Tokujin Corporation) cùng với magie stearat (60g), nhờ đó thu được hạt.

<Ví dụ bào chế 8>

Tiến hành tạo hạt sử dụng máy tạo hạt tầng sôi (NFLO-5, là sản phẩm của Freund Corporation) trong khi phun dung dịch hydroxypropyl xenluloza 5% (3000g) lên trên muối mesylat của hợp chất 1 (888,8g), HP- β -CD (4050g), và axit silixic khan nhẹ (26,3g), nhờ đó thu được vật liệu được tạo hạt. Bổ sung magie stearat (2,16g) vào một phần (396,4g) của vật liệu được tạo hạt và trộn trong túi polyetylen, nhờ đó thu được hạt. Hạt được nén thành viên nén với đường kính bằng 4mm sử dụng máy dập viên nén (VELG 0512SW2MZ, là sản phẩm của Kikusui Seisakusho Ltd.), và sau đó, dung dịch bao viên thu được bằng cách bổ sung nước (480,0g), hypromeloza (32,0g), macrogol 6000 (4,0g), titan oxit (4,0g), và oxit sắt màu vàng (0,2g) được phun lên đó

sử dụng máy bao viên (HC-FZ-LABO, là sản phẩm của Freund Corporation), nhờ đó thu được viên nén bao phim là viên nén với đường kính bằng 4mm.

<Ví dụ bào chế 9>

Một phần (292,1g) của hạt thu được ở ví dụ bào chế 7 được nén thành viên nén với đường kính bằng 3,5mm sử dụng máy dập viên nén (VELG 0512SW2MZ, là sản phẩm của Kikusui Seisakusho Ltd.), và sau đó, dung dịch bao viên thu được bằng cách bổ sung nước (540,0g), hypromeloza (48,0g), macrogol 6000 (6,0g), titan oxit (6,0g), và oxit sắt màu vàng (0,3g) được phun lên đó sử dụng máy bao viên (HC-FZ-LABO, là sản phẩm của Freund Corporation), nhờ đó thu được viên nén bao phim là viên nén với đường kính bằng 3,5mm.

Thành phần của các chế phẩm và dạng phân liều theo các ví dụ bào chế từ 7 đến 9 được thể hiện trong bảng 12.

[Bảng 12]

(đơn vị: phần theo khối lượng)	Ví dụ bào chế 7	Ví dụ bào chế 8	Ví dụ bào chế 9
Muối mesylat của Hợp chất 1	1,0	1,0	1,0
HP- β -CD	4,6	4,6	4,6
Axit silixic khan nhẹ	0,030	0,030	0,030
Hydroxypropyl xenluloza	0,17	0,17	0,17
Magie stearat	0,034	0,031	0,031
Hypromeloza	-	0,14	0,14
Macrogol 6000	-	0,017	0,017
Titan oxit	-	0,017	0,017
Oxit sắt màu vàng	-	0,00084	0,00084
Dạng phân liều	Hạt	Viên nén với đường kính bằng 4mm	Viên nén với đường kính bằng 3,5mm

Đối với các chế phẩm này, từng chế phẩm được dùng cho động vật dưới các điều kiện sau, và đánh giá khả năng hấp thụ.

Động vật được sử dụng: chó béc-giê (6 con đực, do Kitayama Labes Co., Ltd. cung cấp)

Các điều kiện cho ăn: để đói trong 20 giờ từ ngày hôm trước

Liều dùng: 200mg/cơ thể (khi xét đến hợp chất 1)

Phương pháp dùng: được dùng cùng với 50mL nước

Xử lý sơ bộ: Thuốc tiêm atropin sulfat (loại dùng cho tĩnh mạch) được tiêm vào tĩnh mạch ($20\mu\text{g}/0,04\text{mL}/\text{kg}$) 30 phút trước khi dùng chế phẩm. Khi thử nghiệm được tiến hành ở pH thấp trong dạ dày, pentagastrin được tiêm vào cơ ($10\mu\text{g}/0,1\text{mL}/\text{kg}$) 30 phút trước khi dùng chế phẩm và sau đó được dùng hai lần ở khoảng cách thời gian là 45 phút, và khi thử nghiệm được tiến hành ở pH trong dạ dày cao, omeprazol được tiêm vào tĩnh mạch ($1\text{ mg}/0,25\text{mL}/\text{kg}$) 30 phút trước khi dùng chế phẩm và một lần 60 phút sau đó.

Kết quả là, phát hiện thấy rằng viên nén chứa muối mesylat của hợp chất 1 và HP- β -CD thể hiện khả năng hấp thụ tương thích với hạt của nó mà không chịu tác động bởi pH trong dạ dày.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết với việc tham khảo đến các phương án cụ thể, hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng là các thay đổi và sửa đổi khác nhau có thể được tạo ra mà không lệch khỏi phạm vi của sáng chế.

Đơn này dựa trên đơn yêu cầu cấp Patent Nhật Bản được nộp ngày 15 tháng 2 năm 2017 (Đơn số 2017-026203).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm, bao gồm:

4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó; và

hydroxypropyl- β -xyclodextrin.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm có phổ nhiễu xạ bột tia X có chứa các đỉnh ở ít nhất 5 hoặc nhiều hơn 5 góc nhiễu xạ 2θ ($\pm 0,2^\circ$) được chọn từ 6,5; 7,8; 9,6; 12,4; 18,8; 21,2; 23,0; 24,5; và 26,0 ($^\circ$).

3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó dược phẩm có phổ nhiễu xạ bột tia X có chứa các đỉnh ở các góc nhiễu xạ 2θ ($\pm 0,2^\circ$) là 6,5; 7,8; 9,6; 12,4; 18,8; 21,2; 23,0; 24,5; và 26,0 ($^\circ$).

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm có phổ cộng hưởng từ hạt nhân cacbon (^{13}C -NMR) đo ở trạng thái rắn có chứa các đỉnh ở giá trị chuyển dịch hóa học [δ (ppm)] là 162,6; 130,4; 103,1; 82,7; 73,3; 41,9; và 19,9.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm có quang phổ hấp thụ hồng ngoại có chứa các đỉnh ở ít nhất 5 hoặc nhiều hơn 5 dải hấp thụ được chọn từ 1663, 1352, 1225, 1156, 1032, 720, và 553 (cm^{-1}).

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hydroxypropyl- β -xyclodextrin được chứa trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5,5 phần theo khối lượng so với 1 phần theo khối lượng của 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối được dụng của nó.

7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lượng hydroxypropyl- β -xyclodextrin là nằm trong khoảng từ 60 đến 95 % khối lượng, tốt hơn là từ 76 đến 85 % khối lượng dựa trên tổng khối lượng dược phẩm.

8. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 7, trong đó dược phẩm còn bao gồm:
tác nhân lỏng hóa.

9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó:

lượng hydroxypropyl- β -xyclodextrin là nằm trong khoảng từ 60 đến 95 % khối lượng dựa trên tổng khối lượng dược phẩm, và

lượng tác nhân lỏng hóa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2 % khối lượng dựa trên tổng khối lượng dược phẩm.

10. Dược phẩm theo điểm 8 hoặc 9, trong đó:

lượng hydroxypropyl- β -cyclodextrin là nằm trong khoảng từ 76 đến 85 % khối lượng dựa trên tổng khối lượng dược phẩm, và

lượng tác nhân lỏng hóa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1 % khối lượng dựa trên tổng khối lượng dược phẩm.

11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó dược phẩm còn bao gồm dẫn xuất của axit silixic.

12. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó dược phẩm còn bao gồm dẫn xuất của xenluloza.

13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó dược phẩm ở dạng viên nén hoặc ở dạng hạt.

14. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó dược phẩm để dùng theo đường miệng.

15. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó dược phẩm ở dạng viên nén.

16. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó dược phẩm ở dạng viên nén có đường kính tối đa là 5mm hoặc nhỏ hơn.

17. Phương pháp sản xuất dược phẩm, phương pháp này có thể đạt được bằng cách thực hiện trộn cơ học 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối dược dụng của nó với hydroxypropyl- β -cyclodextrin.

18. Phương pháp sản xuất theo điểm 17, trong đó trộn cơ học là phương pháp sản xuất mà trong đó không bao gồm bước mà trong đó 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit hoặc muối dược dụng của nó được chuyển hóa thành trạng thái dung dịch khi dược phẩm được sản xuất.

19. Phương pháp sản xuất theo điểm 17 hoặc điểm 18, trong đó trộn cơ học là quá trình trộn hoặc tạo hạt.

20. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 19, trong đó trộn cơ học là phương pháp trộn, phương pháp tạo hạt khô, hoặc phương pháp tạo hạt ướt.
21. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 20, trong đó trộn cơ học là phương pháp trộn, phương pháp tạo hạt nghiền, phương pháp tạo hạt tầng sôi, phương pháp tạo hạt tầng quay, phương pháp tạo hạt ép đùn, hoặc phương pháp tạo hạt bằng lực cắt cao.
22. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 21, trong đó trộn cơ học là phương pháp tạo hạt tầng sôi.
23. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 22, trong đó được phẩm có thể thu được có phổ nhiễu xạ bột tia X có chứa các đỉnh ở ít nhất 5 hoặc nhiều hơn 5 góc nhiễu xạ 2θ ($\pm 0,2^\circ$) được chọn từ 6,5; 7,8; 9,6; 12,4; 18,8; 21,2; 23,0; 24,5; và 26,0 ($^\circ$).
24. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 23, trong đó được phẩm có thể thu được có phổ nhiễu xạ bột tia X có chứa các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ ($\pm 0,2^\circ$) là 6,5; 7,8; 9,6; 12,4; 18,8; 21,2; 23,0; 24,5 và 26,0 ($^\circ$).
25. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 24, trong đó được phẩm có thể thu được có phổ cộng hưởng từ hạt nhân cacbon (^{13}C -NMR) trạng thái rắn có chứa các đỉnh ở các giá trị chuyển dịch hóa học [δ (ppm)] là 162,6; 130,4; 103,1; 82,7; 73,3; 41,9 và 19,9.
26. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 25, trong đó được phẩm có thể thu được có phổ hấp thụ hồng ngoại có chứa các đỉnh ở ít nhất 5 hoặc nhiều hơn 5 dải hấp thụ được chọn từ 1663, 1352, 1225, 1156, 1032, 720, và 553 (cm^{-1}).
27. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 26, trong đó hydroxypropyl- β -cyclodextrin được chứa ở mức từ 0,1 đến 5,5 phần theo khối lượng so với 1 phần theo khối lượng muối mesylat của 4-(2-flo-4-(3-(2-phenylaxetyl)thioureido)phenoxy)-7-metoxi-N-metylquinolin-6-carboxamit.
28. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 27, trong đó phương pháp này còn bao gồm:

bổ sung dẫn xuất của axit silixic.

29. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 28, trong đó phương pháp này còn bao gồm:

bổ sung dẫn xuất của xenluloza.

30. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 29, trong đó dược phẩm có thể thu được là ở dạng hạt.

31. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 30, trong đó dược phẩm có thể thu được là dược phẩm để dùng theo đường miệng.

32. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 31, trong đó dược phẩm có thể thu được là viên nén

33. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 32, trong đó dược phẩm có thể thu được là viên nén có đường kính tối đa là 5 mm hoặc nhỏ hơn.