



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

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

(11)



1-0031391

(51)⁷ A61K 9/20; C07D 213/75; A61P 9/04; (13) B
A61K 31/00

(21) 1-2015-03512

(22) 14/03/2014

(86) PCT/US2014/027104 14/03/2014

(87) WO 2014/152236 25/09/2014

(30) 61/785,763 14/03/2013 US

(45) 25/03/2022 408

(43) 25/03/2016 336A

(73) 1. AMGEN INC. (US)

One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, United States of America

2. CYTOKINETICS, INC. (US)

280 E. Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080, United States of America

(72) BI, Mingda (US); KUEHL, Robert (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT DỊ VÒNG VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm nhất định omecamtiv mecarbil và quy trình bào chế dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

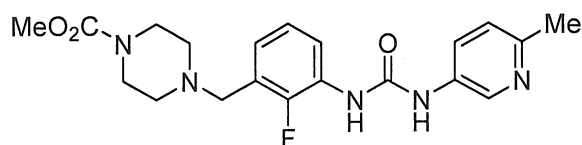
Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa omecamtiv mecarbil, hoặc muối được dụng, hydrat được dụng, hoặc hydrat được dụng của muối được dụng của chúng, như omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sợi cơ vân tim là đơn vị cơ bản của sự co cơ ở tim. Sợi cơ vân tim là cấu trúc xương tế bào có trật tự cao được tạo ra bởi myosin cơ tim, actin và một nhóm protein điều hòa. Việc phát hiện và phát triển chất hoạt hóa myosin cơ tim phân tử nhỏ sẽ mang lại triển vọng điều trị bệnh suy tim cấp và mãn tính. Myosin cơ tim là protein vận động khung xương tế bào ở tế bào cơ tim. Nó chịu trách nhiệm trực tiếp về việc chuyển hóa năng lượng hóa học thành lực cơ học, dẫn đến sự co cơ tim.

Các tác nhân co cơ tích cực hiện nay, như chất chủ vận thụ thể gây tiết beta- α -adrenalin hoặc chất ức chế hoạt tính phosphodiesteraza, làm tăng nồng độ của canxi nội bào, bằng cách đó làm tăng khả năng co của sợi cơ vân tim. Tuy nhiên, sự tăng lượng canxi làm tăng tốc độ của sự co cơ tim và rút ngắn thời gian tổng máu tâm thu, mà liên quan đến tác dụng phụ có khả năng đe dọa tính mạng. Ngược lại, chất hoạt hóa myosin cơ tim hoạt động theo cơ chế kích thích trực tiếp hoạt tính của protein vận động myosin cơ tim, mà không làm tăng nồng độ canxi nội bào. Chúng thúc đẩy bước giới hạn tốc độ của chu trình enzym myosin và chuyển nó sang khuynh hướng ở trạng thái tạo ra lực. Thay vì làm tăng tốc độ của sự co tim, cơ chế này kéo dài thời gian tổng máu tâm thu, mà dẫn đến khả năng co cơ tim và công suất tim tăng lên theo cách có khả năng tiết kiệm oxy hơn.

Patent Mỹ số 7,507,735, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, bộc lộ nhóm hợp chất, kể cả omecamtiv mecarbil (AMG 423, CK-1827452), có cấu trúc:



Omecamtiv mecarbil là hợp chất đầu tiên trong nhóm chất hoạt hóa trực tiếp của myosin tim, protein vận động gây ra sự co tim. Nó được đánh giá là có tiềm năng điều trị bệnh suy tim cả ở dạng dược phẩm dùng trong tĩnh mạch và dạng dược phẩm dùng qua đường

miệng với mục đích thiết lập môi trường liên tục mới để chăm sóc cho bệnh nhân cả nội trú lẫn ngoại trú.

Các thử nghiệm lâm sàng thực hiện việc phân phối trong tĩnh mạch omecamtiv mecarbil đã cho thấy rằng lượng thuốc trong huyết tương có thể được phân phối một cách an toàn và có hiệu quả. Tuy nhiên, dược phẩm giải phóng tiêu chuẩn và một số dược phẩm giải phóng kéo dài tạo ra tỷ lệ đỉnh với rãnh có thể là quá lớn để cung cấp một lượng an toàn và có hiệu quả omecamtiv mecarbil cho bệnh nhân cần thuốc trong trường hợp mạn tính hoặc dự phòng (xem Hình 4). Do đó, việc có được dược phẩm giải phóng kéo dài hữu hiệu để có độ an toàn và độ hiệu quả cho bệnh nhân gia tăng hẳn là điều mong muốn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa:

omecamtiv mecarbil, hoặc muối dược dụng, hydrat dược dụng, hoặc hydrat dược dụng của muối dược dụng của chúng;

chất giải phóng có kiểm soát;

chất điều chỉnh độ pH;

chất độn; và

chất làm trơn.

Sáng chế còn đề xuất quy trình bào chế dược phẩm bao gồm các bước:

trộn hỗn hợp chứa omecamtiv mecarbil, hoặc muối dược dụng, hydrat dược dụng, hoặc hydrat dược dụng của muối dược dụng của chúng, chất giải phóng có kiểm soát, chất điều chỉnh độ pH, và chất độn;

làm trơn hỗn hợp đã được trộn bằng cách sử dụng chất làm trơn;

tạo hạt hỗn hợp đã được trộn và làm trơn;

làm trơn hạt thu được bằng cách sử dụng chất làm trơn; và

ép hạt đã được làm trơn thành dạng mong muốn.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh suy tim cấp tính và bệnh suy tim mạn tính, bao gồm việc cho bệnh nhân cần chúng dùng được phẩm theo sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là sơ đồ quy trình sản xuất để bào chế viên nén giải phóng tức thì (IR) chứa omecamtiv mecarbil (25mg); xem Ví dụ 1.

Hình 2 là sơ đồ quy trình sản xuất để bào chế được phẩm chứa chất nền giải phóng thay đổi; xem Ví dụ 2.

Hình 3 là sơ đồ quy trình sản xuất để bào chế được phẩm chứa chất nền giải phóng thay đổi; xem các Ví dụ 3 đến Ví dụ 5.

Hình 4 thể hiện nồng độ trong huyết tương của các tình nguyện viên khỏe mạnh (nồng độ trong huyết tương (ng/ml) theo thời gian (giờ)), bị bỏ đói (trên) và được cho ăn (dưới) đối với được phẩm chứa chất nền giải phóng tức thì (IR) và hai được phẩm chứa chất nền giải phóng thay đổi (MTX-F1 và MTX-F2); nghiên cứu này là nghiên cứu thiết kế khối không hoàn toàn 4 đường giao nhau, nhãn mở, được phân ngẫu nhiên ở các đối tượng là người trưởng thành khỏe mạnh:

60 đối tượng; 1 địa điểm ở Hoa Kỳ;

12 điều trị đầy đủ (mỗi đợt điều trị được tiến hành 20 lần);

Các được phẩm khác nhau; Mỗi được phẩm được cho đối tượng bị bỏ đói và đối tượng được cho ăn dùng;

Mỗi đối tượng được phân ngẫu nhiên vào 1 trình tự;

Mỗi đối tượng tiếp nhận 4 trong số 12 đợt điều trị có thể;

Mỗi khoảng thời gian ~7 ngày; Thời gian nghiên cứu: 27 ngày (Giai đoạn 4: 5 ngày).

Hình 5 là bảng dữ liệu đối với được chất chứa chất nền giải phóng tức thì (IR) và hai được chất chứa chất nền giải phóng thay đổi (MTX-F1 và MTX-F2).

Hình 6 thể hiện mức độ giải phóng được chất ở hai độ pH (độ pH = 2 và độ pH = 6,8) đối với được phẩm nền chứa bazơ tự do omecamtiv mecarbil (trên) và đối với dạng muối hydrat của omecamtiv mecarbil dihydroclorua, Dạng A (dưới).

Hình 7 thể hiện ảnh nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction pattern - XRPD) đối với Dạng A.

Hình 8 thể hiện XRPD của dạng muối hydrat của omecamtiv mecarbil dihydroclorua trong các điều kiện độ ẩm tương đối khác nhau.

Hình 9 thể hiện XRPD của dạng muối hydrat của omecamtiv mecarbil dihydroclorua ở các nhiệt độ khác nhau.

Hình 10 thể hiện sự gối lên nhau của các ảnh XRPD đối với Dạng A, Dạng B và Dạng C của muối omecamtiv mecarbil dihydroclorua.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi được quy định khác, các định nghĩa sau được áp dụng cho các thuật ngữ trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ:

“Điều trị” hoặc “việc điều trị” được dùng để chỉ việc điều trị bất kỳ đối với bệnh ở bệnh nhân, bao gồm: a) ngăn chặn bệnh, tức là làm cho các triệu chứng lâm sàng của bệnh không phát triển; b) ức chế bệnh; c) làm chậm hoặc làm ngừng sự phát triển của các triệu chứng lâm sàng; và/hoặc d) làm thuyên giảm bệnh, tức là làm thoái lui các triệu chứng lâm sàng. Việc điều trị đối với bệnh và rối loạn trong bản mô tả này được dự định cũng bao gồm việc dùng để dự phòng được phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này bởi đối tượng (tức là động vật, tốt hơn là động vật có vú, tốt nhất là người) được cho là cần đến việc điều trị dự phòng này, ví như, bệnh suy tim mạn tính.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị bệnh” được dùng để chỉ lượng hữu hiệu, khi được dùng cho bệnh nhân là người hoặc bệnh nhân không phải là người, để điều trị bệnh, ví dụ, lượng hữu hiệu để điều trị bệnh có thể là lượng đủ để điều trị bệnh hoặc rối loạn đáp lại sự hoạt hóa myosin. Lượng hữu hiệu để điều trị bệnh có thể được xác định bằng thí nghiệm, ví dụ bằng cách thử nghiệm nồng độ trong máu của đơn vị cấu trúc hóa học, hoặc về lý thuyết, bằng cách tính độ sinh khả dụng.

“Muối được dụng” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở muối với axit vô cơ, như hydroclorat (tức là hydroclorua), phosphat, điphosphat, hydrobromat, sulfat, sulfinat, nitrat, và muối tương tự; cũng như muối với axit hữu cơ, như malat, maleat, fumarat, tartrat, succinat, xitrat, axetat, lactat, metansulfonat, p-toluensulfonat, 2-hydroxyetylsulfonat, benzoat, salixylat, stearat, và alkanoat như axetat, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, trong đó n nằm trong khoảng từ 0 đến 4, và muối tương tự. Tương tự, cation được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri, kali, canxi, nhôm, lithi, và amoni. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết được các phương pháp tổng hợp khác nhau mà có thể được áp dụng để bào chế muối cộng được dụng không độc.

Thuật ngữ “hydrat” được dùng để chỉ đơn vị cấu trúc hóa học tạo ra được bởi sự tương tác của nước và hợp chất, bao gồm, ví dụ, nửa hydrat, monohydrat, dihydrat, trihydrat, v.v..

“Dạng kết tinh”, “dạng đa hình”, và “dạng mới” có thể được dùng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này, và có nghĩa là bao gồm tất cả các dạng kết tinh và dạng vô định hình của hợp chất, bao gồm, ví dụ, dạng đa hình, dạng đa hình giả, solvat, hydrat, dạng đa hình không được solvat hóa (bao gồm anhydrat), dạng đa hình cấu hình riêng, và dạng vô định hình, cũng như hỗn hợp của chúng, trừ khi dạng kết tinh cụ thể hoặc dạng vô định hình được đề cập đến.

Bản mô tả và yêu cầu bảo hộ bao gồm danh mục các loại bằng cách sử dụng cụm từ “được chọn từ nhóm bao gồm... và...” và “là... hoặc...” (đôi khi được gọi là nhóm Markush). Nếu cụm từ này được dùng trong bản mô tả, trừ khi có quy định khác, thì nó có nghĩa bao gồm toàn bộ nhóm, hoặc thành viên đơn lẻ bất kỳ của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng. Việc sử dụng cụm từ này chỉ nhằm làm cho ngắn gọn và không có nghĩa theo bất kỳ cách nào là giới hạn việc loại bỏ thành viên hoặc nhóm phụ cụ thể nếu cần.

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa omecamtiv mecarbil, hoặc muối được dụng, hydrat được dụng, hoặc hydrat được dụng của muối được dụng của chúng, như omecamtiv mecarbil dihydrochlorua hydrat.

Dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này có khả năng giải phóng omecamtiv mecarbil đồng đều theo nhịp được kiểm soát bằng cách truyền omecamtiv mecarbil qua lớp gel được tạo ra bởi sự hydrat hóa của các chất giải phóng có kiểm soát trong viên nén. Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, viên nén chứa chất nền giải phóng thay đổi này chứng tỏ sự giải phóng phụ thuộc vào độ pH tối thiểu *in-vitro*. Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, sự giải phóng hoàn toàn của omecamtiv mecarbil đạt được trong cả môi trường phân ly có độ pH=2 và độ pH=6,8 trong thời gian 24 giờ, có thể tạo ra sự biến động giữa các đối tượng và trong một đối tượng và tác dụng thực phẩm ít hơn. Đã phát hiện ra rằng dạng liều là viên nén chứa chất nền giải phóng thay đổi này tốt hơn so với dạng liều giải phóng tức thì đã biết trước đây trong việc giảm đến mức tối thiểu tỷ lệ đỉnh-rãnh trong huyết tương. Kết quả là, viên nén chứa chất nền giải phóng thay đổi này làm giảm sự dao động nồng độ trong huyết tương, dẫn đến việc làm giảm tác dụng phụ, và cải thiện độ an toàn và hiệu lực. Cũng kỳ vọng rằng viên nén chứa chất nền giải phóng thay đổi này sẽ cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân bằng cách làm giảm tần suất dùng liều. Ngoài ra, viên nén chứa chất nền giải phóng thay đổi này ổn định về mặt lý-hóa dẫn đến việc không có sự thay đổi về thuộc tính vật lý, thử nghiệm, độ tinh khiết, hoặc biên dạng hòa tan sau khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối (RH) 75% trong thời gian 6 tháng.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, nồng độ của omecamtiv mecarbil trong thời gian từ hai giờ đến mười hai giờ sau khi dùng liều lượng ở người nằm trong khoảng từ 40ng/ml đến 70ng/ml.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, nồng độ của omecamtiv mecarbil trong thời gian từ hai giờ đến mười hai giờ sau khi dùng liều lượng ở người vẫn nằm trong khoảng từ 40ng/ml đến 55ng/ml.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, omecamtiv mecarbil được giải phóng trong các khoảng thời gian như sau:

- ≤ 30% liều lượng được hòa tan tại thời điểm 1 giờ;
- 30% đến 75% liều lượng được hòa tan tại thời điểm 3 giờ; và
- ≥ 80% liều lượng được hòa tan tại thời điểm 12 giờ.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, omecamtiv mecarbil được giải phóng trong các khoảng thời gian như sau:

- ≤ 30% liều lượng được hòa tan tại thời điểm 2 giờ;
- 30% đến 75% liều lượng được hòa tan tại thời điểm 6 giờ; và
- ≥ 80% liều lượng được hòa tan tại thời điểm 16 giờ.

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

omecmtiv mecarbil, hoặc muối được dụng, hydrat được dụng, hoặc hydrat được dụng của muối được dụng của chúng;

chất giải phóng có kiểm soát;

chất điều chỉnh độ pH;

chất độn; và

chất làm trơn.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được phẩm chứa

3% đến 30% trọng lượng omecamtiv mecarbil, hoặc muối được dụng, hydrat được dụng, hoặc hydrat được dụng của muối được dụng của chúng;

15% đến 35% trọng lượng chất giải phóng có kiểm soát;

20% đến 45% trọng lượng chất điều chỉnh độ pH;

25% đến 65% trọng lượng chất độn; và

0,1% đến 1,0% trọng lượng chất làm trơn.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được phẩm chứa

12 đến 25 (% trọng lượng) omecamtiv mecarbil Di-HCl hydrat; 25 đến 35 (% trọng lượng) methocel™ K100 M Prem CR; 20 đến 30 (% trọng lượng) xenluloza vi tinh thể, PH 102; 5 đến 10 (% trọng lượng) lactoza monohydrat, FF 316; từ 12 đến 25 (% trọng lượng) axit fumaric; 0,1 đến 2 (% trọng lượng) magie stearat nội hạt; và 0,1 đến 2 (% trọng lượng) magie stearat ngoại hạt.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được phẩm chứa khoảng:

3 đến 10 (% trọng lượng) omecamtiv mecarbil Di-HCl hydrat; 20 đến 40 (% trọng lượng) methocel™ K100 M Prem CR; 30 đến 42 (% trọng lượng) xenluloza vi tinh thể, PH 102; 12 đến 25 (% trọng lượng) lactoza monohydrat, FF 316; 4 đến 11 (% trọng lượng) axit fumaric; 0,1 đến 2 (% trọng lượng) magie stearat nội hạt; và 0,1 đến 2 (% trọng lượng) magie stearat ngoại hạt.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được phẩm chứa:

12 đến 25 (% trọng lượng) omecamtiv mecarbil di-HCl hydrat; 1 đến 10 (% trọng lượng) methocel™ K100 M Prem CR; 12 đến 27 (% trọng lượng) methocel™ K100 LV Prem CR; 20 đến 35 (% trọng lượng) xenluloza vi tinh thể, PH 102; 4 đến 15 (% trọng lượng) lactoza monohydrat, FF 316; 12 đến 25 (% trọng lượng) axit fumaric; 0,1 đến 2 (% trọng lượng) magie stearat nội hạt; và 0,1 đến 2 (% trọng lượng) magie stearat ngoại hạt.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được phẩm chứa:

3 đến 10 (% trọng lượng) omecamtiv mecarbil Di-HCl hydrat; 1 đến 10 (% trọng lượng) methocel™ K100 M Prem CR; 12 đến 27 (% trọng lượng) methocel™ K100 LV Prem CR; 30 đến 50 (% trọng lượng) xenluloza vi tinh thể, PH 102; 15 đến 25 (% trọng lượng) lactoza monohydrat, FF 316; 3 đến 11 (% trọng lượng) axit fumaric; 0,1 đến 2 (% trọng lượng) magie stearat nội hạt; và 0,1 đến 2 (% trọng lượng) magie stearat ngoại hạt.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được phẩm chứa:

18 đến 19 (% trọng lượng) omecamtiv mecarbil đi-HCl hydrat; 28 đến 32 (% trọng lượng) methocel™ K100 M Prem CR; 23 đến 26 (% trọng lượng) xenluloza vi tinh thể, PH 102; 7 đến 9 (% trọng lượng) lactoza monohydrat, FF 316; 17 đến 20 (% trọng lượng) axit fumaric; 0,1 đến 1 (% trọng lượng) magie stearat nội hạt; và 0,1 đến 1 (% trọng lượng) magie stearat ngoại hạt.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được phẩm chứa:

5 đến 7 (% trọng lượng) omecamtiv mecarbil Đi-HCl hydrat; 27 đến 33 (% trọng lượng) methocel™ K100 M Prem CR; 35 đến 38 (% trọng lượng) xenluloza vi tinh thể, PH 102; 17 đến 20 (% trọng lượng) lactoza monohydrat, FF 316; 6 đến 9 (% trọng lượng) axit fumaric; 0,1 đến 1 (% trọng lượng) magie stearat nội hạt; và 0,1 đến 1 (% trọng lượng) magie stearat ngoại hạt.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được phẩm chứa:

17 đến 20 (% trọng lượng) omecamtiv mecarbil Đi-HCl hydrat; 3 đến 7 (% trọng lượng) methocel™ K100 M Prem CR; 18 đến 22 (% trọng lượng) methocel™ K100 LV Prem CR; 26 đến 30 (% trọng lượng) xenluloza vi tinh thể, PH 102; 8 đến 11 (% trọng lượng) lactoza monohydrat, FF 316; 17 đến 20 (% trọng lượng) axit fumaric; 0,1 đến 1 (% trọng lượng) magie stearat nội hạt; và 0,1 đến 1 (% trọng lượng) magie stearat ngoại hạt.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được phẩm chứa:

5 đến 7 (% trọng lượng) omecamtiv mecarbil Đi-HCl hydrat; 3 đến 7 (% trọng lượng) methocel™ K100 M Prem CR; 18 đến 22 (% trọng lượng) methocel™ K100 LV Prem CR; 37 đến 43 (% trọng lượng) xenluloza vi tinh thể, PH 102; 18 đến 22 (% trọng lượng) lactoza monohydrat, FF 316; 6 đến 9 (% trọng lượng) axit fumaric; 0,1 đến 1 (% trọng lượng) magie stearat nội hạt; và 0,1 đến 1 (% trọng lượng) magie stearat ngoại hạt.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được phẩm chứa:

18,37 (% trọng lượng) omecamtiv mecarbil di-HCl hydrat; 30 (% trọng lượng) methocel™ K100 M Prem CR; 24,20 (% trọng lượng) xenluloza vi tinh thể, PH 102; 8,07 (% trọng lượng) lactoza monohydrat, FF 316; 18,37 (% trọng lượng) axit fumaric; 0,5 (% trọng lượng) magie stearat nội hạt; và 0,5 (% trọng lượng) magie stearat ngoại hạt.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được phẩm chứa:

6,13 (% trọng lượng) omecamtiv mecarbil di-HCl hydrat; 30 (% trọng lượng) methocel™ K100 M Prem CR; 36,81 (% trọng lượng) xenluloza vi tinh thể, PH 102; 18,40 (% trọng lượng) lactoza monohydrat, FF 316; 7,66 (% trọng lượng) axit fumaric; 0,5 (% trọng lượng) magie stearat nội hạt; và 0,5 (% trọng lượng) magie stearat ngoại hạt.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được phẩm chứa:

18,37 (% trọng lượng) omecamtiv mecarbil di-HCl hydrat; 5 (% trọng lượng) methocel™ K100 M Prem CR; 20 (% trọng lượng) methocel™ K100 LV Prem CR; 27,95 (% trọng lượng) xenluloza vi tinh thể, PH 102; 9,31 (% trọng lượng) lactoza monohydrat, FF 316; 18,37 (% trọng lượng) axit fumaric; 0,5 (% trọng lượng) magie stearat nội hạt; và 0,5 (% trọng lượng) magie stearat ngoại hạt.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được phẩm chứa:

6,13 (% trọng lượng) omecamtiv mecarbil di-HCl hydrat; 5 (% trọng lượng) methocel™ K100 M Prem CR; 20 (% trọng lượng) methocel™ K100 LV Prem CR; 40,14 (% trọng lượng) xenluloza vi tinh thể, PH 102; 20,07 (% trọng lượng) lactoza monohydrat, FF 316; 7,66 (% trọng lượng) axit fumaric; 0,5 (% trọng lượng) magie stearat nội hạt; và 0,5 (% trọng lượng) magie stearat ngoại hạt.

Omecamtiv Mecarbil

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được chất chứa muối omecamtiv mecarbil dihydroclorua. Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được chất chứa omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat. Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, được chất chứa omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat Dạng A.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, Dạng A có thể được xác định đặc điểm bởi ảnh nhiễu xạ bột tia X, thu được như nêu trong Ví dụ thực hiện sáng chế, có đỉnh ở khoảng 2θ bằng 6,6, 14,9, 20,1, 21,4, và $26,8 \pm 0,2^\circ$ bằng cách sử dụng bức xạ $K\alpha$ Cu. Dạng A tùy ý có thể được xác định đặc điểm thêm bằng ảnh nhiễu xạ bột tia X có đỉnh bổ sung ở khoảng 2θ bằng 8,4, 24,2, 26,0, $33,3 \pm 0,2^\circ$ bằng cách sử dụng bức xạ $K\alpha$ Cu. Dạng A tùy ý có thể được xác định đặc điểm thêm nữa bằng ảnh nhiễu xạ bột tia X có đỉnh bổ sung ở khoảng 2θ bằng 6,2, 9,7, 13,2, 14,3, 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,7, 21,8, 22,8, 23,6, 25,1, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5, và $39,7 \pm 0,2^\circ$ bằng cách sử dụng bức xạ $K\alpha$ Cu. Trong các trường hợp khác nhau, Dạng A có thể được xác định đặc điểm bởi ảnh XRPD có đỉnh ở khoảng 2θ bằng 6,2, 6,6, 8,4, 9,7, 13,2, 14,3, 14,9, 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,1, 20,7, 21,4, 21,8, 22,8, 23,6, 24,3, 25,1, 26,0, 26,8, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,3, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5, và $39,7 \pm 0,2^\circ$ bằng cách sử dụng bức xạ $K\alpha$ Cu. Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, Dạng A có thể được xác định đặc điểm bởi ảnh nhiễu xạ bột tia X hầu như được minh họa trên Hình 7. Trong lĩnh vực XRPD đã biết rõ rằng mặc dù chiều cao đỉnh tương đối trong quang phổ phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố, như việc chuẩn bị mẫu và hình dạng của thiết bị, vị trí đỉnh tương đối không nhạy với các chi tiết thử nghiệm.

Chất đa hình Dạng B và Dạng C của omecamtiv mecarbil, là các dạng dihydroclorua khan nửa bền, và có thể được tạo ra trong điều kiện hydrat hóa và nhiệt độ thay đổi, như được thể hiện trên Hình 8 và Hình 9. Các trị số 2-theta Dạng B đặc trưng bao gồm 2θ bằng 6,8, 8,8, 14,7, 17,7, và $22,3 \pm 0,2^\circ$ bằng cách sử dụng bức xạ $K\alpha$ Cu, và có thể còn bao gồm đỉnh ở 2θ bằng 9,6, 13,5, 19,2, $26,2 \pm 0,2^\circ$ bằng cách sử dụng bức xạ $K\alpha$ Cu. Dạng B có thể được xác định đặc điểm bằng các đỉnh của ảnh XRPD ở 2θ bằng 6,2, 6,8, 8,8, 9,6, 13,5, 14,4, 14,7, 15,4, 16,3, 17,0, 17,7, 18,3, 19,2, 19,9, 20,5, 20,8, 21,8, 22,3, 22,7, 23,0, 24,8, 25,1, 25,5, 26,2, 26,4, 26,8, 27,5, 28,5, 30,2, 30,6, 31,1, 31,5, 32,1, 32,7, 34,1, 34,4, 35,5, 35,9, 38,1, $38,9 \pm 0,2^\circ$ bằng cách sử dụng bức xạ $K\alpha$ Cu. Các trị số 2-theta Dạng C đặc trưng bao gồm 2θ bằng 6,7, 14,8, 17,4, 20,6, và $26,2 \pm 0,2^\circ$ bằng cách sử dụng bức xạ $K\alpha$ Cu, và có thể còn bao gồm các đỉnh ở 2θ bằng 8,7, 22,0, 27,1, và $27,7 \pm 0,2^\circ$ bằng cách sử dụng bức xạ $K\alpha$ Cu. Dạng C có thể được xác định đặc điểm bằng các đỉnh của ảnh XRPD ở 2θ bằng 6,2, 6,7, 8,7, 9,6, 13,5, 14,5, 14,8, 15,4, 16,4, 17,1, 17,4, 18,4, 19,3, 19,5, 19,9, 20,6, 20,8, 21,8, 22,0, 22,5, 22,8, 24,3, 24,7, 25,1, 25,6, 26,2, 26,5, 27,1, 27,3, 27,7, 28,5, 30,0, 30,5, 31,0, 31,5, 32,2, 32,8, 34,1, 35,2, 36,0, 36,9, và $38,8 \pm 0,2^\circ$ bằng cách sử dụng bức xạ $K\alpha$ Cu.

Xem thêm Hình 9 (dữ liệu XRPD nhiệt độ thay đổi), Hình 8 (dữ liệu XRPD độ ẩm tương đối thay đổi), và Hình 10 (gối lên nhau).

Chất giải phóng có kiểm soát

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất giải phóng có kiểm soát” chỉ chất tạo điều kiện thuận lợi cho sự giải phóng của thành phần hoạt tính ra khỏi được phẩm theo cách có kiểm soát. Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất giải phóng có kiểm soát tạo ra gel khi hydrat hóa. Chất giải phóng có kiểm soát bao gồm puluan, đextrin, axit natri và canxi, axit polyacrylic, axit polymetacrylic, polymethylvinylete anhydrit co-maleic, polyvinylpyrrolidon, polyetylen oxit, polyetylen glycol, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxymetyl metacrylat, natri carboxymetylxenluloza, canxi carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, maltodextrin, gồm xanthan, gồm tragacan, aga, gồm gelan, gồm kayara, axit alginic, pectin, tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ, rượu polyvinyl, carboxymetyletylxenluloza, xenluloza axetat phtalat, xenluloza axetat succinat, metylxenluloza phtalat, hydroxymetyletylxenluloza-phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza axetat succinat, phtalat của rượu polyvinyl, polyvinyl butylat phtalat, polyvinyl actal phtalat, copolyme của vinyl axetat/anhydrit maleic, copolyme của styren/monoeste của axit maleic, copolyme của metyl acrylat/axit metacrylic, copolyme của styren/axit acrylic, copolyme của metyl acrylat/axit metacrylic/octyl acrylat, copolyme của axit metacrylic/metyl metacrylat, benzylaminometylxenluloza, dietylamino-metylxenluloza, piperidyletylhydroxyetylxenluloza, xenluloza axetat dimetylaminaxetat, copolyme của vinyl dietylamino/vinyl axetat, copolyme của vinyl benzylamin/vinyl axetat, polyvinyl axetaldietylamino axetat, copolyme của vinyl-piperidylaxetoaxetal/vinyl axetat, polydietylamino-metylstyren, copolyme của metyl metacrylat/butyl metacrylat/dimetylaminooetyl metacrylat và polydimetylaminooetylmetacrylat, copolyme của 2-metyl-5-vinylpyridin/metylmetacrylat/axit metacrylic, copolyme của 2-metyl-5-vinylpyridin/metyl acrylat/axit metacrylic, copolyme của 2-vinyl-5-etylpyridin/axit metacrylic/metyl acrylat, copolyme của 2-vinylpyridin/axit metacrylic/acrylonitril, tinh bột carboxymetyl-piperidyl, carboxy-metylbenzylaminoxenluloza, copolyme của N-vinylglyxin/-styren, chitosan, rượu poly(vinyl), copolyme của anhydrit maleic, poly (vinyl pyrrolidon), tinh bột và polyme gốc tinh bột, poly(2-etyl-2-oxazolin), poly(etylenimin), gel nước polyuretan, gồm welan, gồm ramsan, polyvinyl axetat, etylxenluloza, eudragit RL, RS, NE 30D, Kollicoat EMM 30D, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất giải phóng có kiểm soát là polyme.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất giải phóng có kiểm soát được chọn từ nhóm bao gồm puluan, dextrin, axit natri và canxi, axit polyacrylic, axit polymetacrylic, polymethylvinylete anhydrit co-maleic, polyvinylpyrrolidon, polyetylen oxit, polyetylen glycol, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxymetyl metacrylat, natri carboxymetylxenluloza, canxi carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, maltodextrin, gồm xanthan, gồm tragacan, aga, gồm gelan, gồm kayara, axit alginic, pectin, tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ, rượu polyvinyl, carboxymetyletylxenluloza, xenluloza axetat phtalat, xenluloza axetat succinat, metylxenluloza phtalat, hydroxymetyletylxenlulozaphtalat, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza axetat succinat, phtalat của rượu polyvinyl, polyvinyl butylat phtalat, polyvinyl actal phtalat, copolyme của vinyl axetat/anhydrit maleic, copolyme của styren/monoeste của axit maleic, copolyme của metyl acrylat/axit metacrylic, copolyme của styren/axit acrylic, copolyme của metyl acrylat/axit metacrylic/octyl acrylat, copolyme của axit metacrylic/metyl metacrylat, benzylaminometylxenluloza, diethylaminometylxenluloza, piperidyletylhydroxyetylxenluloza, xenluloza axetat dimethylaminoaxetat, copolyme của vinyl diethylamin/vinyl axetat, copolyme của vinyl benzylamin/vinyl axetat, polyvinyl axetal-diethylamino axetat, copolyme của vinylpiperidylaxetoaxetal/vinyl axetat, polydiethylaminometylstyren, copolyme của metyl metacrylat/butyl metacrylat/dimethylaminoetyl metacrylat và polydimethylaminoetyl metacrylat, copolyme của 2-metyl-5-vinylpyridin/metylmetylacrylat/axit metacrylic, copolyme của 2-metyl-5-vinylpyridin/metyl acrylat/axit metacrylic, copolyme của 2-vinyl-5-etylpyridin/axit metacrylic/metyl acrylat, copolyme của 2-vinylpyridin/axit metacrylic/acrylonitril, tinh bột carboxymetylpiperidyl, carboxy-metylbenzylaminoxenluloza, copolyme của N-vinylglyxin/styren, chitosan, rượu poly(vinyl), copolyme của anhydrit maleic, poly(vinyl pyrrolidon), tinh bột và polyme gốc tinh bột, poly(2-etyl-2-oxazolin), poly(etylenimin), gel nước polyuretan, gồm welan, gồm ramsan, polyvinyl axetat, etylxenluloza, eudragit RL, RS, NE 30D, và Kollicoat EMM 30D, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Chất điều chỉnh độ pH

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất điều chỉnh độ pH” chỉ chất có khả năng điều chỉnh độ pH về khoảng trị số mong muốn. Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất điều chỉnh độ pH là chất axit hóa. Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất điều chỉnh độ pH có mặt với lượng đủ để làm giảm độ pH. Chất điều chỉnh độ pH bao gồm axit maleic, axit xitric, axit tartaric, axit pamoic, axit fumaric, axit salixylic, axit 2,6-diaminohexanoic, axit camphorsulfonic, axit glyxerophosphoric, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit

isethionic, axit succinic, axit cacbonic, axit p-toluensulfonic, axit aspartic, 8-clo-theophylin, axit benzensulfonic, axit malic, axit orotic, axit oxalic, axit benzoic, axit 2-naphtalensulfonic, axit stearic, axit adipic, axit p-amino-salixylic, axit 5-aminosalixylic, axit ascorbic, axit sulfuric, axit xyclamic, natri lauryl sulfat, axit glucoheptonic, axit glucuronic, glyxin, axit sulfuric, axit mandelic, axit 1,5-naphtalendisulfonic, axit nicotinic, axit oleic, axit 2-oxoglutaric, pyridoxal 5-phosphat, axit undecanoic, axit p-axetamidobenzoic, axit o-axetamidobenzoic, axit m-axetamidobenzoic, axit N-axetyl-L-aspartic, axit camphoric, axit dehydrocholic, axit malonic, axit edetic, axit etylendiainetetraaxetic, axit etylsulfuric, axit hydroxyphenylbenzoylbenzoic, axit glutamic, axit glyxyrrhizic, 4-hexylresorxinol, axit hipuric, axit p-phenolsulfonic, axit 4-hydroxybenzoic, axit 3-hydroxybenzoic, axit 3-hydroxy-2-naphthoic, axit 1-hydroxy-2-naphthoic, axit lactobionic, axit 3'-adenylic, axit 5'-adenylic, axit mucic, axit galactaric, axit pantothenic, axit pectic, axit polygalacturonic, axit 5-sulfosalixylic, axit 1,2,3,6-tetrahydro-1,3-dimetyl-2,6-dioxopurin-7-propansulfonic, axit terephthalic, axit 1-hydroxy-2-naphthoic, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, tá được axit bao gồm, ví dụ, axit maleic, axit xitric, axit malic, axit fumaric, axit sulfuric, axit tartric, axit lactoic, axit salixylic, axit aspartic, axit aminosalixylic, axit malonic, axit glutamic, và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất điều chỉnh độ pH bao gồm axit maleic, axit xitric, axit tartric, axit pamoic, axit fumaric, axit salixylic, axit 2,6-điaminohexanoic, axit camphorsulfonic, axit glyxerophosphoric, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit isethionic, axit succinic, axit cacbonic, axit p-toluensulfonic, axit aspartic, 8-clotheophylin, axit benzensulfonic, axit malic, axit orotic, axit oxalic, axit benzoic, axit 2-naphtalensulfonic, axit stearic, axit adipic, axit p-amino-salixylic, axit 5-aminosalixylic, axit ascorbic, axit sulfuric, axit xyclamic, natri lauryl sulfat, axit glucoheptonic, axit glucuronic, glyxin, axit sulfuric, axit mandelic, axit 1,5-naphtalendisulfonic, axit nicotinic, axit oleic, axit 2-oxoglutaric, pyridoxal 5-phosphat, axit undecanoic, axit p-axetamidobenzoic, axit o-axetamidobenzoic, axit m-axetamidobenzoic, axit N-axetyl-L-aspartic, axit camphoric, axit dehydrocholic, axit malonic, axit edetic, axit etylendiainetetraaxetic, axit etylsulfuric, axit hydroxyphenylbenzoylbenzoic, axit glutamic, axit glyxyrrhizic, 4-hexylresorxinol, axit hipuric, axit p-phenolsulfonic, axit 4-hydroxybenzoic, axit 3-hydroxybenzoic, axit 3-hydroxy-2-naphthoic, axit 1-hydroxy-2-naphthoic, axit lactobionic, axit 3'-adenylic, axit 5'-adenylic, axit mucic, axit galactaric, axit pantothenic, axit pectic, axit polygalacturonic, axit 5-sulfosalixylic, axit 1,2,3,6-tetrahydro-1,3-dimetyl-2,6-dioxopurin-7-propansulfonic, axit terephthalic, axit 1-hydroxy-2-naphthoic, và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm bao gồm axit maleic, axit xitric, axit malic, axit fumaric, axit sulfuric, axit tartric, axit lactoic, axit salixylic, axit aspartic, axit aminosalixylic, axit malonic, axit glutamic, và hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, axit fumaric được sử dụng làm chất điều chỉnh độ pH vì nó ít hút ẩm hơn và tương thích hơn với omecantiv mecarbil dihydroclorua hydrat so với axit xitric, dẫn đến ít hoặc không có sự thay đổi dạng hoạt tính và không có sự thay đổi về bề ngoài của viên nén khi được bảo quản ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối (RH) 75% trong thời gian 6 tháng, dẫn đến chất lượng thành phẩm được cải thiện. Ngoài ra, axit fumaric có độ axit mạnh hơn (2 lần) so với axit xitric. Do đó, nó hiệu quả hơn, tức là tỷ lệ khối lượng để có hoạt tính là 1:1 thay vì 2:1, để sử dụng axit fumaric nhằm điều chỉnh độ pH của môi trường vì mô để tăng mức độ giải phóng omecantiv mecarbil trong môi trường trung tính. Axit fumaric cũng có tốc độ hòa tan rất chậm. Kết quả là, axit fumaric sẽ ở trong viên nén lâu hơn và duy trì độ pH của môi trường vì mô thấp tốt hơn, dẫn đến sự giải phóng hoàn toàn hơn omecantiv mecarbil trong thời gian 24 giờ.

Chất độn

Thuật ngữ “chất độn” được dùng trong bản mô tả này chỉ một chất hoặc nhiều chất có thể được bổ sung vào thành phần của dược phẩm để làm tăng trọng lượng toàn khối của nguyên liệu cần được bào chế, ví dụ, được tạo viên nén, để đạt được trọng lượng mong muốn. Chất độn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, lactoza, manitol (như Pearlitol™ SD 200), chất dẫn xuất xenluloza, canxi phosphat, đường và chất tương tự.

Các loại lactoza khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lactoza monohydrat, lactoza DT (tạo viên nén trực tiếp), lactoza khan, Flowlac™ (sản phẩm của Meggle có bán trên thị trường), Pharmatose™ (của hãng DMV) và các loại khác. Các loại tinh bột khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột gạo, tinh bột lúa mì, tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ (có bán trên thị trường với ký hiệu PCS PC10 của hãng Signet Chemical Corporation) và loại Tinh bột 1500, loại Tinh bột 1500IM (loại có hàm lượng ẩm thấp) của hãng Colorcon, tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ hoàn toàn (có bán trên thị trường với ký hiệu National 78-1551 của hãng Essex Grain Products) và các loại khác. Các hợp chất xenluloza khác nhau có thể được sử dụng bao gồm xenluloza kết tinh và xenluloza được tạo bột. Ví dụ về sản phẩm xenluloza kết tinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, CEOLUS™ KG801, Avicel™ PH 101, PH102, PH301, PH302 và PH-F20, xenluloza vi tinh thể 114, và xenluloza vi tinh thể 112. Các chất độn hữu dụng

khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, carmelloza, rượu đường như manitol, sorbitol và xylitol, canxi cacbonat, magie cacbonat, canxi phosphat đibazơ, và canxi phosphat tribazơ.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất độn được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột, lactoza, manitol (như Pearlitol™ SD 200), chất dẫn xuất xenluloza, canxi phosphat, và đường.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất độn là lactoza khan hoặc lactoza monohydrat. Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất độn là lactoza DT, Flowlac™, hoặc Pharmatose™.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất độn là tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột gạo, tinh bột lúa mì, tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ (như loại Tinh bột 1500 hoặc Tinh bột 1500 LM (loại có hàm lượng ẩm thấp)), hoặc tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ hoàn toàn.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất độn là xenluloza vi tinh thể, như CEOLUS™ KG801, Avicel™ PH 101, PH102, PH301, PH302 và PH-F20, xenluloza vi tinh thể 114, hoặc xenluloza vi tinh thể 112.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất độn là carmelloza, manitol, sorbitol, xylitol, canxi cacbonat, magie cacbonat, canxi phosphat đibazơ, hoặc canxi phosphat tribazơ.

Chất làm trơn

Thuật ngữ “chất làm trơn” được dùng trong bản mô tả này để chỉ một chất hoặc nhiều chất mà có thể được bổ sung vào thành phần của dược phẩm để làm giảm mức độ bám dính của dược phẩm rắn vào thiết bị dùng để sản xuất dạng liều đơn vị. Chất làm trơn bao gồm axit stearic, dầu thực vật được hydro hóa, dầu đậu nành được hydro hóa và dầu đậu nành được hydro hóa và sáp của thầu dầu, rượu stearyllic, leuxin, polyetylen glycol, magie stearat, glyxerylmonostearat, axit stearic, glyxerybehenat, polyetylen glycol, polyme của etylen oxit, natri lauryl sulfat, magie lauryl sulfat, natri oleat, natri stearylFumarat, DL-leuxin, silic oxit keo, và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, chất làm trơn là axit stearic, dầu thực vật được hydro hóa, dầu đậu nành được hydro hóa, dầu đậu nành được hydro hóa, sáp thầu dầu, rượu stearyllic, leuxin, polyetylen glycol, magie stearat, glyxerylmonostearat, axit stearic, glyxerybehenat, polyetylen glycol, polyme của

etylen oxit, natri lauryl sulfat, magie lauryl sulfat, natri oleat, natri stearyl fumarat, DL-leuxin, silic oxit keo, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Quy trình sản xuất

Sáng chế còn đề xuất quy trình sản xuất được phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm các bước:

trộn hỗn hợp chứa omecamtiv mecarbil, hoặc muối được dụng, hydrat được dụng, hoặc hydrat được dụng của muối được dụng của chúng, chất giải phóng có kiểm soát, chất điều chỉnh độ pH, và chất độn;

làm trơn hỗn hợp đã được trộn bằng cách sử dụng chất làm trơn;

tạo hạt hỗn hợp đã được trộn và làm trơn;

làm trơn hạt thu được bằng cách sử dụng chất làm trơn; và

ép hạt đã được làm trơn thành dạng mong muốn.

Sáng chế còn đề xuất quy trình sản xuất được phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm các bước:

cung cấp hỗn hợp trộn chứa omecamtiv mecarbil, hoặc muối được dụng, hydrat được dụng, hoặc hydrat được dụng của muối được dụng của chúng, chất giải phóng có kiểm soát, chất điều chỉnh độ pH, chất độn, và chất làm trơn;

tạo hạt hỗn hợp đã được trộn; và

ép hạt đã được làm trơn thành dạng mong muốn.

Sáng chế còn đề xuất quy trình sản xuất được phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm các bước:

ép hạt của omecamtiv mecarbil, hoặc muối được dụng, hydrat được dụng, hoặc hydrat được dụng của muối được dụng của chúng, chất giải phóng có kiểm soát, chất điều chỉnh độ pH, chất độn, và chất làm trơn thành dạng mong muốn.

Theo một số phương án, khi kết hợp với các phương án khác nêu trên hoặc dưới đây, viên nén chứa chất nền giải phóng thay đổi được sản xuất bằng cách sử dụng hạt khô. Quy trình tạo hạt khô này có thể giúp tránh được sự thay đổi dạng hoạt tính trong viên nén chứa chất nền giải phóng thay đổi. Ngoài ra, quy trình tạo hạt khô tránh được các vấn đề đã quan sát thấy ở quy trình tạo hạt ướt dịch chuyển cao.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm bào chế được bằng quy trình bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này.

Độ ổn định

Các điều kiện thoái hóa cưỡng bức (ví dụ, nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75%) được dùng để đánh giá độ ổn định khi cất giữ trong thời gian dài của thành phần dược chất hoặc dược phẩm. Theo thuật ngữ chung, dược phẩm ổn định là dược phẩm mà, sau khi nằm trong điều kiện thoái hóa cưỡng bức, chứa các thành phần có dược tính với lượng, ví dụ, 95%, so với lượng ban đầu có mặt trong dược phẩm cụ thể. Độ ổn định có thể được xác định, bằng cách sử dụng sự thoái hóa cưỡng bức hoặc các phương pháp khác, trong thời gian 1 tuần, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 4 tháng, 5 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 15 tháng, 18 tháng, 24 tháng, 30 tháng, 36 tháng, lâu hơn.

Thử nghiệm để đánh giá độ ổn định của dược phẩm, như dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này, là đã biết trong lĩnh vực dược. Ví dụ, người ta có thể xác định tỷ lệ phần trăm của thành phần có hoạt tính dược có mặt trong dược phẩm nhất định, cũng như sự có mặt và tỷ lệ phần trăm của tạp chất, bằng cách sử dụng các kỹ thuật phân tích tiêu chuẩn.

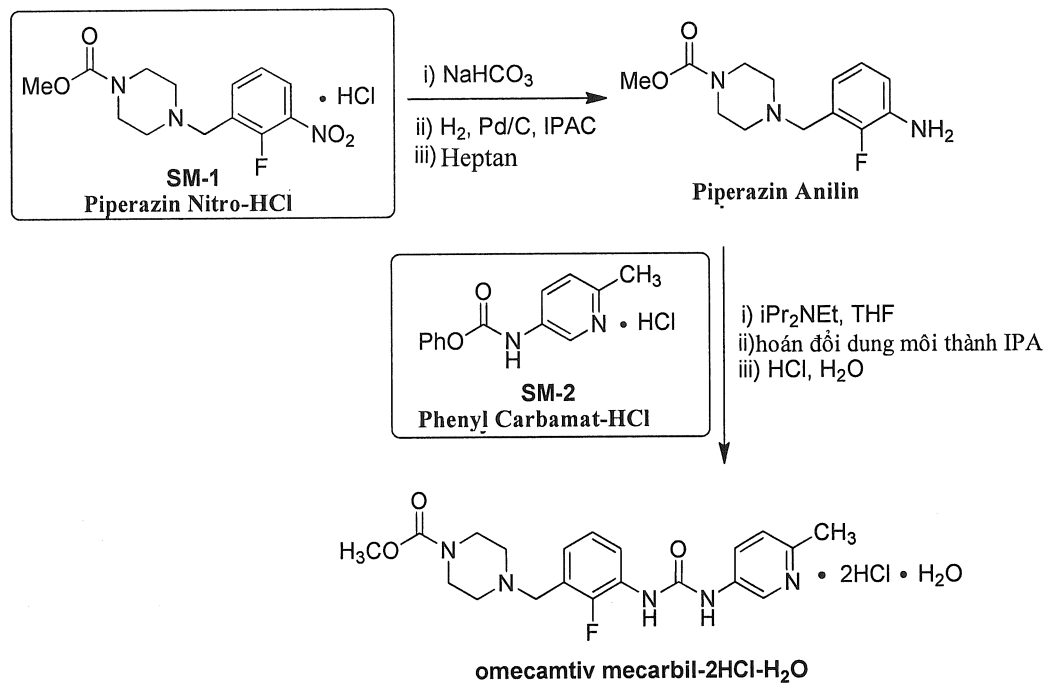
Phương pháp điều trị/sử dụng dược phẩm được bộc lộ

Sáng chế còn đề xuất phương pháp sử dụng dược phẩm này để điều trị bệnh suy tim bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: bệnh suy tim xung huyết cấp tính (hoặc mất bù), và bệnh suy tim xung huyết mạn tính; cụ thể là bệnh liên quan đến chứng loạn chức năng tim tâm thu.

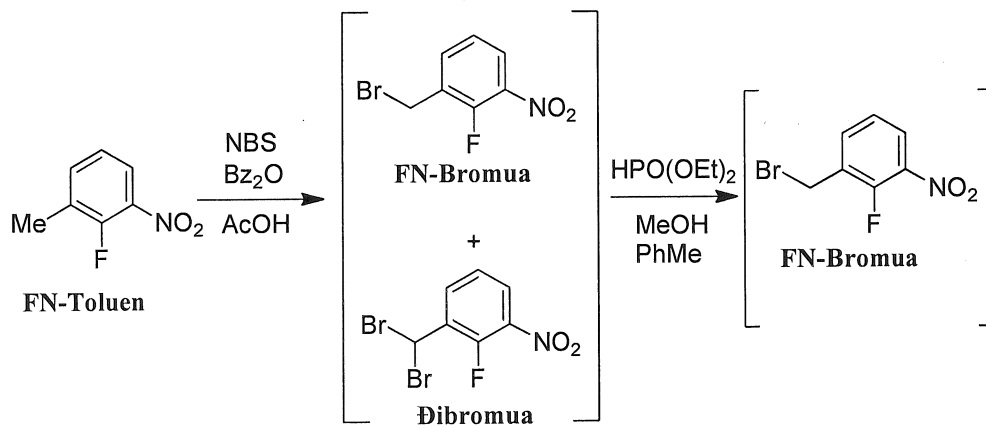
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sản xuất omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat

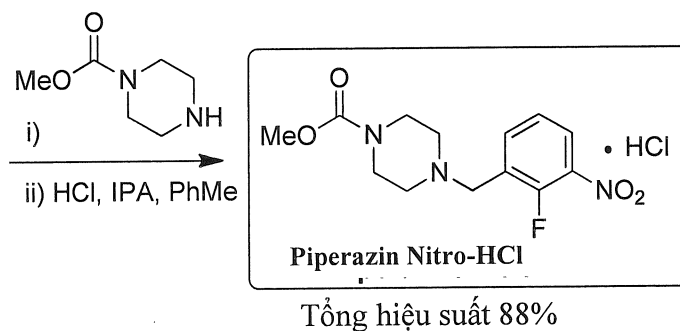
Quy trình tổng hợp thành Omecamtiv Mecarbil



Tổng hợp API SM Piperazin Nitro-HCl



Piperazin Carboxylat



Phương pháp chung

Các chất phản ứng và dung môi đã được sử dụng như đã nhận được từ các nguồn trên thị trường. Ghi quang phổ ^1H NMR trên quang phổ kế 400MHz. Ghi mức độ dịch chuyển hóa học theo phần triệu từ tetrametylsilan với sự cộng hưởng dung môi làm chất chuẩn nội (CDCl_3 , DMSO-d_6). Ghi dữ liệu được đưa ra như sau: mức độ dịch chuyển hóa học, tính đa bội (s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, br = vạch rộng, m = vạch bội), hằng số liên kết (Hz) và sự hợp nhất. Ghi quang phổ ^{13}C NMR trên quang phổ kế 100 MHz với sự tách proton hoàn toàn. Ghi mức độ dịch chuyển hóa học theo phần triệu từ tetrametylsilan với dung môi làm tham chiếu nội (CDCl_3 , DMSO-d_6). Thực hiện toàn bộ việc nạp dung môi đối với 2-flo-3-nitrotoluen ban đầu.

Thu dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế PANalyticalX'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Hà Lan) trang bị bộ phát hiện thời gian thực đa dải (RTMS). Bức xạ được sử dụng là $\text{CuK}\alpha$ (1,54Å) và điện áp và dòng điện lần lượt được thiết lập ở 45kV và 40mA. Thu dữ liệu ở nhiệt độ trong phòng ở 2-theta nằm trong khoảng từ 5 độ đến 45 độ với cỡ bước là 0,0334 độ. Chuẩn bị mẫu trên giá đỡ mẫu nền thấp và đặt trên bàn soi mẫu mà được quay với thời gian quay 2 giây.

Theo cách khác, thu dữ liệu XRPD bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế PANalyticalX'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Hà Lan) trang bị bộ phát hiện RTMS. Bức xạ được sử dụng là $\text{CuK}\alpha$ (1,54 Å) và đặt điện áp và dòng điện lần lượt ở 45kV và 40mA. Thu dữ liệu ở nhiệt độ trong phòng, 2-theta nằm trong khoảng từ 5 độ đến 40 độ với cỡ bước là 0,0334 độ. Chuẩn bị mẫu trên giá đỡ mẫu nền thấp và đặt trên bàn soi mẫu mà được quay với thời gian quay 2 giây.

Theo cách khác, thu dữ liệu XRPD bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế PANalyticalX'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Hà Lan) trang bị bộ phát hiện RTMS. Bức xạ được sử dụng là $\text{CuK}\alpha$ (1,54Å) và điện áp và dòng điện lần lượt được thiết lập ở 45kV và 40mA. Thu dữ liệu ở nhiệt độ trong phòng, 2-theta nằm trong khoảng từ 5 độ đến 40 độ với cỡ bước là 0,0167 độ. Chuẩn bị mẫu trên giá đỡ mẫu nền thấp và đặt trên bàn soi mẫu mà được quay với thời gian quay 2 giây.

Theo cách khác, thu dữ liệu XRPD bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế PANalyticalX'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Hà Lan) trang bị bộ phát hiện RTMS. Bức xạ được sử dụng là $\text{CuK}\alpha$ (1,54Å) và điện áp và dòng điện lần lượt được thiết lập ở 45kV và 40mA. Thu dữ liệu ở nhiệt độ trong phòng, 2-theta nằm trong khoảng từ 3 độ đến 40 độ với

cỡ bước là 0,008 độ. Chuẩn bị mẫu trên giá đỡ mẫu nền thấp và đặt trên bàn soi mẫu với thời gian quay 2 giây.

Theo cách khác, thu dữ liệu XRPD bằng cách sử dụng hệ thống nhiễu xạ tia X Bruker D8 Discover (Bruker, Billerica, MA) trang bị bàn soi mẫu xyz có gắn động cơ và bộ đo diện tích GADDS. Bức xạ được sử dụng là $\text{CuK}\alpha$ (1,54Å) và điện áp và dòng điện lần lượt được thiết lập ở 45kV và 40mA. Lập bản đồ các mẫu rắn trên đĩa thủy tinh phẳng và đối với mỗi mẫu quét diện tích bằng 1 mm² ở chế độ dao động trong thời gian 3 phút ở 2-theta nằm trong khoảng từ 5 độ đến 48 độ.

Thu dữ liệu đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) bằng cách sử dụng chế độ DSC tiêu chuẩn (DSC Q200, TA Instruments, New Castle, Đức). Áp dụng tốc độ làm nóng là 10°C/phút ở nhiệt độ trong khoảng từ 40°C đến 300°C. Thực hiện việc phân tích dưới khí nitơ và đưa mẫu vào chảo nhôm kín khí tiêu chuẩn. Sử dụng indium làm chuẩn hiệu chỉnh.

Theo cách khác, thu dữ liệu DSC bằng cách sử dụng chế độ DSC được điều biến nhiệt độ (DSC Q200, TA Instruments, New Castle, Đức). Sau khi làm cân bằng mẫu ở nhiệt độ 20°C trong thời gian năm phút, áp dụng tốc độ làm nóng là 3°C/phút với mức điều biến là +/- 0,75°C/phút ở nhiệt độ trong khoảng từ 20°C đến 200°C. Thực hiện việc phân tích dưới khí nitơ và đưa mẫu trong chảo nhôm không gấp nếp tiêu chuẩn. Sử dụng indium làm chuẩn hiệu chỉnh.

FN-Bromua

Trong bình phản ứng loại dung tích 60l (*không chứa thép không gỉ được để lộ ra, Hastelloy®, hoặc các phần kim loại khác*) được lắp với bình ngưng hồi lưu/đưa trở lại và tháp rửa khí được nạp dung dịch NaOH 5N, làm nóng hỗn hợp được khuấy cơ học của FN-Toluen (2,0kg, 12,89mol, 1,0 đương lượng), N-Bromosuccinimide (3,9kg, 21,92mol, 1,70 đương lượng), benzoyl peroxit (125,0g, 0,03 đương lượng, 0,39mol, chứa 25% trọng lượng nước), và axit axetic (7,0l, 3,5 thể tích) đến nhiệt độ 85°C trong khí nitơ trong thời gian 7 giờ. Bổ sung dung dịch H₃PO₃ (106,0g, 1,29mol, 0,1 đương lượng) vào và axit axetic (200ml, 0,1 lần thể tích), được điều chế được trong lọ riêng biệt vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 0,5 giờ và phân tích phần phân ước xác nhận sự phân ly hoàn toàn của benzoyl peroxit (không phát hiện thấy, HPLC_{254nm}). Làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ 22°C. Nạp nước đã khử khoáng (8,0l, 4 lần thể tích) và toluen (16,0l, 8 lần thể tích) vào, khuấy hỗn hợp hai pha này (20 phút), và các lớp được tách. Bổ sung dung dịch nước NaOH 1,6N (14,0l, 7,0 lần thể tích) vào lớp hữu cơ ở tốc độ để cho phép nhiệt độ của mẻ ở dưới 25°C và đo độ

pH của pha nước thu được (≥ 11). Lọc hỗn hợp hai pha qua đường ống Teflon® 5 μ m và các lớp được tách. Rửa đường ống lọc bằng 2l toluen nữa.

Hiệu suất thử nghiệm là 2,5% FN-Toluen, 62,3% FN-Bromua và 30,0% Di-Bromua. Dung dịch toluen không chứa benzoyl peroxit, succinimit, hoặc axit α -bromoaxetic và lượng nước theo chuẩn độ KF là 1030 phần triệu (Dung dịch này có thể được giữ trong khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian > 12 giờ mà không có bất kỳ sự thay đổi nào về hiệu suất thử nghiệm).

Bổ sung vào dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng diisopropyletylamin (880,0g, 6,63mol, 0,53 đương lượng), sau đó là metanol (460ml, 11,28mol, 0,88 đương lượng) và làm nóng đến nhiệt độ 40°C. Chuẩn bị dung dịch chứa diethylphosphit (820,0g, 5,63 mol, 0,46 đương lượng) trong metanol (460ml, 11,28mol, 0,88 đương lượng) và bổ sung nó vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 40°C qua phễu cấp liệu bổ sung trong thời gian 1 giờ ở tốc độ mà nhiệt độ của mẻ nằm trong khoảng $40 \pm 5^\circ\text{C}$. Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 40°C từ khi bắt đầu bổ sung và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và giữ trong khí nitơ trong thời gian 12 giờ. Hiệu suất thử nghiệm của hỗn hợp phản ứng này là 2,5% FN-Toluen 92,0% FN-Bromua và 0,2% Di-Bromua. Sử dụng dung dịch này ở bước alkyl hóa mà không cần tinh chế thêm.

Xác định đặc điểm của các thành phần của hỗn hợp thành phẩm (thu được đối với hợp chất tinh khiết).

2-Flo-3-Nitrotoluen (FN-Toluen): ^1H NMR (400 MHz, CLOROFOM-*d*) δ phần triệu 2,37 (s, 1 H), 7,13-7,20 (m, 1 H), 7,45-7,51 (m, 1 H), 7,79-7,85 (m, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CLOROFOM-*d*) δ phần triệu 14,3 (d, $J = 5$ Hz), 123,3 (d, $J = 3$ Hz), 123,6 (d, $J = 5$ Hz), 128,2 (d, $J = 16$ Hz), 136,7 (d, $J = 5$ Hz), 137,5 (vạch rộng), 153,7 (d, $J = 261$ Hz); **1-(bromometyl)-2-Flo-3-nitrobenzen (FN-Bromua):** ^1H NMR (400 MHz, CLOROFOM-*d*) δ phần triệu 4,56 (s, 1 H), 7,28-7,34 (m, 1 H), 7,69-7,76 (m, 1 H), 7,98-8,05 (m, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CLOROFOM-*d*) δ phần triệu 23,6 (d, $J = 5$ Hz), 124,5 (d, $J = 5$ Hz), 126,1 (d, $J = 3$ Hz), 128,5 (d, $J = 14$ Hz), 136,5 (d, $J = 4$ Hz), 137,7 (vạch rộng), 153,3 (d, $J = 265$ Hz). DSC: đơn lẻ nóng chảy ở 53,59 °C. Khối lượng chính xác $[\text{C}_7\text{H}_5\text{BrFNO}_2 + \text{H}]^+$: theo tính toán = 233,9566, theo thử nghiệm = 233,9561; **1-(đibromometyl)-2-flo-3-nitrobenzen (đibromua):** ^1H NMR (400 MHz, CLOROFOM-*d*) δ phần triệu 6,97 (s, 1 H), 7,39-7,45 (m, 1 H), 8,03-8,10 (m, 1 H), 8,16-8,21 (m, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CLOROFOM-*d*) δ phần triệu 29,2 (d, $J = 7$ Hz), 124,9 (d, $J = 5$ Hz), 127,1 (d, $J = 2$ Hz), 132,1 (d, $J = 11$ Hz), 135,7 (d, $J = 2$ Hz), 137,2 (vạch rộng), 149,8 (d, $J = 266$ Hz). DSC: đơn lẻ nóng chảy ở 49,03°C.

Khối lượng chính xác $[C_7H_4Br_2FNO_2 + H]^+$: theo tính toán = 311,8671, theo thử nghiệm = 311,8666.

Piperazin Nitro-HCl:

Nạp diisopropyletylamin (1,90kg, 14,69mol, 1,14 đương lượng) vào dung dịch toluen có khuấy cơ học (9 lần thể tích) FN-Bromua (điều chế được từ bước trước đó) trong bình phản ứng loại 60l ở nhiệt độ 22°C trong khí nitơ. Bổ sung vào hỗn hợp này dung dịch chứa piperazin carboxylat metyleste (Piperazin Carboxylat) (2,03kg, 14,05mol, 1,09 đương lượng) trong toluen (1,0l, 0,5 lần thể tích) ở tốc độ cho phép nhiệt độ của mẻ dưới 30,0°C (tỏa nhiệt). Trong quá trình bổ sung vào, điều chỉnh nhiệt độ về 5°C để duy trì nhiệt độ của mẻ dưới 30°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 22°C trong thời gian 3 giờ và phân tích phần phân ước xác nhận sự hoàn thành của phản ứng alkyl hóa ($<1,0$ LCAP FN-Bromua, HPLC_{254nm}). Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NH₄Cl (20% trọng lượng, 10,0l, 5 lần thể tích; điều chế được từ 2,0kg NH₄Cl và 10,0l nước đã khử khoáng), khuấy hỗn hợp hai pha (30 phút), và các lớp được tách. Tiếp đó, rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước NaHCO₃ (9% trọng lượng, 10,0l, 5 lần thể tích; điều chế được từ 0,90kg NaHCO₃ và 10,0l nước đã khử khoáng). Lọc lớp hữu cơ qua đường ống Teflon® 5µm và chuyển trong đường ống lọc đã được rửa bằng 1,0l toluen nữa và cân dung dịch toluen kết hợp (10,0 lần thể tích), và thử nghiệm (HPLC) để định lượng bazơ tự do Piperazin Nitro. Hiệu suất thử nghiệm đối với bazơ tự do Piperazin Nitro là 89,0%, FN-Toluen 2,5% và FN-Bromua 0,2%, không phát hiện thấy FN-Bromua. Tổng lượng sản phẩm mất đi vào nước rửa là $<1,0\%$. Dung dịch trong khí quyển nitơ này ổn định trong thời gian dài hơn 12 giờ.

Nạp IPA (19,4 l, 9,7 lần thể tích) và nước đã khử khoáng (1,0l, 0,5 lần thể tích) vào dung dịch toluen có khuấy cơ học bazơ tự do Piperazin Nitro, điều chế được như mô tả trên đây, ở nhiệt độ 22°C trong bình phản ứng loại 60l trong khí nitơ. Làm nóng hỗn hợp này đến nhiệt độ 55°C và nạp 20% của 1,4 đương lượng HCl đặc (được chuẩn độ trước khi sử dụng và nạp dựa trên trị số chuẩn độ; 276,0ml, 3,21mol). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 15 phút và nạp dung dịch chứa mầm Piperazin Nitro-HCl (130,0g, 0,39mol, 0,03 đương lượng) dưới dạng huyền phù đặc trong IPA (400ml, 0,2 lần thể tích). Lắc hỗn hợp này trong thời gian 30 phút và bổ sung dung dịch HCl đặc còn lại (80% lượng nạp, 1,10l, 12,82 mol) trong thời gian 4 giờ. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 1 giờ, làm nguội đến 20°C theo cách tuyến tính trong thời gian 1,5 giờ, và lắc ở nhiệt độ này trong thời gian 12 giờ. Đo nồng độ dịch nổi trên bề mặt của Piperazin Nitro-HCl (2,8mg/g). Lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc cực quang được trang bị vải Teflon® 5µm. Chuyển nước cái sang trống sạch và thử nghiệm. Rửa bánh lọc hai lần bằng IPA (11,2l, 5,6 lần thể tích) và làm khô đến khối lượng không đổi (xác

định được dưới dạng lượng mất đi $\leq 1,0\%$ đối với 2 phép đo TGA liên tiếp trong thời gian 2 giờ) trên thiết bị lọc với chân không và quét qua khí nitơ (14 giờ). Lượng mất Piperazin Nitro-HCl kết hợp trong nước cái và dung dịch rửa là 2,5%. Tách được 3,59kg Piperazin Nitro-HCl với hiệu suất 87,6% đã hiệu chỉnh với $>99,5\%$ trọng lượng và độ tinh khiết LCAP là 99,0%.

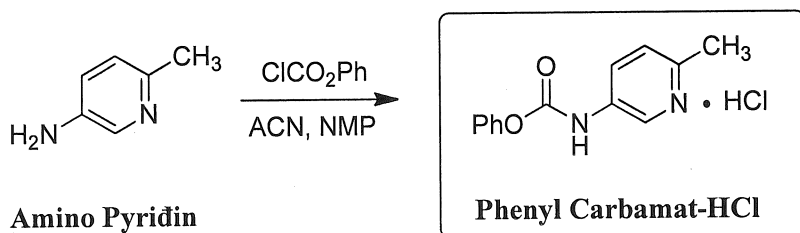
Metyl 4-(2-flo-3-nitrobenzyl)piperazin-1-carboxylat hydroclorua (Piperazin Nitro-HCl): ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ phần triệu 3,25 (br. s, 3 H), 3,52-3,66 (m, 8 H), 4,47 (s, 2 H), 7,44-7,63 (t, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,98-8,15 (m, 1 H), 8,17-8,34 (m, 1 H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-*d*) δ phần triệu 50,3, 51,4, 52,8, 119,6 (d, $J = 14$ Hz), 125,1 (d, $J = 5$ Hz), 127,9, 137,4 (d, $J = 8$ Hz), 139,8 (d, $J = 3$ Hz), 152,2, 154,7, 155,7. DSC: bắt đầu nóng chảy ở nhiệt độ 248,4°C. Khối lượng chính xác $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$: theo tính toán = 298,1203, theo thử nghiệm = 298,1198.

Bazơ tự do piperazin nitro:

Trong bình phản ứng loại dung tích 60l được lắp với bình ngưng hồi lưu/đưa trở lại, hỗn hợp gồm Piperazin Nitro-HCl (2,0kg, 5,99mol, 1,0 đương lượng) và isopropyl axetat (6,0l, 3,0 lần thể tích) được lắc cơ học ở nhiệt độ môi trường trong khí nitơ. Bổ sung dung dịch chứa natri bicacbonat (629g, 7,49mol, 1,25 đương lượng) và nước (7,5l, 3,75 lần thể tích), đã được chuẩn bị trong lọ riêng biệt. Khuấy hỗn hợp hai pha này (15 phút), và các lớp được tách. Chuyển lớp hữu cơ bên trên (chứa sản phẩm) sang lọ riêng biệt trong khi bình phản ứng được súc rửa bằng nước và isopropanol. Sau đó, chuyển lớp hữu cơ qua ống Teflon® 5 μm nối tiếp trở lại bình phản ứng loại 60l sạch. Rửa đường ống lọc bằng 4,0l (2,0 lần thể tích) isopropanol vào bình phản ứng loại 60l. Bổ sung 12,0l (6,0 lần thể tích) isopropanol nữa vào bình phản ứng loại 60l và làm nóng đến nhiệt độ 40°C. Dưới áp suất giảm (6665 Pa (50 torr)), cô mẻ này đến khoảng 6l (3,0 lần thể tích). Làm nguội dung dịch này từ 27°C xuống 20°C theo cách tuyến tính trong thời gian 10 phút. Bổ sung nước (4,0l, 2,0 lần thể tích) ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 30 phút, sau đó là dung dịch chứa mầm bazơ tự do Piperazin Nitro (18g, 0,06mol, 0,01 đương lượng). Hóa già hỗn hợp này trong thời gian 5 phút và bổ sung lượng nước còn lại (24,0l, 12,0 lần thể tích) vào trong thời gian 90 phút. Sau khi giữ qua đêm ở nhiệt độ 20°C, đo nồng độ dịch nổi trên bề mặt của bazơ tự do Piperazin Nitro ($< 10\text{mg/ml}$). Lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc cực quang được trang bị vải Teflon® 12 μm . Rửa bánh lọc bằng hỗn hợp gồm nước (3,3l, 1,65 lần thể tích) và isopropanol (700ml, 0,35 lần thể tích) và làm khô đến lượng không đổi (xác định được dưới dạng lượng mất đi $\leq 1,0\%$ đối với 2 phép đo TGA liên tiếp trong thời gian 2 giờ) trên thiết bị lọc với chân không và quét qua khí nitơ (48 giờ). Lượng mất bazơ tự do piperazin nitro kết hợp trong nước cái và dung dịch rửa

là khoảng 7,5%. Tách được 1,67kg bazơ tự do Piperazin Nitro với hiệu suất 92,5% đã được hiệu chỉnh với 100,0% trọng lượng và độ tinh khiết LCAP là 99,4%.

Tổng hợp API SM Phenyl Carbamat-HCl



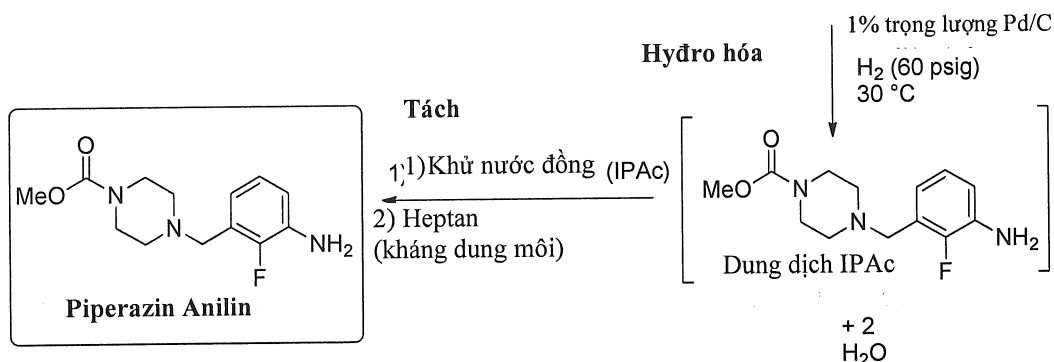
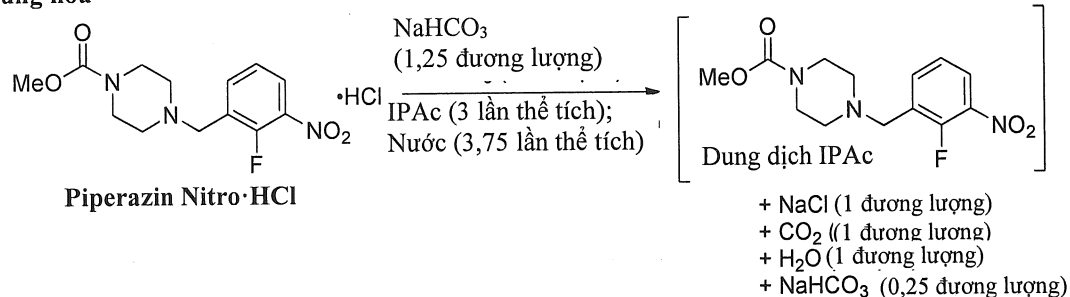
Nạp 2,5kg Amino Pyridin (1,0 đương lượng, 23,1mol), sau đó là 25l (19,6kg, 10 lần thể tích) axetonitril vào bình phản ứng có vỏ, có gờ thủy tinh loại dung tích 60l được đặt ở nhiệt độ 20°C trong khí nitơ và được thông khí qua tháp rửa khí (chứa dung dịch NaOH 5N). Sau khi bắt đầu lắc và hòa tan (thu nhiệt) Amino Pyridin, nạp 12,5l *N*-metyl-2-pyrrolidinon (12,8kg, 5 lần thể tích) vào lọ. Nạp 1,8l (0,6 đương lượng, 13,9mol) phenyl clorofomat vào phễu cấp liệu bổ sung mà sau đó được bổ sung trong thời gian 68 phút vào dung dịch Amino Pyridin, giữ nhiệt độ bên trong $\leq 30^\circ\text{C}$. Lắc bình phản ứng trong thời gian > 30 phút ở nhiệt độ bên trong là $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Sau đó, nạp vào lọ 61 $\pm$ 1g dung dịch chứa mầm dưới dạng huyền phù đặc trong 200ml axetonitril và hóa già trong thời gian ≥ 30 phút. Nạp vào phễu cấp liệu bổ sung 1,25l (0,45 đương lượng, 9,7mol) phenyl clorofomat mà sau đó được bổ sung trong thời gian 53 phút vào huyền phù phản ứng trong khi vẫn giữ nhiệt độ $\leq 30^\circ\text{C}$. Các chất chứa trong bình phản ứng được hóa già trong thời gian ≥ 30 giờ ở nhiệt độ $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Sau khi thử nghiệm dịch nổi trên bề mặt ($\leq 15\text{mg/g}$ đối với cả sản phẩm và nguyên liệu ban đầu), chất rắn được lọc bằng cách sử dụng thiết bị lọc cực quang được trang bị vải Teflon 12 μm . Nước cái được chuyển tiếp sang bình phản ứng có vỏ, có gờ thủy tinh loại dung tích 60l thứ hai. Súc rửa bình phản ứng này và bánh bằng 1 x 10l NMP/ACN 5:10 và 1 x 10l ACN. Cũng chuyển tiếp dung dịch rửa sang bình phản ứng thứ hai. Làm khô bánh trong chân không bằng khí nitơ trong thời gian ≥ 24 giờ để thu được 5,65kg (hiệu suất 90,2%) sản phẩm, Phenyl Carbamat-HCl dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ trong với lượng 98,8% trọng lượng với độ tinh khiết LCAP là 99,2%.

Phenyl (6-metylpyridin-3-yl)carbamat hydroclorua (Phenyl Carbamat-HCl) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ phần triệu 11,24 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 7,85 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 7,48 - 7,44 (m, 2 H), 7,32 - 7,26 (m, 3 H), 2,69 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ phần triệu 151,66, 150,01, 147,51, 136,14, 133,79, 129,99, 129,49, 127,75, 125,87, 121,70, 18,55: HR-MS: theo tính toán đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: 228,0899, $\text{M} + \text{H}^+ = 229,0972$; theo thử nghiệm: 229,0961

Các bước GMP

Metyl 4-(3-amino-2-flobenzyl)piperazin-1-carboxylat (**Piperazin Anilin**)

Trung hòa



Bổ sung metyl 4-(2-flo-3-nitrobenzyl)piperazin-1-carboxylat hydroclorua (2,00kg, 1,00 đương lượng) và isopropyl axetat (6,00l, 3,00 lần thể tích đối với nguyên liệu ban đầu) vào bình phản ứng có gờ thủy tinh có vỏ loại dung tích 100l. Lắc huyền phù đặc thu được trong khi quét khí nitơ. Bổ sung từng giọt dung dịch nước natri bicacbonat 7,7% trọng lượng (629g, 1,25 đương lượng natri bicacbonat hòa tan trong 7,50l nước) vào trong thời gian 45 ± 30 phút vào hỗn hợp này, duy trì nhiệt độ bên trong ở $20 \pm 5^\circ\text{C}$ bằng cách kiểm soát vỏ (LƯU Ý: quá trình bổ sung là thu nhiệt, và có thể tỏa ra đến 1 đương lượng khí cacbon đioxit). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian ≥ 15 phút, để tạo ra hỗn hợp hai pha trong. Ngừng lắc và để cho các lớp lắng xuống.

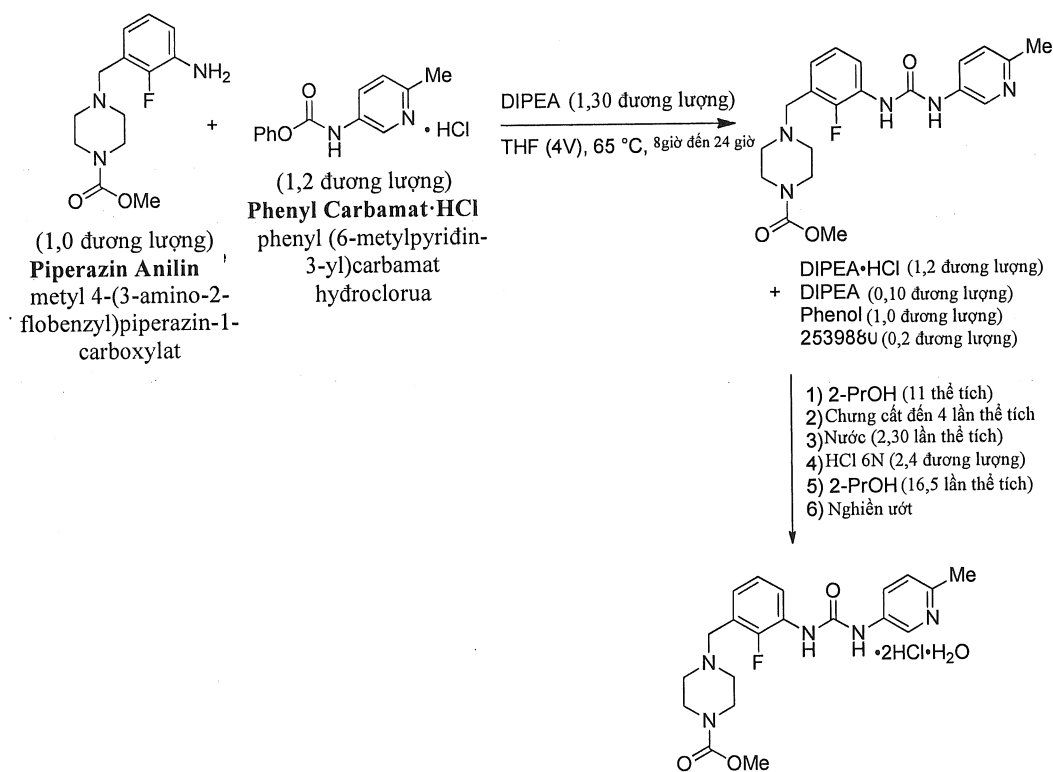
Tháo cạn lớp đáy (chứa nước) và phân tích bằng giấy đo độ pH để đảm bảo rằng lớp này có độ pH > 6 . Phân tích HPLC định lượng lớp trên (hữu cơ) phát hiện hiệu suất thử nghiệm nằm trong khoảng 97% đến 100% tính theo lượng bazơ tự do metyl 4-(2-flo-3-nitrobenzyl)piperazin-1-carboxylat (1,73kg đến 1,78kg). Chuyển lớp trên (hữu cơ) qua thiết bị lọc nối tiếp vào thiết bị tạo hydro Hastelloy® loại 20l, và súc rửa bình phản ứng loại 100l và các đường ống bằng phần phân ước bổ sung chứa isopropyl axetat (2,00l, 1,00 lần thể tích). Súc thiết bị tạo hydro bằng khí nitơ và được thông khí đến áp suất khí quyển. Bổ sung huyền phù đặc chứa 5,0% trọng lượng paladi trên cacbon (20,0g, Strem/BASF Escat™ 1421, khoảng 50% nước) trong isopropyl axetat (400ml) vào hỗn hợp phản ứng này, sau đó là 400ml dung

dịch súc rửa. Pha loãng hỗn hợp phản ứng thu được bằng phần phân ước bổ sung chứa isopropyl axetat (1,2l; tổng lượng isopropyl axetat là 10,0l, 5,00 lần thể tích). Sục thiết bị tạo hydro ba lần bằng khí nitơ (ở áp suất là $413,7 \pm 68,9\text{kPa}$ ($60 \pm 10\text{psig}$), tiếp đó được thông khí đến áp suất khí quyển), sau đó tăng áp suất đến $413,7 \pm 34,5\text{kPa}$ ($60 \pm 5\text{psig}$) bằng hydro. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở tốc độ < 100 vòng/phút ở nhiệt độ $30 \pm 5^\circ\text{C}$ trong khi duy trì áp suất ở $413,7 \pm 34,5\text{kPa}$ ($60 \pm 5\text{psig}$) hydro, trong thời gian > 2 giờ đến khi phản ứng được cho rằng hoàn thành. Nhiệt độ và áp suất này tương ứng với trị số kLa đo được là khoảng 0,40 trong thiết bị tạo hydro loại dung tích 20l. Xác định sự kết thúc phản ứng bằng cách giảm đột ngột lượng hydro tiêu thụ kèm theo giảm sự tỏa nhiệt của hỗn hợp phản ứng. Để kiểm soát tạp chất dime tiềm năng, phản ứng được tiếp tục trong thời gian ít nhất là 30 phút sau sự thay đổi này của profin phản ứng, và tiến hành phân tích HPLC để xác nhận rằng đã đạt được $> 99,5\%$ mức độ chuyển hóa hydroxyl-amin thành anilin.

Khi kết thúc phản ứng, sục thiết bị tạo hydro bằng khí nitơ hai lần (ở áp suất là $413,7 \pm 68,9\text{kPa}$ ($60 \pm 10\text{psig}$), sau đó được thông khí đến áp suất khí quyển). Lọc hỗn hợp phản ứng thô qua thiết bị lọc có cỡ lỗ $5\mu\text{m}$ sau đó là thiết bị lọc có cỡ lỗ $0,45\mu\text{m}$ nối tiếp, vào bình phản ứng có gờ thủy tinh loại dung tích 40l. Rửa thiết bị tạo hydro và các đường ống bằng phần phân ước bổ sung chứa isopropyl axetat (2,00l). Phân tích HPLC định lượng hỗn hợp phản ứng thô phát hiện hiệu suất thử nghiệm là 95% đến 100% (1,52kg đến 1,60kg sản phẩm anilin). Chung cất hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm (thường là 250mbar đến 300 mbar) ở nhiệt độ của mẻ là $50 \pm 5^\circ\text{C}$ đến khi tổng thể tích phản ứng là khoảng 8,00l (4,00 lần thể tích). Mẻ này được chung cất thể tích không đổi ở nhiệt độ là $50 \pm 5^\circ\text{C}$, 250mbar đến 300mbar, bằng cách bổ sung heptan vào để kiểm soát tổng thể tích của mẻ này. Sau khi bổ sung khoảng 8,00l (4,00 lần thể tích) heptan, phân tích GC chỉ ra rằng được phẩm dung môi là khoảng 50% isopropyl axetat, 50% heptan. Loại bỏ chân không, và duy trì nhiệt độ bên trong của mẻ ở $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Bổ sung huyền phù đặc chứa mầm (20,0 gam sản phẩm metyl 4-(3-amino-2-flobenzyl)piperazin-1-carboxylat, trong hỗn hợp dung môi của 80ml heptan và 20ml isopropyl axetat) vào hỗn hợp phản ứng này. Huyền phù đặc thu được được khuấy ở nhiệt độ $50 \pm 5^\circ\text{C}$ trong thời gian 2 ± 1 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ $20 \pm 5^\circ\text{C}$ trong thời gian $2,5 \pm 1,0$ giờ. Bổ sung từng giọt heptan bổ sung (24,0l, 12,0 lần thể tích) trong thời gian 2 giờ vào, và mẻ này được khuấy ở nhiệt độ $20 \pm 5^\circ\text{C}$ trong thời gian ≥ 1 giờ (thường là qua đêm). Phân tích HPLC định lượng của dịch nổi trên bề mặt đã được lọc này phát hiện sản phẩm trong dung dịch $< 5\text{mg/ml}$, và tính thể của sản phẩm là thanh lưỡng chiết nằm trong khoảng từ $50\mu\text{m}$ đến $400\mu\text{m}$. Lọc huyền phù đặc phản ứng ở nhiệt độ 20°C trên vải lọc, và rửa bằng cách dịch chuyển bánh này bằng heptan (6,00l, 2,00 lần thể tích). Làm khô bánh này trên thiết bị lọc khi quét nitơ ở nhiệt độ môi trường trong thời gian > 4 giờ, đến khi xác nhận sự khô

mẫu bằng phân tích LOD (chỉ ra lượng mất <1,0%). Tách sản phẩm methyl 4-(3-amino-2-flobenzyl)piperazin-1-carboxylat (1,56 kg) dưới dạng bột màu vàng nhạt với hiệu suất 86% tính theo 99,8% trọng lượng bằng HPLC với LCAP₂₁₀ 100,0. [Phân tích dịch lọc và dịch rửa kết hợp phát hiện ra lượng mất sản phẩm là 108 gam (7,0%) vào nước cái. Sản phẩm còn lại bao gồm sản phẩm được giữ trong bình phản ứng (nhiễm bẩn).] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 6,81 (dd, J = 7,53, 7,82 Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,33 (m, 4H). ¹⁹F NMR (d₆-DMSO, 376 MHz) δ: -140,2. ¹³C NMR (d₆-DMSO, 125 MHz) δ: 155,0, 150,5, 148,2, 136,2 (m), 123,7 (m), 117,6, 115,1, 73,7, 54,9 (m), 52,1 (m), 43,4. mp = 89,2°C.

Quy trình điều chế Omecamtiv Mecarbil Dihydroclorua Hydrat



Nạp methyl 4-(3-amino-2-flobenzyl)piperazin-1-carboxylat (1,202g, 4,50mol), phenyl (6-metylpyridin-3-yl)carbamate hydroclorua (1,444g, 5,40mol), và tetrahydrofuran (4,81l) vào bình phản ứng có gờ thủy tinh loại dung tích 15l. Lắc huyền phù đặc thu được khi quét khí nitơ và sau đó nạp *N,N*-diisopropyletylamin (1,019l, 5,85mol) vào huyền phù đặc tạo ra dung dịch màu nâu. Tăng nhiệt độ của dung dịch này lên 65°C và lắc trong thời gian 22 giờ, đến khi piperazin anilin còn lại <1% AUC theo phân tích HPLC.

Giảm nhiệt độ mẻ này đến 50°C và chưng cất dưới áp suất giảm trong khi duy trì nhiệt độ bên trong của bình phản ứng thấp hơn 50°C bằng cách điều chỉnh áp suất chân không. Bổ sung 2-propanol vào với chân không dư ở tốc độ để duy trì thể tích không đổi trong bình phản ứng loại dung tích 15l. Tổng cộng cần 10,5kg 2-propanol để đạt được lượng

THF <5% bởi GC. Sau đó, nạp nước (2,77kg) vào bình phản ứng này, tiếp đó bổ sung dung dịch HCl 6N (1,98kg) vào ở tốc độ để duy trì nhiệt độ bên trong dưới 60°C. Tăng nhiệt độ của bình phản ứng đến áp suất của môi trường xung quanh khi quét khí nitơ. Sau đó, tăng nhiệt độ của dung dịch này đến nhiệt độ 60°C, và chuyển sang bình phản ứng có gờ thủy tinh loại dung tích 60l qua thiết bị lọc nối tiếp. Sau đó, súc rửa bình phản ứng loại dung tích 15l bằng nước/2-propanol theo tỷ lệ 1:1 (1,2l) mà được chuyển qua thiết bị lọc nối tiếp sang bình phản ứng loại dung tích 60l.

Điều chỉnh nhiệt độ của bình phản ứng loại dung tích 60l đến 45°C và bổ sung huyền phù đặc chứa mầm (114g, 0,23mol) trong 2-propanol (0,35l) vào bình phản ứng tạo ra huyền phù đặc. Hóa già mẻ này ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 1 giờ, sau đó bổ sung 2-propanol (3,97kg) qua thiết bị lọc nối tiếp trong thời gian 2 giờ. Tăng nhiệt độ của mẻ này đến nhiệt độ 55°C trong thời gian 1 giờ và giữ trong thời gian 0,25 giờ, sau đó giảm nhiệt độ trở lại nhiệt độ 45°C trong thời gian 1 giờ và giữ qua đêm ở nhiệt độ 45°C. Sau đó, bổ sung 2-propanol (11,71kg) qua thiết bị lọc nối tiếp vào mẻ này trong thời gian 3 giờ. Hóa già mẻ này trong thời gian 1 giờ và sau đó giảm nhiệt độ xuống nhiệt độ 20°C trong thời gian 2 giờ và giữ ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 0,5 giờ. Sau đó, tái tuần hoàn mẻ này qua máy nghiền ướt đã được thêm 1-môi trường và 2-rôto-stato tinh chỉnh hoạt động ở 56Hz trong thời gian 2,15 giờ, đến khi không còn quan sát thấy sự giảm cỡ hạt bằng kính hiển vi nữa.

Sau đó, lọc mẻ này qua thiết bị lọc Hastelloy® 20" trang bị vải lọc có cỡ lỗ 12µm trong chân không 66,7kPa (500 torr). Nạp dung dịch rửa chứa 2-propanol:nước theo tỷ lệ 95:5 (1,82l) qua thiết bị lọc nối tiếp vào bình phản ứng loại 60l, sau đó vào thiết bị lọc. Nạp dung dịch rửa thứ hai chứa 2-propanol (2,85l) qua thiết bị lọc nối tiếp vào bình phản ứng loại dung tích 60l, sau đó vào thiết bị lọc. Sau đó, làm khô mẻ này dưới áp suất khí nitơ được làm ẩm ở áp suất 5psi (35Kpa) đến khi còn lại <5.000 phần triệu 2-propanol, và 2,5% đến 5% nước. Xả chất rắn cuối cùng ra khỏi thiết bị lọc để thu được 2,09kg metyl 4-(2-flo-3-(3-(6-metylpyridin-3-yl)ureit)benzyl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng nhờ với hiệu suất 89% tính theo 99,88% trọng lượng bởi HPLC, 100,0% AUC. Tổng lượng mất vào nước cái là 0,10kg (4,7%).

DSC: $T_{\text{bắt đầu}} = 61,7^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{lớn nhất}} = 95,0^{\circ}\text{C}$; TGA = 2,2%, bắt đầu thoái hóa = 222°C ; ^1H HMR (D_2O , 500 MHz) δ 8,87 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35–7,29 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,24 (br s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,31 (br s, 6H), 2,68 (s, 3H); ^{13}C HMR (D_2O , 150 MHz) δ 156,8, 154,2, 153,9 ($J = 249$ Hz), 147,8, 136,3, 136,1, 130,1, 129,4, 128,0, 127,2, 125,5 ($J = 11,8$ Hz), 125,1 ($J = 4,2$ Hz), 116,1 ($J = 13,5$ Hz), 53,54, 53,52, 53,49, 50,9, 40,5, 18,2.

Ví dụ so sánh 1: Dược phẩm giải phóng tức thì**Bảng 1**

Nguyên liệu	% trọng lượng theo lý thuyết	mg/đơn vị theo lý thuyết
Nội hạt		
omecamtiv mecarbil đihydroclorua hydrat	12,28	30,70
Axit fumaric	12,28	30,70
Xenluloza vi tinh thể, Avicel® PH 101	38,00	95,00
Lactosa monohydrat, Impalpable 313	29,94	74,85
Hydroxypropyl xenluloza, Klucel EXF	2,00	5,00
Croscarmeloza natri, Ac-Di-Sol	2,50	6,25
Ngoại hạt		
Croscarmeloza natri, Ac-Di-Sol	2,50	6,25
Magie stearat	0,50	1,25
Tổng cộng	100,00%	250,00

Dược phẩm giải phóng tức thì chứa các thành phần nêu trên được bào chế theo quy trình được thể hiện trên Hình 1.

Ví dụ 1: Dược phẩm giải phóng thay đổi nguyên mẫu

Dược phẩm dạng viên nén chứa chất nền giải phóng thay đổi nguyên mẫu omeclamtiv mecarbil (“MR”) chứa bazơ tự do omeclamtiv mecarbil anhydrat (hoạt tính), Methocel™ K100 M CR (chất giải phóng có kiểm soát), axit xitric monohydrat (chất điều chỉnh độ pH), xenluloza vi tinh thể và lactosa monohydrat (chất độn), Methocel™ E5 LV (chất kết dính), và magie stearat (chất làm trơn). Bảng 1 thể hiện thành phần của dược phẩm nguyên mẫu. Viên nén chứa chất nền MR nguyên mẫu được sản xuất bằng quy trình tạo hạt ướt chuyển dịch cao thông thường. Quy trình này bao gồm bước rây omeclamtiv mecarbil anhydrat, lactosa monohydrat FFL 316, xenluloza vi tinh thể, Avicel® PH 101, Methocel™ K100 M CR, và

axit xitric monohydrat qua rây tiêu chuẩn Hoa Kỳ cỡ #20 sau đó nạp nguyên liệu đã được rây vào thiết bị tạo hạt dịch chuyển cao có kích thước thích hợp, trong đó nguyên liệu được trộn khô trong thời gian cụ thể ở tốc độ định trước của bộ cánh khuấy và bộ đổi điện (kích thước thiết bị tạo hạt, thời gian trộn khô, tốc độ của bộ cánh khuấy và bộ đổi điện là các thông số phụ thuộc quy mô). Quy trình tạo hạt ướt bắt đầu bằng bước bổ sung dung dịch E5 Methocel™ 3% trọng lượng được chuẩn trước bằng cách sử dụng kim phun đã được chọn trước ở áp suất phun và tốc độ phun định trước. Tốc độ định trước của bộ cánh khuấy và bộ đổi điện được áp dụng trong quy trình tạo hạt ướt (kích thước kim, tốc độ phun, áp suất phun, bộ cánh khuấy, và tốc độ của bộ đổi điện là các thông số phụ thuộc quy mô). Sau khi làm ướt hạt, khối ướt được làm khô bằng cách sử dụng quy trình làm khô tầng lỏng với đích LOD (lượng mất khi làm khô) <2,4% (thiết bị tạo hạt tầng lỏng phụ thuộc quy mô). Sau đó, nghiền hạt đã được làm khô bằng cách sử dụng Fitzmill® áp dụng tốc độ định trước và kích thước của rây (kiểu Fitzmill®, tốc độ và kích thước của rây là các thông số phụ thuộc quy mô). Sau khi nghiền, làm trơn hạt khô đã được nghiền bằng cách sử dụng magie stearat đã được rây trước (rây cỡ #30) trong máy trộn quay ở tốc độ, thời gian, và thể tích làm đầy định trước (kiểu máy trộn quay, tốc độ trộn, thời gian, và thể tích làm đầy là các thông số phụ thuộc quy mô). Sau khi làm trơn, nén hỗn hợp trộn cuối cùng thành viên nén chứa chất nền MR bằng cách sử dụng máy ép viên nén quay ở độ cứng đích của viên nén nằm trong khoảng từ 10kp đến 14kp.

Nghiên cứu một ví dụ về phương án theo một quy trình sản xuất của viên nén chứa chất nền MR nguyên mẫu chứa 25mg omecamtiv mecarbil anhydrat theo một phương án. Kích thước mẻ đích là 60kg. Nguyên liệu thô được tính cho mẻ này là 4,30kg omecamtiv mecarbil anhydrat (lượng dư khoảng 14,7% để bù lượng mất đi do khử loại bỏ cục vón), 10,1kg xenluloza vi tinh thể, Avicel® PH101, 8,12kg lactoza monohydrat FFL316, 7,50kg axit xitric monohydrat, 30,0kg Methocel™ K100 M CR, 0,6kg Methocel™ E5 LV (dung dịch chứa chất kết dính với lượng dư đã được chuẩn bị, nhưng bổ sung lượng chính xác trong quy trình tạo hạt ướt. Dung dịch chứa chất kết dính được thải ra dưới dạng chất thải), 19,4kg nước tinh khiết, và 0,30kg magie stearat.

Chuẩn bị dung dịch chứa chất kết dính: nạp 19,4kg nước tinh khiết vào thùng trộn xách tay 71,9l (19-gallon) và sau đó bổ sung từ từ và ổn định 0,6kg Methocel™ E5 LV.

Nạp nguyên liệu thô vào thiết bị tạo hạt dịch chuyển cao Diosna P-300: Nạp bằng tay phần lớn lactoza monohydrat và xenluloza vi tinh thể đã được rây vào thùng của thiết bị tạo hạt. Nạp bằng tay axit xitric monohydrat vào thùng này. Nạp bằng tay omecamtiv mecarbil anhydrat đã được nghiền vào thùng này. Nạp bằng tay Methocel™ K100 M CR đã được sàng vào thùng này.

Chuyển dung dịch chứa chất kết dính: Chuyển dung dịch chứa chất kết dính vào bể chứa dung dịch.

Tạo hạt ướt: Chuyển 6,60kg dung dịch chứa chất kết dính vào thùng thiết bị tạo hạt.

Làm khô tầng lỏng: Làm khô hạt.

Nghiền khô: Nạp bằng tay hạt đã được làm khô và bắt đầu nghiền.

Làm trơn: Nạp khoảng một nửa hạt đã được nghiền vào máy trộn hình chữ V và sau đó bổ sung magie stearat vào, bổ sung nửa còn lại của hạt đã được nghiền vào.

Ép: Nạp bằng tay hỗn hợp trộn cuối cùng vào phễu nạp liệu của máy nén viên nén quay được trang bị dụng cụ san phẳng, lõm hình cốc tiêu chuẩn, tròn kích thước 7/16" (11mm). Khối lượng viên nén đích là 400mg với khoảng dao động từ 370mg đến 430mg. Độ cứng đích là 12kp với khoảng dao động từ 10kp đến 14kp.

Thành phần của dược phẩm dạng viên nén chứa chất nền MR nguyên mẫu

Thành phần	12,5mg % trọng lượng	25,0mg % trọng lượng
omecamtiv mecarbil anhydrat	3,125	6,25
MCC, Avicel® PH101	16,88	16,88
Lactosa monohydrat FFL 316	18,25	13,55
Axit xitric Monohydrat	6,25	12,50
Methocel™ K100 M CR	50,00	50,00
Methocel™ E5IV	5,00	0,33
Magie stearat	0,50	0,50

Viên nén chứa chất nền giải phóng thay đổi: Phương pháp chung

Quy trình sản xuất viên nén chứa chất nền giải phóng thay đổi ("MR") thông qua quy trình tạo hạt khô được bộc lộ trong bản mô tả này. Rây omeclamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat, xenluloza vi tinh thể, lactosa monohydrat, Methocel™ K100 M CR/Methocel™ K100 LV CR, và axit fumaric và sau đó nạp vào máy trộn quay và trộn ở trong đó trong thời gian cụ

thể ở tốc độ định trước (kích thước của máy trộn, tốc độ trộn, và thời gian trộn là các thông số phụ thuộc quy mô). Làm trơn nguyên liệu đã được trộn trong cùng máy trộn đó bằng cách sử dụng magie stearat đã được rây trước. Sau đó, hỗn hợp đã được trộn và làm trơn được lên chặt và được nghiền bằng con lăn. Làm trơn hạt thu được trong máy trộn quay bằng cách sử dụng magie stearat đã được rây trước. Hạt đã được làm trơn được nén thành viên nén chứa chất nền giải phóng thay đổi bằng cách sử dụng máy ép viên nén quay với độ cứng đích của viên nén là 10kp.

Ví dụ 2: Viên nén chứa chất nền MR giải phóng chậm chứa 25mg omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat (MTX-F1).

Kích thước mẻ đích là 5kg nguyên liệu thô đã được tính cho mẻ này là 306,50g omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat, 1840,50g xenluloza vi tinh thể, Avicel® PH102, 920,0g lactoza monohydrat, FFL316, 383,0g axit fumaric, 1500,0g Methocel™ K100 M CR, 35g magie stearat nội hạt (dư 10g so với lượng theo lý thuyết của mẻ để bù lượng mất đi do quy trình rây), và 35g magie stearat ngoại hạt (dư 10g so với lượng theo lý thuyết của mẻ để bù lượng mất đi do quy trình rây).

Rây bột: Bước 1. Rây 1840,5g xenluloza vi tinh thể, Avicel® PH102, 306,50g omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat, 383,11g axit fumaric, 920,0g lactoza monohydrat, FFL316, và 1500,0g Methocel™ K100 M CR qua rây tiêu chuẩn Hoa Kỳ cỡ 20 vào túi PE hai lớp.

Trộn bột: Bước 2. Nạp hỗn hợp đã được trộn và rây thu được từ bước 1 vào máy trộn Bohle 20l và trộn trong thời gian 30 phút ở tốc độ 20 vòng/phút.

Làm trơn bột: Bước 3. Rây toàn bộ lượng magie stearat nội hạt qua rây tiêu chuẩn Hoa Kỳ cỡ 60 và cân lượng cần thiết magie stearat đã được rây, 25,0g, vào vật chứa thích hợp. Bước 4. Trộn sơ bộ bằng tay lượng cần thiết magie stearat đã được rây với khoảng 1 x đến 3 x hỗn hợp bột trộn thu được từ bước 2 trong cùng vật chứa này trong thời gian khoảng 60 giây. Bước 5. Nạp hỗn hợp đã được trộn sơ bộ thu được từ bước 4 trở lại hỗn hợp bột trộn ở bước 2. Bước 6. Trộn hỗn hợp bột trộn thu được từ bước 2 trong thời gian 4 phút ở tốc độ trộn 20 vòng/phút. Bước 7. Xả hỗn hợp bột trộn đã được làm trơn vào vật chứa thích hợp.

Làm khô hạt: Bước 8. Nạp hỗn hợp bột trộn đã được làm trơn thu được từ bước 7 vào phễu nạp liệu của máy lên bằng trục Gerteis và bắt đầu sản xuất hạt khô bằng cách sử dụng các thông số sản xuất sau. Bề mặt của trục: Knurl; Tốc độ máy khuấy: 15 vòng/phút; Lực của trục: 7,0kn/cm; Tốc độ của trục: 2 vòng/phút; Khe hở giữa các trục: 2,5mm; Kiểm soát khe hở: ON; Kích thước của rây: 1mm; Độ thoáng giữa thiết bị tạo hạt và rây: 2,0mm;

Tốc độ của thiết bị tạo hạt: 80 vòng/phút; và góc quay của thiết bị tạo hạt: 200/230 độ. Bước 9. Xả hạt vào vật chứa thích hợp và cân khối lượng tịnh, là 4844g.

Làm trơn hạt: Bước 10. Tính lượng cần thiết của magie stearat cần cho hỗn hợp trộn tạo hạt, là 24,34g. Bước 11. Rây tổng lượng magie stearat ngoại hạt qua rây tiêu chuẩn Hoa Kỳ cỡ 60 và cân lượng cần thiết magie stearat đã được rây ở Bước 10. Bước 12. Nạp hạt thu được từ bước 9 vào máy trộn Bohle loại 20 lít. Bước 13. Trộn sơ bộ bằng tay magie stearat đã được rây ngoại hạt thu được từ bước 11 với từ 1x đến 3 x hạt thu được từ Bước 12 trong vật chứa thích hợp trong thời gian khoảng 60 giây. Bước 14. Nạp hỗn hợp đã được trộn sơ bộ thu được từ bước 13 trở lại máy trộn ở Bước 12. Bước 15. Trộn hỗn hợp trộn tạo hạt thu được từ Bước 12 trong thời gian 5 phút ở tốc độ trộn 20 vòng/phút. Bước 16. Xả hỗn hợp trộn tạo hạt thu được từ Bước 15 vào vật chứa thích hợp.

Ép viên nén: Bước 17. Hỗn hợp trộn tạo hạt cuối cùng thu được từ bước 16 được nạp bằng tay vào phễu nạp liệu của máy nén viên nén quay Korsch XL100 được trang bị dụng cụ san phẳng, lõm, hình cốc tiêu chuẩn, tròn kích thước 7/16" (11mm). Bước 18. Bắt đầu ép ở tốc độ 25 vòng/phút đến mức ở khối lượng và độ cứng đích của viên nén. Khối lượng của viên nén đích là 500mg với khoảng dao động là 475mg đến 525mg. Độ cứng đích là 10kp với khoảng dao động nằm trong khoảng từ 6kp đến 14kp. Tổng số lượng viên nén sản xuất được là 9.115.

Bảng 2. Thành phần của viên nén chứa chất nền MR giải phóng chậm chứa 25mg omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat MTX-F1 theo sáng chế

Nguyên liệu	25mg Giải phóng chậm	
	Trọng lượng theo lý thuyết (%)	mg/đơn vị theo lý thuyết
Nội hạt		
omecamtiv mecarbil Di-HCl hydrat	6,13	30,65
Methocel™ K100 M Prem CR	30,00	150,00
Xenluloza vi tinh thể, PH 102	36,81	184,05
Lactoza monohydrat, FF 316	18,40	92,00

Axit fumaric	7,66	38,30
Magie stearat	0,50	2,50
Tổng trọng lượng của các thành phần	99,50	497,50
Ngoại hạt		
Magie stearat	0,50	2,50
Tổng trọng lượng của mẻ	100,00	500,00

Viên nén giải phóng thay đổi chứa chất nền chứa các thành phần nêu trên được bào chế theo quy trình được thể hiện trên Hình 2. LƯU Ý: Theo một số phương án, lượng nằm trong khoảng giới hạn từ 15% đến 80% đối với Methocel™ K100 M CR, nằm trong khoảng từ 0% đến 70% đối với xenluloza vi tinh thể, Avicel® PH102, nằm trong khoảng từ 0% đến 70% đối với lactoza monohydrat, FFL316, nằm trong khoảng từ 3,83% đến 50% đối với axit fumaric, nằm trong khoảng từ 0% đến 2% đối với magie stearat nội hạt, và nằm trong khoảng từ 0% đến 2% đối với magie stearat ngoại hạt.

Ví dụ 3

Bảng 3. Thành phần của viên nén chứa chất nền MR giải phóng nhanh chứa 25mg omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat MTX-F2 theo sáng chế

Nguyên liệu	25mg	
	Giải phóng nhanh	
	Trọng lượng theo lý thuyết (%)	mg/đơn vị theo lý thuyết
Nội hạt		
omecamtiv mecarbil Di-HCl hydrat	6,13	30,65
Methocel™ K100 M Prem CR	5,00	25,00
Methocel™ K100 LV Prem CR	20,00	100,00
Xenluloza vi tinh thể, PH 102	40,14	200,70

Lactosa monohydrat, FF 316	20,07	100,35
Axit fumaric	7,66	38,30
Magie stearat	0,50	2,50
Tổng trọng lượng của các thành phần	99,50	497,50
Ngoại hạt		
Magie stearat	0,50	2,50
Tổng trọng lượng của mẻ	100,00	500,00

Viên nén giải phóng thay đổi chứa chất nền chứa các thành phần nêu trên được bào chế theo quy trình được thể hiện trên Hình 3. LƯU Ý: Theo một số phương án, lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 15% đối với Methocel™ K100 M CR, nằm trong khoảng từ 15% đến 50% đối với Methocel™ K100 LV, nằm trong khoảng từ 0% đến 75% đối với xenluloza vi tinh thể, Avicel® PH102, nằm trong khoảng từ 0% đến 75% đối với lactosa monohydrat, FFL316, nằm trong khoảng từ 3,83% đến 50% đối với axit fumaric, nằm trong khoảng từ 0% đến 2% đối với magie stearat nội hạt, và nằm trong khoảng từ 0% đến 2% đối với magie stearat ngoại hạt.

Ví dụ 4

Bảng 4. Thành phần của viên nén chứa chất nền MR giải phóng chậm chứa 75mg omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat MTX-F3 theo sáng chế

Nguyên liệu	75mg	
	Trọng lượng theo lý thuyết (%)	mg/đơn vị theo lý thuyết
Nội hạt		
omecamtiv mecarbil Di-HCl hydrat	18,37	91,85
Methocel™ K100 M Prem CR	30,00	150,00
Xenluloza vi tinh thể, PH 102	24,20	121,00

Lactoza monohydrat, FF 316	8,07	40,35
Axit fumaric	18,37	91,85
Magie stearat	0,50	2,50
Tổng trọng lượng của các thành phần	99,50	497,50
Ngoại hạt		
Magie stearat	0,50	2,50
Tổng trọng lượng của mẻ	100,00	500,00

Viên nén giải phóng thay đổi chứa chất nền chứa các thành phần nêu trên được bào chế theo quy trình được thể hiện trên Hình 3. LƯU Ý: Theo một số phương án, lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 80% đối với Methocel™ K100 M CR, nằm trong khoảng từ 0% đến 65% đối với xenluloza vi tinh thể, Avicel® PH102, nằm trong khoảng từ 0% đến 65% đối với lactoza monohydrat, FFL316, nằm trong khoảng từ 3,83% đến 50% đối với axit fumaric, nằm trong khoảng từ 0% đến 2% đối với magie stearat nội hạt, và nằm trong khoảng từ 0% đến 2% đối với magie stearat ngoại hạt.

Ví dụ 5

Bảng 5. Thành phần của viên nén chứa chất nền MR giải phóng nhanh chứa 75mg omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat MTX-F4 theo sáng chế

Nguyên liệu	75mg Giải phóng nhanh	
	Trọng lượng theo lý thuyết (%)	mg/đơn vị theo lý thuyết
Nội hạt		
omecamtiv mecarbil Di-HCl hydrat	18,37	91,85
Methocel™ K100 M Prem CR	5,00	25,00
Methocel™ K100 LV Prem CR	20,00	100,00

Xenluloza vi tinh thể, PH 102	27,95	200,70
Lactosa monohydrat, FF 316	9,31	100,35
Axit fumaric	18,37	91,85
Magie stearat	0,50	2,50
Tổng trọng lượng của các thành phần	99,50	497,50
Ngoại hạt		
Magie stearat	0,50	2,50
Tổng trọng lượng của mẻ	100,00	500,00

Viên nén giải phóng thay đổi chứa chất nền chứa các thành phần nêu trên được bào chế theo quy trình được thể hiện trên Hình 3. LƯU Ý: Theo một số phương án, lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 15% đối với Methocel™ K100 M CR, nằm trong khoảng từ 15% đến 50% đối với Methocel™ K100 LV, nằm trong khoảng từ 0% đến 65% đối với xenluloza vi tinh thể, Avicel® PH102, nằm trong khoảng từ 0% đến 65% đối với lactosa monohydrat, FFL316, nằm trong khoảng từ 3,83% đến 50% đối với axit fumaric, nằm trong khoảng từ 0% đến 2% đối với magie stearat nội hạt, và nằm trong khoảng từ 0% đến 2% đối với magie stearat ngoại hạt.

Biên dạng giải phóng phụ thuộc vào độ pH

Dược phẩm của omecamtiv mecarbil hemihydrat (bazơ tự do) và dihydroclorua hydrate (Dạng A) được bào chế có các thành phần sau đây, tất cả các thành phần được nêu dưới dạng % trọng lượng:

Hạt hoạt tính bazơ tự do (viên nén chứa chất nền 75mg): 15,37% bazơ tự do; 30% hypromellose, HPMC K100 MPrem CR; 10% axit citric monohydrat; 11,88% xenluloza vi tinh thể, Avicel PH 101; 6,75% lactosa monohydrat, FastFlo 316; 12,5% nước tinh khiết; và hạt axit citric: 20% axit citric monohydrat; 5% xenluloza vi tinh thể, Avicel PH 101; và 1% magie stearat, không phải của bò.

Nội hạt Dạng A (viên nén chứa chất nền 75mg): 18,37% Dạng A; 30% hypromellose, HPMC K100 MPrem CR; 0,50% magie stearat; và Ngoại hạt: 16,88% xenluloza vi tinh thể, Avicel PH 101; 18,37% axit citric khan; và 0,5% magie stearat, không phải của bò.

Dược phẩm được thử nghiệm ở độ pH=2 và độ pH=6,8 và lượng thuốc được giải phóng theo thời gian được đo. Kết quả của biên dạng giải phóng thuốc được thể hiện trên Hình 6.

Phần mô tả nêu trên chỉ nhằm mục đích minh họa cho sáng chế và không nhằm làm giới hạn sáng chế ở các hợp chất được bộc lộ. Các biến đổi và các thay đổi hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực được dự định là thuộc phạm vi và bản chất của sáng chế như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa:
 - muối được dụng của omecamtiv mecarbil hoặc hydrat được dụng của nó;
 - chất giải phóng có kiểm soát;
 - chất điều chỉnh độ pH được chọn từ nhóm bao gồm axit maleic, axit fumaric, axit tartric, axit glutamic, hỗn hợp bất kỳ của chúng;
 - chất độn; và
 - chất làm trơn.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó muối được dụng của omecamtiv mecarbil hoặc hydrat được dụng của nó là omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó chất điều chỉnh độ pH là axit fumaric.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất độn được chọn từ tinh bột, lactoza, mannitol, dẫn xuất xenluloza, canxi phosphat, đường, hỗn hợp bất kỳ của chúng.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất giải phóng có kiểm soát bao gồm hypromenloza có độ nhớt bằng 100.000 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất giải phóng có kiểm soát bao gồm hypromenloza có độ nhớt bằng 100 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C.
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất giải phóng có kiểm soát là hỗn hợp chứa hypromenloza có độ nhớt bằng 100.000 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C và bao gồm hypromenloza có độ nhớt bằng 100 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C.
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chất độn là hỗn hợp của xenluloza vi tinh thể và lactoza monohydrat.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó chất làm trơn là magie stearat.

10. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này là ở dạng viên nén.

11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó dược phẩm này chứa:

3-30% trọng lượng muối dược dụng của omecamtiv mecarbil hoặc hydrat dược dụng của nó;

15-35% trọng lượng chất giải phóng có kiểm soát;

20-45% trọng lượng chất điều chỉnh độ pH;

25-65% trọng lượng chất độn; và

0,1-1,0% trọng lượng chất làm trơn.

12. Quy trình bào chế dược phẩm theo điểm 1, trong đó quy trình này bao gồm bước:

trộn hỗn hợp chứa muối dược dụng của omecamtiv mecarbil hoặc hydrat dược dụng của nó, chất giải phóng có kiểm soát, chất điều chỉnh độ pH, và chất độn;

làm trơn hỗn hợp đã được trộn bằng cách sử dụng chất làm trơn;

tạo hạt hỗn hợp đã được làm trơn;

làm trơn hạt thu được bằng cách sử dụng chất làm trơn; và

ép hạt đã được làm trơn thành dạng mong muốn.

13. Quy trình theo điểm 12, trong đó muối dược dụng của omecamtiv mecarbil hoặc hydrat dược dụng của nó là omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat.

14. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó dược phẩm này có tỷ lệ trọng lượng giữa chất điều chỉnh độ pH với muối dược dụng của omecamtiv mecarbil, hoặc hydrat dược dụng của nó, bằng 1:1.

15. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

12-25% trọng lượng omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat;

25-35% trọng lượng hypromenloza có độ nhớt bằng 100.000 mPa.s ở nồng độ

2% trong nước ở 20°C;

20-30% trọng lượng xenluloza vi tinh thể;

5-10% trọng lượng lactoza monohydrat;

12-25% trọng lượng axit fumaric;

0,1-2% trọng lượng magie stearat nội hạt; và

0,1-2% trọng lượng magie stearat ngoại hạt.

16. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

3-10% trọng lượng omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat;

20-40% trọng lượng hypromenloza có độ nhớt bằng 100.000 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C;

30-42% trọng lượng xenluloza vi tinh thể;

12-25% trọng lượng lactoza monohydrat;

4-11% trọng lượng axit fumaric;

0,1-2% trọng lượng magie stearat nội hạt; và

0,1-2% trọng lượng magie stearat ngoại hạt.

17. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

12-25% trọng lượng omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat;

1-10% trọng lượng hypromenloza có độ nhớt bằng 100.000 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C;

12-27% trọng lượng hypromenloza có độ nhớt bằng 100 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C;

20-35% trọng lượng xenluloza vi tinh thể;

4-15% trọng lượng lactoza monohydrat;

12-25% trọng lượng axit fumaric;

0,1-2% trọng lượng magie stearat nội hạt; và

0,1-2% trọng lượng magie stearat ngoại hạt.

18. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

3-10% trọng lượng omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat;

1-10% trọng lượng hypromenloza có độ nhớt bằng 100.000 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C;

12-27% trọng lượng hypromenloza có độ nhớt bằng 100 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C;

30-50% trọng lượng xenluloza vi tinh thể;

15-25% trọng lượng lactoza monohydrat;

3-11% trọng lượng axit fumaric;

0,1-2% trọng lượng magie stearat nội hạt; và

0,1-2% trọng lượng magie stearat ngoại hạt.

19. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

18-19% trọng lượng omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat;

28-32% trọng lượng hypromenloza có độ nhớt bằng 100.000 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C;

23-26% trọng lượng xenluloza vi tinh thể;

7-9% trọng lượng lactoza monohydrat;

17-20% trọng lượng axit fumaric;

0,1-1% trọng lượng magie stearat nội hạt; và

0,1-1% trọng lượng magie stearat ngoại hạt.

20. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

5-7% trọng lượng omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat;

27-33% trọng lượng hypromenloza có độ nhớt bằng 100.000 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C;

35-38% trọng lượng xenluloza vi tinh thể;

17-20% trọng lượng lactoza monohydrat;

6-9% trọng lượng axit fumaric;

0,1-1% trọng lượng magie stearat nội hạt; và

0,1-1% trọng lượng magie stearat ngoại hạt.

21. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

17-20% trọng lượng omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat;

3-7% trọng lượng hypromenloza có độ nhớt bằng 100.000 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C;

18-22% trọng lượng hypromenloza có độ nhớt bằng 100 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C;

26-30% trọng lượng xenluloza vi tinh thể;

8-11% trọng lượng lactoza monohydrat;

17-20% trọng lượng axit fumaric;

0,1-1% trọng lượng magie stearat nội hạt; và

0,1-1% trọng lượng magie stearat ngoại hạt.

22. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

5-7% trọng lượng omecamtiv mecarbil dihydroclorua hydrat;

3-7% trọng lượng hypromenloza có độ nhớt bằng 100.000 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C;

18-22% trọng lượng hypromenloza có độ nhớt bằng 100 mPa.s ở nồng độ 2% trong nước ở 20°C;

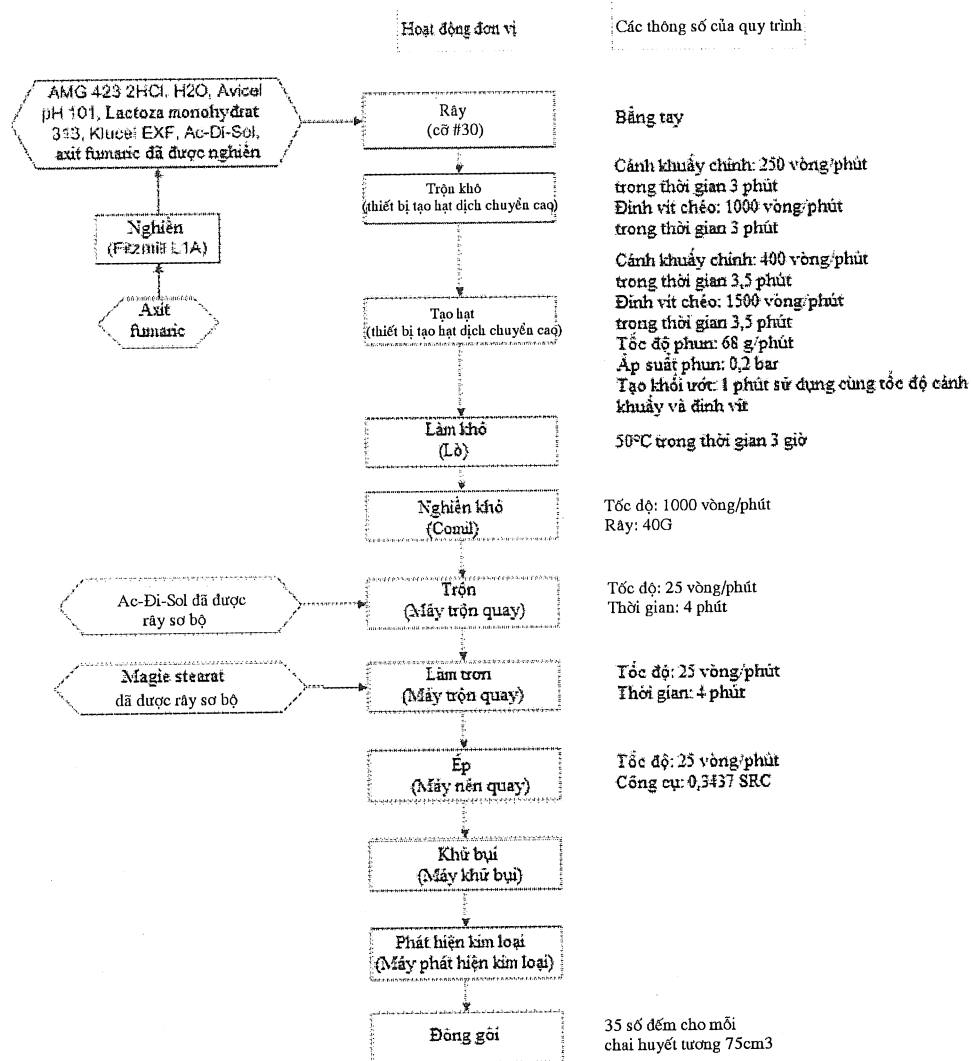
37-43% trọng lượng xenluloza vi tinh thể;

18-22% trọng lượng lactoza monohydrat;

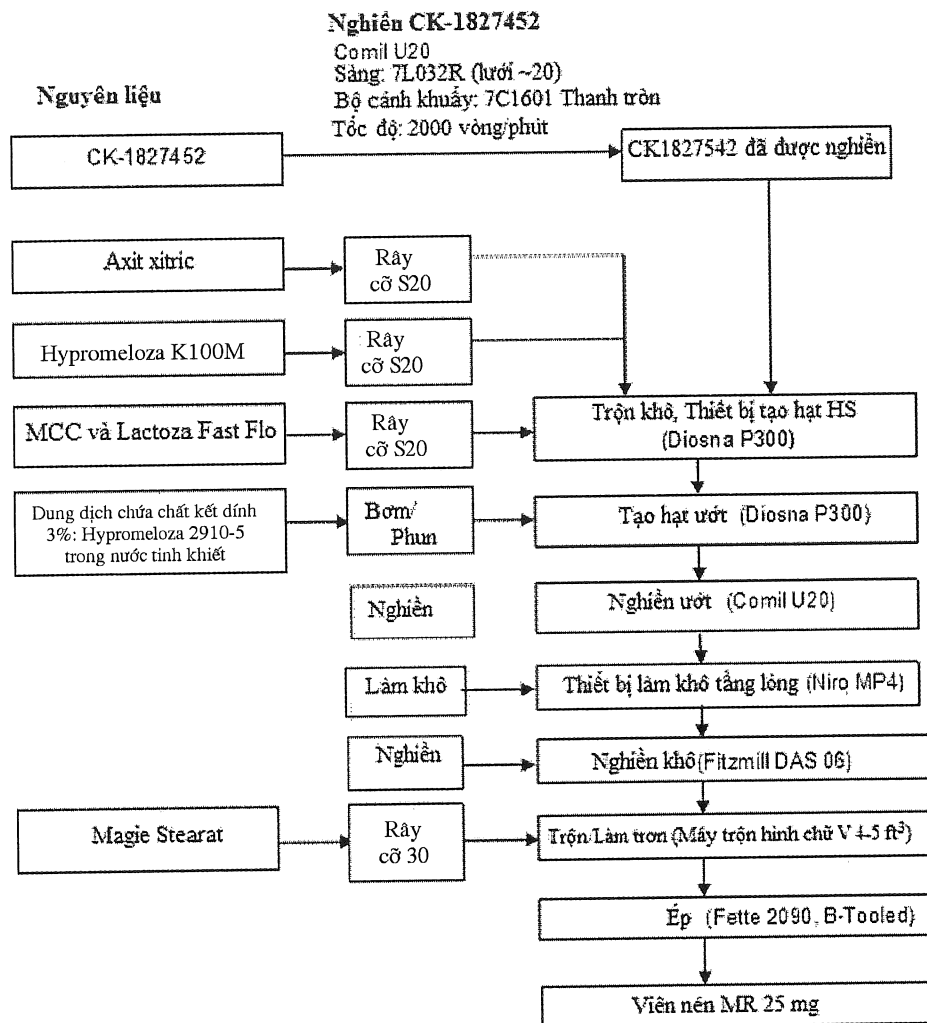
6-9% trọng lượng axit fumaric;

0,1-1% trọng lượng magie stearat nội hạt; và

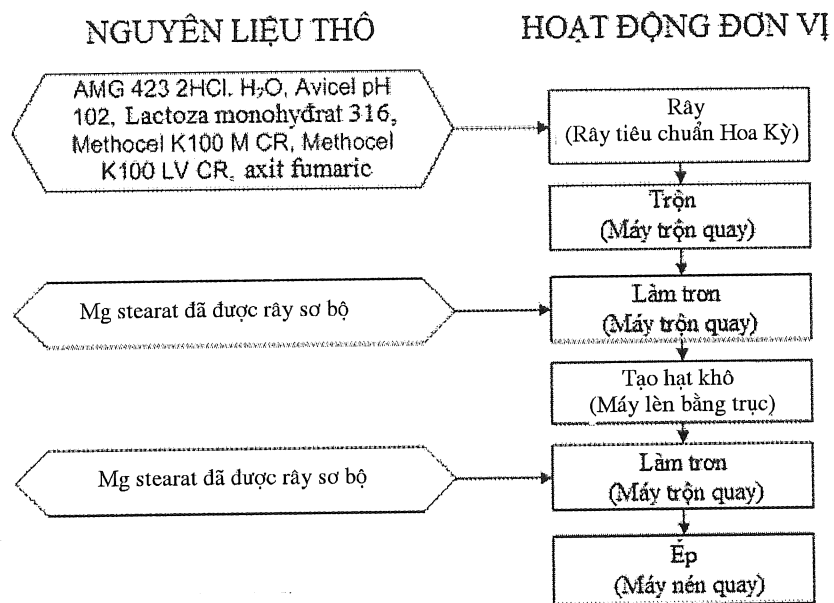
0,1-1% trọng lượng magie stearat ngoại hạt.



HÌNH 1

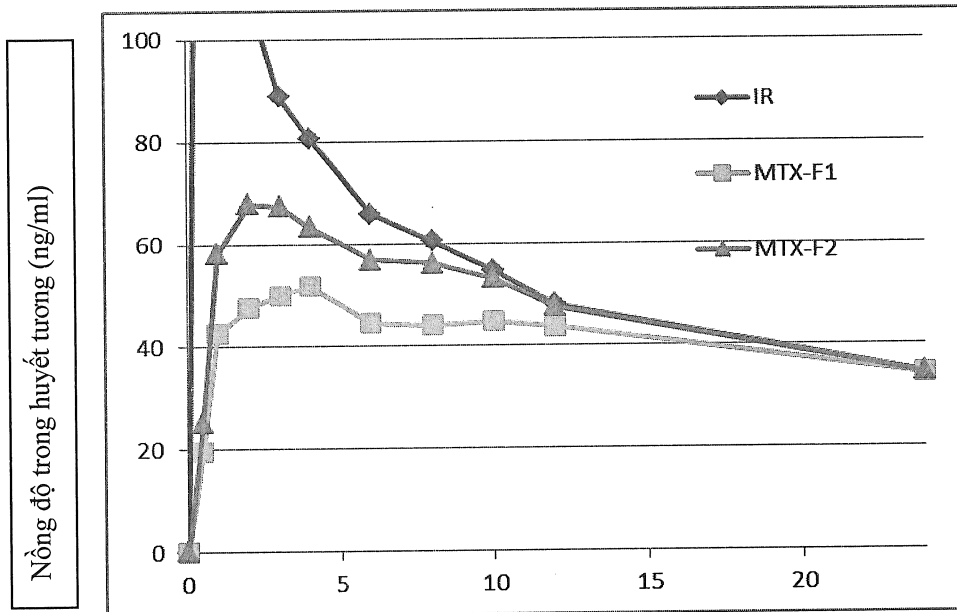


HÌNH 2

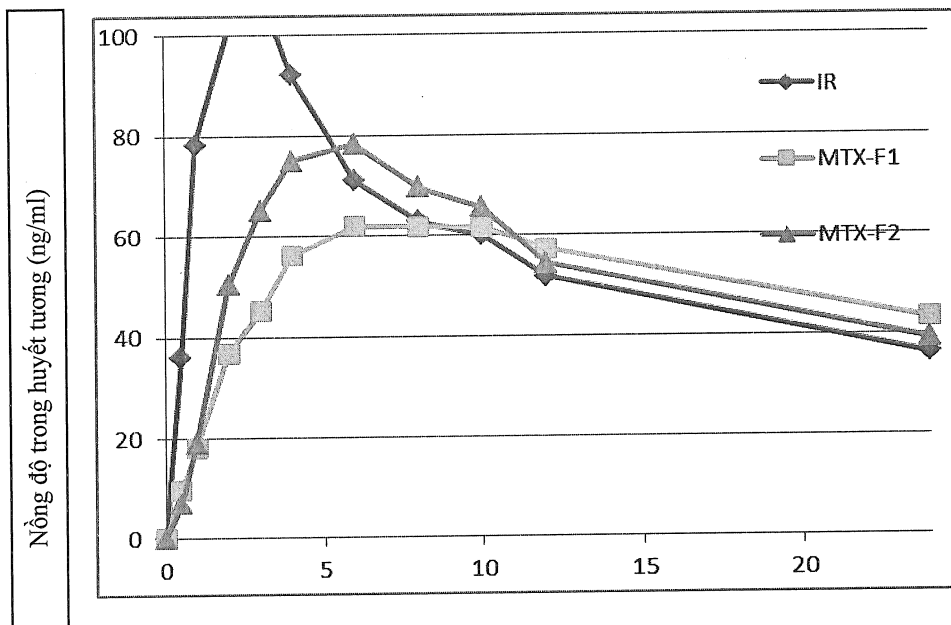


HÌNH 3

Bị bỏ đói



Được cho ăn



HÌNH 4

	IR	MTX-F1	MTX-F2
Hiệu lực	0,979	0,999	0,995
$T_{\text{lớn nhất}}$ (giờ) [#]	0,5 (0,5 - 1)	3 (1 -12)	2,0 (1 -10)
$C_{\text{lớn nhất}}$ (ng/ml)	269 (30,7) (138 – 449)	56,2 (27,6) (36,6 – 90,6)	71,8 (28,9) (48,3 – 139)
$AUC_{\text{cuối cùng}}$ (ng.giờ/ml)	2451 (20,0) (1787 – 3565)	1972 (20,0) (1215 – 2930)	2130 (30,0) (1102 – 3849)
$AUC_{\text{dưới}}$ (ng.giờ/ml)	2509 (17,1) (1819 – 3782)	2142 (22,9) (1248 – 3120)	2178 (30,6) (1176 – 4093)
$t_{1/2}$ (giờ)	19 (20,6) (12,2 – 25,3)	21,7 (15,0) (13,7 – 26,5)	18,5 (24,9) (8,66 – 29,1)
RBA (tương quan so với IR)*	--	0,76 [0,71 – 0,81]	0,87 [0,81 – 0,93]

dữ liệu được thể hiện dưới dạng trị số trung bình (%CV) (khoảng trị số)

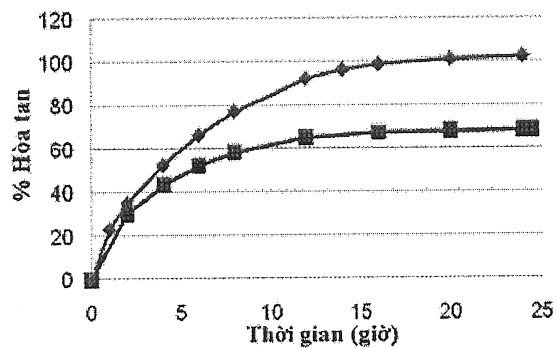
#: trung bình (khoảng trị số)

RBA: độ sinh khả dụng tương đối; * Trung bình nhân (90% CI)

HÌNH 5

103424-1 (AMG423 nửa hydrat + axit xitric monohydrat theo tỷ lệ 1:2), độ pH = 6,8

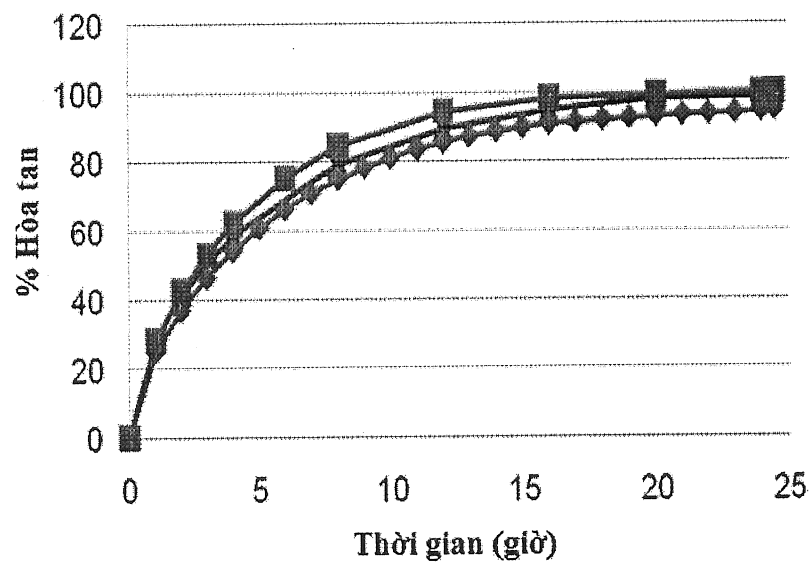
103424-1 (AMG423 nửa hydrat + axit xitric monohydrat theo tỷ lệ 1:2), độ pH = 2



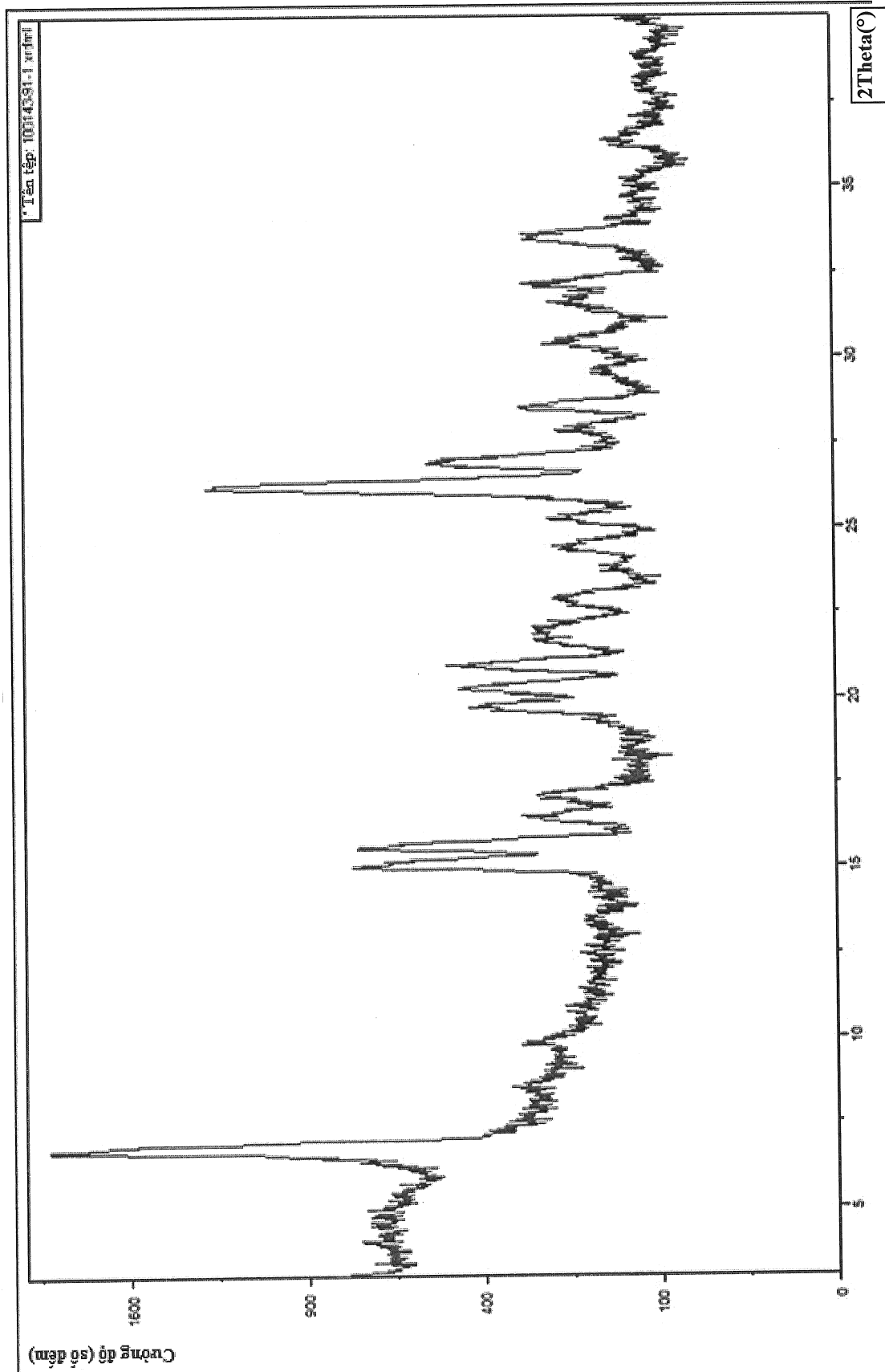
103423-37 (AMG 423 HCl + axit fumaric theo tỷ lệ 1:1), độ pH = 6,8

103423-22 (AMG 423 HCl + axit xitric khan theo tỷ lệ 1:1), độ pH = 6,8

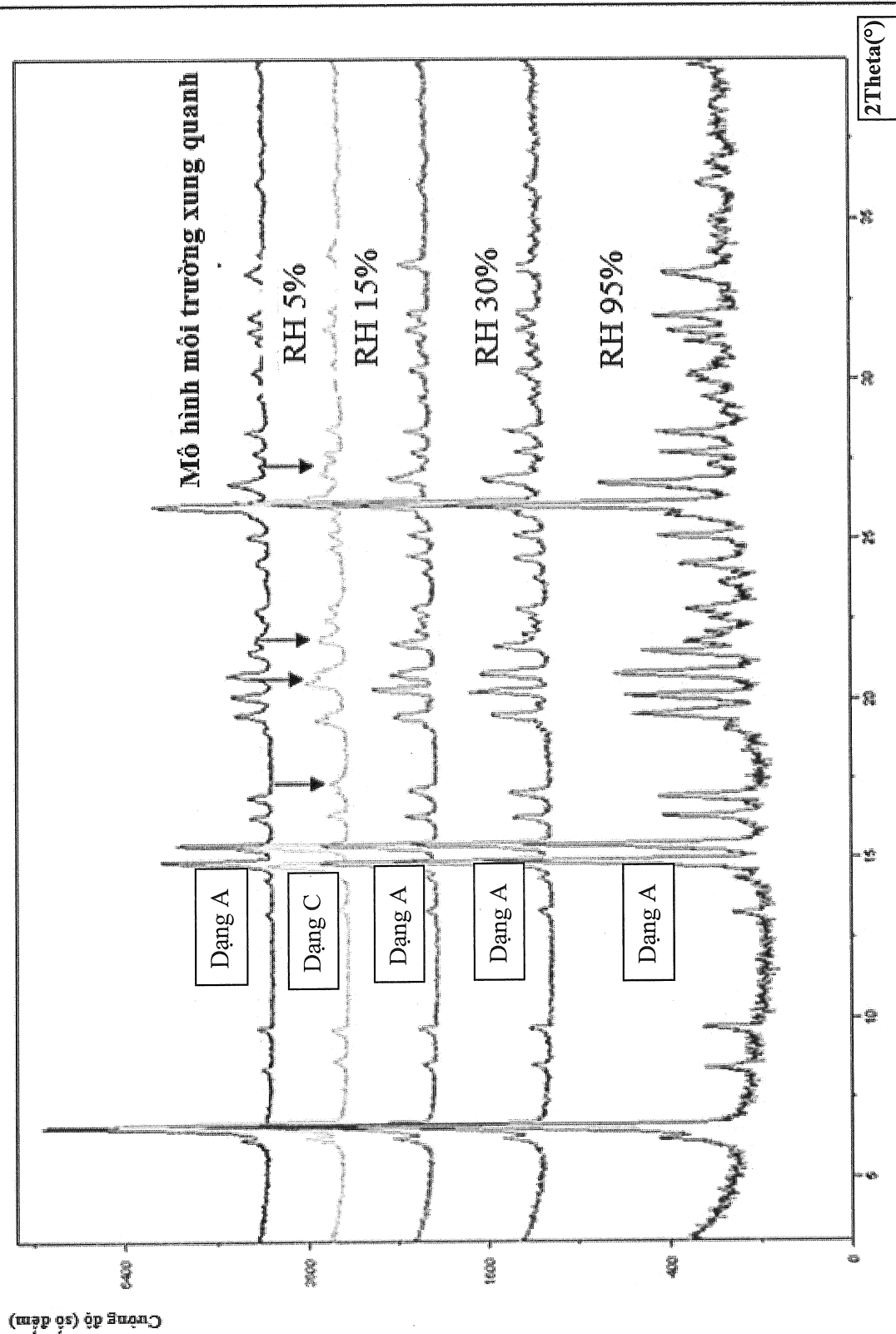
103423-22 (AMG 423 HCl + axit xitric khan theo tỷ lệ 1:1), độ pH = 2



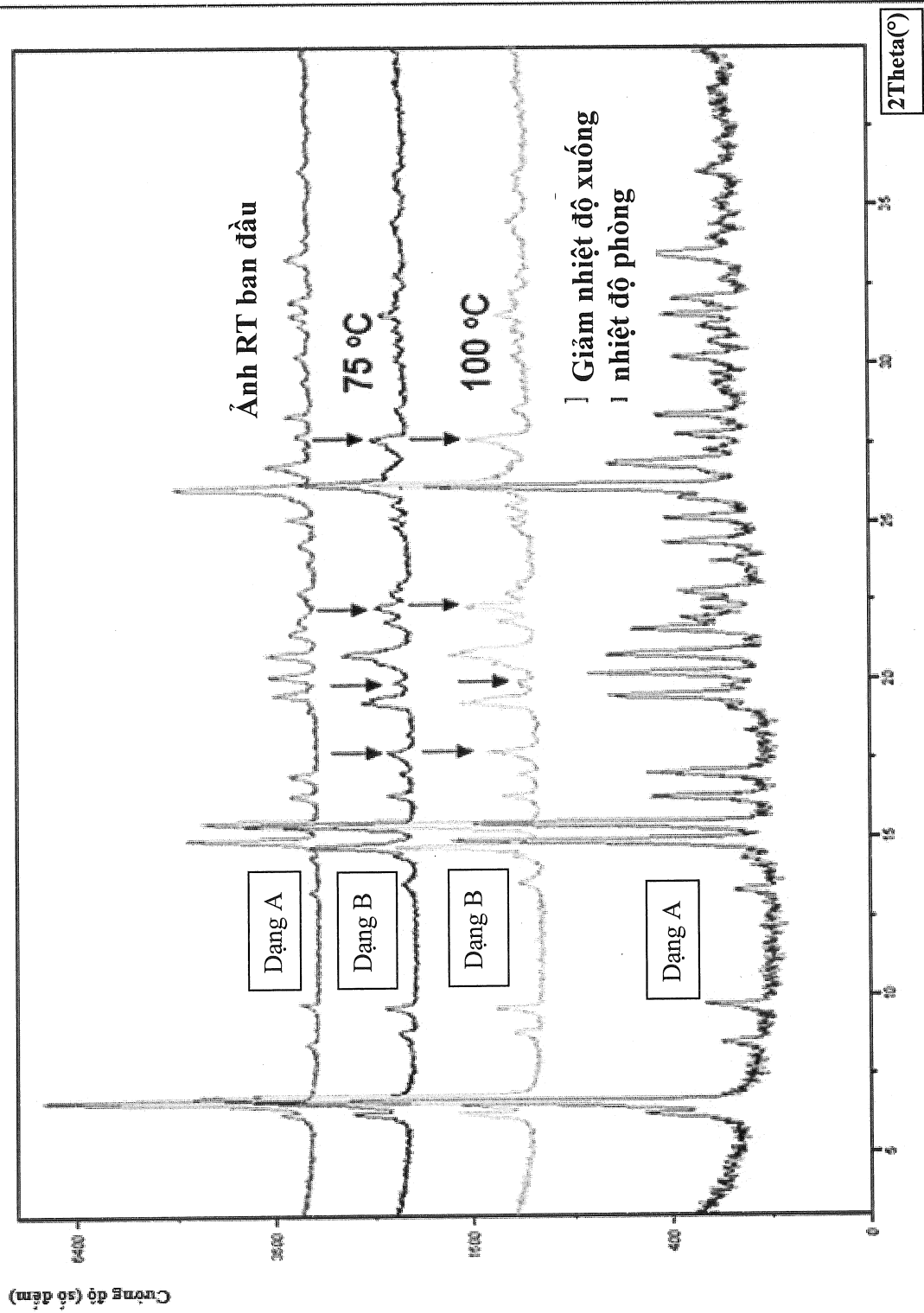
HÌNH 6



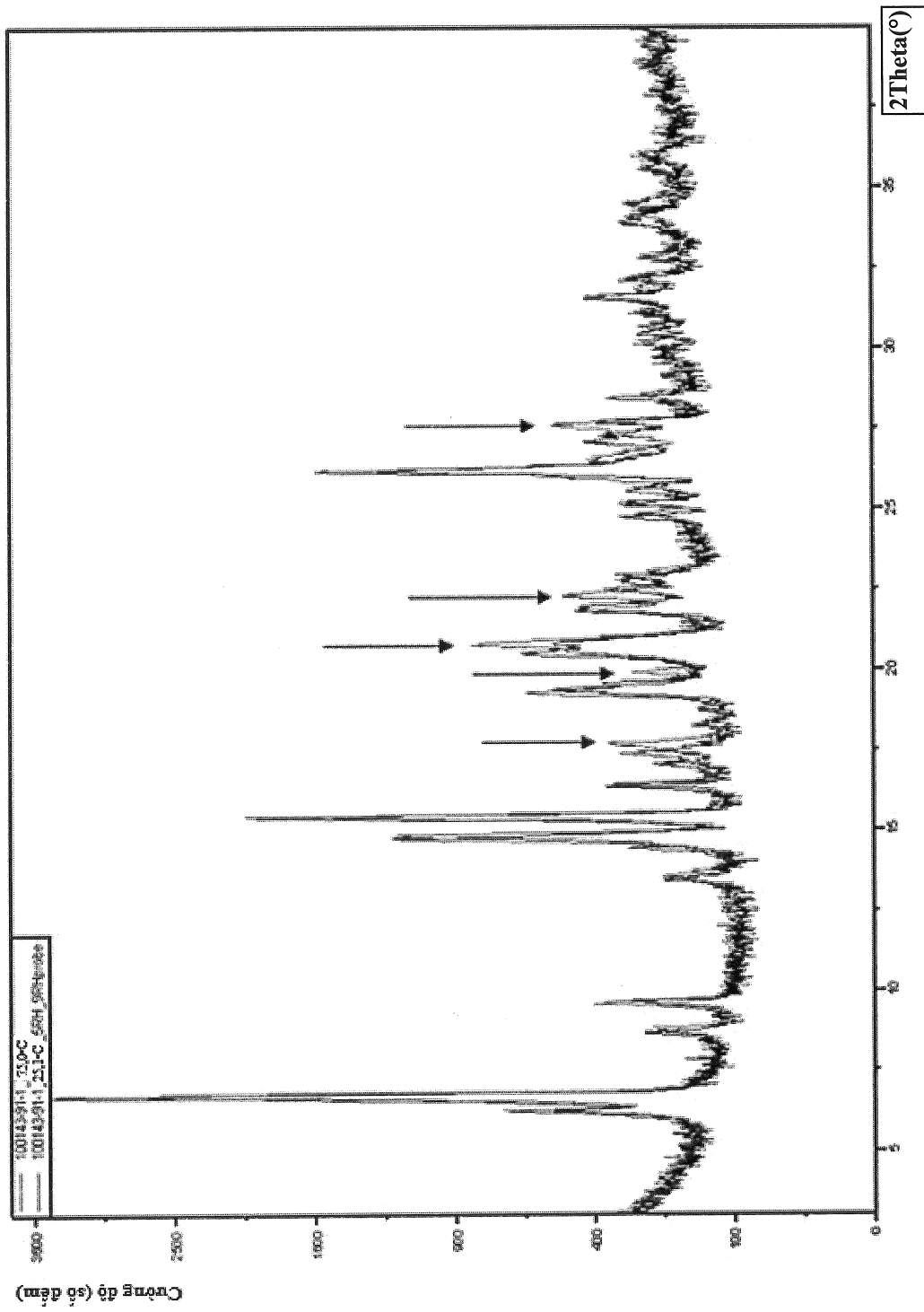
HÌNH 7



HÌNH 8



HÌNH 9



HÌNH 10