



(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)



1-0031410

(51)⁷ A61K 9/14; A61K 9/48; A61K 9/20

(13) B

(21) 1-2017-04625

(22) 21/11/2012

(62) 1-2014-02055

(86) PCT/US2012/066185 21/11/2012

(87) WO2013/078264 30/05/2013

(30) 61/563,229 23/11/2011 US

(45) 25/03/2022 408

(43) 26/02/2018 359A

(73) NOVARTIS AG (CH)

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

(72) VERMA, Daya (IN); KRISHNAMACHARI, Yogita (IN); SHEN, Xiaohong (CN);
LEE, Hanchen (US); LI, Ping (US); SINGH, Rajinder (US); TAN, LayChoo (MY).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG RẮN DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA HỢP CHẤT
(S)-METYL (1-((4-(3-(5-CLO-2-FLO-3-(METYLSULFONAMIDO)PHENYL)-1-
ISOPROPYL-1H-PYRAZOL-4-YL)PYRIMIDIN-2-YL)AMINO)PROPAN-2-
YL)CARBAMAT

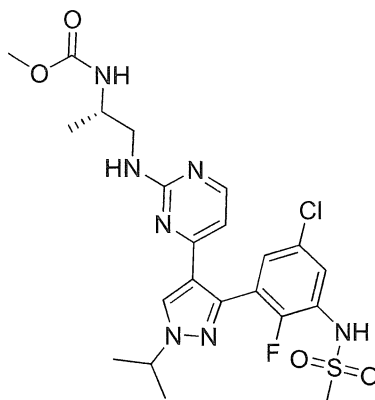
(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng chứa (S)-metyl (1-
((4-(3-(5-clo-2-flo-3-(metylsulfonamido)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-
2-yl)amino)propan-2-yl)carbamate (hợp chất A).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng chứa (S)-methyl (1-((4-(3-(5-clo-2-flo-3-(metylsulfonamido)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)amino)propan-2-yl)carbammat (hợp chất A).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất A có công thức hóa học:



Việc điều chế và sử dụng hợp chất này làm chất ức chế B-RAF để điều trị bệnh tăng sinh, như khối u rắn, như khối u ác tính và bệnh ung thư ruột kết, được mô tả trong WO 2011/025927, được kết hợp ở đây để tham khảo.

Hợp chất A là hợp chất BCS loại II thể hiện độ hòa tan trong nước kém ở độ pH axit yếu và trung tính, điều này đặt ra thách thức về tính sinh khả dụng qua đường miệng và hiệu quả điều trị bệnh. Hợp chất này thể hiện các đặc điểm độ hòa tan bazơ yếu điển hình và có thể hòa tan tốt ở độ pH thấp, bắt đầu giảm ở khoảng pH 3,0 và duy trì mức thấp ở mức hòa tan thực chất trong khoảng pH trung tính. Khi dạ dày trống rỗng, hợp chất A có xu hướng kết tủa nhanh chóng ra khỏi dung dịch do độ hòa tan đột ngột giảm ở độ pH trong ruột. Điều này làm giảm đáng kể lượng hợp chất A cần cho quá trình hấp thụ

trong ruột. Vì vậy cần phải có được phẩm phân tán dạng rắn sinh khả dụng qua đường miệng chứa hợp chất A.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm khắc phục các nhược điểm của các giải pháp kỹ thuật đã biết bằng việc đề xuất chế phẩm chứa (S)-metyl (1-((4-(3-(5-clo-2-flo-3-(metylsulfonamido)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)amino)propan-2-yl)carbamate (hợp chất A) có độ sinh khả dụng được cải thiện nhờ độ hòa tan được cải thiện.

Để đạt được mục đích này, sáng chế đề xuất được phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng này bao gồm: pha bên trong là thể phân tán rắn chứa (S)-metyl (1-((4-(3-(5-clo-2-flo-3-(metylsulfonamido)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)amino)propan-2-yl)carbamate (hợp chất A) ở dạng vô định hình; copovidon; và poloxame 188 hoặc sorbitol; và pha bên ngoài chứa axit succinic, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, silic dioxit dạng keo và magie stearat.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

FIG.1 là đồ thị thể hiện đặc tính hòa tan 2 giai đoạn của chế phẩm được mô tả trong Ví dụ 1.

FIG.2 là đồ thị thể hiện độ hòa tan 2 giai đoạn (độ pH 2 đầu tiên là 60 phút đến 6,8 sau 60 phút) của chế phẩm được mô tả trong các Ví dụ 2-7.

FIG.3 là đồ thị thể hiện đồ thị độ hòa tan của chế phẩm viên nén được mô tả trong Ví dụ 8.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất A là hợp chất BCS loại II thể hiện các đặc trưng về độ hòa tan bazơ yếu điển hình: độ hòa tan tốt hơn ở độ pH thấp, và độ hòa tan giới hạn ở khoảng pH trung tính. Các hợp chất điều trị bệnh có các đặc điểm về độ hòa tan này thường là thách thức đối với các nhà khoa học trong lĩnh vực dược phẩm trong khi cố gắng bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng có khả năng cải thiện tính sinh khả dụng qua đường miệng của hợp chất điều trị bệnh. Theo sáng chế, các thách thức trong việc bào chế dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa hợp chất A đã được khắc phục, bằng cách bào chế hợp chất ở dạng thể phân tán rắn.

Thể phân tán rắn là dược phẩm chuyên dụng. Chế phẩm phân tán rắn thích hợp nhất là chế phẩm tăng cường độ hòa tan và tốc độ hòa tan và duy trì độ ổn định của chất

thuốc ở trạng thái vô định hình. Trong chế phẩm phân tán rắn điển hình, chất thuốc được phân tán đồng đều trong chất nền rắn làm thúc đẩy sự hòa tan của dược chất trong dạ dày ruột và duy trì thuốc ở trạng thái vô định hình có mức năng lượng cao.

Thể phân tán dược rắn được tạo ra bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, sự bay hơi dung môi, sự nhào trộn và ép nóng chảy.

Theo sáng chế, pha bên trong được tạo ra. Pha bên trong là thể phân tán rắn chứa hợp chất A trong chất nền polyme thích hợp, bao gồm, ví dụ, chất kết dính ưa nước, chất hoạt động bề mặt và các tá dược bổ sung tùy ý, đã biết trong lĩnh vực này, tiếp đó nghiền để làm giảm kích thước hạt.

Trước khi ép viên hoặc bao nang, tốt hơn là pha bên trong được kết hợp với các tá dược bổ sung, được nhắc đến chung ở đây dưới dạng pha bên ngoài. Pha bên ngoài thường bao gồm một hoặc nhiều trong số chất axit hóa, chất độn, chất gây rã, chất tăng cường chảy và chất làm trơn.

Do đó, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng chứa thể phân tán rắn chứa hợp chất A.

Theo một phương án, sáng chế là dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng bao gồm:

- (a) pha bên trong là thể phân tán rắn chứa hợp chất A, và
- (b) pha bên ngoài chứa các tá dược bổ sung.

Tốt hơn là, pha bên trong, hoặc, tốt hơn nữa là, pha bên ngoài chứa chất axit hóa.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng bao gồm:

- (a) pha bên trong là thể phân tán rắn chứa hợp chất A, chất kết dính ưa nước và chất hoạt động bề mặt; và
- (b) pha bên ngoài chứa các tá dược bổ sung.

Theo phương án khác, sáng chế là dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng bao gồm:

- (a) pha bên trong là thể phân tán rắn chứa hợp chất A, chất kết dính ưa nước, chất hoạt động bề mặt và
- (b) pha bên ngoài chứa một hoặc nhiều chất axit hóa, chất độn, chất gây rã, chất tăng cường chảy và chất làm trơn.

Chất kết dính ưa nước nên thích hợp để trộn lẫn hoàn toàn với hợp chất A và khi hòa tan chế phẩm, dùng làm chất ức chế kết tủa hợp chất A. Chất kết dính ưa nước thích hợp cho để chứa trong pha bên trong bao gồm copovidon, hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylxenluloza, và methacrylat copolyme, polyetylen oxit, HPMC axetat succinat, HPMC phthalat. Copovidon đặc biệt hữu dụng làm chất kết dính ưa nước. KOLLIDON VA64, là copolyme của 1-vinyl-2-pyrrolidon và vinyl axetat ở tỷ lệ khối lượng là 6:4 và mua được từ BASF, rất thích hợp để sử dụng làm chất kết dính ưa nước trong pha bên trong.

Chất hoạt động bề mặt nên thích hợp để dùng trong việc ép nóng chảy để tăng cường độ hòa tan và tính tan được của hợp chất A. Trong một số trường hợp, chất hoạt động bề mặt có thể giúp giảm nhiệt độ quá trình tiến hành nhờ tác dụng hóa dẻo của nó. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp để chứa trong pha bên trong bao gồm poloxame, như Poloxame 188, natri lauryl sulphat, Tween 80, sorbitol, polysorbat 20, polysorbat 80, Vitamin E TPGS, và polyetylen glycol.

Các tá dược bổ sung có thể tùy ý được chứa trong pha bên trong bao gồm chất axit hóa, và chất làm dẻo.

Theo các phương án được ưu tiên, pha bên trong, hoặc tốt hơn là pha bên ngoài chứa chất axit hóa để điều chỉnh độ pH vi môi trường trong khoảng axit. Các chất axit hóa thích hợp bao gồm các axit hữu cơ như axit xitric, axit succinic, axit maleic, axit tartaric, axit malic và axit adipic.

Chất độn, chất gây rã, chất tăng cường chảy và chất làm trơn thích hợp là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Chất độn đặc biệt hữu dụng bao gồm lactoza, maltodextrin, manitol, xenluloza vi tinh thể, tinh bột được đông keo sơ bộ, và este sucroza.

Chất gây rã hữu dụng bao gồm crospovidon, croscarmeloza natri, natri tinh bột glycolat, xenluloza vi tinh thể, và tinh bột được đông keo sơ bộ.

Chất tăng cường chảy hữu dụng bao gồm silic dioxit dạng keo, bột talc, magie stearat, và manitol.

Chất làm trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, glyxeryl monostearat, dầu thầu dầu được hydro hóa, natri lauryl sulfat, natri stearyl fumarat, axit stearic, kẽm stearat, bột talc, xenluloza vi tinh thể, và este sucroza.

Theo các phương án khác của sáng chế, pha bên trong bao gồm các khoảng % trọng lượng khác nhau của hoạt chất, chất kết dính ưa nước và chất hoạt động bề mặt. Chẳng hạn, pha bên trong hiện tại có thể bao gồm 5-70% hợp chất A, 10-90% chất kết dính ưa nước, và 5-30% chất hoạt động bề mặt, tốt hơn là 5-50% hợp chất A, 30-80% chất kết dính ưa nước, và 5-30% chất hoạt động bề mặt, tốt hơn nữa là 5-40% hợp chất A, 50-80% chất kết dính ưa nước, và 5-20% chất hoạt động bề mặt.

Theo các phương án khác nhau của sáng chế, pha bên ngoài bao gồm các khoảng % trọng lượng khác nhau của chất axit hóa, chất độn, chất gây rã, chất tăng cường chảy và chất làm trơn. Chẳng hạn, pha bên ngoài hiện tại có thể bao gồm 1-70% chất axit hóa, 20-70% chất độn, 0-30% chất gây rã, 0-10% chất tăng cường chảy và 0-10% chất làm trơn, tốt hơn là 2-60% chất axit hóa, 30-70% chất độn, 5-20% chất gây rã, 0,5-5% chất tăng cường chảy và 0,5-5% chất làm trơn, tốt hơn nữa là 10-40% chất axit hóa, 20-40% chất độn, 1-15% chất gây rã, 1-5% chất tăng cường chảy và 1-5% chất làm trơn.

Theo các phương án khác nhau của sáng chế, dạng liệu rắn dùng qua đường miệng, ví dụ, viên nang hoặc viên nén, là sự pha trộn các pha bên trong và pha bên ngoài theo tỷ lệ từ 100:0 đến 30:70, tốt hơn là 80:20 đến 40:60, tốt nhất là 75:25 đến 50:50.

Độ ổn định của dạng vô định hình của hợp chất A trong chế phẩm phân tán rắn tăng cường tính sinh khả dụng, có thể là do tốc độ hòa tan tốt hơn và độ hòa tan động học của dạng vô định hình so với dạng tinh thể của nó.

Nếu hợp chất A ở dạng vô định hình, việc tăng độ hòa tan động học và tốc độ hòa tan cũng như tính sinh khả dụng đường miệng đạt được bằng cách sử dụng chế phẩm phân tán rắn.

Theo một phương án, sáng chế được tạo ra dưới dạng viên nang, như viên nang gelatin cứng hoặc viên nang mềm đàn hồi. Theo cách khác, sáng chế là ở dạng viên nén hoặc viên tròn. Trong các chế phẩm rắn dùng qua đường miệng này, lượng hợp chất A có thể có mặt trong khoảng 1-1500 mg, 2,5-800 mg, hoặc 5-400 mg, với các ví dụ được ưu tiên bao gồm 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg và 500 mg.

Chế phẩm rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh đáp ứng sự ức chế B-RAF, đặc biệt là các bệnh được đặc trưng bởi sự đột biến ở B-RAF, đặc biệt là khối u ác tính và bệnh ung thư ruột kết.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng đã mô tả ở trên cho việc bào chế thuốc điều trị bệnh tăng sinh, đặc biệt là trong đó

bệnh tăng sinh là khối u rắn đặc trưng bởi sự đột biến ở B-RAF, như khối u ác tính hoặc bệnh ung thư ruột kết.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều trị bệnh tăng sinh bao gồm cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của chế phẩm mô tả ở đây, đặc biệt là trong đó bệnh tăng sinh là khối u rắn đặc trưng bởi sự đột biến ở B-RAF, như khối u ác tính hoặc bệnh ung thư ruột kết.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau nhằm minh họa nhưng không làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1

Điều chế chế phẩm sau ở lượng nạp thuốc không đổi là 15% và bào chế thành các viên nang 10, 25, 50 mg và 100 mg.

Thành phần	% trọng lượng
Pha bên trong	
Hợp chất A	15
Kollidon VA64	45
Pluronic F 68	5
Pha bên ngoài	
Axit succinic	13
Xenluloza MKGR	16
Crospovidon	5
Mg Stearat	0,5
Aerosil	0,5
Tổng	100

Thành phần	Viên nang 10 mg	Viên nang 25 mg	Viên nang 50 mg	Viên nang 100 mg
Pha bên trong (mg)				
Hợp chất A	10,0	25,0	50,0	100,0
Kollidon VA64	29,9	74,8	150,0	300,0
Poloxame 188 (Pluronic F68)	3,3	8,4	16,7	33,3
Pha bên ngoài (mg)				
Axit succinic	8,7	21,7	43,3	86,7
Xenluloza vi tinh thể	10,7	26,7	53,3	106,7
Crospovidon	3,3	8,4	16,7	33,3
Aerosil	0,3	0,9	1,7	3,3
Magie stearat	0,3	0,9	1,7	3,3
Tổng (mg)	66,6	166,5	333,4	666,6

Quy trình bào chế:

Tiến hành quy trình bào chế bằng cách ép nóng chảy sử dụng máy ép Leistrieiz hai đỉnh vít 18 mm, sau đó nghiền các chất ép ra, trộn với pha bên ngoài và sàng. Sau khi trộn, hỗn hợp được bao nang thành các viên nang gelatin cứng màu hồng có kích thước 0 và 00 tương ứng với các liều thuốc 50 và 100 mg. Cách tiến hành theo từng bước được thể hiện như sau:

Cân lượng cần có của hợp chất A, Kollidon VA64 và Poloxame 188

Trộn hỗn hợp

Ép hỗn hợp trên máy ép Leistrieiz hai đỉnh vít 18 mm ở tốc độ tiếp liệu là 1kg/giờ, duy trì nhiệt độ 50 đến 160°C trong máy ép.

Nghiền chất ép ra

Thêm xenluloza vi tinh thể và axit succinic đã sàng

Thêm và trộn các chất ép ra đã nghiền, axit succinic và xenluloza vi tinh thể

Thêm crospovidon và aerosil

Trộn hỗn hợp

Thêm magie stearat sàng sơ bộ

Trộn hỗn hợp

Bao nang sử dụng thiết bị bao nang H&K

Số liệu PK ở khi *in-vivo* với các viên nang thu được thể hiện tính sinh khả dụng thích hợp để dùng qua đường miệng với Cmax trung bình là 11833 ng/ml, Tmax ở 4 giờ và AUC là 32686 ng*giờ/ml.

Số liệu XRPD chỉ ra độ ổn định vật lý của chế phẩm phân tán rắn vô định hình (không chỉ ra sự chuyển đổi của chất thuốc tinh thể) khi lưu trữ ở điều kiện ổn định cao là 40°C/ độ ẩm tương đối 75% trong 4 tuần.

Các nghiên cứu độ hòa tan 2 giai đoạn *in-vitro* chỉ ra sự không đổi trong động học hòa tan của thể phân tán rắn giữa thời điểm ban đầu (0 tuần) và thời điểm 4 tuần ở điều kiện bảo quản ổn định tăng chỉ ra sự không đổi trong độ ổn định vật lý của thể phân tán rắn.

Chế phẩm này bộc lộ nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh (Tg) là 97°C là trên nhiệt độ bảo quản sản phẩm thuốc đã nói đến là không lớn hơn 30°C, chứng tỏ độ ổn định vật lý không có sự chuyển đổi của chất thuốc vô định hình thành chất thuốc tinh thể hòa tan kém trong nước.

Chế phẩm này thể hiện độ ổn định hóa học tốt khi lưu giữ ở điều kiện ổn định cao ở 40°C/ độ ẩm tương đối 75% không có bằng chứng về sản phẩm biến chất bất kỳ và 100% các kết quả phù hợp thử nghiệm cho hợp chất A.

Ví dụ 2

Bào chế chế phẩm sau theo cách tương tự đã mô tả trong Ví dụ 1.

Thành phần	% trọng lượng
Pha bên trong	

LGX818	17
PVP-K30	51
Sorbitol	5
Pha bên ngoài	
Axit succinic	9
Xenluloza MKGR	12
Crospovidon	5
Mg Stearat	0,5
Aerosil	0,5
Tổng	100

Chế phẩm này bộc lộ nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh (T_g) là 109°C chứng minh độ ổn định vật lý không có sự chuyển đổi của chất thuốc vô định hình thành chất thuốc tinh thể hòa tan kém trong nước.

Ví dụ 3

Bảng sau mô tả các kết quả của sự nghiên cứu dược động học ở khỉ của hợp chất A được bào chế dưới dạng vi nhũ tương định liều ở 50 mg/kg và các chế phẩm của Ví dụ 1 (Thế phân tán rắn 1) và Ví dụ 2 (Thế phân tán rắn 2) ở liều 200 mg hợp chất A.

Điều trị	Đối tượng	Tmax (giờ)	Cmax ng/mL	AUClast Ng*h/mL	Tlast (giờ)
Vi nhũ tương (sớm) 1	khí 1	2	2510	21000	30
	khí 2	4	3410	25400	30
	khí 3	4	727	8820	30
	Trung bình	3,3	2216	18407	
	SD	1,2	1366	8589	
Thế phân tán rắn_1 (Kollidon) Cho thấy nôn	khí 1	4	9830	42377	30
	khí 2	2	13500	35816	30
	khí 3	2	10600	24626	30
	khí 4	2	271	1037	8
	khí 5	8	13400	27924	24
	Trung bình		11833	32686	
	SD		1894	7986	
Thế phân tán rắn_2 (PVP-K30)	khí 1	2	18100	43327	30
	khí 1	2	13000	29756	30

	khí 1	2	2220	5804	30
	khí 1	1	14500	33177	30
	khí 1	1	12900	21390	30
	Trung bình		12144	26691	
	SD		5933	14076	

Ví dụ 2-7

Bào chế các chế phẩm sau bằng các kỹ thuật tương tự như đã mô tả trong Ví dụ 1, nhưng với pha đơn. Sơ đồ sự hòa tan của các chế phẩm này được thể hiện ở FIG.2.

Chế phẩm 2:

Thành phần	% trọng lượng
Hợp chất A	25,00
Vitamin E TPGS	41,67
Polyetylen glycol 4000	26,33
Hydroxypropylmetyl xenluloza	5,00
Bột talc	2,00

Chế phẩm 3:

Thành phần	% trọng lượng
Hợp chất A	25,00
Vitamin E TPGS	41,67
Polyetylen glycol 4000	16,33
Hydroxypropylmetyl	15,00

xenluloza	
Bột talc	2,00

Chế phẩm 4:

Thành phần	% trọng lượng
Hợp chất A	25,00
Vitamin E TPGS	41,67
Polyetylen glycol 4000	5,92
Hydroxypropylmetyl xenluloza	15,00
Axit maleic	5,41
Eudragit L100-55	5,00
Bột talc	2,00

Chế phẩm 5:

Thành phần	% trọng lượng
Hợp chất A	25,00
Vitamin E TPGS	41,67
Polyetylen glycol 4000	5,92
Hydroxypropylmetyl xenluloza	5,00

Axit maleic	5,41
Eudragit L100-55	15,00
Bột talc	2,00

Chế phẩm 6:

Thành phần	% trọng lượng
Hợp chất A	24,00
Vitamin E TPGS	40,00
Hydroxypropylmetyl xenluloza	14,40
Axit maleic	5,20
Eudragit L100-55	14,40
Bột talc	2,00

Chế phẩm 7:

Thành phần	% trọng lượng
Hợp chất A	24,00
Vitamin E TPGS	40,00
Polyetylen glycol 4000	1,20
Hydroxypropylmetyl xenluloza	14,40

Axit lactic	4,00
Eudragit L100-55	14,40
Bột talc	2,00

Ví dụ 8

Bào chế chế phẩm sau bằng các kỹ thuật tương tự đã mô tả trong Ví dụ 1, nhưng ở dạng liều viên nén. Sơ đồ sự hòa tan của chế phẩm này trong môi trường HCl 0,1N được thể hiện trong FIG.3.

Chế phẩm 8:

Thành phần	% trọng lượng
Pha bên trong	
Hợp chất A	10,0
Kollidon VA64	30,1
Pluronic F 68	3,4
Pha bên ngoài	
Kollidon VA64	3,0
Xenluloza MKGR	37,5
Crospovidon	15,0
Mg Stearat	1,0
Tổng	100

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng, dược phẩm này bao gồm:

pha bên trong bao gồm thể phân tán rắn chứa (S)-metyl (1-((4-(3-(5-clo-2-flo-3-(metylsulfonamido)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)amino)propan-2-yl)carbammat (Hợp chất A) ở dạng vô định hình; HPMC axetat suxinat; và poloxame 188 hoặc sorbitol; và

pha bên ngoài bao gồm axit succinic, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, silic đioxit dạng keo, và magie stearat.

2. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó pha bên trong bao gồm (S)-metyl (1-((4-(3-(5-clo-2-flo-3-(metylsulfonamido)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)amino)propan-2-yl)carbammat (Hợp chất A) ở dạng vô định hình với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 40% theo trọng lượng, HPMC axetat suxinat với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 80% theo trọng lượng, và poloxame 188 hoặc sorbitol với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20% theo trọng lượng.

3. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo điểm 2, trong đó pha bên ngoài bao gồm axit succinic với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 60% theo trọng lượng, từ 30% đến 70% theo trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, crospovidon với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20% theo trọng lượng, silic đioxit dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5% theo trọng lượng và magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5% theo trọng lượng.

4. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó dược phẩm này bao gồm hỗn hợp của pha bên trong và pha bên ngoài với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 80:20 đến 40:60.

5. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo điểm 4, trong đó dược phẩm này bao gồm hỗn hợp của pha bên trong và pha bên ngoài với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 75:25 đến 50:50.

6. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó dược phẩm này bao gồm 10mg, 25mg, 50mg, hoặc 100mg của (S)-metyl (1-((4-(3-(5-clo-2-flo-3-

(metylsulfonamido)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)amino)propan-2-yl)carbamate (Hợp chất A) ở dạng vô định hình.

7. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo điểm 6, trong đó dược phẩm này bao gồm 15% theo trọng lượng của (S)-metyl (1-((4-(3-(5-clo-2-flo-3-(metylsulfonamido)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-yl)amino)propan-2-yl)carbamate (Hợp chất A) ở dạng vô định hình.

8. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó dược phẩm này được bào chế ở dạng viên nang hoặc viên nén.

9. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo điểm 2, trong đó dược phẩm này được bào chế ở dạng viên nang hoặc viên nén.

10. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo điểm 3, trong đó dược phẩm này được bào chế ở dạng viên nang hoặc viên nén.

11. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo điểm 4, trong đó dược phẩm này được bào chế ở dạng viên nang hoặc viên nén.

12. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo điểm 5, trong đó dược phẩm này được bào chế ở dạng viên nang hoặc viên nén.

13. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo điểm 6, trong đó dược phẩm này được bào chế ở dạng viên nang hoặc viên nén.

14. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo điểm 7, trong đó dược phẩm này được bào chế ở dạng viên nang hoặc viên nén.

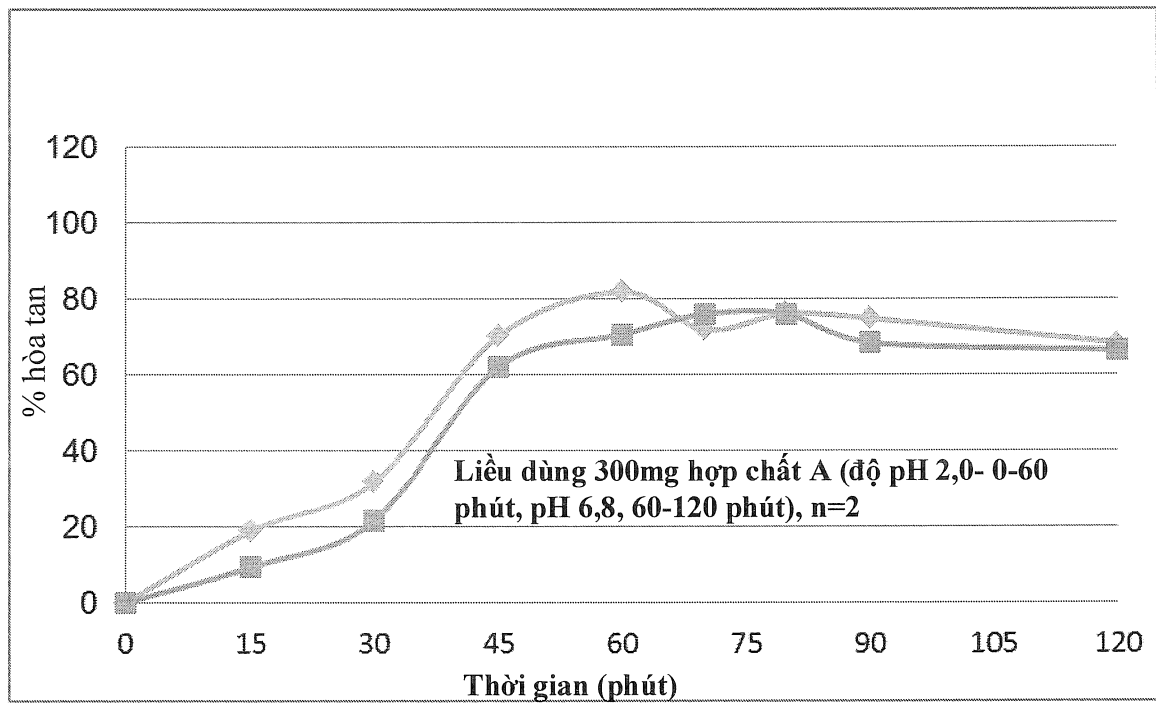


FIG.1

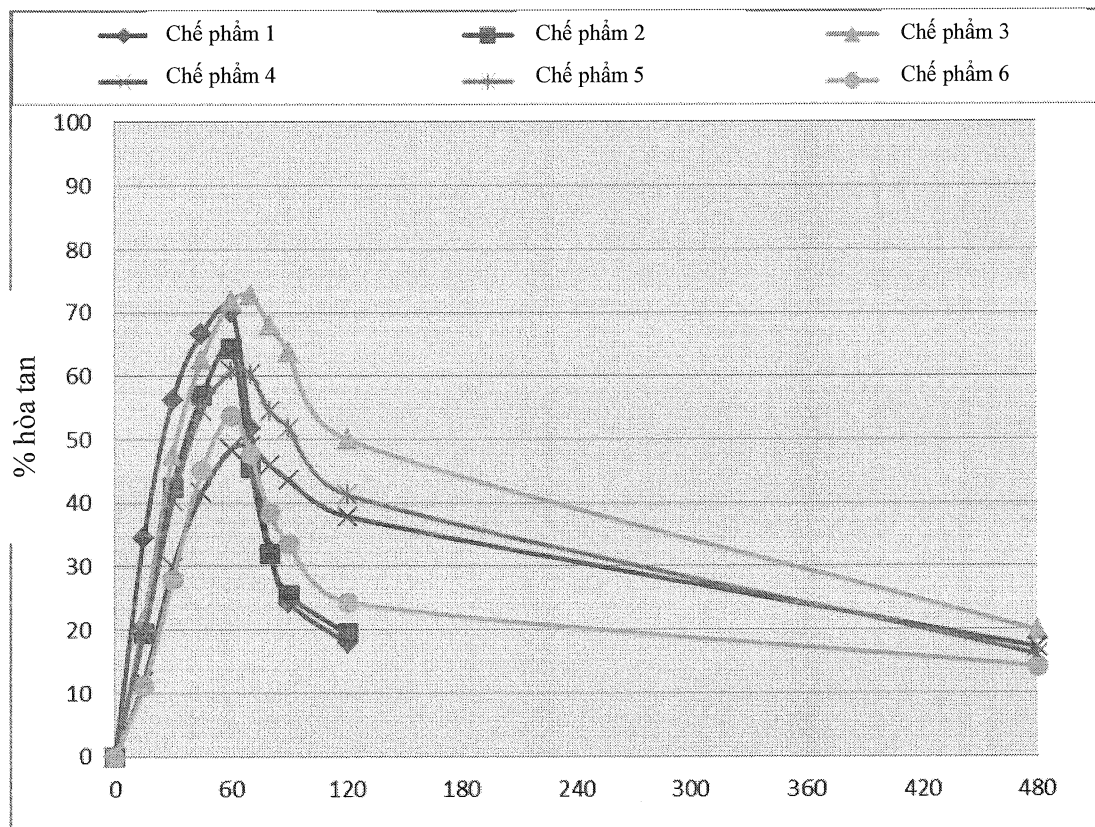


FIG.2

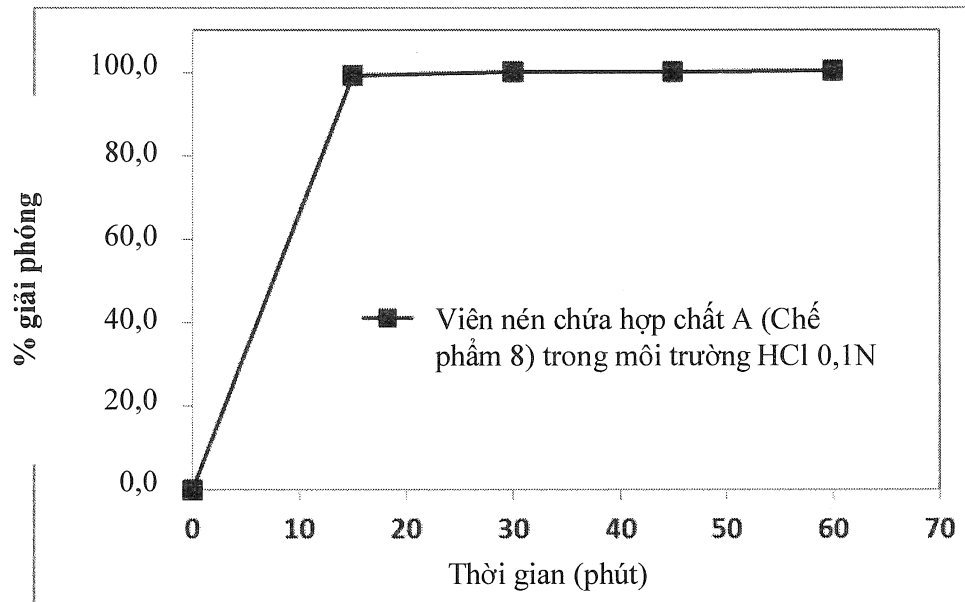


FIG.3