



(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)



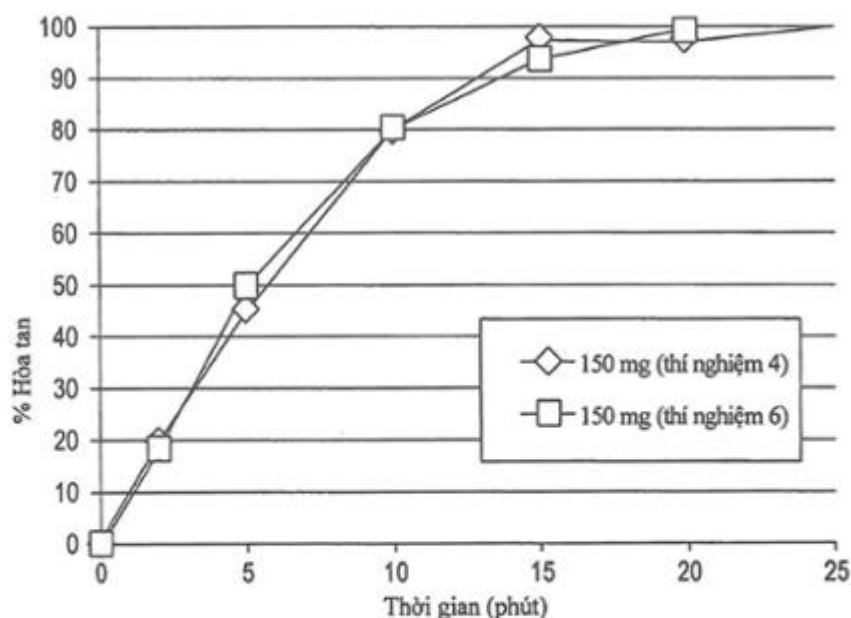
1-0036191

(51)⁷ C07C 275/60; A61K 31/27; A61K 45/06 (13) B

(21) 1-2019-01644 (22) 06/09/2017
(86) PCT/US2017/050221 06/09/2017 (87) WO 2018/048862 15/03/2018
(30) 62/383,818 06/09/2016 US; 15/695,913 05/09/2017 US
(45) 25/07/2023 424 (43) 25/09/2019 378A
(73) Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited (IE)
Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, Ireland
(72) ALLPHIN, Clark Patrick (US); WALSH, Edwin Gerard (IE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) VIÊN NÉN GIẢI PHÓNG TỨC THÌ CHỨA (R)-2-AMINO-3-PHENYLPROPYL CARBAMAT

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm giải phóng tức thì chứa (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat.



Bộ	Thời gian (phút)										
	0	2	5	10	15	20	25	30	STD	Tổng	F2
4	0%	20%	45%	80%	98%	97%	100%	103%	163,5	182,7	74,5
6	0%	18%	50%	80%	94%	99%			151,4	163,3	*

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm giải phóng tức thì (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat (APC) và các phương pháp sử dụng chế phẩm này để điều trị rối loạn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

APC là chất tương tự phenylalanin đã được chứng minh là hữu ích trong việc điều trị nhiều loại rối loạn, bao gồm chứng ngủ ngày kéo dài, chứng giữ nguyên thể, chứng ngủ kịch phát, mệt mỏi, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, chứng đau cơ cơ hoá, và các chứng bệnh khác. Xem, ví dụ, các patent Hoa Kỳ số 8,232,315; 8,440,715; 8,552,060; 8,623,913; 8,729,120; 8,741,950; 8,895,609; 8,927,602; 9,226,910; và 9,359,290; và các công bố đơn Hoa Kỳ số 2012/0004300 và 2015/0018414. Phương pháp điều chế APC (còn có các tên gọi khác) và các hợp chất liên quan có thể được tìm thấy ở các patent Hoa Kỳ số 5,955,499; 5,705,640; 6,140,532 và 5,756,817. Tất cả các bằng sáng chế và đơn sáng chế nêu trên được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ cho tất cả các mục đích.

Sáng chế giải quyết các nhược điểm tồn tại trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách đề xuất chế phẩm giải phóng tức thì APC thích hợp để điều trị các rối loạn đáp ứng với APC.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất việc phát triển các chế phẩm giải phóng tức thì APC. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất các chế phẩm này để sử dụng trong việc điều trị các rối loạn đáp ứng với APC.

Theo đó, một khía cạnh của sáng chế đề xuất viên nén giải phóng tức thì để phân phối APC qua đường miệng, trong đó viên nén này chứa:

APC hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 90 đến 98% khối lượng viên nén;

ít nhất một chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 5% khối lượng viên nén; và

ít nhất một chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 2% khối lượng viên nén;

trong đó viên nén này giải phóng ít nhất 85% lượng APC hoặc muối được dụng của nó được chứa trong khoảng thời gian ngắn hơn 15 phút sau khi cho đối tượng dùng viên nén.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng liều dùng qua đường miệng giải phóng tức thì APC, trong đó dạng liều dùng qua đường miệng này chứa:

APC hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 90 đến 98% khối lượng của dạng liều dùng qua đường miệng;

ít nhất một chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 5% khối lượng của dạng liều dùng qua đường miệng; và

ít nhất một chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 2% khối lượng của dạng liều dùng qua đường miệng;

trong đó dạng liều dùng qua đường miệng này giải phóng ít nhất 85% lượng APC hoặc muối được dụng của nó được chứa trong khoảng thời gian ngắn hơn 15 phút sau khi cho đối tượng dùng dạng liều dùng qua đường miệng.

Sáng chế cũng đề xuất viên nén giải phóng tức thì để phân phối APC qua đường miệng, viên nén này chứa APC hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 90 đến 98% khối lượng viên nén; trong đó viên nén này thể hiện tốc độ hòa tan APC hoặc muối được dụng của nó về cơ bản là đồng nhất ở độ pH bằng 1,2, độ pH bằng 4,5 và độ pH bằng 6,8.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm để sử dụng trong việc điều trị rối loạn điều trị được bằng APC, ví dụ, chứng ngủ kịch phát, chứng giữ nguyên thế, chứng ngủ ngày kéo dài, nghiện thuốc, rối loạn chức năng tình dục, mệt mỏi, chứng đau cơ cơ hoá, rối loạn giảm chú ý/tăng động, hội chứng chân không yên, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực hoặc béo phì ở đối tượng cần điều trị, hoặc thúc đẩy cai thuốc ở đối tượng cần cai, gồm bước cho đối tượng sử dụng dùng viên nén theo sáng chế.

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn trong các hình vẽ và phần mô tả dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện tốc độ hòa tan viên nén APC giải phóng tức thì.

Fig.2 thể hiện tác dụng phủ đối với tốc độ hòa tan viên nén APC giải phóng tức thì.

Fig.3 thể hiện tác dụng của kích thước viên nén đối với tốc độ hòa tan viên nén APC giải phóng tức thì.

Fig.4 thể hiện tác dụng của chất phân hủy đối với tốc độ hòa tan viên nén APC giải phóng tức thì.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể có được thực hiện theo các phương án khác nhau và không nên hiểu là bị giới hạn ở các phương án được nêu ra trong bản mô tả. Mặt khác, các phương án này được đề xuất sao cho phần mô tả này sẽ rõ ràng và hoàn chỉnh, và sẽ bộc lộ đầy đủ phạm vi bảo hộ của sáng chế đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, các dấu hiệu được minh họa đối với một phương án có thể được đưa vào các phương án khác, và các dấu hiệu được minh họa đối với phương án cụ thể có thể được loại bỏ khỏi phương án này. Ngoài ra, nhiều biến đổi và bổ sung vào các phương án được gợi ý trong bản mô tả này sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật khi xem xét sự bộc lộ sáng chế, mà không rời xa sáng chế.

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa giống nhau như được hiểu theo nghĩa chung bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế thuộc về. Thuật ngữ được sử dụng trong phần mô tả sáng chế ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không được dự định làm giới hạn sáng chế.

Trừ khi nội dung chỉ ra khác, nhiều dấu hiệu của sáng chế được mô tả ở đây được dự định cụ thể là có thể được sử dụng theo sự kết hợp bất kỳ.

Hơn nữa, sáng chế cũng dự định rằng theo một số phương án của sáng chế, dấu hiệu bất kỳ hoặc sự kết hợp của các dấu hiệu nêu ra ở đây có thể được loại bỏ hoặc bỏ qua.

Để minh họa, nếu bản mô tả nêu ra phức hợp chứa các thành phần A, B và C, thì được dự định cụ thể là thành phần bất kỳ trong số các thành phần A, B hoặc C hoặc sự kết hợp của chúng có thể được bỏ qua và không bảo hộ một cách riêng lẻ hoặc kết hợp bất kỳ.

Tất cả các công bố, đơn sáng chế, bằng sáng chế và các tài liệu tham khảo khác đã nêu ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ cho tất cả các mục đích.

Như được sử dụng ở đây, “một” có thể có nghĩa là một hoặc nhiều hơn một. Ví dụ, “một” tế bào có thể có nghĩa là tế bào đơn hoặc nhiều tế bào.

Cũng được sử dụng ở đây, “và/hoặc” đề cập đến và bao gồm sự kết hợp bất kỳ và tất cả sự kết hợp có thể của một hoặc nhiều đối tượng được liệt kê có liên quan, cũng như không kết hợp khi được hiểu theo nghĩa lựa chọn (“hoặc”).

Hơn nữa, thuật ngữ “khoảng”, như được sử dụng ở đây khi đề cập đến giá trị có thể đo được như lượng hợp chất hoặc chất theo sáng chế, liều, thời gian, nhiệt độ và các giá trị tương tự, có nghĩa bao gồm các biến thiên là $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$, hoặc thậm chí là $\pm 0,1\%$ lượng xác định.

Thuật ngữ “về cơ bản chứa” (và các biến thể về ngữ pháp), được áp dụng cho các dược phẩm theo sáng chế, nghĩa là dược phẩm này có thể chứa các thành phần bổ sung miễn là các thành phần bổ sung này không làm thay đổi cốt yếu dược phẩm này. Thuật ngữ “thay đổi cốt yếu”, được áp dụng cho dược phẩm, chỉ sự tăng hoặc giảm tác dụng điều trị của dược phẩm này ít nhất khoảng 20% hoặc hơn so với tác dụng của dược phẩm chứa các thành phần đã nêu.

Thuật ngữ “lượng có tác dụng điều trị” hoặc “lượng hữu hiệu”, như được sử dụng ở đây, chỉ lượng dược phẩm, hợp chất hoặc chất theo sáng chế tạo tác dụng điều biến, mà ví dụ, có thể là tác dụng có lợi, đối với đối tượng bị rối loạn, bệnh hoặc ốm đau, bao gồm tác dụng cải thiện tình trạng bệnh của đối tượng (ví dụ, cải thiện về một hoặc nhiều triệu chứng), làm chậm hoặc giảm sự tiến triển tình trạng bệnh, làm chậm

thời điểm khởi phát rối loạn, và/hoặc thay đổi về các thông số lâm sàng, bệnh hoặc ốm đau, v.v., như đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, lượng có tác dụng điều trị hoặc lượng hữu hiệu có thể chỉ lượng được phẩm, hợp chất hoặc chất cải thiện tình trạng bệnh của đối tượng ít nhất là 5%, ví dụ, ít nhất là 10%, ít nhất là 15%, ít nhất là 20%, ít nhất là 25%, ít nhất là 30%, ít nhất là 35%, ít nhất là 40%, ít nhất là 45%, ít nhất là 50%, ít nhất là 55%, ít nhất là 60%, ít nhất là 65%, ít nhất là 70%, ít nhất là 75%, ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95% hoặc ít nhất là 100%.

“Điều trị” hoặc “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” chỉ loại hành động bất kỳ tạo tác dụng điều biến, mà ví dụ, có thể là tác dụng có lợi, đối với đối tượng bị rối loạn, bệnh hoặc ốm đau, bao gồm tác dụng cải thiện tình trạng bệnh của đối tượng (ví dụ, cải thiện về một hoặc nhiều triệu chứng), làm chậm hoặc giảm sự tiến triển tình trạng bệnh, và/hoặc thay đổi về các thông số lâm sàng, bệnh hoặc ốm đau, v.v., như đã biết rõ trong lĩnh vực.

“Rối loạn điều trị được bằng APC” chỉ rối loạn bất kỳ trong đó việc cho đối tượng dùng APC dẫn đến việc điều trị một hoặc nhiều triệu chứng rối loạn ở đối tượng. Ví dụ về các rối loạn này bao gồm, không giới hạn, chứng ngủ kịch phát, chứng giữ nguyên thế, chứng ngủ ngày kéo dài, nghiện thuốc, rối loạn chức năng tình dục, mệt mỏi, chứng đau cơ cơ hoá, rối loạn giảm chú ý/tăng động, hội chứng chân không yên, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực hoặc béo phì.

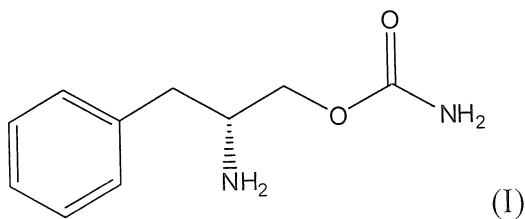
“Dược dụng”, như được sử dụng ở đây, nghĩa là nguyên liệu không có tính sinh học hoặc nếu không thì là không được mong muốn, tức là nguyên liệu này có thể được dùng cho cá nhân cùng với các dược phẩm theo sáng chế, mà không gây các tác dụng sinh học có hại đáng kể hoặc tương tác theo cách có hại với bất kỳ thành phần khác được chứa trong dược phẩm này. Nguyên liệu này sẽ được chọn trong tự nhiên để giảm thiểu sự phân huỷ thành phần hoạt chất bất kỳ và tác dụng phụ bất lợi bất kỳ ở đối tượng, như được biết rõ bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật (xem, ví dụ, tài liệu *Remington's Pharmaceutical Science*; 21st ed. 2005).

“Đồng thời” nghĩa là đủ gần về thời gian để tạo ra tác dụng kết hợp (đó là, đồng thời có thể là cùng lúc, hoặc có thể là hai hoặc nhiều sự việc xảy ra trong khoảng thời gian ngắn trước hoặc sau nhau). Theo một số phương án, việc dùng hai hoặc nhiều hợp

chất “đồng thời” nghĩa là hai hợp chất này được dùng đủ gần về thời gian mà sự có mặt của hợp chất này làm thay đổi tác dụng sinh học của hợp chất còn lại. Hai hợp chất này có thể được dùng trong cùng một dược phẩm hoặc các dược phẩm khác nhau hoặc dùng tuần tự. Việc dùng đồng thời có thể được thực hiện bằng cách trộn các hợp chất này trước khi dùng, hoặc bằng cách dùng các hợp chất này trong hai dược phẩm khác nhau, ví dụ, tại cùng một thời điểm nhưng ở các vị trí giải phẫu khác nhau hoặc sử dụng các đường dùng khác nhau.

Sáng chế đề xuất chế phẩm và dạng liều để giải phóng tức thì APC hoặc muối dược dụng của nó. Chế phẩm được mô tả ở đây phù hợp để giải phóng tức thì thuốc liều cao có khả năng tan trong nước cao. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm giải phóng tức thì được đề xuất ở dạng liều đơn vị, và theo các phương án nhất định, chế phẩm giải phóng tức thì được đề xuất ở dạng viên nén giải phóng tức thì.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm APC giải phóng tức thì được mô tả ở đây chứa lượng có tác dụng điều trị của APC hoặc muối thay thế của nó. Cấu trúc bazơ tự do của APC có công thức I dưới đây.



Việc dùng APC ở dạng rắn đặt ra nhiều thách thức. Bệnh nhân được điều trị bằng APC có thể gặp khó khăn khi dùng thuốc rắn bằng miệng vì họ mắc tình trạng bệnh khiến khó xử lý và nuốt. Do đó, cần giữ kích thước của viên nén nhỏ như có thể khi kết hợp lượng thành phần hoạt chất lớn nhất và đáp ứng profin hòa tan mong muốn. Hơn nữa, cần có chế phẩm hòa tan nhanh mà không cần lượng tá dược cao để tăng tốc sự hòa tan.

Do đó, một khía cạnh của sáng chế đề xuất viên nén giải phóng tức thì để phân phối APC qua đường miệng, trong đó viên nén này chứa:

APC hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 90 đến 98% khối lượng viên nén;

ít nhất một chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 5% khối lượng viên nén; và

ít nhất một chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 2% khối lượng viên nén;

trong đó viên nén này giải phóng ít nhất 85% lượng APC hoặc muối được dụng của nó được chứa trong khoảng thời gian ngắn hơn 15 phút sau khi cho đối tượng dùng viên nén.

Theo một phương án, viên nén này chứa:

APC hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 91 đến 95% khối lượng viên nén;

ít nhất một chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2 đến 3% khối lượng viên nén;

ít nhất một chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 1% khối lượng viên nén; và

tùy ý, màng phủ thẩm mỹ với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến 4% khối lượng viên nén;

trong đó viên nén này giải phóng ít nhất 85% lượng APC hoặc muối được dụng của nó được chứa trong khoảng thời gian ngắn hơn 15 phút sau khi cho đối tượng dùng viên nén.

Theo một phương án, viên nén này chứa:

APC hoặc muối được dụng của nó với lượng bằng khoảng 93,22% khối lượng viên nén;

ít nhất một chất kết dính (ví dụ, hydroxypropylxenluloza) với lượng bằng khoảng 2,87% khối lượng viên nén;

ít nhất một chất làm trơn (ví dụ, magie stearat) với lượng bằng khoảng 0,52% khối lượng viên nén; và

tùy ý, màng phủ thẩm mỹ (ví dụ, Opadry® II vàng) với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến 4% khối lượng viên nén;

trong đó viên nén này giải phóng ít nhất 85% lượng APC hoặc muối được dụng của nó được chứa trong khoảng thời gian ngắn hơn 15 phút sau khi cho đối tượng dùng viên nén.

Sáng chế còn đề xuất dạng liều dùng qua đường miệng giải phóng tức thì APC, trong đó dạng liều dùng qua đường miệng này chứa:

APC hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 90 đến 98% khối lượng của dạng liều dùng qua đường miệng;

ít nhất một chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 5% khối lượng của dạng liều dùng qua đường miệng; và

ít nhất một chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 2% khối lượng của dạng liều dùng qua đường miệng;

trong đó dạng liều dùng qua đường miệng này giải phóng ít nhất 85% lượng APC hoặc muối được dụng của nó được chứa trong khoảng thời gian ngắn hơn 15 phút sau khi cho đối tượng dùng dạng liều dùng qua đường miệng.

Các chế phẩm và các dạng liều đơn vị được đề xuất ở đây có thể được sử dụng để đạt được sự giải phóng tức thì APC, cũng như muối được dụng, hydrat, chất đồng phân, bao gồm tautome, solvat và phức chất của APC.

Muối thích hợp của APC bao gồm, không giới hạn, axetat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, butyrat, xitrat, fumarat, glycolat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, 2-hydroxyetansulfonat, lactat, maleat, malonat, metansulfonat, nicotinat, nitrat, oxalat, palmoat, pectinat, persulfat, hydroxynapthoat, pivalat, propionat, salixylat, suxinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, tosylat và undecanoat. Các axit khác, như axit oxalic, trong khi bản thân các axit này không được chấp nhận về mặt được dụng, có thể được sử dụng khi điều chế muối hữu ích làm chất trung gian khi thu các hợp chất theo sáng chế và muối cộng axit được dụng của chúng. Theo các phương án nhất định, muối này là muối hydroclorua.

Các hợp chất theo công thức ở đây bao gồm các hợp chất có sự tạo thành bazơ bậc bốn của nhóm chứa nitơ bazơ bất kỳ trong đó.

Để đơn giản hóa, thảo luận ở đây không viện dẫn đến hiện tượng đồng phân lập thể. Người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ đánh giá rằng các hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó tồn tại ở dạng racemat và hỗn hợp raxemic và các chất đồng phân quang học đơn. Tất cả các dạng đồng phân của các hợp chất này được bao gồm biểu hiện trong sáng chế.

Trừ khi được nêu khác đi, các cấu trúc được mô tả ở đây cũng có nghĩa là bao gồm các hợp chất mà chỉ khác nhau ở sự có mặt một hoặc nhiều nguyên tử giàu đồng vị. Ví dụ, các hợp chất có các cấu trúc trừ cấu trúc để thay thế hydro bằng đơteri hoặc triti, hoặc thay thế cacbon bằng cacbon giàu ^{13}C hoặc ^{14}C trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất này là hữu ích, ví dụ, làm công cụ hoặc đoạn dò phân tích trong các thử nghiệm sinh học.

Thảo luận ở đây cũng không viện dẫn đến chất đa hình, hydrat, clathrat, solvat, kể cả hợp chất, chất đồng phân, hoặc các dạng khác của hợp chất này. Tất cả các dạng của các hợp chất này được bao gồm biểu hiện trong sáng chế.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế bao gồm tiền dược chất của các hợp chất được chuyển hóa thành hợp chất có hoạt tính *in vivo*. Ví dụ, hợp chất này có thể được cải biến để tăng cường tính thấm tế bào (ví dụ, bằng cách este hóa các nhóm phân cực) và sau đó được chuyển hóa bởi enzym tế bào để tạo ra chất có hoạt tính. Các phương pháp chẩn điện tích hoặc các gốc phản ứng làm tiền dược chất đã được biết bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật (xem, ví dụ, P. Korgsgaard-Larsen và H. Bundgaard, A Textbook of Drug Design và Development, Reading U.K., Harwood Academic Publishers, 1991).

Thuật ngữ “tiền dược chất” chỉ các hợp chất được biến nạp nhanh chóng *in vivo* để tạo ra hợp chất gốc có công thức trên, ví dụ, bằng cách thủy phân trong máu, xem, ví dụ, T. Higuchi và V. Stella, Prodrugs as Novel delivery Systems, Vol. 14 của A.C.S. Symposium Series và trong Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, nội dung của cả hai tài liệu này được đưa vào phần mô tả này bằng cách viện dẫn. Cũng xem patent Hoa Kỳ số 6,680,299. Tiền dược chất làm ví dụ bao gồm tiền dược chất được chuyển hóa *in vivo* bởi đối tượng thành dược chất có hoạt tính có hoạt tính của các hợp

chất như được mô tả ở đây, trong đó tiền dược chất là este của rượu hoặc nhóm axit carboxylic, nếu nhóm này có mặt trong hợp chất; amit của nhóm amin hoặc nhóm axit carboxylic, nếu các nhóm này có mặt trong hợp chất; uretan của nhóm amin, nếu nhóm này có mặt trong hợp chất; axetal hoặc ketal của nhóm rượu, nếu nhóm này có mặt trong hợp chất; bazơ N-Mannich hoặc imin của nhóm amin, nếu nhóm này có mặt trong hợp chất; hoặc bazơ Schiff, oxim, axetal, enol este, oxazolidin, hoặc thiazolidin của nhóm cacbonyl, nếu nhóm này có mặt trong hợp chất, như được mô tả, ví dụ, trong patent Hoa Kỳ số 6,680,324 và patent Hoa Kỳ số 6,680,322.

Thuật ngữ “tiền dược chất được dụng” (và các thuật ngữ tương tự) như được sử dụng ở đây đề cập đến các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế, trong phạm vi đánh giá y học âm thanh, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô người và/hoặc các động vật khác mà không quá độc, gây kích thích, đáp ứng dị ứng và tương tự, tương ứng với tỷ lệ nguy cơ/lợi ích hợp lý, và hiệu quả cho mục đích sử dụng của chúng, cũng như dạng ion lưỡng tính mà có thể của các hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, viên nén giải phóng ít nhất 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% lượng APC hoặc muối được dụng của nó được chứa trong khoảng thời gian ngắn hơn 15 phút sau khi cho đối tượng dùng viên nén, ví dụ, ngắn hơn 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, hoặc 5 phút. Theo một số phương án, viên nén giải phóng ít nhất 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% lượng APC hoặc muối được dụng của nó được chứa trong khoảng thời gian ngắn hơn 30 phút sau khi cho đối tượng dùng viên nén.

Theo các phương án nhất định, viên nén không chứa chất phân hủy. Thuật ngữ “chất phân hủy”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến chất bổ sung vào viên nén để thúc đẩy sự phân tán viên nén trong môi trường nước. Viên nén theo sáng chế là có lợi trong đó chúng tan thay vì chất phản ứng. Theo sáng chế, sự có mặt của chất phân hủy trong chế phẩm trên thực tế có thể giải phóng chậm APC.

Theo các phương án nhất định, APC hoặc muối được dụng của nó có mặt với lượng bằng khoảng 90%, 90,5%, 91%, 91,5%, 92%, 92,5%, 93%, 93,5%, 94%, 94,5%, 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, hoặc 98% khối lượng viên nén hoặc giá trị hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo các phương án nhất định, APC hoặc muối được

dụng của nó có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 90% đến khoảng 98%, từ khoảng 92% đến khoảng 98%, từ khoảng 94% đến khoảng 98%, từ khoảng 96% đến khoảng 98%, từ khoảng 90% đến khoảng 92%, từ khoảng 90% đến khoảng 94%, từ khoảng 90% đến khoảng 96%, từ khoảng 92% đến khoảng 94%, từ khoảng 92% đến khoảng 96% hoặc từ khoảng 94% đến khoảng 96%.

Theo các phương án nhất định, ít nhất một chất kết dính có mặt với lượng bằng khoảng 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, hoặc 5% khối lượng viên nén hoặc giá trị hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo các phương án nhất định, ít nhất một chất kết dính có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến khoảng 5%, từ khoảng 2% đến khoảng 5%, từ khoảng 3% đến khoảng 5%, từ khoảng 4% đến khoảng 5%, từ khoảng 1% đến khoảng 2%, từ khoảng 1% đến khoảng 3%, từ khoảng 1% đến khoảng 4%, từ khoảng 2% đến khoảng 3%, từ khoảng 2% đến khoảng 4% hoặc từ khoảng 3% đến khoảng 4%. Viên nén có thể chứa ít nhất một chất kết dính, ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc nhiều chất kết dính.

Theo các phương án nhất định, ít nhất một chất kết dính được chọn từ ít nhất một trong số hydroxypropyl xenluloza, etylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, rượu polyvinyl, hydroxyetyl xenluloza, povidon, copovidon, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, dextrin, gelatin, maltodextrin, tinh bột, zein, acacia, axit alginic, carbome (polyacrylat liên kết ngang), polymetacrylat, natri carboxymetylxenluloza, gôm guar, dầu thực vật hydro hóa (loại 1), metylxenluloza, magie nhôm silicat, và natri alginat hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, ít nhất một chất kết dính là hydroxypropyl xenluloza.

Theo các phương án nhất định, ít nhất một chất làm trơn có mặt với lượng bằng khoảng 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, hoặc 2,0% khối lượng viên nén hoặc giá trị hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo các phương án nhất định, ít nhất một chất làm trơn có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 2,0%, từ khoảng 0,5% đến khoảng 2,0%, từ khoảng 1,0% đến khoảng 2,0%, từ khoảng 1,5% đến khoảng 2,0%, từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5%, từ khoảng 0,1% đến khoảng 1,0%, từ khoảng 0,1% đến khoảng 1,5%, từ khoảng 0,5% đến khoảng 1,0%, từ khoảng 0,5%

đến khoảng 1,5% hoặc từ khoảng 1,0% đến khoảng 1,5%. Viên nén có thể chứa ít nhất một chất làm trơn, ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc nhiều chất làm trơn. Chế phẩm giải phóng tức thì được cung cấp dưới dạng dạng liệu tạo viên, mức chất làm trơn thấp hơn vẫn có thể đạt được bằng cách sử dụng hệ thống “phun” khi tạo viên nén. Các hệ thống này đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật, có bán trên thị trường và nạp chất làm trơn trực tiếp vào lỗ và bề mặt chết thay vì thông qua chế phẩm.

Theo các phương án nhất định, ít nhất một chất làm trơn được chọn từ ít nhất một trong số magie stearat, axit stearic, canxi stearat, dầu thầu dầu hydro hóa, dầu thực vật hydro hóa, dầu khoáng nhẹ, magie stearat, dầu khoáng, polyetylen glycol, natri benzoat, natri stearyl fumarat, và kẽm stearat hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, ít nhất một chất làm trơn là magie stearat. Theo các phương án khác, magie stearat có thể được sử dụng kết hợp một hoặc nhiều chất làm trơn hoặc chất hoạt động bề mặt khác, như natri lauryl sulfat. Cụ thể, nếu cần khắc phục các đặc tính kỵ nước tiềm tàng của magie stearat, chế phẩm có thể cũng chứa natri lauryl sulfat khi sử dụng magie stearat (Remington: the Science và Practice of Pharmacy, tái bản lần thứ 20, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000)).

Theo một số phương án, ít nhất một chất kết dính là hydroxypropyl xenluloza. Theo một số phương án, ít nhất một chất làm trơn là magie stearat. Theo một số phương án, ít nhất một chất kết dính là hydroxypropyl xenluloza và ít nhất một chất làm trơn là magie stearat.

Theo các phương án nhất định, viên nén được phủ. Lớp phủ có thể là, không giới hạn, lớp phủ thêm màu.

Theo một số phương án, APC hoặc muối được dụng của nó là APC hydroclorua.

Viên nén có thể ở hình dạng bất kỳ thích hợp để giải phóng tức thì và cho phép giải phóng ít nhất 85% lượng APC hoặc muối được dụng của nó được chứa trong khoảng thời gian ngắn hơn 15 phút sau khi cho đối tượng dùng viên nén. Theo một số phương án, viên nén tối đa hóa tỷ lệ giữa diện tích bề mặt và thể tích để thúc đẩy sự hòa tan nhanh. Theo một số phương án, viên nén có hình tròn.

Viên nén có thể chứa lượng APC bất kỳ hoặc muối được dụng của nó thích hợp để sử dụng dưới dạng liều đơn vị. Theo một số phương án, viên nén chứa khoảng 1 mg đến khoảng 1000 mg được chất hoặc trong khoảng bất kỳ hoặc có giá trị bất kỳ thuộc khoảng này, ví dụ, khoảng 10 mg đến khoảng 500 mg, *ví dụ*, khoảng 37,5 mg, khoảng 75 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 300 mg.

APC hoặc muối được dụng của nó có thể thu được hoặc tổng hợp được bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực và như đã mô tả ở đây. Chi tiết các sơ đồ phản ứng để tổng hợp APC đã được mô tả trong các patent Hoa Kỳ số 5,705,640; 5,756,817; 5,955,499; và 6,140,532, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

“Sự giải phóng tức thì” như được sử dụng ở đây, chỉ được phẩm mà giải phóng APC hoặc muối được dụng, hydrat, chất đồng phân, tautome, solvat hoặc phức chất của chúng về cơ bản hoàn toàn đi vào đường dạ dày-ruột của người sử dụng trong thời gian dưới khoảng 15 phút, thường nằm trong khoảng từ khoảng 1 phút đến khoảng 15 phút từ khi ăn. Tốc độ phân phối cho phép thuốc được hấp thụ bởi đường dạ dày-ruột theo cách tương đương về mặt sinh học với dung dịch qua đường miệng. Sự hấp thụ nhanh thường xảy ra đối với dạng liều đơn vị giải phóng tức thì, như viên nén, viên nén hình tròn hoặc viên nang, nếu thuốc này được chứa ở dạng liều tan trong phần trên đường dạ dày-ruột.

Tốc độ giải phóng có thể được đo bằng cách sử dụng phương pháp kiểm tra sự hòa tan đạt chuẩn. Ví dụ, các điều kiện đạt chuẩn có thể là các điều kiện được mô tả trong hướng dẫn FDA (ví dụ, 50 vòng/phút, 37°C, USP 2 cánh khuấy, môi trường pH bằng 1,2 và pH bằng 6,8, 900 ml, 1 sản phẩm kiểm tra mỗi ống).

“Tốc độ hòa tan”, như được sử dụng ở đây, chỉ lượng được chất được giải phóng *in vitro* từ dạng liều trên một đơn vị thời gian vào môi trường giải phóng.

“Độ sinh khả dụng”, như được sử dụng ở đây, chỉ diện tích dưới đường cong được ước tính, hoặc AUC của được chất có hoạt tính trong hệ tuần hoàn toàn thân sau khi sử dụng qua đường miệng với dạng liều như được bộc lộ ở đây khi so với AUC của được chất có hoạt tính trong hệ tuần hoàn toàn thân sau khi dùng trong tĩnh mạch

dược chất có hoạt tính. AUC bị ảnh hưởng bởi mức độ dược chất được hấp thụ trong đường GI.

Các sản phẩm được xem là “tương đương về mặt sinh học” nếu giá trị trung bình tương đối $C_{tối\ da}$, $AUC_{(0-t)}$ và $AUC_{(0-\infty)}$ của sản phẩm kiểm tra so với sản phẩm tham khảo nằm trong khoảng từ 80% đến 125%.

Thuật ngữ “ $AUC_{(0-t)}$ ” có nghĩa là diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương trong khoảng thời gian từ thời gian 0 đến thời gian t.

Thuật ngữ “ $AUC_{(0-\infty)}$ ” hoặc “ $AUC_{0-vô\ cực}$ ” có nghĩa là diện tích dưới đường cong thời gian của nồng độ huyết tương trong khoảng thời gian từ thời gian 0 đến vô cực.

“ $C_{tối\ da}$ ” chỉ nồng độ huyết tương tối đa của APC.

“ $T_{tối\ da}$ ” chỉ thời gian để nồng độ huyết tương tối đa đối với hoạt chất nhất định.

“ $t_{1/2}$ ” chỉ thời gian để làm giảm nồng độ huyết tương đến 50% trong giai đoạn giảm cuối cùng của dược chất.

Chế phẩm giải phóng tức thì thích hợp để dùng qua đường miệng có thể chứa các dạng liều đơn vị, như viên nén, viên nén hình thuôn hoặc viên nang nhồi đầy, có thể phân phối liều APC có tác dụng điều trị khi nuốt một hoặc nhiều dạng liều bởi bệnh nhân, từng dạng liều có thể cung cấp liều lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 1000 mg APC. Ngoài ra, các dạng liều giải phóng tức thì có thể được tạo hình dạng hoặc được chấm điểm để tạo điều kiện điều chỉnh liều qua việc bẻ viên nén.

Chế phẩm và cấu trúc dạng liều giải phóng tức thì như được bộc lộ trong bản mô tả có thể được điều chỉnh để cung cấp hiệu quả giải phóng tức thì phù hợp với liều cụ thể cần thiết. Cụ thể, chế phẩm và cấu trúc của dạng liều như được mô tả ở đây có thể được điều chỉnh để cung cấp sự kết hợp bất kỳ các đặc điểm hiệu quả giải phóng tức thì được mô tả ở đây. Theo các phương án cụ thể, ví dụ, dạng liều giải phóng tức thì như được bộc lộ ở đây cung cấp thời điểm bắt đầu hoạt động nhanh, giải phóng nhiều hơn khoảng 85%, như, ví dụ, nhiều hơn khoảng 90% hoặc 95%, lượng thuốc được chứa trong khoảng thời gian được chọn ngắn hơn 15 phút, ngắn hơn 12 phút, ngắn hơn 10 phút và ngắn hơn 5 phút sau khi dùng.

Hơn nữa, tốc độ giải phóng hoạt chất từ dạng liều giải phóng tức thì như đã bộc lộ trong bản mô tả có thể được điều chỉnh khi cần thiết để tạo điều kiện cho chế độ dùng liều mong muốn hoặc đạt được liều hướng đích. Theo một phương án, dạng liều giải phóng tức thì có thể được bào chế để phân phối 1.000 mg APC. Theo các phương án cụ thể, tổng lượng dược chất được chứa trong dạng liều giải phóng tức thì theo phần mô tả có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10 mg đến khoảng 500 mg. Ví dụ, theo các phương án nhất định này, tổng lượng dược chất có thể được chọn từ khoảng 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 hoặc 1000 mg hoặc trong khoảng bất kỳ hoặc có giá trị bất kỳ thuộc khoảng này. Theo các phương án nhất định này, tổng lượng dược chất có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10 mg đến khoảng 1000 mg, từ khoảng 10 mg đến khoảng 500 mg, từ khoảng 10 mg đến khoảng 300 mg, từ khoảng 30 mg đến khoảng 1000 mg, từ khoảng 30 mg đến khoảng 500 mg, từ khoảng 30 mg đến khoảng 300 mg, từ khoảng 100 mg đến khoảng 1000 mg, từ khoảng 10 mg đến khoảng 500 mg, từ khoảng 100 mg đến khoảng 300 mg, từ khoảng 150 mg đến khoảng 1000 mg, từ khoảng 150 mg đến khoảng 500 mg hoặc từ khoảng 150 mg đến khoảng 300 mg.

Chế phẩm giải phóng tức thì được đề xuất ở đây thường chứa APC và chất làm trơn để tạo điều kiện thuận lợi xử lý các chế phẩm thành dạng liều đơn vị. Do đó, theo một số phương án, các chế phẩm được mô tả ở đây bao gồm sự kết hợp của APC và chất làm trơn, như được mô tả ở đây, và theo các phương án nhất định này, chế phẩm giải phóng tức thì về cơ bản là không chứa các tá dược hoặc chất phụ trợ khác. Theo các phương án khác, chế phẩm giải phóng tức thì được mô tả ở đây bao gồm sự kết hợp của APC, chất làm trơn và chất kết dính, như được mô tả ở đây, và theo các phương án nhất định này, chế phẩm giải phóng tức thì về cơ bản là không chứa các tá dược hoặc chất phụ trợ khác. Mặc dù chế phẩm giải phóng tức thì được mô tả ở đây có thể được bào chế bằng cách sử dụng kết hợp dược chất và một hoặc nhiều chất làm trơn và chất kết dính, theo các phương án nhất định, các dược phẩm được mô tả ở đây có thể chứa một hoặc nhiều tá dược bổ sung được chọn từ, ví dụ, chất độn, sự hỗ trợ

nén, chất pha loãng, chất phân hủy, chất tạo màu, chất tạo hương, chất đệm, chất phủ, chất trượt hoặc tá dược thích hợp khác.

Chế phẩm giải phóng tức thì được mô tả ở đây có thể được sản xuất bằng cách sử dụng các kỹ thuật đạt chuẩn, như kỹ thuật tạo hạt ướt, kỹ thuật lên bằng trục cán, kỹ thuật tạo hạt lớp chất lỏng và kỹ thuật trộn bột khô. Các phương pháp sản xuất chế phẩm giải phóng tức thì và các liều đơn vị thích hợp được mô tả ở đây được đề xuất, ví dụ, trong Remington, tái bản lần thứ 20, Chương 45 (Oral Solid Dosage Forms). Phát hiện ra rằng, thậm chí không có sự hỗ trợ của chất kết dính hoặc tá dược không làm trơn, như sự hỗ trợ nén, kỹ thuật tạo hạt ướt có thể tạo ra các đặc tính nén thích hợp cho các hạt có thể chảy được để tạo ra các liều đơn vị như được mô tả ở đây. Do đó, theo các phương án nhất định, trong đó hàm lượng dược chất lớn hơn khoảng 85%, 90% hoặc 95% khối lượng được mong đợi đối với chế phẩm giải phóng tức thì, kỹ thuật tạo hạt ướt có thể được sử dụng để điều chế chế phẩm giải phóng tức thì như được mô tả ở đây. Theo các phương án này, như được minh họa trong các ví dụ được đề xuất ở đây, dung môi chứa nước hoặc hữu cơ thông thường có thể được sử dụng trong quy trình tạo hạt ướt. Các quy trình tạo hạt ướt thích hợp có thể được thực hiện như các kỹ thuật tạo hạt lớp hóa lỏng, trượt cao hoặc trượt thấp (khối lượng ướt), như đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ngoài một hoặc nhiều APC, chất làm trơn và chất kết dính, được mong đợi, chế phẩm giải phóng tức thì được mô tả ở đây cũng có thể chứa chất đệm hoặc chất hỗ trợ nén được chọn từ ít nhất một trong số lactoza, canxi cacbonat, canxi sulfat, đường có thể nén được, dextrat, dextrin, dextroza, cao lạnh, magie cacbonat, magie oxit, maltodextrin, manitol, xenluloza vi tinh thể, xenluloza bột và sucroza. Chất đệm hoặc chất hỗ trợ nén được sử dụng, theo các phương án nhất định, có thể được chứa trong chế phẩm giải phóng tức thì với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% đến 15% khối lượng.

Chế phẩm giải phóng tức thì như được mô tả ở đây có thể được xử lý thành các dạng liều đơn vị thích hợp để dùng qua đường miệng, như ví dụ, viên nang nhồi đầy, viên nén hoặc viên nén hình tròn, hoặc dạng liều khác thích hợp để dùng qua đường miệng bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Các dạng liều giải phóng tức thì

được bào chế như được mô tả có thể được làm tương thích để dùng qua đường miệng, sao cho đạt được và giữ được mức APC có tác dụng điều trị trên khoảng đã chọn trước. Theo các phương án nhất định, dạng liều giải phóng tức thì như được mô tả ở đây có thể chứa dạng liều rắn dùng qua đường miệng có hình dạng và kích cỡ mong muốn bất kỳ bao gồm hình tròn, hình bầu dục, hình thuôn, hình trụ hoặc hình đa giác. Theo một phương án tương tự, bề mặt của dạng liều giải phóng tức thì có thể là mặt bằng, mặt tròn, mặt lõm, hoặc mặt lồi. Theo một số phương án, hình dạng có thể được chọn để tối đa hóa diện tích bề mặt, ví dụ, để làm tăng tốc độ hòa tan của dạng liều.

Cụ thể, khi chế phẩm giải phóng tức thì này được bào chế dưới dạng viên nén, thì viên nén giải phóng tức thì chứa tỉ lệ phần trăm và lượng tuyệt đối của APC tương đối lớn và do đó, được mong đợi là cải thiện sự ung thuận và thuận tiện cho bệnh nhân, bằng cách thay cho yêu cầu cần thiết phải uống một lượng lớn chất lỏng hoặc huyền phù thể lỏng/rắn. Một hoặc nhiều viên nén giải phóng tức thì như được mô tả ở đây có thể được sử dụng, bằng cách nuốt qua đường miệng, *ví dụ*, khoảng cách gần, để cung cấp liều APC có tác dụng điều trị cho đối tượng trong khoảng thời gian tương đối ngắn. Ví dụ, sự hòa tan 10 mg-1000 mg viên nén được bào chế theo phần mô tả có thể cung cấp APC với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 80 đến 100% cho đối tượng trong khoảng thời gian từ khoảng 10 đến 15 phút.

Khi mong muốn hoặc cần thiết, bề mặt ngoài của dạng liều giải phóng tức thì như được bộc lộ trong bản mô tả có thể được phủ bằng một lớp chống ẩm bằng cách sử dụng các nguyên liệu và phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, APC được phân phối bằng dạng liều đơn vị hút ẩm cao, cung cấp lớp chặn hơi ẩm trên dạng liều giải phóng tức thì như được bộc lộ trong bản mô tả có thể được mong muốn. Ví dụ, sự bảo vệ dạng liều giải phóng tức thì như được bộc lộ trong bản mô tả khỏi nước khi bảo quản có thể được cung cấp hoặc được tăng cường bằng cách phủ viên nén bằng lớp phủ polyme về cơ bản là có thể hòa tan hoặc không thể hòa tan. Polyme phủ chống nước hoặc không thể hòa tan trong nước hữu ích bao gồm etyl xenluloza và polyvinyl axetat. Polyme phủ chống nước hoặc không thể hòa tan trong nước khác bao gồm polyacrylat, polymetacrylat hoặc tương tự. Polyme có thể hòa tan trong nước thích hợp bao gồm rượu polyvinyl và HPMC. Polyme có thể hòa tan trong nước thích hợp khác bao gồm PVP, HPC, HPEC, PEG, HEC và tương tự.

Khi mong muốn hoặc cần thiết, bề mặt ngoài của dạng liều giải phóng tức thì như được bộc lộ trong bản mô tả có thể được phủ bằng cách lớp phủ thêm màu hoặc lớp chức hoặc lớp thẩm mỹ khác bằng cách sử dụng các nguyên liệu và phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

APC là hợp chất có thể hòa tan trong nước cao nhưng phụ thuộc độ pH. Khả năng hòa tan giảm khoảng 20 lần quanh độ pH bằng 7 như thể hiện ở bảng 1. Người có hiểu biết có thể mong đợi sự giảm mạnh khả năng hòa tan sẽ dẫn đến thay đổi sự hòa tan khi khả năng hòa tan dẫn đến gradien mà thường xác định sự hòa tan. Bất ngờ là, APC thể hiện tốc độ hòa tan nhất quán ở các độ pH khác nhau trên và dưới điểm chuyển khả năng hòa tan. Hơn nữa, tác dụng của sự thiếu độ pH trong môi trường được quan sát một cách nhất quán thông qua các liều nằm trong khoảng từ 37,5 mg đến 300 mg.

Do đó, một khía cạnh của sáng chế đề xuất viên nén giải phóng tức thì để phân phối APC qua đường miệng, viên nén này chứa APC hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 90 đến 98% khối lượng viên nén; trong đó viên nén này thể hiện tốc độ hòa tan về cơ bản là đồng nhất của APC hoặc muối được dụng của nó ở độ pH axit và độ pH trung tính, ví dụ, pH bằng khoảng 1,2, pH bằng 4,5, và pH bằng khoảng 6,8. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tốc độ hòa tan về cơ bản là tương đồng” được định nghĩa là tỷ lệ của thời gian đối với phần trăm APC được giải phóng khỏi dạng liều trong một điều kiện so với thời gian đối với phần trăm tương tự của APC được giải phóng khỏi dạng liều trong một điều kiện khác trong khoảng từ khoảng 1,3 đến khoảng 0,7.

Theo một số phương án, viên nén giải phóng ít nhất 85%, ví dụ, ít nhất 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%, APC hoặc muối được dụng của nó được chứa trong khoảng thời gian ngắn hơn 15 phút sau khi cho đối tượng dùng viên nén.

Theo các phương án nhất định, viên nén chứa, về cơ bản chứa, hoặc chứa các thành phần được mô tả ở trên và có một hoặc nhiều đặc điểm được mô tả ở trên.

Các phương pháp được bộc lộ ở đây để điều trị các tình trạng điều trị được bằng APC, bằng cách dùng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng liều như được mô tả ở

đây. Ví dụ, dạng liều theo sáng chế có thể được dùng để điều trị cho đối tượng cần điều trị chứng ngủ kịch phát, chứng giữ nguyên thế, chứng ngủ ngày kéo dài, nghiện thuốc, rối loạn chức năng tình dục, mệt mỏi, chứng đau cơ cơ hoá, rối loạn giảm chú ý/tăng động, hội chứng chân không yên, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, hoặc béo phì hoặc để thúc đẩy cai thuốc ở đối tượng cần cai. *Xem, ví dụ*, Patent Hoa Kỳ số. 8,232,315; 8,440,715; 8,552,060; 8,623,913; 8,729,120; 8,741,950; 8,895,609; 8,927,602; 9,226,910; và 9,359,290; và các công bố Hoa Kỳ số 2012/0004300 và 2015/0018414; mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nhằm điều trị chứng rối loạn.

Các dạng liều được bộc lộ ở đây cũng có thể được cung cấp làm kit chứa vật chứa được đóng gói riêng rẽ chứa nhiều viên nén giải phóng tức thì, các viên nén này có thể được đóng gói riêng lẻ, như trong bao bì nhôm hoặc trong gói xộp. Viên nén có thể được đóng gói dưới nhiều dạng khi có mặt hoặc không có mặt chất làm khô hoặc các nguyên liệu khác để ngăn không cho nước thâm nhập. Nguyên liệu hoặc phương tiện hướng dẫn, như nhãn dán in, cũng có thể được cung cấp để dùng chúng, *ví dụ*, liên tục trong khoảng thời gian đã chọn trước và/hoặc ở các khoảng đã chọn trước, để thu được mức APC *in vivo* mong muốn trong khoảng thời gian đã chọn trước, để điều trị tình trạng đã chọn trước.

Liều APC hoặc muối được dụng của nó với lượng trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 2000 mg hàng ngày có thể được dùng để đạt được các kết quả điều trị được bộc lộ trong bản mô tả. Ví dụ, liều hàng ngày nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến 1000 mg, *ví dụ*, nằm trong khoảng từ khoảng 20 đến 500 mg, theo liều đơn hoặc liều phân chia, được dùng. Theo một số phương án, liều hàng ngày này có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 150 mg/kg trọng lượng cơ thể, *ví dụ*, khoảng 0,2 đến khoảng 18 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Theo một phương án của sáng chế, APC được dùng cho đối tượng cần điều trị rối loạn. Hợp chất này có thể được dùng liên tục hoặc không liên tục. Theo một phương án, hợp chất này được dùng cho đối tượng nhiều hơn một lần mỗi ngày, *ví dụ*, 2, 3, hoặc 4 lần mỗi ngày, hoặc một lần mỗi 1, 2, 3, 4, 5, 6, hoặc 7 ngày. Theo một phương án khác, hợp chất này được dùng cho đối tượng không nhiều hơn một lần mỗi

tuần, *ví dụ*, không nhiều hơn một lần mỗi hai tuần, một lần mỗi tháng, một lần mỗi hai tháng, một lần mỗi ba tháng, một lần mỗi bốn tháng, một lần mỗi năm tháng, một lần mỗi sáu tháng, hoặc lâu hơn. Theo một phương án khác, hợp chất này được dùng bằng cách sử dụng hai hoặc nhiều thời gian biểu khác nhau, *ví dụ*, đầu tiên là thường xuyên hơn (ví dụ để tích tụ lên tới mức nhất định, *ví dụ*, một hoặc nhiều lần một ngày) và sau đó ít thường xuyên hơn (*ví dụ*, một hoặc ít hơn một lần một tuần). Theo các phương án khác, hợp chất này có thể được dùng theo chế độ dùng không liên tục bất kỳ. Theo một *ví dụ*, hợp chất này có thể được dùng không nhiều hơn một lần mỗi ba ngày, mỗi bốn ngày, mỗi năm ngày, mỗi sáu ngày, mỗi bảy ngày, mỗi tám ngày, mỗi chín ngày, hoặc mỗi mười ngày, hoặc lâu hơn. Việc dùng này có thể tiếp tục trong một, hai, ba hoặc bốn tuần hoặc một, hai, hoặc ba tháng hoặc lâu hơn. Sau khoảng thời gian nghỉ, hợp chất này có thể được tùy ý dùng theo thời gian biểu giống nhau hoặc khác nhau. Khoảng thời gian nghỉ này có thể là một, hai, ba, hoặc bốn tuần, hoặc lâu hơn, theo hiệu quả dược động học của hợp chất này lên đối tượng. Theo một phương án khác, hợp chất này có thể được dùng để tích tụ lên tới mức nhất định, sau đó được giữ ở mức không đổi và sau đó là liều kéo dài.

Theo một khía cạnh của sáng chế, APC được phân phối cho đối tượng đồng thời với chất điều trị bổ sung. Chất điều trị bổ sung này có thể được phân phối trong cùng dược phẩm như hợp chất này hoặc trong dược phẩm riêng biệt. Chất điều trị bổ sung này có thể được phân phối cho đối tượng theo thời gian biểu khác hoặc bằng con đường khác so với hợp chất này. Chất điều trị bổ sung này có thể là chất bất kỳ đem lại lợi ích cho đối tượng. Các chất khác bao gồm, không giới hạn, chất kích thích, chất chống loạn thần, chất chống trầm cảm, chất điều trị chứng rối loạn thần kinh và chất hoá dược. Một chất điều trị có thể được dùng trong cùng một khoảng thời gian là Xyrem®, có bán trên thị trường bởi Jazz Pharmaceuticals, được sử dụng để điều trị chứng ngủ kịch phát và chứng giữ nguyên thế. Xem các patent Hoa Kỳ số 8,952,062 và 9,050,302.

Sáng chế phát hiện ra ứng dụng trong nghiên cứu cũng như các ứng dụng thú y và y học. Các đối tượng thích hợp thường là đối tượng động vật có vú. Thuật ngữ “động vật có vú” như được sử dụng ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, người, động vật linh trưởng không phải người, gia súc, cừu, dê, lợn, ngựa, mèo, chó, thỏ,

động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột cống hoặc chuột nhắt), v.v. Các đối tượng là người bao gồm các đối tượng là trẻ mới sinh, trẻ sơ sinh, thành niên, người lớn và người già.

Theo các phương án cụ thể, đối tượng này là đối tượng là người mắc chứng rối loạn điều trị được bằng APC. Theo các phương án khác, đối tượng được sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế là mẫu động vật mắc chứng rối loạn điều trị được bằng APC.

Đối tượng này có thể là đối tượng “cần” các phương pháp theo sáng chế, ví dụ, cần tác dụng trị liệu của các phương pháp theo sáng chế. Ví dụ, đối tượng này có thể là đối tượng đang mắc chứng rối loạn điều trị được bằng APC, bị nghi là mắc chứng rối loạn điều trị được bằng APC, và/hoặc được biết trước là mắc chứng rối loạn điều trị được bằng APC, và các phương pháp và được phẩm theo sáng chế được sử dụng để trị liệu và/hoặc phòng ngừa.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn dựa trên các ví dụ không giới hạn dưới đây.

Ví dụ 1 Chế phẩm giải phóng tức thì (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua

Chế phẩm dạng viên nén giải phóng tức thì chứa APC được phát triển với mục đích đạt được 85% sự hòa tan trong 15 phút. Lượng thành phần hoạt tính trong liều bằng 75 mg, 150 mg và 300 mg được hướng đích. Lượng APC mỗi viên nén được tối đa hóa để làm tăng tốc độ giải phóng. Chế phẩm chứa APC có chất kết dính và chất làm trơn được phát hiện để tối đa hóa sự hòa tan.

Các viên nén được bào chế bằng hydroxypropylxenluloza được sàng lọc trộn khô lần thứ nhất (HPC ExF, Ashland, 1,00 g)) và APC (không được nghiền, 19,00 g) và sau đó tạo hạt ướt trong bộ trộn loại bulet trong khi bổ sung 4 g nước trong 0,5 g gia lượng liệu. Các hạt đủ lượng được tạo ra ở 3 g và ở 4 g được làm hơi ướt. Các hạt được sàng ướt, được làm khô một phần để loại bỏ 0,7 g hơi ẩm, và được sàng ướt lần nữa trước khi làm khô ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 1 giờ. Magie stearat (0,75% chế phẩm) được bổ sung bằng cách trộn 24 lần trong vật chứa nhựa.

Sự tạo hạt có hoạt tính được nén bằng dụng cụ hình tròn đạt chuẩn 13/32", 380 mg, lực 1 tấn được tác dụng bởi máy ép Carver để tạo ra lượng thành phần hoạt tính trong liều bằng 300 mg. Các viên nén còn lại được nén bằng cách sử dụng lực 1 tấn và các dụng cụ có kích cỡ khác nhau.

Các viên nén được phủ bằng lớp phủ thêm màu (Aquarius Cool Vanilla BI-1800, Ashland/Aqualon; hydroxypropylmethylxenluloza, titan dioxit, triaxetin, polysorbat) bằng cách sử dụng bộ phủ huyền phù-không khí Caleva đến 2-4% khối lượng.

Việc kiểm tra sự hòa tan được thực hiện theo hướng dẫn FDA dưới các điều kiện đạt chuẩn (50 vòng/phút, 37°C, USP 2 cánh khuấy, môi trường pH 1,2 và pH bằng 6,8, 900 ml, 1 sản phẩm kiểm tra mỗi ống, phao chì cho viên nang). Các mẫu được lấy ở thời điểm 0, 2, 5, 10, 15, 20, 25 và 30 phút với sai lệch bằng 2 giây. Sau 30 phút, tốc độ khuấy được làm tăng đến 150 vòng/phút trong ít nhất 1 phút hoặc cho đến khi tất cả nguyên liệu được hòa tan hoặc phân tán rõ. Sau đó, tốc độ này được chuyển thành 50 vòng/phút và mẫu chỉ tổng liều được hòa tan được lấy ra. Các mẫu được pha loãng 1,00 ml trong 8,00 ml nước DI và sau đó được phân tích bằng UV (Shimadzu UV-1200).

Việc kiểm tra sự hòa tan được thể hiện là có thể thực hiện lại (Fig.1). 150 mg viên nén tham khảo (không được phủ) được kiểm tra từng ngày riêng rẽ, có sự chuẩn bị môi trường khác nhau của cùng loại và trình tự thu hồi môi trường khác nhau.

Lớp phủ thêm màu không có nghĩa là làm chậm sự hòa tan (Fig.2), mặc dù quan sát thấy xu hướng giảm nhẹ trong 2 phút (khối lượng cao gây ra một số sự chậm trễ, sự hòa tan thấp hơn). Profin xuất hiện nhanh hơn sau 2 phút, liên quan đến viên nén tham khảo chưa được phủ. Tuy nhiên, điều này có thể là tác dụng của quy trình này (phun nước và làm khô trong bộ phủ huyền phù không khí) thay vì phủ chính nó. Sử dụng 3% lớp phủ đích để tham khảo, tất cả các profin là tương tự ($F_2 > 50$) và gần như tan hoàn toàn trong 15 phút.

Ba liều đạt được bằng cách thay đổi kích thước tạo hạt phổ biến của viên nén được thể hiện trên Fig.3. Sự hòa tan chậm do kích thước viên nén tăng, phản ánh giá trị diện tích/thể tích bề mặt thấp hơn được mong đợi. Tất cả lượng thành phần có hoạt

tính tan > 85% trong 15 phút, nhưng lượng thành phần có hoạt tính cao nhất ở mép (86%). Sự tăng diện tích/thể tích bề mặt bằng cách sử dụng viên nén hình thuôn dần đến sự tăng có ý nghĩa về mặt thống kê trong tốc độ hòa tan.

Mối quan tâm đáng kể là tác dụng của độ pH của môi trường. Mặc dù APC sẽ được phát triển làm sản phẩm giải phóng tức thì, nhưng hướng dẫn FDA yêu cầu sự so sánh profin trong ba môi trường chứa độ pH bằng 6,8 (thể hiện độ pH trong ruột). APC rất tan trong nước hoặc môi trường axit (530 mg/ml) nhưng khả năng hòa tan của nó nhỏ hơn ở độ pH bằng 6,8 (26 mg/ml) (xem bảng 1). Đáng chú ý là, việc giảm 20 lần khả năng hòa tan có vẻ không ảnh hưởng đến trạng thái hòa tan, như thể hiện ở bảng 2. Môi trường được sử dụng là HCl 0,1 N ở pH bằng 1,2, đệm axetat ở pH bằng 4,5, và đệm phosphat ở pH bằng 6,8. Nghiên cứu sự hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng 12 viên nén mỗi liều, thiết bị 1 (giỏ), 900 ml thể tích môi trường, 37°C, 100 vòng/phút. Viên nén được phủ bằng hệ polyme trắng Opadry.

Bảng 1. Khả năng hòa tan của APC trong đệm phosphat 0,2 M

pH của chất đệm	pH sau khi cân bằng	Khả năng hòa tan (mg/ml)
N/A (nước)	4,22	533,74
5,33	4,25	542,49
5,95	4,78	525,46
6,97	6,76	26,60
8,02	7,47	22,53
8,99	7,55	22,38

Bảng 2. Sự hòa tan của APC

Liều	Môi trường	Phần trăm giải phóng, thời gian (phút)		
		5	10	15
37,5 mg	pH 1,2	71,9	99,3	99,7
	pH 4,5	76,8	101,8	102,1
	pH 6,8	69,6	100,2	100,7
75 mg	pH 1,2	62,9	98,7	99,4
	pH 4,5	53,9	100,8	102,5
	pH 6,8	57,6	99,4	100,2
150 mg	pH 1,2	46,8	96,9	98,4
	pH 4,5	42,6	97,7	100,4
	pH 6,8	42,4	97,4	100,7
300 mg	pH 1,2	35,0	91,2	99,5
	pH 4,5	30,0	89,1	99,8
	pH 6,8	31,6	89,9	100,2

Sự giảm nhẹ sự hòa tan kém hơn mong đợi ở độ pH bằng 6,8 (không thấy được như mô tả ở trên), một bộ hòa tan được thực hiện trên các viên nén tạo ra từ chế phẩm chứa 3% chất siêu phân hủy (PVP-XL10). Các kết quả được thể hiện trên Fig.4 xác nhận rằng chất siêu phân hủy sẽ không tăng tốc độ giải phóng của viên nén, mà tan thay vì phân hủy. Trên thực tế, nó có thể làm chậm sự hòa tan trong các giai đoạn sau đó, bởi sự phòng nhẹ nó có thể gây ra.

Ví dụ 2 Khoảng chế phẩm đối với viên nén giải phóng tức thì

Các nguyên liệu bao gồm chất kết dính, dược chất, chất pha loãng tùy ý và chất làm trơn. Chất kết dính được chọn từ hydroxypropyl xenluloza (Klucel ExF PH, Ashland), hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC E5 premium LV, Dow), povidon (PVP K30 hoặc Kollidon 30, BASF), và tinh bột 1500 (Colorcon). Chất làm trơn được chọn từ magie stearat (Sigma Aldrich/Riedel-de-Haen), canxi stearat (Strem chemicals), và natri stearyl fumarat (Spectrum). Chất pha loãng tùy ý này là manitol (EMD).

Trừ khi được lưu ý khác, tất cả các thí nghiệm được thực hiện theo cách dưới đây. Chất kết dính, dược chất và chất pha loãng tùy ý được phối trộn mạnh trong vật chứa bằng nhựa và sau đó được cân ướt bằng tay khuấy cùng với bổ sung nước đến lượng xấp xỉ 13% khối lượng khô. Sau đó, việc tạo hạt ướt đi qua sàng 16 mắt, được làm khô trong lò 60°C không ít hơn 1 giờ, và sau đó đi qua sàng 16 mắt lần thứ hai. Dựa trên hiệu suất tạo hạt khô, lượng chất làm trơn trong công thức được cân và được bổ sung vào vật chứa bằng nhựa hình trụ, được đóng, và sau đó được trộn nhẹ nhàng bằng tay trong 24 vòng quay ở góc khoảng 45 độ. Sự tạo hạt và trộn liên quan đến 5 g nguyên liệu hoặc nhiều hơn được thực hiện trong vật chứa polypropylen hình trụ 2x2 inso (đường kính x chiều dài), và lượng ít hơn sử dụng vật chứa 1x2 inso.

Hạt đã trộn được cân thành bốn phân ước 375 ± 2 mg, mỗi phân ước đến lượt mình được bổ sung vào dụng cụ lõi hình tròn đạt chuẩn 13/32", và được nén bằng cách tác dụng lực 1 tấn 1 mét và dừng khoảng 5 giây. Hai viên nén mỗi viên nén đặc trưng cho khối lượng, độ cứng sử dụng bộ kiểm tra độ cứng Scheuniger 6D, và độ dày sử dụng compa. Hai viên nén khác được kiểm tra sự hòa tan sử dụng thiết bị USP loại 2 (cánh khuấy), 900 mL môi trường HCl 0,1 N ở nhiệt độ 37°C, 50 vòng/phút, và hai

viên nén mỗi ống. 0,5 mL mẫu trong từng ống được lấy ở các thời điểm 0, 5, 10, 15 và 30 phút. Sau 30 phút, tốc độ khuấy được tăng lên 150-200 vòng/phút và được duy trì cho đến khi phần còn lại của viên nén được hòa tan. Các ống sau đó được lấy mẫu lần nữa cho tổng số mẫu, chỉ ra tổng lượng được hòa tan về cơ bản để bình thường hóa. Sau đó, từng mẫu được pha loãng bằng 8,50 mL nước DI và được quét bằng quang phổ kế UV ở 215 nm (Shimadzu UV-1200) bằng cách sử dụng ô chảy thạch anh 1,0 cm. Đường chuẩn kéo dài khoảng hấp thụ đạt được được xây dựng dựa trên sự lấp khít bậc hai đến chuẩn, từ đó thu được nồng độ. Kết quả hòa tan được bình thường hóa đến nồng độ tổng đối với từng ống khi kết thúc việc kiểm tra sự hòa tan.

Để kiểm tra tác dụng của mức chất kết dính, năm sự tạo 5 g hạt riêng lẻ được thực hiện tương ứng với mức chất kết dính nằm trong khoảng từ 0 đến 10% bằng cách trộn chất kết dính (HPC ExF 0-0,50 g) và dược chất (APC 4,5-5,0 g) bằng cách sử dụng quy trình chuẩn. Sự tạo hạt khô (4,8-5,0 g) được trộn với 37 mg chất làm trơn (0,75%) và được nén. Các đặc tính của viên nén và profin hòa tan được thể hiện trong bảng 3. Các kết quả này thể hiện rằng chất kết dính tăng cải thiện độ cứng nhưng cũng làm giảm tốc độ hòa tan.

Bảng 3. Tác dụng của mức chất kết dính (HPC-ExF) nằm trong khoảng từ 0 đến 10%

			mg	mm	N	Sự hòa tan ở (phút):			
Bộ	Sự tạo hạt	Chất kết dính	Khối lượng	Độ dày	Độ cứng	5	10	15	30
1	A1	0%	374	4,79	59	66%	86%	98%	99%
2	A2	1%	374	4,73	105	68%	95%	102%	101%
3	A3	2%	373	4,70	99	58%	90%	101%	103%
4	A4	5%	375	4,69	150	43%	75%	92%	102%
5	A5	10%	375	4,65	165	32%	57%	77%	98%

Để kiểm tra tác dụng của mức chất làm trơn (magie stearat), việc tạo 15 g hạt lần thứ nhất được thực hiện theo quy trình chuẩn. Sau đó được chia nhỏ thành các phần 2,0 g, và từng phần được trộn riêng lẻ với lượng magie stearat thay đổi. Mức chất kết dính bằng 3%. Các kết quả được thể hiện trong bảng 4. Các kết quả này thể hiện rằng chất làm trơn có tác dụng nhỏ đối với độ cứng khi mức chất làm trơn tăng, nhưng làm giảm đáng kể sự hòa tan.

Bảng 4. Tác dụng của mức chất làm trơn (magie stearat), chất kết dính được cố định ở HPC 3%

			mg	mm	N	Sự hòa tan ở (phút):			
Bộ	Sự tạo hạt	Chất làm trơn	Khối lượng	Độ dày	Độ cứng	5	10	15	30
6	B1	0,00%	374	4,77	140	78%	97%	101%	101%
7	B2	0,32%	375	4,76	130	71%	93%	101%	99%
8	B3	0,52%	374	4,71	124	63%	87%	99%	100%
9	B4	0,83%	374	4,72	126	57%	83%	96%	100%
10	B5	0,99%	375	4,71	138	50%	77%	93%	101%
11	B6	1,45%	373	4,67	125	41%	69%	85%	99%
12	B7	2,51%	373	4,68	120	33%	53%	68%	99%

Để kiểm tra tác dụng của mức APC, với chất làm trơn và chất kết dính được giữ không đổi, hai lần tạo 6 gam hạt với lần thứ nhất được chuẩn bị bằng cách sử dụng HPC ExF 3% làm chất kết dính. Một sự tạo thành hạt được tạo ra mà không có chất pha loãng, do đó APC 97%, và sự tạo hạt còn lại có manitol đủ để làm giảm APC nạp đến 86%. Sau đó, hai sự tạo hạt được trộn theo tỷ lệ để tạo ra năm sự tạo 2 g hạt nằm trong khoảng từ 86% đến 97% trước khi trộn. Tỷ lệ này bằng 2,0/0 g, 0/2,0 g, 1,5/0,5 g, 1,0/1,0 g, và 0,5/1,5 g trộn tương ứng với sự tạo hạt cao và thấp. Sau đó, từng sự tạo hạt được trộn với 15 mg magie stearat (mức 0,75%). Các kết quả được thể hiện trong bảng 5. Số liệu này thể hiện rằng sự hòa tan về cơ bản không bị ảnh hưởng trong khoảng kiểm tra APC.

Bảng 5. Tác dụng của việc nạp API (chất kết dính HPC ExF ở 3% và chất làm trơn magie stearat ở 0,75%)

			mg	mm	N	Sự hòa tan ở (phút):			
Bộ	Sự tạo hạt	API	Khối lượng	Độ dày	Độ cứng	5	10	15	30
14	C2	85,7%	376	4,71	128	50%	79%	93%	96%
17	C5	88,7%	376	4,69	127	47%	80%	94%	99%
16	C4	91,1%	376	4,73	118	50%	85%	98%	103%
15	C3	93,3%	375	4,72	112	49%	81%	95%	100%
13	C1	96,3%	375	4,74	120	51%	85%	101%	103%

Để xác định tác dụng của loại chất kết dính, bốn chất kết dính (HPMC E5, PVP K30, HPC ExF, và tinh bột 1500), được đánh giá ở hai mức độ (2% và 5%) bằng cách thực hiện việc tạo 5 g hạt riêng lẻ. Các kết quả được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6. Tác dụng của loại chất kết dính và mức độ (2% hoặc 5%), magie stearat được cố định ở 0,75%

			mg	mm	N	Sự hòa tan ở (phút):			
Bộ	Sự tạo hạt	Chất kết dính	Khối lượng	Độ dày	Độ cứng	5	10	15	30
18	D1	HPMC-E5 2%	375	4,76	92	61%	91%	95%	98%
19	D2	PVP-K30 2%	375	4,76	108	66%	95%	98%	101%
20	A3	HPC-ExF 2%	375	4,69	128	56%	87%	97%	99%
21	D4	tinh bột 1500 2%	374	4,76	66	41%	68%	82%	97%
22	D5	HPMC-E5 5%	376	4,77	127	49%	81%	97%	99%
23	D6	PVP-K30 5%	377	4,76	120	62%	94%	99%	99%
4	A4	HPC-ExF 5%	375	4,69	150	43%	75%	92%	102%
24	D7	tinh bột 1500 5%	374	4,76	66	29%	51%	64%	90%

Để đánh giá tác dụng của loại chất làm trơn, việc tạo 15 gam hạt đơn được thực hiện với HPC ExF 3% và không có chất pha loãng. Sau đó, việc tạo hạt khô được chia nhỏ thành 5 g phân ước. Từng phân ước sau đó được trộn với một trong số ba chất làm trơn (magie stearat, canxi stearat hoặc natri stearyl fumarat -“SSF”) bằng cách sử dụng 24 lượt chuẩn. Sau khi bộ viên nén ban đầu được tạo ra, sau đó phần còn lại của từng sự tạo hạt được lắc mạnh trong 1 phút để đánh giá kết quả của việc trộn kỹ. Các kết quả chuẩn và được trộn kỹ được thể hiện trong bảng 7. Việc trộn kỹ không có tác dụng đáng kể đối với các đặc tính của viên nén, nhưng ảnh hưởng đến sự hòa tan đối với tất cả các chất làm trơn.

Bảng 7. Tác dụng của loại chất làm trơn và trộn kỹ

			mg	mm	N	Sự hòa tan ở (phút):			
Cài đặt	Sự tạo hạt	Dầu bôi trơn & trộn	Khối lượng	Độ dày	Độ cứng	5	10	15	30
25	E1	Mg stearat – chuẩn	374	4,70	103	53%	86%	100%	100%
26	E2	Ca stearat – chuẩn	375	4,70	113	51%	84%	97%	100%
27	E3	SSF – chuẩn	374	4,68	129	57%	87%	99%	99%
28	E1a	Mg stearat - trộn kỹ	375	4,70	102	35%	60%	75%	97%
29	E2a	Ca stearat - trộn kỹ	374	4,68	91	40%	69%	86%	100%
30	E3a	SSF - trộn kỹ	377	4,70	138	44%	72%	89%	98%

Nội dung nêu trên minh họa cho sáng chế, và không được hiểu là giới hạn sáng chế. Sáng chế được xác định bằng các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây, tương đương với các điểm yêu cầu bảo hộ được chứa trong bản mô tả này. Tất cả công bố đơn, đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế, bằng sáng chế, công bố đơn sáng chế và các tài liệu tham khảo khác được trích dẫn trong bản mô tả này được kết hợp bằng cách viện dẫn các nội dung để thực hiện tương ứng các câu và/hoặc đoạn trong đó phần viện dẫn được thể hiện.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén giải phóng tức thì để phân phối qua đường miệng chứa (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat, trong đó viên nén này chứa:

(*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 90 đến 98% khối lượng viên nén, trong đó phép đo các phần trăm này phụ thuộc và bao gồm các biến thiên là $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, 0,5%, hoặc 0,1%;

ít nhất một chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng viên nén, trong đó phép đo các phần trăm này phụ thuộc và bao gồm các biến thiên là $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, 0,5%, hoặc 0,1%; và

ít nhất một chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,4% khối lượng viên nén, trong đó phép đo các phần trăm này phụ thuộc và bao gồm các biến thiên là $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, 0,5%, hoặc 0,1%;

trong đó viên nén này giải phóng ít nhất 85% lượng (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hoặc muối được dụng của nó được chứa trong khoảng thời gian ngắn hơn 15 phút sau khi cho đối tượng dùng viên nén, trong đó ít nhất một chất kết dính được chọn từ ít nhất một trong số hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, và povidon, và

ít nhất một chất làm trơn được chọn từ ít nhất một trong số magie stearat, canxi stearat, và natri stearyl fumarat.

2. Viên nén giải phóng tức thì theo điểm 1, trong đó viên nén này không chứa chất phân hủy.

3. Viên nén giải phóng tức thì theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 hoặc 2, trong đó viên nén này chứa:

(*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 90 đến 98% khối lượng viên nén, trong đó phép đo các phần trăm này phụ thuộc và bao gồm các biến thiên là $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, 0,5%, hoặc 0,1%;

hydroxypropyl xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng viên nén, trong đó phép đo các phần trăm này phụ thuộc và bao gồm các biến thiên là $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, 0,5%, hoặc 0,1%; và

magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,4% khối lượng viên nén, trong đó phép đo các phần trăm này phụ thuộc và bao gồm các biến thiên là $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, 0,5%, hoặc 0,1%.

4. Viên nén giải phóng tức thì theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó viên nén này còn chứa lớp phủ.

5. Viên nén giải phóng tức thì theo điểm 4, trong đó lớp phủ là lớp phủ thêm màu.

6. Viên nén giải phóng tức thì theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hoặc muối được dụng của nó là (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua.

7. Viên nén giải phóng tức thì theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó viên nén này có hình thuôn.

8. Viên nén giải phóng tức thì theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó viên nén này chứa 300 mg (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hoặc muối được dụng của nó, trong đó phép đo các phần trăm này phụ thuộc và bao gồm các biến thiên là $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, 0,5%, hoặc 0,1%.

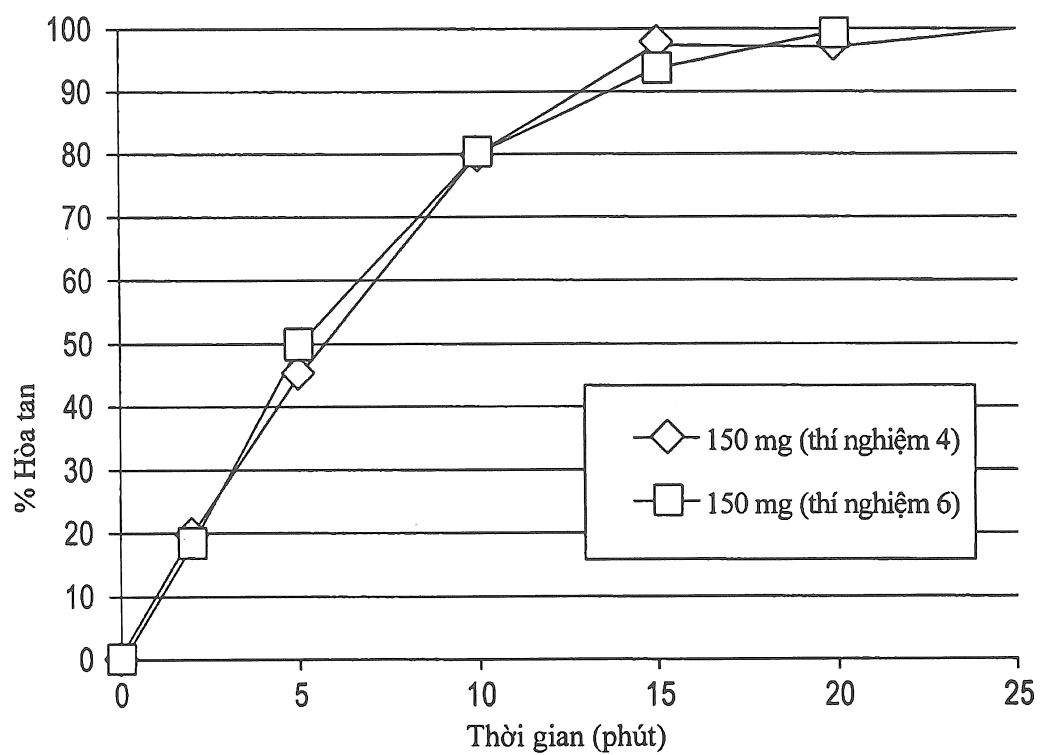
9. Viên nén giải phóng tức thì theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó viên nén này chứa 150 mg (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hoặc muối được dụng của nó, trong đó phép đo các phần trăm này phụ thuộc và bao gồm các biến thiên là $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, 0,5%, hoặc 0,1%.

10. Viên nén giải phóng tức thì theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó viên nén này chứa 75 mg (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hoặc muối được dụng của nó, trong đó phép đo các phần trăm này phụ thuộc và bao gồm các biến thiên là $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, 0,5%, hoặc 0,1%.

11. Viên nén giải phóng tức thì theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó viên nén này chứa 37,5 mg (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hoặc muối được

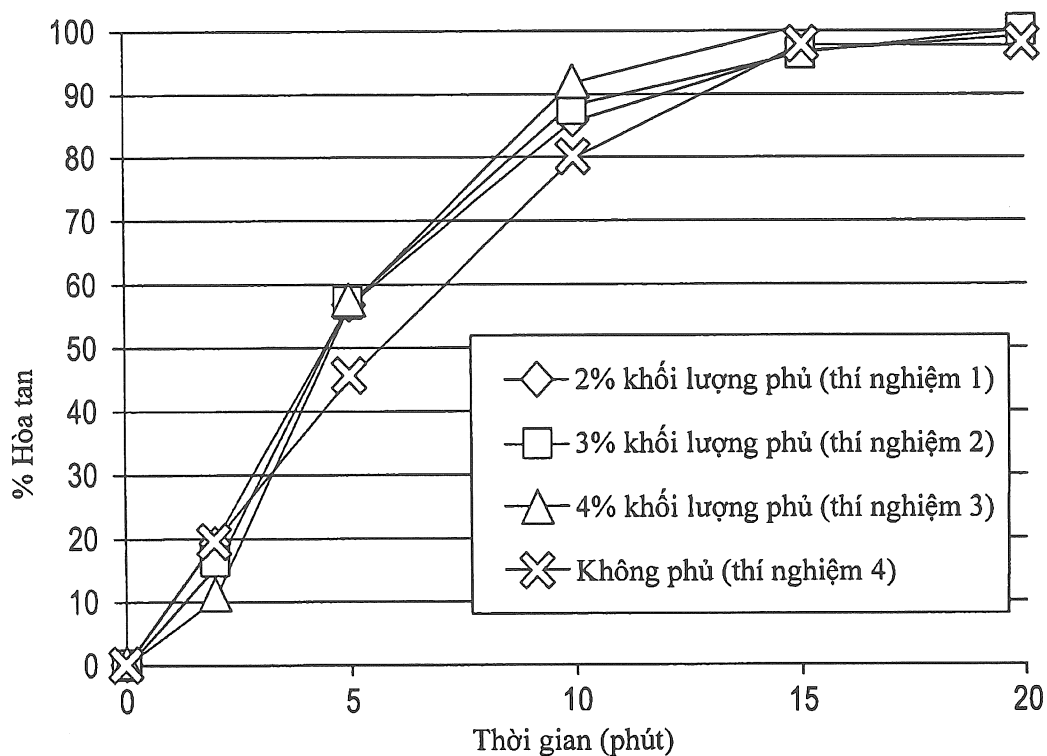
dụng của nó, trong đó phép đo các phần trăm này phụ thuộc và bao gồm các biến thiên là $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $0,5\%$, hoặc $0,1\%$.

12. Viên nén giải phóng tức thì theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó viên nén này thể hiện tốc độ hòa tan về cơ bản là đồng nhất của (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hoặc muối được dụng của nó ở độ pH bằng 1,2, độ pH bằng 4,5, và độ pH bằng 6,8.



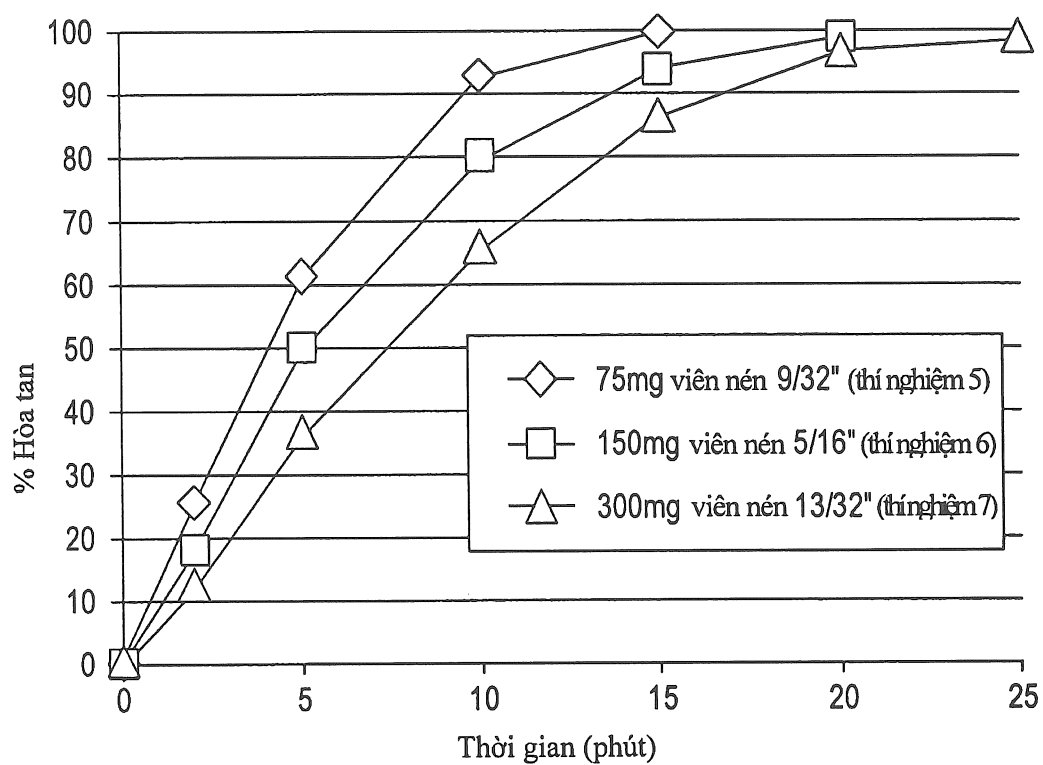
Bộ	Thời gian (phút)										
	0	2	5	10	15	20	25	30	STD	Tổng	F2
4	0%	20%	45%	80%	98%	97%	100%	103%	163,5	182,7	74,5
6	0%	18%	50%	80%	94%	99%			151,4	163,3	*

FIG. 1



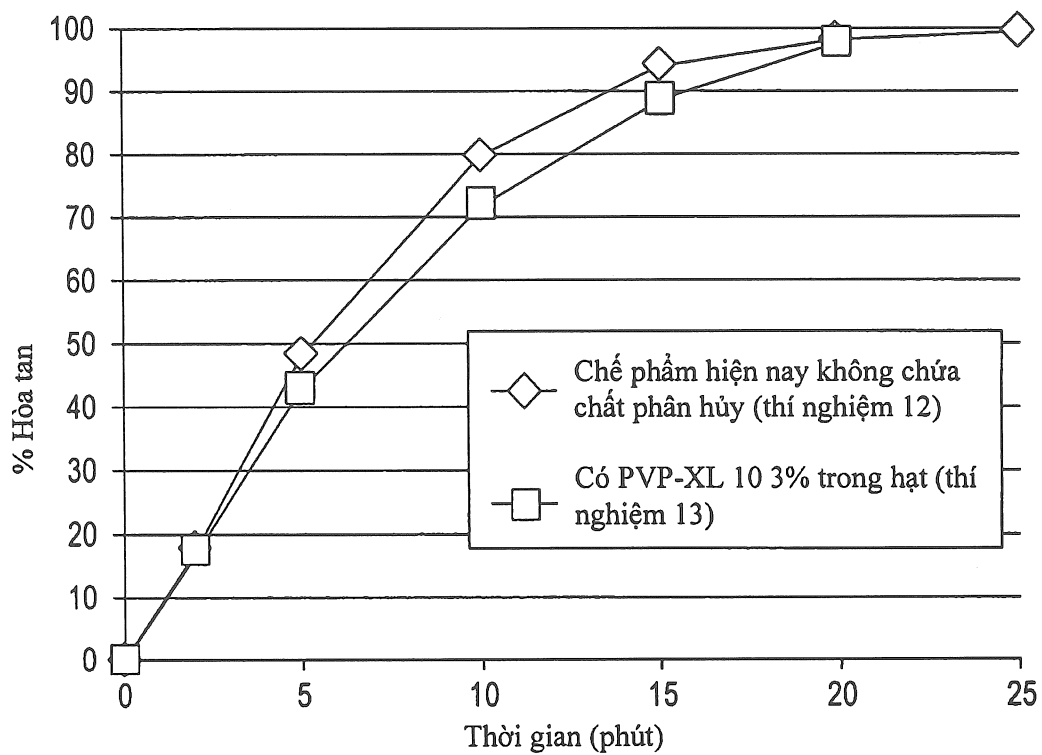
Bộ	Thời gian (phút)										
	0	2	5	10	15	20	25	30	STD	Tổng	F2
1	0%	20%	57%	85%	97%	99%	98%	100%	148,6	164,4	75,9
2	0%	16%	57%	89%	96%	100%	100%	100%	150,8	166,4	*
3	0%	11%	57%	92%	100%	101%			154,4	172,6	71,5
4	0%	20%	45%	80%	98%	97%	100%	103%	163,5	182,7	52,8

FIG. 2



Bộ	Thời gian (phút)										
	0	2	5	10	15	20	25	30	STD	Tổng	F2
5	0%	26%	61%	93%	100%				149,2	78,77	48,5
6	0%	18%	50%	80%	94%	99%			151,4	163,3	*
7	0%	13%	37%	66%	86%	96%	99%		153,7	345,7	48,3

FIG. 3



Bộ	Thời gian (phút)										
	0	2	5	10	15	20	25	30	STD	Tổng	F2
12	0%	17%	48%	80%	94%	98%	100%	100%	153,0	162,3	*
13	0%	17%	43%	72%	89%	98%			153,9	166,8	63,3

FIG. 4