(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) **1-0036379**

(51)[8] A61K 31/4965; A61K 47/10; A61P 9/12; A61P 43/00; A61K 9/20

(13) **B**

(21) 1-2018-02762
(22) 01/12/2016
(86) PCT/JP2016/085822 01/12/2016
(87) WO 2017/098998 A1 15/06/2017
(30) 2015-236034 02/12/2015 JP
(45) 25/07/2023 424
(43) 25/09/2018 366A
(73) NIPPON SHINYAKU CO., LTD. (JP)
14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho, Minami-ku, Kyoto-shi, Kyoto 601-8550, Japan
(72) FURUTA Shouji (JP); MUKAI Hironori (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) CHẾ PHẨM DẠNG RẮN CHỨA 2-{4-[N-(5,6-DIPHENYLPYRAZIN-2-YL)-N-ISOPROPYLAMINO]BUTYLOXY}-N-(METYLSULFONYL)AXETAMIT

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng rắn có tính ổn định chứa: 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(metylsulfonyl)axetamit.

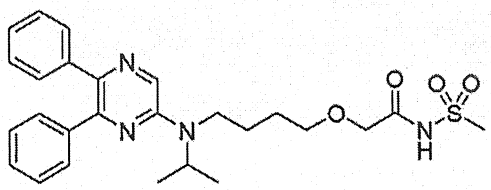
Chế phẩm dạng rắn chứa: 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(metylsulfonyl)axetamit và D-manitol có diện tích bề mặt riêng nhỏ hơn hoặc bằng 1,0m^2/g.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng rắn có tính ổn định chứa 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(metylsulfonyl)axetamit (sau đây dùng để chỉ "Hợp chất (I)").

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Được biết rằng hợp chất (I) được thể hiện bởi công thức dưới đây có hoạt tính chủ vận thụ thể prostaglandin I_2 (cũng dùng để chỉ PGI_2) tuyệt vời và thể hiện hiệu quả trị bệnh đa dạng như hiệu quả ức chế kết tập tiểu huyết cầu, hiệu quả giãn mạch, hiệu quả làm giãn cơ trơn cuống phổi, hiệu quả ức chế đọng lipit, và hiệu quả ức chế hoạt tính bạch cầu (Tài liệu sáng chế 1).



(I)

Nhìn chung, dùng làm chất làm loãng cho chế phẩm dạng rắn, lactoza, bột ngô, xenluloza dạng tinh thể, và đường cồn như D-manitol được sử dụng để pha loãng thành phần hoạt tính. Trong quá trình nghiên cứu điều chế chế phẩm dạng rắn chứa hợp chất (I), được nhận thấy rằng bản thân hợp chất (I) ổn định với nhiệt độ và độ ẩm, tuy nhiên, tùy vào loại D-manitol, quá trình phân hủy của hợp chất (I) trong chế phẩm dạng rắn tiến hành, và hàm lượng của nó giảm.

Tài liệu tham khảo

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2002/088084

Tài liệu sáng chế 2: WO 2009/157396

Tài liệu sáng chế 3: WO 2009/107736

Tài liệu sáng chế 4: WO 2009/154246

Tài liệu sáng chế 5: WO 2009/157397

Tài liệu sáng chế 6: WO 2009/157398

Tài liệu sáng chế 7: WO 2009/154246

Tài liệu sáng chế 8: WO 2009/157397

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Hepatology, 2007, Vol. 45, No. 1, pp. 159-169.

Tài liệu phi sáng chế 2: Folia Pharmacologica Japonica, Vol. 117, No. 2, pp. 123-130, 2001, Abstract.

Tài liệu phi sáng chế 3: International Angiology, 29, Suppl. 1 to No. 2, pp. 49-54, 2010.

Tài liệu phi sáng chế 4: Jpn. J. Clin. Immunol., 16(5), 409-414, 1993.

Tài liệu phi sáng chế 5: Jpn. J. Thromb. Hemost., 1:2, pp. 94-105, 1990, Abstract.

Tài liệu phi sáng chế 6: J. Rheumatol., 2009, 36(10), 2244-2249.

Tài liệu phi sáng chế 7: Japan J. Pharmacol., 43, pp. 81-90, 1987.

Tài liệu phi sáng chế 8: New Engl. J. Med., 2015, 24, 2522-2533.

Tài liệu phi sáng chế 9: CHEST 2003, 123, 1583-1588.

Tài liệu phi sáng chế 10: Br. Heart J., 53, pp. 173-179, 1985.

Tài liệu phi sáng chế 11: The Lancet, 1, 4880, pt 1, pp. 569-572, 1981.

Tài liệu phi sáng chế 12: Eur. J. Pharmacol., 449, pp. 167-176, 2002.

Tài liệu phi sáng chế 13: The Journal of Clinical Investigation,117, pp. 464-472, 2007.

Tài liệu phi sáng chế 14: Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 296: L648-L656, 2009.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dạng rắn có tính ổn định chứa hợp chất (I). Trong bản mô tả này, thuật ngữ "có tính ổn định" nghĩa là sự giảm hàm lượng của hợp chất (I) chứa trong chế phẩm dạng rắn do quá trình phân hủy của nó bị chặn.

Cách thức giải quyết vấn đề

Từ các nghiên cứu chuyên sâu để đạt được mục tiêu nêu trên, các tác giả sáng chế nhận thấy rằng tính ổn định của hợp chất (I) trong chế phẩm dạng rắn được cải thiện bằng cách sử dụng D-manitol có diện tích bề mặt riêng nhỏ hơn hoặc bằng 1,0m^2/g làm chất làm loãng cho hợp chất (I), và từ đó sáng chế hoàn thành.

Theo đó, sáng chế là như sau.

(A) Chế phẩm dạng rắn chứa hợp chất (I) và D-manitol có diện tích bề mặt riêng nhỏ hơn hoặc bằng 1,0m^2/g.

(B) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (A), trong đó lượng của D-manitol là từ 5 đến 10000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của hợp chất (I).

(C) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (A) hoặc (B), trong đó hàm lượng của D-manitol là từ 10 đến 99% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn.

(D) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (A) đến (C), trong đó D-manitol chiếm 20% trọng lượng hoặc nhiều hơn trong tổng trọng lượng của chất làm loãng chứa trong chế phẩm dạng rắn.

(E) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (A), trong đó hàm lượng của D-manitol là:

(a) hàm lượng mà trọng lượng của D-manitol là từ 5 đến 10000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của hợp chất (I),

(b) từ 10 đến 99% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn,

và

(c) 20% hoặc nhiều hơn trong tổng trọng lượng của chất làm loãng chứa trong chế phẩm dạng rắn.

(F) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (A) đến (E), hơn nữa còn chứa chất làm loãng không phải D-manitol và chất kết dính.

(G) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (F), trong đó chất làm loãng không phải D-manitol là một loại hoặc hai loại được chọn từ nhóm bao gồm bột ngô, sucroza, và xenluloza dạng tinh thể.

(H) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (F), trong đó chất kết dính là hydroxypropyl xenluloza.

(I) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (A) đến (E), còn chứa:

(a) một loại hoặc hai loại được chọn từ nhóm bao gồm bột ngô, sucroza, và xenluloza dạng tinh thể, và

(b) hydroxypropyl xenluloza.

(J) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong (I), trong đó

(a) hàm lượng của hợp chất (I) là từ 0,1 đến 2% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn,

(b) hàm lượng của D-manitol là từ 20 đến 80% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn,

(c) hàm lượng của bột ngô là từ 15 đến 40% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn, và

(d) hàm lượng của hydroxypropyl xenluloza là từ 1 đến 5% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn.

(K) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (J), trong đó hợp chất (I) là tinh thể dạng I.

(L) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (A)

đến (K), trong đó chế phẩm dạng rắn là viên nén hoặc dạng hạt.

(M) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (A) đến (L), chế phẩm này được dùng để điều trị bệnh thần kinh tiểu đường, chứng hoại tử do tiểu đường, bệnh rối loạn tuần hoàn ngoại biên, bệnh khe nứt động mạch mãn tính, tình trạng chân đau cách hồi, bệnh cứng da, chứng huyết khối, bệnh tăng áp phổi, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh đau thắt ngực, bệnh viêm thận tiểu cầu, bệnh thận do tiểu đường, bệnh suy thận mãn tính, bệnh suyễn cuống phổi, bệnh viêm phổi kẽ (bệnh xơ phổi), bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, bệnh viêm thận kẽ, bệnh viêm ruột, hoặc triệu chứng liên quan đến bệnh hẹp ống sống.

(N) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (M), chế phẩm này được dùng để điều trị bệnh tăng áp phổi.

(O) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (M), chế phẩm này được dùng để điều trị bệnh rối loạn tuần hoàn ngoại biên.

(P) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (M), chế phẩm này được dùng để điều trị bệnh khe nứt động mạch mãn tính.

(Q) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (M), chế phẩm này được dùng để điều trị tình trạng chân đau cách hồi.

(R) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (M), chế phẩm này được dùng để điều trị triệu chứng liên quan đến bệnh hẹp ống sống.

(S) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (M), chế phẩm này được dùng để điều trị bệnh xơ phổi.

(T) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (M), chế phẩm này được dùng để điều trị bệnh cứng da.

(U) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (M), chế phẩm này được dùng để điều trị bệnh suy thận mãn tính.

(V) Chế phẩm dạng rắn được mô tả trong mục (M), chế phẩm này được dùng để điều trị bệnh viêm thận kẽ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng I của hợp chất (I). Trục tung là cường độ cực đại (cps) và trục hoành là góc nhiễu xạ (2θ [°]).

FIG.2 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng II của hợp chất (I). Trục tung là cường độ cực đại (cps) và trục hoành là góc nhiễu xạ (2θ [°]).

FIG.3 là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng III của hợp chất (I). Trục tung là cường độ cực đại (cps) và trục hoành là góc nhiễu xạ (2θ [°]).

Mô tả chi tiết sáng chế

(Hợp chất (I))

Hợp chất (I) có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong, ví dụ, tài liệu sáng chế 1 hoặc 2, và tinh thể ở ba dạng dưới đây là đã biết (tài liệu sáng chế 2).

(1) Tinh thể dạng I của hợp chất (I), mà biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách sử dụng bức xạ Cu-Kα (λ=1,54 Å), và thể hiện đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ dưới đây (2θ): 9,4°, 9,8°, 17,2°, và 19,4° trong phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất (I).

(2) Tinh thể dạng II của hợp chất (I), mà biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách sử dụng bức xạ Cu-Kα (λ=1,54 Å), và thể hiện đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ dưới đây (2θ): 9,0°, 12,9°, 20,7°, và 22,6° trong phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất (I).

(3) Tinh thể dạng III của hợp chất (I), mà biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách sử dụng bức xạ Cu-Kα (λ=1,54 Å), và thể hiện đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ dưới đây (2θ): 9,3°, 9,7°, 16,8°, 20,6°, và 23,5° trong phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất (I).

Hợp chất (I) mà có thể được sử dụng trong chế phẩm dạng rắn theo sáng chế có thể là dạng tinh thể bất kỳ trong số các dạng tinh thể nêu trên, và hơn thế nữa, nó có thể

là hỗn hợp của các tinh thể này hoặc có thể ở dạng vô định hình. Hơn hết, tinh thể dạng I được ưu tiên.

Biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể ở ba dạng được mô tả ở trên được thể hiện trong FIG.1 đến 3 để tham khảo.

Phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể được đo bằng cách sử dụng RINT-Ultima III (do Rigaku Corporation sản xuất) (đích: Cu, điện áp: 40 kV, dòng điện: 40mA, tốc độ quét: 4°/phút).

Lượng của hợp chất (I) chứa trong chế phẩm dạng rắn theo sáng chế tốt hơn là từ 0,1 đến 12% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 2% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn.

(D-manitol)

Làm chất làm loãng cho chế phẩm dạng rắn theo sáng chế, D-manitol có diện tích bề mặt riêng nhỏ hơn hoặc bằng 1,0m^2/g được sử dụng. Diện tích bề mặt riêng tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 0,7m^2/g, còn tốt hơn nữa là lớn hơn 0,2m^2/g và nhỏ hơn 0,7m^2/g.

Theo sáng chế, diện tích bề mặt riêng là giá trị được đo theo phương pháp BET, và có thể được đo bằng cách sử dụng, ví dụ, diện tích bề mặt riêng đo bằng thiết bị Macsorb HM model-1220 (Mountech Co., Ltd.).

Ví dụ minh họa cho D-manitol có thể được sử dụng theo sáng chế, ví dụ như, Mannit C (Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd., đường kính trung bình của hạt: 20μm), Mannit P (Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd., 50μm), Mannit S (Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd., đường kính trung bình của hạt: 150μm), Pearlitol 25C (Roquette Pharma, đường kính trung bình của hạt: 25μm), Pearlitol 50C (Roquette Pharma, đường kính trung bình của hạt: 50μm), Pearlitol 160C (Roquette Pharma, đường kính trung bình của hạt: 160μm), Nonpareil 108 (100) (Freund Corporation, đường kính trung bình của hạt: 100μm), và Nonpareil 108 (200) (Freund Corporation, đường kính trung bình của hạt: 200μm). Trong số đó, Mannit P, Mannit S, Pearlitol 50C, và

Pearlitol 160C được ưu tiên.

Làm chất làm loãng cho chế phẩm dạng rắn theo sáng chế, D-manitol có diện tích bề mặt riêng nhỏ hơn hoặc bằng 1,0m^2/g được sử dụng. D-manitol có thể chiếm 20% trọng lượng hoặc nhiều hơn, và tốt hơn là chiếm 50% trọng lượng hoặc nhiều hơn trong tổng trọng lượng của chất làm loãng chứa trong chế phẩm dạng rắn theo sáng chế. Chất làm loãng có thể là hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại. Làm chất làm loãng mà có thể được sử dụng không phải D-manitol, bột ngô, xenluloza dạng tinh thể, sucroza, erythritol, isomalt, và tương tự có thể làm ví dụ, và bột ngô, sucroza, và xenluloza dạng tinh thể được ưu tiên. Bột ngô được ưu tiên hơn.

Hàm lượng của bột ngô tốt hơn là từ 0,5 đến 45%, tốt hơn là từ 15 đến 40% trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn.

(Chế phẩm dạng rắn)

Chế phẩm dạng rắn theo sáng chế là chế phẩm dạng rắn chứa hợp chất (I) và D-manitol, và đặc trưng bởi lượng của D-manitol là từ 5 đến 10000 phần trọng lượng, tốt hơn là từ 10 đến 9500 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của hợp chất (I).

Hàm lượng của D-manitol trong chế phẩm dạng rắn theo sáng chế nhìn chung là từ 10 đến 99% trọng lượng, và tốt hơn là từ 15 đến 95% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 20 đến 80% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn.

Theo sáng chế, trừ khi có chỉ dẫn khác, "chế phẩm dạng rắn" dùng để chỉ chế phẩm dạng rắn ở dạng cụ thể được sử dụng qua đường miệng, và bao gồm dạng thuốc viên thông thường, viên nén không tan trong miệng, viên nén có thể nhai được, viên thuốc ngậm, viên thuốc ngậm dưới lưỡi, viên sủi, thuốc rắc, viên nén hòa tan, dạng bột, dạng hạt, và viên nang. Chế phẩm dạng rắn theo sáng chế bao gồm viên nén lớp đơn có cấu trúc lớp đơn và viên nén đa lớp có cấu trúc đa lớp bao gồm hai hoặc nhiều lớp. Hình dạng của chế phẩm dạng rắn thu được do đó không bị giới hạn cụ thể, và có thể có nhiều hình dạng như hình tròn, hình elip, hình dạng dài hẹp tròn, hoặc hình vòng khuyên. Để kiểm soát đặc tính hòa tan của hợp chất (I), đặc tính giải phóng liên tục

hoặc đặc tính giải phóng trong ruột có thể truyền cho chế phẩm dạng rắn theo sáng chế bằng phương pháp đã biết. Hơn nữa, chế phẩm dạng rắn theo sáng chế có thể được phủ bằng nhiều loại chất phủ hoặc chất phủ bằng đường bằng phương pháp đã biết nhằm cải thiện tính ổn định quang, tăng mỹ quan, đảm bảo khả năng phân biệt, kiểm soát giải phóng, hoặc tương tự. Hơn nữa, trong chế phẩm dạng rắn theo sáng chế, chất nhuộm màu có thể được pha trộn nhằm mục đích cải thiện tính ổn định quang, đảm bảo khả năng phân biệt, hoặc tương tự, và, chất giấu vị hoặc chất tăng hương vị cũng có thể được pha trộn nhằm mục đích cải thiện hương vị, hoặc tương tự.

Trong chế phẩm dạng rắn theo sáng chế, ngoài các thành phần được đề cập ở trên, chất mang dược dụng (tá dược) có thể được pha trộn nếu không ức chế hiệu quả của sáng chế. Tá dược này có thể được pha trộn vào lúc thích hợp với lượng thích hợp, ví dụ, chất kết dính, chất gây rã, chất làm lỏng, chất làm trơn, chất bao phủ, chất kiểm soát giải phóng, chất làm dẻo, chất tạo màu, chất giấu vị, và chất tăng hương vị. Các tá dược này có thể sử dụng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều hơn loại có thể sử dụng kết hợp.

Đối với chất kết dính, ví dụ, gelatin, pululan, hydroxypropyl xenluloza, metyl xenluloza, polyvinylpyrolidon, maxrogol, gum arabic, dextran, rượu polyvinyl, tinh bột trước khi hồ hóa, và hypromenloza có thể dùng làm ví dụ, và hydroxypropyl xenluloza, rượu polyvinyl, và hypromenloza được ưu tiên, và hydroxypropyl xenluloza được ưu tiên hơn.

Lượng chất kết dính tốt hơn là từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 8% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn.

Lượng hydroxypropyl xenluloza tốt hơn là từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 8% trọng lượng, còn tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn.

Đối với chất gây rã, ví dụ, carmenloza, canxi carmenloza, natri carmenloza, natri croscarmenloza, natri starch glycolat, crospovidon, nhựa trao đổi cation, tinh bột

trước khi hồ hóa một phần, và hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp có thể dùng làm ví dụ, và hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp được ưu tiên.

Lượng chất gây rã tốt hơn là từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 8% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn.

Lượng hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp tốt hơn là từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 8% trọng lượng, còn tốt hơn nữa là từ 3 đến 7% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn.

Đối với chất làm lỏng, ví dụ, axit silixic khan nhẹ, silicon dioxit hydrat hóa, nhôm silicat tổng hợp, và magiê aluminometasilicat có thể dùng làm ví dụ.

Đối với chất làm trơn, ví dụ, axit stearic, magiê stearat, canxi stearat, natri stearyl fumarat, bột talc, sáp, DL-leuxin, natri lauryl sulfat, magiê lauryl sulfat, macrogol, và axit silixic khan nhẹ có thể dùng làm ví dụ, và magiê stearat được ưu tiên.

Lượng chất làm trơn tốt hơn là từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 5% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn.

Lượng magiê stearat tốt hơn là từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 5% trọng lượng, còn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 3% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn.

Đối với chất phủ, etyl xenluloza, etyl acrylate-metyl methacrylat copolymer, methacrylic axit copolymer LD, hypromenloza axetat sucxinat, và tương tự có thể dùng làm ví dụ.

Đối với chất kiểm soát giải phóng, ví dụ, hydroxypropyl xenluloza, etylen-vinyl axetat copolymer, và polyetylen oxit có thể dùng làm ví dụ.

Đối với chất làm dẻo, ví dụ, trietyl xitrat, propylenglycol, và macrogol có thể dùng làm ví dụ, và propylen glycol được ưu tiên.

Đối với chất tạo màu, ví dụ, titan oxit, talc, iron sesquioxit, sắt sesquioxit vàng, Food Yellow No. 4, và Food Yellow No. 4 Aluminum Lake có thể dùng làm ví dụ, và titan oxit, sắt sesquioxit, sắt sesquioxit vàng được ưu tiên.

Hàm lượng của chất tạo màu tốt hơn là ít hơn 0,1% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn.

Đối với chất giấu vị, ví dụ, fructoza, xylitol, glucoza, và axit DL-malic có thể dùng làm ví dụ.

Đối với chất tạo hương vị, ví dụ, L-mentol và bạc hà có thể dùng làm ví dụ.

Phương pháp điều chế chế phẩm dạng rắn

Chế phẩm dạng rắn theo sáng chế có thể được điều chế theo phương pháp thông thường trong lĩnh vực dược. Một ví dụ về phương pháp điều chế chế phẩm dạng rắn được thể hiện dưới đây; tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi phương pháp điều chế này.

Chế phẩm dạng rắn theo sáng chế được điều chế như sau bằng cách sử dụng bột của hợp chất (I) làm thành phần hoạt tính.

(1) Bột của hợp chất (I) được trộn với tá dược như chất làm loãng, từ đó tạo ra bột, hoặc tá dược như chất gây rã và chất kết dính được thêm vào bột trộn tạo thành, và hỗn hợp tạo thành được tạo thành hạt bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp tạo hạt đã biết, từ đó tạo ra chế phẩm dạng hạt.

(2) Bột trộn thu được hoặc chế phẩm dạng hạt được đổ vào viên nang và tạo thành viên nang hoặc được đúc áp lực (được nén) và tạo thành viên nén, trực tiếp hoặc sau khi được trộn với tá dược như chất làm trơn và chất làm lỏng.

(3) Tùy vào nhu cầu, bề mặt bột được trộn thu được, chế phẩm dạng hạt, viên nang, hoặc viên nén được phủ với chất phủ hoặc đường bằng phương pháp phủ đã biết.

Hợp chất (I) có hiệu quả chủ vận thụ thể PGI_2 tuyệt vời và hữu ích làm thuốc ngăn ngừa hoặc thuốc điều trị bệnh do PGI_2, ví dụ, tai biến mạch máu não (TIA), bệnh thần kinh do tiểu đường (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 1), chứng hoại tử do tiểu đường (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 1), bệnh rối loạn tuần hoàn ngoại biên (ví dụ, bệnh xơ cứng động mạch mãn tính, bệnh khe nứt động mạch mãn tính (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 2), tình trạng chân đau cách hồi (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 3),

bệnh tắc mạch ngoại biên, hoặc bệnh raynaud) (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 4 hoặc tài liệu phi sáng chế 5), bệnh mô liên kết (ví dụ, bệnh lupus ban đỏ toàn thân hoặc bệnh cứng da) (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 3 hoặc tài liệu phi sáng chế 6), bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh viêm mạch, tình trạng tái phát nghẽn/tái phát hẹp sau khi tạo hình động mạch vành qua da (ptca), bệnh xơ cứng động mạch, chứng huyết khối (ví dụ, chứng huyết khối não cấp tính hoặc chứng nghẽn mạch phổi) (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 5 hoặc tài liệu phi sáng chế 7), bệnh tăng huyết áp, bệnh tăng áp phổi như bệnh tăng huyết áp động mạch phổi hoặc bệnh tăng áp phổi do thuyên tắc huyết khối mãn tính (ví dụ, tài liệu phi sáng chế 8 hoặc tài liệu phi sáng chế 9), bệnh thiếu máu cục bộ (ví dụ, nhồi máu não hoặc nhồi máu cơ tim (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 10)), bệnh đau thắt ngực (ví dụ, bệnh đau thắt ngực ổn định hoặc bệnh đau thắt ngực không ổn định) (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 11), bệnh viêm thận tiểu cầu (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 12), bệnh thận do tiểu đường (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 1), bệnh suy thận mãn tính (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 4), bệnh dị ứng, bệnh suyễn cuống phổi (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 13), chứng loét, chứng loét do áp lực (chứng loét vì nằm liệt giường), tình trạng tái phát hẹp sau sau khi can thiệp mạch vành như cắt bỏ mảng xơ-mỡ hoặc cấy stent mạch vành, giảm lượng tiểu cầu bằng phương pháp thẩm tách, bệnh mà gây xơ hóa trong nội tạng hoặc mô có liên quan [ví dụ, bệnh thận (ví dụ, bệnh viêm thận kẽ) (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 3), bệnh hô hấp (ví dụ, bệnh viêm phổi kẽ (bệnh xơ phổi) (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 3), bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 14), hoặc bệnh tương tự), bệnh tiêu hóa (ví dụ, bệnh xơ gan, bệnh viêm gan vi rút, bệnh viêm tụy mãn tính, hoặc bệnh ung thư dạ dày có khối u cứng), bệnh tim mạch (ví dụ, bệnh xơ hóa cơ tim), bệnh xương hoặc khớp (ví dụ, xơ hóa tủy xương hoặc viêm khớp mãn tính tăng dần), bệnh về da (ví dụ, sẹo sau phẫu thuật, sẹo bỏng, sẹo trâu, hoặc sẹo phì đại), bệnh phụ khoa (ví dụ, xơ hóa tử cung), bệnh tiết niệu (ví dụ, bệnh phì đại tuyến tiền liệt), các bệnh khác (ví dụ, bệnh alzheimer, bệnh viêm phúc mạc xơ hóa, bệnh tiểu đường týp 1, hoặc tình trạng dính sau phẫu

thuật)], bệnh rối loạn cương dương (ví dụ, bệnh rối loạn cương dương do tiểu đường, bệnh rối loạn cương dương do tâm lý, bệnh rối loạn cương dương tâm thần, bệnh rối loạn cương dương do suy thận mãn tính, bệnh rối loạn cương dương sau khi phẫu thuật khung xương do cắt tuyến tiền liệt, hoặc bệnh rối loạn cương dương liên quan đến mạch máu do lão hóa hoặc bệnh xơ cứng động mạch) (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 7), bệnh viêm đường ruột (ví dụ, viêm loét đại tràng, bệnh crohn, bệnh lao ruột non, bệnh viêm đại tràng thiếu máu cục bộ, hoặc bệnh loét ruột liên quan đến bệnh behcet) (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 5), viêm dạ dày, bệnh loét dạ dày, bệnh về mắt do thiếu máu cục bộ (ví dụ, tắc động mạch võng mạc, tắc tĩnh mạch võng mạc, hoặc bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ), mất thính lực bất chợt, bệnh hoại tử vô mạch xương, suy giảm chức năng ruột do sử dụng thuốc chống viêm không chứa steroid (NSAID) (ví dụ, diclofenax, meloxicam, oxaprozin, nabumeton, indometaxin, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, hoặc xelecoxib) (không có giới hạn cụ thể trong trường hợp suy giảm đối với, ví dụ, tá tràng, ruột non, hoặc ruột già; tuy nhiên, ví dụ, suy giảm niêm mạc ruột như ăn mòn hoặc loét trong tá tràng, ruột non, hoặc ruột già) (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 8), hoặc triệu chứng (ví dụ, bại liệt, tri giác giác quan kém, đau, tê, hoặc giảm khả năng đi lại) liên quan đến bệnh hẹp ống sống (ví dụ, hẹp ống sống cổ, hẹp ống sống ngực, hẹp ống sống thắt lưng, hẹp ống xương sống và cổ cùng lúc, hoặc hẹp ống xương cùng) (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 6). Ngoài ra, chế phẩm dạng rắn theo sáng chế cũng hữu ích làm chất tăng nhanh trong điều trị gen hoặc điều trị tăng sinh mạch như tự ghép tủy xương, hoặc làm chất tăng nhanh để tăng sinh mạch trong tái phân bố mạch ngoại biên hoặc điều trị tăng sinh mạch.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế được mô tả chi tiết hơn với sự tham chiếu đến các ví dụ so sánh, các ví dụ; và ví dụ thử nghiệm, tuy nhiên, các ví dụ này không nhằm giới hạn sáng chế.

Đối với hợp chất (I) được sử dụng trong sáng chế, tinh thể dạng I được đề cập

ở trên được sử dụng.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các tá dược dưới đây được sử dụng trong ví dụ và ví dụ so sánh. Đối với bột ngô, bột ngô Nisshoku W (Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.) được sử dụng. Đối với xenluloza dạng tinh thể, Ceolus PH-101 (Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.) được sử dụng. Đối với hydroxypropyl xenluloza, HPC-SSL (Nippon Soda Co., Ltd.) được sử dụng. Đối với hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp, LH-11 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) được sử dụng. Đối với magiê stearat, magiê stearat thực vật (được sản xuất đặc biệt) (Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) được sử dụng. Đối với sucroza, đường kính T.T.G.H (Toyo Sugar Refining Co., Ltd.) được sử dụng. Đối với sắt sesquioxit vàng, sắt sesquioxit vàng (Kishi Kasei Co., Ltd.) được sử dụng. Đối với titan oxit, Tipaque A-100 (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.) được sử dụng. Đối với propylen glycol, propylen glycol (Asahi Glass Co., Ltd.) được sử dụng.

(Ví dụ 1) Loại D-manitol và tính ổn định

(1) Điều chế viên nén

Lượng định trước của hợp chất (I), mỗi loại D-manitol, bột ngô, và hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp được cho vào máy làm khô/kết tinh tầng hóa lỏng (MP-01, Powrex Corporation), và dung dịch nước hydroxypropyl xenluloza 5% được phun vào đó trong quá trình trộn, từ đó chế phẩm dạng hạt được điều chế. Trong chế phẩm dạng hạt thu được, lượng định trước của magiê stearat được trộn vào, và hỗn hợp tạo thành được nén ở 800kg sử dụng máy nén viên nén quay (Correct, Kikusui Seisakusho, Ltd.), từ đó viên nén (đường kính: 7mm, 120 mg/viên nén) được điều chế. Loại D-manitol sử dụng lần lượt trong ví dụ và ví dụ so sánh được thể hiện trong bảng 1. Mật độ khối (g/mL) thể hiện trong bảng 1 nghĩa là tỉ lệ khối lượng mẫu bột ở trạng thái mà bột không bị nén (để tơi) với thể tích bột bao gồm yếu tố thể tích khoảng trống giữa các hạt, và mật độ khối thu được bằng cách cân 25g mẫu đã sàng qua lưới có kích thước mắt lưới 1000μm trước, đặt mẫu trong xi lanh đo nhờ phễu, và đo thể tích ở thời điểm đó, sau đó tính toán. Hơn nữa, mật độ từng hạt (g/mL) thể hiện trong bảng 1 là

mật độ khối thu được bằng cách nén cơ học bình chứa mà mẫu bột được đưa vào, và đặc biệt là, mật độ từng hạt thu được bằng cách nén bình chứa đến khi không quan sát thấy sự thay đổi nào về thể tích, và đo thể tích ở thời điểm đó, sau đó tính toán.

Thành phần của mỗi viên nén và hàm lượng của nó được thể hiện trong bảng 2.

[Bảng 1]

Ví dụ	Tên nhãn hiệu	Nhà sản xuất	Đường kính trung bình của hạt (μm)	Mật độ từng hạt (g/ml)	Mật độ khối (g/ml)
Ví dụ 1-1	Mannit P	Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.	50	0,86	0,40
Ví dụ 1-2	Pearlitol 25C	Roquette Pharma	25	0,71	0,36
Ví dụ 1-3	Pearlitol 50C	Roquette Pharma	50	0,78	0,42
Ví dụ 1-4	Pearlitol 160C	Roquette Pharma	160	0,78	0,50
Ví dụ 1-5	Nonpareil 108 (100)	Freund Corporation	100	0,83	0,64
Ví dụ so sánh 1-1	Pearlitol 100SD	Roquette Pharma	100	0,54	0,45
Ví dụ so sánh 1-2	Parteck M200	Merck Co., Ltd.	150	0,60	0,49

[Bảng 2]

Tên thành phần	Chế phẩm (mg/viên nén)
Hợp chất (I)	0,2
D-manitol (mỗi loại)	75,4
Bột ngô	36
Hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp	6
Hydroxypropyl xenluloza	1,2
Magiê stearat	1,2
Tổng	120

(2) Phương pháp đánh giá và kết quả

Viên nén thu được được đặt trong chai nhựa và bảo quản trong 1 tháng ở tình trạng mở nắp ở điều kiện mở ở 40°C/75% độ ẩm tương đối hoặc ở điều kiện mở ở

60°C. Tạp chất liên quan của hợp chất (I) trong viên nén được đo trước và sau khi bảo quản bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng hiệu năng cao, và lượng tăng lên của tạp chất liên quan so với lúc bắt đầu thử nghiệm được đánh giá. Một cách ngẫu nhiên, đối với "lượng tăng lên của tạp chất liên quan (%)" trong bảng, lượng giảm đi (khu vực đỉnh) của hợp chất (I) chứa trong chế phẩm trước và sau khi bảo quản được thể hiện. Kết quả và diện tích bề mặt riêng của mỗi loại D-manitol được sử dụng được thể hiện trong bảng 3. Nhận thấy rằng lượng tạp chất liên quan tạp ra là ít hơn 3% trong mỗi viên nén trong ví dụ 1-1 đến 1-5. Diện tích bề mặt riêng của D-manitol được sử dụng trong mỗi trong số các ví dụ này là nhỏ hơn hoặc bằng 1,0m^2/g, và có thể khẳng định là trong trường hợp mà D-manitol với đặc tính vật lý như thế được sử dụng, tính ổn định của chế phẩm được cải thiện.

[Bảng 3]

	D-manitol	Lượng tăng lên của các tạp chất liên quan (%)		Diện tích bề mặt riêng (m^2/g)
		40°C / 75% RH	60°C	
Ví dụ 1-1	Mannit P	1,21	1,87	0,37
Ví dụ 1-2	Pearlitol 25C	1,51	2,91	0,59
Ví dụ 1-3	Pearlitol 50C	1,63	2,92	0,42
Ví dụ 1-4	Pearlitol 160C	1,38	2,22	0,28
Ví dụ 1-5	Nonpareil 108 (100)	1,57	2,88	0,61
Ví dụ so sánh 1-1	Pearlitol 100SD	2,29	3,19	1,56
Ví dụ so sánh 1-2	Parteck M200	3,06	5,01	3,32

(Ví dụ 2) Tính ổn định khi pha trộn D-manitol và chất làm loãng khác

(1) Điều chế viên nén

Lượng định trước của hợp chất (I), D-manitol (Mannit P, Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.), bột ngô, và xenluloza dạng tinh thể được cho vào máy làm khô/kết tinh tầng hóa lỏng (MP-01, Powrex Corporation), và dung dịch nước hydroxypropyl

xenluloza 10% được phun vào đó trong quá trình trộn, từ đó chế phẩm dạng hạt được điều chế. Trong chế phẩm dạng hạt thu được, lượng định trước của hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp và magiê stearat được trộn vào, và hỗn hợp tạo thành được nén ở 1000kg sử dụng máy nén viên nén quay (Correct, Kikusui Seisakusho, Ltd.), từ đó viên nén (đường kính: 8mm, 190 mg/viên nén) được điều chế. Hàm lượng thành phần tương ứng được thể hiện trong bảng 4.

[Bảng 4]

Tên thành phần	Chế phẩm (mg/viên nén)		
	Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2	Ví dụ 2-3
Hợp chất (I)	0,2	0,2	0,2
D-manitol (Mannit P)	173,4	138,72	138,72
Bột ngô	-	34,68	-
Xenluloza dạng tinh thể	-	-	34,68
Hydroxypropyl xenluloza	5	5	5
Hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp	9,5	9,5	9,5
Magiê stearat	1,9	1,9	1,9
Tổng	190	190	190

(2) Phương pháp đánh giá và kết quả

Viên nén được điều chế trong mục (1) được đặt trong chai nhựa cùng với chất làm khô (Dryern tablet PW 2010, Yamani Yakuhin Co., Ltd.) và bịt kín không khí, và sau đó, bảo quản trong 6 tháng trong điều kiện 40°C/75% độ ẩm tương đối (thử nghiệm đẩy nhanh). Hơn nữa, viên nén được đặt trong chai nhựa và bảo quản trong 1 tháng ở trạng thái mở trong điều kiện 40°C/75% độ ẩm tương đối hoặc trong điều kiện 60°C. Hàm lượng của hợp chất (I) trong viên nén được đo trước và sau khi bảo quản bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng hiệu năng cao, và tỉ lệ cặn của hợp chất (I) so với lượng ở thời điểm bắt đầu thử nghiệm được đánh giá.

Kết quả được thể hiện trong bảng 5. Không chỉ trong trường hợp mà chỉ

D-manitol được sử dụng làm chất làm loãng (Ví dụ 2-1), mà cả trong trường hợp bột ngô (Ví dụ 2-2) hoặc xenluloza dạng tinh thể (Ví dụ 2-3) được pha trộn cùng với D-manitol, tỉ lệ cặn cao được thể hiện.

[Bảng 5]

	Tỉ lệ cặn của hợp chất (I) (%)		
	40°C / 75% RH, bịt kín không khí trong 6 tháng	40°C / 75% RH, mở trong 1 tháng	60°C, mở trong 1 tháng
Ví dụ 2-1	97,8	97,4	97,5
Ví dụ 2-2	96,9	98,7	98,1
Ví dụ 2-3	97,0	98,1	97,0

(Ví dụ 3) Tính ổn định của chế phẩm dạng hạt

(1) Điều chế chế phẩm dạng hạt

Ví dụ 3-1

Lượng định trước của hợp chất (I), D-manitol (Mannit P, Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.), bột ngô, và sucroza (thu được bằng cách cán sử dụng máy xay mẫu (AP-S, Hosokawa Micron Corporation, đường kính màn: 3mm)) được cho vào máy làm khô/kết tinh tầng hóa lỏng (MP-01, Powrex Corporation), và dung dịch nước hydroxypropyl xenluloza 10% được phun vào đó trong quá trình trộn, từ đó chế phẩm dạng hạt được điều chế.

Ví dụ 3-2

Lượng định trước của hợp chất (I), D-manitol (Mannit P, Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.), và bột ngô được cho vào máy làm khô/kết tinh tầng hóa lỏng (MP-01, Powrex Corporation), và dung dịch nước hydroxypropyl xenluloza 10% trong đó lượng định trước của sắt sesquioxit vàng đã được phân tán được phun vào đó trong quá trình trộn, từ đó chế phẩm dạng hạt được điều chế.

Thành phần của mỗi chế phẩm dạng hạt và hàm lượng của nó được thể hiện

trong bảng 6.

[Bảng 6]

Tên thành phần	Chế phẩm (mg/viên nén)	
	Ví dụ 3-1	Ví dụ 3-2
Hợp chất (I)	0,1	0,1
Bột ngô	9,9	9,9
D-manitol (Mannit P)	475	950
Sucroza	475	-
Hydroxypropyl xenluloza	40	40
Sắt sesquioxit vàng	-	1
Tổng	1000	1001

(2) Phương pháp đánh giá và kết quả

Chế phẩm dạng hạt thu được được đặt trong chai nhựa với chất làm khô (Dryern tablet PW 2010, Yamani Yakuhin Co., Ltd.) và được bịt kín khít, và sau đó, bảo quản trong 2 tháng trong điều kiện 40°C/75% RH (thử nghiệm đẩy nhanh) hoặc được bảo quản trong 1 tháng ở trạng thái mở. Hàm lượng của hợp chất (I) trong chế phẩm dạng hạt được đo trước và sau khi bảo quản bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng hiệu năng cao, và tỉ lệ cặn (%) của hợp chất (I) so với lượng ở thời điểm bắt đầu thử nghiệm được đánh giá. Kết quả được thể hiện trong bảng 7. Từ đó, nhận thấy rằng tính ổn định cao cũng được đảm bảo trong trường hợp khi nó tạo ra chế phẩm dạng hạt.

[Bảng 7]

	Tỉ lệ cặn của hợp chất (I) (%)	
	40°C 75% RH, bịt kín không khí trong 2 tháng	40°C 75% RH, mở trong 1 tháng
Ví dụ 3-1	100,7	99,1
Ví dụ 3-2	(không đo được)	98,2

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Chế phẩm dạng rắn chứa hợp chất (I) có tính ổn định, nghĩa là, chế phẩm dạng rắn mà tính ổn định trong việc bảo dưới dạng dược phẩm được cải thiện, và sự giảm hàm lượng thành phần hoạt tính do quá trình phân hủy của thành phần hoạt tính và quá trình điều chế và sự tăng sản phẩm được phân hủy (tạp chất liên quan) của thành phần hoạt tính bị chặn cũng được đề cập trong sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dạng rắn chứa:

2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(metylsulfonyl)axetamit; và

D-manitol có diện tích bề mặt riêng lớn hơn 0,2m^2/g, và nhỏ hơn hoặc bằng 1,0m^2/g;

trong đó hàm lượng của D-manitol là:

(a) sao cho trọng lượng của D-manitol nằm trong khoảng từ 5 đến 10000 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(metylsulfonyl)axetamit,

(b) từ 10 đến 99% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn, và

(c) lớn hơn hoặc bằng 20% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chất làm loãng chứa trong chế phẩm dạng rắn.

2. Chế phẩm dạng rắn theo điểm 1, trong đó chế phẩm dạng rắn này còn chứa chất làm loãng không phải D-manitol và chất kết dính.

3. Chế phẩm dạng rắn theo điểm 2, trong đó chất làm loãng không phải D-manitol là một loại hoặc hai loại được chọn từ nhóm bao gồm bột ngô, sucroza, và xenluloza dạng tinh thể.

4. Chế phẩm dạng rắn theo điểm 2, trong đó chất kết dính là hydroxypropyl xenluloza.

5. Chế phẩm dạng rắn theo điểm 1, trong đó chế phẩm dạng rắn này còn chứa:

(d) một loại hoặc hai loại được chọn từ nhóm bao gồm bột ngô, sucroza, và xenluloza dạng tinh thể; và

(e) hydroxypropyl xenluloza.

6. Chế phẩm dạng rắn theo điểm 5, trong đó:

(f) hàm lượng của 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino] butyloxy}-N-(metylsulfonyl)axetamit nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng

trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn,

(b) hàm lượng của D-manitol nằm trong khoảng từ 20 đến 80% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn,

(g) hàm lượng của bột ngô nằm trong khoảng từ 15 đến 40% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn, và

(h) hàm lượng của hydroxypropyl xenluloza nằm trong khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng trong tổng trọng lượng của chế phẩm dạng rắn.

7. Chế phẩm dạng rắn theo điểm 1, trong đó 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(metylsulfonyl)axetamit là tinh thể dạng I.

8. Chế phẩm dạng rắn theo điểm 1, trong đó chế phẩm dạng rắn này là viên nén hoặc dạng hạt.

Fig.1

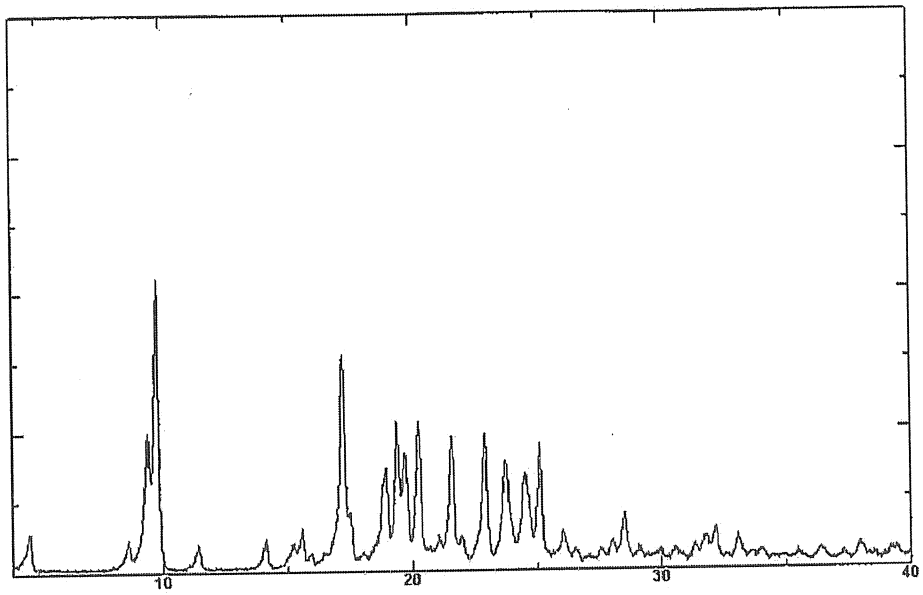


Fig.2

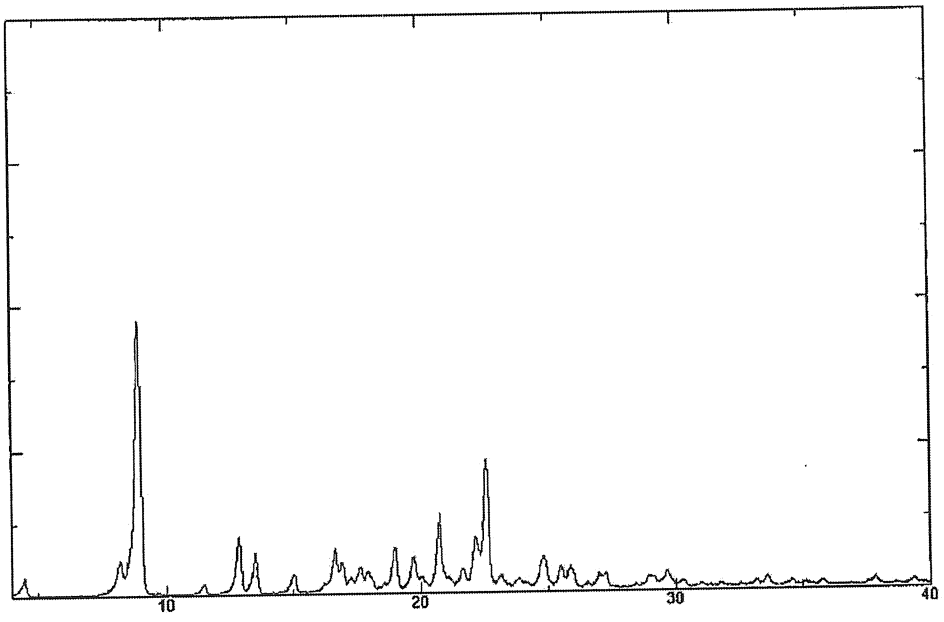
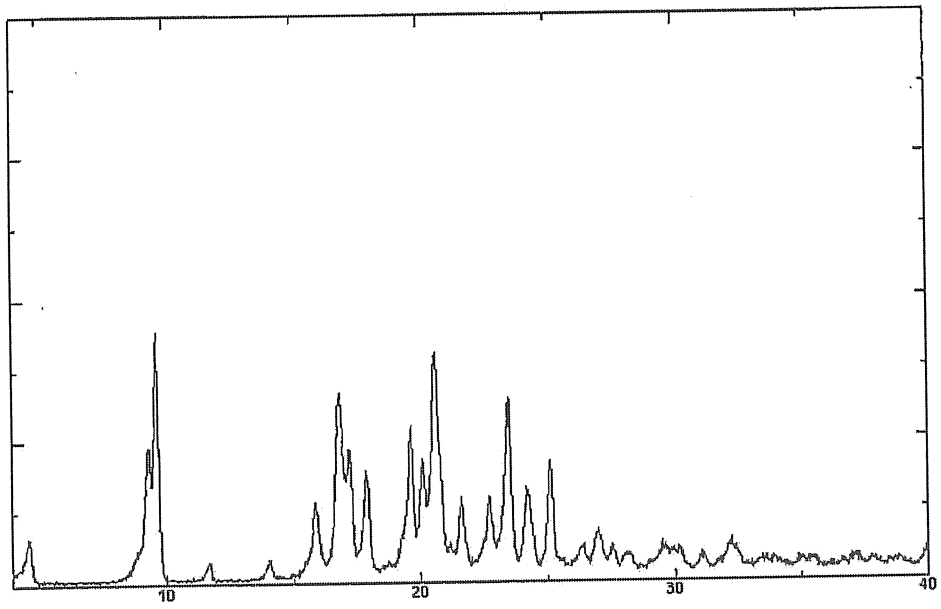



Fig.3