



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

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

(11)



1-0037360

A61K 31/519; A61K 47/38; A61K 9/14; (13) B

A61K 9/20; A61K 9/48; A61P 43/00;

(51)^{2020.01} A61P 25/04; A61P 25/08; A61P 25/18;

A61P 25/28; A61P 29/02; A61K 47/32;

A61P 21/02

(21) 1-2021-01332

(22) 30/08/2019

(86) PCT/JP2019/034051 30/08/2019

(87) WO2020/045607 05/03/2020

(30) 2018-163234 31/08/2018 JP

(45) 27/11/2023 428

(43) 25/05/2021 398

(73) Astellas Pharma Inc. (JP)

5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038411 Japan

(72) KOJIMA Ryo (JP); SAKAI Toshiro (JP); AZUMA Ryota (JP); TANAKA Marina (JP).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG ĐƯỜNG MIỆNG

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng đường miệng bao gồm 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-[(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin hoặc muối dược dụng của nó, mà dược phẩm ổn định để dùng đường miệng có các đặc tính phân rã thuốc nhanh. Dược phẩm dùng đường miệng này chứa chất có thể trương nở trong nước, mà đây là hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β-glucoza, hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α-glucoza, hoặc hợp chất polyme có nhóm chức pyrrolidon.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

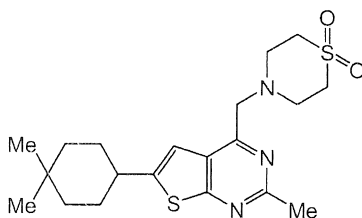
Sáng chế đề cập đến dược phẩm ổn định để dùng đường miệng với các đặc tính rã thuốc nhanh bao gồm 6-(4,4-dimethylcyclohexyl)-4-[(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin hoặc muối dược dụng của nó.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng đường miệng bao gồm 6-(4,4-dimethylcyclohexyl)-4-[(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin hoặc muối dược dụng của nó, và chất có thể trương nở trong nước.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

6-(4,4-Dimethylcyclohexyl)-4-[(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin (sau đây đôi khi được gọi là hợp chất A. “1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl” cũng được gọi là “1,1-dioxidethiomorpholine-4-yl”.) là hợp chất được thể hiện bởi công thức cấu tạo hóa học sau đây. Đã có báo cáo rằng dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó hữu dụng, làm chất điều biến dị lập thể dương GABA_B, như là tác nhân để ngăn chặn và/hoặc điều trị, ví dụ, bệnh tâm thần phân liệt, sự suy giảm nhận thức gắn liền với bệnh tâm thần phân liệt (CIAS), sự suy giảm nhận thức, hội chứng X dễ gãy (Fragile X syndrome), rối loạn phổ tự kỷ, tính co cứng, rối loạn lo âu, lệ thuộc thuốc, đau, rối loạn gây ra đau cơ và khớp, bệnh teo cơ Mac (Charcot-Marie-Tooth disease), hoặc tương tự (Tài liệu sáng chế 1). Tuy nhiên, dược phẩm ổn định dùng đường miệng với các đặc tính rã thuốc nhanh bao gồm hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó chưa được bộc lộ.

[Công thức hóa học 1]



(trong đó Me là nhóm methyl)

Khi hợp chất A được phối chế, khả năng hòa tan của hợp chất A được xác nhận dựa trên Thử nghiệm độ rã thuốc theo Dược điển Nhật Bản, Tái bản lần thứ mười bảy,

và có sự khác nhau lớn giữa phạm vi độ pH axit và phạm vi độ pH trung tính. Tức là, khả năng hòa tan của hợp chất A trong phạm vi độ pH axit (đòng thứ nhất cho Thử nghiệm độ rã thuốc theo Dược điển Nhật Bản, Tái bản lần thứ mười bảy) là xấp xỉ 41 $\mu\text{g/mL}$, trong đó khả năng hòa tan của nó ở phạm vi độ pH trung tính (đòng thứ hai cho Thử nghiệm độ rã thuốc theo Dược điển Nhật Bản, Tái bản lần thứ mười bảy) là xấp xỉ 1,2 $\mu\text{g/mL}$, và có sự chênh lệch xấp xỉ 30 lần.

Khi thuốc được phối chế, mong muốn rằng thuốc này thể hiện các đặc tính hòa tan nhanh để đạt được các hiệu quả dược lý mong muốn. Ngoài ra, từ quan điểm an toàn cho bệnh nhân, có mong muốn rằng chế phẩm ổn định trong quá trình sản xuất và lưu trữ. Tức là, mong muốn là sự tạo ra của các chất liên quan được ngăn chặn trong quá trình sản xuất và lưu trữ chế phẩm, và có mong muốn rằng sự thay đổi về các đặc tính phân rã thuốc có thể nhỏ trước và sau khi lưu trữ chế phẩm. Điều này là vì nếu sự phân rã thuốc từ chế phẩm bị chậm trễ khi chế phẩm được dùng, lượng thuốc được hấp thụ từ niêm mạc dạ dày-ruột là thấp, và vấn đề phát sinh là các đặc tính hiệu quả và tác động nhanh bị ảnh hưởng.

Để tạo ra chế phẩm có các đặc tính rã thuốc nhanh, thuốc phải được hòa tan nhanh trong dạ dày. Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ được phẩm mà chất có tính axit được bổ sung vào đó, vì khi thuốc cinnarizin cơ bản được dùng qua đường miệng, khả năng hòa tan của thuốc bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi về trị số độ pH dạ dày của từng cá nhân, và cũng bộc lộ rằng khả năng hòa tan của thuốc ổn định ngay cả khi độ pH dạ dày thay đổi.

Danh sách tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

[Tài liệu sáng chế 1] WO 2015/056771

[Tài liệu sáng chế 2] Công bố đơn sáng chế Nhật Bản chưa thẩm định (Kokai) số 58-134033

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

Để đạt được hiệu quả phân rã nhanh của hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, khi axit xitric khan, mà là một hợp chất có tính axit, được đặt lân cận hợp chất A, nó thể hiện các đặc tính phân rã thuốc nhanh. Tuy nhiên, khi độ ổn định khi lưu trữ của hợp

chất A trong hỗn hợp cơ học của axit xitric khan và hợp chất A được xác nhận, tổng lượng các hợp chất liên quan của hợp chất A tăng lên đáng kể (Ví dụ thực nghiệm 1), và do đó rất khó để sử dụng axit xitric khan. Ngoài ra, bên cạnh axit xitric khan, có thể phát hiện thấy rằng hợp chất A phản ứng hóa học với nhiều phụ gia được dùng. Do đó, khi phát triển được phẩm dùng đường miệng chứa hợp chất A hoặc muối được dùng của nó, cần cân nhắc về tính ổn định của hợp chất A ngoài vấn đề đạt được các đặc tính phân rã nhanh.

Mục đích của sáng chế là, trong được phẩm dùng đường miệng bao gồm hợp chất A hoặc muối được dùng của nó, đề xuất được phẩm ổn định để dùng đường miệng có các đặc tính phân rã thuốc nhanh.

Giải pháp để giải quyết vấn đề

Trong hoàn cảnh này, các tác giả sáng chế tập trung vào, cụ thể là, các đặc tính hòa tan của hợp chất A và độ ổn định của hợp chất A, và đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu. Kết quả là, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng các được phẩm dùng đường miệng bao gồm (các) chất có thể trương nở trong nước đã duy trì các đặc tính phân rã thuốc nhanh và thể hiện độ ổn định tốt của hợp chất A, và đã hoàn thiện sáng chế.

Sáng chế đề cập đến:

[1] được phẩm dùng đường miệng bao gồm 6-(4,4-dimethylcyclohexyl)-4-[(1,1-dioxo-1 λ^6 -thiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin hoặc muối được dùng của nó, và chất có thể trương nở trong nước, trong đó chất có thể trương nở trong nước là một, hoặc hai hoặc nhiều hơn hai loại được chọn từ nhóm gồm có hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza, hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α -glucoza, và hợp chất polyme có nhóm chức pyrrolidon;

[2] được phẩm dùng đường miệng theo mục [1], trong đó chất có thể trương nở trong nước là một hoặc hai hoặc nhiều hơn hai loại được chọn từ nhóm gồm có:

i) carmelloza, canxi carmelloza, natri croscarmelloza, và hydroxypropylxenluloza được thể thấp, mà đây là các hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza,

ii) tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột gạo, tinh bột biến tính một phần, và tinh bột

biến tính, mà đây là các hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α -glucoza, và

iii) crospovidon, mà đây là hợp chất polyme có nhóm chức pyrrolidon;

[3] được phẩm dùng đường miệng theo mục [2], trong đó chất có thể trương nở trong nước là hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza, và hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza là một hoặc hai hoặc nhiều hơn hai chất được chọn từ nhóm gồm có carmeloza, canxi carmeloza, natri croscarmeloza, và hydroxypropylxenluloza được thể thấp;

[4] được phẩm dùng đường miệng theo mục [3], trong đó hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza là hydroxypropylxenluloza được thể thấp;

[5] được phẩm dùng đường miệng theo mục [2], trong đó chất có thể trương nở trong nước là hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α -glucoza, và hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α -glucoza là một hoặc hai hoặc nhiều hơn hai loại được chọn từ nhóm gồm có tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột gạo, tinh bột biến tính một phần, và tinh bột biến tính;

[6] được phẩm dùng đường miệng theo mục [2], trong đó chất có thể trương nở trong nước là hợp chất polyme có nhóm chức pyrrolidon, và hợp chất polyme có nhóm chức pyrrolidon là crospovidon;

[7] được phẩm dùng đường miệng theo mục [2], trong đó chất có thể trương nở trong nước là một hoặc hai hoặc nhiều hơn hai loại được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropylxenluloza được thể thấp, tinh bột ngô, và crospovidon;

[8] được phẩm dùng đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], trong đó lượng chất có thể trương nở trong nước so với trọng lượng của 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-[(1,1-dioxo-1 λ ⁶-thiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin hoặc muối được dụng của nó là từ 20% theo trọng lượng đến 6000% theo trọng lượng;

[9] được phẩm dùng đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8], trong đó được phẩm dùng đường miệng được chọn từ nhóm gồm có viên nén, viên nang, hạt và bột; và

[10] sử dụng chất có thể trương nở trong nước trong sản xuất được phẩm ổn định để

dùng đường miệng bao gồm 6-(4,4-dimethylcyclohexyl)-4-[(1,1-dioxo-1 λ^6 -thiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin hoặc muối được dụng của nó, chất có thể trương nở trong nước này là một, hoặc hai hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropylxenluloza được thế thấp, tinh bột ngô, và crospovidon.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Theo sáng chế, dược phẩm ổn định để dùng đường miệng có các đặc tính phân rã thuốc nhanh bao gồm hợp chất A hoặc muối được dụng của nó có thể được đề xuất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “ổn định” như được sử dụng ở đây có nghĩa là dược phẩm dùng đường miệng có độ ổn định cao khi lưu trữ và/hoặc dược phẩm dùng đường miệng có độ ổn định phân rã cao. Thuật ngữ “độ ổn định khi lưu trữ” như được sử dụng ở đây có nghĩa là độ ổn định của hợp chất A hoặc muối được dụng của nó chứa trong dược phẩm dùng đường miệng khi dược phẩm dùng đường miệng được lưu trữ dưới các điều kiện nhất định, và có thể được đánh giá bằng sự thay đổi về tổng lượng các chất liên quan xuất phát từ sự phân hủy hoặc tương tự của hợp chất A, hoặc sự thay đổi về lượng chất liên quan cụ thể có nguồn gốc từ hợp chất A. Tức là, thực tế rằng lượng các hợp chất liên quan của hợp chất A không tăng đáng kể có nghĩa là dược phẩm dùng đường miệng có độ ổn định khi lưu trữ cao. Mặt khác, thực tế là khi dược phẩm dùng đường miệng được lưu trữ dưới các điều kiện lưu trữ nhất định, tỷ lệ phân rã của hợp chất A từ dược phẩm dùng đường miệng không thay đổi đáng kể, cụ thể là lượng chất này không bị giảm đáng kể, có nghĩa là dược phẩm dùng đường miệng có “độ ổn định phân rã” cao.

Các điều kiện lưu trữ để đánh giá các độ ổn định này có thể được thiết lập phù hợp theo từng mục đích, ví dụ, bằng cách thay đổi nhiệt, ánh sáng, nhiệt độ, và/hoặc độ ẩm, hoặc bằng cách thay đổi thời gian lưu trữ. Cụ thể hơn, ví dụ, dược phẩm dùng đường miệng có thể được đặt trong vật chứa không bịt kín, vật chứa được bịt kín, vật chứa kín khí, hoặc vật chứa đóng, và được lưu trữ dưới các điều kiện mong muốn, ví dụ, ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 9 ngày, ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối là 75% (sau đây, “độ ẩm tương đối là X%” đôi khi có thể được viết tắt là “X%RH”) trong thời gian 6 tháng, ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 3 tháng, ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 2 tháng, ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 1 tháng, ở nhiệt độ 25°C, 60%RH trong thời gian 12 tháng, ở nhiệt độ 25°C, 60%RH trong thời gian 6

tháng, ở nhiệt độ 25°C, 60%RH trong thời gian 3 tháng, ở nhiệt độ 25°C, 60%RH trong thời gian 1 tháng, dưới điều kiện chiếu sáng với đèn D65 (độ sáng 1000 Lux) được quy định theo bộ tiêu chuẩn ISO10977 trong thời gian 50 ngày, dưới điều kiện chiếu sáng với đèn D65 (độ sáng 1000 Lux) trong thời gian 25 ngày, dưới điều kiện chiếu sáng với đèn xenon được thiết kế để thể hiện đầu ra tương ứng với tiêu chuẩn chiếu xạ D65 trong thời gian 24 giờ, hoặc tương tự. Cả hai độ ổn định có thể được đánh giá bằng cách đo lượng các chất liên quan của hợp chất A, và tỷ lệ phân rã của hợp chất A từ dược phẩm.

Thực tế rằng dược phẩm dùng đường miệng “có các đặc tính phân rã thuốc nhanh” như được sử dụng ở đây có nghĩa là, theo phương án của sáng chế, khi thử nghiệm phân rã được thực hiện sử dụng 900 mL axit hydrocloric nồng độ 0,1 mol/L làm dịch thử nghiệm phân rã (nhiệt độ của dịch này là: $37 \pm 1^\circ\text{C}$) ở tốc độ khuấy là 50 vòng/phút trong thử nghiệm phân rã, phương pháp khuấy theo Dược điển Nhật Bản, Tái bản lần thứ mười bảy (sau đây, tất cả các thử nghiệm phân rã và tất cả các phép đo tỷ lệ phân rã được thực hiện dưới các điều kiện nêu trên), (các) tỷ lệ phân rã của hợp chất A sau 30 phút và/hoặc 15 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm là cao.

Dược phẩm dùng đường miệng theo sáng chế với các đặc tính phân rã thuốc nhanh là, theo phương án của sáng chế, dược phẩm dùng đường miệng trong đó tỷ lệ phân rã của hợp chất A sau 30 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm là 75% hoặc cao hơn, 80% hoặc cao hơn, hoặc 85% hoặc cao hơn. Ngoài ra, theo phương án của sáng chế, đây là dược phẩm trong đó tỷ lệ phân rã của hợp chất A sau 15 phút là 55% hoặc cao hơn, 60% hoặc cao hơn, 65% hoặc cao hơn, 70% hoặc cao hơn, hoặc 75% hoặc cao hơn. Hơn nữa, theo phương án của sáng chế, đây là dược phẩm dùng đường miệng trong đó tỷ lệ phân rã của hợp chất A là 75% hoặc cao hơn sau 30 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm và 55% hoặc cao hơn sau 15 phút; dược phẩm dùng đường miệng trong đó tỷ lệ phân rã của hợp chất A là 80% hoặc cao hơn sau 30 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm và 65% hoặc cao hơn sau 15 phút; hoặc dược phẩm dùng đường miệng trong đó tỷ lệ phân rã của hợp chất A là 83% hoặc cao hơn sau 30 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm và 70% hoặc cao hơn sau 15 phút.

Dược phẩm dùng đường miệng theo sáng chế với độ ổn định phân rã cao là, theo phương án của sáng chế, dược phẩm dùng đường miệng trong đó khi các tỷ lệ phân rã của dược phẩm dùng đường miệng trước và sau khi lưu trữ ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 9 ngày được đo lại, các tỷ lệ phân rã của hợp chất A sau 30 phút từ khi bắt đầu thử

nghiệm là 75% hoặc cao hơn, 80% hoặc cao hơn, 83% hoặc cao hơn, hoặc 85% hoặc cao hơn, cả trước và sau khi lưu trữ; hoặc được phẩm dùng đường miệng trong đó các tỷ lệ phân rã của hợp chất A sau 15 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm là 55% hoặc cao hơn, 60% hoặc cao hơn, 67% hoặc cao hơn, hoặc 75% hoặc cao hơn, cả trước và sau khi lưu trữ. Ngoài ra, theo phương án của sáng chế, đây là được phẩm dùng đường miệng trong đó các tỷ lệ phân rã của hợp chất A, cả trước và sau khi lưu trữ, là 75% hoặc cao hơn sau 30 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm và 55% hoặc cao hơn sau 15 phút; 80% hoặc cao hơn sau 30 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm và 65% hoặc cao hơn sau 15 phút; hoặc 83% hoặc cao hơn sau 30 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm và 70% hoặc cao hơn sau 15 phút.

Theo phương án khác, khi được phẩm dùng đường miệng được đặt trong vật chứa đóng, chẳng hạn như túi nhôm, và các tỷ lệ phân rã trước và sau khi lưu trữ ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 1 tháng được đo lại, đây là được phẩm dùng đường miệng trong đó các tỷ lệ phân rã của hợp chất A sau 30 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm là 78% hoặc cao hơn, 81% hoặc cao hơn, 83% hoặc cao hơn, hoặc 85% hoặc cao hơn, cả trước và sau khi lưu trữ; hoặc được phẩm dùng đường miệng trong đó các tỷ lệ phân rã của hợp chất A sau 15 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm là 65% hoặc cao hơn, 67% hoặc cao hơn, 71% hoặc cao hơn, hoặc 75% hoặc cao hơn, cả trước và sau khi lưu trữ.

Hơn nữa, theo phương án của sáng chế, khi được phẩm dùng đường miệng được đặt trong vật chứa đóng, chẳng hạn như túi nhôm, và các tỷ lệ phân rã trước và sau khi lưu trữ ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 1 tháng được đo lại, đó là được phẩm dùng đường miệng trong đó các tỷ lệ phân rã của hợp chất A, cả trước và sau khi lưu trữ, là 78% hoặc cao hơn sau 30 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm và 65% hoặc cao hơn sau 15 phút; 81% hoặc cao hơn sau 30 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm và 67% hoặc cao hơn sau 15 phút; hoặc 83% hoặc cao hơn sau 30 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm và 70% hoặc cao hơn sau 15 phút.

Độ ổn định khi lưu trữ như được sử dụng ở đây có thể được đánh giá bằng cách đo sự thay đổi về lượng các chất liên quan có nguồn gốc từ hợp chất A khi được phẩm dùng đường miệng được lưu trữ dưới các điều kiện lưu trữ nhất định. Ví dụ, sau khi được phẩm dùng đường miệng được lưu trữ dưới các điều kiện nhất định, tổng lượng các chất liên quan của hợp chất A được chứa trong được phẩm dùng đường miệng, hoặc chất liên quan cụ thể của hợp chất A được đo lại. Phép đo có thể được thực hiện, ví dụ, như được thể hiện trong ví dụ thực nghiệm 1 được mô tả dưới đây, bằng cách đo vùng

đỉnh của hợp chất A và các vùng đỉnh của tất cả các chất liên quan bao gồm chất liên quan (sau đây đôi khi được gọi là chất liên quan A) có thời gian lưu tương đối xấp xỉ bằng 1,8 lần so với hợp chất A bằng phép sắc ký lỏng hiệu năng cao (High performance liquid chromatography - HPLC). Phần trăm (%) của toàn bộ vùng đỉnh của các chất liên quan so với tổng của tất cả các vùng đỉnh bao gồm vùng đỉnh của hợp chất A được tính toán, và so với trị số trước khi lưu trữ để tính toán lượng thay đổi (lượng tăng lên)(%). Ngoài ra, như được thể hiện trong ví dụ thực nghiệm 3 được mô tả dưới đây, phần trăm (%) của vùng đỉnh của chất liên quan A so với tổng của tất cả các vùng đỉnh thu được theo cách thức tương tự được tính toán, và cũng có thể đánh giá độ ổn định khi lưu trữ nhờ sự thay đổi theo thời gian của chất liên quan A theo thời gian. Ví dụ, độ ổn định khi lưu trữ của dược phẩm dùng đường miệng có thể được đánh giá bằng cách áp dụng các điều kiện lưu trữ khác nhau ở trên, chẳng hạn như ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 9 ngày, ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 6 tháng, ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 3 tháng, ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 2 tháng, ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 1 tháng, hoặc tương tự.

Thuật ngữ “độ ổn định cao khi lưu trữ” (hoặc cũng được gọi là “các chất liên quan không tăng lên đáng kể”) như được sử dụng ở đây có nghĩa là lượng tăng lên về tổng lượng các chất liên quan khi dược phẩm dùng đường miệng được lưu trữ dưới điều kiện bất kỳ trong số các điều kiện lưu trữ nêu trên là 2,0% hoặc thấp hơn. Mặt khác, có thể phát biểu rằng “các chất liên quan tăng lên đáng kể” khi lượng tăng lên vượt quá 2,0%.

Dược phẩm dùng đường miệng theo sáng chế có độ ổn định cao khi lưu trữ là, theo phương án của sáng chế, dược phẩm dùng đường miệng trong đó lượng tăng lên về tổng lượng các chất liên quan khi được lưu ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 3 tháng là 1,0% hoặc thấp hơn, 0,50% hoặc thấp hơn, 0,20% hoặc thấp hơn, hoặc 0,10% hoặc thấp hơn. Ngoài ra, theo phương án khác, đây là dược phẩm dùng đường miệng trong đó lượng tăng lên về tổng lượng các chất liên quan khi được lưu trữ ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 3 tháng là 0,50% hoặc thấp hơn, 0,20% hoặc thấp hơn, hoặc 0,10% hoặc thấp hơn.

Ngoài ra, dược phẩm dùng đường miệng theo sáng chế có độ ổn định cao khi lưu trữ là, theo phương án của sáng chế, dược phẩm dùng đường miệng trong đó lượng chất liên quan A khi được lưu trữ ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 3 tháng là

0,20% hoặc thấp hơn, 0,15% hoặc thấp hơn, hoặc 0,10% hoặc thấp hơn. Ngoài ra, theo phương án khác, đây là được phẩm dùng đường miệng trong đó lượng tăng lên về tổng tương các chất liên quan khi được lưu trữ ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 3 tháng là 0,20% hoặc thấp hơn, 0,15% hoặc thấp hơn, hoặc 0,10% hoặc thấp hơn.

Hợp chất A hoặc muối được dụng của nó có thể dễ dàng thu được bằng phương pháp sản xuất được mô tả trong tài liệu sáng chế 1, hoặc bằng phương pháp sản xuất tương tự với phương pháp đó.

Trong số các muối được dụng của hợp chất A, hợp chất A có thể tạo ra muối cộng axit với axit. Cụ thể hơn, các ví dụ về các muối được dụng này bao gồm muối cộng axit với các axit vô cơ, chẳng hạn như axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự; và các muối cộng axit với các muối hữu cơ, chẳng hạn như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit ditoluoyl tartaric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit aspartic, axit glutamic, và tương tự.

Hợp chất A và muối được dụng của nó hữu dụng làm tác nhân dùng để ngăn chặn và/hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, sự suy giảm nhận thức gắn liền với bệnh tâm thần phân liệt (CIAS), sự suy giảm nhận thức, hội chứng X dễ gãy, rối loạn phổ tự kỷ, tính co cứng, rối loạn lo âu, lệ thuộc thuốc, đau, rối loạn gây ra đau cơ và khớp, bệnh teo cơ Mac, hoặc tương tự.

Liều dùng của hợp chất A hoặc muối được dụng của nó có thể được xác định thích hợp cho mỗi trường hợp riêng biệt khi xem xét, ví dụ, các triệu chứng của bệnh, hoặc tuổi, loài, và giới của đối tượng được điều trị, hoặc tương tự.

Liều dùng hàng ngày là, ví dụ, từ 0,001 mg/kg đến 100 mg/kg trên mỗi kg thể trọng, từ 0,1 mg/kg đến 30 mg/kg theo phương án của sáng chế, và từ 0,1 mg/kg đến 10 mg/kg theo phương án của sáng chế, mà được dùng một lần hoặc chia nhỏ thành từ hai đến bốn liều mỗi ngày.

Hàm lượng của hợp chất A hoặc muối được dụng của nó là, ví dụ, từ 0,01% theo trọng lượng đến 50% theo trọng lượng, so với tổng trọng lượng của được phẩm dùng đường miệng.

“Chất có thể trương nở trong nước” mà được sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, miễn là nó trương nở khi tiếp xúc với nước, và khi được phẩm dùng đường miệng được điều chế cùng với hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, điều đó không ảnh hưởng đến độ ổn định của hợp chất A, đạt được sự phân rã nhanh của hợp chất A, và tạo nên độ ổn định phân rã. Đối với các chất có thể trương nở trong nước như thế, một, hoặc hai hoặc nhiều hơn hai chất được chọn từ các hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza, các hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α -glucoza, và các hợp chất polyme có nhóm chức pyrrolidon, có thể được lấy làm ví dụ. Theo phương án của sáng chế, chất có thể trương nở trong nước là một hoặc hai hoặc nhiều hơn hai được chọn từ nhóm gồm có:

i) carmelloza, canxi carmelloza, natri croscarmelloza, và hydroxypropylxenluloza được thể thấp, mà đây là các hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza,

ii) tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột gạo, natri glycolat tinh bột, tinh bột biến tính một phần, và tinh bột biến tính, mà đây là các hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α -glucoza, và

iii) crospovidon, mà đây là hợp chất polyme có nhóm chức pyrrolidon. Theo phương án của sáng chế, chất có thể trương nở trong nước là một hoặc hai hoặc nhiều hơn hai được chọn từ nhóm gồm có:

i) carmelloza, canxi carmelloza, natri croscarmelloza, và hydroxypropylxenluloza được thể thấp, mà đây là các hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza,

ii) tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột gạo, tinh bột biến tính một phần, và tinh bột biến tính, mà đây là các hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α -glucoza, và

iii) crospovidon, mà đây là hợp chất polyme có nhóm chức pyrrolidon. Theo phương án của sáng chế, chất có thể trương nở trong nước là một hoặc hai hoặc nhiều hơn hai loại được chọn từ hydroxypropylxenluloza được thể thấp, tinh bột ngô, và crospovidon. Chất có thể trương nở trong nước là, theo phương án của sáng chế, hydroxypropylxenluloza được thể thấp.

Các chất có thể trương nở trong nước có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều hơn hai loại.

Theo phương án khác về chất có thể trương nở trong nước, hợp chất polyme không có nhóm carboxy group ($-\text{COOH}$) có thể được lấy làm ví dụ. Cụ thể hơn, hợp chất polyme không có nhóm carboxy là hydroxypropylxenluloza được thể thấp, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột gạo, tinh bột biến tính một phần, tinh bột biến tính, hoặc crospovidon. Ngoài ra, theo phương án khác về chất có thể trương nở trong nước, hợp chất polyme nonionic có thể được lấy làm ví dụ. Cụ thể hơn, hợp chất polyme nonionic là hydroxypropylxenluloza được thể thấp, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột gạo, tinh bột biến tính một phần, tinh bột biến tính, hoặc crospovidon.

Các chất có thể trương nở trong nước có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều hơn hai loại.

Đối với “hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza” mà được sử dụng làm chất có thể trương nở trong nước theo sáng chế, ví dụ, carmeloza, canxi carmeloza, natri croscarmeloza, hydroxypropylxenluloza được thể thấp, hoặc tương tự có thể được lấy làm ví dụ. “Hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza” mà được sử dụng làm chất có thể trương nở trong nước là, theo phương án của sáng chế, natri croscarmeloza hoặc hydroxypropylxenluloza được thể thấp. Ngoài ra, theo phương án của sáng chế, đây là hydroxypropylxenluloza được thể thấp.

Hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza có thể được sử dụng làm chất có thể trương nở trong nước riêng hoặc trong kết hợp của hai hoặc nhiều hơn hai loại.

Hydroxypropylxenluloza được thể thấp là ete hydroxypropyl được thể thấp của xenluloza, như được mô tả trong Dược điển Nhật Bản, Tái bản lần thứ mười bảy. Hydroxypropylxenluloza được thể thấp được xác định chất chứa từ 5,0% đến 16,0% nhóm hydroxypropoxy ($-\text{OC}_3\text{H}_6\text{OH}$), khi được sấy khô. Ví dụ, L-HPC LH21 (do Shin-Etsu Chemical sản xuất) hoặc tương tự có thể được lấy làm ví dụ.

Hydroxypropylxenluloza được thể thấp có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều hơn hai loại có kích cỡ hạt trung bình khác nhau hoặc kích cỡ hạt đồng nhất đến 90%.

“Các hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α -glucoza” mà được sử dụng làm chất có thể trương nở trong nước theo sáng chế là, ví dụ, theo phương án của sáng chế, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột gạo, natri glycolat tinh bột, tinh bột biến tính một phần, hoặc tinh bột biến tính. Ngoài ra, theo phương án của sáng chế, đây là tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột gạo, tinh bột biến tính một phần, hoặc tinh bột biến tính. Ngoài ra, theo phương án của sáng chế, đây là tinh bột ngô.

Hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α -glucoza có thể được sử dụng như là chất có thể trương nở trong nước riêng hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều hơn hai loại.

“Hợp chất polyme có nhóm chức pyrrolidon” mà được sử dụng làm chất có thể trương nở trong nước theo sáng chế là, ví dụ, crospovidon hoặc tương tự.

Chất có thể trương nở trong nước có thể được phối trộn bằng phương pháp chuyên biệt để bào chế được phẩm dùng đường miệng theo sáng chế, miễn là đạt được các hiệu quả theo mong muốn được mô tả trong bản mô tả này. Cụ thể hơn, ví dụ, hợp chất A hoặc muối được dụng của nó có thể được trộn đơn giản với chất có thể trương nở trong nước, hoặc hợp chất A hoặc muối được dụng của nó và chất có thể trương nở trong nước có thể được tạo hạt.

Hàm lượng chất có thể trương nở trong nước không bị giới hạn cụ thể, miễn là được phẩm dùng đường miệng chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó ổn định và thể hiện các đặc tính phân rã thuốc nhanh. Tỷ lệ hàm lượng của chất có thể trương nở trong nước so với trọng lượng của hợp chất A hoặc muối được dụng của nó là, ví dụ, từ 20% theo trọng lượng đến 10000% theo trọng lượng, từ 20% theo trọng lượng đến 6000% theo trọng lượng theo phương án của sáng chế, từ 50% theo trọng lượng đến 3000% theo trọng lượng theo phương án của sáng chế, từ 70% theo trọng lượng đến 1000% theo trọng lượng theo phương án của sáng chế, từ 100% theo trọng lượng đến 700% theo trọng lượng theo phương án của sáng chế, từ 100% theo trọng lượng đến 200% theo trọng lượng theo phương án của sáng chế, và từ 130% theo trọng lượng đến 200% theo trọng lượng theo phương án của sáng chế. Tỷ lệ hàm lượng của chất có thể trương nở trong nước so với tổng trọng lượng của được phẩm dùng đường miệng là từ 1% theo trọng lượng đến 80% theo trọng lượng theo phương án của sáng chế, từ 5% theo trọng lượng đến 50% theo trọng lượng theo phương án của sáng chế, từ 10% theo

trọng lượng đến 45% theo trọng lượng theo phương án của sáng chế, và từ 10% theo trọng lượng đến 30% theo trọng lượng theo phương án của sáng chế. Giới hạn trên và giới hạn dưới của tỷ lệ hàm lượng của chất có thể trương nở trong nước có thể được kết hợp tùy ý theo mong muốn.

Trong dược phẩm dùng đường miệng, trạng thái của chất có thể trương nở trong nước là, theo phương án của sáng chế, trạng thái được phân tán đồng đều, và theo phương án của sáng chế, trạng thái có mặt đồng đều. Vì chất có thể trương nở trong nước được phân tán đồng đều hoặc có mặt đồng đều trong dược phẩm dùng đường miệng, nước dễ dàng thấm vào dược phẩm dùng đường miệng, và các đặc tính phân rã thuốc nhanh có thể được truyền cho dược phẩm dùng đường miệng.

Dược phẩm dùng đường miệng theo sáng chế có thể là, ví dụ, viên nén, viên nang, hạt nhỏ, bột, hoặc tương tự, và tốt hơn là viên nén.

Dược phẩm dùng đường miệng theo sáng chế được tạo công thức bằng cách sử dụng các chất phụ gia dược phẩm khác nhau thích hợp theo mong muốn, miễn là đạt được các hiệu quả mong muốn được mô tả trong bản mô tả này. Các chất phụ gia dược phẩm không bị giới hạn cụ thể miễn là nó có thể chấp nhận được về mặt dược học và có thể chấp nhận được về mặt dược lý học. Ví dụ, tá dược, chất kết dính, chất axit hóa, tác nhân tạo bột, chất tạo ngọt, hương liệu, chất bôi trơn, chất màu, chất chống oxy hóa, chất hoạt động bề mặt, chất chảy loãng, hoặc tương tự, có thể được sử dụng.

Các ví dụ về tá dược bao gồm các rượu đường, chẳng hạn như D-mannitol, D-sorbitol, erythritol, xylitol, và tương tự; đường, chẳng hạn như starch, lactoza, sucroza, dextran (ví dụ, dextran 40), glucoza, và tương tự; và các chất khác, chẳng hạn như gồm arabic, pullulan, axit silixic khan nhẹ, nhôm silicat tổng hợp, magie aluminmetasilicat, và tương tự.

Các ví dụ về chất kết dính bao gồm gồm arabic, hypromelloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, và tương tự.

Các ví dụ về chất axit hóa bao gồm axit tartaric, axit malic, và tương tự.

Các ví dụ về tác nhân tạo bột bao gồm natri bicarbonat và tương tự.

Các ví dụ về chất tạo ngọt bao gồm natri saccharin, dikali glycyrrhizinat, aspartame, đường stevia, thaumatin, và tương tự.

Các ví dụ về hương liệu bao gồm chanh, cam, menthol, và tương tự.

Các ví dụ về chất bôi trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, natri stearyl fumarat, đá tan, và tương tự.

Các ví dụ về chất màu bao gồm oxit sắt vàng, oxit sắt đỏ, oxit sắt đen, và tương tự.

Các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic, tocopherol, dibutylhydroxytoluen, và tương tự.

Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt bao gồm polysorbat 80, dẫn xuất polyoxyetylen của dầu thầu dầu được hydro hóa, và tương tự.

Các ví dụ về chất chảy loãng bao gồm axit silixic khan nhẹ và tương tự.

Các chất phụ gia dược phẩm này có thể được bổ sung riêng hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều hơn hai loại với các lượng thích hợp.

Trọng lượng của dược phẩm dùng đường miệng theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, nhưng là từ 10 đến 960 mg theo phương án của sáng chế, từ 55 đến 650 mg theo phương án của sáng chế, từ 85 đến 600 mg theo phương án của sáng chế, và từ 110 đến 300 mg theo phương án của sáng chế.

Dược phẩm dùng đường miệng theo sáng chế có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết bao gồm các bước, ví dụ, tán nhỏ hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó, tạo hạt, sấy khô, phối trộn, ép viên (dập viên), và tương tự.

Sau đây, phương pháp sản xuất dược phẩm dùng đường miệng theo sáng chế sẽ được giải thích, nhưng không giới hạn sáng chế.

Bước tán nhỏ

Phương pháp tán nhỏ không bị giới hạn cụ thể miễn là hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó có thể được tán thành bột theo cách thức bào chế dược phẩm thông thường. Các ví dụ về thiết bị bao gồm máy nghiền búa, máy nghiền bi, máy nghiền phản lực, và máy nghiền ống, và là máy nghiền ống theo phương án của sáng chế.

Bước tạo hạt

Phương pháp tạo hạt không bị giới hạn cụ thể miễn là sản phẩm nghiền có thể được tạo hạt theo cách thức bào chế dược phẩm thông thường. Các ví dụ về thiết bị bao

gồm thiết bị tạo hạt tầng sôi, thiết bị tạo hạt có lực cắt cao, thiết bị tạo hạt ép đùn, thiết bị tạo hạt tầng sôi nhào trộn, thiết bị tạo hạt khô, máy ép đùn trục kép, và tương tự, và là thiết bị tạo hạt tầng sôi theo phương án của sáng chế.

Sản phẩm được tạo hạt có nghĩa là sản phẩm thu được bằng cách phối trộn ít nhất là hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, và các tá được tùy chọn, và tạo hạt với chất kết dính. Sản phẩm được tạo hạt có thể còn chứa chất có thể trương nở trong nước.

Bước sấy khô

Phương pháp sấy khô không bị giới hạn cụ thể miễn là sản phẩm được tạo hạt có thể được sấy khô cách thức bào chế được phẩm thông thường. Các ví dụ về thiết bị bao gồm máy sấy khí nén, máy sấy dưới áp suất giảm, máy sấy chân không, máy sấy tầng sôi, và tương tự. Nếu cần, sau khi sấy khô, sản phẩm được sấy khô có thể được rây và định kích cỡ sử dụng rây, máy nghiền nón, hoặc tương tự.

Bước phối trộn

Phương pháp phối trộn không bị giới hạn cụ thể miễn là mỗi thành phần có thể được phối trộn đồng đều theo cách thức bào chế được phẩm thông thường. Các ví dụ về phương pháp phối trộn không sử dụng thiết bị bao gồm phối trộn bằng túi bằng cách lắc sử dụng túi nhựa, và phối trộn khuấy sử dụng cối và chày. Các ví dụ về thiết bị bao gồm thiết bị trộn kiểu chữ V, thiết bị trộn kiểu băng, thiết bị trộn kiểu thùng chứa, thiết bị trộn khuấy tốc độ cao, và tương tự. Các điều kiện phối trộn không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng được lựa chọn thích hợp.

Bước ép viên (dập viên)

Phương pháp ép viên không bị giới hạn cụ thể miễn là sản phẩm được phối trộn có thể được ép viên theo cách thức bào chế được phẩm thông thường. Các ví dụ về thiết bị bao gồm máy dập viên quay, máy dập viên một chày, máy ép dầu, và tương tự.

Trong bước ép viên, ví dụ, phương pháp dập viên trong đó sản phẩm được tạo hạt chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, hoặc sản phẩm hỗn hợp được chuẩn bị bằng cách bổ sung và phối trộn các chất phụ gia được phẩm khác nhau chẳng hạn như chất bôi trơn vào sản phẩm được tạo hạt (sản phẩm hỗn hợp trước khi tạo ra, cụ thể là, sản phẩm được phối trộn trước khi dập viên) được ép viên để tạo ra viên nén, có thể được sử dụng. Trong trường hợp này, chất có thể trương nở trong nước được trộn với

sản phẩm được tạo hạt hoặc sản phẩm được phối trộn trước khi ép viên, hoặc phương pháp dập viên trực tiếp trong đó hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, chất có thể trương nở trong nước, và các chất phụ gia được phẩm thích hợp được phối trộn, và được ép viên để tạo ra các viên nén, có thể được sử dụng.

Sáng chế bao gồm việc sử dụng chất có thể trương nở trong nước trong sản xuất được phẩm ổn định để dùng đường miệng bao gồm hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, cụ thể là, chất có thể trương nở trong nước là một, hai hoặc nhiều hơn hai loại được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropylxenluloza được thể thấp, tinh bột ngô, và crospovidon.

Về các thuật ngữ “được phẩm dùng đường miệng bao gồm hợp chất A hoặc muối được dụng của nó”, “chất có thể trương nở trong nước”, “hydroxypropylxenluloza được thể thấp”, “tinh bột ngô”, “crospovidon” và tương tự, mà được sử dụng trong đối tượng “sử dụng” theo sáng chế, các cách giải thích chúng được mô tả trong được phẩm dùng đường miệng theo sáng chế có thể được áp dụng trực tiếp.

Theo đối tượng “sử dụng” theo sáng chế, khi đề xuất được phẩm dùng đường miệng bao gồm hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, các đặc tính phân rã thuốc nhanh và tính ổn định cao có thể được thể hiện.

Đối với hàm lượng, phương pháp trộn, và tương tự của mỗi thành phần trong đối tượng “sử dụng” theo sáng chế, các nội dung giải thích được mô tả cho được phẩm dùng đường miệng theo sáng chế có thể được áp dụng trực tiếp.

Sáng chế bao gồm phương pháp để ổn định hóa được phẩm dùng đường miệng bao gồm hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, bằng cách sử dụng chất có thể trương nở trong nước trong được phẩm dùng đường miệng, cụ thể là, chất có thể trương nở trong nước là một, hoặc hai hoặc nhiều hơn hai loại được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropylxenluloza được thể thấp, tinh bột ngô, và crospovidon.

Đối với các thuật ngữ “được phẩm dùng đường miệng bao gồm hợp chất A hoặc muối được dụng của nó”, “chất có thể trương nở trong nước”, “hydroxypropylxenluloza được thể thấp”, “tinh bột ngô”, “crospovidon” và tương tự, mà được sử dụng cho “ổn định hóa” theo sáng chế, các nội dung giải thích của chúng được mô tả cho được phẩm dùng đường miệng theo sáng chế có thể được áp dụng trực tiếp.

Thuật ngữ “ổn định hóa” như được sử dụng ở đây có nghĩa là sự ổn định hóa hợp chất A hoặc muối được dùng của nó trong dược phẩm dùng đường miệng, và/hoặc hiệu quả ổn định về các đặc tính hòa tan của dược phẩm dùng đường miệng.

Đối với hàm lượng, phương pháp trộn, và tương tự của mỗi thành phần trong “ổn định hóa” theo sáng chế, các nội dung giải thích của chúng được mô tả cho dược phẩm dùng đường miệng theo sáng chế có thể được áp dụng trực tiếp.

Các ví dụ thực hiện sáng chế

Hợp chất A đã được điều chế theo phương pháp sản xuất được mô tả trong WO 2015/056771 được sử dụng.

Sáng chế sẽ được minh họa chi tiết hơn, nhưng không mang ý nghĩa giới hạn, ở các ví dụ dưới đây.

Trong các ví dụ dưới đây,

Dilactose S (do Freund Corporation sản xuất) là lactoza hydrat,

PEARLITOL 50C (do ROQUETTE sản xuất) là D-mannitol,

HPC-L (do Nippon Soda sản xuất) là hydroxypropyl xenluloza (HPC),

L-HPC LH-21 (do Shin-Etsu Chemical sản xuất) là hydroxypropylxenluloza được thể thấp (L-HPC),

KICCOLATE ND-2HS (do Nichirin Chemical Industries sản xuất) là natri croscarmeloza,

axit xitric khan theo Dược điển Nhật Bản (do Komatsuya Corporation sản xuất) là axit xitric khan,

SYLYSIA 320TP (do Fuji Silysia Chemical sản xuất) là axit silixic khan nhẹ,

PRUV (do JRS Pharma sản xuất) là natri stearyl fumarat,

Parteck LUB MST (do Merck KGaA sản xuất) là magie stearat,

Ceolus UF-711 (do Asahi Kasei sản xuất) hoặc Ceolus PH-102 (do Asahi Kasei sản xuất) là xenluloza vi tinh thể,

GLYCOLYS (do ROQUETTE sản xuất) là natri glycolat tinh bột,

Polyplasdone XL (do Ashland sản xuất) là crospovidon.

tinh bột ngô trắng JPCS-W theo Dược điển Nhật Bản (do Japan Corn Starch sản xuất) là tinh bột ngô, và

tinh bột 1500G (do Colorcon sản xuất) làm tinh bột biến tính một phần,

được sử dụng.

Ví dụ 1

Hỗn hợp cơ học được chuẩn bị bằng cách đặt 1 phần theo trọng lượng hợp chất A và 99 phần theo trọng lượng L-HPC trong chai thủy tinh, bọc kín chai và lắc mạnh bằng tay.

Ví dụ so sánh 1

Hỗn hợp cơ học được chuẩn bị bằng cách đặt 1 phần theo trọng lượng hợp chất A và 99 phần theo trọng lượng axit xitric khan trong chai thủy tinh, bọc kín chai và lắc mạnh bằng tay.

Ví dụ thực nghiệm 1

Các hỗn hợp cơ học thu được trong ví dụ 1 và ví dụ so sánh 1 được đặt vào các chai thủy tinh, được bọc kín, và được lưu trữ ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 1 tháng, và tổng lượng các chất liên quan trước và sau khi lưu trữ được đo bằng phương pháp được mô tả dưới đây. Sự khác nhau về tổng lượng các chất liên quan trước và sau khi lưu trữ được tính toán là lượng tăng lên do lưu trữ của tổng lượng các chất liên quan, và độ ổn định khi lưu trữ được đánh giá. Để so sánh, riêng hợp chất A (được chỉ ra là hợp chất A trong bảng) được lưu dưới các điều kiện giống như nêu trên, và lượng tăng lên của tổng cộng các chất liên quan được tính toán. Tổng lượng của các chất liên quan được đo bằng phương pháp HPLC dưới các điều kiện sau đây. Tổng lượng của các chất liên quan (%) được tính toán bằng cách chia tổng của các vùng đỉnh của mỗi chất liên quan cho vùng đỉnh tổng cộng của hợp chất A và tất cả các chất liên quan bao gồm chất liên quan A. Lượng tăng lên về lượng các chất liên quan tổng cộng (%) được tính toán bằng cách trừ đi tổng lượng các chất liên quan trước khi lưu trữ (%) từ tổng lượng các chất liên quan sau khi lưu trữ (%). Các kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Phương pháp HPLC:

Bước sóng đo: 214 nm

- Cột: YMC-Triart C8 (4,6mm×150mm, 3µm)
- Nhiệt độ cột: nhiệt độ không đổi ở mức khoảng 40°C
- Pha di động: Đệm phosphat và dung dịch hỗn hợp của axetonitril và 2-propanol
- Tốc độ chảy: xấp xỉ 1,2 mL/phút
- Lượng tiêm mẫu: 10 µL

[Bảng 1]

Lượng tăng lên của tổng cộng các chất liên quan (%) (n=2)	1 tháng
Hợp chất A	0,00
Ví dụ 1	0,06
Ví dụ so sánh 1	2,63

Như được thể hiện trong các kết quả nêu trên, sự tăng lên về tổng cộng các chất liên quan ở ví dụ 1 là 0,06%, nhưng sự tăng lên về tổng cộng các chất liên quan ở ví dụ so sánh 1 là 2,63%, và các chất liên quan tăng lên đáng kể. Để so sánh, tổng cộng các chất liên quan không tăng lên về riêng hợp chất A.

Hơn nữa, sự tăng lên về các chất liên quan cũng được quan sát trong hỗn hợp của hợp chất A và natri lauryl sulfat hoặc hỗn hợp của hợp chất A và canxi hydro phosphat.

Ví dụ 2

Theo công thức nêu ở bảng 2, 1,00 phần theo trọng lượng hợp chất A đã được tán nhỏ, 69,20 phần theo trọng lượng lactoza hydrat, 27,00 phần theo trọng lượng xexenluloza vi tinh thể (UF-711), 27,00 phần theo trọng lượng L-HPC, 2,70 phần theo trọng lượng axit silixic khan nhẹ, 6,75 phần theo trọng lượng natri stearyl fumarat, và 1,35 phần theo trọng lượng magie stearat được trộn sử dụng thiết bị trộn để thu được sản phẩm sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 135,00 mg và đường kính 7 mm.

Ví dụ 3

Theo công thức nêu ở bảng 2, 25,00 phần theo trọng lượng hợp chất A đã được

tán nhỏ, 326,00 phần theo trọng lượng lactoza hydrat, 135,00 phần theo trọng lượng xenluloza vi tinh thể (UF-711), 135,00 phần theo trọng lượng L-HPC, 13,50 phần theo trọng lượng axit silixic khan nhẹ, 33,75 phần theo trọng lượng natri stearyl fumarat, và 6,75 phần theo trọng lượng magie stearat được trộn sử dụng thiết bị trộn để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén hình bầu dục với trọng lượng 675,00 mg và trục chính 16 mm x trục nhỏ 8 mm.

Ví dụ 4

Theo công thức nêu ở bảng 2, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A đã được tán nhỏ, 150,90 phần theo trọng lượng D-mannitol, 27,00 phần theo trọng lượng xenluloza vi tinh thể (PH-102), 54,00 phần theo trọng lượng L-HPC, 5,40 phần theo trọng lượng axit silixic khan nhẹ, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được trộn sử dụng cối và chày để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính 9 mm.

[Bảng 2]

(Đơn vị: phần theo trọng lượng)	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4
Hợp chất A	1,00	25,00	30,00
Lactoza hydrat	69,20	326,00	-
D-mannitol	-	-	150,90
Xenluloza vi tinh thể	27,00	135,00	27,00
L-HPC	27,00	135,00	54,00
Axit silixic khan nhẹ	2,70	13,50	5,40
Natri stearyl fumarat	6,75	33,5	-
Magie stearat	1,35	6,75	2,70
Tổng cộng	135,00	675,00	270,00

Ví dụ 5

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 3. Đầu tiên, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A đã được tán nhỏ và 148,20 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng

cách hòa tan 8,10 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

27,00 phần theo trọng lượng xenluloza vi tinh thể (PH-102), 54,00 phần theo trọng lượng L-HPC, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào 186,30 phần theo trọng lượng sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng túi nhựa để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính 9 mm.

Ví dụ 6

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 3. Đầu tiên, 5,00 phần theo trọng lượng hợp chất A đã được tán nhỏ và 90,85 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 4,05 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

13,50 phần theo trọng lượng xenluloza vi tinh thể (PH-102), 20,25 phần theo trọng lượng L-HPC, và 1,35 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào 99,90 phần theo trọng lượng sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng thiết bị trộn để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 135,00 mg và đường kính 7 mm.

Ví dụ 7

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 3. Đầu tiên, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A đã được tán nhỏ và 161,70 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 8,10 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

27,00 phần theo trọng lượng xenluloza vi tinh thể (PH-102), 40,50 phần theo trọng lượng L-HPC, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào

199,80 phần theo trọng lượng sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng thiết bị trộn để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính 9 mm.

Ví dụ 8

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 3. Đầu tiên, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A đã được tán nhỏ và 148,20 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 8,10 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

27,00 phần theo trọng lượng xenluloza vi tinh thể (PH-102), 54,00 phần theo trọng lượng natri croscarmellose, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào 186,30 phần theo trọng lượng sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng túi nhựa để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính là 9 mm.

[Bảng 3]

(Đơn vị: phần theo trọng lượng)	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8
Hợp chất A	30,00	5,00	30,00	30,00
D-mannitol	148,20	90,85	161,70	148,20
HPC	8,10	4,05	8,10	8,10
Xenluloza vi tinh thể	27,00	13,50	27,00	27,00
L-HPC	54,00	20,20	40,50	-
Natri croscarmelloza	-	-	-	54,00
Magie stearat	2,70	1,35	2,70	2,70
Tổng cộng	270,00	135,00	270,00	270,00

Ví dụ thực nghiệm 2

Thử nghiệm phân rã của các viên nén thu được trong các ví dụ từ 2 đến 8 được thực hiện dưới các điều kiện dưới đây theo thử nghiệm phân rã, phương pháp khuấy

theo Dược điển Nhật Bản, Tái bản lần thứ mười bảy. Các kết quả được thể hiện trong bảng 4.

- Tốc độ quay cánh khuấy: 50 vòng/phút
- Dịch thử nghiệm: axit hydrocloric 0,1 mol/L, 900 mL
- Nhiệt độ của dịch thử nghiệm: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Thời gian lấy mẫu: 15 phút, 30 phút
- Phương pháp đo: Quang phổ tử ngoại (phương pháp UV (bước sóng đo: 245 nm))

[Bảng 4]

Tỷ lệ phân rã (%)	15 phút	30 phút
Ví dụ 2	87,8	97,1
Ví dụ 3	75,4	88,0
Ví dụ 4	82,9	89,5
Ví dụ 5	83,6	90,1
Ví dụ 6	97,8	102,7
Ví dụ 7	79,6	88,1
Ví dụ 8	83,5	89,6

Như được thể hiện trong các kết quả ở trên, các tỷ lệ phân rã sau 15 phút từ khi bắt đầu là 75% hoặc cao hơn, và các tỷ lệ phân rã sau 30 phút từ khi bắt đầu là 85% hoặc cao hơn, và các viên nén theo các ví dụ từ 2 đến 8 đã thể hiện các đặc tính phân rã thuốc nhanh.

Ví dụ thực nghiệm 3

Các viên nén thu được trong các ví dụ 6 và 7 được đặt trong các vỉ thuốc nhôm-nhôm và được lưu trữ ở nhiệt độ 40°C , 75%RH trong thời gian 1 tháng, 2 tháng, và 3 tháng, và sau đó chất liên quan A được đo để đánh giá độ ổn định khi lưu trữ. Phương pháp đo của các chất liên quan là giống như ở ví dụ thực nghiệm 1, trừ thể tích bơm mẫu là 20 μL . Lượng (%) chất liên quan A được tính toán bằng cách đo mỗi vùng đỉnh của hợp chất A và mỗi chất liên quan có trong các dược phẩm dùng đường miệng bằng phương pháp HPLC, và chia vùng đỉnh của chất liên quan A cho vùng đỉnh tổng cộng của hợp chất A và tất cả các chất liên quan bao gồm chất liên quan A. Các kết quả được

thể hiện trong bảng 5.

[Bảng 5]

Chất liên quan A (%) (n=2)	1 tháng	2 tháng	3 tháng
Ví dụ 6	0,09	0,10	0,08
Ví dụ 7	0,07	0,08	0,08

Như được thể hiện trong các kết quả ở trên, các viên nén theo các ví dụ 6 và 7 đã thể hiện không tăng lên về chất liên quan A trong thời gian 3 tháng, và có độ ổn định cao khi lưu trữ.

Ví dụ 9

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 6. Đầu tiên, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A đã được tán nhỏ và 148,20 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 8,10 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

27,00 phần theo trọng lượng xenluloza vi tinh thể (PH-102), 40,50 phần theo trọng lượng L-HPC, 13,50 phần theo trọng lượng D-mannitol, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào 186,30 phần theo trọng lượng của sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng túi nhựa để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính là 9 mm.

Ví dụ 10

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 6. Đầu tiên, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A đã được tán nhỏ và 148,20 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 8,10 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

27,00 phần theo trọng lượng xenluloza vi tinh thể (PH-102), 27,00 phần theo trọng lượng natri croscarmellose, 27,00 phần theo trọng lượng D-mannitol, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào 186,30 phần theo trọng lượng sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng túi nhựa để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính là 9 mm.

Ví dụ 11

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 6. Đầu tiên, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A và 30,00 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn và được tán nhỏ để thu được sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp. Tiếp theo, 60,00 phần theo trọng lượng sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp và 131,70 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 8,10 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

27,00 phần theo trọng lượng xenluloza vi tinh thể (PH-102), 40,50 phần theo trọng lượng L-HPC, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào 199,80 phần theo trọng lượng sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng túi nhựa để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính là 9 mm.

Ví dụ 12

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 6. Đầu tiên, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A và 30,00 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn và được tán nhỏ để thu được sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp. Tiếp theo, 60,00 phần theo trọng lượng sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp và 131,70 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 8,10 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

27,00 phần theo trọng lượng xenluloza vi tinh thể (PH-102), 40,50 phần theo trọng lượng natri croscarmelloza, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào 199,80 phần theo trọng lượng sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng túi nhựa để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính là 9 mm.

Ví dụ 13

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 6. Đầu tiên, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A và 30,00 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn và được tán nhỏ để thu được sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp. Tiếp theo, 60,00 phần theo trọng lượng sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp và 131,70 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 8,10 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

27,00 phần theo trọng lượng D-mannitol, 40,50 phần theo trọng lượng L-HPC, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào 199,80 phần theo trọng lượng sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng túi nhựa để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính là 9 mm.

Ví dụ 14

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 6. Đầu tiên, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A và 30,00 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn và được tán nhỏ để thu được sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp. Tiếp theo, 60,00 phần theo trọng lượng sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp và 131,70 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 8,10 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

27,00 phần theo trọng lượng D-mannitol, 40,50 phần theo trọng lượng natri

glycolat tinh bột, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào 199,80 phần theo trọng lượng sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng túi nhựa để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính là 9 mm.

Ví dụ 15

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 6. Đầu tiên, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A và 30,00 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn và được tán nhỏ để thu được sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp. Tiếp theo, 60,00 phần theo trọng lượng sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp và 131,70 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 8,10 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

27,00 phần theo trọng lượng D-mannitol, 40,50 phần theo trọng lượng crospovidon, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào 199,80 phần theo trọng lượng sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng túi nhựa để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính là 9 mm.

Ví dụ 16

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 6. Đầu tiên, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A và 30,00 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn và được tán nhỏ để thu được sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp. Tiếp theo, 60,00 phần theo trọng lượng sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp và 131,70 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 8,10 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

27,00 phần theo trọng lượng D-mannitol, 40,50 phần theo trọng lượng tinh bột ngô, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào 199,80 phần theo

trọng lượng sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng túi nhựa để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính là 9 mm.

Ví dụ 17

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 6. Đầu tiên, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A và 30,00 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn và được tán nhỏ để thu được sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp. Tiếp theo, 60,00 phần theo trọng lượng sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp và 131,70 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 8,10 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

27,00 phần theo trọng lượng D-mannitol, 40,50 phần theo trọng lượng tinh bột biến tính một phần, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào 199,80 phần theo trọng lượng sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng túi nhựa để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính là 9 mm.

Ví dụ so sánh 2

Việc tạo hình viên nén được thực hiện theo công thức trong bảng 6. Đầu tiên, 30,00 phần theo trọng lượng hợp chất A và 30,00 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn và được tán nhỏ để thu được sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp. Tiếp theo, 60,00 phần theo trọng lượng sản phẩm tán nhỏ hỗn hợp và 131,70 phần theo trọng lượng D-mannitol được trộn sử dụng thiết bị tạo hạt tầng sôi để thu được sản phẩm trộn. Dung dịch chất kết dính có hàm lượng rắn 7% theo trọng lượng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 8,10 phần theo trọng lượng HPC trong nước. Sản phẩm trộn được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính, và sấy khô để thu được sản phẩm được tạo hạt.

67,50 phần theo trọng lượng D-mannitol, và 2,70 phần theo trọng lượng magie stearat được bổ sung vào 199,80 phần theo trọng lượng sản phẩm được tạo hạt thu được, và được trộn sử dụng túi nhựa để thu được sản phẩm trộn trước khi dập viên. Sản phẩm

trộn trước khi dập viên thu được được tạo hình thành viên nén, sử dụng máy dập viên, để thu được viên nén tròn với trọng lượng 270,00 mg và đường kính là 9 mm.

[Bảng 6]

(Đơn vị: phần theo trọng lượng)	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13
Hợp chất A	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
D-mannitol	161,70	175,20	161,70	161,70	188,70
HPC	8,10	8,10	8,10	8,10	8,10
Xenluloza vi tinh thể	27,00	27,00	27,00	27,00	-
L-HPC	40,50	-	40,50	-	40,50
Natri croscarmelloza	-	27,00	-	40,50	-
Magie stearat	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70
Tổng cộng	270,00	270,00	270,00	270,00	270,00

(Đơn vị: phần theo trọng lượng)	Ví dụ 14	Ví dụ 15	Ví dụ 16	Ví dụ 17	Ví dụ so sánh 2
Hợp chất A	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
D-mannitol	188,70	188,70	188,70	188,70	229,20
HPC	8,10	8,10	8,10	8,10	8,10
Natri glycolat tinh bột	40,50	-	-	-	-
Crospovidone	-	40,50	-	-	-
Tinh bột ngô	-	-	40,50	-	-
Tinh bột biến tính một phần	-	-	-	40,50	-
Magie stearat	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70
Tổng cộng	270,00	270,00	270,00	270,00	270,00

Ví dụ thực nghiệm 4

Các viên nén thu được trong các ví dụ từ 9 đến 17 và ví dụ so sánh 2 được đóng trong các túi nhôm và được lưu trữ ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 9 ngày hoặc ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 1 tháng. Các tỷ lệ phân rã trước và sau khi lưu trữ được đo để đánh giá độ ổn định phân rã. Các kết quả được thể hiện trong bảng 7.

[Bảng 7]

Tỷ lệ phân rã (%)	15 phút		
	Trước khi lưu trữ	70°C, 9 ngày	40°C, 75%RH, 1 tháng
Ví dụ 9	83,2	81,4	83,7
Ví dụ 10	82,2	72,1	77,6
Ví dụ 11	79,1	77,3	79,1
Ví dụ 12	78,1	63,4	69,5
Ví dụ 13	79,1	75,8	79,2
Ví dụ 14	70,3	59,0	65,2
Ví dụ 15	80,9	75,8	80,0
Ví dụ 16	70,9	68,0	71,4
Ví dụ 17	72,8	65,7	69,2
Ví dụ so sánh 2	2,1	0,8	1,1

Tỷ lệ phân rã (%)	30 phút		
	Trước khi lưu trữ	70°C, 9 ngày	40°C, 75%RH, 1 tháng
Ví dụ 9	90,2	89,3	90,7
Ví dụ 10	89,7	83,7	85,9
Ví dụ 11	88,7	88,5	90,8
Ví dụ 12	90,0	80,8	84,9
Ví dụ 13	89,1	86,5	88,7
Ví dụ 14	81,0	77,9	79,6
Ví dụ 15	90,2	86,8	89,0
Ví dụ 16	85,8	83,4	86,0
Ví dụ 17	83,9	81,8	81,7
Ví dụ so sánh 2	24,9	3,6	10,2

Như được thể hiện trong các kết quả ở trên, các tỷ lệ phân rã của các viên nén theo các ví dụ từ 9 đến 17 được lưu trữ ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 9 ngày là 59% hoặc cao hơn sau 15 phút từ khi bắt đầu, và 77% hoặc cao hơn sau 30 phút từ khi bắt đầu, cả trước và sau khi lưu trữ, và các đặc tính phân rã thuốc nhanh được duy trì. Các tỷ lệ phân rã của các viên nén theo các ví dụ từ 9 đến 17 được lưu trữ ở nhiệt độ 40°C, 75%RH trong thời gian 1 tháng là 65% hoặc cao hơn sau 15 phút từ khi bắt đầu, và 79% hoặc cao hơn sau 30 phút từ khi bắt đầu, cả trước và sau khi lưu trữ. Các kết quả này đã

thể hiện rằng dược phẩm dùng đường miệng theo sáng chế, mà có chứa chất có thể trương nở trong nước, có các đặc tính phân rã thuốc nhanh và độ ổn định phân rã cao so với ví dụ so sánh 2 mà không chứa chất có thể trương nở trong nước.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Theo sáng chế, dược phẩm ổn định để dùng đường miệng có các đặc tính phân rã thuốc nhanh bao gồm 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-[(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin hoặc muối dược dụng của nó có thể được đề xuất.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả dựa trên các phương án cụ thể, có thể có các thay đổi và cải biến khác mà rõ ràng với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực mà không tách khỏi phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng đường miệng bao gồm 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-[(1,1-dioxo-1 λ ⁶-thiomorpholin-4-yl)methyl]-2-methylthieno[2,3-d]pyrimidin hoặc muối được dùng của nó, và chất có thể trương nở trong nước, trong đó chất có thể trương nở trong nước là một, hoặc hai hoặc nhiều hơn hai chất được chọn từ nhóm gồm có hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza, hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α -glucoza, và hợp chất polyme có nhóm chức pyrrolidon.
2. Dược phẩm dùng đường miệng theo điểm 1, trong đó chất có thể trương nở trong nước là một hoặc hai hoặc nhiều hơn hai chất được chọn từ nhóm gồm có:
 - i) carmeloza, canxi carmeloza, natri croscarmeloza, và hydroxypropylxenluloza được thể thấp, mà đây là các hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza,
 - ii) tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột gạo, tinh bột biến tính một phần, và tinh bột biến tính, mà đây là các hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α -glucoza, và
 - iii) crospovidon, mà đây là hợp chất polyme có nhóm chức pyrrolidon.
3. Dược phẩm dùng đường miệng theo điểm 2, trong đó chất có thể trương nở trong nước là hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza, và hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza là một hoặc hai hoặc nhiều hơn hai chất được chọn từ nhóm gồm có carmeloza, canxi carmeloza, natri croscarmeloza, và hydroxypropylxenluloza được thể thấp.
4. Dược phẩm dùng đường miệng theo điểm 3, trong đó hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của β -glucoza là hydroxypropylxenluloza được thể thấp.
5. Dược phẩm dùng đường miệng theo điểm 2, trong đó chất có thể trương nở trong nước là hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α -glucoza, và hợp chất polyme thu được nhờ phản ứng trùng ngưng của α -glucoza là một hoặc hai hoặc nhiều hơn hai loại được chọn từ nhóm gồm có tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột gạo, tinh bột biến tính một phần, và tinh bột biến tính.
6. Dược phẩm dùng đường miệng theo điểm 2, trong đó chất có thể trương nở trong nước là hợp chất polyme có nhóm chức pyrrolidon, và hợp chất polyme có nhóm chức

pyrrolidon là crosponidon.

7. Dược phẩm dùng đường miệng theo điểm 2, trong đó chất có thể trương nở trong nước là một hoặc hai hoặc nhiều hơn hai loại được chọn từ nhóm gồm có hydroxypropylxenluloza được thể thấp, tinh bột ngô, và crosponidon.

8. Dược phẩm dùng đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó lượng chất có thể trương nở trong nước so với trọng lượng của 6-(4,4-dimethylxyclohexyl)-4-[(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)metyl]-2-metylthieno[2,3-d]pyrimidin hoặc muối được dụng của nó là từ 20% theo trọng lượng đến 6000% theo trọng lượng.

9. Dược phẩm dùng đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó dược phẩm dùng đường miệng được chọn từ nhóm gồm có viên nén, viên nang, hạt nhỏ, và bột.