



(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)



1-0039362

(51)⁸ A61K 9/20; A61K 31/519; A61K 47/04; (13) B
B65D 75/36; A61K 47/38; A61P 9/10;
A61J 1/03; A61K 47/26

(21) 1-2018-05064

(22) 20/04/2017

(86) PCT/EP2017/059443 20/04/2017

(87) WO 2017/182589 26/10/2017

(30) 62/325,584 21/04/2016 US

(45) 25/04/2024 433

(43) 25/04/2019 373A

(73) ASTRAZENECA AB (SE)

SE-151 85 Södertälje, Sweden

(72) AL HUSBAN, Farhan Abdel Karim Mohammad (JO); GLAD, Lars Hakån Christer (SE); HALLSTEIN, Jenny Malin Christina (SE); MOIR, Andrea Jane (GB); THOMPSON, Michael Peter (GB).

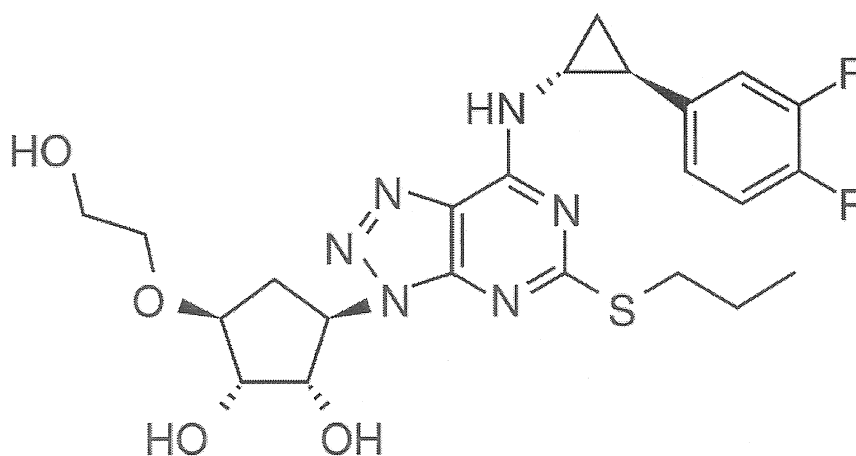
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) VIÊN NÉN PHÂN RÃ DỪNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG, VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VIÊN NÉN

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều phân rã nhanh qua đường miệng, cụ thể hơn là viên nén phân rã nhanh chứa (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-{{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xylopropyl]amino}-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xylopentan-1,2-diol và tá dược phân rã. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế viên nén phân rã nhanh qua đường miệng này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dạng phân liều dùng phân rã nhanh qua đường miệng ở dạng viên nén, cụ thể là viên nén chứa hợp chất có Công thức I:



(I)

Hợp chất có Công thức (I) thường có tên là (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-{{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]amino}-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl}-5-(2-hydroxyetoxy)xyclopentan-1,2-diol và sau đây được gọi là ticagrelor. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình để điều chế viên nén này và vỉ đóng gói thích hợp để dùng với dạng phân liều phân rã nhanh qua đường miệng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ticagrelor là thành phần hoạt tính trong sản phẩm thuốc tên là BRILINTA® (hoặc BRILIQUE ở Châu Âu) mà được cấp phép sử dụng ở nhiều quốc gia bao gồm Mỹ và Châu Âu. Ticagrelor được bộc lộ là chất đối vận thụ thể ADP trong Đơn sáng chế quốc tế số PCT/SE99/02256 (công bố số WO 00/34283). Việc phát hiện ticagrelor được bàn đến trong Humphries B., et al., "‘Daring to be Different’: the Discovery of Ticagrelor", The Handbook of Medicinal Chemistry, Principles and Practice, 2015, The Royal Society of Chemistry, Anh; và Springthorpe B., et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.* 17 (2007) 6013–6018.

BRILINTA® hiện được bán ở dạng viên nén giải phóng ngay 60mg và 90mg. Đơn sáng chế quốc tế số PCT/SE2007/000736 (công bố số WO 2008/024045) bộc lộ một số được phẩm nhất định chứa ticagrelor để dùng qua đường miệng.

Tỷ lệ đáng kể bệnh nhân bị đột quỵ gặp khó khăn khi nuốt (chứng khó nuốt) trong giai đoạn cấp tính, và nhiều người mắc các vấn đề nữa. Việc này có thể tiềm tàng dẫn đến sự giảm tuân thủ của bệnh nhân khi các bệnh nhân này dùng chế phẩm qua đường miệng mà phải nuốt nguyên vẹn. Các bệnh nhân khác cũng có thể mắc chứng khó nuốt vì nó phổ biến trong số tất cả các nhóm tuổi và được quan sát trong khoảng 35% dân số chung, cũng như lên đến 60% dân số định chế hóa cao tuổi và khoảng 20% tất cả các bệnh nhân ở các cơ sở chăm sóc dài hạn.

Sáng chế đề cập đến các dạng phân liều tùy ý của ticagrelor mà có thể được dùng, ví dụ, cho bệnh nhân này. Dạng phân liều này là dạng phân liều dùng phân rã nhanh qua đường miệng chứa ticagrelor, bao gồm dạng phân liều này mà tạo ra tính sinh khả dụng của ticagrelor cơ bản so sánh được với dạng phân liều giải phóng ngay 60mg hoặc 90mg được bán trên thị trường.

Việc liệt kê hoặc thảo luận về tài liệu đã được công bố từ trước trong bản mô tả này không nhất thiết được coi là sự công nhận rằng tài liệu này là một phần của tình trạng kỹ thuật hoặc thuộc hiểu biết chung thông thường.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất viên nén chứa:

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-{{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xylopropyl]amino}-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xylo-pentan-1,2-diol; và

ít nhất một tá được phân rã;

trong đó viên nén có độ cứng nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 150N và thời gian phân rã ít hơn khoảng 3 phút. Chế phẩm này sau đây được gọi là "viên nén theo sáng chế".

Viên nén theo sáng chế là được phẩm mà phân rã nhanh trong miệng. Theo một phương án viên nén theo sáng chế có thời gian phân rã ít hơn khoảng 2 phút, hoặc tốt hơn là ít hơn khoảng 1 phút. Theo phương án cụ thể, viên nén theo sáng chế có thời gian phân rã ít

hơn khoảng 60, 55, 50, 45, 40, 35 hoặc 30 giây. Sự phân rã nhanh trong miệng đặc biệt là giúp cho bệnh nhân được dùng ticagrelor không phải uống chất lỏng đồng thời để nuốt chế phẩm vào bụng. Ngoài ra, sự phân rã nhanh cho phép ticagrelor được hấp thụ dễ dàng hơn vào cơ thể của bệnh nhân và đặc biệt là bệnh nhân nhi và cao tuổi cũng như các bệnh nhân khác mà gặp khó khăn khi nuốt (ví dụ bệnh nhân đã bị đột quỵ).

Thời gian phân rã có thể được đo theo phương pháp nêu trong Dược điển Mỹ (USP) chuyên khảo 701. Phương pháp này đóng vai trò làm mô hình để phân rã qua đường miệng và cho phép xác định thời gian phân rã *trong ống nghiệm* mà có thể được sử dụng làm hướng dẫn để hiệu tốc độ phân rã trong khoang miệng.

Các chế phẩm mà phân rã trong vòng 3 phút khi được thử theo phương pháp này có thể được coi là "phân rã được trong miệng" theo Dược điển Châu Âu (tái bản lần thứ 8.). Hướng dẫn US-FDA đề xuất rằng thuật ngữ "viên nén phân rã qua đường miệng" liên quan đến chế phẩm rắn dùng qua đường miệng mà phân rã nhanh trong khoang miệng, với thời gian phân rã *trong ống nghiệm* xấp xỉ 30 giây hoặc ít hơn khi được thử theo phương pháp này. Viên nén theo sáng chế do đó có thể được coi là viên nén phân rã trong miệng, hoặc viên nén phân rã qua đường miệng.

Viên nén theo sáng chế còn thích hợp để phân phối qua đường thông mũi dạ dày cho bệnh nhân. Phân phối qua đường thông mũi dạ dày yêu cầu rằng các thành phần của viên nén là tạo huyền phù được hoặc tan được trong nước sao cho các thành phần của viên nén có thể được dùng cho bệnh nhân thông qua ống thông mũi dạ dày.

Cũng quan trọng là chế phẩm phân rã qua đường miệng duy trì tốc độ phân rã chấp nhận được sau khi lưu trữ. Thời gian phân rã đối với viên nén có thể bị ảnh hưởng bất lợi bởi nhiều yếu tố, bao gồm phơi lộ ra khí, độ ẩm, và ánh sáng. Quan trọng là tối thiểu hóa các thay đổi trong chế phẩm trong quá trình lưu trữ mà có thể làm tăng kết tụ các hạt của ticagrelor trong khi phân rã do nó làm chậm sự hòa tan của ticagrelor trong khoang miệng. Viên nén có thể được dùng cho bệnh nhân nhiều tháng sau điều chế ban đầu của chúng, và viên nén theo sáng chế được thấy là duy trì thời gian phân rã chấp nhận được sau khi lưu trữ.

Theo phương án được ưu tiên, viên nén có thời gian phân rã ít hơn 3 phút (tốt hơn là ít hơn 60 giây) sau khi lưu trữ trong ít nhất 1 tháng. Các điều kiện lưu trữ cụ thể mà được đề

cập ở góc độ này bao gồm lưu trữ ở 25 °C và độ ẩm tương đối 60%. Theo các phương án khác, viên nén có thời gian phân rã ít hơn 3 phút (tốt hơn là ít hơn 60 giây) sau khi lưu trữ trong khoảng thời gian dài hơn (ví dụ trong 3, 6 hoặc 12 tháng), và/hoặc dưới các điều kiện khắc nghiệt hơn (ví dụ 40°C và độ ẩm tương đối 75%). Viên nén mà được lưu trữ trong các vật chứa kín, như vỉ đóng gói được mô tả ở đây cũng thể hiện duy trì thời gian phân rã ít hơn 3 phút, và thậm chí ít hơn 60 giây, sau khi lưu trữ lên đến 12 tháng.

Việc tăng về tốc độ phân rã trong miệng tạo thuận lợi để dùng cho một số bệnh nhân nhất định. Các ví dụ của viên nén mà được coi là phân rã nhanh được mô tả trong Sáng chế Mỹ số 3,885,026 và Công bố đơn sáng chế Mỹ số US 2013/280327.

Quan trọng là viên nén theo sáng chế thể hiện phân rã nhanh ticagrelor (ví dụ ở dạng hạt) trong các dung dịch sinh lý (ví dụ nước bọt). Sự phân rã nhanh này tạo thuận lợi cho việc nuốt thuốc bởi bệnh nhân. Tốc độ phân rã của ticagrelor cũng cần được duy trì trong các thông số chấp nhận được. Viên nén thường được coi là có biên dạng phân rã thích hợp nếu chúng đáp ứng yêu cầu: $Q = 70\%$ sau 45 phút. Các điều kiện thích hợp cho các phép đo này theo Ph Eur bao gồm Thiết bị 2, 75 rpm, 90 mL, 0,2% (khối lượng/thể tích) Tween 80. Theo phương án khác, biên dạng phân rã của viên nén theo sáng chế là sao cho $Q = 70\%$ sau 45 phút.

Một trong các chất lượng được mong muốn ở dạng phân liều qua đường miệng phân rã nhanh là tính sinh khả dụng của ticagrelor. Tính sinh khả dụng của thuốc là lượng của liều được dùng mà đạt tuần hoàn toàn thân ở dạng không đổi. Do đó, tính sinh khả dụng đủ là quan trọng để đạt nồng độ hoạt tính tại vị trí tác động. Cả sự giải phóng thuốc từ chế phẩm và tính ổn định của chế phẩm sẽ ảnh hưởng đến tính sinh khả dụng của nó. Do đó quan trọng là chế phẩm thuốc cần giải phóng nhanh lượng đủ của thuốc. Sự giải phóng thuốc *trong ống nghiệm* có thể được đo bằng cách sử dụng các thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực, ví dụ sử dụng thiết bị phân rã của Dược điển Mỹ (USP) tiêu chuẩn và môi trường phân rã 'liên quan sinh học' tiêu chuẩn, ví dụ FaSSIF (Galia, E., et al., *Pharm. Res.* 1998, 15 (5), 698-705). Các thử nghiệm này có thể cho phép hiểu nhất định về hiệu năng có thể của chế phẩm *trong cơ thể*.

Viên nén theo sáng chế chứa ít nhất một tá dược phân rã. Tá dược phân rã này có thể là chất đơn hoặc nó có thể là hỗn hợp của các chất (được gọi là hỗn hợp trộn trước của tá

được phân rã) trong đó hỗn hợp các chất này đóng vai trò làm chất phân rã. Theo một phương án, tá dược phân rã là tá dược phân rã nhanh qua đường miệng. Sử dụng tá dược phân rã nhanh qua đường miệng làm tăng tốc độ phân rã của dạng phân liều dùng qua đường miệng. Tá dược phân rã nhanh qua đường miệng là các tá dược mà thích hợp để dùng trong dược phẩm và/hoặc dược thực phẩm và mà cho phép sản xuất viên nén mà có thời gian phân rã qua đường miệng ít hơn 3 phút. Dược ưu tiên là tá dược phân rã được đề cập theo các phương án được bộc lộ ở đây là hỗn hợp trộn trước của tá dược phân rã.

Chất phân rã mà thích hợp để dùng làm tá dược phân rã trong viên nén theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, và, cụ thể là, crospovidon, xenluloza vi tinh thể, croscarmellose natri, natri tinh bột glycolat, và hỗn hợp của chúng. Hỗn hợp trộn trước của tá dược phân rã bán trên thị trường như F-nóng chảy loại C, F-nóng chảy loại M, Ludiflash, GalenIQ, Prosolv và Pharmaburst có thể cũng được sử dụng trong viên nén theo sáng chế.

F-nóng chảy loại C, F-nóng chảy loại M, Ludiflash, GalenIQ, Prosolv và Pharmaburst là các ví dụ của tá dược phân rã nhanh qua đường miệng. F-nóng chảy (Fuji Chemicals) có thể được cung cấp là F-nóng chảy loại C hoặc F-nóng chảy loại M. F-nóng chảy loại C là chế phẩm bao gồm manitol (65%), xylitol (5%), canxi phosphat hai bazơ khan (4%), crospovidon (8%) và xenluloza vi tinh thể (18%). F-nóng chảy loại C được tạo thành bằng cách phun khô đồng thời các thành phần trên. F-nóng chảy loại M là chế phẩm bao gồm manitol, xylitol, magiê aluminometasilic dioxit, crospovidon và xenluloza vi tinh thể. Ludiflash (BASF Fine Chemicals) là chế phẩm bao gồm manitol (90%), crospovidon (Kollidon CL-SF) (5%) và polyvinyl axetat (Kollicoat SR 30D) (5%). GalenIQ (Grade 721; Beneo-Palatinit) là chế phẩm bao gồm rượu disacarit ở tỷ lệ 3:1 của 6-O- α -D-glucopyranosyl-D-sorbitol và 1-O- α -D-glucopyranosyl-D-manitol dihydrat. Prosolv ODT G2 (JRS Pharma) là chế phẩm bao gồm xenluloza vi tinh thể, silicon dioxit keo, manitol, fructoza và crospovidon. Pharmaburst (SPI Pharma) là chế phẩm bao gồm manitol, sorbitol, crospovidon, croscarmellose natri và silicon dioxit keo.

Theo một phương án của sáng chế, tá dược được chọn từ nhóm bao gồm F-nóng chảy loại C, F-nóng chảy loại M, Ludiflash, GalenIQ, Prosolv và Pharmaburst. F-nóng chảy loại C và F-nóng chảy loại M được đặc biệt ưu tiên vì chúng được thấy là cao cấp về khả năng

sản xuất với lưu lượng tốt và không tắc hoặc đục lên các lỗ viên nén kết hợp với thời gian phân rã chấp nhận được khi so với viên nén chứa Prosolv và Pharmaburst.

Nhiều hỗn hợp trộn trước của tá dược phân rã, bao gồm nhiều trong số các tá dược phân rã nhanh qua đường miệng bán trên thị trường, chứa ít nhất một chất độn carbohydrat và ít nhất một chất phân rã. Trong bối cảnh này, thuật ngữ "carbohydrat" bao gồm đường (ví dụ monosacarit, disacarit và oligosacarit, như maltoza và dextrin) cũng như các dẫn xuất của chúng (ví dụ các dẫn xuất rượu polyhydric, như manitol, xylitol và sorbitol). Chất độn carbohydrat cụ thể mà có thể được đề cập ở góc độ này bao gồm maltoza, dextrin, manitol, xylitol, sorbitol, và hỗn hợp của chúng. Manitol là chất độn carbohydrat được ưu tiên nhất, mặc dù các chất độn khác (bao gồm chất độn không carbohydrat) có thể có mặt trong viên nén theo sáng chế. Các vật liệu này thể hiện nhiều đặc tính mà làm chúng đặc biệt thích hợp để dùng trong viên nén theo sáng chế, bao gồm cho phép phân rã nhanh, cảm giác trơn miệng, và độ nén tuyệt vời đối với viên nén thành phẩm. Theo một phương án theo sáng chế, ít nhất một tá dược phân rã bao gồm manitol. Chất phân rã mà thường được dùng trong tá dược phân rã và viên nén theo sáng chế bao gồm hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, và, cụ thể là, crospovidon, xenluloza vi tinh thể, croscarmeloza natri, natri tinh bột glycolat, và hỗn hợp của chúng. Crospovidon là được đặc biệt ưu tiên ở góc độ này. Do đó, theo phương án khác, ít nhất một tá dược phân rã bao gồm crospovidon.

F-nóng chảy loại C là tá dược phân rã được đặc biệt ưu tiên để dùng trong viên nén theo sáng chế. Do đó, theo một phương án ít nhất một tá dược phân rã là hỗn hợp trộn trước của tá dược phân rã bao gồm manitol, xylitol, canxi phosphat hai bazơ khan, crospovidon và xenluloza vi tinh thể. Theo phương án khác, ít nhất một hỗn hợp trộn trước của tá dược phân rã bao gồm F-nóng chảy loại C.

Viên nén theo sáng chế cần chứa lượng vừa đủ của ít nhất một tá dược phân rã để viên nén phân rã trong thời gian đủ ngắn. Tuy nhiên, lượng của ít nhất một tá dược phân rã phải không quá cao để gây khó khăn trong việc sản xuất viên nén về sự dính và/hoặc sự kết dính của ticagrelor. Phát hiện đáng ngạc nhiên rằng viên nén theo sáng chế trong đó ít nhất một tá dược phân rã là hỗn hợp trộn trước của tá dược phân rã mà có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 50% đến khoảng 80% theo khối lượng của viên nén có thời gian phân rã chấp nhận được (ví dụ ít hơn 3 phút) trong khi đồng thời cho phép sự dính và/hoặc

sự kết dính của ticagrelor được đối phó thích đáng trong quá trình sản xuất viên nén. Do đó, theo phương án khác, ít nhất một tá dược phân rã là hỗn hợp trộn trước của tá dược phân rã có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 50% đến khoảng 80% theo khối lượng của viên nén. Như được bàn ở trên, đặc biệt ưu tiên là ít nhất một tá dược phân rã là tá dược phân rã nhanh qua đường miệng như F-nóng chảy loại C, tuy nhiên chỉ một phần chất phân rã có thể là chất mà thường được phân loại là chất phân rã. Trong trường hợp chế phẩm được mô tả trong Ví dụ 7, tổng lượng của chất phân rã (tức là crospovidon và xenluloza vi tinh thể) trong viên nén là khoảng 19% theo khối lượng của viên nén. Tuy nhiên, tá dược phân rã (tức là F-nóng chảy loại C) là hỗn hợp bao gồm manitol và các chất độn khác, và tá dược phân rã này có mặt trong khoảng 64,8% theo khối lượng của viên nén. Do đó, để tránh nhầm lẫn, phương án nêu trên bao gồm các ví dụ trong đó viên nén chứa tá dược phân rã nhanh qua đường miệng (ví dụ F-nóng chảy loại C) với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 50% đến khoảng 80% theo khối lượng của viên nén.

Theo phương án khác, viên nén chứa ít nhất một chất phân rã (ví dụ là thành phần của ít nhất một tá dược phân rã) trong tổng lượng của ít nhất khoảng 10% theo khối lượng của viên nén, như từ khoảng 10 đến khoảng 30% theo khối lượng của viên nén.

Chất độn không carbohydrat mà có thể có mặt trong viên nén theo sáng chế bao gồm canxi phosphat dehydrat hai bazơ hoặc canxi phosphat ba bazơ, hoặc cụ thể là canxi phosphat hai bazơ khan hoặc magiê aluminometasilic dioxit, hoặc hỗn hợp của bất kỳ trong số nêu trên. Theo phương án được ưu tiên, viên nén theo sáng chế chứa canxi phosphat hai bazơ khan.

Cần hiểu rằng tá dược cụ thể có thể đóng vai trò là cả chất liên kết và chất độn, hoặc là chất liên kết, chất độn và chất phân rã. Thông thường lượng kết hợp của chất độn, chất liên kết và chất phân rã bao gồm, ví dụ, từ 50 đến 90%, ví dụ từ 70 đến 85%, theo khối lượng của viên nén.

Viên nén theo sáng chế chứa ticagrelor, (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-([(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]amino)-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xyclopentan-1,2-diol. Ticagrelor được phát hiện một cách ngạc nhiên là thể hiện mức dính và kết dính cao. Các đặc tính này gây ra tắc và thùng chế phẩm trong quá trình tạo viên nén mà không mong muốn vì nó dẫn đến sự đồng nhất khối lượng của viên

nén kém cũng như diện mạo viên nén không chấp nhận được. Sự dính và/hoặc sự kết dính còn gây ra các khó khăn khác liên quan đến việc sản xuất sản phẩm.

Theo một phương án theo sáng chế, ticagrelor có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến khoảng 18% theo khối lượng của viên nén. Tốt hơn là ticagrelor có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 12 đến khoảng 17% theo khối lượng của viên nén. Theo phương án khác, viên nén chứa khoảng 60 mg hoặc khoảng 90 mg ticagrelor. Khi được sử dụng trong bối cảnh này, thuật ngữ "khoảng" bao hàm các biến thể nằm trong khoảng từ 90% đến 110% của lượng tuyệt đối của ticagrelor. Tức là, "khoảng 60 mg" đề cập đến khoảng từ 54 đến 66 mg ticagrelor, và "khoảng 90 mg" đề cập đến khoảng từ 81 đến 99 mg ticagrelor. Theo phương án được ưu tiên, viên nén chứa từ 57 đến 63 mg hoặc từ 85 đến 95 mg ticagrelor. Viên nén mà bao gồm khoảng 90 mg ticagrelor được đặc biệt ưu tiên.

Viên nén theo sáng chế có thời gian phân rã ít hơn khoảng 3 phút. Để đạt được điều này, các khía cạnh khác nhau của chế phẩm viên nén và phương pháp sản xuất của nó phải được kiểm soát, bao gồm lực nén được sử dụng trong bước tạo viên nén. Lực nén được sử dụng trong bước tạo viên nén cho viên nén theo sáng chế thường ít hơn lực dùng để tạo viên nén dùng qua đường miệng thông thường, và kết quả là viên nén theo sáng chế thường có độ cứng thấp hơn. Do đó điều này cho phép viên nén phân rã nhanh hơn trong miệng và nhờ đó tạo thuận lợi cho việc hòa tan ticagrelor. Viên nén theo sáng chế có độ cứng nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 150N. Theo một phương án, viên nén có độ cứng nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 130N, ví dụ từ khoảng 50 đến khoảng 120N, hoặc tốt hơn là từ khoảng 50 đến khoảng 100N. Theo phương án được ưu tiên hơn, viên nén theo sáng chế có độ cứng nằm trong khoảng từ khoảng 55 đến khoảng 90N. Độ cứng tương đối thấp mà của các viên nén này cho phép chúng dễ bị phá vỡ khi chúng ra khỏi vỉ đóng gói kéo đẩy thông thường. Do đó, viên nén theo sáng chế đặc biệt thích hợp để dùng trong vỉ đóng gói theo khía cạnh thứ tám của sáng chế, như được mô tả sau đây.

Viên nén theo sáng chế có thể bao gồm ít nhất một chất chống kết khối. Đối với viên nén mà được điều chế bằng quy trình mà bao gồm bước tạo hạt (ví dụ bước tạo hạt ướt như được mô tả ở đây), ít nhất một chất chống kết khối này có thể được đề xuất là một trong các thành phần trong bước tạo hạt (tức là làm chất chống kết khối trong hạt). Tùy ý, hoặc ngoài ra, ít nhất một chất chống kết khối hoặc chất trượt này có thể được thêm vào sản phẩm thu

được từ bước tạo hạt (tức là làm chất chống kết khối ngoài hạt hoặc chất trượt). Theo các phương án được ưu tiên theo sáng chế mà liên quan đến việc viên nén thu được bằng quy trình bao gồm tạo hạt, ít nhất một chất chống kết khối có thể bao gồm là cả một hoặc nhiều chất chống kết khối trong hạt và một hoặc nhiều chất chống kết khối ngoài hạt. Để tránh nhầm lẫn, chất chống kết khối trong hạt và ngoài hạt này có thể là giống hoặc khác nhau. Hơn nữa, chất có thể được chọn mà có đặc tính của cả chất chống kết khối và chất trượt, ví dụ silic dioxit keo khan.

Chất chống kết khối thường được thêm để chống sự dính và/hoặc sự kết dính của ticagrelor. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, ít nhất một chất chống kết khối có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 1% theo khối lượng của viên nén.

Theo một phương án, viên nén theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều chất bôi trơn. Theo phương án khác, viên nén theo sáng chế bao gồm một chất bôi trơn.

Chất bôi trơn thích hợp khác và tá dược bổ sung mà có thể được sử dụng được mô tả trong Handbook of Pharmaceutical Excipients, tái bản lần thứ 2, American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, tái bản lần thứ 2, Lachman, Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Tập 1, tái bản lần thứ 2, Lieberman, Hebert A., et al, 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert and Rhodes, Christopher T, 1979; và Remington's Pharmaceutical Sciences, tái bản lần thứ 15, 1975.

Chất bôi trơn thích hợp bao gồm, ví dụ, magiê stearat, axit stearic, axit palmitic, canxi stearat, sáp carnauba, dầu thực vật được hydro hóa, dầu khoáng, polyetylen glycol và natri stearyl fumarat.

Theo một phương án, chất bôi trơn được chọn từ magiê stearat và natri stearyl fumarat. Theo phương án khác, chất bôi trơn là natri stearyl fumarat.

Sử dụng lượng tăng của chất bôi trơn trong viên nén được thấy là cải thiện tính chảy của bột trong khi tạo viên nén, và làm tăng thời gian phân rã của viên nén. Theo các phương án của viên nén theo sáng chế mà chứa chất bôi trơn, chất bôi trơn có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng từ 1 đến khoảng 3% theo khối lượng của viên nén. Theo phương án khác, chất bôi trơn có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 2% theo

khối lượng. Sử dụng chất bôi trơn với lượng này được thấy là tạo ra viên nén với mức chất lượng chấp nhận được trong khi duy trì thời gian phân rã chấp nhận được.

Các tá được thông thường bổ sung mà có thể được thêm bao gồm chất bảo quản, chất ổn định và/hoặc chất chống oxy hóa. Theo phương án được ưu tiên, viên nén theo sáng chế không bao gồm chất bảo quản, chất ổn định hoặc chất chống oxy hóa. Theo phương án được ưu tiên khác, viên nén chủ yếu bao gồm các thành phần được liệt kê trong Ví dụ 7. Tỷ lệ đối với bất kỳ trong các thành phần được chỉ ra trong Ví dụ 7 có thể được biến đổi tương tự với tỷ lệ được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án theo sáng chế, viên nén chứa ticagrelor, hydroxypropyl xenluloza, silic dioxit keo khan, manitol, xylitol, canxi phosphat hai bazơ khan, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, và natri stearyl fumarat.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, viên nén chủ yếu bao gồm ticagrelor, hydroxypropyl xenluloza, silic dioxit keo khan, manitol, xylitol, canxi phosphat hai bazơ khan, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, và natri stearyl fumarat.

Theo phương án khác theo sáng chế, viên nén chứa:

ticagrelor nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến khoảng 18% theo khối lượng của viên nén;

hydroxypropyl xenluloza nằm trong khoảng từ khoảng 0,9 đến khoảng 2% theo khối lượng của viên nén;

silic dioxit keo khan nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 1% theo khối lượng của viên nén;

manitol nằm trong khoảng từ khoảng 47 đến khoảng 67% theo khối lượng của viên nén;

xylitol nằm trong khoảng từ khoảng 2,5 đến khoảng 4% theo khối lượng của viên nén;

canxi phosphat hai bazơ khan nằm trong khoảng từ khoảng 2 đến khoảng 3,5% theo khối lượng của viên nén;

xenluloza vi tinh thể nằm trong khoảng từ khoảng 9 đến khoảng 15% theo khối lượng của viên nén;

crospovidon nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 9% theo khối lượng của viên nén; và

natri stearyl fumarat nằm trong khoảng từ khoảng từ 1 đến khoảng 2% theo khối lượng của viên nén.

Theo phương án khác, ticagrelor có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 12 đến khoảng 17% theo khối lượng của viên nén. Theo phương án khác, viên nén chứa khoảng 60 mg hoặc khoảng 90 mg ticagrelor. Theo phương án khác, viên nén chứa khoảng 60 mg ticagrelor. Theo phương án được ưu tiên, viên nén chứa khoảng 90 mg ticagrelor. Theo các phương án khác, viên nén này có thời gian phân rã ít hơn 3 phút (tốt hơn là ít hơn 60 giây) sau khi lưu trữ trong ít nhất 1 tháng, ví dụ, lưu trữ ở 25 °C và độ ẩm tương đối 60%. Theo các phương án khác, viên nén này có thời gian phân rã ít hơn 3 phút (tốt hơn là ít hơn 60 giây) sau khi lưu trữ trong khoảng thời gian dài hơn (ví dụ trong 3, 6 hoặc 12 tháng), và/hoặc dưới các điều kiện khắc nghiệt hơn (ví dụ 40°C và độ ẩm tương đối 75%). Theo các phương án khác, viên nén có thời gian phân rã được mô tả cho các phương án trên cũng có độ cứng chấp nhận được (ví dụ, khoảng 50 đến khoảng 150N khoảng 50 đến khoảng 130N, khoảng 50 đến khoảng 120N, khoảng 50 đến khoảng 100N, hoặc khoảng 55 đến khoảng 90N).

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, viên nén chủ yếu bao gồm:

ticagrelor nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến khoảng 18% theo khối lượng của viên nén;

hydroxypropyl xenluloza nằm trong khoảng từ khoảng 0,9 đến khoảng 2% theo khối lượng của viên nén;

silic dioxit keo khan nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 1% theo khối lượng của viên nén;

manitol nằm trong khoảng từ khoảng 47 đến khoảng 67% theo khối lượng của viên nén;

xylitol nằm trong khoảng từ khoảng 2,5 đến khoảng 4% theo khối lượng của viên nén;

canxi phosphat hai bazơ khan nằm trong khoảng từ khoảng 2 đến khoảng 3,5% theo khối lượng của viên nén;

xenluloza vi tinh thể nằm trong khoảng từ khoảng 9 đến khoảng 15% theo khối lượng của viên nén;

crospovidon nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 9% theo khối lượng của viên nén; và

natri stearyl fumarat nằm trong khoảng từ khoảng từ 1 đến khoảng 2% theo khối lượng của viên nén.

Theo phương án được ưu tiên khác nữa, viên nén chủ yếu bao gồm các thành phần được liệt kê trong Ví dụ 7 theo tỷ lệ được nêu ở đây. Để tránh nhầm lẫn, tỷ lệ đối với bất kỳ trong số các thành phần được nêu trong Ví dụ 7 có thể được điều chỉnh, ví dụ tương tự với tỷ lệ được mô tả theo các phương án trên và dưới đây.

Theo phương án khác theo sáng chế, viên nén chứa:

khoảng 60 mg ticagrelor;

khoảng 259 mg F-NÓNG CHẢY loại C;

khoảng 59,1 mg manitol ngoài hàm lượng manitol của F-NÓNG CHẢY loại C;

khoảng 8 mg crospovidon ngoài hàm lượng crospovidon của F-NÓNG CHẢY loại C;

khoảng 6 mg natri stearyl fumarat;

khoảng 5 mg hydroxypropyl xenluloza; và

khoảng 2,5 mg silic dioxit keo khan.

Khi được sử dụng trong bối cảnh này, viện dẫn đến lượng của "F-nóng chảy loại C" chứa trong viên nén là nhằm đề cập đến lượng của F-nóng chảy loại C được sử dụng trong điều chế viên nén. Điều này không ngụ ý rằng bất kỳ hoặc toàn bộ vật liệu đó giữ dạng vật lý tương đồng trong viên nén thành phẩm. Theo phương án khác, viên nén có thời gian phân

rã ít hơn 3 phút (tốt hơn là ít hơn 60 giây) sau khi lưu trữ trong ít nhất 1 tháng, ví dụ, lưu trữ ở 25 °C và độ ẩm tương đối 60%. Theo các phương án khác, viên nén có thời gian phân rã ít hơn 3 phút (tốt hơn là ít hơn 60 giây) sau khi lưu trữ trong khoảng thời gian dài hơn (ví dụ trong 3, 6 hoặc 12 tháng), và/hoặc dưới các điều kiện khắc nghiệt hơn (ví dụ 40°C và độ ẩm tương đối 75%). Theo các phương án khác, viên nén có thời gian phân rã được mô tả cho các phương án trên còn có độ cứng chấp nhận được (ví dụ, khoảng 50 đến khoảng 150N, khoảng 50 đến khoảng 130N, khoảng 50 đến khoảng 120N, khoảng 50 đến khoảng 100N, hoặc khoảng 55 đến khoảng 90N).

Theo phương án khác theo sáng chế, viên nén chứa:

khoảng 90 mg ticagrelor;

khoảng 389 mg F-NÓNG CHẢY loại C;

khoảng 88,6 mg manitol ngoài hàm lượng manitol của F-NÓNG CHẢY loại C;

khoảng 12 mg crospovidon ngoài hàm lượng crospovidon của F-NÓNG CHẢY loại C;

khoảng 9 mg natri stearyl fumarat;

khoảng 7,5 mg hydroxypropyl xenluloza; và

khoảng 3,8 mg silic dioxit keo khan.

Khi được sử dụng trong bối cảnh này, viên dẫn đến lượng của "F-nóng chảy loại C" chứa trong viên nén là nhằm đề cập đến lượng của F-nóng chảy loại C được sử dụng trong điều chế viên nén. Điều này không ngụ ý rằng bất kỳ hoặc toàn bộ vật liệu đó giữ dạng vật lý tương đồng trong viên nén thành phẩm. Theo phương án khác, viên nén có thời gian phân rã ít hơn 3 phút (tốt hơn là ít hơn 60 giây) sau khi lưu trữ trong ít nhất 1 tháng, ví dụ, lưu trữ ở 25 °C và độ ẩm tương đối 60%. Theo các phương án khác, viên nén có thời gian phân rã ít hơn 3 phút (tốt hơn là ít hơn 60 giây) sau khi lưu trữ trong khoảng thời gian dài hơn (ví dụ trong 3, 6 hoặc 12 tháng), và/hoặc dưới các điều kiện khắc nghiệt hơn (ví dụ 40°C và độ ẩm tương đối 75%). Theo các phương án khác, viên nén có thời gian phân rã được mô tả cho các phương án trên còn có độ cứng chấp nhận được (ví dụ, khoảng 50 đến khoảng 150N, khoảng 50 đến khoảng 130N, khoảng 50 đến khoảng 120N, khoảng 50 đến khoảng 100N, hoặc khoảng 55 đến khoảng 90N).

Theo khía cạnh khác của sáng chế, viên nén theo sáng chế có thể thu được bằng quy trình bao gồm tạo hạt, ví dụ tạo hạt ướt, ticagrelor.

Tạo hạt là quy trình mà nhờ đó các hạt ban đầu (bột) được làm để tạo thành thể đa hạt, lớn hơn, gọi là hạt. Quy trình tạo hạt thường bắt đầu sau khi trộn khô ban đầu các thành phần đã nghiền bột sao cho đạt được sự phân bố đồng đều các thành phần qua hỗn hợp. Phương pháp tạo hạt có thể được chia thành hai loại, phương pháp tạo hạt ướt mà sử dụng chất lỏng để tạo thành hạt và phương pháp khô mà không dùng chất lỏng.

Trong phương pháp tạo hạt khô, các hạt bột ban đầu được kết tụ dưới áp suất (hoặc nén). Có hai quy trình chính: viên nén lớn (còn gọi là viên thuốc đạn) được sản xuất với việc ép viên nén phải nặng hoặc các hạt bột được nén giữa hai trục lăn để tạo ra tấm hoặc 'dải' vật liệu (quy trình được gọi là nén trục lăn). Trong cả hai trường hợp, vật liệu được nén được nghiền bằng cách sử dụng kỹ thuật nghiền thích hợp để tạo ra vật liệu hạt. Hạt sau đó có thể được nén trong quá trình ép viên nén tiêu chuẩn để tạo ra viên nén.

Tạo hạt ướt liên quan đến việc tạo khối các hạt bột ban đầu bằng cách sử dụng chất lỏng tạo hạt. Chất lỏng chứa dung môi, mà có thể được loại ra bằng cách làm khô, và không độc. Chất lỏng tạo hạt có thể được sử dụng một mình hoặc nhiều thường với chất tạo liên kết (chất liên kết) để đảm bảo sự kết dính của hạt ở trạng thái khô. Chất tạo liên kết có thể được thêm vào hệ là dung dịch chất liên kết (là một phần của chất lỏng tạo hạt) hoặc là vật liệu khô được trộn với các hạt bột ban đầu. Có bốn loại máy tạo hạt ướt chính: máy tạo hạt cắt (như máy trộn vệ tinh), máy tạo hạt trộn cắt cao (như Fielder hoặc Diosna), máy tạo hạt vít đôi (như ConsiGma) và máy tạo hạt tăng sôi (như Aeromatic hoặc Glatt).

Tạo hạt ướt của hỗn hợp chứa ticagrelor được thấy là vượt qua khó khăn liên quan đến kết dính và/hoặc bám dính của ticagrelor, và nhờ đó cải thiện khả năng sản xuất của tác nhân hoạt tính so với quy trình nén viên mà liên quan đến việc nén đơn giản bột.

Do đó, theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, sáng chế đề xuất viên nén thu được bằng quy trình bao gồm tạo hạt ướt của ticagrelor và ít nhất một chất chống kết khối. Theo phương án được ưu tiên của khía cạnh này của sáng chế, viên nén là viên nén theo phương án thứ nhất. Tức là, được ưu tiên là viên nén thu được bằng quy trình bao gồm tạo hạt ướt của ticagrelor và ít nhất một chất chống kết khối có độ cứng nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 150N và thời gian phân rã ít hơn khoảng 3 phút.

Theo một phương án, quy trình tạo hạt ướt liên quan đến việc tạo hạt ướt của hỗn hợp bao gồm ticagrelor với lượng bằng ít nhất khoảng 30% theo khối lượng của thành phần khô trong hỗn hợp. Theo phương án khác, quy trình tạo hạt ướt liên quan đến việc tạo hạt ướt của hỗn hợp bao gồm ticagrelor với lượng bằng ít nhất khoảng 35% theo khối lượng của thành phần khô trong hỗn hợp. Việc bao gồm nồng độ cao hơn của ticagrelor trong hạt ướt cho phép viên nén chứa mức cao hơn các tá dược phân rã, nhờ đó cải thiện thời gian phân rã.

Theo phương án khác, quy trình tạo hạt ướt liên quan đến việc tạo hạt ướt của hỗn hợp bao gồm ticagrelor với lượng lên đến khoảng 70% theo khối lượng của thành phần khô trong hỗn hợp. Theo phương án khác nữa, quy trình tạo hạt ướt liên quan đến việc tạo hạt ướt của hỗn hợp bao gồm ticagrelor với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 35 đến khoảng 70% theo khối lượng của thành phần khô trong hỗn hợp. Ngạc nhiên là, phát hiện ra rằng việc tạo hạt ướt của ticagrelor được tạo thuận lợi bằng cách làm giảm mức ticagrelor có trong hỗn hợp tạo hạt. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng nhiều khó khăn trong việc sản xuất, và đặc biệt là bước tạo hạt ướt, phát sinh do sự dính và/hoặc sự kết dính của ticagrelor. Điều này có thể được đối phó bằng việc làm giảm mức ticagrelor trong hỗn hợp tạo hạt, và/hoặc bằng cách làm tăng lượng tương đối của chất chống kết khối có mặt trong hỗn hợp tạo hạt.

Do đó, theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, ví dụ một phương án trong đó viên nén được tạo ra bằng quy trình tạo hạt ướt liên quan đến việc tạo hạt ướt của hỗn hợp chứa ticagrelor lên đến khoảng 70% theo khối lượng của thành phần khô trong hỗn hợp, hỗn hợp được sử dụng trong quy trình tạo hạt ướt bao gồm chất chống kết khối với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 1% theo khối lượng của thành phần khô trong hỗn hợp.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm được điều chế bằng quy trình tạo hạt ướt cất cao. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến được phẩm được điều chế bằng quy trình tạo hạt ướt vít đôi.

Quy trình tạo hạt ướt cất cao là quy trình mà liên quan đến việc trộn khô kỹ và sau đó thêm chất lỏng tạo hạt, mà tạo ra sự hình thành hạt. Chất lỏng tạo hạt chứa dung môi dễ bay hơi (thường là nước) và có thể còn chứa chất liên kết; đảm bảo sự bám dính của hạt(chất

liên kết có thể còn được thêm khô là bột vào khối chế phẩm được tạo hạt). Hạt có lợi thế hơn so với bột, chúng bao gồm, các đặc tính chảy cải thiện, giảm nguy cơ tách rời, tăng tính đồng nhất. (Thông tin lấy từ Aulton ME, *Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design*, tái bản lần thứ 2, 2002, Churchill Livingstone).

Theo một phương án, sản phẩm hạt thu được từ quy trình tạo hạt ướt được mô tả ở đây bao gồm hạt có giá trị $D(v, 0,9)$ ít hơn khoảng 1600 μm . Theo phương án được ưu tiên, giá trị $D(v, 0,9)$ ít hơn khoảng 1200 μm . Theo phương án khác, sản phẩm hạt tạo thành từ quy trình tạo hạt ướt được mô tả ở đây bao gồm hạt có giá trị $D(v, 0,1)$ ít hơn khoảng 10 μm . Phân bố kích thước hạt trong hạt thu được trong quy trình tạo hạt có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật mà đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Các kỹ thuật cụ thể mà có thể được đề cập ở đây bao gồm kỹ thuật nhiễu xạ laze.

Theo một phương án, như được đề cập trên đây, sau khi hoàn thành bước tạo hạt ướt sản phẩm của bước tạo hạt có thể được trộn với lượng thứ hai của ít nhất một chất chống kết khối (ngoài chất chống kết khối bất kỳ mà có thể có mặt trong hạt) sau khi hoàn thành. Chất chống kết khối ngoài hạt có thể giống hoặc khác với chất chống kết khối này trong hạt. Tùy ý, sản phẩm của bước tạo hạt có thể được trộn với chất trượt. Theo một phương án, lượng thứ hai của chất chống kết khối hoặc chất trượt (tức là chất chống kết khối hoặc chất trượt ngoài hạt) có mặt trong khoảng từ khoảng 0,2 đến khoảng 0,6% theo khối lượng của viên nén. Sự có mặt của chất chống kết khối hoặc chất trượt ngoài hạt được phát hiện một cách có lợi là cải thiện tính chảy của hỗn hợp trong quá trình tạo viên nén mà không ảnh hưởng đáng kể đến thời gian phân rã, đặc biệt là khi có mặt ít nhất 0,3% theo khối lượng của viên nén. Do đó, theo phương án khác, lượng thứ hai của chất chống kết khối hoặc chất trượt (tức là chất chống kết khối hoặc chất trượt ngoài hạt) có mặt nằm trong khoảng từ khoảng 0,3 đến khoảng 0,6% theo khối lượng của viên nén.

Theo phương án khác theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, viên nén có thể thu được bằng quy trình bao gồm tạo hạt ướt của ticagrelor, chất chống kết khối, và chất liên kết. Các chất mà có thể thích hợp để dùng làm chất liên kết bao gồm hydroxypropyl xenluloza, axit alginic, carboxymetylxenluloza natri, copovidon và metylxenluloza hoặc hỗn hợp của chúng. Chất liên kết được đặc biệt ưu tiên là hydroxypropyl xenluloza.

Theo một phương án, chất liên kết có mặt trong hỗn hợp tạo hạt ướt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2 đến khoảng 6% theo khối lượng của thành phần khô trong hỗn hợp. Tuy nhiên, tẩy rằng làm tăng lượng của chất liên kết được sử dụng trong bước tạo hạt (ví dụ tạo hạt ướt) đã thấy là rút ngắn thời gian phân rã cho viên nén theo sáng chế. Do đó, theo phương án được ưu tiên, chất liên kết có mặt trong hỗn hợp tạo hạt ướt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến khoảng 6% theo khối lượng của thành phần khô trong hỗn hợp. Theo phương án khác chất liên kết có mặt trong hỗn hợp tạo hạt ướt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 4 đến khoảng 5% theo khối lượng của thành phần khô trong hỗn hợp.

Dạng trong đó ticagrelor được cấp cho bước tạo hạt cũng ảnh hưởng đến thời gian phân rã của viên nén theo sáng chế. Ticagrelor tồn tại ở dạng vô định hình và ở bốn dạng cơ bản tinh thể khác nhau (xem Đơn sáng chế quốc tế số PCT/SE01/01239 (công bố số WO 01/92262)). Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai, sáng chế đề cập đến viên nén như được xác định trên đây trong đó ticagrelor là ở dạng tinh thể.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến được phẩm trong đó ticagrelor cơ bản có mặt ở dạng đa hình II. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm trong đó ticagrelor cơ bản có mặt ở dạng đa hình III. Bằng cách sử dụng thuật ngữ "cơ bản có mặt" trong bối cảnh này, có nghĩa là ticagrelor được đề xuất dưới dạng chủ yếu là của dạng đa hình đặc hiệu, ví dụ ít nhất 80% theo khối lượng của ticagrelor là ở dạng đa hình đặc hiệu. Còn tốt hơn là, ít nhất 90% hoặc ít nhất 95% (ví dụ ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99%) theo khối lượng của ticagrelor là ở dạng đa hình cụ thể (ví dụ hoặc là đa hình II hoặc đa hình III).

Kích thước hạt đối với ticagrelor trước khi kết hợp nó vào viên nén theo sáng chế có thể còn ảnh hưởng đến thời gian phân rã của viên nén. Viên nén được điều chế sử dụng ticagrelor có khoảng kích thước hạt được thấy là có đặc tính phân rã mong muốn. Theo một phương án, ticagrelor có phân bố kích thước hạt $D(v, 0,9)$ trong khoảng từ khoảng 5 μm đến khoảng 50 μm . Theo phương án khác, ticagrelor có phân bố kích thước hạt $D(v, 0,9)$ trong khoảng từ khoảng 5 μm đến khoảng 40 μm . Theo phương án được ưu tiên hơn, ticagrelor có phân bố kích thước hạt $D(v, 0,9)$ trong khoảng từ khoảng 10 μm đến khoảng 30 μm .

Mong muốn là các đặc điểm vật lý của các chế phẩm này là ổn định khi lưu trữ, như thay đổi về ví dụ, thời gian phân rã, tốc độ hòa tan hoặc độ cứng của viên nén trong số các loại khác có thể ảnh hưởng đến hiệu suất của sản phẩm. Có thể bị giảm tốc độ hòa tan khi lưu trữ theo các tiêu chuẩn thử tính ổn định của Hội đồng quốc tế về hài hòa các yêu cầu kỹ thuật để đăng ký được phẩm cho mục đích sử dụng con người, được dùng để chỉ định thời hạn sử dụng sản phẩm, có thể làm giảm tính sinh khả dụng của ticagrelor. Tính ổn định đặc điểm vật lý có thể được đo bằng hệ phương pháp USP đối với thời gian phân rã và thử nghiệm hòa tan, như được bàn đến trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh thứ ba của sáng chế, sáng chế đề xuất quy trình điều chế viên nén theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của sáng chế.

Quy trình này bao gồm trộn với nhau ticagrelor và ít nhất một chất chống kết khối cùng với, hoặc trong, chất lỏng, để tạo ra hạt ướt. Theo phương án được ưu tiên, hỗn hợp hạt ướt được trộn với máy trộn cắt cao phân rã. Theo phương án khác nữa, hỗn hợp hạt ướt được xử lý sử dụng máy tạo hạt hai trục vít. Theo phương án khác, chất lỏng được sử dụng trong quy trình tạo hạt ướt là nước.

Hỗn hợp hạt ướt có thể còn chứa chất độn và chất liên kết. Theo một phương án, chất độn là manitol. Theo phương án khác, chất liên kết là hydroxypropylxenluloza.

Theo một phương án của khía cạnh thứ ba của sáng chế, quy trình điều chế viên nén liên quan đến việc tạo ra hỗn hợp tạo hạt ướt bao gồm:

ticagrelor nằm trong khoảng từ khoảng 35 đến khoảng 70% theo khối lượng của thành phần khô trong hỗn hợp; và

chất chống kết khối với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 1% theo khối lượng của thành phần khô trong hỗn hợp.

Theo phương án khác, ngoài việc chứa ticagrelor và chất chống kết khối ở tỷ lệ được nêu ngay trên, hỗn hợp được sử dụng trong quy trình còn chứa:

chất độn với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 25% đến khoảng 60% theo khối lượng của thành phần khô trong hỗn hợp; và/hoặc

chất liên kết với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến khoảng 6% theo khối lượng của thành phần khô trong hỗn hợp.

Theo mỗi trong số các phương án được mô tả ở đây liên quan đến khía cạnh thứ ba theo sáng chế, quy trình này có thể còn bao gồm các bước:

(I) làm khô hỗn hợp hạt ướt,

(II) thêm một hoặc nhiều tá được vào viên nén đã khô, và sau đó

(III) tạo hình hỗn hợp thành viên nén.

Quy trình làm khô của bước (I) ở trên có thể liên quan đến bất kỳ quy trình làm khô thông thường, và theo phương án được ưu tiên nó liên quan đến quy trình làm khô tầng sôi với nhiệt độ khí nạp bằng khoảng 50°C . Sản phẩm hạt thu được từ đó có thể còn được nghiền để thu được các hạt với sự phân bố kích thước mong muốn. Nghiền sàng có thể còn được sử dụng để đạt được điều này. Theo một phương án, hạt khô được nghiền để tạo ra phân bố kích thước hạt trong đó $D(v, 0,9)$ là ít hơn khoảng $1600\text{ }\mu\text{m}$. Phân bố kích thước hạt có thể được xác định sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực, ví dụ phương pháp nhiễu xạ laze được mô tả ở đây.

Quy trình làm khô của bước (I) có thể được đi trước bằng bước nghiền ướt nhằm loại trừ bất kỳ cục lớn mà có thể có mặt trong hạt ướt, và nhờ đó tạo thuận lợi cho quy trình làm khô.

Hỗn hợp chứa hạt và một hoặc nhiều tá được có thể được tạo thành viên nén sử dụng quy trình nén viên thông thường bất kỳ. Theo một phương án, viên nén được nén dụng lực nén nằm trong khoảng từ 6 kN đến 15 kN (ví dụ khoảng từ 7,9 kN đến 13,1 kN).

Theo phương án khác, một hoặc nhiều tá được được đưa vào trong bước (II) ở trên bao gồm ít nhất một tá được phân rã như được xác định trên đây, lượng thứ hai của chất chống kết khối như được xác định trên đây, và/hoặc chất bôi trơn như được xác định trên đây.

Các ưu tiên và phương án cho khía cạnh, dấu hiệu hoặc thông số được cho theo sáng chế có thể, trừ khi bối cảnh quy định khác đi, được xem là đã được bộc lộ kết hợp với bất kỳ và tất cả các ưu tiên và phương án cho tất cả các khía cạnh, dấu hiệu và thông số khác theo sáng chế. Ví dụ, bất kỳ trong số các tá được phân rã được nêu ở đây có thể được sử dụng kết hợp với bất kỳ trong số các chất liên kết, chất chống kết khối và/hoặc chất bôi trơn được đề

cập ở đây. Hơn nữa, các thành phần này có thể có mặt trong viên nén theo sáng chế ở bất kỳ trong số các tỷ lệ được đề cập ở đây, hoặc ở kết hợp bất kỳ trong số các tỷ lệ này.

Ticagrelor trong viên nén theo sáng chế đóng vai trò làm chất đối vận thụ thể P_{2T} ($P2Y_{ADP}$ hoặc $P2T_{AC}$). Theo đó, viên nén theo sáng chế là hữu dụng trong liệu pháp. Cụ thể là, viên nén theo sáng chế được nêu để dùng trong điều trị hoặc phòng ngừa biến chứng huyết khối động mạch ở bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành, mạch máu não hoặc mạch máu ngoại vi. Biến chứng huyết khối động mạch có thể bao gồm đau thắt ngực không ổn định, biến chứng huyết khối động mạch sơ cấp của chứng xơ vữa động mạch như đột quỵ do huyết khối hoặc tắc mạch, cơn thoáng thiếu máu não, bệnh mạch máu ngoại vi, nhồi máu cơ tim kèm hoặc không kèm tan huyết khối, biến chứng động mạch do can thiệp ở bệnh xơ vữa động mạch như nong mạch, bao gồm nong mạch vành (PTCA), cắt viêm áo trong động mạch, đặt stent, phẫu thuật ghép mạch vành và mạch máu khác, biến chứng huyết khối của hư hại phẫu thuật hoặc cơ học như cứu hộ mô sau chấn thương do tai nạn hoặc phẫu thuật, phẫu thuật tái tạo bao gồm mở da và cơ, các tình trạng kèm a thành phần tiêu thụ huyết khối/tiểu cầu khuếch tán như hội chứng đông máu rải rác nội mạch, chứng urê huyết tán huyết, hội chứng tan máu-urê huyết, biến chứng khối huyết của nhiễm khuẩn huyết, hội chứng suy hô hấp người lớn, hội chứng anti-phospholipid, giảm tiểu cầu do heparin và tiền sản giật/sản giật, hoặc huyết khối tĩnh mạch như chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, bệnh tắc tĩnh mạch, tình trạng bệnh huyết học như đa u tủy xương, bao gồm tăng tiểu cầu, bệnh hồng cầu hình liềm; hoặc trong phòng ngừa kích hoạt tiểu cầu cơ học *trong cơ thể*, như tim phổi nhân tạo và oxy hóa máu màng ngoài cơ thể (phòng ngừa vi nghẽn mạch huyết khối), kích hoạt tiểu cầu do cơ học *trong ống nghiệm*, như sử dụng trong việc bảo quản sản phẩm máu, ví dụ kết khối tiểu cầu, hoặc tắc mạch mắc rã như trong lọc máu thân và tách huyết tương, huyết khối thứ phát đến tổn thương mạch/viêm như viêm mạch, viêm động mạch, viêm cầu thận, bệnh viêm ruột và từ chối ghép tạng, các tình trạng như chứng đau nửa đầu, hội chứng Raynaud, các tình trạng trong đó tiểu cầu có thể góp phần vào quá trình bệnh của viêm tiềm tàng trong thành mạch như hình thành/tiến triển mảng xơ vữa, chứng hẹp/tái phát và trong các tình trạng viêm khác như bệnh suyễn, trong đó các tiểu cầu và các yếu tố có nguồn gốc tiểu cầu nằm trong quá trình của bệnh miễn dịch. Các chỉ định khác bao gồm điều trị rối loạn CNS và phòng ngừa sự phát triển và lan rộng các u.

Viên nén theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của sáng chế có thể đặc biệt hữu dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa sự kiện thuyên tắc huyết khối mạch vành ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch. Theo một phương án, bệnh nhân mắc hội chứng vành cấp và/hoặc có tiền sử nhồi máu cơ tim. Do đó, sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự kiện thuyên tắc huyết khối mạch vành ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch, phương pháp bao gồm việc dùng viên nén theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của sáng chế cho bệnh nhân mắc hoặc dễ mắc các rối loạn này.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm chứa:

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-{(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xylopropyl]amino}-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xylopentan-1,2-diol; và

ít nhất một tá dược phân rã;

trong sản xuất thuốc để dùng trong điều trị hoặc phòng ngừa sự kiện thuyên tắc huyết khối mạch vành ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch, trong đó thuốc là ở dạng viên nén theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của sáng chế.

Sự kiện thuyên tắc huyết khối mạch vành cụ thể mà có thể được đề cập ở góc độ này bao gồm sự kiện thuyên tắc huyết khối mạch vành được chọn từ nhóm bao gồm tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ (ví dụ đột quỵ do thiếu máu cục bộ) và bệnh động mạch ngoại biên. Viên nén theo sáng chế có thể còn hữu dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa sự kiện thuyên tắc huyết khối mạch vành ở bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường.

Ticagrelor còn có thể làm giảm tỷ lệ huyết khối gây tắc stent ở bệnh nhân được cấy stent để điều trị hội chứng vành cấp. Do đó, theo khía cạnh thứ sáu của sáng chế, sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa huyết khối gây tắc stent ở bệnh nhân được cấy stent để điều trị hội chứng vành cấp, phương pháp bao gồm việc dùng viên nén theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của sáng chế cho bệnh nhân này.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm chứa:

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-{(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xylopropyl]amino}-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xylopentan-1,2-diol; và

ít nhất một tá dược phân rã;

trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa huyết khối gây tắc stent, trong đó thuốc là ở dạng viên nén theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của sáng chế. Theo phương án được ưu tiên, bệnh nhân là bệnh nhân mà được cấy stent để điều trị hội chứng vành cấp.

Phương pháp và sử dụng như được nêu trên là đặc biệt hữu ích trong việc cho phép ticagrelor được dùng cho bệnh nhân mà gặp khó khăn khi nuốt các chế phẩm qua đường miệng thông thường (ví dụ bệnh nhân mắc chứng khó nuốt). Bệnh nhân này bao gồm bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân khác mà có thể có lợi từ việc nhận viên nén theo sáng chế bao gồm bệnh nhân mà trước đó đã bị nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các Hình 1A và 1B thể hiện hình vẽ từ trên xuống của vỉ đóng gói. Viên nén được thể hiện trong vỉ đóng gói trên Hình 1B.

Hình 2A và 2B thể hiện hình vẽ mặt bên của vỉ thuốc đơn. Viên nén được thể hiện trong vỉ thuốc trên Hình 2B.

Hình 3A thể hiện hình vẽ từ trên xuống một phần của vỉ đóng gói có đường rạch. Hình 3B thể hiện hình vẽ từ trên xuống một phần của vỉ đóng gói có đường rạch.

Hình 4 thể hiện dữ liệu FBRM đối với hạt ticagrelor.

Hình 5 thể hiện dữ liệu FBRM đối với hạt F-nóng chảy.

Hình 6 thể hiện dữ liệu FBRM và dữ liệu hòa tan đối với các mẻ ticagrelor trước khi lưu trữ.

Hình 7 thể hiện dữ liệu FBRM và dữ liệu hòa tan đối với các mẻ ticagrelor sau khi lưu trữ ở 40°C, 75% RH.

Hình 8 thể hiện sự hòa tan của viên nén ticagrelor phân rã được trong miệng và viên nén bao màng 90 mg được dùng trong nghiên cứu lâm sàng A ở 0,2% (khối lượng/thể tích) Tween 80, giá trị trung bình (n=6). Thanh báo lỗi thể hiện giá trị tối thiểu và tối đa.

Hình 9 là ảnh chụp của vỉ đóng gói loại đẩy qua mà được cải biến để bao gồm đường mở hình tam giác (là đường xé).

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "điều trị," "việc điều trị," hoặc "sự điều trị" (và các biến thể ngữ pháp của chúng) có nghĩa là sự trầm trọng của điều kiện của đối tượng giảm đi, tăng cường hoặc cải thiện ít nhất một phần và/hoặc đạt được sự nhẹ bớt, làm dịu hoặc làm giảm phần nào ít nhất một triệu chứng lâm sàng và/hoặc có sự trì hoãn tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Thuật ngữ "phòng ngừa," "việc phòng ngừa," hoặc "sự phòng ngừa" (và các biến thể ngữ pháp của chúng) có nghĩa là khả năng bệnh nhân mắc tình trạng này giảm đi, giảm đi hoặc ngăn ngừa ít nhất một phần hoặc và/hoặc đạt được sự phòng trừ, hoặc ức chế ít nhất một triệu chứng lâm sàng và/hoặc sự trì hoãn khởi phát của bệnh hoặc rối loạn.

"Đối tượng cần" phương pháp theo sáng chế có thể là đối tượng đã biết là có hoặc nghi ngờ mắc hội chứng vành cấp.

Vi đóng gói

Vi đóng gói kiểu đẩy qua là đã biết trong lĩnh vực, và đề xuất phương pháp đơn giản để đóng gói viên nén và viên nang theo cách cho phép bệnh nhân lấy mỗi viên nén hoặc viên nang khi cần. Tuy nhiên, hành động đẩy qua liên quan đến loại đóng gói này được thấy là tác dụng lực lên viên nén và viên nang chứa trong đó có thể dẫn đến các mức vỡ không chất nhận được. Đặc biệt là trong trường hợp mà viên nén có độ cứng tương đối thấp, ví dụ viên nén theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của sáng chế.

Hiện nay tác giả phát hiện ra dạng đóng gói mới mà vượt qua một vài trong số các thiết sót này.

Do đó, theo khía cạnh thứ tám của sáng chế, sáng chế đề xuất vi đóng gói mà thích hợp để dùng với dược phẩm, đặc biệt là viên nén và viên nang. Vi đóng gói bao gồm tấm để dập phòng mà tấm nắp được gắn vào đó. Tấm để dập phòng còn bao gồm một hoặc nhiều khoang. Đường mở có mặt trong tấm để dập phòng và tấm nắp sao cho vi đóng gói có thể xé rách được ở đường mở để lộ ra một trong các khoang. Vi đóng gói này sau đây được gọi là "bao gói theo sáng chế".

Các phương án của bao gói theo sáng chế được thể hiện trên các Hình 1A, 1B, 2A, 2B, 3A và 3B. Bao gói theo sáng chế nhằm để tạo ra dạng lưu trữ mà bệnh nhân dễ mở, cụ thể là người già hoặc người ốm. Bao gói còn nhằm để hữu dụng cho viên nén dễ vỡ (ví dụ viên nén có độ bền cao). Bao gói có thể mở được bằng hành động xé rách mà giúp để lộ

thành phần của một trong các khoang trong vĩ đóng gói và nhờ đó lấy ra viên nén hoặc viên nang nằm trong khoang. Viên nén và viên nang có thể được đóng gói riêng trong mỗi khoang.

Bao gói theo sáng chế bao gồm tấm là tấm đế dập phòng **10** mà tấm nắp **11** được gắn vào đó trong đó một hoặc nhiều khoang có mặt giữa tấm đế được dập phòng và tấm nắp. Vĩ đóng gói **20** có mép ngoài **21** chứa một hoặc nhiều đường mở **22**. Các đường mở **22** này, có thể còn gọi là "vết rạch", là đường mở ở cả tấm đế được dập phòng **10** và tấm nắp **11**. Đường mở có chức năng tạo ra điểm xé trên mép của vĩ đóng gói sao cho vĩ đóng gói có thể xé rách được. Khi bị rách ở đường mở, hành động xé rách mở một trong các khoang **23** nhằm lộ ra thành phần của nó. Thông thường, mỗi khoang chứa một viên nén hoặc viên nang **12**.

Người dùng có thể xé mở vĩ đóng gói bằng cách cầm các phần vĩ đóng gói mà nằm trên mặt **24**, **25** của đường mở, và sau đó kéo các phần này ra. Hành động kéo các vùng này ra tạo ra vết rách xuất hiện ở đường mở. Do đó, theo một phương án, đường mở chia tách hai vùng của mép vĩ đóng gói mà có thể được kẹp chặt và kéo ra để mở bằng cách xé rách tấm đế dập phòng và tấm nắp.

Theo một phương án, đường mở **22** (hoặc đường rạch) nằm liền kề một trong các khoang **23**. Bằng cách bố trí đường mở **22** liền kết với một trong các khoang **23**, vết rách bắt đầu ở đường mở đó có thể theo đường chặn bằng, và nhờ đó để lộ, một trong các khoang.

Theo phương án khác, vĩ đóng gói bao gồm nhiều đường mở **22** này ở mép ngoài **21**. Trong các trường hợp này, nhiều hơn một đường mở có thể kết hợp với mỗi khoang trong vĩ thuốc, nhờ đó tạo ra nhiều điểm mà tại đó người dùng có thể bắt đầu đường rạch của bao gói. Câu "kết hợp với" có nghĩa là đường mở nằm rất gần với khoang, hoặc được bố trí sao cho đường rạch bắt đầu ở đường mở sẽ theo đường rạch mà chặn bằng khoang. Theo một phương án, đường mở **22** nằm liền kề khoang **23**. Tốt hơn là, vĩ đóng gói chứa một đường mở **22** liên quan đến mỗi khoang **23**. Do đó, theo phương án khác, vĩ đóng gói chứa ít nhất một đường mở **22** nằm liền kề với mỗi khoang **23**.

Theo phương án được ưu tiên, vĩ đóng gói **20** chứa nhiều khoang, như từ 4 đến 24 khoang (ví dụ từ 6 đến 14 khoang). Theo phương án cụ thể, vĩ đóng gói chứa 8 hoặc 10 khoang.

Theo các phương án trong đó vĩ đóng gói chứa nhiều khoang, vĩ đóng gói chứa nhiều đường mở **22**. Tốt hơn là, số đường mở bằng với số khoang, và vĩ đóng gói chứa một đường mở **22** kết hợp với (ví dụ nằm liền với) mỗi khoang **23**.

Đường mở có thể có hình dạng, cấu hình hoặc kích thước bất kỳ thích hợp để tạo thuận lợi xé rách vĩ đóng gói theo cách được mô tả ở đây. Theo một phương án, đường mở là đường rạch **31** hoặc vết khắc **32**. Thuật ngữ "đường rạch" đề cập đến đường chìm ở mép ngoài của vĩ đóng gói ở đó vật liệu được lấy ra từ tấm đế và tấm nắp để tạo thành đường mở. Đường rạch có thể có dạng thích hợp mà giúp bắt đầu xé ở đường mở khi các vùng của mép của vĩ đóng gói nằm ở mỗi bên của đường mở được kéo ra. Thông thường điều này thu được bằng cách đảm bảo rằng đường rạch bao gồm mũi **33** (tức là dạng đặc biệt) tại đó vết xé có thể bắt đầu. Theo một phương án, đường rạch **31** là hình tam giác. Theo phương án khác, mép của đường rạch là cong vào trong (tức là vào đường rạch), để tạo ra hình dạng tương tự với đỉnh hình sao. Bằng cách sử dụng đường rạch với các mép cong, sẽ làm tăng diện tích của tấm đế và tấm nắp mà có thể kẹp bởi người dùng.

Thuật ngữ "vết rạch" đề cập đến đường cắt thẳng hoặc cong mở rộng vào trong từ mép ngoài của tấm đế được dập phồng **20**. Khi đường rạch ở dạng vết rạch **32**, ít hoặc không có vĩ đóng gói bị loại ra trong cấu hình đường rạch, và điều này còn làm tăng diện tích của tấm đế và tấm nắp mà có thể kẹp bởi người dùng. Đầu trong cùng của vết rạch (tức là đầu của vết rạch mà không nằm trên mép ngoài của vĩ đóng gói) là đỉnh.

Đường mở cần nhỏ vừa đủ để tránh lem vào phần dán quanh khoang trước xé rách. Thông thường khoảng cách tối thiểu giữa khoang **23** và đường xé gần nhất **22** (hoặc mép của vĩ đóng gói) nên ít nhất là 3 mm.

Thông thường, mũi **33** của đường mở (ví dụ trong đó đường mở là đường nứt hoặc đường rạch) là điểm trong cùng, và do đó điểm của đường mở mà gần nhất với bất kỳ khoang được cho **23**. Do đó, theo phương án khác, phần trong cùng **33** của đường mở cách ít nhất 3 mm từ khoang gần nhất **23**.

Đường mở **22** còn nên có kích thước vừa đủ để nó có khả năng bắt đầu xé rách vĩ đóng gói khi lực xé được áp. Thông thường, đường mở nên mở rộng vào trong từ mép ngoài **21** đến khoảng cách bằng ít nhất khoảng 1 mm, và tốt hơn là ít nhất khoảng 2 mm.

Tấm đế được dập phồng **10** và tấm nắp **11** đều nên được tạo thành từ vật liệu (ví dụ nhiều vật liệu ở dạng tấm mỏng) mà có khả năng bị rách do người dùng khi lực xé vừa đủ được áp dụng. Tấm đế dập phồng và tấm nắp còn nên bền đủ mạnh để tối thiểu nguy cơ làm hỏng sự nguyên vẹn của bao gói trước khi bị xé bởi người dùng.

Theo một phương án, tấm đế được dập phồng **10** bao gồm lớp nhôm hoặc lớp polyme. Tốt hơn là, tấm đế được dập phồng **10** bao gồm lớp nhôm. Theo các phương án trong đó tấm đế được dập phồng bao gồm lớp nhôm, lớp nhôm này có thể có độ dày nằm trong khoảng từ khoảng 30 đến khoảng 60 μm , tốt hơn là khoảng 45 μm .

Theo phương án tùy ý, tấm đế được dập phồng **10** không bao gồm lớp nhôm. Theo các phương án tùy ý này, tấm đế được dập phồng bao gồm ít nhất một lớp được tạo thành từ polyme, như polyvinyl clorua (PVC), polypropylen, polyeste (ví dụ PET), hoặc polyamit.

Theo phương án khác, tấm đế được dập phồng **10** bao gồm nhiều lớp. Ví dụ, một trong số nhiều lớp có thể là lớp nhôm như được mô tả ở trên. Các vật liệu khác mà có thể được sử dụng trong các tấm mỏng này bao gồm polyme, như polyvinyl clorua (PVC), polypropylen, polyeste (ví dụ PET), và polyamit. Các vật liệu khác mà có thể được sử dụng trong tấm đế được dập phồng bao gồm nhiều lớp bao gồm chất dán kín. Thông thường, chất dán kín tạo thành lớp trong cùng mà do đó có thể tiếp xúc với thành phần của khoang. Các vật liệu khác nữa mà có thể được sử dụng bao gồm chất bao, ví dụ polyvinyliden clorua (PVDC). Các vật liệu này có thể tạo ra ưu thế trong việc làm giảm tính thấm của vỉ đóng gói đối với khí và ẩm. Điều này đặc biệt quan trọng đối với các viên nén theo các khía cạnh thứ nhất và thứ hai của sáng chế vì các viên nén này có độ hút ẩm tương đối cao.

Theo các phương án trong đó tấm đế được dập phồng **10** bao gồm nhiều lớp, tấm đế được dập phồng có thể có độ dày nằm trong khoảng từ khoảng 100 đến khoảng 200 μm .

Theo phương án khác, tấm đế được dập phồng **10** bao gồm (hoặc chủ yếu bao gồm) lớp nhôm, lớp PVC và lớp polyamit. Theo ví dụ của phương án này, lớp PVC là lớp trong cùng và lớp polyamit là lớp ngoài cùng. Các lớp kết dính có thể cũng có mặt theo các phương án này giữa lớp nhôm, OVC và polyamit để dán chúng với nhau. Một hoặc nhiều lớp sơn có thể cũng có mặt trên tấm đế được dập phồng. Các lớp sơn có thể được sử dụng giúp việc hình thành mối bít kín nhiệt giữa tấm đế dập phồng và tấm nắp. Theo ví dụ khác

của tấm để được dập phồng này, tấm để được dập phồng **10** có độ dày nằm trong khoảng từ khoảng 100 đến khoảng 200 μm .

Theo một phương án, tấm nắp **11** bao gồm lớp nhôm. Theo các phương án trong đó tấm nắp bao gồm lớp nhôm, lớp nhôm này có thể có độ dày nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến khoảng 30 μm , tốt hơn là khoảng 20 μm .

Theo phương án khác, tấm nắp **11** bao gồm nhiều lớp. Ví dụ, một trong nhiều lớp này có thể là lớp nhôm như được mô tả ở trên. Các vật liệu khác mà có thể được sử dụng trong các tấm mỏng này gồm polyme, như polyvinyl clorua (PVC), polypropylen, polyester (ví dụ PET), và polyamit. Các vật liệu khác mà có thể được sử dụng trong bản mô tả này là giấy. Sử dụng giấy làm lớp trên cùng tạo thuận lợi cho việc in bằng mực lên vỉ đóng gói. Một hoặc nhiều lớp sơn có thể cũng có mặt trong tấm nắp. Các lớp sơn có thể được sử dụng để giúp việc hình thành mối bít kín nhiệt giữa tấm để dập phồng và tấm nắp.

Theo các phương án trong đó tấm nắp **11** bao gồm nhiều lớp, tấm nắp có thể có độ dày nằm trong khoảng từ khoảng 15 μm đến khoảng 60 μm .

Theo phương án khác, tấm nắp **11** bao gồm (hoặc chủ yếu bao gồm) lớp nhôm, và lớp sơn. Theo ví dụ của phương án này, lớp sơn là lớp trong cùng. Theo ví dụ khác của tấm nắp này, tấm nắp có độ dày trong khoảng từ khoảng 15 μm đến khoảng 60 μm , ví dụ từ khoảng 15 μm đến khoảng 45 μm . Việc in có thể còn được áp dụng lên bề mặt ngoài cùng của tấm nắp.

Theo các phương án trong đó vỉ đóng gói bao gồm nhiều khoang, bao gói có thể được tạo ra dưới dạng trong đó một hoặc nhiều khoang này có thể được tách rời nhau mà không ảnh hưởng đến mối bít kín của bất kỳ trong số các khoang. Điều này có thể thực hiện thông qua việc sử dụng vùng đục lỗ **26** của vỉ đóng gói mà giúp cho người dùng tách một hoặc nhiều trong số các khoang khỏi khoang còn lại. Vùng dập lỗ **26** tạo thành đường xé mà đi qua giữa hai trong số các khoang này sao cho việc xé vỉ đóng gói bắt đầu ở một đầu của vùng dập lỗ sẽ dẫn đến việc xé dọc theo chỗ dập lỗ. Đường xé này khác với đường kết hợp với bất kỳ trong số các đường mở nêu trên vì nó không giúp tạo ra đường xé mà chẵn với một hoặc nhiều trong các khoang.

Do đó theo phương án khác nữa vỉ đóng gói bao gồm ít nhất hai khoang và còn bao gồm vùng đục lỗ mà tạo thành đường mở bằng cách xé rách qua giữa hai trong số các khoang này.

Như đề cập ở trên, vỉ đóng gói theo sáng chế có thể được sử dụng liên quan đến viên nén, viên nang bất kỳ hoặc được phẩm thích hợp khác 27. Tuy nhiên, vỉ đóng gói theo khía cạnh thứ tám của sáng chế đặc biệt phù hợp để dùng trong việc lưu trữ viên nén 27 theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của sáng chế. Do đó theo một phương án, vỉ đóng gói 20 theo sáng chế chứa một hoặc nhiều viên nén hoặc viên nang 27. Theo phương án khác, vỉ đóng gói theo sáng chế chứa một hoặc nhiều viên nén theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của sáng chế.

Vỉ đóng gói không có đường mở ở mép ngoài có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Các quy trình cơ bản mà được dùng để tạo ra vỉ đóng gói là các phương pháp tạo hình nhiệt và phương pháp tạo hình lạnh.

Vỉ đóng gói được tạo hình nhiệt có màng tạo hình bằng (thông thường) polyme trong suốt, thông thường trên cơ sở PVC. Khoang dập phồng được tạo ra bằng cách gia nhiệt màng để làm mềm nó và sau đó "đẩy" màng vào khoang bằng gia công thép, thông thường sử dụng khí nén.

Vỉ đóng gói tạo hình lạnh được làm từ lá tạo hình lá nhôm (tấm đế). Khoang được tạo ra bằng cách nén dụng cụ thép lên lá. Không dùng nhiệt để tạo hình khoang trong vỉ đóng gói được tạo hình lạnh.

Đối với cả hai loại vỉ đóng gói lá nắp nhôm được dán kín lên lá tạo hình bằng cách áp dụng nhiệt ở điểm dán kín.

Các vật liệu và phương pháp thích hợp để sản xuất vỉ đóng gói được bộc lộ trong Pilchik R., Pharmaceutical Blister Packaging, Phần I (Rationale và Materials), Pharmaceutical Technology tháng mười một 2000, 668.

Việc đưa đường xé vào mép ngoài của vỉ đóng gói theo sáng chế có thể thu được sẵn thông qua việc sử dụng dụng cụ đột hoặc cắt. Sau khi dán màng/lá tạo hình (tức là tấm đế) và lá nắp, vỉ đóng gói riêng (hoặc tấm dập phồng) được đột với dụng cụ đột sắc. Ở giai đoạn này trong quy trình, mép ngoài của vỉ đóng gói có thể được tạo hình, và việc đục thủng có

thể được thêm vào vngf trong của vĩ đóng gói giữa các khoang. Việc đột lỗ là kỹ thuật tiêu chuẩn mà thường được dùng là bước cuối cùng trong máy dập phòng, do đó việc đưa một hoặc nhiều đường mở vào mép ngoài của vĩ đóng gói có thể đạt được với chi phí rất thấp.

Thuật ngữ "khoảng," như được sử dụng ở đây khi đề cập đến giá trị đo được như lượng của tá dược, thời gian, nhiệt độ, và tương tự, đề cập đến các biến số của 20%, 10%, 5%, 1%, 0,5%, hoặc thậm chí 0,1% lượng cụ thể, trừ khi có chỉ định khác.

Phương pháp phân tích

Trong các ví dụ được mô tả dưới đây, các thông số khác nhau là các số đo theo phương pháp phân tích sau.

Độ bền được đo theo phương pháp được nêu trong chuyên đề USP 1216 (Độ bền của viên nén).

Độ cứng được đo theo phương pháp được nêu trong chuyên đề USP 1217 và PhEur 2.9.8 (Khả năng chống nát của Viên nén).

Thời gian phân rã được đo theo phương pháp được nêu trong chuyên đề USP 701 (Sự phân rã).

Thời gian hòa tan được đo theo phương pháp được nêu trong chuyên đề USP 711 (Hòa tan).

Phân bố kích thước hạt đối với ticagrelor như nhận từ các nhà cung cấp và đối với các hạt được sử dụng trong quá trình tạo viên nén được đo bằng cách sử dụng phương pháp nhiễu xạ laze (trong các điều kiện "ướt" và "khô"). Theo phương pháp ướt, các hạt thuốc được tạo huyền phù trong chất lỏng tạo huyền phù thích hợp (ví dụ 0,5% thể tích/thể tích sorbitan trioleat trong xyclohexan) và phân tích kích thước hạt bằng nhiễu xạ laze của huyền phù được thực hiện bằng cách sử dụng máy đo kích thước Malvern Mastersizer 2000. Theo phương pháp khô, các phép đo phân bố kích thước hạt (thường đối với hạt) được thực hiện bằng sự nhiễu xạ laze sử dụng vật liệu khô, tức là không có hỗ trợ của chất lỏng tạo huyền phù. Trừ khi có chỉ định khác, các phép đo kích thước hạt được thực hiện dưới các điều kiện thích hợp với kỹ thuật.

Phân tích đo chùm phản xạ tập trung (FBRM) được thực hiện trong thử nghiệm hòa tan. Kỹ thuật FBRM liên quan đến việc đưa mẫu dò trực tiếp vào dòng xử lý, ở góc, để đảm

bảo hạt có thể chảy dễ dàng qua cửa sổ mẫu trong đó phép đo diễn ra. Chùm laze chiếu xuống ống mẫu thông qua bộ thấu kính và tập trung vào vị trí chùm tia hẹp ở cửa sổ màu ngọc bích. Thấu kính quay ở tốc độ cố định (thông thường 2m/s) tạo ra vị trí chùm quét nhanh qua các hạt khi chúng chảy qua cửa sổ. Do chùm tập trung quét qua hệ hạt, các hạt riêng lẻ hoặc cấu trúc hạt sẽ làm tán xạ ngược ánh sáng laze cho bộ dò. Các nhịp riêng biệt của ánh sáng được tán xạ được phát hiện, đếm, và độ dài của mỗi nhịp được nhân bởi tốc độ quét để tính khoảng cách qua mỗi hạt. Khoảng cách này được xác định là độ dài dây cung, số đo chủ yếu của hạt liên quan đến kích thước hạt, và phân bố chiều dài dây cung nhạy cao và chính xác có thể được báo cáo trong thời gian thực, do đó theo dõi kích thước hạt như thế nào và tính thay đổi theo thời gian. Trong các phép đo này, đường kính mẫu dò là xấp xỉ 6 mm và có cửa sổ ngọc bích ở đầu mẫu dò. Thời gian tích hợp được đặt ở 5 giây. Dụng cụ được đặt ở chế độ "thô" và tốc độ quét vết điều tiêu trên 2 m/giây. Mẫu dò được đặt 2 cm trên cánh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế có thể được minh họa bằng các ví dụ không giới hạn sau đây.

Trong các ví dụ này, F-nóng chảy loại M và F-nóng chảy loại C (còn được gọi là "F-nóng chảy" trong các Ví dụ) được cung cấp bởi Fuji Chemicals, Ludiflash được cung cấp bởi BASF, và GalenIQ (Grade 721) được cung cấp bởi Beneo-Palatinit, Manitol được cung cấp bởi Roquette, crospovidon (Kollidon CL-SF và Kollidon CL-F) được cung cấp bởi BASF. Natri stearyl fumarat được cung cấp bởi JRS Pharma, Hydroxypropyl xenluloza được cung cấp bởi Ashland, silic dioxit keo khan được cung cấp bởi Cabot GmbH.

Ví dụ 1 – Đánh giá Viên nén nén trực tiếp

Bốn mẻ 500 g của (DC) viên nén nén trực tiếp được tạo ra sử dụng chế phẩm phối chế được nêu chi tiết trong Bảng Bảng 1.

Bảng 1 – Chế phẩm của mẻ viên nén nén trực tiếp

Thành phần	Mẻ			
	1	2	3	4
Ticagrelor	15,0	15,0	15,0	15,0

Thành phần	Mẻ			
	1	2	3	4
F-MELT, loại M	71,0	---	---	---
F-MELT, loại C	10,0	---	---	---
Ludiflash	---	81,0	---	---
GalenIQ	---	---	81,0	75,0
Crospovidon	---	---	---	7,0
Silic dioxit, keo khan	1,0	1,0	1,0	1,0
natri stearyl fumarat	3,0	3,0	3,0	3,0
Tổng	100,0	100,0	100,0	100,0

Tất cả các giá trị là phần trăm khối lượng.

Ba mẻ đầu tiên thay đổi về sử dụng tá dược phân rã nhanh qua đường miệng. F-NÓNG CHẢY loại M và C, Ludiflash hoặc GalenIQ được sử dụng. Silic dioxit keo khan được thêm để vượt qua bản chất dính và kết dính của ticagrelor. Làm chất bôi trơn, natri stearyl fumarat cũng được bao gồm. Chế phẩm chứa GalenIQ thể hiện có thời gian phân rã dài, vì lý do đó thử nghiệm thứ tư với chế phẩm chứa GalenIQ và 7% chất phân rã crospovidon được thực hiện.

Quan sát chính trong quá trình nén viên nén là chế phẩm bao gồm F-NÓNG CHẢY (Mẻ 1) và Ludiflash (Mẻ 2) có tính chảy kém trong khi đó chế phẩm GalenIQ (Mẻ 3 và Mẻ 4) có tính chảy tốt (xem Bảng 2). Điều này được thể hiện ở phân tích độ cứng và khối lượng trong đó chế phẩm F-NÓNG CHẢY và Ludiflash có tính biến thiên cao (giá trị RSD), trong khi đó quan sát thấy sự đối lập đối với hai chế phẩm GalenIQ.

Bảng 2 – Quan sát và kết quả

Thuộc tính chất lượng	Mẻ			
	1	2	3	4

	F-MELT	Ludiflash	GalenIQ	GalenIQ+cros.
Tính chảy	kém	kém	tốt	tốt
Vỡ vụn/Kẹt	không	không	không	không
Độ cứng, n=10				
Trung bình (N)	60,3	67,4	37,3	35,4
RSD (%)	21,6	27,2	7,78	9,60
Khối lượng viên nén, n=10				
Trung bình (mg)	617,9	613,4	605,8	598,0
RSD (%)	4,35	3,54	1,04	1,95
Độ nở (%)	0,8	0,9	1,9	1,2
Phân rã (s), n=6	28	29	62	60

Giá trị RSD thường được ưu tiên cho các phép đo độ cứng là ít hơn 20%. Giá trị RSD thường được ưu tiên cho phép đo khối lượng viên nén là ít hơn 4,0%. Giá trị độ nở thường được ưu tiên là ít hơn 1,0%. Thời gian phân rã thường được ưu tiên là ít hơn 30 giây.

Không có chế phẩm viên nén thể hiện bất kỳ dấu hiệu của xu hướng kẹt hoặc vỡ vụn. Phân tích độ nở và sự phân rã thể hiện rằng F-NÓNG CHẢY và Ludiflash tạo ra viên nén với đặc tính phân rã tốt (thời gian phân rã bằng khoảng 30 giây), và độ nở chấp nhận được (ít hơn 1%). Chế phẩm GalenIQ mặt khác không có thời gian phân rã hoặc độ nở chấp nhận được. Thêm 7% chất phân rã crospovidon không rút ngắn đáng kể thời gian phân rã của chế phẩm GalenIQ.

Với viên nén chứa F-NÓNG CHẢY hoặc Ludiflash có nguy cơ không đáp ứng (Thuộc tính chất lượng tới hạn) QCA về tính đồng đều của đơn vị liều dùng vì tính chảy thấp. Với viên nén chứa GalenIQ mặt khác có nguy cơ không đáp ứng CQA của thử nghiệm (vì độ nở cao) và sự phân rã. Các nghiên cứu khác được thực hiện (xem các Ví dụ 2 đến 6) trong đó các hạt ticagrelor được kết hợp trong hạt để cố chống lại sự khó chảy.

Ví dụ 2 – Đánh giá Viên nén tạo hạt ướt

Thử nghiệm này được thiết kế để đánh giá tạo hạt ướt của ticagrelor, sau đó trộn khô với các tá dược khác trước khi nén viên nén. Chứa trong chế phẩm là tá dược phân rã nhanh qua đường miệng của F-NÓNG CHẢY hoặc Ludiflash, thể hiện tạo ra đặc tính phân rã có lợi. Trong ví dụ này và tất cả các ví dụ sau đó, chỉ có F-nóng chảy loại C được đánh giá, thay vì F-nóng chảy loại M. Viên dẫn đến "F-nóng chảy" trong chế phẩm được sử dụng trong ví dụ này và các ví dụ sau đó là viên dẫn đến F-nóng chảy loại C, trừ khi có chỉ định khác.

Bảng 3 mô tả chi tiết chế phẩm của các mẻ tạo hạt trong ví dụ này. Nước được chọn làm chất lỏng tạo hạt và chất liên kết hydroxypropylxenluloza được thêm khô. Nhằm giảm bản chất dính và kết dính của ticagrelor, silic dioxit keo khan được sử dụng làm chất chống kết cục. Ba mẻ 100 g của hạt ticagrelor được bao gồm. Hai mẻ cuối được lặp lại nhằm đánh giá hạt có cả Ludiflash và F-NÓNG CHẢY trong chế phẩm viên nén.

Bảng 3 – Chế phẩm của các mẻ tạo hạt

Thành phần	Mẻ		
	5	6	7
Ticagrelor	95,0	95,0	95,0
Hydroxypropylxenluloza	5,0	4,5	4,5
Silic dioxit, keo khan	---	0,5	0,5
Nước, được tinh chế ^a	30,0	30,0	30,0

a được loại trong suốt quá trình sản xuất

Tất cả các giá trị là phần trăm khối lượng.

Hạt ticagrelor chứa trong hai mẻ viên nén 500 g, một mẻ chứa Ludiflash và mẻ còn lại F-MELT, xem Bảng 4 đối với các chế phẩm. Để cải thiện hơn thời gian phân rã của viên nén, 5% crospovidon được thêm vào chế phẩm. Natri stearyl fumarat và silic dioxit keo khan cũng được bao gồm, là chất bôi trơn và chất trượt, tương ứng.

Tạo hạt ticagrelor không có silic dioxit keo khan thể hiện khả năng sản xuất kém. Bột dính vào thành của thiết bị tạo hạt và tạo cục. Vì lý do này mẻ hạt ticagrelor không có silic dioxit (Mẻ 5) không được đánh giá để nén viên nén. Khi 0,5% (khối lượng/khối lượng) silic dioxit được thêm vào hỗn hợp tạo hạt vấn đề giảm đi và hai mẻ còn lại của hạt ticagrelor có thể được đánh giá trong chế phẩm viên nén.

Bảng 4 – Chế phẩm của các mẻ viên nén

Các thành phần	Mẻ (mẻ tạo hạt)	
	6	7
Hạt ticagrelor	15,8	15,8
F-NÓNG CHẢY loại C	77,0	---
Ludiflash	---	77,0
Crospovidon	5,00	5,00
Natri stearyl fumarat	2,00	2,00
Silic dioxit, keo khan	0,20	0,20

Tất cả các giá trị là phần trăm khối lượng.

Bảng 5 tóm tắt các kết quả và các quan sát từ việc nén viên nén của hai hạt, được trộn với Ludiflash hoặc F-NÓNG CHẢY và so sánh các kết quả với các kết quả của hai mẻ trong Ví dụ 1, với Ludiflash hoặc F-NÓNG CHẢY trong đó ticagrelor không được tạo hạt. Thuộc tính vỡ vụn, kẹt và tính chảy trong Bảng 5 là các quan sát nhìn thấy trong quá trình nén trong khi đó bốn thuộc tính chất lượng khác là phân tích của viên nén được sản xuất.

Cả chế phẩm F-NÓNG CHẢY và Ludiflash thể hiện tính chảy cải thiện khi ticagrelor được tạo hạt so với hỗn hợp bột không tạo hạt trong Ví dụ 1. Điều này được thể hiện ở tính biến thiên thấp hơn của độ cứng và khối lượng viên nén, xem giá trị RSD trong Bảng 5. Ngoài hai chế phẩm bao gồm hạt, một chế phẩm chứa F-NÓNG CHẢY thể hiện tính chảy tốt hơn so với một chế phẩm chứa Ludiflash, nhưng cả hai chế phẩm đều cho phép viên nén có sự phân rã ít hơn khoảng 30 giây và độ bở chấp nhận được ít hơn 1%.

Bao gồm hạt của ticagrelor trong chế phẩm làm giảm nguy cơ không đáp ứng CQA về tính đồng đều của đơn vị phân liều và duy trì CQA mong muốn của thử nghiệm (liên quan đến độ bờ thấp) và sự phân rã. Phát hiện này hỗ trợ sự kết hợp của bước tạo hạt đối với ticagrelor trong quy trình sản xuất đối với viên nén ticagrelor phân rã trong miệng. Chỉ có F-nóng chảy được đánh giá thêm vì nó thể hiện tính chảy tốt hơn so với Ludiflash, như rõ ràng từ giá trị RSD được cải thiện đối với độ cứng. Giá trị RSD đối với khối lượng còn tốt hơn đối với các mẻ chứa F-nóng chảy hơn là Ludiflash, và điều này còn là bằng chứng của tính chảy cải thiện quan sát được khi sử dụng F-nóng chảy thay cho Ludiflash.

Bảng 5 – Các kết quả và quan sát từ các Ví dụ 1 và 2

Thuộc tính chất lượng	Mẻ (giải thích)			
	6	1	7	2
	F-NÓNG CHẢY (hạt)	F-NÓNG CHẢY (DC)	Ludiflash (hạt)	Ludiflash (DC)
Vỡ vụn/Kẹt	không	không	không	không
Tính chảy	tốt	kém	vừa phải	kém
Độ cứng, n=10				
Trung bình (N)	44,0	60,3	46,0	67,4
RSD (%)	6,8	21,6	21,3	27,2
Khối lượng viên nén, n=10				
Trung bình (mg)	603,4	617,9	606,4	613,4
RSD (%)	1,95	4,35	2,57	3,54
Độ bờ (%)	0,5	0,8	0,6	0,9
Phân rã (s), n=6	28	28	29	28

Các giá trị RSD thường được ưu tiên cho các phép đo độ cứng là ít hơn 20%. Các giá trị RSD thường được ưu tiên cho các phép đo khối lượng viên nén là ít hơn 4,0%. Các giá trị độ bền thường được ưu tiên là ít hơn 1,0%. Thời gian phân rã thường được ưu tiên là ít hơn 30 giây.

Ví dụ 3: Đánh giá chế phẩm tạo hạt

Mục đích của nghiên cứu này là xây dựng hiểu biết về, cũng như cải thiện việc tạo hạt và chế phẩm viên nén. Quy trình tạo hạt được nhân lên từ mẻ 100 g lên 500 g. Kích thước viên nén mẻ vẫn là 500 g.

Bảng 6 mô tả chi tiết chế phẩm của các mẻ tạo hạt có trong nghiên cứu. Hạt chứa lượng khác nhau của ticagrelor, 95% (Mẻ 8), 64% (Mẻ 10) và 48% (Mẻ 9) được đánh giá. Trong hai mẻ cuối trong số ba mẻ phần ticagrelor được trao đổi thành chất độn manitol, trong đó cấp kích thước nhỏ được chọn nhằm thu được hạt đồng nhất.

Bảng 6 – Chế phẩm của mẻ tạo hạt trong Ví dụ 3

Các thành phần	Mẻ 1		
	8	9	10
Ticagrelor	95,0	48,38	64,30
Manitol	---	48,38	32,20
Hydroxypropylxenluloza	4,50	3,00	3,00
Silic dioxit, keo khan	0,50	0,25	0,50
Nước, được tinh chế ^a	30,0	30,0	30,0

a Được loại trong quy trình.

Tất cả các giá trị là phần trăm khối lượng.

Các mẻ tạo hạt được đánh giá trong việc nén viên nén tiếp theo. Bảng 7 mô tả chi tiết chế phẩm của mẻ viên nén có trong nghiên cứu. Thử nghiệm nén viên nén được chia thành hai thử nghiệm nhỏ hơn. Thử nghiệm thứ nhất là hai mẻ viên nén (Mẻ 9A và 10A) chứa hạt của 48% (từ Mẻ 9) hoặc 64% (từ Mẻ 10) ticagrelor, tương ứng. Tăng quy mô của 95% hạt

ticagrelor thể hiện khả năng sản xuất kém ở bước xử lý tạo hạt, và do đó các hạt này không được nén vào viên nén, xem kết luận phần để biết thêm chi tiết.

Thứ hai, hạt chứa 48% ticagrelor (Mẻ 9) được sử dụng cho năm mẻ viên nén khác (các Mẻ 9B đến 9F) trong đó tá được trong chế phẩm viên nén thay đổi, xem Bảng 7. Trong một mẻ silic dioxit keo khan không được bao gồm (Mẻ 9B), trong một mẻ lượng của natri stearyl fumarat giảm từ 1% (khối lượng/khối lượng) đến 0,5% (Mẻ 9C), và trong ba mẻ chất lượng và số lượng của chất phân rã được kiểm tra. Trong Mẻ 9D lượng của chất phân rã tăng từ 5% (khối lượng/khối lượng) đến 8%, trong Mẻ 9E một nửa lượng của crospovidon được trao đổi thành croscarmellose natri, và trong Mẻ 9F crospovidon, mà trong tất cả các mẻ cho đến nay là có chất lượng kích thước siêu mịn, được trao đổi thành chất lượng thô hơn phần nào của crospovidon. Trong đánh giá chất lượng hai crospovidon, chúng được gọi là crospovidon SF (là siêu mịn) và crospovidon F (là mịn), tương ứng.

Bảng 7 – Chế phẩm của mẻ viên nén

Các thành phần	Mẻ viên nén (mẻ tạo hạt chứa trong chế phẩm viên nén)						
	9A	10A	9B	9C	9D	9E	9F
Hạt ticagrelor	31,0	23,3	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0
F-NÓNG CHÁY, loại C	62,8	70,5	63,0	63,3	59,8	62,8	62,8
Crospovidon SF	5,00	5,00	5,00	5,00	8,00	2,50	---
Crospovidon F	---	---	---	---	---	---	5,00
Croscarmellose natri	---	---	---	---	---	2,50	---
Natri stearyl fumarat	1,00	1,00	1,00	0,50	1,00	1,00	1,00
Silic dioxit, keo khan	0,20	0,20	---	0,20	0,20	0,20	0,20

Tất cả các giá trị là phần trăm khối lượng.

Tăng quy mô của chế phẩm hạt ticagrelor 95% (Mẻ 8) từ 100 g đến 500 g ảnh hưởng đến khả năng sản xuất trong bước xử lý tạo hạt. Nhiều vật liệu dính vào thành bình cũng như vào cánh quạt gây ma sát lớn giữa cánh quạt và đáy bình. Quy trình phải dừng vài lần

để cạo bỏ vật liệu. Đánh giá là chế phẩm sẽ không bao giờ tốt ở quy mô sản xuất và do đó các hạt này không bao giờ được nén thành viên nén.

Việc làm giảm lượng của ticagrelor trong chế phẩm hạt và thay vào đó thêm manitol làm chất độn được thấy là cải thiện khả năng sản xuất, với vật liệu ít kết dính vào thành bình và cánh quạt. Vẫn cần dừng quy trình một vài lần và cạo bỏ một số vật liệu, nhưng chế phẩm được đánh giá là có thể xử lý được. Hạt chứa 64% (Mẻ 10) và 48% ticagrelor (Mẻ 9) với manitol là chất độn được đánh giá và sự kết dính của vật liệu rộng hơn khi sử dụng 64% ticagrelor. Với các mẻ tạo hạt bao gồm 48% ticagrelor, chỉ một số vật liệu dính vào bình và cánh quạt.

Bảng 8 tóm tắt các kết quả và các quan sát từ việc nén viên nén của các hạt khác nhau. Đối với quan sát bằng mắt trong quá trình nén, chỉ hai mẻ với các vấn đề về khả năng sản xuất là Mẻ 9C, trong đó lượng của chất bôi trơn giảm từ 1,0% đến 0,5% (khối lượng/khối lượng) mà thể hiện tính chảy vừa phải và có xu hướng vỡ vụn và kẹt, và Mẻ 9B, trong đó không có chất trượt chứa trong chế phẩm và tính chảy kém được quan sát thấy trong quá trình nén viên nén. Tất cả các mẻ khác thể hiện khả năng sản xuất tuyệt vời. Do đó kết luận rằng lượng đúng của chất bôi trơn tương ứng 1,0% (khối lượng/khối lượng) khi không quan sát thấy có xu hướng kẹt hoặc vỡ vụn và tính chảy tốt và lượng của silic dioxit nên là 0,2 % (khối lượng/khối lượng) để tạo ra hỗn hợp bột có tính chảy tốt.

So sánh viên nén chứa hạt bằng 64% và 48% (khối lượng/khối lượng) ticagrelor, thể hiện rằng lượng ticagrelor càng cao trong hạt tạo ra thời gian phân rã ngắn hơn chút, xem viên nén Mẻ 9A và viên nén Mẻ 10A. Với việc nạp thuốc càng cao trong hạt, lượng hạt càng nhỏ chứa trong chế phẩm viên nén (mà luôn mang lượng cả bộ ticagrelor) và do đó lượng tá được phân rã nhanh qua đường miệng càng lớn. Ngay cả khi thời gian phân rã ngắn là quan trọng đối với sản phẩm, quyết định là Mẻ 9 bao gồm 48% ticagrelor và manitol là chất độn nên được sử dụng cho nghiên cứu đánh giá chế phẩm khác về các vấn đề về khả năng sản xuất thể hiện ở bước xử lý tạo hạt dễ dàng hơn.

So sánh Mẻ 10A (5% crospovidon SF), với Mẻ 9D (8% crospovidon SF), Mẻ 9E (2,5% crospovidon SF và 2,5% croscarmellose natri), và 9F (5% crospovidon F) thể hiện tăng chất phân rã từ 5% đến 8% không rút ngắn thời gian phân rã, ngược lại nó tăng từ 28 lên 43 giây. Việc trao đổi một nửa chất phân rã với croscarmellose natri không ảnh hưởng

đến thời gian phân rã (cả hai mẻ là 28 giây). Tuy nhiên, việc trao đổi crospovidon SF với crospovidon F rút ngắn thời gian phân rã từ 28 xuống 22 giây và tạo ra sự lựa chọn crospovidon F để dùng trong chế phẩm viên nén.

Bảng 8 - Các quan sát và các quan sát từ Ví dụ 3

Thuộc tính chất lượng	9A	10A	9B	9C	9D	9E	9F
	48% hạt	64% hạt	Không có chất trượt	0,5% chất bôi trơn	8% C-SF	2,5%+2,5%	5% C-F
Tính chảy	tốt	tốt	kém	vừa phải	tốt	tốt	tốt
Vỡ vụn/Kẹt	không	không	không	Có	không	không	không
Độ cứng, n=10							
Trung bình (N)	52,6	54,3	61,8	64,8	60,3	59,1	61,6
RSD (%)	3,68	3,29	12,2	4,80	9,90	8,41	5,11
Khối lượng viên nén, n=10							
Trung bình (mg)	603,2	605,7	595,9	598,9	600,3	603,4	602,9
RSD (%)	0,51	0,49	1,26	0,52	0,99	0,82	0,52
Độ nở (%)	0,5	0,5	0,6	0,5	0,4	0,5	0,5
Tan rã (s), n=6	31	28	38	29	43	28	22

Các giá trị RSD thường được ưu tiên cho các phép đo độ cứng là ít hơn 20%. Các giá trị RSD thường được ưu tiên cho các phép đo khối lượng viên nén là ít hơn 4,0%. Các giá trị độ nở thường được ưu tiên là ít hơn 1,0%. Thời gian phân rã thường được ưu tiên là ít hơn 30 giây.

Tóm lại, khả năng sản xuất của hạt ticagrelor được cải thiện bằng cách làm giảm hàm lượng ticagrelor từ 95% đến 48%. Việc trao đổi crospovidon với cái gì đó chất lượng thô hơn tạo ra giới hạn tốt hơn để đáp ứng CQA của việc phân rã. Với hàm lượng chất bôi trơn

bằng 1,0% và hàm lượng chất trượt bằng 0,2% tính chảy trong quá trình nén viên nén được đảm bảo và nhờ đó làm giảm nguy cơ không đáp ứng CQA về độ đồng nhất của đơn vị phân liều. Dựa trên các kết quả này, chế phẩm viên nén của Mẻ 9F được lựa chọn để đánh giá thêm, xem Bảng 9.

Bảng 9 - Chế phẩm nguyên mẫu của viên nén ticagrelor phân rã được trong miệng, 90 mg

Các thành phần	Số lượng mỗi mẻ (%)	Số lượng mỗi viên nén (mg)	Chức năng
Ticagrelor ^a	15,0	90,0	Chất thuốc
F-MELT, loại C ^{b,c}	62,8	377	Chất độn
Manitol ^a	15,0	90,0	Chất độn
Crospovidon ^b	5,00	30,0	Chất phân rã
Natri stearyl fumarat ^b	1,00	6,00	Chất bôi trơn
Hydroxypropylxenluloza ^a	0,93	5,58	Chất liên kết
Silic dioxit, keo khan ^{a,b,d}	0,28	1,68	Chất trượt / chất chống kết khối
Nước ^e	qs	qs	Chất lỏng tạo hạt

^a Chứa trong hạt. Hạt bao gồm ticagrelor (48,4 %), manitol (48,4%), hydroxypropylxenluloza (3,00%) silic dioxit (0,25%).

^b Trộn khô với hạt ticagrelor (31,25%) để tạo thành chế phẩm viên nén thành phẩm.

^c F-NÓNG CHẢY loại C là hỗn hợp được tạo thành bằng cách phun khô đồng thời manitol (65%), xenluloza vi tinh thể (18%), crospovidon (8%), xylitol (5%), và canxi phosphat hai bazơ khan (4%)

^d tổng lượng của silic dioxit, cả nội hạt (0,08%) và ngoài hạt (0,20%).

^e Được loại trong quy trình sản xuất

qs số lượng đủ

Ví dụ 4 – Đánh giá Chất phân rã

Do phân rã là một trong các đặc điểm cơ bản đối với viên nén phân rã được trong miệng, Ví dụ 4 được thiết lập nhằm đánh giá số lượng và chất lượng của chất phân rã được sử dụng.

Chế phẩm dẫn từ các nghiên cứu trên bao gồm 5% chất phân rã crospovidon, có cấp kích thước hạt mịn, ở đây gọi là crospovidon F[1]. Nó được so với crospovidon từ nhà cung cấp khác, ở đây gọi là crospovidon F[2] (Bảng 10). Cả hai có khoảng phân bố kích thước hạt giống nhau. Lượng bao gồm là 0%, 2% và 5% (khối lượng/khối lượng) crospovidon và lượng được bù với F-NÓNG CHẢY loại C trong chế phẩm. Tất cả các mẻ chứa mẻ giống nhau của hạt ticagrelor, với chế phẩm như sau: 48,4% ticagrelor, 48,4% manitol, 3,00% hydroxypropylxenluloza, và 0,25% silic dioxit, tất cả được thể hiện là phần trăm khối lượng.

Bảng 10 - Chất phân rã trong mẻ viên nén

Mê	Chất phân rã (crospovidon)	Lượng (% khối lượng)
11	--	0,0
12	Crospovidon F[1]	5,0
13	Crospovidon F[2]	5,0
14	Crospovidon F[1]	2,0
15	Crospovidon F[2]	2,0

Bảng 11 tóm tắt kết quả của thử nghiệm đánh giá chất phân rã trong Ví dụ 4.

Bảng 11 - Các quan sát và các kết quả

Thuộc tính chất lượng	Mê (số lượng và chất lượng của crospovidon)
-----------------------	---

	11	12	13	14	15
	0%	5% F[1]	5% F[2]	2% F[1]	2% F[2]
Tính chảy	tốt	tốt	tốt	tốt	tốt
Vỡ vụn/Kẹt	không	không	không	không	không
Độ cứng, n=10					
Trung bình (N)	63,3	61,0	65,8	62,3	58,9
RSD (%)	7,06	6,73	10,1	4,59	5,04
Khối lượng viên nén, n=10					
Trung bình (mg)	604,6	607,9	602,8	598,0	595,3
RSD (%)	0,74	0,68	1,10	0,48	0,50
Độ nở (%)	0,3	0,5	0,7	0,5	0,5
Tan rã (s), n=6	29	26	25	21	21
Hòa tan					
ở 45 phút (%)	92,9	94,5	NT	94,3	NT
ở 60 phút (%)	93,9	95,4	NT	95,2	NT

NT không được thử

Các giá trị RSD thường được ưu tiên cho các phép đo độ cứng là ít hơn 20%. Các giá trị RSD thường được ưu tiên cho các phép đo khối lượng viên nén là ít hơn 4,0%. Các giá trị độ nở thường được ưu tiên là ít hơn 1,0%. Thời gian phân rã thường được ưu tiên là ít hơn 30 giây. Các ngưỡng hòa tan thường được ưu tiên là ít nhất 75% ở 45 phút và ít nhất 80% ở 60 phút.

Như có thể thấy tất cả năm mẻ thể hiện khả năng sản xuất tốt với tính chảy tốt và không vỡ vụn hoặc kẹt vào lỗ viên nén. Tính chảy tốt được phản ánh ở tính biến thiên thấp ở

độ cứng và khối lượng của viên nén (giá trị RSD) và tất cả ba thuộc tính chất lượng là các chỉ thị tốt nhờ đó nguy cơ không đáp ứng CQA về tính đồng đều của đơn vị phân liều trong quy trình quy mô sản xuất là thấp. Sự phân rã rõ ràng bị ảnh hưởng bởi lượng của crospovidon. Như có thể thấy 2% của Crospovidon F[1] hoặc Crospovidon F[2] cho thời gian phân rã ngắn nhất. So sánh việc hòa tan các viên nén chứa 0, 2 và 5% crospovidon F[1] thể hiện lượng của crospovidon không xuất hiện có tác động chính đến sự hòa tan. Từ quan điểm của phát hiện này quyết định rằng Crospovidon F[1] nên tiếp tục được chứa trong chế phẩm và lượng được ưu tiên của crospovidon là gần 2% hơn 5%.

Ví dụ 5 - Đánh giá Chế phẩm viên nén

Mục tiêu của nghiên cứu này là khảo sát chế phẩm viên nén của phối chế. Thiết kế thử nghiệm giai thừa phân đoạn 4+3 được thực hiện với ba yếu tố; lượng của natri stearyl fumarat, silic dioxit keo khan và crospovidon.

Chế phẩm của mẻ viên nén trong nghiên cứu này được nêu chi tiết trong Bảng 12. Crospovidon biến đổi trong khoảng từ 1,0 đến 4,0% (khối lượng/khối lượng), natri stearyl fumarat trong khoảng từ 1,0 đến 3,0% (khối lượng/khối lượng) và silic dioxit thành phẩm trong khoảng từ 0,2 đến 0,6% (khối lượng/khối lượng). Một mẻ tạo hạt bằng 600 g được sản xuất để hỗ trợ tất cả các chế phẩm viên nén trong nghiên cứu. Chế phẩm của hạt là như sau: 48,4% ticagrelor, 48,4% manitol, 3,00% hydroxypropylxenluloza, và 0,25 % silic dioxit, tất cả được thể hiện là phần trăm khối lượng.

Bảng 12 – Chế phẩm của mẻ viên nén trong Ví dụ 5 (% khối lượng/khối lượng)

Các thành phần	Mẻ						
	16	17	18	19	20	21	22
Hạt ticagrelor	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0	31,0
F-MELT, loại C	63,8	64,8	66,4	61,4	64,1	64,1	64,1
Crospovidon	4,00	1,00	1,00	4,00	2,50	2,50	2,50
Natri stearyl fumarat	1,00	3,00	1,00	3,00	2,00	2,00	2,00
Silic dioxit, colloidal anhyd.	0,20	0,20	0,60	0,60	0,40	0,40	0,40

Các thành phần	Mẻ						
	16	17	18	19	20	21	22
Tổng	100	100	100	100	100	100	100

Tất cả các giá trị là phần trăm khối lượng.

Các quan sát và các kết quả từ nghiên cứu được nêu chi tiết trong Bảng 13. Các quan sát bằng mắt trong quá trình nén viên nén như tính chảy và vỡ vụn/kẹt được thông báo. Viên nén được phân tích về biến thiên khối lượng và độ cứng, độ bờ, sự phân rã, và sự hòa tan. Các kết quả được nghiên cứu và được so sánh riêng biệt cũng như được đánh giá sử dụng dụng cụ thiết kế thử nghiệm Modde® (v 9.0 Umetrics AB, Thụy Điển).

Như có thể thấy trong Bảng 13 tất cả bảy mẻ thể hiện khả năng sản xuất tốt với tính chảy tốt và không có vỡ vụn hoặc kẹt vào lỗ viên nén. Tính chảy tốt được thể hiện ở tính biến thiên thấp về độ cứng và khối lượng viên nén (giá trị RSD). Tất cả các mẻ đáp ứng giá trị ngưỡng được ưu tiên về độ bờ.

Các kết quả chỉ ra rằng càng ít cả crospovidon và natri stearyl fumarat được cho thì thời gian phân rã càng ngắn. Lượng của silic dioxit không ảnh hưởng đáng kể đến thời gian phân rã nhưng cả natri stearyl fumarat và silic dioxit đều tăng tính chảy. Lượng tăng của cả natri stearyl fumarat và crospovidon tạo ra tốc độ hòa tan nhanh hơn chút, mặc dù tất cả tuân theo ngưỡng hòa tan được ưu tiên của Q=70 ở 45 phút và Q=75 ở 60 phút.

Bảng 13 - Các quan sát và các kết quả

Thuộc tính chất lượng	Mẻ						
	16	17	18	19	20	21	22
Tính chảy	tốt	tốt	tốt	tốt	tốt	tốt	tốt
Vỡ vụn/Kẹt	không	không	không	không	không	không	không
Độ cứng, n=10							
Trung bình (N)	45,8	55,4	54,1	47,2	49,6	52,3	55,0
RSD (%)	9,21	4,97	4,49	4,98	4,49	4,81	5,57

Thuộc tính chất lượng	Mẻ						
	16	17	18	19	20	21	22
Khối lượng viên nén, n=10							
Trung bình (mg)	593	604	599	602	592	605	607
RSD (%)	1,24	0,58	0,86	0,99	0,53	0,62	0,57
Độ vỡ (%)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3	0,5
Tan rã (s), n=6	28	28	23	30	24	25	23
Hòa tan							
ở 45 phút (%)	92,5	91,3	89,9	92,9	91,0	NT	NT
ở 60 phút (%)	93,2	92,0	90,8	93,8	91,8	NT	NT

NT không được thử

Các giá trị RSD thường được ưu tiên cho các phép đo độ cứng là ít hơn 20%. Các giá trị RSD thường được ưu tiên cho các phép đo khối lượng viên nén là ít hơn 4,0%. Các giá trị độ vỡ thường được ưu tiên là ít hơn 1,0%. Thời gian phân rã thường được ưu tiên là ít hơn 30 giây. Các ngưỡng hòa tan thường được ưu tiên là ít nhất 75% ở 45 phút và ít nhất 80% ở 60 phút.

Các phát hiện này dẫn đến chế phẩm viên nén cho các thử nghiệm khác trong đó lượng của crospovidon được giảm từ 5,0 % xuống 2,0 % là nó thể hiện tạo ra thời gian phân rã ngắn nhất, và cả natri stearyl fumarat và silic dioxit (ngoài hạt) cải thiện tính chảy lượng được tăng nhẹ, đối với natri stearyl fumarat từ 1,00% đến 1,50% và đối với silic dioxit từ 0,20% đến 0,40%.

Ví dụ 6 – Đánh giá chế phẩm tạo hạt và phương pháp làm khô

Để khảo sát thêm chế phẩm của hạt thiết kế thử nghiệm giai thừa phân đoạn với 4+3 thử nghiệm được thực hiện. Các yếu tố biến đổi là lượng của ticagrelor, hydroxypropylxenluloza, và silic dioxit keo khan.

Trong các nghiên cứu được nêu chi tiết trong các Ví dụ 2 đến 5, hạt đã được làm khô bằng khay. Mẫu lặp của hai thử nghiệm được thực hiện trong đó hạt được làm khô trong máy làm khô tầng sôi để phát hiện xem nó có bất kỳ tác động nào lên chất lượng của viên nén không. Sử dụng máy làm khô tầng sôi là thường trong việc sản xuất quy mô thương mại.

Chế phẩm của thử nghiệm tạo hạt trong nghiên cứu được nêu chi tiết trong Bảng 14 dưới đây. Hàm lượng của ticagrelor thay đổi từ 38 đến 58 %, hydroxypropylxenluloza từ 2 đến 6%, và finally silic dioxit từ 0,25 đến 0,75%. Do viên nén luôn mang 90 mg ticagrelor, chế phẩm của viên nén bao gồm từ 25,9 đến 39,5% hạt ticagrelor, xem Bảng 15 dưới đây. Lượng thay đổi của hạt được bù bằng F-NÓNG CHẢY loại C trong chế phẩm viên nén. Đối với các tá dược viên nén khác tất cả các mẻ viên nén chứa 2,0% crospovidon, 1,5% natri stearyl fumarat và 0,4 % silic dioxit. Tất cả được thể hiện là phần trăm khối lượng.

Bảng 14 – Chế phẩm của mẻ hạt

Các thành phần	Mẻ (Số thử nghiệm)						
	23	24	25	26	27	28	29
	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7
Ticagrelor	38,0	58,0	38,0	58,0	48,0	48,0	48,0
Manitol	59,25	39,75	55,75	35,25	47,50	47,50	47,50
Hydroxypropylxenluloza	2,00	2,00	6,00	6,00	4,00	4,00	4,00
Silic dioxit, colloidal anhyd.	0,75	0,25	0,25	0,75	0,50	0,50	0,50
Tổng	100	100	100	100	100	100	100

Tất cả các giá trị là phần trăm khối lượng.

Bảng 15 - Chế phẩm của mẻ viên nén

Các thành phần	Mẻ (Số thử nghiệm) ^a
----------------	---------------------------------

	30	32	34	35	36	31	33
	N1	N3	N5	N6	N7	N2	N4
Hạt ticagrelor	39,47		31,25			25,86	
F-MELT, loại C	56,63		64,85			70,24	
Crospovidon	2,00		2,00			2,00	
Natri stearyl fumarat	1,50		1,50			1,50	
Silic dioxit, keo khan	0,40		0,40			0,40	
Tổng	100		100			100	

a Thử nghiệm số. N1 và N3 gồm hạt chứa 38% ticagrelor, hạt số N5-N7 chứa 48% ticagrelor và hạt số N2 và N4 chứa 58% ticagrelor.

Tất cả các giá trị là phần trăm khối lượng.

Các quan sát trong quy trình sản xuất như khả năng có thể xử lý trong quá trình tạo hạt, và tính chảy cũng như vỡ vụn/kết trong quá trình nén viên nén được thông báo. Viên nén được phân tích về độ cứng, khối lượng, độ bờ, sự phân rã và sự hòa tan. Các kết quả được nghiên cứu và so sánh riêng lẻ cũng như được đánh giá sử dụng công cụ thiết kế thử nghiệm Modde® (v 9.0 Umetrics AB, Thụy Điển). Bảng 16 tóm tắt kết quả của các quan sát và các kết quả từ Ví dụ 6.

Trong quá trình tạo hạt, việc tăng lượng của ticagrelor chứa trong hạt dẫn đến tăng khó khăn xử lý. Các hạt ticagrelor dính, cố kết và kích thước nhỏ có xu hướng dính vào thành của máy tạo hạt và cần phải dừng quy trình và cạo bỏ vật liệu khỏi thành đôi lần trong quá trình xử lý. Mặt khác, các kết quả từ phân tích viên nén thể hiện rằng lượng của ticagrelor trong hạt càng lớn thời gian phân rã của viên nén càng ngắn, mà xảy ra là bao gồm lượng ticagrelor lớn hơn trong hạt dẫn đến cần lượng hạt nhỏ hơn chứa trong chế phẩm viên nén và do đó nhiều F-NÓNG CHẤY mà tạo thuận lợi cho phân rã. Các phát hiện này

xác nhận các kết quả từ Ví dụ 3, trong đó hạt gồm 95%, 64% và 48% (khối lượng/khối lượng) ticagrelor được so sánh.

Thời gian phân rã cũng giảm bằng cách thêm lượng hydroxypropylxenluloza lớn hơn trong hạt. Điều này có thể được giải thích bằng lượng hydroxypropylxenluloza lớn hơn làm hạt cứng hơn và khó ép hơn trong quá trình nén viên nén. Việc ép hạt có thể tạo ra các hạt nhỏ mà có thể liên kết với F-NÓNG CHẢY và do đó làm tăng thời gian phân rã. Còn thể hiện rằng lượng hydroxypropylxenluloza lớn hơn làm tăng nhẹ tốc độ phân rã của ticagrelor.

Như có thể thấy trong Bảng 16 tất cả các mẻ thể hiện khả năng sản xuất tốt với tính chảy tốt và không vỡ vụn hoặc kẹt vào lỗ viên nén. Tính chảy tốt được thể hiện ở tính biến thiên thấp về độ cứng và khối lượng viên nén (giá trị RSD), tất cả chỉ ra rằng nguy cơ không đáp ứng CQA về tính đồng nhất của đơn vị phân liều trong quy trình quy mô sản xuất là thấp. Cũng lưu ý rằng tất cả viên nén đáp ứng giá trị ngưỡng được ưu tiên đối với độ bờ.

Lượng của silic dioxit trong hạt không xuất hiện để tác động lên chất lượng viên nén, nhưng vì lượng lớn hơn tạo thuận lợi cho quy trình tạo hạt bằng cách giảm bản chất dính và/hoặc kết dính của các hạt ticagrelor nên quyết định là lượng silic dioxit lớn hơn có trong hạt.

Sau khi nghiên cứu các thay đổi sau đây được thực hiện cho chế phẩm tạo hạt. Lượng của hydroxypropylxenluloza tăng từ 3,0 đến 4,0% vì nó thể hiện lượng càng cao càng rút ngắn thời gian phân rã. Lượng của silic dioxit trong hạt tăng từ 0,25% đến 0,75% nhằm làm giảm bản chất dính và/hoặc kết dính của hạt ticagrelor. Lượng của ticagrelor không thay đổi do lượng cao hơn thể hiện có tác động tiêu cực đến khả năng xử lý trong khi đó lượng thấp hơn thể hiện có tác động tiêu cực đến thời gian phân rã.

Bảng 16 - Các quan sát và Các kết quả

Thuộc tính chất lượng	Mẻ (Thử nghiệm số (lượng ticagrelor trong hạt))						
	30	31	32	33	34	35	36

	N1 (38%)	N2 (58%)	N3 (38%)	N4 (58%)	N5 (48%)	N6 (48%)	N7 (48%)
Tính chảy	tốt	tốt	tốt	tốt	tốt	tốt	tốt
Vỡ vụn/Kẹt	không	không	không	không	không	không	không
Độ cứng, n=10							
Trung bình (N)	56,7	59,6	47,4	50,6	48,8	50,8	54,7
RSD (%)	8,64	4,36	5,70	5,73	6,97	5,91	5,30
Khối lượng viên nén, n=10							
Trung bình (mg)	604,5	610,6	605,5	601,5	599,3	593,5	603,9
RSD (%)	0,61	0,24	0,54	0,53	0,55	0,62	0,63
Độ vỡ (%)	0,3	0,5	0,3	0,5	0,5	0,5	0,3
Tan rã (s), n=6	31	22	26	23	24	26	23
Hòa tan							
ở 45 phút (%)	92,3	88,7	95,2	93,1	NT	93,7	NT
ở 60 phút (%)	93,5	90,1	95,8	94,3	NT	94,5	NT

NT không được thử

Các giá trị RSD thường được ưu tiên cho các phép đo độ cứng là ít hơn 20%. Các giá trị RSD thường được ưu tiên cho các phép đo khối lượng viên nén là ít hơn 4,0%. Các giá trị độ vỡ thường được ưu tiên là ít hơn 1,0%. Thời gian phân rã thường được ưu tiên là ít hơn 30 giây. Các ngưỡng hòa tan thường được ưu tiên là ít nhất 75% ở 45 phút và ít nhất 80% ở 60 phút.

Các Bảng 17 và 18 dưới đây thể hiện phân tích hạt và viên nén chứa hạt mà hoặc là được làm khô bằng khay hoặc được làm khô bằng tầng sôi. Hạt trong N1 và N1b chứa 38%

ticagrelor, trong khi đó hạt trong N4 và N4b chứa 58% ticagrelor. N1 và N4 được làm khô bằng khay và N1b và N4b được làm khô bằng tầng sôi. Như có thể thấy trong Bảng 17, N4 và N4b có sự phân bố kích thước hạt lớn hơn so với N1 và N1b nhưng trong cả hai trường hợp thực hiện làm khô bằng tầng sôi tạo ra hạt nhỏ hơn so với làm khô bằng khay mà cũng tạo ra Chỉ số Carr cao hơn cho cả hạt được làm khô bằng tầng sôi. Mặt khác hai phương pháp làm khô không tạo ra sự khác biệt lớn về chất lượng của viên nén, xem Bảng 18. Do đó thấy rằng việc làm khô bằng tầng sôi thích hợp tiềm năng để sản xuất thương mại mà không ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng viên nén.

Bảng 17 – So sánh hạt được làm khô bằng khay và bằng tầng sôi

Mẻ hạt	23	23A	26	26A
Thử nghiệm số	N1	N1b ^a	N4	N4b ^a
Chỉ số Carr (%)	29,1	32,0	31,3	33,3
Phân bố kích thước hạt				
d(0,1)	8,05	6,64	7,70	7,18
d(0,5)	73,0	57,3	194	132
d(0,9)	874	709	1168	1020

^a Thử nghiệm số N1b và N4b chứa hạt được làm khô bằng tầng sôi (Thử nghiệm số N1 và N4 chứa hạt được làm khô bằng khay)

Bảng 18 – So sánh viên nén chứa hạt được làm khô bằng khay hoặc hạt được làm khô bằng tầng sôi

Mẻ viên nén	30	30A	33	33A
Thử nghiệm số	N1	N1b ^a	N4	N4b ^a
Tính chảy	tốt	tốt	tốt	tốt
Vỡ vụn/Kẹt	không	không	không	không
Độ cứng, n=10				

Mẻ viên nén	30	30A	33	33A
Thử nghiệm số	N1	N1b ^a	N4	N4b ^a
Trung bình (N)	56,7	55,8	50,6	56,8
RSD (%)	8,64	9,89	5,73	5,85
Khối lượng viên nén, n=10				
Trung bình (mg)	604,5	614,5	601,5	610,9
RSD (%)	0,61	1,28	0,53	0,70
Độ vỡ (%)	0,30	0,45	0,45	0,30
Tan rã (s), n=6	31	30	23	26
Hòa tan ở 45 phút (%)	92,6	91,8	93,1	91,3

^a N1b và N4b chứa hạt được làm khô bằng tăng sôi (N1 và N4 chứa hạt được làm khô bằng khay)

Ví dụ 7 – Chế phẩm viên nén

Chế phẩm được thể hiện trong Bảng 19A được điều chế và nhằm minh họa sáng chế.

Bảng 19A –Chế phẩm viên nén Ticagrelor 90 mg

Thành phần	Số lượng mỗi mẻ (%)	Số lượng mỗi viên nén (mg)
Ticagrelor ^a	15,0	90,0
F-NÓNG CHẤY loại C ^{b,c}	64,8	389
Manitol ^a	14,8	88,6
Crospovidon ^b	2,00	12,0
Natri stearyl fumarat ^b	1,50	9,00

Thành phần	Số lượng mỗi mẻ (%)	Số lượng mỗi viên nén (mg)
Hydroxypropylxenluloza ^a	1,25	7,50
Silic dioxit, keo khan ^{a,b,d}	0,63	3,81
<i>Khối lượng lõi viên nén</i>	<i>100</i>	<i>600</i>

^a Chứa trong hạt. Hạt bao gồm ticagrelor (48,0 %), manitol (47,25%), hydroxypropylxenluloza (4,00%) silic dioxit (0,75%).

^b Được trộn khô với hạt ticagrelor (31,25%) để tạo thành chế phẩm viên nén thành phẩm.

^c F-NÓNG CHẢY loại C là hỗn hợp được tạo thành bằng cách phun khô đồng thời manitol (65%), xenluloza vi tinh thể (18%), crospovidon (8%), xylitol (5%), và canxi phosphat hai bazơ khan (4%)

^d tổng lượng của silic dioxit, cả nội hạt (0,23%) và ngoài hạt (0,40%).

^e Được loại trong quy trình sản xuất

qs số lượng đủ

Chế phẩm được thể hiện trong Bảng 19B cũng có thể được điều chế.

Bảng 19B – chế phẩm viên nén Ticagrelor 60 mg

Thành phần	Số lượng mỗi mẻ (%)	Số lượng mỗi viên nén (mg)
Ticagrelor ^a	15,0	60,0
F-NÓNG CHẢY loại C ^{b,c}	64,8	259
Manitol ^a	14,8	59,1
Crospovidon ^b	2,00	8,00
Natri stearyl fumarat ^b	1,50	6,00
Hydroxypropylxenluloza ^a	1,25	5,00

Thành phần	Số lượng mỗi mẻ (%)	Số lượng mỗi viên nén (mg)
Silic dioxit, keo khan ^{a,b,d}	0,63	2,54
<i>Khối lượng viên nén lõi</i>	<i>100</i>	<i>400</i>

^a Chứa trong hạt. Hạt bao gồm ticagrelor (48,0 %), manitol (47,25%), hydroxypropylxenuloza (4,00%) silic dioxit (0,75%).

^b Được trộn khô với hạt ticagrelor (31,25%) để tạo thành chế phẩm viên nén thành phẩm.

^c F-NÓNG CHẤY loại C là hỗn hợp được tạo thành bằng cách phun khô đồng thời manitol (65%), xenuloza vi tinh thể (18%), crospovidon (8%), xylitol (5%), và canxi phosphat hai bazơ khan (4%)

^d tổng lượng của silic dioxit, cả nội hạt (0,23%) và ngoài hạt (0,40%).

^e Được loại trong quy trình sản xuất

qs số lượng đủ

Ví dụ 8 – Sản xuất viên nén

600 mg viên nén chứa 90 mg ticagrelor, theo Ví dụ 7, được sản xuất theo phương pháp sau đây. Silic dioxit, keo khan, ticagrelor, hydroxypropylxenuloza và manitol được trộn khô trong máy trộn cắt cao phân rã trong khoảng 5 phút để tạo ra tổng khối lượng bằng 9 kg thành phần khô. Sau đó, việc tạo hạt ướt được thực hiện bằng cách thêm chất lỏng tạo hạt (nước, 18,4% (khối lượng/khối lượng)) vào thành phần khô. Hỗn hợp hạt ướt được nghiền trong máy nghiền sàng cánh quạt quay và sau đó được làm khô trong máy làm khô tầng sôi với nhiệt độ làm khô khí cấp vào bằng 50°C. Sau đó nghiền trong máy nghiền sàng cánh quạt quay. Hỗn hợp cuối được thực hiện trong máy trộn khuếch tán. Ticagrelor-chứa hạt, silic dioxit, keo khan, F-NÓNG CHẤY loại C, crospovidon và natri stearyl fumarat sau đó được trộn với nhau trong khoảng 20 phút. Hỗn hợp cuối được nén thành viên nén sử dụng lực hỗ trợ ép viên nén.

Lực ép viên nén nằm trong khoảng từ 7,9 kN đến 13,1 kN được thấy là đủ để tạo ra viên nén có độ cứng thích hợp (xấp xỉ 65N). Các viên nén này có các giá trị thời gian phân rã, tỷ lệ hòa tan, độ cứng, và độ vỡ chấp nhận được.

Quy trình này cũng được tăng quy mô lên bằng cách sử dụng kích thước mẻ của hỗn hợp cuối trong khoảng 256 kg. Các viên nén này còn có các giá trị thời gian phân rã, tỷ lệ hòa tan, độ cứng, và độ vỡ chấp nhận được.

Ví dụ 9 – Đánh giá Kích thước hạt của thuốc và thông số sản xuất lên đặc tính của viên nén

Tác động của (i) kích thước hạt của chất thuốc, (ii) lượng chất lỏng tạo hạt và (iii) thời gian thêm nước lên việc sản xuất viên nén được đánh giá. Chế phẩm viên nén là theo Ví dụ 7, và phương pháp sản xuất là cùng với Ví dụ 8 trừ khi có quy định khác. Các viên nén được tạo ra trong nghiên cứu này là tròn và mép vát phẳng, kích thước 14 mm. 8 ngoài 10 mẻ được thử cũng được đập nổi.

Hai mẻ chất thuốc được chọn với giá trị D thấp và cao (v, 0,9). Thời gian thêm nước thay đổi bằng cách sử dụng 2 hoặc 4 ống phun. Mô hình thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 20. Các đáp ứng chính là giá trị chấp nhận (AV) của thử nghiệm đối với biến thể nội dung, sự phân rã và hòa tan.

Bảng 20 – Mô hình thử nghiệm đối với bước tạo hạt

Mê	Kích thước hạt của chất thuốc, D (v, 0,9), μm	Lượng nước, kg	Thêm nước	
			Thời gian được tính, phút	Số lượng vò
37	22	10	4,3	4
38	11	12	10,3	2
39	22	10	4,3	4
40	22	10	8,6	2
41	11	10	8,6	2

Mẻ	Kích thước hạt của chất thuốc, D (v, 0,9), μm	Lượng nước, kg	Thêm nước	
			Thời gian được tính, phút	Số lượng vò
42	11	12	5,2	4
43	22	12	5,2	4
44	11	10	4,3	4
45	11	12	10,3	2
46	22	12	10,3	2

Tất cả các mẻ được tạo mẫu ở ba hoặc bốn lực ép khác nhau trước khi bắt đầu ép mẻ viên nén. Ngoài ra, sự phân rã được phân tích đối với mỗi lực ép. Độ cứng của viên nén được thử là lực phá vỡ khi ép theo đường kính.

Viên nén mẫu được lấy cho UoDU từ mẫu hỗn hợp và giá trị AV được tính.

Ngoài ra, viên nén được lấy mẫu và phân tích theo phương pháp được đề xuất bởi Garcia (Garcia, Thomas et.al. Recommendations for the assessment blend and content uniformity: modifications to withdrawn FDA draft stratified sampling guidance, *J. Pharm. Innov.*, 2014, (DOI) 10.1007/s12247-014-9207-0), xem dưới đây. Các mẫu từ 40 vị trí được lấy ra, 20 vị trí được chọn để phân tích ($n=3$). Các mẫu được thử đối với 4 trong số 10 mẻ.

Để đáp ứng tiêu chuẩn chấp nhận đối với tính đồng đều của hỗn hợp, theo Garcia, RSD của tất cả các kết quả riêng lẻ nên là $\leq 3,0\%$ ($n=1$ on 10 vị trí) hoặc $\leq 5,0\%$ ($n=3$ trên 10 vị trí với điều kiện là lý do không phải của lỗi phân tích hoặc lấy mẫu). Tiêu chuẩn này được sử dụng để lấy hiểu biết để đánh giá tính đồng nhất.

Tạo mẫu và phân tích đối với diện mạo được thực hiện ở 4 đến 5 dịp. Đối với việc tạo mẫu và phân tích sự phân rã và độ bền được thực hiện ở xấp xỉ 5 dịp.

Phân tích sự hòa tan được thực hiện từ mẫu hỗn hợp.

Hỗn hợp cuối

Mục tiêu chung của hỗn hợp cuối là tạo ra hỗn hợp đồng nhất có thể được ép thành viên nén thích hợp chứa liều ticagrelor cần thiết. Bốn mẻ được phân tích, bao gồm các thử nghiệm với lượng nước thấp/cao, chất thuốc với kích thước hạt nhỏ/to và thời gian thêm nước ngắn/dài. Các kết quả về tính đồng đều hỗn hợp bột, được thể hiện trong Bảng 21, xác nhận rằng hỗn hợp bột đồng nhất thỏa đáng sau hỗn hợp cuối.

Bảng 21 – Thử nghiệm hỗn hợp cuối

Mẻ	Thử nghiệm, % danh nghĩa	Tối thiểu, % danh nghĩa	Tối đa, % danh nghĩa	SD, % đích
39	96,9	93,3	101,0	2,4
53	98,1	95,6	100,2	1,4
44	98,3	95,2	102,2	2,4
46	99,1	95,4	103,5	2,5

Nén viên nén

Mục đích của thao tác đơn vị này là để nén bột trộn lẫn thành viên nén mà tạo ra một cách đồng nhất CQA đích. Các kết quả về đặc tính viên nén bao gồm thử nghiệm và UoDU, khối lượng, độ cứng, độ dày, độ bờ, sự phân rã và hòa tan.

Thử nghiệm và tính đồng nhất của các đơn vị liều dùng

Nhằm đánh giá UoDU kỹ hơn đánh giá trên cơ sở phương pháp được đề xuất bởi Garcia được sử dụng:

- Tất cả các kết quả thử nghiệm riêng lẻ cần nằm trong khoảng từ 75,0% đến 125,0% độ mạnh đích.
- Qua ASTM E2709/E2810 sử dụng tiêu chuẩn chấp nhận bằng 90% tin cậy và 95% độ phủ đối với tổng số đơn vị liều dùng được thử.

Tất cả các mẻ mà được đánh giá bằng phương pháp này đều thành công trong việc đáp ứng tiêu chuẩn, xem Bảng 22.

Bảng 22 – Thử nghiệm riêng lẻ và thử nghiệm chấp nhận của ASTM E2709/E2810

Mẻ	các vị trí mẫu được thử	Trung bình, % danh nghĩa	Khoảng chấp nhận đối với trung bình ^a	Viên nén riêng lẻ tối thiểu, % danh nghĩa	Viên nén riêng lẻ tối đa, % danh nghĩa	Qua hoặc không qua thử nghiệm chấp nhận
39	20	97,2	94,1-105,9	93,0	104,6	Qua
53	20	97,4	96,2-103,8	90,5	106,8	Qua
44	20	98,8	90,8–109,2	95,4	103,7	Qua
46	40	97,8	96,2–103,8	87,5	107,1	Qua

^a Khoảng được tính toán đối với trung bình mẻ mà có thể vượt qua thử nghiệm chấp nhận, dựa trên số lượng viên nén được thử và phân bố hàm lượng của chúng.

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 23. Các kết quả thể hiện rằng tất cả các mẻ ngoại trừ một mẻ là ở trong khoảng thử nghiệm từ 95% đến 105%.

Bảng 23 – Thử nghiệm

Mẻ	Mẫu	Trung bình, % danh nghĩa	Tối thiểu, % danh nghĩa	Tối đa, % danh nghĩa	RSD, %
37	Phức	97,2	94,6	101,7	2,2
38	Phức	98,6	92,8	109,0	4,7
39	Phức	94,5	88,4	97,2	3
40	Phức	98,1	90,2	102,8	3,4
41	Phức	97,4	92,4	100,5	2,1
42	Phức	100,6	94,5	107,1	4,4
43	Phức	97,4	93,2	101,8	2,9

Mẻ	Mẫu	Trung bình, % đanh nghĩa	Tối thiểu, % đanh nghĩa	Tối đa, % đanh nghĩa	RSD, %
44	Phức	99,4	97,1	102,9	2
45	Phức	95,4	91,1	98,8	2,8
46	Phức	97,5	91,1	98,8	3,3

Khối lượng viên nén

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 24 dưới đây. Các mẻ trong khoảng từ 571 mg đến 615 mg và có giá trị trung bình nằm trong khoảng từ 597 đến 602 mg. Biến đổi thấp về khối lượng viên nén thể hiện dòng chảy bột tốt mà góp phần vào khả năng phân phối sau đó lượng đúng của ticagrelor trong thành phẩm.

Bảng 24 - Khối lượng viên nén

Mẻ	Trung bình, mg	Tối thiểu, mg	Tối đa, mg	RSD, %
37	597	571	614	1,0
38	599	587	608	0,8
39	598	584	607	0,9
40	597	583	604	0,7
41	598	586	610	0,9
42	601	587	615	0,9
43	599	580	613	0,9
44	602	586	613	0,8
45	600	584	610	1,0

Mẻ	Trung bình, mg	Tối thiểu, mg	Tối đa, mg	RSD, %
46	600	588	611	0,9

Độ cứng, độ dày, độ bở, và sự phân rã của viên nén

Độ cứng và sự phân rã của viên nén so với lực nén được nghiên cứu bằng cách thu biên dạng nén đối với mỗi mẻ, xem Bảng 25.

Bảng 25 - Thời gian phân rã theo giây (n=6) là hàm lực nén

Mẻ	8 kN	11 kN	14 kN
37	20	23	26
38	24	22	26
39	21	23	28
40	21	26	29
41	18	19	23
42	18	18	18
43	19	21	21
44	23	24	29
45	18	20	22
46	16	18	24

Lực nén cần để đạt được độ cứng bằng 65N là trong khoảng từ 7,9 kN đến 13,1 kN giữa các mẻ. Thấy rằng vật liệu kích thước càng mịn, được đo là $D(v, 0,1)$ trong hạt chất thuốc thì thu được lực nén càng thấp cùng độ cứng của viên nén, ở đây là 65 N.

Thời gian phân rã của viên nén đối với tất cả các mẻ trong quá trình chạy nén viên nén liên tục là dưới đích CQA bằng 30 giây. Sự phụ thuộc phân rã của lực nén được

thể hiện trong Bảng 25 ở trên. Có sự uốn cong nhẹ với tối thiểu xấp xỉ ở lực ép được dùng cho mỗi mẻ.

Trong quá trình sản xuất mẻ liên tục độ cứng và độ bở trung bình của viên nén được theo dõi. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 26.

Bảng 26 - Độ cứng, độ bở và độ dày của viên nén

Mẻ	Trung bình (N)	Tối thiểu (N)	Tối đa (N)	RSD (%)	Độ bở (% , n=11)	Độ dày, mm	RSD, %
37	67	51	73	7,5	0,1	3,80	0,6
38	66	57	74	6,6	0,1	3,70	0,3
39	61	46	72	8,2	<0,1	3,85	0,4
40	64	51	71	7,5	<0,1	3,80	0,3
41	64	56	70	6,7	<0,1	3,78	0,5
42	63	55	75	8,3	<0,1	3,76	0,4
43	61	50	67	7,4	<0,1	3,83	0,6
44	64	57	70	5,2	0,1	3,84	0,4
45	63	49	70	8,3	<0,1	3,75	0,3
46	68	58	84	8,6	0,1	3,75	0,3

Viên nén độ bở là 0,1% hoặc ít hơn mà là thấp so với yêu cầu trong dược điển (<1,0%). Thời gian phân rã dưới đích CQA đối với tất cả các mẻ.

Các kết quả chỉ thể hiện biến thiên nhỏ giữa và trong các mẻ. Độ cao là từ 3,7 đến 3,8 mm nói chung. Độ dày lớn hơn chút ở các viên nén này so với viên nén thử trước đó là do thời gian tạo hạt ngắn và lượng chất lỏng tạo hạt nhỏ, mà tạo ra hạt ít dày hơn và kích thước hạt nhỏ hơn. Lực nén ít hơn cần để đạt được độ cứng đích bằng 65 N dùng cho các nghiên cứu này, do đó viên nén hơi dày hơn.

Kết luận là, viên thiên tháp về độ cao của viên nén là dấu hiệu của độ bền sản phẩm liên quan đến thay đổi được đánh giá về thiết lập quy mô, thông số quy trình và kích thước hạt của chất thuốc.

Diện mạo viên nén

Diện mạo của viên nén được đánh giá bằng mắt. Hỏng mép liên quan đến việc điều chỉnh cơ chế cạo bỏ được phát hiện trong vài trường hợp, sau khi sự hỏng điều chỉnh biến mất. Các vết khó nhìn của màu hồng nhạt đã thấy trong một trường hợp và nhiều khả năng liên quan đến màu của chất thuốc. Nhìn chung không thấy vỡ vụn, kẹt, phủ hoặc phân tán đối với bất kỳ trong số các mẻ.

Độ hòa tan của viên nén

Lượng của ticagrelor hòa tan sau 45 và 60 phút được tóm tắt trong Bảng 27.

Bảng 27 - Hòa tan ở 45 và 60 phút, % yêu cầu nhãn, (n=6)

Mẻ	Trung bình	Tối thiểu	Tối đa	Trung bình	Tối thiểu	Tối đa
	45 phút			60 phút		
37	83	81	87	85	83	89
38	82	80	84	85	82	87
39	84	82	88	86	84	90
40	81	79	83	83	81	85
41	85	80	88	87	82	90
42	84	81	88	86	83	91
43	85	80	87	87	84	89
44	89	87	92	91	89	94
45	84	81	88	87	84	92
46	83	82	86	85	84	89

Lượng của ticagrelor hòa tan đáp ứng đích trong tất cả các mẻ. Lưu ý rằng nhân tố tạo hạt mà được đánh giá tác động đến tốc độ phân rã một chút. Tăng hòa tan xuất hiện từ thời gian tạo hạt ngắn, lượng chất lỏng tạo hạt thấp và chất thuốc kích thước hạt nhỏ.

Kết luận của việc nén viên nén

Các kết quả thể hiện rằng bước nén viên nén là thích hợp để nén bột trộn lẫn thành viên nén mà tạo ra Thuộc tính chất lượng tới hạn (CQA) đích. Ngoài ra, sử dụng dụng cụ đột với việc đập trong nghiên cứu này thể hiện không có tác động lên chất lượng của viên nén.

Ví dụ 10 – Đánh giá cơ chế hòa tan viên nén

Các phép đo phản xạ chùm tia tập trung được thực hiện trên một loạt các hạt ticagrelor và hạt hạt F-nóng chảy loại C, mỗi loại có khoảng kích thước hạt.

Cơ chế Hòa tan của Viên nén

Trong thiết bị FBRM, đường kính mẫu dò xấp xỉ 6 mm và có cửa sổ ngọc bích ở cuối mẫu dò. Thời gian tích hợp được đặt đến 5 giây. Dụng cụ được đặt ở "chế độ thô" và tốc độ quét tiêu điểm trên 2 m/giây. Mẫu đo được đặt 2 cm trên cánh và hơi nghiêng về phía dòng. Bộ dữ liệu ban đầu chứa đầy đủ phân bố kích thước hạt 1-1000 μm ở 5 giây độ phân giải thời gian. Từ đó đường cong động lực bộ dữ liệu được tính toán thể hiện các đoạn kích thước khác nhau và đoạn 40-100 μm là đoạn được chọn để so sánh. Đoạn này được chọn vì lượng của các lần đếm cao hơn đối với đoạn này. Ngoài ra, tính biến thiên trong khoảng biên dạng động lực là thấp đối với các đoạn với lượng đếm lớn hơn.

Thực hiện đo với mẫu dò UV mà được đặt trong bể có lỗ 2 mm. Môi trường hòa tan là 900 mL nước với 0,2% tween 80. 75 rpm tốc độ cánh. Ngoài ra mẫu dò FBRM được đặt trong bể để đo đồng thời các hạt trong bể.

Các kết quả được thể hiện trên các Hình 4 và 5.

Các kết quả FBRM trong Hình 4 thể hiện các đoạn kích thước hạt khác nhau từ hạt API trong bể hòa tan. Đối với tất cả các kích thước lượng đếm ban đầu tăng ở bể và sau đó giảm xuống chỉ vài phần trăm sau 60 phút. Việc tăng lần đếm ban đầu phụ thuộc vào việc hạt được thêm vào bể vào thời điểm không và động lực hòa tan của hạt chậm hơn thời gian nó dùng cho hạt được phân bố trong bể. Thời gian mà tại đó đỉnh đếm thể hiện có khả năng

khác nhau phụ thuộc vào cách và thời gian hạt được thêm vào bể và do đó không liên quan khi trên trục thời gian xuất hiện đỉnh. Tuy nhiên, động lực của đường dốc giảm thể hiện ở chỗ tốc độ hòa tan hạt và do đó có thể thấy việc hòa tan hạt nhanh hơn trong 30 phút đầu và sau đó động lực chậm hơn.

Các kết quả FBRM trên Hình 5 thể hiện các đoạn kích thước hạt từ F-nóng chảy trong bể hòa tan. Đối với tất cả các kích thước thấy ban đầu tăng lượng hạt trong phút đầu, sau đó giảm ít trong vài phút trước khi số lần đếm ở giá trị không đổi nào đó. Lần đếm ban đầu tăng phụ thuộc vào việc hạt được thêm vào bể ở thời gian không. Tuy nhiên, giá trị ổn định nahats của hạt sau đó cho thấy hòa tan các hạt F-nóng chảy xảy ra khá nhanh, trong phút đầu và đồng thời với việc hạt phân bố trong bể và do đó không thấy giảm thêm lần đếm hạt. Điều này dường như giống với vật liệu F-nóng chảy mà đến phạm vi rộng chứa manitol phun khô và do đó được thiết kế để hòa tan nhanh.

Tóm lại, hòa tan viên nén được thấy là chiếm ưu thế bởi đặc tính hạt API, trong khi đó F-nóng chảy tạo ra sự phân rã nhanh cơ bản của viên nén phân rã được trong miệng. Do đó quan trọng là ngăn ngừa kết tụ của hạt API trong quá trình phân rã và hòa tan.

Sự ảnh hưởng của lưu trữ

Hạt mẫu chứa ticagrelor được lưu trữ ở 40°C ở độ ẩm tương đối 75% (RH) trong 1 tháng để nghiên cứu cơ chế hòa tan sử dụng phương pháp FBRM được mô tả ở trên. Hạt mới, tức là không lưu trữ ("mẫu") được điều chế để so sánh. Các kết quả được thể hiện trên các Hình 6 và 7. Các hạt Ticagrelor được nhận từ ba nhà cung cấp: nhà cung cấp 1 ("AZ"); nhà cung cấp 2 ("DSM"); nhà cung cấp 3 ("Omnicem").

Đối với cả mẻ hạt mẫu và mẻ hạt lưu trữ chứa ticagrelor được cung cấp bởi "AZ", cả hai biên dạng thể hiện tăng về hạt sau khi giảm lần đếm. Tuy nhiên, đối với vật liệu mà đã được lưu trữ ở 40°C và 75% RH trong một tháng, quan sát thấy hòa tan hạt chậm hơn. Ngoài ra, có nhiều hạt còn lại trong bể sau 60 phút từ vật liệu lưu trữ. Mẫu tổng thể tương tự được quan sát đối với vật liệu được cung cấp bởi các nhà cung cấp khác. Sự hòa tan hạt chậm hơn từ vật liệu mà được lưu trữ tương ứng với tốc độ giải phóng ticagrelor. So sánh dữ liệu thể hiện trong các Hình 6 và 7 thể hiện rằng ticagrelor có sự giảm chậm từ hạt mà được lưu trữ trong một tháng so với hạt không lưu trữ.

Tóm lại, thấy rằng cơ thể của hạt mẫu chứa ticagrelor sau khi lưu trữ khớp với của viên nén lâu ngày. Từ đây, kết luận rằng hạt thuộc tạo ra thay đổi hòa tan ở viên nén lâu ngày.

Ví dụ 11 – Ảnh hưởng của lưu trữ lên Độ xốp hạt thuốc

Thể tích lỗ và phân bố kích thước lỗ được xác định sử dụng máy đo độ xốp xâm nhập thủy ngân (Micromeritics AutoPore III 9410). Thực hiện xác định trong khoảng đường kính lỗ $115\text{ }\mu\text{m} \geq \Phi \geq 0,0030\text{ }\mu\text{m}$ (30Å). Sự căng bề mặt và góc tiếp xúc của thủy ngân được đặt đến 485 mN/m và 130° , tương ứng. Hiệu chỉnh trống được dùng để bù cho ép các phần của hệ thấm kế ở áp suất cao. Các vật liệu thử được dùng là: hạt ticagrelor ("3606"), hỗn hợp viên nén cuối ("3606 FB"); hạt F-nóng chảy loại C ("F-melt"); hạt Ticagrelor từ nhà cung cấp 1 ("AZ"); hạt Ticagrelor từ nhà cung cấp 2 ("DSM"); hạt Ticagrelor từ nhà cung cấp 3 ("Omnichem").

Để đảm bảo rằng máy đo độ rỗng thể hiện sự xâm nhập đúng thử nghiệm với vật liệu đối chiếu alumin silic dioxid được thực hiện trước phân tích. Một trong số các thấm kế được dùng để phân tích hạt được sử dụng cho thử nghiệm đối chiếu. Kết quả đưa ra thể tích lỗ tích lũy bằng $0,55\text{ cm}^3/\text{g}$ và đường kính lỗ trung bình (dựa trên thể tích) bằng 73 Å. Các giá trị là $0,56 \pm 0,02\text{ cm}^3/\text{g}$ và $75 \pm 5\text{ Å}$, tương ứng. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 28.

Bảng 28 – Hg dữ liệu độ xốp đối với vật liệu thử trước và sau khi lưu trữ (1 tháng ở 40°C / 75% RH)

	Mẫu	Thể tích lỗ, cm^3/g		Đường kính lỗ trung bình (thể tích), μm		Đường kính lỗ trung bình (diện tích), $\mu\text{m}/\text{Å}$		Vùng xốp, m^2/g	
		>8	<8	>8	<8	>8	<8	>8	<8
Trước lưu trữ	3606	0,53	0,22	41	0,6	28	42	<0,1	10
	3606 FB	0,67	0,28	29	1,8	20	43	0,1	10
	AZ	0,62	0,23	24	0,9	21	45	0,1	14
	DSM	0,59	0,28	19	1,2	15	44	0,1	13

	Omnichem	0,53	0,28	35	0,5	26	41	<0,1	12
	F- nóng chảy	0,76	0,23	25	2,9	19	41	0,1	3
Sau lưu trữ (1 tháng)	3606	0,55	0,20	40	0,6	24	39	<0,1	8
	3606 FB	0,69	0,26	35	1,7	28	40	<0,1	8
	AZ	0,69	0,23	27	1,1	21	41	0,1	14
	DSM	0,64	0,29	20	1,5	16	41	0,1	12
	Omnichem	0,61	0,18	36	0,5	26	38	<0,1	9
	F-nóng chảy	0,80	0,21	28	1,6	23	44	0,1	5

Dữ liệu độ xốp Hg cho hạt liên kết với dữ liệu trong Ví dụ 10 cho thấy giảm độ xốp và/hoặc tăng kết tụ gây ra giảm tốc độ phân rã đối với viên nén lâu ngày. Kích thước hạt thuốc và đặc tính bề mặt của hạt thể hiện tương tác với thông số quy trình tạo hạt ướt tạo ra sự phân bố kích thước kết tụ đặc hiệu, mà đến lượt nó tác động đến sự hòa tan của viên nén.

Ví dụ 12 – Tác động của kích thước hạt lên sự hòa tan sau khi lưu trữ

Bốn mẻ viên nén được đánh giá để nghiên cứu tác động của kích thước hạt lên tốc độ hòa tan của viên nén trước và sau khi lưu trữ.

Viên nén được tạo ra theo quy trình điều chế trong Ví dụ 7. Các thông số liên quan đến API (D (v, 0,9)) và sản xuất viên nén (chất lỏng tạo hạt và thời gian trộn) được thể hiện trong Bảng 29.

Bảng 29 – tác động của độ xốp lên sự hòa tan sau khi lưu trữ

Mẻ	38	40	43	44
-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

DOE cục bộ	D (v, 0,9) 11µm 12kg H ₂ O 10 phút	D (v, 0,9) 22µm 10kg H ₂ O 8,6 phút	D (v, 0,9) 22µm 12kg H ₂ O 5,2 phút	D (v, 0,9) 11µm 10kg H ₂ O 4,3 phút
Dữ liệu hòa tan				
dữ liệu tháng 0, 45 phút	82,9	83,4	84,0	86,7
40°C, 75RH, 1 tháng mở, 45 phút	72,0	73,1	73,0	77,8
40°C, 75RH, 1 tháng đóng, 45 phút	76,0	77,0	77,9	81,0
Dữ liệu độ xốp				
Độ xốp (<8µm) dữ liệu tháng 0	0,411	0,588	0,516	0,572

Việc giảm tính hòa tan sau 1 tháng lưu trữ thường không nhiều hơn khoảng từ 10 đến 11%, mặc dù ở Mẻ 44 sự giảm là khoảng 7%.

Ví dụ 13 – Tác động của kích thước hạt Ticagelor và đặc tính bề mặt

Nghiên cứu này được tiến hành để đánh giá tác động có thể của biến thiên vật liệu thô giữa các nhà cung cấp, các đặc điểm vật lý chính như kích thước hạt/thói quen và đặc tính bề mặt lên chất lượng và thời gian phân rã viên nén.

Các mẻ chất thuốc được thử được thể hiện trong Bảng 30.

Bảng 30 – Các mẻ chất thuốc

Nhà cung cấp	Mẻ	Kích thước hạt (µm)
--------------	----	---------------------

		D (v, 0,1) / D (v, 0,5) / D (v, 0,9)
AZ Ops (EFA)	128	3/8/19
	AAUA	3/7/18
	AAAU	3/7/18
	AAAS	3/8/23
Omnichem (AOC)	605770005	2/5/13
	605770021A	2/6/14
DSM	LHCYAA4005	3/5/9
	LHCYAA5002	3/6/10

Đặc điểm bề mặt TOF-SIMS được thực hiện trên các mẻ thuốc khác nhau. Phổ TOF-SIMS được thu ở chế độ ion dương và âm trong chế độ phân giải khối cao đối với tất cả bột. TOF.SIMS (ION-TOF GmbH, Đức) được sử dụng cho các thử nghiệm. Cụm ion Bi_3^+ 30 keV là ion sơ cấp. Súng phun điện tử được sử dụng để bù điện tích của bề mặt mẫu.

Các mẫu được phân tích như được nhận bằng cách rắc bột từ bàn xẻng nhỏ lên bằng hai mặt trên tấm nhôm 1 cm². Các tấm được rung cho bột bám trên băng. Bột đưa được thổi đi bằng CO₂ sạch. Các mẫu này là: mẻ 12801, mẻ AAAU, mẻ Omnicem 300000-01, và mẻ DSM LHCYAA4005. Ngoài việc được phân tích như nhận được, mẻ DSM LHCYAA4005 được nghiền cryo bằng tay trong cối được nạp nitơ lỏng để lộ ra bên trong của hạt. Bột đã nghiền cryo mà tạo thành ddược gắn với bột đã nhận.

Phổ phân giải khối cao của mẫu như đã nhận thu được từ vùng 500 µm x 500 µm với 128 x 128 điểm ảnh. Phổ phân giải khối cao của bột đã nghiền cryo thu được từ vùng 200 µm x 200 µm với 64 x 64 điểm ảnh. Kích thước chùm sơ cấp danh nghĩa ở chế độ độ phân giải khối cao là xấp xỉ 5-6 µm.

Ngoài ra, các ảnh có độ phân giải không gian cao thu được từ mẻ DSM LHCYAA4005 bột trước và sau khi nghiền cryo. Các ảnh có độ phân giải không gian cao là

200 μm x 200 μm (ở 1024 x 1024 điểm ảnh) đối với mẫu như được nhận và 100 μm x 100 μm (at 512 x 512 điểm ảnh) đối với mẫu đã nghiền cryo. Do đó, tất cả các ảnh khớp với đường kính chùm sơ cấp danh nghĩa 0,2 μm của chế độ độ phân giải không gian cao.

Thực hiện phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng phần mềm được cung cấp bởi nhà cung cấp thiết bị (Surface Lab 6.3, Measurement Explorer, ION-TOF GmbH, Đức).

Phân bố kích thước hạt: khoảng 3 ml bột khô được đo ở 0,1 bar sử dụng Malvern Mastersizer 2000.

Bột Ticagrelor khác biệt ở chỗ kém tính chảy, ví dụ như được chỉ ra bởi tỷ lệ Hausner lớn (mật độ bột/mật độ khối $\sim 1,8\text{-}2,0$). Phân bố kích thước hạt (PSD) thường đối với ba nhà sản xuất chất thuốc được cho trong Bảng 30.

Phần kích thước lớn hơn D (v, 0,9) được phát hiện đối với nhà cung cấp AZ Ops tương ứng với thể hạt mở rộng hơn mà, đến lượt nó, tạo ra tính chảy thấp nhất (tỷ lệ Hausner cao nhất).

Đối với chế phẩm phân rã nhanh của ticagrelor, tính biến thiên của chất thuốc có thể là quan trọng để kiểm soát ở chế phẩm.

Ngoài sự biến thiên chất thuốc PSD, tin rằng đặc tính bề mặt ticagrelor của các mẻ khác nhau còn có thể góp phần vào đặc tính viên nén, đặc biệt là tốc độ hòa tan. Phân tích TOF-SIMS của các mẻ khác nhau của thuốc thể hiện chế phẩm bề mặt hơi khác nhau đối với một mẻ từ DSM so với các vật liệu AZ Ops và Omnicem.

Tóm lại, quan trọng là kiểm soát các đặc điểm vật lý của thuốc nhằm thu được quy trình sản xuất quy mô lớn mạnh. Các biến thiên về thể hạt và đặc tính bề mặt của hạt tiềm năng được đánh giá là đặc biệt có khả năng tác động đến đặc tính của thành phẩm.

Ví dụ 14 – Đánh giá tính ổn định của viên nén

Tác động của việc lưu trữ lên viên nén của Ví dụ 7 được nghiên cứu sau khi lưu trữ mở nắp dưới các điều kiện khác nhau, cũng như lưu trữ trong vỉ đóng gói nhôm/nhôm với phôi dạng lá mỏng bằng nhôm và phôi nắp nhôm (vỉ thuốc Al/Al). Viên nén được sản xuất sử dụng quy trình trực tuyến với quy trình trong Ví dụ 8 ở trên.

Nghiên cứu tính ổn định ứng suất khảo sát

Hiệu năng của viên nén ticagrelor phân rã trong miệng dưới các điều kiện mở ứng suất được chứng minh trong quá trình phát triển. Nghiên cứu phơi viên nén ticagrelor phân rã trong miệng trong đĩa mở ra các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm khác nhau. Bằng cách lưu trữ viên nén trong đĩa mở chúng chịu ứng suất độ ẩm thêm so với gặp phải khi được đóng gói trong vỉ thuốc Al/Al.

Phương pháp tính ổn định

Điều kiện lưu trữ và phương pháp lấy mẫu

Các mẻ ổn định ban đầu và mẻ hỗ trợ được lưu trữ theo hướng dẫn ICH Q1A. Chi tiết của thời điểm lấy mẫu cho mỗi điều kiện được thể hiện trong Bảng 31.

Bảng 31 Nguyên tắc lấy mẫu và lưu trữ đối với nghiên cứu tính ổn định ban đầu

Điều kiện/ hộp lưu trữ (°C / %RH)	Thời gian (tháng)				
	0,5	3	6	9	12
5 – Đối chứng	-	(+)	(+)	(+)	(+)
25/60 – vỉ thuốc	-	+	+	+	+
25/60 – khối	-	+	+	+	+
40/75 – vỉ thuốc	-	+	+	-	-
40/75 – khối	-	+	+	-	-
50/AH – vỉ thuốc	-	+	-	-	-
Tính ổn định quang ^a	+	-	-	-	-

RH Độ ẩm tương đối.

AH Độ ẩm môi trường.

+ Mẫu được thử theo chế độ thích hợp.

- Không tạo mẫu.

Vỉ thuốc Vỉ thuốc Al/Al.

Khối Túi Al

5°C Mẫu đối chứng được dùng làm mẫu đối chiếu khi thực hiện thử nghiệm mô tả.

() Thử nghiệm tùy ý nếu thay đổi được thấy ở các điều kiện khác.

^a 1,2 triệu luxơ-giờ của ánh sáng nhìn thấy và 200 oát-giờ/m² ánh sáng UV; điều kiện ứng suất. Được thử trên viên nén được lưu trữ trong đĩa mở được đậy bằng lá nhôm.

Nhiệt độ được kiểm soát đến $\pm 2^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm được kiểm soát đến $\pm 5\%$ RH. Mê ổn định khảo sát được lưu trữ trong đĩa mở lên đến 1 tháng trong điều kiện khí hậu sau $25^{\circ}\text{C}/60\%$ RH, $30^{\circ}\text{C}/65\%$ RH, $40^{\circ}\text{C}/75\%$ RH và $50^{\circ}\text{C}/\text{amb}$.

Tính ổn định quang

Tính ổn định quang được thực hiện trên một mẻ từ nghiên cứu tính ổn định ban đầu theo ICHQ1B.

Thử nghiệm tính ổn định và các giới hạn chấp nhận

Tính ổn định của viên nén ticagrelor phân rã trong miệng 90 mg được đánh giá bằng cách theo dõi các đặc điểm hóa học và vật lý thích hợp trong suốt nghiên cứu tính ổn định. Thử nghiệm được thực hiện gồm có: thử nghiệm bản HPLC, sản phẩm thoái biến bằng HPLC, sự phân rã, hòa tan (0,2% Tween 80), giới hạn vi khuẩn và độ cứng của viên nén. Thử nghiệm giới hạn vi khuẩn được áp dụng ở 6 tháng giới hạn vi khuẩn $40^{\circ}\text{C}/75\%$ RH và ở thời điểm 12, 24 và 36 tháng đối với $25^{\circ}\text{C}/60\%$ RH trong nghiên cứu tính ổn định ban đầu ICH của vỉ thuốc Al/Al.

Kết quả

Dữ liệu của nghiên cứu tính ổn định ban đầu ICH và dữ liệu tính ổn định hỗ trợ thu được đối với viên nén của Ví dụ 7 trong vỉ đóng gói Nhôm/Nhôm (Al/Al) được thể hiện trong các Bảng từ 32 đến 39.

Dữ liệu của tính ổn định quang ICH nòng cốt thu được đối với viên nén của Ví dụ 7 được lưu trữ trong đĩa mở phơi trực tiếp ra ánh sáng được thể hiện trong Bảng 40.

Tính ổn định của viên nén của Ví dụ 7 được thử ở các điều kiện có ứng suất, $50^{\circ}\text{C}/\text{độ ẩm môi trường (amb)}$ lên đến 3 tháng trong vỉ thuốc Al/Al. Các kết quả của nghiên cứu này được thể hiện trong các Bảng từ 41 đến 44.

Tính ổn định của viên nén của Ví dụ 7 được thử ở các điều kiện có ứng suất, lưu trữ mở (nghiên cứu khảo sát) trong 1 tháng ở các điều kiện khí hậu khác nhau. Các kết quả có thể thấy trong các Bảng từ 45 đến 48. Tính ổn định của viên nén của Ví dụ 7 được lưu trữ trong túi nhôm 4 lớp (túi Al, đóng gói khối) được thử dưới các điều kiện thử khác nhau trong 6 tháng. Các kết quả có thể thấy trong các Bảng từ 49 đến 54.

Bảng 32 - Dữ liệu tính ổn định đối với 25°C/60%RH của viên nén, Mè 51, được lưu trữ trong vỉ thuốc Al/Al

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian đẩy tính ổn định (tháng)			
		3	6	9	12
Mô tả	Viên nén trắng, tròn, lõm	NCH	NCH	NCH	NCH
Thử nghiệm (% yêu cầu nhãn)	100	100	100	100	98
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):					
Không đặc hiệu	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Tổng	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Tan rã (giây)	15-28	21-27	21-31	19-33	19-29
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)					
Trung bình (45 phút)	85	85	92	86	85

Thử nghiệm		Thời gian đẩy tính ổn định (tháng)				
		3	6	9	12	
	Khởi đầu					
Khoảng (45 phút)	83-88	84-87	91-93	84-87	84-86	
Trung bình (60 phút)	88	90	95	89	88	
Khoảng (60 phút)	86-91	89-91	93-96	88-91	87-90	
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,88	0,87	0,87	0,87	0,90	
Độ cứng (N) Trung bình	62	65	57	65	56	
Khoảng	48-79	53-82	48-64	50-88	45-76	
Chất lượng vi khuẩn ^a	Thỏa mãn	NT	NT	NT	Thỏa mãn	

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí ($<10^3$ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp ($<10^2$ cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Bảng 33 – Dữ liệu ổn định đối với 40°C/75%RH của viên nén, Mẻ 51, được lưu trữ trong vỉ thuốc AI/AI

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)	
	Khởi đầu	3	6
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, hai mặt lõm	NCH	NCH
Thử nghiệm (% yêu cầu nhân)	100	98	99
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):			
Không đặc hiệu	<0,05	<0,05	<0,05
Tổng	<0,05	<0,05	<0,05
Tan rã (giây)	15-28	17-35	17-23
Hòa tan (% yêu cầu nhân)			
Trung bình (45 phút)	85	78	88

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)	
	Khởi đầu	3	6
Khoảng (45 phút)	83-88	77-79	85-92
Trung bình (60 phút)	88	83	92
Khoảng (60 phút)	86-91	82-83	89-95
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,88	0,86	0,89
Độ cứng (N) Trung bình	62	58	60
Khoảng	48-79	40-81	46-76
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	NT	Đáp ứng

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí ($<10^3$ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp ($<10^2$ cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Bảng 34 - Dữ liệu tính ổn định đối với 25°C/60%RH của viên nén, Mẻ 52, được lưu trữ trong vỉ thuốc Al/Al

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)			
	Khởi đầu	3	6	9	12
Mô tả	Viên nén màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm	NCH	NCH	NCH	NCH
Thử nghiệm (% yêu cầu nhãn)	99	101	101	101	98
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):					
Không đặc hiệu	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Tổng	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Tan rã (giây)	15-25	16-44	19-31	19-39	23-24

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)			
	Khởi đầu	3	6	9	12
Hòa tan (% yêu cầu nhân)					
Trung bình (45 phút)	83	79	86	80	77
Khoảng (45 phút)	79-85	77-81	85-89	79-80	76-79
Trung bình (60 phút)	87	84	91	84	82
Khoảng (60 phút)	83-89	82-85	89-93	84-85	80-83
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,82	0,80	0,80	0,82	0,83
Độ cứng (N) Trung bình	72	81	76	67	64
Khoảng	55-90	66-91	62-86	46-83	54-81

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)			
	Khởi đầu	3	6	9	12
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	NT	NT	NT	Đáp ứng

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí (<10³ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp (<10² cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Bảng 35 - Dữ liệu tính ổn định đối với 40°C/75%RH của viên nén, Mẻ 52, được lưu trữ trong vỉ thuốc Al/Al

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)	
	Khởi đầu	3	6
Mô tả	Viên nén màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm	NCH	NCH
Thử nghiệm (% yêu cầu nhãn)	99	101	102
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):			
Không đặc hiệu	<0,05	<0,05	<0,05
Tổng	<0,05	<0,05	<0,05
Tan rã (giây)	15-25	17-22	13-50
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)			
Trung bình (45 phút)	83	82	80

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)	
	Khởi đầu	3	6
Khoảng (45 phút)	79-85	81-83	78-82
Trung bình (60 phút)	87	88	84
Khoảng (60 phút)	83-89	87-89	83-85
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,82	0,76	0,79
Độ cứng (N) Trung bình	72	73	66
Khoảng	55-90	63-84	58-80
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	NT	Đáp ứng

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí ($<10^3$ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp ($<10^2$ cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Bảng 36 - Dữ liệu tính ổn định đối với 25°C/60%RH của viên nén, Mẻ 53, được lưu trữ trong vỉ thuốc Al/Al

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)			
	Khởi đầu	3	6	9	12
Mô tả	Viên nén màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm	NCH	NCH	NCH	NCH
Thử nghiệm (% yêu cầu nhãn)	98	100	98	100	99
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):					
Không đặc hiệu	0,06 ^b	0,05 ^b	0,06 ^b	0,06 ^b	0,06 ^b
Tổng	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06
Tan rã (giây)	15-31	25-40	14-32	23-31	22-25

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)			
	Khởi đầu	3	6	9	12
Hòa tan (% yêu cầu nhận)					
Trung bình (45 phút)	87	86	94	87	86
Khoảng (45 phút)	87-89	84-87	91-96	86-88	83-87
Trung bình (60 phút)	91	90	97	91	90
Khoảng (60 phút)	90-92	89-91	94-100	90-91	88-92
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,83	0,84	0,84	0,85	0,84
Độ cứng (N) Trung bình	75	73	69	64	64
Khoảng	60-92	60-84	60-83	50-77	45-81

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)			
	Khởi đầu	3	6	9	12
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	NT	NT	NT	Đáp ứng

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí (<10³ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp (<10² cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

^b Tạp chất RRT 1,84

NCH Không thay đổi

NT Không

được

thử

Bảng 37 - Dữ liệu tính ổn định đối với 40°C/75%RH của viên nén, Mè 53, được lưu trữ trong vỉ thuốc Al/Al

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)	
	Khởi đầu	3	6
Mô tả	Viên nén màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm	NCH	NCH
Thử nghiệm (% yêu cầu nhãn)	98	100	99
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):			
Không đặc hiệu	0,06 ^b	0,06 ^b	0,07 ^b
Tổng	0,06	0,06	0,07
Tan rã (giây)	15-31	17-25	15-37
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)			
Trung bình (45 phút)	87	91	87

Thử nghiệm		Khởi đầu	Thời gian (tháng)	
			3	6
Khoảng (45 phút)		87-89	88-94	85-90
Trung bình (60 phút)		91	94	92
Khoảng (60 phút)		90-92	92-96	89-94
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))		0,83	0,81	0,84
Độ cứng (N) Trung bình		75	69	66
Khoảng		60-92	55-89	52-78
Chất lượng vi khuẩn ^a		Đáp ứng	NT	Đáp ứng

^a Tổng lượng vi khuẩn ra khí ($<10^3$ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp ($<10^2$ cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

^b Tạp chất RRT 1,84

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Bảng 38 - Dữ liệu tính ổn định đối với 25°C/60% RH của viên nén, Mẻ 54, được lưu trữ trong vỉ thuốc Al/Al

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)	
	Khởi đầu	3	6
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, vát phẳng	NCH	NCH
Thử nghiệm (% yêu cầu nhân)	98	99	98
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):			
Không đặc hiệu	<0,05	<0,05	<0,05
Tổng	<0,05	<0,05	<0,05
Tan rã (giây)	26-52	35-45	29-41
Hòa tan (% yêu cầu nhân)			
Trung bình (45 phút)	93	86	86

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)	
	Khởi đầu	3	6
Khoảng (45 phút)	91-94	84-88	85-88
Trung bình (60 phút)	95	86	89
Khoảng (60 phút)	94-95	85-88	86-90
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,82	0,80	0,80
Độ cứng (N) Trung bình	55	NT	66
Khoảng	45-66	NT	58-71
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	NT	NT

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí ($<10^3$ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp ($<10^2$ cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

NT

Bảng 39 - Dữ liệu tính ổn định đối với 40°C/75%RH của viên nén, Mẻ 54, được lưu trữ trong vỉ thuốc Al/Al

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)	
		3	6
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, vát phẳng	NCH	NCH
Thử nghiệm (% yêu cầu nhãn)	98	98	98
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):			
Không đặc hiệu	<0,05	<0,05	<0,05
Tổng	<0,05	<0,05	<0,05
Tan rã (giây)	26-52	17-43	29-35
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)			
Trung bình (45 phút)	93	77	78

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)	
		3	6
Khoảng (45 phút)	91-94	75-79	77-80
Trung bình (60 phút)	95	80 ^b	80 ^b
Khoảng (60 phút)	94-95	76-85 ^b	79-82 ^b
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,82	0,79	0,80
Độ cứng (N) Trung bình	55	NT	63
Khoảng	45-66	NT	55-71
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	NT	Đáp ứng

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí (<10³ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp (<10² cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

^b Các yêu cầu giai đoạn 2 đã đáp ứng (12 đơn vị được thử),

NCH Không thay đổi

NT Không

được

thử

Tính ổn định quang

Bảng 40 - Dữ liệu tính ổn định đối với tính ổn định quang của viên nén, Mẻ 51

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)	
		0,5 (mẫu)	0,5 (đối chiếu)
Mô tả	Viên nén màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm	NCH	NT
Thử nghiệm (% yêu cầu nhãn)	100	98	NT
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):			
Không đặc hiệu	<0,05	0,15 ^b	<0,05
Tổng	<0,05	0,15	<0,05
Tan rã (giây)	15-28	16-34	NT
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)			
Trung bình (45 phút)	85	84	NT

Thử nghiệm		Thời gian (tháng)	
		0,5 (mẫu)	0,5 (đối chiếu)
	Khởi đầu		
Khoảng (45 phút)	83-88	82 – 86	NT
Trung bình (60 phút)	88	86	NT
Khoảng (60 phút)	86-91	84-88	NT
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,88	1,6	NT
Độ cứng (N) Trung bình	62	54	NT
Khoảng	48-79	46-78	NT
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	NT	NT

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí (<10³ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp (<10² cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

^b Tạp chất ở RRT 0,88

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Nghiên cứu tính ổn định chịu ứng suất

Bảng 41 - Dữ liệu tính ổn định đối với điều kiện có ứng suất, 50°C/amb đối với viên nén, Mẻ 51 được lưu trữ trong vỉ thuốc Al/Al

Thử nghiệm	Khởi đầu	3 tháng
Mô tả	Viên nén màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm	Viên nén màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm
Thử nghiệm (% yêu cầu nhãn)	100	99
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):		
Không đặc hiệu	<0,05	<0,05
Tổng	<0,05	<0,05
Tan rã (giây)	15-28	17-25
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)		
Trung bình (45 phút)	85	80 ^b
Khoảng (45 phút)	83-88	73 – 88 ^b

Thử nghiệm	Khởi đầu	3 tháng
Trung bình (60 phút)	88	85 ^b
Khoảng (60 phút)	86-91	78-93 ^b
Hàm lượng nước (%) (khối lượng/khối lượng))	0,88	0,87
Độ cứng (N) Trung bình	62	52
Khoảng	48-79	46-61
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	Đáp ứng

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí ($<10^3$ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp ($<10^2$ cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

^b Các yêu cầu cầu giai đoạn 2 đã đáp ứng (12 đơn vị được thử)

Bảng 42 - Dữ liệu tính ổn định đối với điều kiện có ứng suất, 50°C/amb đối với viên nén, Mè 52 được lưu trữ trong vỉ thuốc Al/Al

Thử nghiệm	Khởi đầu	3 tháng
Mô tả	Viên nén màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm	Viên nén màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm
Thử nghiệm (% yêu cầu nhân)	99	101
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):		
Không đặc hiệu	<0,05	<0,05
Tổng	<0,05	<0,05
Tan rã (giây)	15-25	13-30
Hòa tan (% yêu cầu nhân)		
Trung bình (45 phút)	83	74 ^b
Khoảng (45 phút)	79-85	68 – 81 ^b

Thử nghiệm	Khởi đầu	3 tháng
Trung bình (60 phút)	87	80 ^b
Khoảng (60 phút)	83-89	74-87 ^b
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,82	0,77
Độ cứng (N) Trung bình	72	64
Khoảng	55-90	56-80
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	Đáp ứng

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí ($<10^3$ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp ($<10^2$ cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

^b Các yêu cầu giai đoạn 2 đã đáp ứng (12 đơn vị được thử)

Bảng 43 - Dữ liệu tính ổn định đối với điều kiện có ứng suất, 50°C/amb đối với viên nén, Mẻ 53 được lưu trữ trong vỉ thuốc Al/Al

Thử nghiệm	Khởi đầu	3 tháng
Mô tả	Viên nén màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm	Viên nén màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm
Thử nghiệm (% yêu cầu nhãn)	98,4	99,3
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):		
Không đặc hiệu	0,06 ^b	0,06 ^b
Tổng	0,06	0,06
Tan rã (giây)	15-31	14-26
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)		
Trung bình (45 phút)	87	87
Khoảng (45 phút)	87-89	84 – 89

Thử nghiệm	Khởi đầu	3 tháng
Trung bình (60 phút)	91	91
Khoảng (60 phút)	90-92	88-95
Hàm lượng nước (%) (khối lượng/khối lượng))	0,83	0,82
Độ cứng (N) Trung bình	75	58
Khoảng	60-92	48-74
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	Đáp ứng

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí (<10³ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp (<10² cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

^b Tạp chất RRT 1,84

Bảng 44 - Dữ liệu tính ổn định đối với điều kiện có ứng suất, 50°C/amb, đối với viên nén, Mẻ 54 được lưu trữ trong vỉ thuốc Al/Al

Thử nghiệm	Khởi đầu	3 tháng
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, vát phẳng	NCH
Thử nghiệm (% yêu cầu nhãn)	98	99
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):		
Không đặc hiệu	<0,05	<0,05
Tổng	<0,05	<0,05
Tan rã (giây)	26-52	15-22
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)		
Trung bình (45 phút)	93	74 ^b
Khoảng (45 phút)	91-94	73-76 ^b

Thử nghiệm	Khởi đầu	3 tháng
Trung bình (60 phút)	95	78 ^b
Khoảng (60 phút)	94-95	76-79 ^b
Hàm lượng nước (%) (khối lượng/khối lượng))	0,82	0,78
Độ cứng (N) Trung bình	55	57
Khoảng	45-66	52-63
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	Đáp ứng

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí ($<10^3$ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp ($<10^2$ cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

^b Các yêu cầu giai đoạn 2 đã đáp ứng (12 đơn vị được thử)

NCH Không thay đổi

Nghiên cứu tính ổn định mở, có ứng suất (Khảo sát)

Bảng 45 - Dữ liệu tính ổn định đối với điều kiện có ứng suất, 25°C/60%RH đối với viên nén, Mẻ 45 được lưu trữ mở

^a Các yêu cầu giai đoạn 2 đã đáp ứng (12 đơn vị được thử)

NCH Không thay đổi

Thử nghiệm	Khởi đầu	1 tuần	2 tuần	1 tháng
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, vát phẳng	NCH	NCH	NCH
Thử nghiệm (% yêu cầu nhãn)	101	NT	NT	97
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):				
Không đặc hiệu	<0,05	NT	NT	<0,05
Tổng	<0,05	NT	NT	<0,05
Tan rã (giây)	≤60	≤60	≤60	≤60
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)				
Trung bình	83	78	79	77 ^a
Khoảng	81-87	75-82	78-82	73-80 ^a
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,9	2,7	2,3	2,2
Độ cứng của viên nén (N)	56	23	26	28

Không được thử

NT

Bảng 46 - Dữ liệu tính ổn định đối với điều kiện có ứng suất, 30°C/65%RH đối với viên nén, Mẻ 45 được lưu trữ mở

Thử nghiệm	Khởi đầu	1 tuần	2 tuần	1 tháng
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, vát phẳng	NCH	NCH	NCH
Thử nghiệm (% yêu cầu nhãn)	101	NT	NT	100
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):				
Không đặc hiệu	<0,05	NT	NT	<0,05
Tổng	<0,05	NT	NT	<0,05
Tan rã (giây)	≤60	≤60	≤60	≤60
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)				
Trung bình	83	76 ^a	75 ^a	74 ^a
Khoảng	81-87	73-78 ^a	72-77 ^a	71-76 ^a

Thử nghiệm	Khởi đầu	1 tuần	2 tuần	1 tháng
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,9	2,9	2,4	2,2
Độ cứng của viên nén (N)	56	18	19	20

^a Các yêu cầu giai đoạn 2 đã đáp ứng (12 đơn vị được thử)

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Bảng 47 - Dữ liệu tính ổn định đối với điều kiện có ứng suất, 40°C/75%RH đối với viên nén, Mè 45 được lưu trữ mở

Thử nghiệm	Khởi đầu	1 tuần	2 tuần	1 tháng
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, vát phẳng	NCH	NCH	NCH
Thử nghiệm (% yêu cầu nhẵn)	101	NT	NT	99
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):				
Không đặc hiệu	<0,05	NT	NT	<0,05
Tổng	<0,05	NT	NT	0,10
Tan rã (giây)	≤60	≤60	≤60	≤60
Hòa tan (% yêu cầu nhẵn)				
Trung bình	83	73 ^a	74 ^a	72 ^a

Thử nghiệm	Khởi đầu	1 tuần	2 tuần	1 tháng
Khoảng	81-87	70-74 ^a	71-76 ^a	69-75 ^a
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,9	3,4	2,7	2,4
Độ cứng của viên nén (N)	56	15	16	15

^a Các yêu cầu giai đoạn 2 đã đáp ứng (12 đơn vị được thử)

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Bảng 48 - Dữ liệu tính ổn định đối với điều kiện có ứng suất, 50°C/amb đối với viên nén, Mẻ 45 được lưu trữ mở

Thử nghiệm	Khởi đầu	1 tuần	2 tuần	1 tháng
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, vát phẳng	NCH	NCH	NCH
Thử nghiệm (% yêu cầu nhẵn)	101	NT	NT	99
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):				
Không đặc hiệu	<0,05	NT	NT	<0,05
Tổng	<0,05	NT	NT	<0,05
Tan rã (giây)	≤60	≤60	≤60	≤60
Hòa tan (% yêu cầu nhẵn)				
Trung bình	83	78	77	77
Khoảng	81-87	78-79	75-80	75-78

Thử nghiệm	Khởi đầu	1 tuần	2 tuần	1 tháng
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,9	0,3	0,6	0,7
Độ cứng của viên nén (N)	56	56	53	53

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Bảng 49 - Dữ liệu tính ổn định đối với 25°C/60% RH của viên nén ticagrelor phân rã trong miệng, 90 mg, Mẻ 51, được lưu trữ trong túi Al

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)			
		3	6	9	12
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, lõm	NCH	NCH	NCH	NCH
Thử nghiệm (%)	100	99	100	98	99
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):					
Không đặc hiệu	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Tổng	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Tan rã (giây)	28	48	31	37	23
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)					
Trung bình	88	89	97	89	89

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)			
		3	6	9	12
Khoảng	86-91	85-92	95-101	87-91	85-91
Hàm lượng nước (%) (khối lượng/khối lượng))	0,88	0,90	0,90	0,92	0,95
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	NT	NT	NT	NT

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí ($<10^3$ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp ($<10^2$ cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Bảng 50 - Dữ liệu tính ổn định đối với 40°C/75% RH của viên nén ticagrelor phân rã trong miệng, 90 mg, Mẻ 51, được lưu trữ trong túi Al

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)	
		3	6
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, lõm	NCH	NCH
Thử nghiệm (%)	100	99	100
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):			
Không đặc hiệu	<0,05	<0,05	<0,05
Tổng	<0,05	<0,05	<0,05
Tan rã (giây)	28	29	25
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)			
Trung bình	88	83	92
Khoảng	86-91	81-85	90-95

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)	
		3	6
Hàm lượng nước (%) (khối lượng/khối lượng))	0,88	0,86	0,89
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	NT	Đáp ứng

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí (<10³ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp (<10² cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Bảng 51 - Dữ liệu tính ổn định đối với 25°C/60% RH của viên nén ticagrelor phân rã trong miệng, 90 mg, Mẻ 52, được lưu trữ trong túi Al

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)			
		3	6	9	12
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, lõm	NCH	NCH	NCH	NCH
Thử nghiệm (%)	99	99	99	100	99
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):					
Không đặc hiệu	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Tổng	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Tan rã (giây)	25	35	54	31	26
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)					

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)				
		3	6	9	12	
Trung bình	87	82	91	83	83	
Khoảng	83-89	80-84	88-93	80-85	81-85	
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,82	0,82	0,85	0,87	0,88	
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	NT	NT	NT	NT	

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí (<10³ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp (<10² cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Bảng 52 - Dữ liệu tính ổn định đối với 40°C/75% RH của viên nén ticagrelor phân rã trong miệng, 90 mg, Mẻ 52, được lưu trữ trong túi Al

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)	
		3	6
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, lõm	NCH	NCH
Thử nghiệm (%)	99	99	100
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):			
Không đặc hiệu	<0,05	<0,05	<0,05
Tổng	<0,05	<0,05	<0,05
Tan rã (giây)	25	29	40
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)			
Trung bình	87	85	84
Khoảng	83-89	82-87	82-91

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)	
		3	6
Hàm lượng nước (%) (khối lượng/khối lượng))	0,82	0,81	0,86
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	NT	Đáp ứng

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí (<10³ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp (<10² cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Bảng 53 - Dữ liệu tính ổn định đối với 25°C/60% RH của viên nén ticagrelor phân rã trong miệng, 90 mg, Mẻ 53, được lưu trữ trong túi Al

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)			
		3	6	9	12
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, lõm	NCH	NCH	NCH	NCH
Thử nghiệm (%)	98	101	100	100	99
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):					
Không đặc hiệu	0,06 ¹	0,05 ¹	0,06 ¹	0,06 ¹	0,06 ¹
Tổng	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06
Tan rã (giây)	31	38	31	31	29
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)					

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)			
		3	6	9	12
Trung bình	91	89	97	91	90
Khoảng	90-92	87-91	93-100	89-92	90-92
Hàm lượng nước (% (khối lượng/khối lượng))	0,83	0,88	0,89	0,88	0,94
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	NT	NT	NT	NT

¹ Tạp chất RRT 1,84

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí (<10³ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp (<10² cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Bảng 54 - Dữ liệu tính ổn định đối với 40°C/75% RH của viên nén ticagrelor phân rã trong miệng, 90 mg, Mè 53, được lưu trữ trong túi Al

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)	
		3	6
Mô tả	Viên nén màu trắng, tròn, lõm	NCH	NCH
Thử nghiệm (%)	98	98	99
Sản phẩm thoái biến (% (khối lượng/khối lượng)):			
Không đặc hiệu	0,06 ¹	0,06 ¹	0,07 ¹
Tổng	0,06	0,06	0,07
Tan rã (giây)	31	37	23
Hòa tan (% yêu cầu nhãn)			
Trung bình	91	98	92
Khoảng	90-92	94-102	90-93

Thử nghiệm	Khởi đầu	Thời gian (tháng)	
		3	6
Hàm lượng nước (%) (khối lượng/khối lượng))	0,83	0,85	0,87
Chất lượng vi khuẩn ^a	Đáp ứng	NT	Đáp ứng

¹ Táp chất RRT 1,84

^a Tổng lượng vi khuẩn ưa khí (<10³ cfu/g), tổng lượng nấm men và mốc kết hợp (<10² cfu/g) và *Escherichia coli* (sẽ không có mặt)

NCH Không thay đổi

NT Không được thử

Tóm tắt các kết quả và thảo luận

Nghiên cứu tính ổn định ban đầu ICH

Dữ liệu tính ổn định đối với viên nén được lưu trữ trong vỉ thuốc Al/Al thể hiện không có thay đổi đáng kể về mô tả, thử nghiệm, sản phẩm thoái biến, sự phân rã hoặc hòa tan sau 12 tháng lưu trữ ở 25°C/60% RH. Lưu trữ ở điều kiện tăng tốc bằng 40°C/75% RH sau 6 tháng thể hiện không có thay đổi đáng kể về mô tả, thử nghiệm, sản phẩm thoái biến, sự phân rã hoặc hòa tan. Hòa tan thể hiện biến đổi về dữ liệu theo thời gian nhưng không có xu hướng có thể nhìn thấy và tất cả các kết quả đáp ứng yêu cầu kỹ thuật.

Hàm lượng nước và chất lượng vi khuẩn thể hiện không có thay đổi đáng kể sau 12 tháng lưu trữ ở 25°C/60% RH. Lưu trữ ở điều kiện tăng tốc bằng 40°C/75%RH sau 6 tháng thể hiện không có thay đổi đáng kể.

Độ cứng của viên nén thường giảm do hấp thụ ẩm, mà làm yếu viên nén. Do đó, ức chế hấp thụ ẩm là có lợi cho tính ổn định của viên nén. Tuy nhiên, độ bền chủ quan của viên nén vẫn tốt ngay cả khi độ cứng giảm do hấp thụ ẩm.

Tính ổn định quang và điều kiện có ứng suất

Dữ liệu tính ổn định đối với viên nén được lưu trữ trong đĩa mở dưới các điều kiện ổn định quang thể hiện rằng ánh sáng không có tác động đáng kể lên tính ổn định của viên nén. Việc tạo thành một sản phẩm thoái biến được thấy ở mức rất thấp đối với viên nén mà được phơi lộ trực tiếp ra ánh sáng. Sản phẩm thuốc được bảo vệ hoàn toàn trong vỉ đóng gói Al/Al do ánh sáng không thể xuyên qua được. Điều kiện có ứng suất bằng 50°C/môi trường thể hiện không có thay đổi đáng kể về mô tả, thử nghiệm, sản phẩm thoái biến, sự phân rã, hòa tan, nước hoặc chất lượng vi khuẩn sau 3 tháng lưu trữ trong vỉ thuốc Al/Al.

Nghiên cứu tính ổn định có ứng suất khảo sát

Dữ liệu tính ổn định tạo ra trong nghiên cứu khảo sát chứng minh rằng đến 1 tháng mở, không xuất hiện có ảnh hưởng bất lợi đến mô tả, thử nghiệm, sản phẩm thoái biến, sự phân rã hoặc hòa tan. Sự tăng về hàm lượng nước được quan sát đối với viên nén được lưu trữ ở các điều kiện ẩm. Sự tăng về lượng nước này thể hiện tác động lên độ cứng của viên

nén vì nó làm viên nén mềm hơn. Đây là đặc điểm vốn có đối với viên nén phân rã trong miệng vì chúng được thiết kế để hấp thụ nước để sẵn sàng phân rã.

Ví dụ 15 – Nghiên cứu tính sinh khả dụng tương đối (Nghiên cứu A)

Nghiên cứu tính sinh khả dụng tương đối (sau đây gọi là nghiên cứu lâm sàng A) so sánh viên nén phân rã được trong miệng của Ví dụ 7, được dùng với nước (sau khi phân rã qua đường miệng) và không có nước, với viên nén bao màng chứa 90 mg ticagrelor. Trong nghiên cứu lâm sàng A viên nén phân rã được trong miệng còn được tạo huyền phù trong nước và được dùng qua ống thông mũi dạ dày và so với viên nén bao màng.

Chế phẩm của viên nén phân rã được trong miệng được sử dụng trong nghiên cứu lâm sàng A là giống với viên nén trong Ví dụ 7 và được sản xuất ở kích thước bề bằng 256 kg.

Viên nén bao màng được sử dụng trong nghiên cứu lâm sàng A là tương đương với viên nén bao màng ticagrelor bán trên thị trường.

Biên dạng phân rã đối với viên nén phân rã được trong miệng và viên nén bao màng được sử dụng trong nghiên cứu lâm sàng A, thu được bằng cách sử dụng phương pháp giải phóng được đề xuất (sử dụng lấy mẫu thủ công và % ticagrelor được hòa tan được đo bằng UV) được thể hiện trong Hình 8. Như có thể thấy, biên dạng phân rã của viên nén phân rã được trong miệng và viên nén bao màng là tương tự, mà tạo ra các phơi lộ tương tự trong cơ thể.

Mẫu nghiên cứu và Hệ phương pháp:

Nghiên cứu này là nghiên cứu nhãn mở, ngẫu nhiên, bốn giai đoạn, bốn điều trị, giao chéo ở nam và nữ khỏe mạnh thuộc các đối tượng không có khả năng sinh đẻ, được thực hiện ở trung tâm nghiên cứu duy nhất. Nghiên cứu bao gồm:

- Thời gian sàng tối đa 21 ngày;
- Bốn giai đoạn điều trị trong đó các đối tượng nhốt trước bữa tối đêm trước khi dùng liều có ticagrelor (Ngày -1) đến ít nhất 48 giờ sau khi dùng liều; được thả vào sáng Ngày 3; và

- Thăm khám lần cuối trong vòng 5 đến 10 ngày sau khi dùng lần cuối ticagrelor.

Có thời gian rửa xối tối thiểu bằng 7 ngày giữa mỗi lần dùng liều. Các đối tượng nhận liều đơn của ticagrelor theo 4 đường khác nhau dưới điều kiện nhịn ăn. Sau khi nhịn ăn qua đêm trong ít nhất 10 giờ, mỗi đối tượng nhận liều đơn của mỗi điều trị vào 4 dịp, tương ứng. Phương pháp điều trị được tóm tắt trong Bảng 55.

Bảng 55 – Phương pháp điều trị

Điều trị	Sản phẩm	Sử dụng	Liều dùng
Điều trị A	Sản phẩm thử	Viên nén OD Ticagrelor được dùng với 200 mL nước	1 × 90 mg
Điều trị B	Sản phẩm thử	Viên nén OD Ticagrelor được dùng không có nước	1 × 90 mg
Điều trị C	Sản phẩm thử	Viên nén OD Ticagrelor được tạo huyền phù trong nước để dùng qua ống NG vào dạ dày (tổng bằng 200 mL nước)	1 × 90 mg
Điều trị D	Sản phẩm đối chiếu	Viên nén IR Ticagrelor được dùng với 200 mL nước	1 × 90 mg

Sản phẩm thử: Viên nén OD 90 mg Ticagrelor theo Ví dụ 7

Sản phẩm đối chiếu: Viên nén IR (giải phóng ngay) 90 mg Ticagrelor

Đối tượng nghiên cứu

36 đối tượng nam và nữ khỏe mạnh (không có khả năng sinh đẻ) được tuyển chọn trong nghiên cứu và 30 đối tượng đã hoàn thành. Tất cả các đối tượng là đối tượng nam hoặc nữ khỏe mạnh có độ tuổi từ 18 đến 55 tuổi, với chỉ số khối cơ thể nằm trong khoảng từ 18,5 đến 29,9 kg/m² tất cả cân nặng ít nhất 50 kg và không nhiều hơn 100 kg tất cả.

Thời gian điều trị:

Thời gian tham gia nghiên cứu cho mỗi đối tượng là xấp xỉ 7 đến 8 tuần bao gồm thăm khám sàng lọc (từ Ngày-21 đến -1), đưa vào cơ sở y tế (vào Ngày-1 của mỗi giai đoạn điều trị), 4 giai đoạn điều trị tại nhà (Ngày từ 1 đến 3) với giai đoạn rửa trôi 7 ngày giữa các lần dùng sản phẩm nghiên cứu được liệu (IMP) trong mỗi giai đoạn điều trị và thăm khám theo dõi sau giai đoạn điều trị 4.

Các đối tượng nhận liều đơn của IMP vào Ngày 1 của mỗi trong số 4 giai đoạn điều trị tại nhà.

Tuân thủ điều trị:

Việc dùng liệu diễn ra ở cơ sở y tế pha sớm PAREXEL. Sau khi dùng IMP, thực hiện kiểm tra miệng và tay bệnh nhân. Ngày và giờ chính xác của việc dùng IMP, cũng như thể tích nước đi kèm theo việc dùng này được ghi lại.

Tiêu chuẩn để đánh giá:

Thông số dược động học:

Thông số PK được đánh giá đối với ticagrelor (gốc) và chất chuyển hóa hoạt tính của nó AR-C124910XX dựa trên nồng độ huyết tương.

Thông số PK ban đầu:

$C_{\max}$ Nồng độ huyết tương tối đa quan sát được

$AUC_{(0-t)}$ Vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian từ thời điểm không đến thời điểm của nồng độ chất phân tích định lượng được cuối cùng

AUC Vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian từ không đến vô cùng

Thông số PK thứ hai:

$t_{\max}$ Thời gian để đạt đến nồng độ tối đa quan sát được

$t_{1/2\lambda_z}$ Thời gian bán thải kết hợp với đường dốc tận cùng (λ_z) của đường cong nồng độ bán logarit-thời gian

Tỷ lệ $MRC_{\max}$ của $C_{\max}$ chất chuyển hóa so với $C_{\max}$ gốc, được điều chỉnh đối với các sai khác về phân tử khối

Tỷ lệ $MRAUC_{(0-t)}$ của $AUC_{(0-t)}$ chất chuyển hóa so với $AUC_{(0-t)}$ gốc, được điều chỉnh đối với các sai khác về phân tử khối

Tỷ lệ $MRAUC$ của chất AUC chuyển hóa so với AUC gốc, được điều chỉnh đối với các sai khác về phân tử khối

Các thông số PK chẩn đoán được liệt kê.

Các biến an toàn:

Các biến an toàn bao gồm sự kiện bất lợi (AE), dấu hiệu sinh tồn (huyết áp và mạch đập), Điện tâm đồ (ECG) 12 chuyển đạo và đánh giá phòng thí nghiệm (huyết học, hóa học lâm sàng và xét nghiệm nước tiểu).

Ngoài các biến trên, các phát hiện thăm định vật chất, thử thai (chỉ cho nữ) và sử dụng thuốc đi kèm cũng được báo cáo. Huyết thanh virus, hoocmon kích thích tuyến giáp (TSH) và hormon kích thích tạo nang trứng (FSH) (chỉ cho nữ), đông máu và nước tiểu của việc làm dụng thuốc, rượu và cotin được đánh giá để tiếp nhận.

Phương pháp thống kê:

Xác định kích thước mẫu

Dựa trên khoảng tương đương sinh học bằng 0,80-1,25 đối với ticagrelor và chất chuyển hóa hoạt tính của nó AR-C124910XX và hệ số biến thiên trong đối tượng (CV) đối với C_{max} và AUC của ticagrelor và AR-C124910XX ít hơn hoặc bằng 24%, 28 đối tượng đánh giá được cần đạt mức 90%.

Đến 36 đối tượng được lấy ngẫu nhiên cho 4 mẫu Williams trình tự cho 4 giai đoạn và 4 điều trị: ADBC, BACD, CBDA và DCAB, nhằm đảm bảo ít nhất 28 đối tượng đánh giá được ở cuối giai đoạn điều trị cuối.

Phân tích dược động học:

Thông số dược động học được tóm tắt cho mỗi điều trị sử dụng thống kê mô tả. Khi có thể, các thống kê mô tả sau đây được thể hiện: n, trung bình hình học, CV hình học, trung bình số học, sai số chuẩn số học, trung bình, tối thiểu và tối đa. Đối với t_{max} , chỉ có n, trung bình, tối thiểu và tối đa được thể hiện.

So sánh tính sinh khả dụng của điều trị A, B và C (sản phẩm thử) và D (sản phẩm đối chiếu) được đánh giá trên tỷ lệ $C_{\max}$ biến đổi log, AUC_{0-t} và AUC của cả ticagrelor và AR-C124910XX sử dụng tiếp cận khoảng tin cậy 90% 2 bên (CI) dựa trên mô hình phân tích biến thiên (ANOVA) bao gồm các tác động cố định đối với điều trị, trình tự, khoảng thời gian và đối tượng trong trình tự.

Tất cả các thông số PK được biến đổi log trước khi phân tích. Sự khác biệt điều trị ước tính và 90% CI trên thước log được biến đổi lại để thu được tỷ lệ trung bình hình học cho mỗi cặp điều trị.

Nhằm mục đích khai thác, ANOVA như nêu ở trên được lặp lại với hiệu ứng ngẫu nhiên của đối tượng trong trình tự.

Phân tích tính an toàn:

Tất cả AE được mã hóa sử dụng Từ điển Y khoa cho các Hoạt động Quy định (MedDRA), và được liệt kê cho mỗi đối tượng. Các kết quả của các phép đo dấu hiệu sinh tồn, các giá trị huyết học, hóa học lâm sàng và đông máu được liệt kê theo đối tượng và thời điểm. Các kết quả ECG 12 chuyển đạo được liệt kê cho mỗi đối tượng và các kết quả của thăm định vật lý được liệt kê theo hệ cơ thể cho mỗi đối tượng.

Kết quả được động học:

Sau khi viên nén OD Ticagrelor 90 mg với nước, không có nước, hoặc được tạo huyền phù trong nước được dùng qua ống NG, biên dạng nồng độ huyết tương-thời gian đối với ticagrelor và chất chuyển hóa AR-C124910XX thường tương tự với biên dạng sau viên nén IR Ticagrelor 90 mg. Biên dạng được đặc trưng là sự hấp thụ ticagrelor nhanh với $C_{\max}$ đạt ở $t_{\max}$ trung bình bằng xấp xỉ 2 giờ sau liều và tạo thành chất chuyển hóa AR-C124910XX nhanh với $t_{\max}$ trung bình từ 2 đến 3 giờ sau khi dùng liều. Sau khi đạt $C_{\max}$, nồng độ ticagrelor và chất chuyển hóa AR-C124910XX trong huyết tương giảm với $t_{1/2\lambda z}$ cuối trung bình bằng 7,99 – 8,21 giờ và 9,35 – 9,48 giờ, tương ứng. $C_{\max}$ và AUC của chất chuyển hóa AR-C124910XX trong huyết tương là 27.1 - 30,0% và 38.2 - 40,5% của $C_{\max}$ và AUC của ticagrelor trong huyết tương, tương ứng.

Các thông số PK trung bình được dẫn xuất tương tự giữa 4 điều trị đối với ticagrelor và chất chuyển hóa AR-C124910XX, đề xuất rằng tỷ lệ hấp thụ ($C_{\max}$ và $t_{\max}$) và phạm vi hấp thụ (AUC) trong số các điều trị là tương tự.

90% CI của tỷ lệ trung bình hình học đối với ticagrelor AUC (90,27, 99,89) và chất chuyển hóa AR-C124910XX AUC (91,36, 98,42) hoàn toàn nằm trong khoảng chấp nhận bằng 80 - 125%. $C_{\max}$ của Ticagrelor từ viên nén OD với nước là khoảng 15% (90% CI: 76,77, 93,78) thấp hơn viên nén IR, trong khi 90% CI đối với chất chuyển hóa AR-C124910XX C (82,03, 98,39) nằm trong khoảng 80 - 125%.

90% CI của tỷ lệ trung bình hình học đối với ticagrelor và AR-C124910XX AUC ([89,81, 100,99] và [91,78, 99,82] , tương ứng) và $C_{\max}$ ([88,22, 105,79] và [90,53, 104,90] , tương ứng) sau khi viên nén OD Ticagrelor không có nước, và AUC ([90,26, 98,73] và [93,26, 99,87] , tương ứng) và $C_{\max}$ ([85,59, 99,25] và [90,83, 103. 74], tương ứng) sau khi viên nén OD Ticagrelor được tạo huyền phù trong nước được dùng qua ống NG, hoàn toàn nằm trong khoảng chấp nhận bằng 80 - 125%.

Tính biến thiên giữa các đối tượng là thấp đến vừa phải và là tương tự qua các điều trị đối với cả ticagrelor và chất chuyển hóa AR-C124910XX; trung bình hình học CV% trong $C_{\max}$ của ticagrelor và chất chuyển hóa AR-C124910XX là xấp xỉ 25 - 34%, và ở AUC của ticagrelor và chất chuyển hóa AR-C124910XX là xấp xỉ 19 - 44%.

Kết quả an toàn

Không có tử vong, sự kiện bất lợi nghiêm trọng hoặc AE dẫn đến đình chỉ mãi mãi IMP trong quá trình thực hiện nghiên cứu này.

Tổng bằng 18 AE được báo cáo đối với 9 (25,0%) đối tượng, tất cả được xếp hạng là nhẹ về cường độ. Tất cả AE được phân giải vào cuối nghiên cứu.

AE thường được báo cáo nhất là chóng mặt ở nhóm cơ quan hệ của Rối loạn hệ thần kinh và viêm tĩnh mạch huyết khối ở SOC của Rối loạn mạch ở 2 (5,6%) đối tượng, tương ứng.

Không quan sát thấy xu hướng về AE, các giá trị thử nghiệm lâm sàng, số đo dấu hiệu sinh tồn, đọc ECG 12 chuyển đạo và thẩm định vật lý.

Thử nghiệm nhãn mở, ngẫu nhiên, bốn giai đoạn, bốn điều trị, giao chéo, trung tâm duy nhất, liều duy đơn này được thiết kế để đánh giá tính sinh khả dụng của viên nén OD Ticagrelor, so với viên nén IR Ticagrelor ở đối tượng khỏe mạnh.

Phạm vi hấp thụ (AUC) sau khi viên nén OD Ticagrelor với nước, không có nước, hoặc được tạo huyền phù trong nước được dùng qua ống NG là tương đương phạm vi sau khi viên nén IR Ticagrelor, với 90% CI của tỷ lệ trung bình hình học đối với ticagrelor và chất chuyển hóa AR-C124910XX AUC hoàn toàn thuộc khoảng chấp nhận bằng 80 - 125%. Ticagrelor $C_{\max}$ từ viên nén OD Ticagrelor với nước là khoảng 15% (90% CI: 76,77, 93,78) ít hơn viên nén IR Ticagrelor, trong khi 90% CI đối với chất chuyển hóa AR-C124910XX $C_{\max}$ cũng như $C_{\max}$ của ticagrelor và chất chuyển hóa AR-C124910XX từ viên nén OD Ticagrelor không có nước hoặc được tạo huyền phù trong nước để dùng qua ống NG là hoàn toàn thuộc khoảng 80 - 125%.

(i) Mức hấp thụ từ viên nén OD 90 mg Ticagrelor được dùng với nước tương đương với ticagrelor IR, trong khi $C_{\max}$ của nó là khoảng 15% thấp hơn so với viên nén IR 90 mg Ticagrelor.

(ii) Viên nén OD 90 mg Ticagrelor được dùng không có nước là tương đương sinh học với viên nén IR 90 mg Ticagrelor.

(iii) Viên nén OD 90 mg Ticagrelor được tạo huyền phù trong nước, được dùng qua ống NG vào dạ dày là tương đương sinh học với viên nén IR 90 mg Ticagrelor.

Kết quả này chứng minh rằng chế phẩm viên nén OD Ticagrelor cũng như cách dùng viên nén OD Ticagrelor không ảnh hưởng nhiều đến biên dạng dược động học của ticagrelor và chất chuyển hóa AR-C124910XX, so với viên nén IR. Toàn bộ liều 90 mg đơn của viên nén ticagrelor ở đối tượng nam khỏe mạnh và nữ không có khả năng sinh đẻ được coi là an toàn và dung chịu tốt trong nghiên cứu này.

Thông số dược động học và các so sánh theo tiêu chuẩn tương đương sinh học tiêu chuẩn được thể hiện trong Bảng 56.

Bảng 56 – So sánh phơi lộ từ nghiên cứu lâm sàng A, viên nén phân rã được trong miệng so với viên nén bao phim, theo tiêu chuẩn tương đương sinh học

Thông số	Điều trị	N	GLS trung bình	n	Cặp	Tỷ lệ GLS trung bình (%)	90% CIs
AUC (ng.h/mL)	A	30	3072	30	A/D	94,96	90,27, 99,89
	D	33	3236				
	B	31	3241	31	B/D	95,24	89,81, 100,99
	D	33	3404				
	C	33	3220	33	C/D	94,40	90,26, 97,73
	D	33	3411				
C _{max} (ng/mL)	A	30	428,3	30	A/D	84,85	76,77, 93,78
	D	33	504,8				
	B	31	500,0	31	B/D	96,61	88,22, 105,79
	D	33	517,5				
	C	33	477,9	33	C/D	92,16	85,59, 99,25
	D	33	518,6				

ODT - Viên nén phân rã được trong miệng.

Điều trị A – ODT với nước. ODT đặt lên lưỡi, sau khi phân rã được nuốt tiếp với 200 mL nước; Điều trị B – ODT không có nước. ODT đặt trên lưỡi, sau khi phân rã được nuốt tiếp bằng nước bọt; Điều trị C – ODT được tạo huyền phù trong nước và được cho qua ống thông mũi dạ dày (tổng thể tích nước bằng 200 mL được cho); Điều trị D – viên nén bao màng được cho với 200 mL nước.

AUC - Vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian từ không đến vô cùng; C_{max} - Nồng độ thuốc trong huyết tương tối đa (đỉnh) sau khi dùng liều đơn; N – tất cả các đối tượng trong bộ phân tích được động học; n – tất cả các đối tượng bao gồm trong bộ phân tích thống kê; GLS – Bình phương tối thiểu; CI – Khoảng tin cậy.

Ví dụ 16 – Đánh giá tương đương sinh học (Nghiên cứu B)

Nghiên cứu tương đương sinh học (nghiên cứu lâm sàng B) còn được thực hiện ở các đối tượng người Nhật. Nghiên cứu là nghiên cứu nhãn mở, ngẫu nhiên, ba giai đoạn, ba điều trị, giao chéo ở đối tượng người Nhật khỏe mạnh (nam và nữ), được thực hiện với trung tâm nghiên cứu duy nhất.

Nghiên cứu bao gồm:

- (i) Thời gian sàng tối đa 28 ngày;
- (ii) Ba giai đoạn điều trị trong đó đối tượng được nhịn trước bữa tối đêm trước khi dùng liều có ticagrelor (Ngày -1) đến ít nhất 48 giờ sau khi dùng liều; được thả vào sáng Ngày 3; và
- (iii) Thăm khám lần cuối trong vòng 5 đến 10 ngày sau khi dùng lần cuối ticagrelor.

Có thời gian rửa xối tối thiểu bằng 7 ngày giữa mỗi lần dùng liều. Đối tượng nhận các liều đơn của ticagrelor ở ba đường khác nhau dưới điều kiện nhịn ăn. Sau khi nhịn ăn qua đêm trong ít nhất 10 giờ, mỗi đối tượng nhận liều đơn của mỗi điều trị vào ba dịp, tương ứng. Phương pháp điều trị được tóm tắt trong Bảng 57.

Bảng 57 – Phương pháp điều trị

Điều trị	Sản phẩm	Sử dụng	Liều dùng
Điều trị A	Sản phẩm thử (Viên nén OD 90 mg Ticagrelor)	Viên nén OD Ticagrelor được dùng với 150 mL nước	1 × 90 mg
Điều trị B	Sản phẩm thử (Viên nén OD 90 mg Ticagrelor)	Viên nén OD Ticagrelor được dùng không có nước	1 × 90 mg

	mg Ticagrelor)		
Điều trị C	Sản phẩm đối chiếu (Viên nén IR 90 mg Ticagrelor)	Viên nén IR Ticagrelor được dùng với 150 mL nước	1 × 90 mg

Đường dùng là qua miệng. Bệnh nhân nhận liều đơn của sản phẩm thử hoặc sản phẩm đối chiếu. Mỗi đối tượng tham gia trong nghiên cứu trong 7 đến 8 tuần.

Các mẫu máu để xác định nồng độ trong huyết tương của cả ticagrelor và chất chuyển hóa hoạt tính của nó AR-C124910XX được gom cho mỗi giai đoạn điều trị: 0 giờ (trước liều) và sau liều ở 0,5 (30 phút), 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 và 48 giờ (14 mẫu mỗi giai đoạn điều trị). Các mẫu huyết tương được phân tích đối với ticagrelor và AR-C124910XX sử dụng thử nghiệm hợp lệ.

Trong nghiên cứu, viên nén ticagrelor phân rã được trong miệng (theo Ví dụ 7) được dùng với nước (sau khi phân rã qua đường miệng) và không có nước và so với viên nén bao màng ticagrelor 90 mg. Các mẻ giống nhau như có trong nghiên cứu lâm sàng A được dùng cho sản phẩm thử và sản phẩm đối chiếu. Viên nén ticagrelor phân rã được trong miệng được dùng với và không có nước được thể hiện là tương đương sinh học với viên nén bao màng ticagrelor ở đối tượng người Nhật. Thông số được động học và so sánh theo tiêu chí tương đương sinh học tiêu chuẩn được thể hiện trong Bảng 58.

Bảng 58 - Viên nén So với Viên nén IR Ticagrelor (Bộ phân tích được động học)

Cặp (Thử / Đối chiếu)	Thông số (đơn vị)	n	Trung bình LS hình học*		So sánh từng cặp§	
			Thử	Đối chiếu	Tỷ lệ #	90%CI#
OD với	AUC	41	3515	3595	97,75	94,40, 101,21

nước/IR	(h·ng/mL)					
	AUC _(0-t) (h·ng/mL)	41	3457	3536	97,76	94,46, 101,18
	C _{max} (ng/mL)	41	529,8	568,7	93,16	85,80, 101,15
OD không có nước/IR	AUC (h·ng/mL)	41	3468	3594	96,50	93,31, 99,80
	AUC _(0-t) (h·ng/mL)	41	3406	3534	96,38	93,24, 99,63
	C _{max} (ng/mL)	41	532,7	568,7	93,67	87,88, 99,84

ANOVA: phân tích biến thiên; AUC = vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian từ không ngoại suy đến vô cùng; AUC_(0-t): vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian từ thời điểm không đến thời điểm của nồng độ chất phân tích định lượng được cuối cùng; CI: khoảng tin cậy; C_{max}: nồng độ huyết tương tối đa quan sát được; IR: giải phóng ngay; max: tối đa; min: tối thiểu; n: số lượng đối tượng có trong phân tích so sánh thống kê; OD: phân rã được trong miệng; SD: sai số chuẩn.

* Dựa trên so sánh cân bằng từng cặp và được biến đổi lại.

Tỷ lệ trung bình hình học và CI được biến đổi lại và được thể hiện là phần trăm.

§ Kết quả dựa trên ANOVA của thông số dược động học được biến đổi log với điều trị, trình tự, khoảng thời gian và đối tượng trong trình tự là các tác động cố định.

Ví dụ so sánh 17 – Đánh giá Vi đóng gói đẩy qua

Nghiên cứu được thực hiện liên quan đến 10 người thử (7 nữ và 3 nam, độ tuổi từ 22 đến 58) với vi đóng gói đẩy qua.

Mỗi được được cấp 10 thẻ phòng, mỗi thẻ phòng chứa 10 viên nén (tổng số 100 viên nén mỗi người). Viên nén là giống với viên nén phân rã trong miệng của Ví dụ 7.

Sau đó mỗi người được yêu cầu lấy ra tất cả các viên nén theo cách mà họ có thể làm bình thường.

Kết quả

Số lượng viên nén bị vỡ là như sau:

Trung bình: 2,5 viên nén bị vỡ trong mỗi 100 (tức là mỗi người)

Khoảng: 0 – 7 viên nén bị vỡ trong mỗi 100 (tức là mỗi người)

Ví dụ 18 – Đánh giá Vi đóng gói mở bằng cách xé được

Thử nghiệm được thực hiện với vi đóng gói nhôm/nhôm đẩy qua tiêu chuẩn dẫn đến xấp xỉ 2,5% viên nén bị vỡ (xem Ví dụ so sánh 17). Nghiên cứu khác được thực hiện liên quan đến 10 người thử (4 nữ và 6 nam, độ tuổi từ 25 đến 53) với vi đóng gói đẩy qua được biến đổi.

Vi đóng gói được biến đổi được thể hiện trên Hình 9. Biến đổi bao gồm cắt một phần tam giác của vật liệu vi đóng gói từ mép ngoài ngay sát với mỗi chỗ phòng. Thực hiện cắt bằng cách sử dụng dụng cụ đột lỗ tạo hình.

Đối tượng trong nghiên cứu này khác với đối tượng trong nghiên cứu trước sử dụng vi đóng gói đẩy qua (tức là nghiên cứu của Ví dụ so sánh 17).

Các mẫu đóng gói được chuẩn bị, bao gồm các mẫu chứa chi tiết đồ họa, để đánh giá chỗ nứt của viên nén và để xem nếu bệnh nhân có thể không hiểu mở bao gói như thế nào. Kích thước bên ngoài 172x88 mm.

Mỗi người được cấp thẻ phòng 10, mỗi thẻ phòng chứa 10 viên nén (tổng số 100 viên nén người). Viên nén là giống với viên nén phân rã trong miệng của Ví dụ 7.

Phương pháp thử

Cho người thử xem vỉ đóng gói (10 viên nén) với bao bì chứa phần minh họa (văn bản và biểu tượng) và nói vài từ:

"Chúng ta đang làm thử nghiệm bao gói trên mười người để xem bao gói này hoạt động như thế nào. Chúng tôi sẽ yêu cầu các bạn lấy tất cả các viên nén khỏi vỉ đóng gói này. Các bạn có thể bắt đầu từ viên nén bất kỳ của vỉ đóng gói. Trước khi các bạn bắt đầu lấy viên nén ra, hãy nhìn vào vỉ đóng gói này mà chứa phần chữ ở một mặt. Sau đó các bạn sẽ lấy vỉ đóng gói tương tự nhưng không có phần chữ. Từ vỉ đóng gói đó bạn sẽ lấy ra mười viên nén. Viên nén chứa thành phần hoạt tính, Brilinta. Khi bạn lấy hết khỏi một vỉ đóng gói tôi sẽ đặt tất cả các viên nén trong hộp nhựa và sau đó đưa cho các bạn vỉ đóng gói khác. Các bạn sẽ lấy ra tổng cộng 100 viên nén tức là 10 vỉ đóng gói. Khi tất cả các viên nén đã được lấy ra tôi sẽ hỏi các bạn một số câu hỏi."

Sau đó đưa vỉ đóng gói thứ nhất có nhãn cho đối tượng. Lấy lại nó khi đối tượng đã đọc nó. Đồng thời đưa lại một vỉ đóng gói. Thời gian xấp xỉ để đọc nhãn được ghi chú. Phương pháp mà nhờ đó người thử bắt đầu lấy viên nén ra được ghi chú (ví dụ xé rách, đẩy hoặc cách khác). Số lượng viên nén bị vỡ được ghi chú.

Nếu người thử đẩy ra tất cả các viên nén trên vỉ đóng gói thứ nhất, anh ta/cô ta được yêu cầu đọc lại nhãn và gợi ý xé rách. Người thử sau đó được kỳ vọng là mở xé 9 vỉ đóng gói còn lại.

Sau thử nghiệm, người thử được hỏi các câu hỏi để tính điểm, bao gồm:

- Lấy các viên nén ra khỏi vỉ đóng gói dễ dàng như thế nào?
- Bạn có nghĩ rằng bao bì này dễ hoặc khó mở hơn so với vỉ đóng gói đầy qua tiêu chuẩn?

Kết quả

Số viên nén bị vỡ là như sau:

- 953 viên nén được lấy ra sử dụng phương pháp mở bằng cách xé rách - trong số đó, 1 viên nén bị vỡ.

- 47 viên nén được lấy ra sử dụng phương pháp mở bằng cách kéo - trong số đó, 7 viên nén bị vỡ.

Dữ liệu được tóm tắt trong Bảng 59.

Bảng 59 – Các kết quả

Giới tính	Độ tuổi	Bắt đầu bằng cách xé rách hoặc kéo?	Số các viên nén được kéo ra	Bị vỡ	Số các viên nén được mở bằng cách xé rách	Bị vỡ	Dễ lấy ra bằng cách xé rách	Xé rách dễ hơn kéo ra?
Nam	27	Kéo	10	3	90	0	5	Xé rách
Nữ	38	Xé rách	7	1	93	0	4	Xé rách
Nam	41	Xé rách	0	-	100	0	5	Xé rách
Nam	39	Kéo	10	1	90	0	5	Xé rách
Nam	53	Kéo	10	1	90	0	4	Xé rách
Nữ	44	Xé rách	0	-	100	1	4	Giống nhau
Nữ	46	Xé rách	0	-	100	0	4	Xé rách

Nam	25	Xé rách	10	1	90	0	4	Giống nhau
Nam	41	Xé rách	0	-	100	0	5	Xé rách
Nữ	51	Bật	0	-	100	0	3	Kéo

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén chứa:

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-{{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]amino}}-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xyclopentan-1,2-diol; và

ít nhất một tá dược phân rã;

trong đó viên nén này có độ cứng nằm trong khoảng từ 50 đến 150N và thời gian phân rã ít hơn khoảng 3 phút, và

ít nhất một tá dược phân rã là hỗn hợp trộn trước của tá dược phân rã bao gồm manitol, xylitol, canxi phosphat hai bazơ khan, crospovidon và xenluloza vi tinh thể.

2. Viên nén theo điểm 1, trong đó viên nén này có thời gian phân rã ít hơn khoảng 60 giây.

3. Viên nén theo điểm 1 hoặc 2, trong đó ít nhất một tá dược phân rã là hỗn hợp trộn trước của tá dược phân rã có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 80% khối lượng của viên nén.

4. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-{{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]amino}}-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xyclopentan-1,2-diol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 18% khối lượng.

5. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó viên nén này chứa khoảng 60 mg hoặc khoảng 90 mg (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-{{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]amino}}-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xyclopentan-1,2-diol.

6. Viên nén theo điểm 5, trong đó viên nén này chứa khoảng 90 mg (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-
 {[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xylopropyl]amino}-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-
d]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xylopentan-1,2-diol.

7. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó viên nén này có độ
 cứng với lượng nằm trong khoảng từ 55 đến 90N.

8. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó viên nén này còn chứa
 ít nhất một chất chống kết khối là silic dioxit keo khan, tùy ý ít nhất một chất chống kết khối
 có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1% khối lượng của viên nén.

9. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó viên nén này chứa một
 hoặc nhiều chất bôi trơn, tùy ý chất bôi trơn có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến
 2% khối lượng.

10. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó viên nén này chứa:

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-
 {[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xylopropyl]amino}-5-(propylthio)-
 3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xylo-pentan-1,2-diol với
 lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 18% khối lượng của viên nén;

hydroxypropyl xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 0,9 đến 2% khối lượng của
 viên nén;

silic dioxit keo khan với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1% khối lượng của viên
 nén;

manitol với lượng nằm trong khoảng từ 47 đến 67% khối lượng của viên nén;

xylitol với lượng nằm trong khoảng từ 2,5 đến 4% khối lượng của viên nén;

canxi phosphat hai bazơ khan với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 3,5% khối lượng
 của viên nén;

xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 9 đến 15% khối lượng của viên nén;

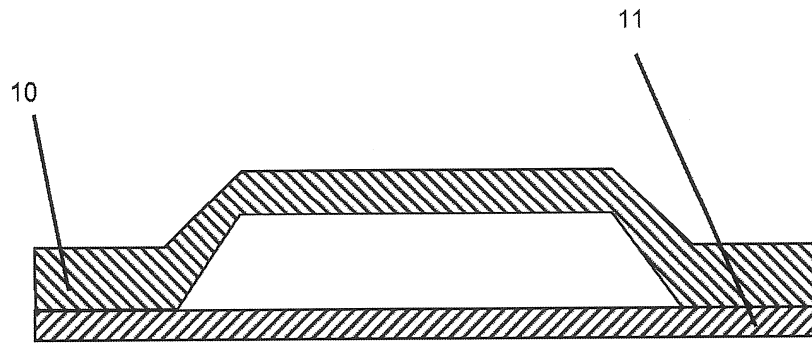
crospovidon với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 9% khối lượng của viên nén; và

natri stearyl fumarat với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2% khối lượng của viên nén.

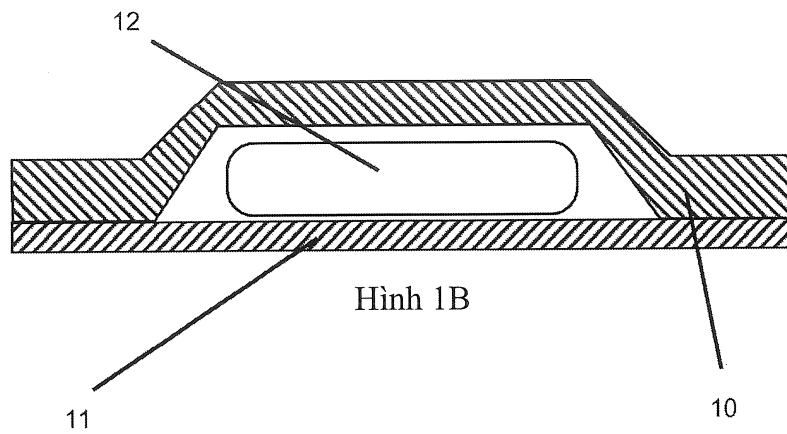
11. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-
{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]amino}-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-
d]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xyclopentan-1,2-diol chủ yếu có mặt ở dạng đa hình II.

12. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-
{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]amino}-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-
d]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xyclopentan-1,2-diol chủ yếu có mặt ở dạng đa hình III.

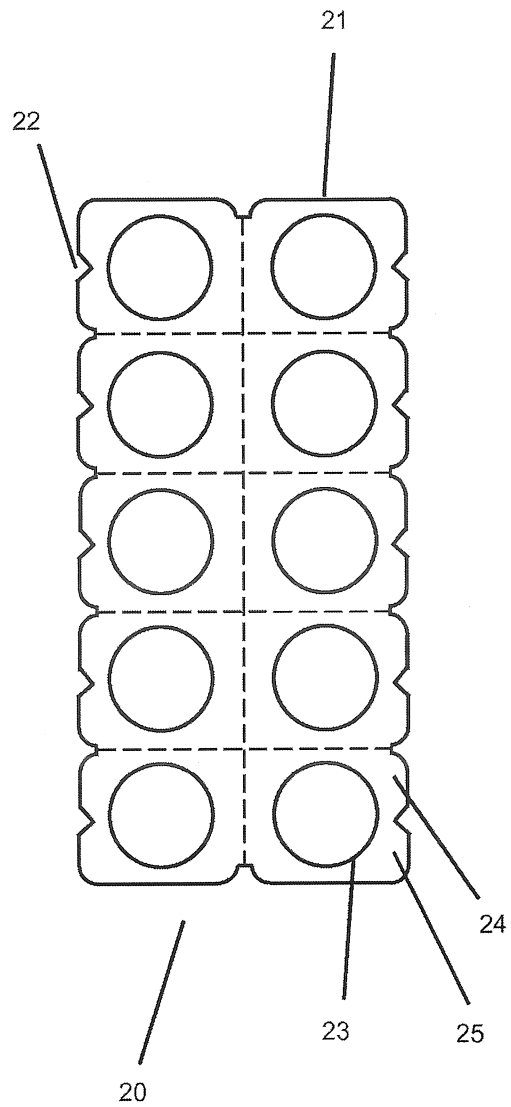
13. Quy trình điều chế viên nén như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên bao gồm bước trộn (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-
{[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]amino}-5-(propylthio)-3*H*-[1,2,3]-triazolo[4,5-
d]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xyclopentan-1,2-diol và ít nhất một chất chống kết khối là silic dioxit keo khan với nhau, cùng với, hoặc trong, chất lỏng, để tạo ra hạt ướt.



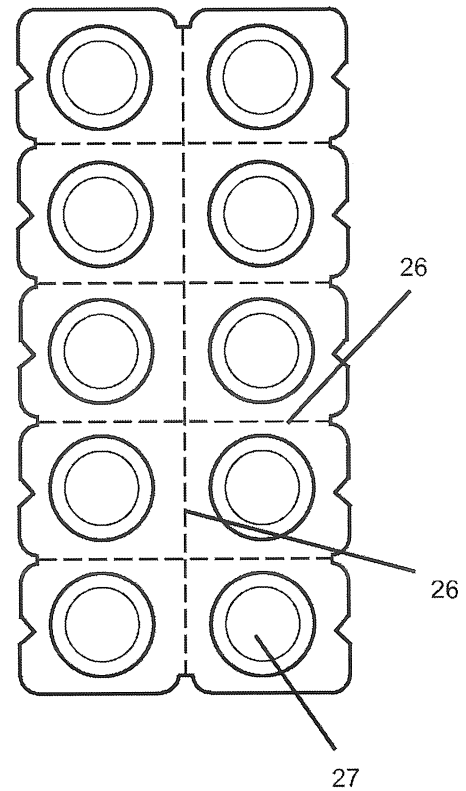
Hình 1A



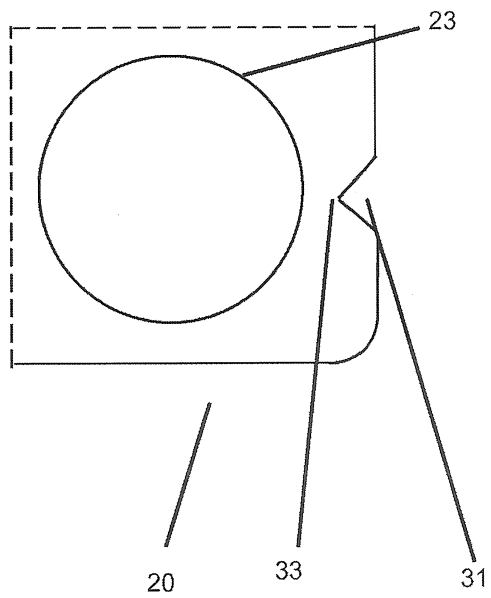
Hình 1B



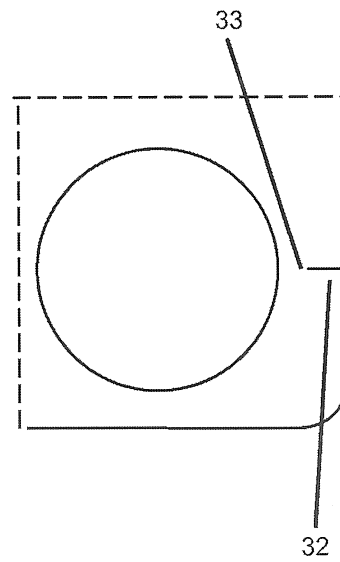
Hình 2A



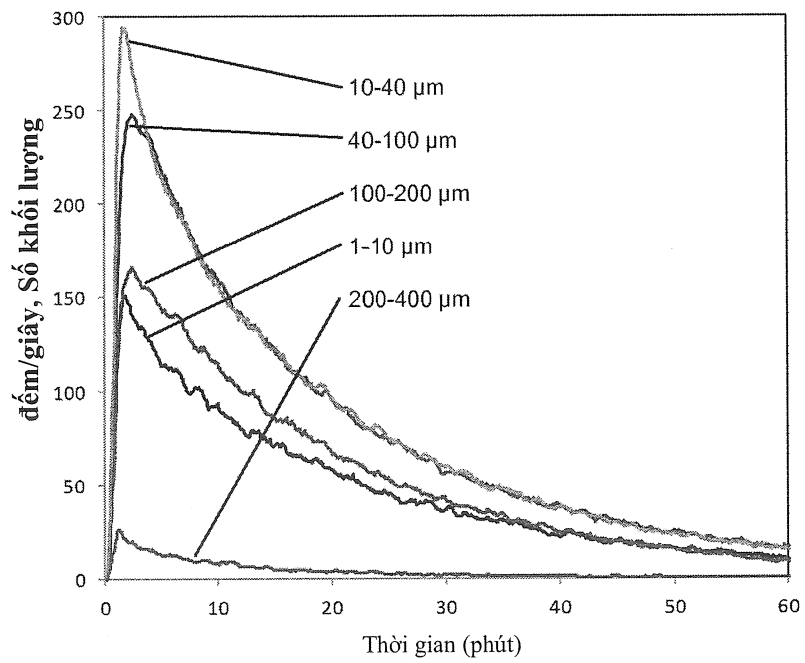
Hình 2B



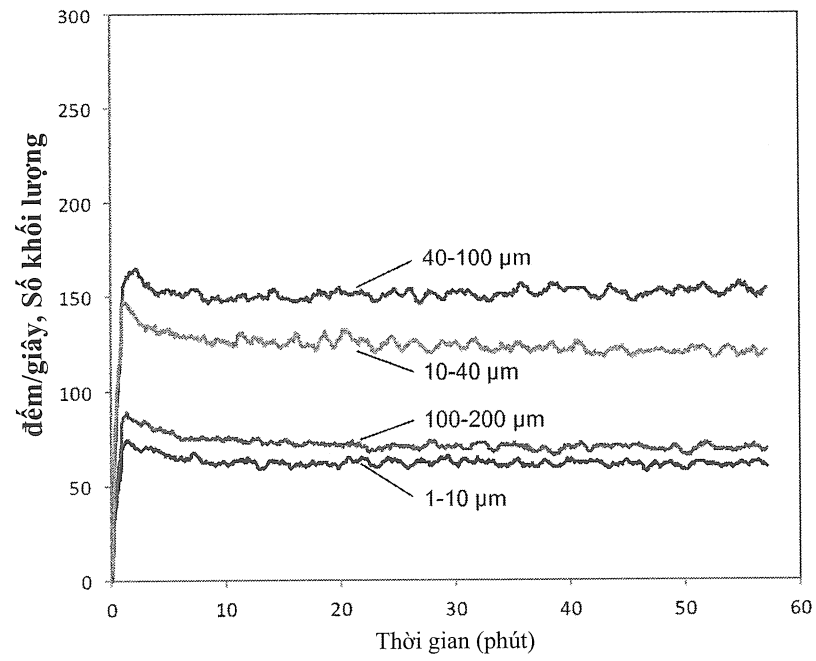
Hình 3A



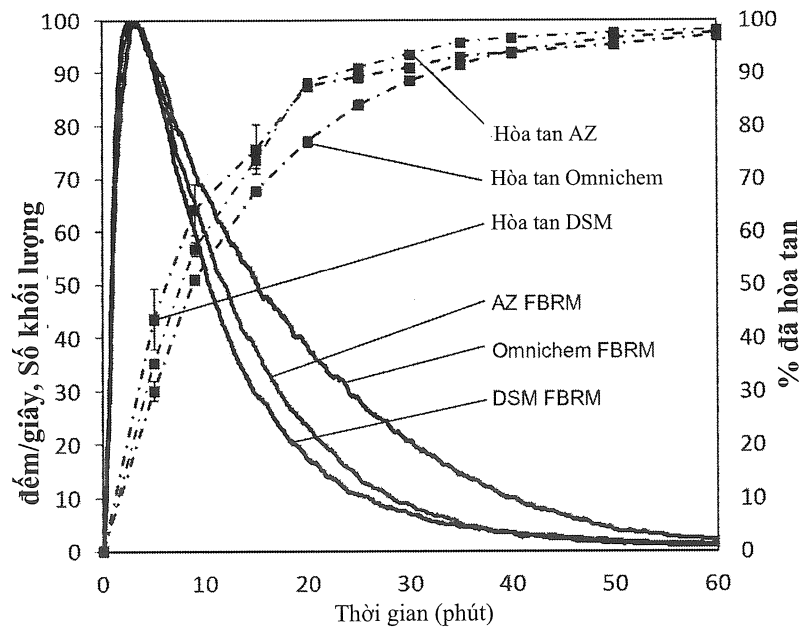
Hình 3B



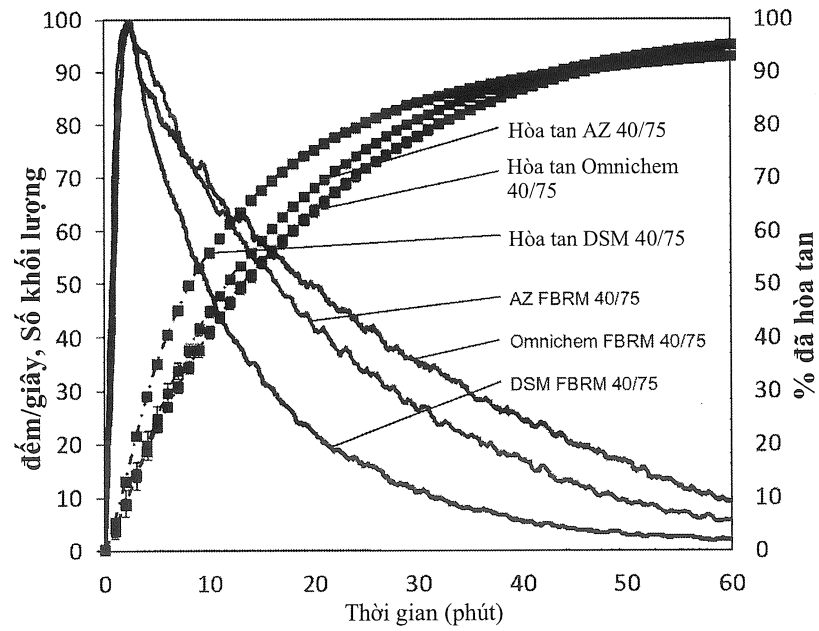
Hình 4



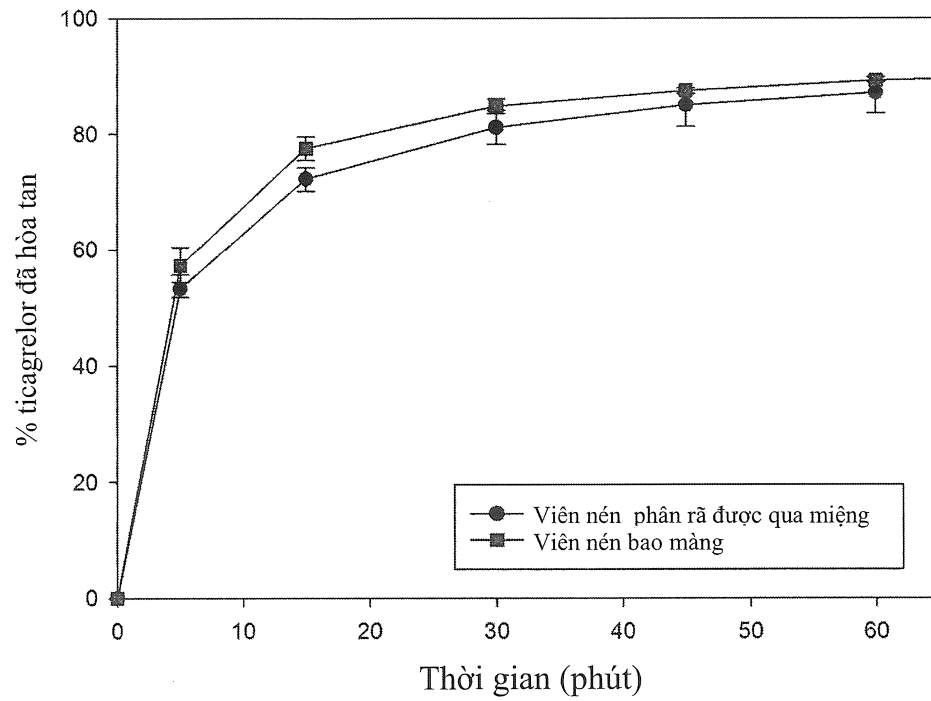
Hình 5



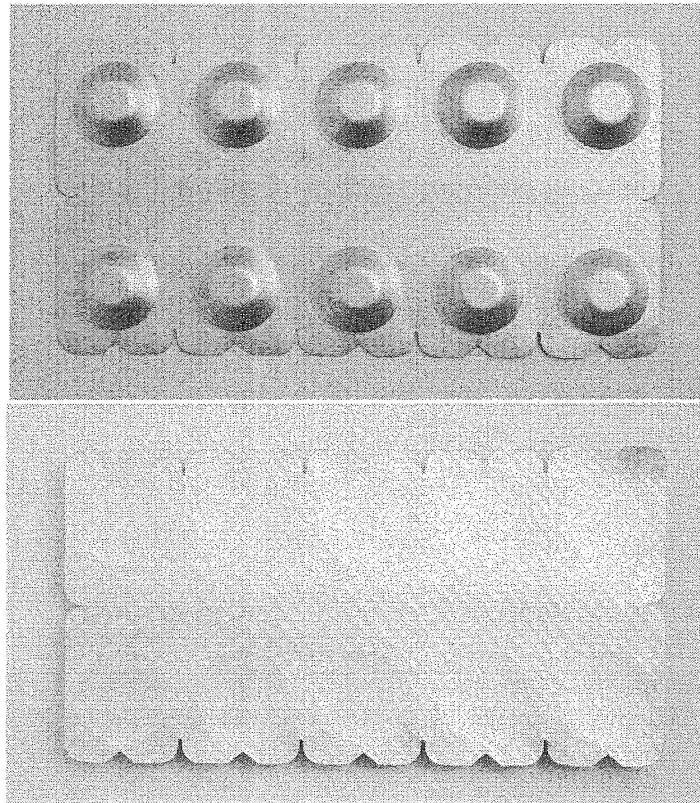
Hình 6



Hình 7



Hình 8



Hình 9