



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0042120

(51)⁷ A61K 31/5025; A61K 9/10; A61K 47/38 (13) B

(21) 1-2020-00184 (22) 03/07/2018
(86) PCT/CN2018/094211 03/07/2018 (87) WO/2019/007317 10/01/2019
(30) 201710536705.9 04/07/2017 CN; 201711105075.6 10/11/2017 CN
(45) 25/12/2024 441 (43) 27/07/2020 388
(73) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)
No.7 Kunlunshan Road, Economic and Technological Development Zone,
Lianyungang, Jiangsu 222047, China
(72) ZHANG, Daimei (CN); ZHANG, Tingting (CN); DING, Huan (CN).
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) CHẤT RẮN PHÂN TÁN, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHẤT RẮN PHÂN TÁN
VÀ CHẾ PHẨM RẮN CHỨA CHẤT RẮN PHÂN TÁN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chất rắn phân tán, phương pháp điều chế chúng, và chế phẩm rắn chứa chất rắn phân tán. Chất rắn phân tán chứa (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynylacetyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on hoặc muối được dụng của nó, và vật liệu chất mang. Vật liệu chất mang được chọn từ hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat và hydroxypropyl metylxenluloza phthalat.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực dược phẩm, và cụ thể hơn đề cập đến chất rắn phân tán chứa

(R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on và phương pháp điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

U lympho tế bào B là một trong những khối u ác tính thông thường ảnh hưởng đến sức khỏe con người, và chiếm đến 70-80% u lympho ác tính. Tỷ lệ mắc u lympho tế bào B đang gia tăng hằng năm. Nó là một trong những khối u ác tính thông thường ở Trung Quốc. Sự xuất hiện của u lympho tế bào B bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố bao gồm yếu tố di truyền, yếu tố sinh học, yếu tố vật lý và hóa học. U lympho tế bào B có tiên lượng xấu, và khả năng sống sót vẫn là thấp trong điều kiện điều trị hiện nay.

Viêm khớp dạng thấp (Rheumatoidea arthritis-RA) là bệnh tự miễn mạn tính mà ảnh hưởng chủ yếu đến các khớp xương nhỏ. Các đặc điểm bệnh học của bệnh viêm khớp dạng thấp chủ yếu là sự thâm nhiễm của các tế bào viêm, sự tăng sản và chứng phì đại của mô hoạt dịch, cũng như sự hủy hoại xương. Nguyên nhân bệnh và sinh bệnh học của nó vẫn chưa được giải thích đầy đủ. Tỷ lệ mắc bệnh viêm khớp dạng thấp là cao, chiếm khoảng từ 0,5 đến 1% người trưởng thành.

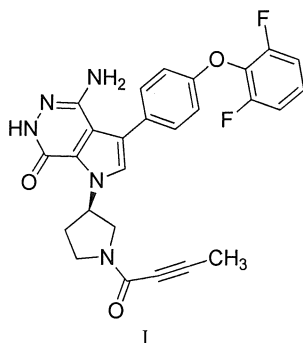
Trong u lympho tế bào B, ức chế hoạt tính BTK là hữu hiệu để ức chế sự tăng sinh và sự sống sót tế bào khối u. Dược chất điển hình, ibrutinib, đã được thông qua bởi FDA Mỹ để điều trị u lympho tế bào vỏ và bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, và đã thể hiện về mặt lâm sàng là cho hiệu quả tuyệt vời.

Trong bệnh viêm khớp dạng thấp, ức chế hoạt tính BTK có thể ức chế hoạt tính của yếu tố phiên mã như NF- κ B, nhờ đó ức chế sự giải phóng các yếu tố viêm và giảm các triệu chứng viêm. Chất ức chế phân tử nhỏ BTK HM61713 được phát triển bởi Hanmi Pharmaceuticals thể hiện về mặt tiền lâm sàng là hiệu quả để chống viêm khớp tuyệt vời, và hiện nay đang trải qua thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I.

WO2013184572 bộc lộ chế phẩm ibrutinib dùng theo đường miệng, chứa ibrutinib, chất pha loãng, chất làm rắn, chất hoạt động bề mặt và chất làm trơn, đáp ứng các yêu cầu về sự hòa tan, độ ổn định và sinh khả dụng để bào chế được

chất ibrutinib.

WO2016007185 bộc lộ hợp chất có công thức I, cụ thể là (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on, mà có cấu trúc tương tự như ibrutinib. Hợp chất có công thức I có đặc điểm như tính đặc hiệu đích tốt, tính chọn lọc cao với kinaza, và sinh khả dụng theo đường miệng cao. Được mong đợi để giảm hoặc loại trừ phản ứng phụ lâm sàng của ibrutinib, và sẽ thể hiện các hữu ích lâm sàng trong các bệnh như u lympho tế bào B và viêm khớp dạng thấp.



Vẫn còn có một số thách thức đối với các hợp chất có hoạt tính dược lý với khả năng hòa tan thấp trong quá trình bào chế dược phẩm có chất lượng cao hoặc chế phẩm dược như viên nén, hạt và bột. Các nghiên cứu cần xem xét và giải quyết các vấn đề gặp phải này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Trong sáng chế này, thành phần hoạt tính (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on hoặc muối được dụng của nó được phân tán trong cấu trúc của vật liệu nạp dược chất bằng dung môi với kỹ thuật phân tán chất rắn để tạo thành hệ thống đồng phân tán dược chất và vật liệu chất mang, nhờ đó giải quyết vấn đề về khả năng hòa tan kém của nó.

Sáng chế đề xuất chất rắn phân tán của (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on hoặc muối được dụng của nó, chứa (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và vật liệu chất mang, trong đó vật liệu chất mang này được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat và hydroxypropyl metylxenluloza phthalat.

Trong một số phương án, khi tỷ lệ theo trọng lượng của vật liệu chất mang

với thành phần hoạt tính được sử dụng trong chất rắn phân tán theo sáng chế ít nhất là 0,5:1 hoặc nhiều hơn, hệ thống phân tán đồng nhất của thành phần hoạt tính và chất mang có thể thu được bằng phương pháp bào chế trong thí nghiệm này, trạng thái rắn của thành phần hoạt tính được thay đổi để trở thành vô định hình, khả năng hòa tan và khả năng hấp thụ của dược chất này được cải thiện, và dược chất này có sự khởi phát nhanh và sinh khả dụng cao sau khi dùng theo đường miệng. Chất rắn phân tán bản thân nó là ổn định, và không xuất hiện hiện tượng lão hóa dưới các điều kiện nhanh trong 6 tháng, và không có sự thay đổi đáng kể về các chỉ số đánh giá khác nhau.

Trong chất rắn phân tán theo sáng chế, tỷ lệ theo trọng lượng của vật liệu chất mang với thành phần hoạt tính hoặc muối dược dụng của nó có thể được thay đổi nhiều, với tỷ lệ tối đa là 0.5:1. Trong sáng chế này, hàm lượng vật liệu mang càng cao, càng dễ thay đổi thành phần hoạt tính từ dạng tinh thể sang dạng vô định hình, và sinh khả dụng tương ứng của chất rắn phân tán càng cao. Xem xét sự cân bằng giữa lượng dược chất nạp vào và sinh khả dụng, tỷ lệ theo trọng lượng của vật liệu chất mang với thành phần hoạt tính hoặc muối dược dụng của nó trong sáng chế này có thể nằm trong khoảng từ 0.5:1 đến 4:1. Trong một số phương án, tỷ lệ theo trọng lượng có thể là 0,5:1, 0,6:1, 0,7:1, 0,8:1, 0,9:1, 1:1, 1,1:1, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1, 1,5:1, 1,6:1, 1,7:1, 1,8:1, 1,9:1, 2:1, 2,2:1, 2,4:1, 2,6:1, 2,8:1, 3:1, 3,2:1, 3,4:1, 3,6:1, 3,8:1 và 4:1, ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,8:1 đến 3:1, và ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 2:1.

Trong một số phương án, chất rắn phân tán theo sáng chế bao gồm thành phần hoạt tính

(R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on hoặc muối dược dụng của nó và vật liệu chất mang, trong đó vật liệu chất mang này được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat và hydroxypropyl metylxenluloza phthalat.

Chất rắn phân tán theo sáng chế có thể thu được bằng các phương pháp điều chế đã được biết nhiều như phương pháp nóng chảy, phương pháp dung môi, và phương pháp dung môi-nóng chảy. Các phương pháp điều chế khác bao gồm thu hỗn hợp eutectic bằng phương pháp nghiền thông qua nguyên tắc đồng hòa tan, và thu được bề mặt rắn hấp thụ bằng cách hòa tan dược chất này trong dung môi hữu cơ để được phân tán và hấp thụ trên vật liệu trơ.

Phương pháp dung môi theo sáng chế là phương pháp đồng kết tủa, trong đó dược chất này và chất mang được hòa tan cùng nhau trong dung môi hữu cơ, hoặc dược chất và chất mang được hòa tan tương ứng trong dung môi sau khi trộn kỹ chúng, hoặc vật liệu chất mang được tạo huyền phù và phân tán trong

dung môi hữu cơ của thành phần hoạt tính hoặc muối được dụng của nó, và sau đó loại bỏ dung môi để thu được chất rắn phân tán. Phương pháp loại bỏ dung môi được biết hoặc có thể xác định bởi chuyên gia trong ngành, và có thể là phương pháp bổ sung nhỏ giọt dung dịch hữu cơ phân cực cao vào dung môi phân cực thấp để kết tủa chất rắn, cũng như phương pháp phun khô hoặc sấy dưới điều kiện áp suất thấp.

Theo phương pháp nóng chảy theo sáng chế, được chất và chất mang được trộn kỹ và gia nhiệt đến nóng chảy, hoặc chất mang được gia nhiệt để nóng chảy sau khi bổ sung được chất để hòa tan bằng cách khuấy, và sau đó nóng chảy này được làm lạnh nhanh thành chất rắn trong khi khuấy mạnh, hoặc rót trực tiếp vào trong viên nang và sau đó làm lạnh.

Theo phương pháp dung môi-nóng chảy theo sáng chế, hòa tan được chất này với khối lượng nhỏ dung môi hữu cơ, trộn kỹ với chất mang nóng chảy, làm bay hơi để loại bỏ dung môi hữu cơ, và làm lạnh để thu được chất rắn.

Phương pháp điều chế chất rắn phân tán theo sáng chế ưu tiên là phương pháp dung môi (cũng được biết là phương pháp đồng kết tủa), bao gồm các bước hòa tan vật liệu chất mang và thành phần hoạt tính hoặc muối được dụng của nó cùng nhau trong dung môi hữu cơ, hoặc tạo huyền phù và phân tán vật liệu chất mang trong dung môi hữu cơ của thành phần hoạt tính hoặc muối được dụng của nó, và sau đó loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được chất rắn phân tán.

Hơn nữa, phương pháp loại bỏ dung môi hữu cơ được biết hoặc có thể được xác định bởi chuyên gia trong ngành, và có thể là phương pháp bổ sung nhỏ giọt dung dịch hữu cơ phân cực cao vào dung môi phân cực thấp hoặc nước để kết tủa chất rắn (cụ thể là phương pháp kết tủa-dung môi), cũng như phương pháp phun khô hoặc sấy dưới điều kiện áp suất thấp.

Trong một số phương án, chất rắn phân tán theo sáng chế thu được bằng cách hòa tan thành phần hoạt tính hoặc muối được dụng của nó và vật liệu chất mang hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat cùng nhau trong dung môi hữu cơ thứ nhất, và sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch thu được vào dung môi thứ hai. Tốc độ bổ sung nhỏ giọt ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1 đến 100 g/phút, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 50 g/phút, và cụ thể là 2, 6, 10, 14, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 hoặc 50 g/phút. Hơn nữa, phương pháp trên để điều chế chế phẩm này có thể bao gồm một bước bất kỳ trong số lọc, rửa và sấy, để đảm bảo rằng khối lượng dung môi môi dư trong chất rắn phân tán thu được là ít hơn 120 ppm để đáp ứng các yêu cầu để bào chế chất rắn phân tán thành được chất.

Hơn nữa, dung môi thứ nhất là dung môi hữu cơ phân cực cao được biết hoặc có thể được xác định bởi chuyên gia trong ngành, và bao gồm, nhưng không

bị giới hạn đến, dung môi sulfon như dimetyl sulfoxit, dung môi amit như N,N-dimetylformamit và N,N-dimetylaxetamit, dung môi keton như axeton, dung môi hydrocarbon được halogen hóa như tetracolorometan, dung môi rượu như etanol và metanol, và ưu tiên là ít nhất một trong số dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, etanol và metanol.

Dung môi thứ hai là dung môi ít phân cực hơn (cũng được biết là dung môi phân cực thấp, mà hòa tan được với dung môi thứ nhất, và sau khi hòa tan với dung môi hữu cơ thứ nhất, khả năng hòa tan của thành phần hoạt tính hoặc muối được dụng của nó trong hệ thống này bị giảm), và bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, dung môi alkan như *n*-hexan và ete dầu mỏ, dung môi rượu như etanol và metanol, dung môi furan như tetrahydrofuran, dung môi ete như dietyl ete và dipropyl ete, và nước hoặc dung dịch axit chứa nước, và ưu tiên là ít nhất một trong số metanol, etanol, nước và dung dịch axit chứa nước.

Theo một phương án, thành phần hoạt tính hoặc muối được dụng của nó và vật liệu chất mang được hòa tan cùng nhau trong ít nhất một dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylformamit và N,N-dimetylaxetamit, và sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch thu được này vào nước. Tốc độ bổ sung nhỏ giọt ưu tiên là nằm trong khoảng từ 1 đến 100 g/phút, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 50 g/phút, và cụ thể là 2, 6, 10, 14, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 hoặc 50 g/phút.

Chất rắn phân tán theo sáng chế có thể được bào chế tiếp thành chế phẩm rắn như viên nén, viên tròn, hạt, viên nang và dạng tương tự. Khối lượng thành phần hoạt tính hoặc muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 8 đến 40%, và có thể là 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35 hoặc 40%, và ưu tiên là nằm trong khoảng từ 15 đến 25% trọng lượng chế phẩm rắn.

Trong một số phương án, khối lượng (trọng lượng hoặc khối) thành phần hoạt tính hoặc muối được dụng của nó theo sáng chế là nằm trong khoảng từ 10 đến 500 mg, và có thể là 200 mg, 190 mg, 180 mg, 170 mg, 160 mg, 150 mg, 140 mg, 130 mg, 120 mg, 110 mg, 100 mg, 95 mg, 75 mg, 50 mg, 25 mg, 15 mg and 10 mg, và ưu tiên là 200 mg, 100 mg or 25 mg. Hơn nữa, chế phẩm rắn cũng chứa tá dược được dụng được biết nhiều hoặc có thể xác định bởi chuyên gia trong ngành, và bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, ít nhất một trong số chất làm rắn, chất độn, chất gắn kết và chất làm trơn.

Trong một số phương án, trong môi trường, dung dịch chứa nước chứa natri dodecyl sulfat (sodium dodecyl sulfate-SDS) 0,15%, tốc độ hòa tan (%) thành phần hoạt tính trong chế phẩm rắn theo sáng chế là 85% hoặc nhiều hơn, và có thể là lớn hơn hoặc tương đương với 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96,

97, 98, 99 và 100%, và ưu tiên là 90% hoặc nhiều hơn trong 45 phút; hơn nữa, tốc độ hòa tan (%) thành phần hoạt tính trong chế phẩm rắn là 70% hoặc nhiều hơn, và có thể là lớn hơn hoặc tương đương với 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94 và 95% trong 15 phút. Chế phẩm rắn hòa tan nhanh và hoàn toàn, và có sinh khả dụng tốt. Quy trình điều chế chế phẩm rắn là đơn giản, và thích hợp cho sản xuất quy mô lớn.

Trong một số phương án, chế phẩm rắn theo sáng chế là thích hợp trong ít nhất 3 tháng, ít nhất 6 tháng, ít nhất 9 tháng, ít nhất 12 tháng, ít nhất 18 tháng hoặc ít nhất 24 tháng ở 25°C/60%RH. Trong một số phương án, dược phẩm này là ổn định trong ít nhất 1 tháng, ít nhất 2 tháng, ít nhất 3 tháng, thậm chí 6 tháng hoặc dài hơn ở 40°C/75%RH.

Trong một số phương án, chất rắn phân tán theo sáng chế là ổn định trong ít nhất 3 tháng, ít nhất 6 tháng, ít nhất 9 tháng, ít nhất 12 tháng, ít nhất 18 tháng hoặc ít nhất 24 tháng ở 25°C/60%RH. Trong một số phương án, dược phẩm là ổn định trong ít nhất 1 tháng, ít nhất 2 tháng, ít nhất 3 tháng, thậm chí 6 tháng hoặc dài hơn ở 40°C/75%RH.

Chất độn cung cấp thể tích để tạo nên viên nén thành kích thước trong thực tế mà có thể được sản xuất. Chất độn có thể cũng góp phần vào quy trình sản xuất này, và cải thiện các đặc điểm vật lý của chế phẩm rắn như trạng thái lỏng, khả năng nén và độ cứng của chế phẩm rắn. Chất độn theo sáng chế được biết hoặc có thể được xác định bởi chuyên gia trong ngành và bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, ít nhất một trong số dextrin, lactoza, sucroza, canxi hydrophosphat, tinh bột, canxi hydrophosphat khan, canxi hydrophosphat, xenluloza vi tinh thể và mannitol. Ưu tiên hơn, chất độn có mặt với khối lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 90%, và ưu tiên hơn nằm trong khoảng từ 35 đến 60% trọng lượng, tính trên trọng lượng của chế phẩm rắn. Theo một phương án, chất độn có thể có mặt với khối lượng là 35, 38, 40, 42, 45, 47, 50, 52, 55, 58 và 60% trọng lượng, tính trên trọng lượng của chế phẩm rắn.

Chất làm rắn theo sáng chế được biết hoặc có thể được xác định bởi chuyên gia trong ngành và bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, ít nhất một trong số croscarmelloza natri, crospovidon, tinh bột natri carboxymetyl, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ và axit alginic. Ưu tiên là, chất làm rắn có mặt với khối lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng, tính trên trọng lượng của chế phẩm rắn. Theo một phương án, chất làm rắn có thể có mặt với khối lượng là 1,0, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 và 20%, và ưu tiên là nằm trong khoảng từ 5 đến 15% trọng lượng, tính trên trọng lượng của chế phẩm rắn.

Chất gắn kết theo sáng chế được biết hoặc có thể được xác định bởi chuyên

gia trong ngành và bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, ít nhất một trong số polyvinylpyrrolidon, tinh bột, metylxenluloza, carboxyxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmethylxenluloza và alginat, và ưu tiên là ít nhất một trong số polyvinylpyrrolidon (tên thương mại K30) và hydroxypropylxenluloza. Ưu tiên hơn, chất gắn kết có mặt với khối lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% trọng lượng, tính trên trọng lượng của chế phẩm rắn. Theo một phương án, chất gắn kết có thể có mặt với khối lượng là 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 và 10% trọng lượng, tính trên trọng lượng của chế phẩm rắn.

Chất làm trơn theo sáng chế được biết hoặc có thể được xác định bởi chuyên gia trong ngành và bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, ít nhất một trong số magiê stearat, axit stearic, axit palmitic, canxi stearat, bột talc, sáp carnauba và natri stearyl fumarat. Ưu tiên là, chất làm trơn theo sáng chế có mặt với khối lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng, tính trên trọng lượng của chế phẩm rắn. Theo một phương án, chất làm trơn có thể có mặt với khối lượng là 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5 và 5%, và ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng, tính trên trọng lượng của chế phẩm rắn.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm rắn theo sáng chế chứa:

- 1) từ 10 mg đến 500 mg thành phần hoạt tính hoặc muối được dụng của nó;
- 2) từ 5 đến 15% trọng lượng chất làm rắn;
- 3) từ 30 đến 90% trọng lượng chất độn;
- 4) từ 0,5 đến 10% trọng lượng chất gắn kết; và
- 5) từ 0,1 đến 5% trọng lượng chất làm trơn.

Hơn nữa, vật liệu chất mang trong chế phẩm rắn là hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat.

Tốc độ hòa tan của chế phẩm rắn theo sáng chế được xác định theo phương pháp thứ hai (phương pháp khuấy cơ) là thử nghiệm tốc độ hòa tan được mô tả theo nguyên tắc chung trong tập IV của dược điển Trung Quốc xuất bản năm 2015. Thử nghiệm hòa tan chế phẩm theo sáng chế được thực hiện sử dụng dung dịch chứa nước chứa natri dodecyl sulfat (SDS) 0,15%, ưu tiên là 1000 ml làm môi trường hòa tan ở $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, và với tốc độ khuấy là 50 vòng trên phút.

Tốc độ hòa tan của chất rắn phân tán theo sáng chế được xác định theo phương pháp thứ hai (phương pháp khuấy cơ) là thử nghiệm tốc độ hòa tan được mô tả theo nguyên tắc chung trong tập IV của dược điển Trung Quốc xuất bản năm 2015. Thử nghiệm hòa tan được thực hiện sử dụng 1000 ml dung dịch chứa nước chứa SDS 0,15% làm môi trường hòa tan ở $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, và với tốc độ khuấy là 75 vòng trên phút.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm rắn chứa thành phần hoạt tính (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on hoặc muối được dụng của nó và vật liệu chất mang, trong đó trong môi trường, dung dịch chứa nước chứa natri dodexyl sulfat (SDS) 0,15%, tốc độ hòa tan (%) thành phần hoạt tính trong chế phẩm rắn là 85% hoặc nhiều hơn, và có thể là lớn hơn hoặc tương đương với 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 và 100%, và ưu tiên là 90% hoặc nhiều hơn trong 45 phút; hơn nữa, tốc độ hòa tan (%) thành phần hoạt tính trong chế phẩm rắn là 70% hoặc nhiều hơn, và có thể là lớn hơn hoặc tương đương với 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94 và 95% trong 15 phút. Trong một số phương án, thành phần hoạt tính hoặc muối được dụng của nó và vật liệu chất mang trong chất rắn phân tán là ở dạng chất rắn phân tán, trong đó vật liệu chất mang này được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat và hydroxypropyl metylxenluloza phthalat, và ưu tiên là hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat.

Phương pháp điều chế chế phẩm rắn chứa chất rắn phân tán chứa (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on theo sáng chế là như sau: chất rắn phân tán được tán thành bột, trộn kỹ với chất độn và/hoặc chất làm rải cần để đúc chế phẩm rắn, bổ sung chất gắn kết, và đưa đến quá trình tạo hạt ướt hoặc tạo hạt khô, sau đó làm khô các hạt thu được, sàng bằng sàng, nghiền, trộn kỹ với chất làm trơn, và bào chế thành viên hoặc hạt hoặc nén thành viên nén hoặc điều đầy vào trong nang; hoặc chất rắn phân tán có thể cũng được bổ sung vật liệu phụ trợ thích hợp và nạp trực tiếp vào trong viên nang hoặc nén thành viên nén; hạt thu được hoặc viên nén thô hoặc viên nang có thể được phủ tiếp khi cần thiết.

Thành phần hoạt tính

(R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on theo sáng chế có thể phản ứng với axit để tạo thành muối được dụng. Axit được biết hoặc có thể được xác định bởi chuyên gia trong ngành và bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, axit clohydric, axit metansulfonic, axit fumaric, axit trifloaxetic và axit phosphoric.

Thuật ngữ “tính trên trọng lượng của chế phẩm rắn” theo sáng chế nghĩa là sự tính toán giới hạn khối lượng sử dụng thành phần hoạt tính hoặc các loại nguyên liệu phụ trợ được phẩm khác được dựa trên trọng lượng của lõi viên nén không có lớp phủ, chi tiết xem ví dụ 1.

Tiêu chuẩn ổn định có thể chấp nhận điển hình theo sáng chế là như sau: theo thử nghiệm HPLC, sự gia tăng tổng hàm lượng tạp chất thường không lớn

hơn khoảng 1%, ưu tiên là không nhiều hơn 0,5%, và có thể là 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4% và 0,5%; hoặc/và tổng hàm lượng tạp chất không nhiều hơn 0,5%, và có thể là 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4% và 0,5%; hoặc/và theo phân tích thử nghiệm nhiều xạ bột tia X, dạng vật lý của thành phần hoạt tính trong chất rắn phân tán/chế phẩm rắn vẫn là vô định hình không có hiện tượng lão hóa.

Thử nghiệm nhiễu xạ bột tia X theo sáng chế được thực hiện trên nhiễu xạ kế tia-X đa chức năng composít Rigaku UltimaIV. Thông tin thu được cụ thể: Cu anot (40kV, 40mA), tia Cu-K α 1 ($\lambda = 1,5418\text{\AA}$), tốc độ quét 20°/phút, giới hạn quét (giới hạn 2 θ): 3~45°, kích cỡ bước quét 0,02, độ rộng khe hở 0,01.

Các điều kiện phát hiện HPLC theo sáng chế: silica liên kết octadecylsilan được sử dụng làm chất độn (cột C18 Waters Symmetry); 0,01mol/L dung dịch đệm kali dihydrogen phosphat và axetonitril được sử dụng làm pha di động và rửa giải; bước sóng phát hiện là 210 nm.

Thành phần phụ trợ được và chất phản ứng, như hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat, là sẵn có trên thị trường. (R)-4-Amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on (hợp chất A) hoặc muối được dùng của nó có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 109 của WO2016007185.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các mục tiêu và các đặc điểm khác và trên đây theo sáng chế sẽ trở nên hiển nhiên khi tham chiếu đến các hình vẽ sau, lần lượt là:

Fig. 1: phổ nhiễu xạ tia X của thành phần hoạt chất (Active Pharmaceutical Ingredient-API) hợp chất A.

Fig. 2: phổ nhiễu xạ tia X của hỗn hợp vật lý gồm API hợp chất A và chất mang hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat.

Fig. 3: phổ nhiễu xạ tia X của chất mang hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat.

Fig. 4: phổ nhiễu xạ tia X của chất rắn phân tán theo Ví dụ thử nghiệm 3.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả tiếp chi tiết với các ví dụ sau và ví dụ thử nghiệm. Các ví dụ và ví dụ thử nghiệm này chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nên

được xem là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Điều chế các chất rắn phân tán

Chất rắn phân tán được điều chế với (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on (được đề cập đến là hợp chất A) và các loại vật liệu mang khác nhau. Thông tin cụ thể được thể hiện trong bảng 1:

Bảng 1

Các thành phần	Ví dụ thử nghiệm (g)		
	1	2	3
Hợp chất A	3	3	3
Hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat	—	—	3
Eudragit L100-55	—	3	—
Hydroxypropyl metylxenluloza phthalat	3	—	—

Phương pháp điều chế (phương pháp đồng kết tủa):

Hợp chất A và vật liệu chất mang được cân trọng lượng theo các công thức, và hòa tan hoàn toàn trong N,N-dimetylaxetamid (DMF). Khối lượng nước tinh khiết theo công thức được cân trọng lượng theo tỷ lệ giữa N,N-dimetylaxetamid với nước tinh khiết là 1:15 (g/g). Dung dịch chứa hợp chất A và vật liệu chất mang được bổ sung nhỏ giọt vào nước với tốc độ dòng là 30 g/phút, và kết tủa kết tủa kết bông trắng, lọc, rửa và làm khô thu được chất rắn phân tán.

Thử nghiệm hòa tan

Tốc độ hòa tan của các hỗn hợp chứa API và chất mang của Ví dụ thử nghiệm 1 đến 3 được xác định theo phương pháp thứ hai (phương pháp khuấy cơ) là thử nghiệm tốc độ hòa tan được mô tả theo nguyên tắc chung trong tập IV của dược điển Trung Quốc xuất bản năm 2015. Thử nghiệm hòa tan được thực hiện sử dụng 1000 ml chứa dung dịch chứa nước chứa SDS 0,15% làm môi trường hòa tan ở $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, và với tốc độ khuấy là 75 vòng trên phút.

Bảng 2

Thời gian (phút)	Tốc độ hòa tan (%)		
	1	2	3
5	80,1	51,3	84,3
15	89,4	64,3	94,5
45	94,5	72,9	100,1

Các kết quả này cho thấy rằng: khi Eudragit L100-55 được sử dụng làm vật liệu chất mang, sự hòa tan là chậm và không hoàn toàn, tốc độ hòa tan chỉ khoảng 70% trong 45 phút, mà sẽ ảnh hưởng đến sinh khả dụng của hợp chất A sau khi được điều chế thành đến mức độ được chất; khi hydroxypropyl methylxenluloza phthalat hoặc hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat, đặc biệt là hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat được sử dụng làm vật liệu chất mang, đặc điểm hòa tan được cải thiện đáng kể.

Nghiên cứu về độ ổn định

Chất rắn phân tán theo Ví dụ thử nghiệm 3 được đặt tương ứng ở 25°C/60%RH và 40°C/75%RH để kiểm tra độ ổn định trong thời gian dài. Dữ liệu được thể hiện như sau:

Bảng 3

Danh mục thử nghiệm	Ngày 0	25°C/60%RH						40°C/75%RH			
		3M	6M	9M	12M	18M	24M	1M	2M	3M	6M
Tổng hàm lượng tạp chất (%)	0,22	0,22	0,23	0,23	0,23	0,28	0,28	0,22	0,22	0,22	0,23
Dạng tinh thể		Dạng vô định hình						Dạng vô định hình			

Ví dụ 2

Hợp chất A và hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat (tỷ lệ theo trọng lượng: 1:1) được điều chế thành chất rắn phân tán, được nghiền thành bột đáp ứng yêu cầu về kích thước hạt mong muốn. Khối lượng theo công thức của chất rắn phân tán, lactoza và xenluloza vi tinh thể được cân trọng lượng theo công thức được thiết kế, và bổ sung croscarmelloza natri, crospovidon, tinh bột natri carboxymetyl hoặc xenluloza hydroxypropyl được thể thấp tương ứng làm chất làm rắn. Rót hỗn hợp này vào trong thùng tạo hạt, trộn kỹ, và bổ sung hydroxypropyl xenluloza làm chất gắn kết để điều chế hạt. Vật liệu ướt và mềm được nghiền ướt và sấy khô, và sau đó các hạt khô (hàm lượng nước nhỏ hơn 3%) được nghiền khô. Khối lượng theo công thức của magiê stearat được bổ sung vào, và trộn kỹ với các hạt này. Ép các hạt được trộn toàn bộ thu được này thành viên nén. Các tỷ lệ công thức cụ thể được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4

Các thành phần	Ví dụ thử nghiệm (mg/viên nén)			
	4	5	6	7
Chất rắn phân tán	200	200	200	200
Lactoza monohydrat	195	195	195	195

Xenluloza vi tinh thể 101	69	69	69	69
Croscarmelloza natri	25	—	—	—
Crospovidon	—	25	—	—
Tinh bột natri carboxymetyl	—	—	25	—
Xenluloza hydroxypropyl được thể thấp	—	—	—	76
Hydroxypropyl methylxenluloza E5	13	13	13	13
Magiê stearat	5.0	5.0	5.0	5.6
Tổng cộng (mg)	507	507	507	560

Thử nghiệm hòa tan

Tốc độ hòa tan của các viên nén theo Ví dụ thử nghiệm từ 4 đến 7 được xác định theo phương pháp thứ hai (phương pháp khuấy cơ) là thử nghiệm tốc độ hòa tan được mô tả theo nguyên tắc chung trong tập IV của dược điển Trung Quốc xuất bản năm 2015. Thử nghiệm hòa tan được thực hiện sử dụng 1000 ml chứa dung dịch SDS chứa nước 0,15% làm môi trường hòa tan ở $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, và với tốc độ khuấy là 50 vòng trên phút.

Bảng 5

Thời gian (phút)	Tốc độ hòa tan (%)			
	4	5	6	7
5	43,2	2,8	44,8	4,1
15	80,5	9,2	82,6	11,2
45	90,0	53,6	92,5	51,5

Các kết quả này cho thấy rằng sự hòa tan của Ví dụ thử nghiệm 5 và 7 là chậm, tốc độ hòa tan chỉ khoảng 50% trong 45 phút, và các chế phẩm rắn này không thể giải phóng thành phần hoạt chất nhanh. Ngược lại, Ví dụ thử nghiệm 1 và 3 thể hiện các đặc điểm hòa tan tốt hơn, và tốc độ hòa tan là 90.0% trong 45 phút.

Ví dụ 3

Hợp chất A và hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat (tỷ lệ theo trọng lượng: 1:1) được điều chế thành chất rắn phân tán bằng phương pháp đồng kết tủa, mà sau đó được tán thành bột. Khối lượng theo công thức của chất rắn phân tán, lactoza, xenluloza vi tinh thể và croscarmelloza natri được cân trọng lượng theo công thức được thiết kế. Rót hỗn hợp này vào trong thùng tạo hạt,

trộn kỹ, và tương ứng bổ sung hydroxypropyl methylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ hoặc hydroxypropyl xenluloza làm chất gắn kết để điều chế hạt. Vật liệu ướt và mềm được nghiền ướt và sấy khô, và sau đó các hạt khô (hàm lượng nước nhỏ hơn 3%) được nghiền khô. Khối lượng theo công thức của magiê stearat được bổ sung, và trộn kỹ với hạt. Ép các hạt được trộn toàn bộ thu được này thành viên nén. Các tỷ lệ của công thức cụ thể được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6

Các thành phần	Ví dụ thử nghiệm (mg/viên nén)				
	4	8	9	10	11
Chất rắn phân tán	200	200	200	200	200
Lactosa monohydrat	195	195	195	195	175
Xenluloza vi tinh thể 101	69	69	69	69	60
Croscarmelloza natri	25	25	25	25	25
Hydroxypropyl methylxenluloza E5	13	—	—	—	—
Hydroxypropyl xenluloza SSL	—	—	—	15	—
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ	—	—	73.7	—	—
Polyvinylpyrrolidon K30	—	22	—	—	20
Croscarmelloza natri	—	—	—	—	15
Magiê stearat	5.0	5.1	5.6	5.0	5.0
Tổng cộng (mg)	507	516	568	509	500

Thử nghiệm hòa tan

Tốc độ hòa tan của các viên nén của Ví dụ thử nghiệm 4 và từ 8 đến 11 được xác định theo phương pháp thứ hai (phương pháp khuấy cơ) là thử nghiệm tốc độ hòa tan được mô tả theo nguyên tắc chung trong tập IV của dược điển Trung Quốc xuất bản năm 2015. Thử nghiệm hòa tan được thực hiện sử dụng 1000 ml chứa dung dịch chứa nước chứa SDS 0,15% làm môi trường hòa tan ở $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, và với tốc độ khuấy là 50 vòng trên phút.

Bảng 7

Thời gian (phút)	Tốc độ hòa tan (%)				
	4	8	9	10	11
5	43,2	45,0	34,6	57,0	53,4
15	80,5	70,8	59,2	82,5	78,8
45	90,0	93,0	85,2	93,3	95,9

Các kết quả này cho thấy rằng độ hòa tan của Ví dụ thử nghiệm 9 là thấp và không hoàn toàn, và tốc độ hòa tan chỉ khoảng 85% trong 45 phút. Ngược lại, Ví dụ thử nghiệm từ 8 đến 11 thể hiện đặc điểm hòa tan tốt hơn, và tốc độ hòa tan là 93,0% trong 45 phút.

Ví dụ 4

Hợp chất A và hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat được điều chế thành chất rắn phân tán bằng phương pháp đồng kết tủa, mà sau đó được tán thành bột. Khối lượng theo công thức của chất rắn phân tán, lactoza, xenluloza vi tinh thể và croscarmelloza natri được cân trọng lượng theo công thức được thiết kế. Rót hỗn hợp này vào trong thùng tạo hạt, trộn kỹ, và bổ sung polyvinylpyrrolidon làm chất gắn kết để điều chế hạt. Vật liệu ướt và mềm được nghiền ướt và sấy khô, và sau đó các hạt khô (hàm lượng nước nhỏ hơn 3%) được nghiền khô. Nguyên liệu phụ trợ bên ngoài hạt được bổ sung, và trộn kỹ với hạt này. Ép các hạt được trộn toàn bộ thu được này thành viên nén. Các tỷ lệ của công thức cụ thể được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 8

Các thành phần	Ví dụ thử nghiệm (mg/viên nén)			
	12	13	14	15
Hợp chất A	100	100	100	100
Hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat	—	—	100	200
Eudragit L100-55	100	—	—	—
Hydroxypropyl methylxenluloza phthalat	—	100	—	—
Lactoza monohydrat	175	175	175	175
Xenluloza vi tinh thể 101	60	60	60	60
Croscarmelloza natri (bên trong hạt)	25	25	25	25
Polyvinylpyrrolidon K30	20	20	20	20
Croscarmelloza natri (bên ngoài hạt)	15	15	15	15
Magiê stearat	5,0	5,0	5,0	5,6
Tổng cộng (mg)	500	500	500	600

Thử nghiệm hòa tan

Tốc độ hòa tan của các viên nén của Ví dụ thử nghiệm 12 đến 15 được xác định theo phương pháp thứ hai (phương pháp khuấy cơ) là thử nghiệm tốc độ hòa

tan được mô tả theo nguyên tắc chung trong tập IV của dược điển Trung Quốc xuất bản năm 2015. Thử nghiệm hòa tan được thực hiện sử dụng 1000 ml dung dịch chứa nước chứa SDS 0,15% làm môi trường hòa tan ở $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, và với tốc độ khuấy là 50 vòng trên phút.

Bảng 9

Thời gian (phút)	Tốc độ hòa tan (%)			
	12	13	14	15
5	40,1	55,2	60,3	63,2
15	50,2	67,9	80,2	82,9
45	65,2	85,6	97,8	98,2

Các kết quả này cho thấy rằng: khi Eudragit L100-55 được sử dụng làm vật liệu chất mang, sự hòa tan là chậm và không hoàn toàn, tốc độ hòa tan chỉ khoảng 65% trong 45 phút, mà sẽ ảnh hưởng đến sinh khả dụng của hợp chất A; khi hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat được sử dụng làm vật liệu chất mang, tốc độ hòa tan được cải thiện đáng kể.

Nghiên cứu về độ ổn định

Viên nén của Ví dụ thử nghiệm 14 được đặt tương ứng ở $25^\circ\text{C}/60\%\text{RH}$ và $40^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$ để kiểm tra độ ổn định trong thời gian dài. Dữ liệu được thể hiện như sau:

Bảng 10

Danh mục thử nghiệm	Ngày 0	$25^\circ\text{C}/60\%\text{RH}$					$40^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$			
		3M	6M	9M	12M	18M	1M	2M	3M	6M
Tổng hàm lượng tạp chất(%)	0,22	0,23	0,23	0,23	0,25	0,35	0,25	0,23	0,24	0,26
Dạng tinh thể		Dạng vô định hình					Dạng vô định hình			

Ví dụ 5: Nghiên cứu động học (PK) trong động vật

12 con chó becgie được nhóm thành hai nhóm (6 con chó becgie cho mỗi nhóm, một nửa là đực và một nửa là cái). Các con chó becgie này cho nhịn đói trong nhiều hơn 12 giờ trước khi thí nghiệm, và thức ăn được cung cấp 4 h sau khi dùng được chất vào ngày thí nghiệm. Nước được cung cấp trong suốt quá trình thí nghiệm. Hai nhóm động vật được dùng lần lượt qua đường miệng dạng tinh thể của hợp chất A và chất rắn phân tán của hợp chất A (tỷ lệ của hợp chất A với hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat là 1:1, theo công thức của Ví dụ thử nghiệm 3) với liều dùng là 30 mg/kg. 0,6 mL máu được lấy từ tĩnh mạch chân trước khi dùng và 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12, 24 và 72 h sau khi

dùng. Máu được dự trữ trong ống chống đông axit etylendiamintetraaxetic (ethylenediaminetetraacetic acid-EDTA), và ly tâm trong 10 phút ở 3500 vòng trên phút (4°C) để tách huyết tương của máu. Huyết tương được bảo quản ở -70°C.

Nồng độ API trong huyết tương máu và dung dịch được dùng được xác định bằng sắc ký lỏng - phổ khối lượng Tandem (liquid chromatography-tandem mass spectrometry-LC/MS/MS). Các thông số được động học của chó beagle sau khi dùng được chất được tính toán với nồng độ trong huyết tương thu được sử dụng mô hình không chia ngăn của phần mềm Phoenix WinNonlin 6.4. Các kết quả được thể hiện trong bảng 11.

Bảng 11

Nhóm	Liều dùng (mpk)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-∞} (ng/ml*h)	t _{1/2} (h)	F(%)
Dạng tinh thể của hợp chất A	30	630±530	3866±3167	3,02±0,65	/
Chất rắn phân tán của Ví dụ thử nghiệm 3	30	4105±1560	28247±8060	2,67±0,17	/

Có thể được thấy từ các kết quả trong bảng 11 rằng sau khi điều chế hợp chất A là chất rắn phân tán, sự hấp thu in vivo của API là tốt hơn đáng kể so với dạng tinh thể của hợp chất A, cho thấy rằng chất rắn phân tán được điều chế bằng hydroxypropyl metylxenuloza axetat succinat có thể gia tăng đáng kể sinh khả dụng của hợp chất A sau khi được điều chế thành dạng chất và hấp thụ in vivo của API.

Yêu cầu bảo hộ:

1. Chất rắn phân tán, chứa hoạt chất (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on hoặc muối được dụng của nó và vật liệu chất mang, trong đó vật liệu chất mang này được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat và hydroxypropyl metylxenluloza phthalat.

2. Chất rắn phân tán theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ tỷ lệ theo trọng lượng của vật liệu chất mang với thành phần hoạt tính không ít hơn 0,5:1.

3. Chất rắn phân tán theo điểm 1 hoặc 2, đặc trưng ở chỗ tỷ lệ theo trọng lượng của vật liệu chất mang với thành phần hoạt tính là nằm trong khoảng từ 0,5:1 đến 4:1.

4. Chất rắn phân tán theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, đặc trưng bởi chứa thành phần hoạt tính (R)-4-amino-1-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-(2,6-diflophenoxy)phenyl)-1,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on hoặc muối được dụng của nó và vật liệu chất mang.

5. Phương pháp điều chế chất rắn phân tán theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, bao gồm các bước hòa tan vật liệu chất mang và thành phần hoạt tính hoặc muối được dụng của nó cùng nhau trong dung môi hữu cơ, loại bỏ dung môi hữu cơ để thu được chất rắn phân tán.

6. Phương pháp theo điểm 5, đặc trưng ở chỗ dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng phương pháp kết tủa dung môi.

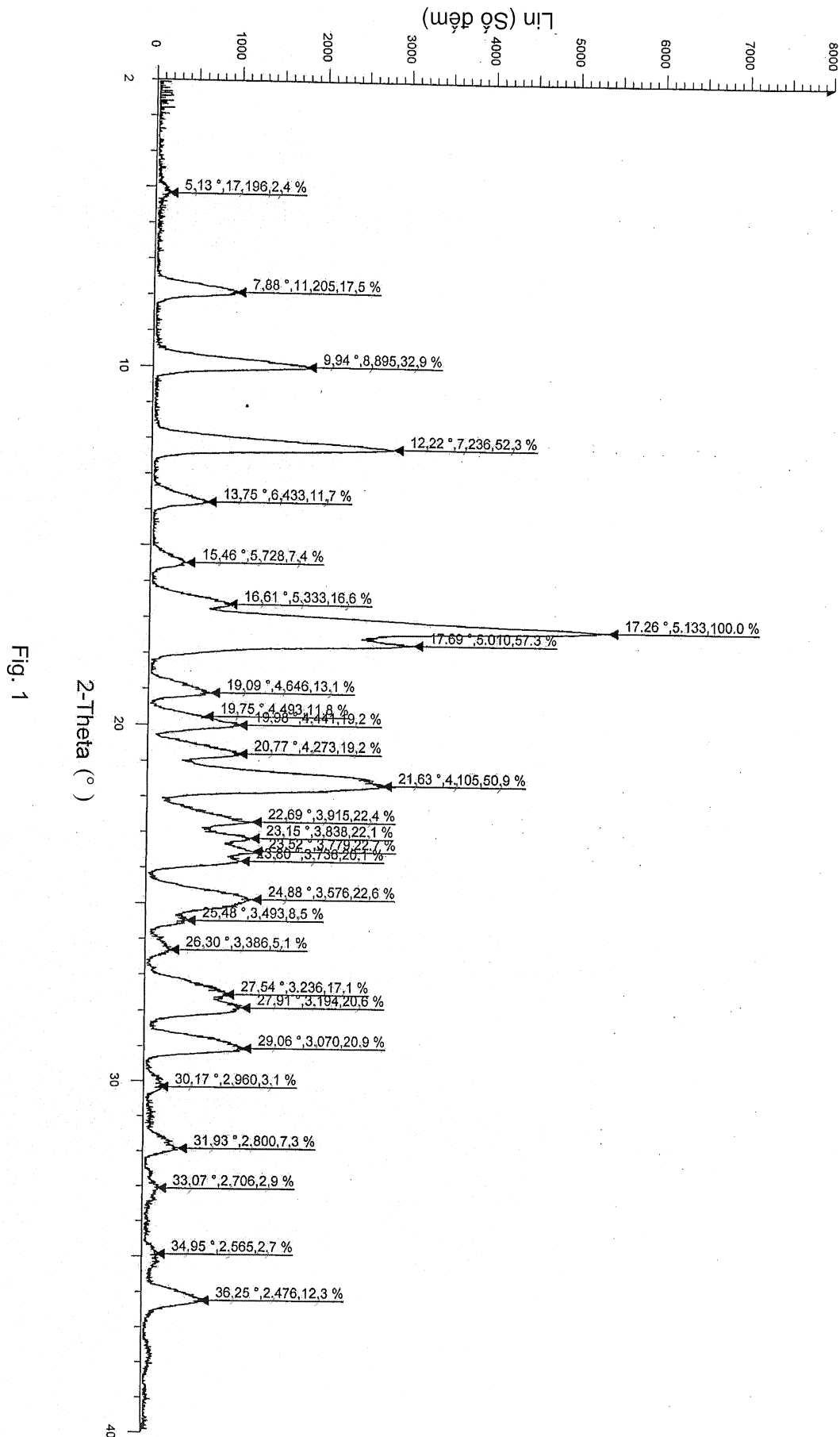
7. Chế phẩm rắn được chọn từ nhóm bao gồm viên nén, viên, hạt và viên nang, trong đó chế phẩm rắn này chứa chất rắn phân tán theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4.

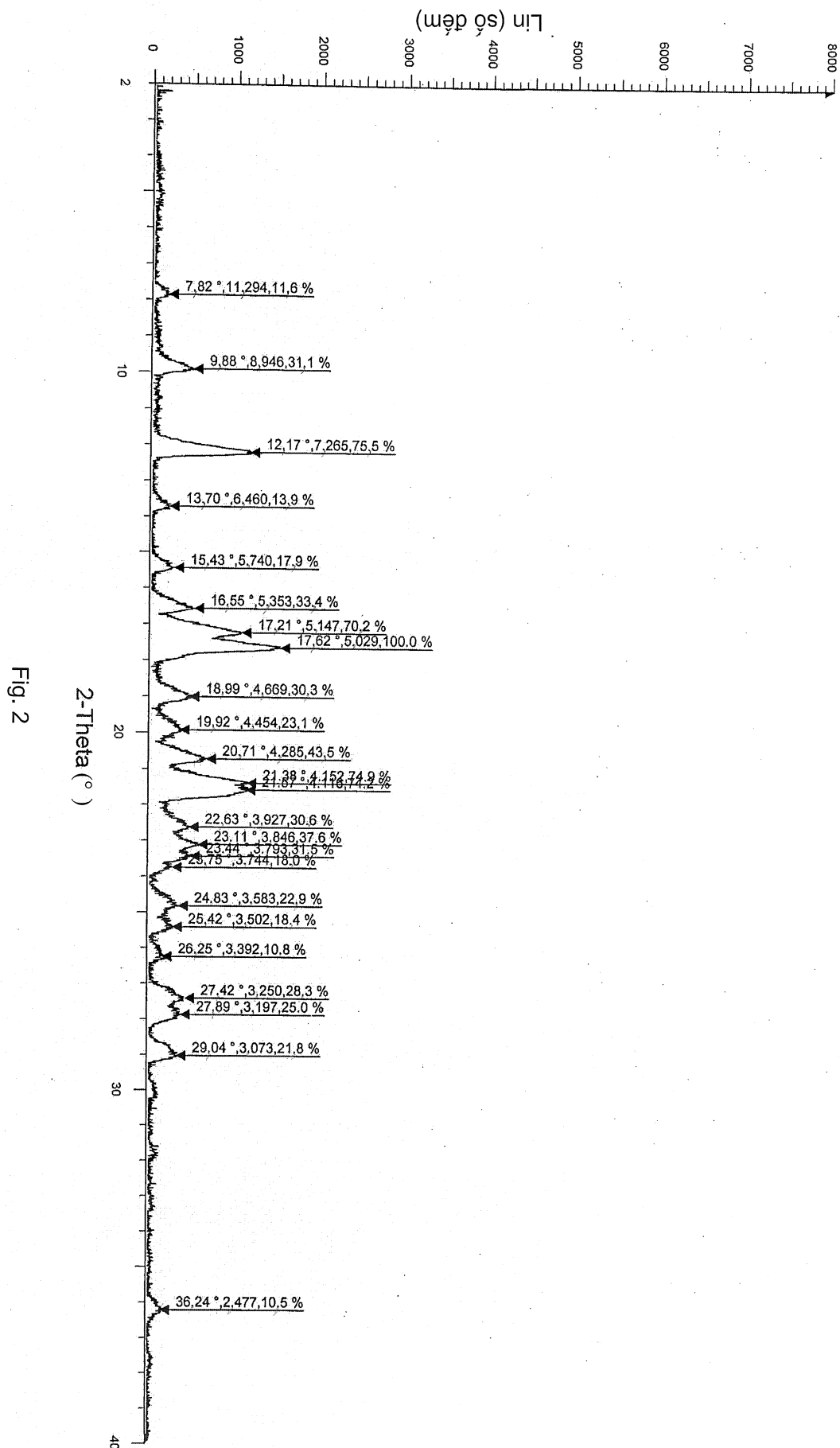
8. Chế phẩm rắn theo điểm 7, đặc trưng ở chỗ chế phẩm rắn chứa thêm ít nhất một tá được dụng được chọn từ nhóm bao gồm chất làm rã, chất độn, chất gắn kết và chất làm trơn.

9. Chế phẩm rắn theo điểm 8, đặc trưng ở chỗ chế phẩm rắn chứa:

- 1) từ 10 mg đến 500mg thành phần hoạt tính hoặc muối dược dụng của nó;
- 2) từ 5 đến 15% trọng lượng chất làm rắn;
- 3) từ 30 đến 90% trọng lượng chất độn;
- 4) từ 0,5 đến 10% trọng lượng chất gắn kết; và
- 5) từ 0,1 đến 5% trọng lượng chất làm trơn.

10. Chế phẩm rắn theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, đặc trưng ở chỗ trong môi trường, dung dịch chứa nước chứa natri dodecyl sulfat (SDS) 0,15%, tốc độ hòa tan (%) thành phần hoạt tính trong chế phẩm rắn là 85% hoặc nhiều hơn trong 45 phút.





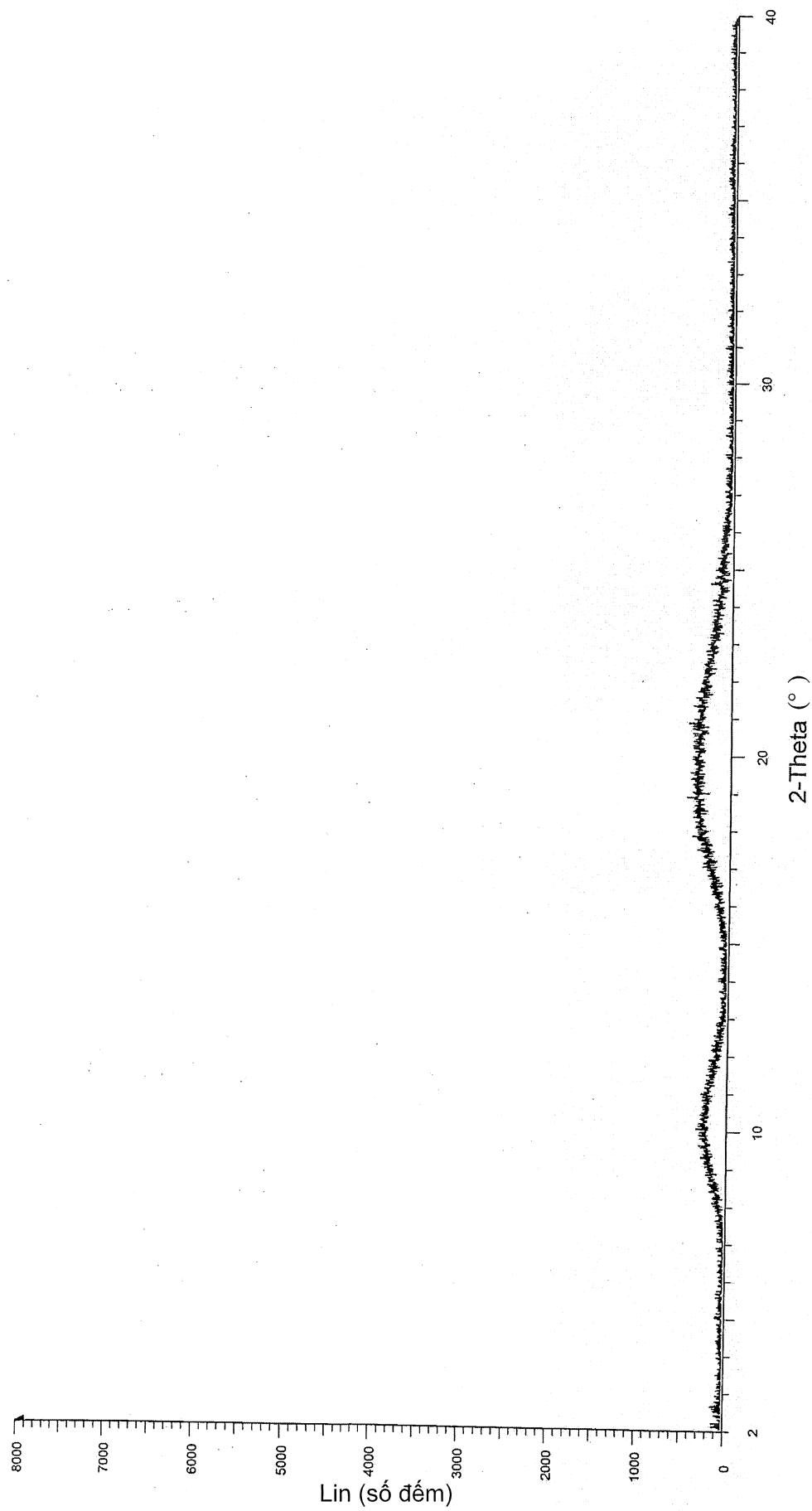


Fig. 3

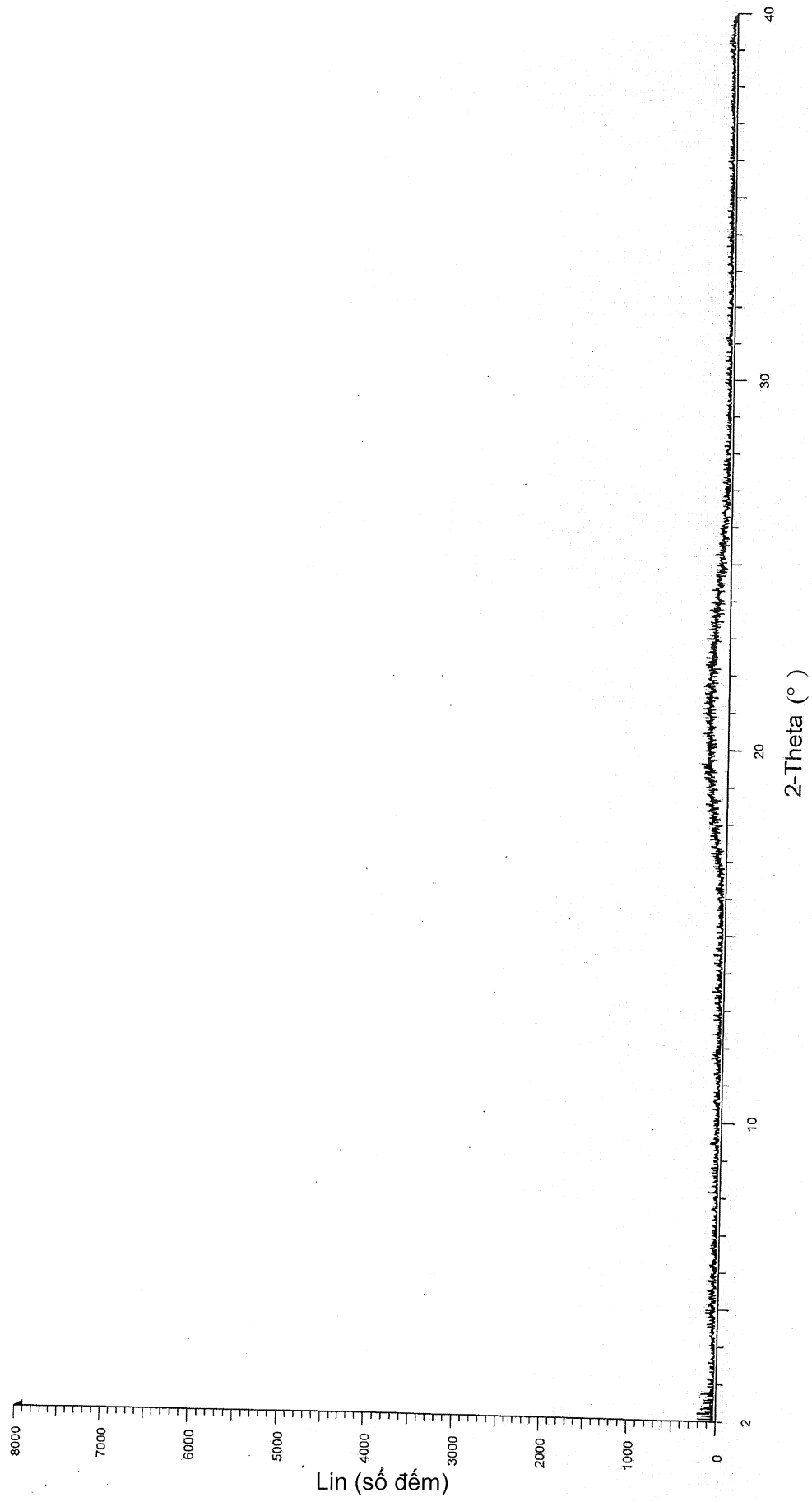


Fig. 4