



(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)



1-0043299

(51)^{2020.01} A61K 31/519; A61P 31/12; A61K 9/20 (13) B

(21) 1-2021-06916

(22) 23/04/2020

(86) PCT/CN2020/086301 23/04/2020

(87) WO2020/216274 29/10/2020

(30) 201910326899.9 23/04/2019 CN

(45) 25/02/2025 443

(43) 25/04/2022 409

(73) CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)

No.369 Yuzhou South Rd. Lianyungang City, Jiangsu 222062, China

(72) JING, Jianghui (CN); DONG, Lihui (CN); XU, Yi (CN); LI, Xinlu (CN); LU, Xifeng (CN); WANG, Shang (CN); ZANG, Haishan (CN); LI, Min (CN); CHEN, Zhilin (CN); ZHAO, Xiandong (CN); SUN, Peng (CN).

(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG RẪN CHỨA CHẤT CHỦ VẬN TLR7 VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(21) 1-2021-06916

(57) Dược phẩm dạng rắn chứa chất chủ vận TLR7 2-butoxy-7-(4-(pyrolidin-1-ylmethyl)benzyl)-5*H*-pyrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin, phương pháp điều chế nó, và ứng dụng y học của nó. Dược phẩm dạng rắn có độ ổn định và đặc tính hòa tan tốt.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dạng rắn chứa chất chủ vận TLR7 (2-butoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-yl)methyl)benzyl)-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-amin), phương pháp điều chế hợp chất này, và ứng dụng y học của hợp chất này.

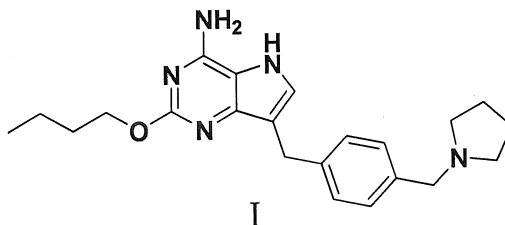
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể giống Toll được biểu hiện trong các tế bào miễn dịch khác nhau. Thụ thể giống Toll nhận diện các motif cấu trúc được bảo tồn cao: mô hình phân tử liên quan đến tác nhân gây bệnh (PAMP) được biểu hiện bởi tác nhân gây bệnh vi sinh vật hoặc mô hình phân tử liên quan đến tổn thương (DAMP) do các tế bào hoại tử tiết ra. Thụ thể giống Toll được kích thích bởi các PAMP hoặc DAMP tương ứng để tạo ra dòng tín hiệu, dẫn đến kích hoạt các yếu tố phiên mã như AP-1, NF- κ B và yếu tố điều hòa interferon (chức năng đáp ứng xung động). Do đó, nhiều phản ứng tế bào được tạo ra, bao gồm sản xuất interferon, xytokin tiền viêm và xytokin tác động, do đó thúc đẩy phản ứng miễn dịch. Cho đến nay, 13 thụ thể giống Toll đã được tìm thấy ở động vật có vú. Thụ thể giống Toll 1, 2, 4, 5 và 6 chủ yếu được biểu hiện trên bề mặt tế bào trong khi thụ thể giống Toll 3, 7, 8 và 9 được biểu hiện trong các nội thể. Thụ thể giống Toll khác nhau có thể nhận biết các phối tử có nguồn gốc từ các tác nhân gây bệnh khác nhau. Thụ thể giống Toll 7 (TLR7) chủ yếu được biểu hiện trong các tế bào tua dạng tương bào (pDC), và gây ra sự tiết interferon alpha (IFN- α) bằng cách nhận diện phối tử. Thụ thể giống Toll 7 (TLR7) và thụ thể giống Toll 8 (TLR8) có tính tương đồng cao, và do đó phối tử TLR7 còn là phối tử TLR8 trong nhiều trường hợp. TLR8 được kích thích để chủ yếu dẫn đến sự sản xuất các xytokin, chẳng hạn như yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- α) và chemokin. Interferon alpha là một trong những loại thuốc chính được sử dụng để điều trị viêm gan B hoặc viêm gan C mãn tính, trong khi TNF- α là xytokin tiền viêm, và sự tiết quá mức của nó có thể gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng.

WO2016/023511 bộc lộ một số hợp chất được sử dụng làm chất chủ vận TLR7. Vẫn có nhu cầu trong lĩnh vực kỹ thuật này để phát triển được phẩm thích hợp chứa hợp chất chủ vận TLR7.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm dạng rắn, bao gồm hợp chất có công thức I, chất pha loãng, chất kết dính, chất làm tan rã, và chất bôi trơn,



Theo một phương án, chất pha loãng được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, sucroza, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, dextrin, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn là, xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là, xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, chất kết dính được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl methylxenluloza, carboxymethylxenluloza, carboxymethylxenluloza natri, etylxenluloza, methylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp, gelatin, polyvinylpyrrolidon, tinh bột được thủy phân một phần, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, glucoza, polyetylen glycol, rượu polyvinyl, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn là, hydroxypropyl methylxenluloza, carboxymethylxenluloza, carboxymethylxenluloza natri, etylxenluloza, methylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp (L-HPC), polyvinylpyrrolidon, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là, hydroxypropyl methylxenluloza.

Theo một phương án, chất làm tan rã được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột natri carboxymetyl, tinh bột khô, xenluloza vi tinh thể, hydroxyetyl methylxenluloza, carboxymethylxenluloza natri, carboxymethylxenluloza canxi, croscarmelloza natri, hydroxypropyl methylxenluloza mức độ thay thế thấp hoặc crospovidon, natri dodexyl sulfat hoặc magie dodexyl sulfat, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn là, tinh bột natri carboxymetyl, croscarmelloza natri, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là, tinh bột natri carboxymetyl.

Theo một phương án, chất bôi trơn được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, silic đioxit keo (silica keo), bột đá talc, polyetylen glycol 4000, polyetylen glycol 6000,

axit stearic, natri stearyl fumarat, natri dodexyl sulfat, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn là, magie stearat, silic đioxit keo, natri dodexyl sulfat, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là, magie stearat, silic đioxit keo, và hỗn hợp của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế được phẩm dạng rắn được mô tả ở đây, bao gồm phương pháp nén trực tiếp.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng được phẩm dạng rắn được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến TLR7. Theo một phương án, bệnh liên quan đến TLR7 được chọn từ bệnh truyền nhiễm do virus. Theo một phương án được ưu tiên, bệnh truyền nhiễm do virus được chọn từ nhóm bao gồm viêm gan B và viêm gan C.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa và mô tả

Trừ khi được chỉ định theo cách khác, các thuật ngữ và cụm từ được sử dụng ở đây có nghĩa được nêu dưới đây. Một thuật ngữ hoặc cụm từ cụ thể, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác, không được coi là không chắc chắn hoặc không rõ ràng, nhưng được hiểu theo nghĩa thông thường của nó mà được hiểu bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Khi đề cập đến tên thương mại, được dùng để chỉ sản phẩm thương mại tương ứng hoặc thành phần hoạt tính của nó.

Trừ khi được định nghĩa cụ thể khác hoặc khác với cách sử dụng thông thường, tỷ lệ (bao gồm cả tỷ lệ phần trăm) hoặc các phần được sử dụng ở đây được tính theo trọng lượng, ví dụ, % trọng lượng hoặc trọng lượng theo %.

Thuật ngữ "bao gồm", "gồm cả" hoặc "có chứa" hoặc những từ tương tự đồng nghĩa với đó "bao gồm có", "gồm" hoặc "bao gồm cả", "có chứa", "chứa" hoặc "gồm chứa" và "có", "gồm có" hoặc "có chứa" và những từ tương tự là kết thúc mở và không loại trừ các phần tử, bước hoặc thành phần không liệt kê khác. Cụm từ "bao gồm" loại trừ phần tử, bước hoặc thành phần bất kỳ không được chỉ định. Cụm từ "về cơ bản bao gồm" đề cập đến phạm vi được giới hạn trong các yếu tố, bước hoặc thành phần được chỉ định, cộng với các yếu tố, bước hoặc thành phần có mặt tùy ý và không tác động thiết yếu đến các đặc điểm cơ bản và mới của đối tượng được bảo hộ. Cần hiểu rằng thuật ngữ "bao gồm có", "gồm cả" hoặc "có chứa" bao gồm các cụm từ "về cơ bản bao gồm" và "bao

gồm".

Thuật ngữ "tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" đề cập đến sự kiện hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể xảy ra hoặc có thể không xảy ra. Bản mô tả bao gồm các trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống xảy ra và các trường hợp sự kiện hoặc tình huống không xảy ra.

Trong đơn sáng chế này, "một hoặc nhiều hơn" hoặc "ít nhất một" có thể đại diện cho 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc nhiều hơn. Theo đó, "hai hoặc nhiều hơn" có thể đại diện cho 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc nhiều hơn.

Trong đơn sáng chế này, hợp chất có công thức I bao gồm hợp chất ở dạng bazơ tự do và ở dạng muối được dụng. "Muối được dụng" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối trifloaxetat hoặc muối maleat.

Trong đơn sáng chế này, hàm lượng của hợp chất có công thức I trong dược phẩm được tính toán ở dạng bazơ tự do.

Lượng "% trọng lượng" của một thành phần nhất định (bao gồm cả hoạt chất hoặc tá dược) được mô tả ở đây là phần trăm trọng lượng của thành phần này trong tổng trọng lượng của dược phẩm dạng rắn (trong đó trọng lượng của hợp chất có công thức I được tính toán ở dạng bazơ tự do). Tổng trọng lượng của dược phẩm dạng rắn không bao gồm trọng lượng của chất phủ ngoài.

Phương pháp điều chế dược phẩm dạng rắn được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này. Phương pháp điều chế cụ thể có thể bao gồm các bước nghiền thành bột, trộn, sàng, tạo hạt, làm đầy, tạo viên nén, v.v. Các bước cần thiết và phương pháp hoặc thiết bị để thực hiện các bước cụ thể được lựa chọn tùy theo điều kiện thực tế. Ví dụ, bước nghiền thành bột có thể được thực hiện bằng cách sử dụng cối, máy nghiền bi, máy ép trục, máy nghiền va đập, máy nghiền búa và/hoặc máy nghiền phản lực; bước trộn có thể là trộn khuấy, trộn nghiền và/hoặc trộn sàng; bước sàng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng máy lắc sàng và/hoặc sàng rung. Hoặc đề cập đến *Pharmacy* (tái bản lần thứ 6 hoặc thứ 7, People's Medical Publishing House) được biên tập bởi Cui Fude và đồng tác giả.

Như được sử dụng ở đây, việc "điều chế thành hỗn hợp" có thể được thực hiện bằng một hoặc nhiều bước trong quy trình điều chế dược phẩm dạng rắn. Một cách minh

hợp, ví dụ, "điều chế hợp chất có công thức I, chất pha loãng, chất làm tan rã, chất kết dính và chất bôi trơn thành hỗn hợp" có thể được thực hiện bằng cách trộn tất cả các thành phần trong một bước; hoặc, có thể sử dụng phương pháp trộn nhiều bước, trong đó một số thành phần được trộn trước và sau đó trộn các thành phần còn lại.

Thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" đề cập đến việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để cải thiện hoặc loại bỏ bệnh hoặc một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh, và bao gồm: (i) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, tức là, ngăn ngừa sự phát triển của nó; và (ii) giảm nhẹ bệnh hoặc tình trạng bệnh, tức là gây ra sự thuyên giảm của bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Thuật ngữ "ngăn ngừa", "ngăn chặn" hoặc "phòng ngừa" đề cập đến việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để ngăn ngừa bệnh hoặc một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh, và bao gồm: ngăn ngừa sự xuất hiện của bệnh hoặc tình trạng bệnh ở động vật có vú, đặc biệt khi động vật có vú đó có khuynh hướng mắc bệnh nhưng chưa được chẩn đoán là mắc bệnh.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" dùng để chỉ một lượng hợp chất được bộc lộ ở đây để (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể; (ii) giảm nhẹ, cải thiện hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây. Lượng hợp chất bộc lộ ở đây bao gồm "lượng hiệu quả điều trị" thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, tình trạng bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó, phương thức sử dụng và tuổi của động vật có vú được điều trị, nhưng thường có thể được xác định bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này phù hợp với kiến thức của họ và sáng chế này.

Thuật ngữ "dược dụng" được sử dụng ở đây cho các hợp chất, vật liệu, chế phẩm và/hoặc dạng bào chế, trong phạm vi đánh giá y khoa hợp lý, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây ra độc tính quá mức, phản ứng kích ứng, dị ứng hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Thuật ngữ "hoặc hỗn hợp của chúng" dùng để chỉ "hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn", ví dụ, "chất pha loãng được chọn từ xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, sucroza, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, dextrin hoặc hỗn hợp của chúng", tức

là, "chất pha loãng được chọn từ một hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong số xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, sucroza, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, dextrin".

Các tá dược được sử dụng ở đây có thể là các loại cụ thể thường được sử dụng trong lĩnh vực này. Ví dụ: xenluloza vi tinh thể có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, PH101, PH102, PH103 hoặc PH105. Ví dụ, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Starch 1500, Sprex B820 hoặc Unipure WG220. Ví dụ, tinh bột natri cacboxymetyl có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở loại A hoặc loại B. Ví dụ, hydroxypropyl methylxenluloza có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, E3, E5 hoặc E6. Ví dụ, silic đioxit keo (silica keo) có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Pharma 200, AEROSIL 200, hoặc AEROSIL 300. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể chọn loại cụ thể khi cần thiết hoặc có thể chọn bằng cách tham khảo kỹ thuật trước đó, chẳng hạn như *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Tái bản lần thứ 6) được biên tập bởi Raymond C Rowe và đồng tác giả hoặc *Extra Pharmaceutical Necessities* (Tái bản lần thứ 2) được biên tập bởi Luo Mingsheng và đồng tác giả.

Thuật ngữ "mật độ khối" đề cập đến mật độ đóng gói dạng khối được đo sau khi bột lấp đầy tự do vào vật chứa tiêu chuẩn, tức là khối lượng trên một đơn vị thể tích của bột khi được đóng gói lỏng, được tính bằng khối lượng/thể tích và được biểu thị bằng g/mL. Mật độ khối có thể được đo bằng cách sử dụng các phương pháp hoặc thiết bị thường được sử dụng trong lĩnh vực này, chẳng hạn như máy kiểm tra độ trơn chảy của bột BEP2.

Thuật ngữ "mật độ khai thác" dùng để chỉ khối lượng trên một đơn vị thể tích của bột sau khi được rung và nén chặt, được tính bằng khối lượng/thể tích và được biểu thị bằng g/mL. Điều này có thể được đo bằng cách sử dụng các phương pháp hoặc thiết bị thường được sử dụng trong lĩnh vực này, chẳng hạn như máy kiểm tra mật độ đóng gói SOTAX TD1.

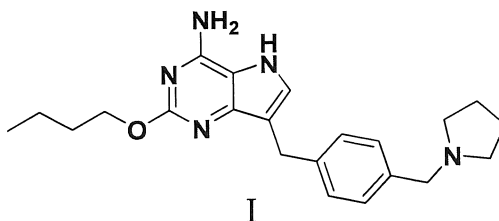
Thuật ngữ "tỷ lệ Hausner" đề cập đến tỷ lệ được tính bằng mật độ khai thác/mật độ khối.

Thuật ngữ "sự phân bố cỡ hạt" đề cập đến phần trăm các hạt có kích thước hạt khác nhau của một loại bột trong tổng số lượng hạt (phân bố trọng lượng). Các thông số

liên quan của sự phân bố cỡ hạt có thể được đo bằng cách sử dụng các phương pháp hoặc thiết bị thường được sử dụng trong lĩnh vực này, chẳng hạn như thiết bị sàng rung AS200, phương pháp sàng cơ học.

Dược phẩm theo sáng chế

Sáng chế này đề xuất một dược phẩm dạng rắn, có chứa hợp chất có công thức I, chất pha loãng, chất kết dính, chất làm tan rã và chất bôi trơn,



Hợp chất có công thức I, 2-butoxy-7-(4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin, là một chất chủ vận TLR7 và có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa sự truyền nhiễm do virus.

Theo một số phương án, dạng bào chế của dược phẩm dạng rắn có thể được chọn từ bột, hạt cốm, viên nén, viên nang, viên tròn, pelet, thể phân tán và bột có thể xông hít được, tốt hơn là, viên nén.

Theo một số phương án, dược phẩm dạng rắn có thể được điều chế bằng phương pháp nén trực tiếp.

Theo một số phương án, hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức I và chất pha loãng không được nghiền trong quá trình điều chế dược phẩm dạng rắn. Theo một số phương án, hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức I và chất pha loãng của xenluloza vi tinh thể hoặc tinh bột được gelatin hóa sơ bộ không được nghiền trong quá trình điều chế dược phẩm dạng rắn. Theo một số phương án, hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức I và chất pha loãng của tinh bột được gelatin hóa sơ bộ không được nghiền trong quá trình điều chế dược phẩm dạng rắn. Dược phẩm dạng rắn được bộc lộ ở đây có thể có độ đồng nhất, độ ổn định và độ hòa tan tốt mà không cần trải qua bước nghiền như vậy.

Theo một số phương án, dược phẩm dạng rắn là dược phẩm được tính theo liều đơn vị. Theo một phương án, khối lượng của hợp chất có công thức I trong chế phẩm trên mỗi liều đơn vị là 0,01 mg-10 mg. Theo một số phương án, khối lượng của hợp chất có

công thức I trong chế phẩm trên mỗi liều đơn vị là 0,01 mg, 0,02 mg, 0,03 mg, 0,04 mg, 0,05 mg, 0,06 mg, 0,07 mg, 0,08 mg, 0,09 mg, 0,10 mg, 0,20 mg, 0,30 mg, 0,40 mg, 0,50 mg, 0,60 mg, 0,70 mg, 0,80 mg, 0,90 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg, 3,0 mg, 3,5 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 6,0 mg, 7,0 mg, 8,0 mg, 9,0 mg, hoặc 10,0 mg; hoặc khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối. Theo một số phương án, khối lượng của hợp chất có công thức I trong chế phẩm trên mỗi liều đơn vị là 0,02 mg-8,0 mg, 0,03 mg-6,0 mg, 0,04 mg-4,0 mg, hoặc 0,05 mg-2,0 mg.

Theo một số phương án, lượng hợp chất có công thức I của dược phẩm dạng rắn được chọn từ 0,01%-10% trọng lượng. Theo một số phương án, số lượng hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm 0,01% trọng lượng, 0,02% trọng lượng, 0,03% trọng lượng, 0,04% trọng lượng, 0,05% trọng lượng, 0,06% trọng lượng, 0,07% trọng lượng, 0,08% trọng lượng, 0,09% trọng lượng, 0,10% trọng lượng, 0,15% trọng lượng, 0,20% trọng lượng, 0,235% trọng lượng, 0,25% trọng lượng, 0,30% trọng lượng, 0,35% trọng lượng, 0,40% trọng lượng, 0,45% trọng lượng, 0,50% trọng lượng, 0,55% trọng lượng, 0,59% trọng lượng, 0,60% trọng lượng, 0,65% trọng lượng, 0,70% trọng lượng, 0,75% trọng lượng, 0,80% trọng lượng, 0,85% trọng lượng, 0,90% trọng lượng, 0,95% trọng lượng, 1,00% trọng lượng, 1,20% trọng lượng, 1,40% trọng lượng, 1,60% trọng lượng, 1,80% trọng lượng, 2,00% trọng lượng, 2,00% trọng lượng, 2,20% trọng lượng, 2,35% trọng lượng, 2,40% trọng lượng, 2,60% trọng lượng, 2,80% trọng lượng, 3,00% trọng lượng, 3,50% trọng lượng, 4,00% trọng lượng, 4,50% trọng lượng, 5,00% trọng lượng, 6,00% trọng lượng, 7,00% trọng lượng, 8,00% trọng lượng, 9,00% trọng lượng và 10% trọng lượng; và khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối. Theo một số phương án, lượng hợp chất có công thức I tốt hơn được chọn từ 0,02%-8,0% trọng lượng, 0,03%-6,0% trọng lượng, 0,04%-4,0% trọng lượng, 0,05%-3,0% trọng lượng, 0,05%-2,6% trọng lượng, 0,06%-3,0% trọng lượng, 0,06%-2,6% trọng lượng, và 0,06%-2,4% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng hợp chất có công thức I được chọn từ 0,06%-2,4% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất pha loãng được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, sucroza, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, dextrin và hỗn hợp của chúng; theo một số phương án, chất pha loãng được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và hỗn hợp của chúng; theo một số phương án, chất pha loãng được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi

tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, lượng chất pha loãng được chọn từ 50% trọng lượng hoặc hơn. Theo một số phương án, lượng chất pha loãng được chọn từ 55% trọng lượng hoặc hơn. Theo một số phương án, lượng chất pha loãng được chọn từ 60% trọng lượng hoặc hơn. Theo một số phương án, lượng chất pha loãng được chọn từ 65% trọng lượng hoặc hơn. Theo một số phương án, lượng chất pha loãng được chọn từ 70% trọng lượng hoặc hơn. Theo một số phương án, lượng chất pha loãng được chọn từ 75% trọng lượng hoặc hơn. Theo một số phương án, lượng chất pha loãng được chọn từ 80% trọng lượng hoặc hơn. Theo một số phương án, lượng chất pha loãng được chọn từ 85% trọng lượng hoặc hơn. Theo một số phương án, lượng chất pha loãng được chọn từ nhóm bao gồm 50% trọng lượng, 55% trọng lượng, 60% trọng lượng, 65% trọng lượng, 70% trọng lượng, 75% trọng lượng, 80% trọng lượng, 81% trọng lượng, 82% trọng lượng, 83% trọng lượng, 84% trọng lượng, 85% trọng lượng, 86% trọng lượng, 87% trọng lượng, 88% trọng lượng, 89% trọng lượng, 90% trọng lượng, 91% trọng lượng, 92% trọng lượng, 93% trọng lượng, 94% trọng lượng, 95% trọng lượng, 96% trọng lượng, 97% trọng lượng, và 98% trọng lượng; và khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối. Theo một số phương án, lượng chất pha loãng được chọn từ nhóm bao gồm 80%-98% trọng lượng, 81%-98% trọng lượng, 82%-98% trọng lượng, 83%-97% trọng lượng, 84%-97% trọng lượng, 85%-97% trọng lượng, 86%-96% trọng lượng, 87%-96% trọng lượng, và 88%-96% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng chất pha loãng được chọn từ 88%-96% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất pha loãng bao gồm xenluloza vi tinh thể, và lượng xenluloza vi tinh thể được chọn từ 30%-90% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng xenluloza vi tinh thể được chọn từ nhóm bao gồm 30% trọng lượng, 35% trọng lượng, 40% trọng lượng, 42% trọng lượng, 44% trọng lượng, 46% trọng lượng, 48% trọng lượng, 50% trọng lượng, 52% trọng lượng, 54% trọng lượng, 56% trọng lượng, 58% trọng lượng, 60% trọng lượng, 62% trọng lượng, 64% trọng lượng, 66% trọng lượng, 68% trọng lượng, 70% trọng lượng, 71% trọng lượng, 72% trọng lượng, 73% trọng lượng, 74% trọng lượng, 76% trọng lượng, 78% trọng lượng, 80% trọng lượng, 85% trọng lượng, và 90% trọng lượng; và khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối. Theo một số phương án, lượng xenluloza vi tinh thể được chọn từ nhóm bao gồm 40%-90% trọng lượng, 46%-90% trọng lượng, 50%-85% trọng lượng,

56%-85% trọng lượng, 60%-80% trọng lượng, 62%-78% trọng lượng, 64%-76% trọng lượng, và 66%-74% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng xenluloza vi tinh thể được chọn từ 66%-74% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất pha loãng bao gồm tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và lượng tinh bột được gelatin hóa sơ bộ được chọn từ 5%-35% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng tinh bột được gelatin hóa sơ bộ được chọn từ nhóm bao gồm 5% trọng lượng, 8% trọng lượng, 10% trọng lượng, 11% trọng lượng, 12% trọng lượng, 13% trọng lượng, 14% trọng lượng, 15% trọng lượng, 16% trọng lượng, 17% trọng lượng, 18% trọng lượng, 19% trọng lượng, 20% trọng lượng, 21% trọng lượng, 22% trọng lượng, 23% trọng lượng, 24% trọng lượng, 25% trọng lượng, 26% trọng lượng, 27% trọng lượng, 28% trọng lượng, 29% trọng lượng, 30% trọng lượng, 32% trọng lượng, và 35% trọng lượng; và khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối. Theo một số phương án, lượng tinh bột được gelatin hóa sơ bộ được chọn từ nhóm bao gồm 8%-32% trọng lượng, 10%-30% trọng lượng, 11%-29% trọng lượng, 12%-28% trọng lượng, 13%-27% trọng lượng, 14%-26% trọng lượng, 15%-25% trọng lượng, 16%-24% trọng lượng, 17%-23% trọng lượng, và 18%-23% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng tinh bột được gelatin hóa sơ bộ được chọn từ 18%-23% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất pha loãng là xenluloza vi tinh thể và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ. Tổng lượng xenluloza vi tinh thể và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ như được mô tả ở trên về lượng chất pha loãng, ví dụ, 50% trọng lượng hoặc hơn, và các phạm vi hoặc giá trị điểm khác. Lượng của cả xenluloza vi tinh thể và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ như được mô tả ở trên, ví dụ, 30%-90% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, 5%-35% trọng lượng của tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và các khoảng hoặc giá trị điểm khác tương ứng.

Theo một số phương án, chất làm tan rã được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột natri carboxymetyl, tinh bột khô, hydroxyetyl metylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, carboxymetylxenluloza canxi, croscarmelloza natri, hydroxypropyl metylxenluloza mức độ thay thế thấp, crospovidon, natri dodexyl sulfat, magie dodexyl sulfat, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất làm tan rã được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột natri carboxymetyl, croscarmelloza natri, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất làm tan rã là tinh bột natri carboxymetyl.

Theo một số phương án, lượng chất làm tan rã được chọn từ 1,0%-7,0% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng chất làm tan rã được chọn từ nhóm bao gồm 1,0% trọng lượng, 1,2% trọng lượng, 1,4% trọng lượng, 1,6% trọng lượng, 1,8% trọng lượng, 2,0% trọng lượng, 2,2% trọng lượng, 2,4% trọng lượng, 2,6% trọng lượng, 2,8% trọng lượng, 3,0% trọng lượng, 3,2% trọng lượng, 3,4% trọng lượng, 3,6% trọng lượng, 3,8% trọng lượng, 4,0% trọng lượng, 4,2% trọng lượng, 4,4% trọng lượng, 4,6% trọng lượng, 4,8% trọng lượng, 5,0% trọng lượng, 5,2% trọng lượng, 5,4% trọng lượng, 5,6% trọng lượng, 5,8% trọng lượng, 6,0% trọng lượng, 6,2% trọng lượng, 6,4% trọng lượng, 6,6% trọng lượng, 6,8% trọng lượng, và 7,0% trọng lượng; và khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối. Theo một số phương án, lượng của chất làm tan rã được chọn từ nhóm bao gồm 1,2%-6,8% trọng lượng, 1,4%-6,6% trọng lượng, 1,6%-6,4% trọng lượng, 1,8%-6,2% trọng lượng, 2,0%-6,0% trọng lượng, 2,2%-5,8% trọng lượng, 2,4%-5,6% trọng lượng, 2,6%-5,4% trọng lượng, 2,8%-5,2% trọng lượng, 3,0%-5,0% trọng lượng, 3,2%-4,8% trọng lượng, 3,4%-4,6% trọng lượng, 3,6%-4,4% trọng lượng, và 3,8%-4,2% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng của chất làm tan rã là 3,8%-4,2% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất gắn kết được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), carboxymetylxenluloza (CMC), carboxymetylxenluloza natri (CMC-Na), etylxenluloza (EC), metylxenluloza (MC), hydroxypropylxenluloza (HPC), hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp (L-HPC), gelatin, polyvinylpyrrolidon (PVP), tinh bột được thủy phân một phần, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, glucoza, polyetylen glycol (PEG), rượu polyvinyllic, và hỗn hợp của chúng; theo một số phương án, chất gắn kết được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), carboxymetylxenluloza (CMC), carboxymetylxenluloza natri (CMC-Na), etylxenluloza (EC), metylxenluloza (MC), hydroxypropylxenluloza (HPC), hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp (L-HPC), polyvinylpyrrolidon, và hỗn hợp của chúng; theo một số phương án, chất gắn kết là hydroxypropyl metylxenluloza.

Theo một số phương án, lượng chất gắn kết được chọn từ 0,1%-5% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng chất gắn kết được chọn từ nhóm bao gồm 0,1% trọng lượng, 0,2% trọng lượng, 0,3% trọng lượng, 0,4% trọng lượng, 0,5% trọng lượng, 0,6% trọng lượng, 0,7% trọng lượng, 0,8% trọng lượng, 0,9% trọng lượng, 1,0% trọng lượng, 1,1% trọng lượng, 1,2% trọng lượng, 1,3% trọng lượng, 1,4% trọng lượng, 1,5% trọng

lượng, 1,6% trọng lượng, 1,7% trọng lượng, 1,8% trọng lượng, 1,9% trọng lượng, 2,0% trọng lượng, 2,1% trọng lượng, 2,2% trọng lượng, 2,3% trọng lượng, 2,4% trọng lượng, 2,5% trọng lượng, 2,6% trọng lượng, 2,7% trọng lượng, 2,8% trọng lượng, 2,9% trọng lượng, 3,0% trọng lượng, 3,2% trọng lượng, 3,4% trọng lượng, 3,6% trọng lượng, 3,8% trọng lượng, 4,0% trọng lượng, 4,2% trọng lượng, 4,4% trọng lượng, 4,6% trọng lượng, 4,8% trọng lượng, và 5,0% trọng lượng; và khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối. Theo một số phương án, lượng của chất gắn kết được chọn từ nhóm bao gồm 0,1%-3,0% trọng lượng, 0,1%-2,8% trọng lượng, 0,1%-2,6% trọng lượng, 0,1%-2,4% trọng lượng, 0,1%-2,2% trọng lượng, 0,1%-2,0% trọng lượng, 0,2%-3,0% trọng lượng, 0,2%-2,8% trọng lượng, 0,2%-2,6% trọng lượng, 0,2%-2,4% trọng lượng, 0,2%-2,2% trọng lượng, 0,2%-2,0% trọng lượng, 0,2%-1,9% trọng lượng, 0,3%-1,8% trọng lượng, 0,4%-1,7% trọng lượng, 0,5%-1,6% trọng lượng, 0,6%-1,5% trọng lượng, 0,7%-1,4% trọng lượng, và 0,8%-1,2% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng của chất gắn kết là 0,8%-1,2% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất bôi trơn được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, silic đioxit keo, bột đá talc, polyetylen glycol 4000, polyetylen glycol 6000, axit stearic, natri stearyl fumarat, natri dodecyl sulfat, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất bôi trơn được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, silic đioxit keo, natri dodecyl sulfat, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất bôi trơn được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, silic đioxit keo, và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, lượng chất bôi trơn được chọn từ 0,1%-5% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng chất bôi trơn được chọn từ nhóm bao gồm 0,1% trọng lượng, 0,2% trọng lượng, 0,3% trọng lượng, 0,4% trọng lượng, 0,5% trọng lượng, 0,6% trọng lượng, 0,7% trọng lượng, 0,8% trọng lượng, 0,9% trọng lượng, 1,0% trọng lượng, 1,1% trọng lượng, 1,2% trọng lượng, 1,3% trọng lượng, 1,4% trọng lượng, 1,5% trọng lượng, 1,6% trọng lượng, 1,7% trọng lượng, 1,8% trọng lượng, 1,9% trọng lượng, 2,0% trọng lượng, 2,1% trọng lượng, 2,2% trọng lượng, 2,3% trọng lượng, 2,4% trọng lượng, 2,5% trọng lượng, 2,6% trọng lượng, 2,7% trọng lượng, 2,8% trọng lượng, 2,9% trọng lượng, 3,0% trọng lượng, 3,2% trọng lượng, 3,4% trọng lượng, 3,6% trọng lượng, 3,8% trọng lượng, 4,0% trọng lượng, 4,2% trọng lượng, 4,4% trọng lượng, 4,6% trọng lượng, 4,8% trọng lượng, và 5,0% trọng lượng; và khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối. Theo một số phương án, lượng chất bôi trơn được chọn từ

nhóm bao gồm 0,1%-3,0% trọng lượng, 0,1%-2,8% trọng lượng, 0,1%-2,6% trọng lượng, 0,1%-2,4% trọng lượng, 0,1%-2,2% trọng lượng, 0,1%-2,0% trọng lượng, 0,2%-3,0% trọng lượng, 0,2%-2,8% trọng lượng, 0,2%-2,6% trọng lượng, 0,2%-2,4% trọng lượng, 0,2%-2,2% trọng lượng, 0,2%-2,0% trọng lượng, 0,2%-1,9% trọng lượng, 0,3%-1,8% trọng lượng, 0,4%-1,7% trọng lượng, 0,5%-1,6% trọng lượng, 0,6%-1,5% trọng lượng, 0,7%-1,4% trọng lượng, 0,8%-1,2% trọng lượng, và 0,9%-1,1% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng chất bôi trơn là 0,8%-1,2% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất bôi trơn bao gồm silic đioxit keo, và lượng silic đioxit keo được chọn từ 0,05%-3,0% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng silic đioxit keo được chọn từ nhóm bao gồm 0,05% trọng lượng, 0,06% trọng lượng, 0,07% trọng lượng, 0,08% trọng lượng, 0,09% trọng lượng, 0,10% trọng lượng, 0,15% trọng lượng, 0,20% trọng lượng, 0,25% trọng lượng, 0,30% trọng lượng, 0,35% trọng lượng, 0,40% trọng lượng, 0,45% trọng lượng, 0,50% trọng lượng, 0,55% trọng lượng, 0,60% trọng lượng, 0,65% trọng lượng, 0,70% trọng lượng, 0,75% trọng lượng, 0,80% trọng lượng, 0,85% trọng lượng, 0,90% trọng lượng, 0,95% trọng lượng, 1,0% trọng lượng, 1,1% trọng lượng, 1,2% trọng lượng, 1,3% trọng lượng, 1,4% trọng lượng, 1,5% trọng lượng, 1,6% trọng lượng, 1,7% trọng lượng, 1,8% trọng lượng, 1,9% trọng lượng, 2,0% trọng lượng, 2,2% trọng lượng, 2,4% trọng lượng, 2,6% trọng lượng, 2,8% trọng lượng, và 3,0% trọng lượng, và khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối. Theo một số phương án, lượng silic đioxit keo được chọn từ nhóm bao gồm 0,05%-2,6% trọng lượng, 0,05%-2,2% trọng lượng, 0,05%-1,9% trọng lượng, 0,05%-1,8% trọng lượng, 0,06%-1,7% trọng lượng, 0,06%-1,6% trọng lượng, 0,07%-1,5% trọng lượng, 0,07%-1,4% trọng lượng, 0,08%-1,3% trọng lượng, 0,08%-1,2% trọng lượng, 0,09%-1,1% trọng lượng, 0,09%-1,0% trọng lượng, 0,10%-0,90% trọng lượng, 0,15%-0,85% trọng lượng, 0,20%-0,80% trọng lượng, 0,25%-0,75% trọng lượng, 0,30%-0,70% trọng lượng, 0,35%-0,65% trọng lượng, 0,40%-0,60% trọng lượng, và 0,45%-0,55% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng silic đioxit keo là 0,45%-0,55% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất bôi trơn bao gồm magie stearat, và lượng magie stearat được chọn từ 0,05%-3,0% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng magie stearat được chọn từ nhóm bao gồm 0,05% trọng lượng, 0,06% trọng lượng, 0,07% trọng lượng, 0,08% trọng lượng, 0,09% trọng lượng, 0,10% trọng lượng, 0,15% trọng lượng,

0,20% trọng lượng, 0,25% trọng lượng, 0,30% trọng lượng, 0,35% trọng lượng, 0,40% trọng lượng, 0,45% trọng lượng, 0,50% trọng lượng, 0,55% trọng lượng, 0,60% trọng lượng, 0,65% trọng lượng, 0,70% trọng lượng, 0,75% trọng lượng, 0,80% trọng lượng, 0,85% trọng lượng, 0,90% trọng lượng, 0,95% trọng lượng, 1,0% trọng lượng, 1,1% trọng lượng, 1,2% trọng lượng, 1,3% trọng lượng, 1,4% trọng lượng, 1,5% trọng lượng, 1,6% trọng lượng, 1,7% trọng lượng, 1,8% trọng lượng, 1,9% trọng lượng, 2,0% trọng lượng, 2,2% trọng lượng, 2,4% trọng lượng, 2,6% trọng lượng, 2,8% trọng lượng, và 3,0% trọng lượng, và khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối. Theo một số phương án, lượng magie stearat được chọn từ nhóm bao gồm 0,05%-2,6% trọng lượng, 0,05%-2,2% trọng lượng, 0,05%-1,9% trọng lượng, 0,05%-1,8% trọng lượng, 0,06%-1,7% trọng lượng, 0,06%-1,6% trọng lượng, 0,07%-1,5% trọng lượng, 0,07%-1,4% trọng lượng, 0,08%-1,3% trọng lượng, 0,08%-1,2% trọng lượng, 0,09%-1,1% trọng lượng, 0,09%-1,0% trọng lượng, 0,10%-0,90% trọng lượng, 0,15%-0,85% trọng lượng, 0,20%-0,80% trọng lượng, 0,25%-0,75% trọng lượng, 0,30%-0,70% trọng lượng, 0,35%-0,65% trọng lượng, 0,40%-0,60% trọng lượng, và 0,45%-0,55% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng magie stearat là 0,45%-0,55% trọng lượng.

Theo một số phương án, chất bôi trơn là silic đioxit keo và magie stearat. Tổng lượng silic đioxit keo và magie stearat như được mô tả ở trên cho lượng chất bôi trơn, ví dụ, 0,1%-5% trọng lượng và các khoảng hoặc giá trị điểm khác. Lượng của cả silic đioxit keo và magie stearat như được mô tả ở trên, ví dụ, 0,05%-3,0% trọng lượng của silic đioxit keo, 0,05%-3,0% trọng lượng của magie stearat, và các khoảng hoặc giá trị điểm khác tương ứng.

Các tham số vi mô

Theo một số phương án, mật độ khối của dược phẩm dạng rắn được bộc lộ ở đây là $\leq 0,50$ g/mL, $\leq 0,49$ g/mL, $\leq 0,48$ g/mL, $\leq 0,47$ g/mL, $\leq 0,46$ g/mL, $\leq 0,45$ g/mL, hoặc $\leq 0,44$ g/mL. Theo một số phương án cụ thể, mật độ khối của dược phẩm dạng rắn được bộc lộ ở đây là 0,30 g/mL-0,50 g/mL. Theo một số phương án, mật độ khối của dược phẩm dạng rắn được bộc lộ ở đây là 0,30 g/mL, 0,31 g/mL, 0,32 g/mL, 0,33 g/mL, 0,34 g/mL, 0,35 g/mL, 0,36 g/mL, 0,37 g/mL, 0,38 g/mL, 0,39 g/mL, 0,40 g/mL, 0,41 g/mL, 0,42 g/mL, 0,43 g/mL, 0,44 g/mL, 0,45 g/mL, 0,46 g/mL, 0,47 g/mL, 0,48 g/mL, 0,49

g/mL, hoặc 0,50 g/mL; hoặc khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối. Theo một số phương án, mật độ khối của dược phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây là 0,40 g/mL-0,50 g/mL, 0,41 g/mL-0,49 g/mL, 0,42 g/mL-0,48 g/mL, 0,43 g/mL-0,47 g/mL, hoặc 0,44 g/mL-0,46 g/mL.

Theo một số phương án, mật độ khai thác của dược phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây là $\leq 0,65$ g/mL, $\leq 0,64$ g/mL, $\leq 0,63$ g/mL, $\leq 0,62$ g/mL, $\leq 0,61$ g/mL, $\leq 0,60$ g/mL, hoặc $\leq 0,59$ g/mL. Theo một số phương án, mật độ khai thác của dược phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây là 0,50 g/mL-0,65 g/mL. Theo một số phương án, mật độ khai thác của dược phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây là 0,50 g/mL, 0,51 g/mL, 0,52 g/mL, 0,53 g/mL, 0,54 g/mL, 0,55 g/mL, 0,56 g/mL, 0,57 g/mL, 0,58 g/mL, 0,59 g/mL, 0,60 g/mL, 0,61 g/mL, 0,62 g/mL, 0,63 g/mL, 0,64 g/mL, hoặc 0,65 g/mL; hoặc khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối. Theo một số phương án, mật độ khai thác của dược phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây là 0,52 g/mL-0,64 g/mL, 0,54 g/mL-0,63 g/mL, 0,56 g/mL-0,62 g/mL, hoặc 0,58 g/mL-0,61 g/mL.

Theo một số phương án, tỷ lệ Hausner của dược phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây là 1,31-1,40. Theo một số phương án, tỷ lệ Hausner của dược phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây là 1,31, 1,32, 1,33, 1,34, 1,35, 1,36, 1,37, 1,38, 1,39, hoặc 1,40; hoặc khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối. Theo một số phương án, tỷ lệ Hausner của dược phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây là 1,31-1,38, 1,32-1,37, 1,32-1,36, 1,33-1,36, hoặc 1,33-1,35.

Sự phân bố cỡ hạt

Dược phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây đề xuất phân bố cỡ hạt. Kích thước hạt trong dược phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây là chủ yếu được phân bố trong khoảng nhỏ hơn 75 μ m. Theo một số phương án, $\geq 50\%$, $\geq 51\%$, $\geq 52\%$, $\geq 53\%$, $\geq 55\%$, $\geq 55\%$, $\geq 56\%$, $\geq 57\%$, $\geq 58\%$, $\geq 59\%$, $\geq 60\%$, $\geq 61\%$, $\geq 62\%$, $\geq 63\%$, $\geq 66\%$, $\geq 65\%$, $\geq 66\%$, $\geq 67\%$ hoặc $\geq 68\%$ các hạt trong dược phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây có kích thước nhỏ hơn 75 μ m. Theo một số phương án, 50%-80% của các hạt trong dược phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây có kích thước nhỏ hơn 75 μ m. Theo một số phương án, 50%, 51%, 52%, 53%, 55%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 66%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 77%, 75%, 77%, 77%, 78%, 79% hoặc 80% các hạt trong dược phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây có kích thước nhỏ hơn 75 μ m; hoặc các

hạt, với số lượng trong khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối, có kích thước nhỏ hơn 75 μm . Theo một số phương án, 56%-80%, 58%-78%, 60%-76%, 62%-74%, 64%-72% hoặc 66%-70% các hạt trong được phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây có kích thước nhỏ hơn 75 μm . Tỷ lệ trên là phân bố theo trọng lượng (tức là, theo trọng lượng).

Theo một số phương án, 24%-40% các hạt trong được phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây có kích cỡ là 75 μm -150 μm . Theo một số phương án, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39% hoặc 40% các hạt trong được phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây có kích cỡ là 75 μm -150 μm ; hoặc các hạt, với lượng nằm trong khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối, có kích cỡ là 75 μm -150 μm . Theo một số phương án, 24%-40%, 25%-38%, 26%-36%, 27%-34% hoặc 28%-32% các hạt trong được phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây có kích cỡ là 75 μm -150 μm . Tỷ lệ trên là phân bố theo trọng lượng (tức là, theo trọng lượng).

Chỉ một lượng nhỏ các hạt trong được phẩm được bọc lộ ở đây có kích cỡ lớn hơn 150 μm . Theo một số phương án, $\leq 10\%$, $\leq 9\%$, $\leq 8\%$, $\leq 7\%$, $\leq 6\%$, $\leq 5\%$, $\leq 4\%$, $\leq 3\%$, $\leq 2\%$ hoặc $\leq 1\%$ các hạt trong được phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây có kích cỡ lớn hơn 150 μm . Theo một số phương án, 0,1%-10% các hạt trong được phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây có kích cỡ lớn hơn 150 μm . Theo một số phương án, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,2%, 3,4%, 3,6%, 3,8%, 4,0%, 4,2%, 4,4%, 4,6%, 4,8%, 5,0%, 5,2%, 5,4%, 5,6%, 5,8%, 6,0%, 6,5%, 7,0%, 7,5%, 8,0%, 8,5%, 9,0%, 9,5% hoặc 10% các hạt trong được phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây có kích cỡ lớn hơn 150 μm , hoặc các hạt, với lượng nằm trong khoảng giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên làm điểm cuối, có kích cỡ lớn hơn 150 μm . Theo một số phương án, 0,1%-5,0%, 0,1%-4,8%, 0,2%-4,6%, 0,2%-4,4%, 0,3%-4,2%, 0,3%-4,0%, 0,4%-3,8%, 0,4%-3,6%, 0,5%-3,4%, 0,5%-3,2%, 0,6%-3,0%, 0,7%-2,8%, 0,8%-2,6%, 0,9%-2,4%, 1,0%-2,2%, 1,2%-2,0% hoặc 1,4%-1,8% các hạt trong được phẩm dạng rắn được bọc lộ ở đây có kích cỡ lớn hơn 150 μm . Tỷ lệ trên là phân bố theo trọng lượng (tức là, theo trọng lượng).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ được nhận thấy rằng,

ngoài hợp chất có công thức I được mô tả ở trên như một thành phần hoạt tính, cùng với chất pha loãng, chất gắn kết, chất làm tan rã và chất bôi trơn, các tá dược được dụng hoặc phụ gia khác có thể được bao gồm trong dược phẩm được bộc lộ ở đây như mong muốn, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất tạo màu và chất tạo hương vị, việc lựa chọn và số lượng có thể điều chỉnh bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này theo nhu cầu thực tế.

Các dược phẩm được bộc lộ ở đây có độ tinh khiết cao (tức là, hàm lượng tạp chất thấp). Theo một phương án, dược phẩm được bộc lộ ở đây có tổng hàm lượng tạp chất là 0,5% hoặc ít hơn, tốt nhất là 0,45% hoặc ít hơn, tốt hơn là 0,4% hoặc ít hơn, và đặc biệt, tốt nhất là 0,3% hoặc ít hơn.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây có độ ổn định tốt. Theo một phương án, dược phẩm được bộc lộ ở đây có tổng hàm lượng tạp chất là 1,2% hoặc ít hơn, tốt nhất là 1,1% hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là 1% hoặc ít hơn, ví dụ, 0,9% hoặc ít hơn, 0,8% hoặc ít hơn, 0,7% hoặc ít hơn, 0,6% hoặc ít hơn, 0,5% hoặc ít hơn, 0,4% hoặc ít hơn, trong điều kiện cấp tốc trong 6 tháng ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $\text{RH}75\% \pm 5\%$).

Dược phẩm được bộc lộ ở đây có đặc tính hòa tan tốt. Theo một phương án, dược phẩm được bộc lộ ở đây có thể có độ hòa tan là 90% hoặc cao hơn sau 20 phút.

Dược phẩm được bộc lộ ở đây có độ đồng nhất trộn tốt, với độ đồng nhất của nó đáp ứng các yêu cầu giới hạn ($A + 2,2S \leq 15,0$, xem các ví dụ) và thấp hơn nhiều so với giới hạn trên của các yêu cầu.

Phương pháp điều chế

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dược phẩm dạng rắn của hợp chất có công thức I được bộc lộ ở đây, bao gồm phương pháp nén trực tiếp.

Theo một phương án, phương pháp điều chế dược phẩm dạng rắn của hợp chất có công thức I được bộc lộ ở đây bao gồm:

1) trộn hợp chất có công thức I với một phần hoặc tất cả của chất pha loãng và, tùy ý có mặt, ít nhất một trong số chất gắn kết, chất làm tan rã và chất bôi trơn;

2) trộn hỗn hợp thu được ở bước 1) với phần còn lại của chất pha loãng và ít nhất một trong số phần còn lại của chất gắn kết, chất làm tan rã và chất bôi trơn;

tùy ý, 3) trộn hỗn hợp thu được ở bước 2) với phần còn lại của tá dược; và

4) tạo viên nén hỗn hợp thu được ở bước 2) hoặc bước 3).

Việc chọn lọc và lượng của hợp chất có công thức I và tá dược như chất pha loãng, chất gắn kết, chất làm tan rã và chất bôi trơn được sử dụng trong phương pháp được miêu tả ở trên.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng, nếu tất cả chất pha loãng được sử dụng trong bước 1), sau đó không cần sử dụng chất pha loãng còn lại trong bước 2).

Theo một phương án, chất pha loãng, chất gắn kết, chất làm tan rã và chất bôi trơn có thể được thêm vào trong các phần một cách độc lập hoặc cùng một lúc để trộn. Khi tá dược như chất pha loãng, chất gắn kết, chất làm tan rã và chất bôi trơn được thêm vào trong các phần, tỷ lệ tá dược được thêm vào trong các phần có thể được xác định bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này nếu cần

Phương pháp điều chế được bộc lộ ở đây có thể được thực hiện bằng cách nén trực tiếp mà không cần sử dụng quá trình tạo hạt (khô).

Dược phẩm dạng rắn thu được bằng cách sử dụng phương pháp điều chế được bộc lộ ở đây có thể có độ đồng nhất, độ ổn định và độ hòa tan tốt.

Theo một phương án ví dụ, phương pháp điều chế được bộc lộ ở đây hoặc phương pháp nén trực tiếp có thể bao gồm: 1) điều chế hợp chất có công thức I, chất pha loãng, chất làm tan rã, chất gắn kết và chất bôi trơn vào một hỗn hợp; và 2) tạo viên nén. Theo một số phương án, phương pháp nén trực tiếp bao gồm: 1) điều chế hợp chất có công thức I, chất pha loãng, chất làm tan rã và chất gắn kết vào một hỗn hợp; 2) điều chế hỗn hợp thu được ở bước 1) và chất bôi trơn vào một hỗn hợp; và 3) tạo viên nén. Theo một phương án khác, phương pháp nén trực tiếp bao gồm: 1) điều chế hợp chất có công thức I và một phần của chất pha loãng vào một hỗn hợp; 2) điều chế hỗn hợp thu được ở bước 1) và phần còn lại của chất pha loãng, chất làm tan rã và chất gắn kết vào một hỗn hợp; 3) điều chế hỗn hợp thu được ở bước 2) và chất bôi trơn vào một hỗn hợp; và 4) tạo viên nén. Theo một phương án thay thế, phương pháp nén trực tiếp bao gồm: 1) điều chế hợp chất có công thức I và một phần của chất pha loãng vào một hỗn hợp; 2) điều chế hỗn hợp thu được ở bước 1) và phần còn lại của chất pha loãng, chất làm tan rã và chất gắn

kết vào một hỗn hợp; 3) điều chế hỗn hợp thu được ở bước 2) và một phần của chất bôi trơn vào một hỗn hợp; 4) điều chế hỗn hợp thu được ở bước 3) và phần còn lại của chất bôi trơn vào một hỗn hợp; và 5) tạo viên nén. Theo một phương án khác, phương pháp nén trực tiếp bao gồm: 1) điều chế hợp chất có công thức I và chất pha loãng vào một hỗn hợp; 2) điều chế hỗn hợp thu được ở bước 1) và chất làm tan rã và chất gắn kết vào một hỗn hợp; 3) điều chế hỗn hợp thu được ở bước 2) và chất bôi trơn vào một hỗn hợp; và 4) tạo viên nén. Theo các phương án khác nữa, phương pháp nén trực tiếp bao gồm: 1) điều chế hợp chất có công thức I và chất pha loãng vào một hỗn hợp; 2) điều chế hỗn hợp thu được ở bước 1) và chất làm tan rã và chất gắn kết vào một hỗn hợp; 3) điều chế hỗn hợp thu được ở bước 2) và một phần của chất bôi trơn vào một hỗn hợp; 4) điều chế hỗn hợp thu được ở bước 3) và phần còn lại của chất bôi trơn vào một hỗn hợp; và 5) tạo viên nén. Thành phần hoạt tính và tá dược được thêm vào theo tỷ lệ cần thiết của dược phẩm. Khi tá dược được thêm vào trong các phần, tỷ lệ của tá dược được thêm vào trong các phần có thể được xác định bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này nếu cần.

Theo một số phương án, hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức I và chất pha loãng không được nghiền trong phương pháp điều chế dược phẩm dạng rắn của hợp chất có công thức I. Theo một số phương án, hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức I và chất pha loãng của xenluloza vi tinh thể hoặc tinh bột được gelatin hóa sơ bộ không được nghiền trong phương pháp điều chế dược phẩm dạng rắn của hợp chất có công thức I. Theo một số phương án, hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức I và chất pha loãng của tinh bột được gelatin hóa sơ bộ không được nghiền trong phương pháp điều chế dược phẩm dạng rắn của hợp chất có công thức I. Dược phẩm dạng rắn được bộc lộ ở đây có thể có độ đồng nhất, độ ổn định và độ hòa tan tốt mà không được đưa vào bước nghiền như vậy.

Các thông số tạo viên nén có thể được lựa chọn bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này theo nhu cầu thực tế. Theo một phương án ví dụ, các thông số được sử dụng ở đây là chày dập viên dạng lõm nông 6 mm và độ cứng là 6 Kp-9 Kp.

Các phương án của sáng chế

Theo một số phương án của sáng chế, dược phẩm dạng rắn được bộc lộ ở đây bao

gồm:

A) Theo một số phương án, được phẩm dạng rắn bao gồm:

0,02%-8,0% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

50% trọng lượng hoặc hơn là xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

1,0%-7,0% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl, croscarmelloza natri, hoặc hỗn hợp của chúng;

0,1%-5% trọng lượng là hydroxypropyl metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, etylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp, polyvinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng; và

0,1%-5% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, natri dodexyl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng.

B) Theo một số phương án, được phẩm dạng rắn bao gồm:

0,03%-7,0% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

50% trọng lượng hoặc hơn là xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

1,0%-7,0% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl;

0,1%-5% trọng lượng là hydroxypropyl metylxenluloza; và

0,1%-5% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, hoặc hỗn hợp của chúng.

C) Theo một số phương án, được phẩm dạng rắn bao gồm:

0,03%-6,0% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

60% trọng lượng hoặc hơn là xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

1,6%-6,4% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl, croscarmelloza natri, hoặc hỗn hợp của chúng;

0,1%-2,2% trọng lượng là hydroxypropyl metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, etylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza,

hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp, polyvinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng; và

0,1%-2,2% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, natri dodexyl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng.

D) Theo một số phương án, được phẩm dạng rắn bao gồm:

0,04%-5,0% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

60% trọng lượng hoặc hơn là xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

1,6%-6,4% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl;

0,1%-2,2% trọng lượng là hydroxypropyl metylxenluloza; và

0,1%-2,2% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, hoặc hỗn hợp của chúng.

E) Theo một số phương án, được phẩm dạng rắn bao gồm:

0,05%-3,5% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

70% trọng lượng hoặc hơn là xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

2,4%-5,6% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl, croscarmelloza natri, hoặc hỗn hợp của chúng;

0,2%-2,4% trọng lượng là hydroxypropyl metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, etylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp, polyvinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng; và

0,2%-2,4% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, natri dodexyl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng.

F) Theo một số phương án, được phẩm dạng rắn bao gồm:

0,05%-3,5% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

70% trọng lượng hoặc hơn là xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

2,4%-5,6% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl;

0,2%-2,4% trọng lượng là hydroxypropyl methylxenluloza; và

0,2%-2,4% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, hoặc hỗn hợp của chúng.

G) Theo một số phương án, dược phẩm dạng rắn bao gồm:

0,05%-2,8% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

80% trọng lượng hoặc hơn là xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

3,0%-5,0% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl, croscarmelloza natri, hoặc hỗn hợp của chúng;

0,2%-1,9% trọng lượng là hydroxypropyl methylxenluloza, carboxymethylxenluloza, carboxymethylxenluloza natri, etylxenluloza, methylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp, polyvinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng; và

0,2%-1,9% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, natri dodexyl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng.

H) Theo một số phương án, dược phẩm dạng rắn bao gồm:

0,05%-2,8% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

80% trọng lượng hoặc hơn là xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

3,0%-5,0% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl;

0,2%-1,9% trọng lượng là hydroxypropyl methylxenluloza; và

0,2%-1,9% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, hoặc hỗn hợp của chúng.

I) Theo một số phương án, dược phẩm dạng rắn bao gồm:

0,05%-2,6% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

82%-98% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

3,4%-4,6% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl, croscarmelloza natri, hoặc hỗn hợp của chúng; và

0,5%-1,6% trọng lượng là hydroxypropyl methylxenluloza, carboxymethylxenluloza, carboxymethylxenluloza natri, etylxenluloza, methylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp, polyvinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng; và

0,5%-1,6% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, natri dodexyl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng.

J) Theo một số phương án, dược phẩm dạng rắn bao gồm:

0,05%-2,6% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

82%-98% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

3,4%-4,6% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl;

0,5%-1,6% trọng lượng là hydroxypropyl methylxenluloza; và

0,5%-1,6% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, hoặc hỗn hợp của chúng.

K) Theo một số phương án, dược phẩm dạng rắn bao gồm:

0,05%-2,6% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

82%-98% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, bao gồm 56%-85% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể và 12%-28% trọng lượng là tinh bột được gelatin hóa sơ bộ;

3,4%-4,6% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl;

0,5%-1,6% trọng lượng là hydroxypropyl methylxenluloza; và

0,5%-1,6% trọng lượng là magie stearat và silic đioxit keo, bao gồm 0,09%-1,0% trọng lượng là magie stearat và 0,09%-1,0% trọng lượng là silic đioxit keo.

L) Theo một số phương án, dược phẩm dạng rắn bao gồm:

0,06%-2,6% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

85%-97% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza hoặc tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

3,6%-4,4% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl, croscarmelloza natri, hoặc hỗn hợp của chúng;

0,7%-1,4% trọng lượng là hydroxypropyl methylxenluloza, carboxymethylxenluloza, carboxymethylxenluloza natri, etylxenluloza, methylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp, polyvinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng; và

0,7%-1,4% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, natri dodexyl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng.

M) Theo một số phương án, được phẩm dạng rắn bao gồm:

0,06%-2,6% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

85%-97% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

3,6%-4,4% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl;

0,7%-1,4% trọng lượng là hydroxypropyl methylxenluloza; và

0,7%-1,4% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, hoặc hỗn hợp của chúng.

N) Theo một số phương án, được phẩm dạng rắn bao gồm:

0,06%-2,6% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

85%-97% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, bao gồm 62%-78% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể hoặc 15%-25% trọng lượng là tinh bột được gelatin hóa sơ bộ;

3,6%-4,4% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl;

0,7%-1,4% trọng lượng là hydroxypropyl methylxenluloza; và

0,7%-1,4% trọng lượng là magie stearat và silic đioxit keo, bao gồm 0,20%-0,80% khối lượng là magie stearat và 0,20%-0,80% trọng lượng là silic đioxit keo.

O) Theo một số phương án, được phẩm dạng rắn bao gồm:

0,06%-2,4% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

88%-96% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

3,8%-4,2% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl, croscarmelloza natri, hoặc hỗn hợp của chúng;

0,8%-1,2% trọng lượng là hydroxypropyl methylxenluloza, carboxymethylxenluloza, carboxymethylxenluloza natri, etylxenluloza, methylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp, polyvinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng; và

0,8%-1,2% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, natri dodexyl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng.

P) Theo một số phương án, được phẩm dạng rắn bao gồm:

0,06%-2,4% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

88%-96% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

3,8%-4,2% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl;

0,8%-1,2% trọng lượng là hydroxypropyl methylxenluloza; và

0,8%-1,2% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, hoặc hỗn hợp của chúng.

Q) Theo một số phương án, được phẩm dạng rắn bao gồm:

0,06%-2,4% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

88%-96% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, bao gồm 66%-74% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể hoặc 18%-23% trọng lượng là tinh bột được gelatin hóa sơ bộ;

3,8%-4,2% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl;

0,8%-1,2% trọng lượng là hydroxypropyl methylxenluloza; và

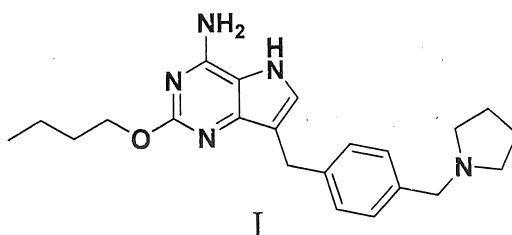
0,8%-1,2% trọng lượng là magie stearat và silic đioxit keo, bao gồm 0,35%-0,65% trọng lượng là magie stearat và 0,35%-0,65% trọng lượng là silic đioxit keo.

Theo một số phương án, được phẩm dạng rắn có thể còn bao gồm chất phủ ngoài. Theo một số phương án, chất phủ ngoài này là được hình thành từ thành phần bọc màng chứa nước, trong đó thành phần bọc màng chứa nước này bao gồm polyme tạo màng, nước và/hoặc rượu làm chất mang, và tùy ý một hoặc nhiều hơn các chất phụ gia như các chất phụ gia được biết đến trong lĩnh vực bọc màng. Theo một số phương án, chất phủ ngoài này được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl methylxenluloza,

hydroxypropylxenluloza, metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, xenluloza axetat phtalat, natri etylxenluloza sulfat, carboxymetylxenluloza, polyvinylpyrolidon, zein, polyme acrylic (ví dụ, copolyme của axit methacrylic/methacrylat, chẳng hạn như copolyme của axit methacrylic/metyl methacrylat), và rượu polyvinyllic.

Sáng chế này còn bao gồm các phương án sau đây:

1. Dược phẩm dạng rắn, chứa hợp chất có công thức I, chất pha loãng, chất kết dính, chất làm tan rã, và chất bôi trơn,



2. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 1, trong đó dược phẩm dạng rắn là dược phẩm ở dạng liều đơn vị, và khối lượng của hợp chất có công thức I trong chế phẩm trên mỗi liều đơn vị là 0,01 mg-10 mg.

3. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 1, trong đó lượng hợp chất có công thức I được chọn từ 0,01%-10% trọng lượng.

4. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 1, trong đó chất pha loãng được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, sucroza, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, dextrin, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn là, xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là, xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và hỗn hợp của chúng.

5. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 1, trong đó lượng chất pha loãng được chọn từ 50% trọng lượng hoặc hơn.

6. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 4, trong đó chất pha loãng chứa xenluloza vi tinh thể, và lượng xenluloza vi tinh thể được chọn từ 30%-90% trọng lượng.

7. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 4, trong đó chất pha loãng chứa tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và lượng tinh bột được gelatin hóa sơ bộ được chọn từ 5%-35% trọng lượng.

8. Được phẩm dạng rắn theo phương án 4, trong đó chất pha loãng là xenluloza vi tinh thể và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ; tốt hơn là, 30%-90% trọng lượng là xenluloza vi tinh thể và 5%-35% trọng lượng là tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và lượng chất pha loãng là 50% trọng lượng hoặc hơn.

9. Được phẩm dạng rắn theo phương án 1, trong đó chất làm tan rã được chọn từ nhóm bao gồm tinh bột natri carboxymetyl, tinh bột khô, xenluloza vi tinh thể, hydroxyetyl metylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, carboxymetylxenluloza canxi, croscarmelloza natri, hydroxypropyl metylxenluloza mức độ thay thế thấp hoặc crospovidon, natri dodexyl sulfat hoặc magie dodexyl sulfat, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn là, tinh bột natri carboxymetyl, croscarmelloza natri, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là, tinh bột natri carboxymetyl.

10. Được phẩm dạng rắn theo phương án 9, trong đó lượng chất làm tan rã được chọn từ 1,0%-7,0% trọng lượng.

11. Được phẩm dạng rắn theo phương án 9, trong đó chất làm tan rã là tinh bột natri carboxymetyl, và lượng tinh bột natri carboxymetyl được chọn từ 1,0%-7,0% trọng lượng.

12. Được phẩm dạng rắn theo phương án 1, trong đó chất kết dính được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, etylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp, gelatin, polyvinylpyrrolidon, tinh bột được thủy phân một phần, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, glucoza, polyetylen glycol, rượu polyvinyl, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn là, hydroxypropyl metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, etylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp (L-HPC), polyvinylpyrrolidon, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là, hydroxypropyl metylxenluloza.

13. Được phẩm dạng rắn theo phương án 12, trong đó lượng chất kết dính được chọn từ 0,1%-5% trọng lượng.

14. Được phẩm dạng rắn theo phương án 12, trong đó chất kết dính là hydroxypropyl metylxenluloza, và lượng hydroxypropyl metylxenluloza được chọn từ 0,1%-5% trọng lượng.

15. Được phẩm dạng rắn theo phương án 1, trong đó chất bôi trơn được chọn từ nhóm bao gồm magie stearat, silic đioxit keo, bột đá talc, polyetylen glycol 4000, polyetylen glycol 6000, axit stearic, natri stearyl fumarat, natri dodexyl sulfat, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn là, magie stearat, silic đioxit keo, natri dodexyl sulfat, và hỗn hợp của chúng; tốt hơn nữa là, magie stearat, silic đioxit keo, và hỗn hợp của chúng.

16. Được phẩm dạng rắn theo phương án 15, trong đó lượng chất bôi trơn được chọn từ 0,1%-5% trọng lượng.

17. Được phẩm dạng rắn theo phương án 15, trong đó chất bôi trơn chứa silic đioxit keo, và lượng silic đioxit keo được chọn từ 0,05%-3,0% trọng lượng.

18. Được phẩm dạng rắn theo phương án 15, trong đó chất bôi trơn chứa magie stearat, và lượng magie stearat được chọn từ 0,05%-3,0% trọng lượng.

19. Được phẩm dạng rắn theo phương án 15, trong đó chất bôi trơn được chọn từ nhóm bao gồm silic đioxit keo và magie stearat; tốt hơn là, 0,05%-3,0% trọng lượng là silic đioxit keo và 0,05%-3,0% trọng lượng là magie stearat, và lượng chất bôi trơn được chọn từ 0,1%-5% trọng lượng.

20. Được phẩm dạng rắn theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-19, gồm có:

0,02%-8,0% trọng lượng là hợp chất có công thức I;

50% trọng lượng hoặc hơn là xenluloza vi tinh thể, manitol, lactoza, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc hỗn hợp của chúng;

1,0%-7,0% trọng lượng là tinh bột natri carboxymetyl, croscarmelloza natri, hoặc hỗn hợp của chúng;

0,1%-5% trọng lượng là hydroxypropyl metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, etylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylxenluloza mức độ thay thế thấp, polyvinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng; và

0,1%-5% trọng lượng là magie stearat, silic đioxit keo, natri dodexyl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng.

21. Được phẩm dạng rắn theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-20,

còn có chứa chất phủ ngoài.

22. Dược phẩm dạng rắn theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-20, trong đó dạng bào chế của dược phẩm dạng rắn có thể được chọn từ bột, hạt cốm, viên nén, viên nang, viên tròn, pelet, thể phân tán và bột có thể xông hít được, tốt hơn là, viên nén.

23. Dược phẩm dạng rắn theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-22, trong đó dược phẩm dạng rắn được điều chế bằng phương pháp nén trực tiếp.

24. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 23, trong đó phương pháp nén trực tiếp bao gồm quy trình sau: 1) điều chế hợp chất có công thức I, chất pha loãng, chất làm tan rã, chất kết dính và chất bôi trơn thành một hỗn hợp; và 2) tạo viên nén.

25. Phương pháp điều chế dược phẩm dạng rắn của hợp chất có công thức I theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-22, trong đó phương pháp này được chọn từ phương pháp nén trực tiếp.

26. Phương pháp theo phương án 25, trong đó phương pháp nén trực tiếp bao gồm quy trình sau: 1) điều chế hợp chất có công thức I, chất pha loãng, chất làm tan rã, chất kết dính và chất bôi trơn thành một hỗn hợp; và 2) tạo viên nén.

27. Việc sử dụng dược phẩm dạng rắn của hợp chất có công thức I theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-22 để sản xuất dược phẩm để điều trị bệnh liên quan đến TLR7.

28. Việc sử dụng theo phương án 27, trong đó bệnh được lợi từ tính chủ vận của TLR7 được chọn từ bệnh truyền nhiễm do virus; tốt hơn là, bệnh truyền nhiễm do virus được chọn từ nhóm bao gồm viêm gan B và viêm gan C.

Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa và việc sử dụng

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm dạng rắn của hợp chất có công thức I để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến TLR7. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng rắn của hợp chất có công thức I để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến TLR7. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến TLR7, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng dược phẩm dạng rắn của hợp chất có công thức I được mô tả ở đây. Đối tượng này, ví dụ,

là động vật có vú, tốt hơn là người.

Theo một số phương án, bệnh liên quan đến TLR7 được chọn từ bệnh truyền nhiễm do virus; tốt hơn là, bệnh truyền nhiễm do virus được chọn từ nhóm bao gồm viêm gan B và viêm gan C.

Những tác dụng có lợi

Trong quá trình phát triển được phẩm dạng rắn của hợp chất có công thức I, sự kết dính của các hạt có thể gây ra sự đẩy nhau giữa các hạt, dẫn đến quá trình trộn không đồng nhất và trong quá trình trộn kéo dài, hiện tượng này ngày càng rõ ràng cùng với sự tích tụ điện tích do ma sát gây ra, và kèm theo sự vón cục. Điều này có thể dẫn đến sự khác biệt lớn về hàm lượng thành phần hoạt tính trong một đơn vị bào chế, ảnh hưởng đến hiệu quả của dược phẩm. Ngoài ra, khi chế phẩm có thông số kỹ thuật nhỏ, độ tinh và tác dụng phụ dễ dàng trở nên trầm trọng hơn do không đồng nhất về hàm lượng của thành phần hoạt tính. Vì vậy, trong quá trình phát triển được phẩm dạng rắn của hợp chất có công thức I, cần giải quyết các vấn đề trên để thu được dược phẩm có độ đồng nhất, độ hòa tan và độ ổn định tốt cho việc sử dụng lâm sàng.

Theo sáng chế này, dược phẩm dạng rắn được bộc lộ ở đây có các thông số vi mô và đặc điểm phân bố cỡ hạt cụ thể, cho thấy độ đồng nhất, độ ổn định và độ hòa tan tốt, và có các đặc tính dược động học tốt, thích hợp cho việc sử dụng lâm sàng. Dược phẩm dạng rắn được mô tả ở đây được điều chế bằng cách nén trực tiếp bột có độ đồng nhất, độ ổn định và độ hòa tan tốt, và có các đặc tính dược động học tốt, thích hợp cho việc sử dụng lâm sàng. Ngoài ra, khi hợp chất có công thức I và chất pha loãng không được nghiền chung trong quá trình điều chế, dược phẩm dạng rắn đã chế biến được mô tả trong đây có độ đồng nhất, độ ổn định và độ hòa tan tốt, và có các đặc tính dược động học tốt, thích hợp cho việc sử dụng lâm sàng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế này sẽ được mô tả bằng cách minh họa cùng với các ví dụ cụ thể; tuy nhiên, các ví dụ này không được dự định làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Tá dược và chất thử được sử dụng đều là sản phẩm có bán trên thị trường. Ví dụ, các tá dược được sử dụng có thể có sẵn từ hãng Colorcon, Dow Chemical, FMC Corporation, và các hãng tương tự. Hợp chất có công thức I có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong WO2016/023511. Trong các ví dụ của bản mô tả, trừ khi

có quy định khác, hợp chất có công thức **I** được sử dụng ở dạng bazơ tự do. Dụng cụ và thiết bị được sử dụng có thể là thiết bị điều chế thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này, chẳng hạn như máy tạo hạt khô-ướt U5 và máy trộn có phễu HBD-5.

Ví dụ 1: Nén trực tiếp bột

Dược phẩm được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nén trực tiếp (bột). Thành phần và tỷ lệ được sử dụng được nêu trong bảng sau.

Thành phần		mg/viên nén	Phần trăm % (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất có công thức I	Thành phần hoạt tính	0,05	0,06
Xenluloza vi tinh thể	Chất pha loãng	61,85	72,76
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ	Chất pha loãng	18	21,18
Tinh bột natri carboxymetyl	Chất làm tan rã	3,4	4,00
Hydroxypropyl methylxenluloza	Chất kết dính	0,85	1,00
Silic đioxit keo	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Magie stearat	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Tổng lượng		85	100

Phương pháp điều chế:

1. Xử lý sơ bộ: lấy hợp chất có công thức **I**, sau đó lấy tinh bột được gelatin hóa sơ bộ với tỉ lệ khối lượng của hợp chất có công thức **I** và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ là 1:20 (hợp chất có công thức **I**: tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, khối lượng/khối lượng = 1:20), trộn hai chất với nhau bằng tay, và sàng hỗn hợp bằng sàng cỡ 60 thu được vật liệu được xử lý sơ bộ cho việc sử dụng sau này;

2. Trộn sơ bộ: trộn vật liệu được xử lý sơ bộ này với lượng định trước còn lại của tinh bột được gelatin hóa sơ bộ và lượng định trước của xenluloza vi tinh thể, tinh bột natri carboxymetyl và hydroxypropyl methylxenluloza, và đưa hỗn hợp này vào máy tạo hạt khô-ướt để thu được vật liệu được trộn sơ bộ;

3. Trộn toàn bộ: bổ sung vật liệu được trộn sơ bộ này vào silic đioxit keo, đưa hỗn hợp này vào máy trộn có phễu để trộn đều, và sau đó bổ sung magie stearat vào sau khi trộn để trộn toàn bộ; và

4. Tạo viên nén: chất trung gian được trộn toàn bộ được tạo viên nén bằng chày dập viên dạng lõm nông 6-mm và có độ cứng là 6 Kp-9 Kp.

Ví dụ 2: Nén trực tiếp bột

Dược phẩm được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nén trực tiếp (bột). Thành phần và tỷ lệ được sử dụng được nêu trong bảng sau.

Thành phần		mg/viên nén	Phần trăm % (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất có công thức I	Thành phần hoạt tính	0,5	0,59
Xenluloza vi tinh thể	Chất pha loãng	61,4	72,24
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ	Chất pha loãng	18	21,18
Tinh bột natri carboxymetyl	Chất làm tan rã	3,4	4,00
Hydroxypropyl methylxenluloza	Chất kết dính	0,85	1,00
Silic đioxit keo	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Magie stearat	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Tổng lượng		85	100

Phương pháp điều chế:

1. Xử lý sơ bộ: lấy lượng định trước của hợp chất có công thức I, sau đó lấy tinh bột được gelatin hóa sơ bộ với tỉ lệ khối lượng của hợp chất có công thức I và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ là 1:20 (hợp chất có công thức I: tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, khối lượng/khối lượng = 1:20), trộn hai chất với nhau bằng tay, và sàng hỗn hợp bằng sàng cỡ 60 thu được vật liệu được xử lý sơ bộ cho việc sử dụng sau này;

2. Trộn sơ bộ: trộn vật liệu được xử lý sơ bộ này với lượng định trước còn lại của tinh bột được gelatin hóa sơ bộ và lượng định trước của xenluloza vi tinh thể, tinh bột

natri carboxymetyl và hydroxypropyl metylxenluloza, và đưa hỗn hợp này vào máy tạo hạt khô-ướt để thu được vật liệu được trộn sơ bộ;

3. Trộn toàn bộ: bổ sung vật liệu được trộn sơ bộ này vào silic đioxit keo, đưa hỗn hợp này vào máy trộn có phễu để trộn đều, và sau đó bổ sung magie stearat vào sau khi trộn để trộn toàn bộ; và

4. Tạo viên nén: chất trung gian được trộn toàn bộ được tạo viên nén bằng chày đập viên dạng lõm nông 6-mm và có độ cứng là 6 Kp-9 Kp.

Ví dụ 3: Nén trực tiếp bột

Dược phẩm được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nén trực tiếp (bột). Thành phần và tỷ lệ được sử dụng được nêu trong bảng sau.

Thành phần		mg/viên nén	Phần trăm % (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất có công thức I	Thành phần hoạt tính	2	2,35
Xenluloza vi tinh thể	Chất pha loãng	59,9	70,47
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ	Chất pha loãng	18	21,18
Tinh bột natri carboxymetyl	Chất làm tan rã	3,4	4,00
Hydroxypropyl metylxenluloza	Chất kết dính	0,85	1,00
Silic đioxit keo	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Magie stearat	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Tổng lượng		85	100

Phương pháp điều chế:

1. Xử lý sơ bộ: lấy lượng định trước của hợp chất có công thức I và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, trộn hai chất với nhau bằng tay, và sàng hỗn hợp bằng sàng cỡ 60 thu được vật liệu được xử lý sơ bộ cho việc sử dụng sau này;

2. Trộn sơ bộ: trộn vật liệu được xử lý sơ bộ này với lượng định trước của xenluloza vi tinh thể, tinh bột natri carboxymetyl và hydroxypropyl metylxenluloza, và đưa hỗn hợp này vào máy tạo hạt khô-ướt để thu được vật liệu được trộn sơ bộ;

3. Trộn toàn bộ: bổ sung vật liệu được trộn sơ bộ này vào silic đioxit keo, đưa hỗn

hợp này vào máy trộn có phễu để trộn đều, và sau đó bổ sung magie stearat vào sau khi trộn để trộn toàn bộ; và

4. Tạo viên nén: chất trung gian được trộn toàn bộ được tạo viên nén bằng chày dập viên dạng lõm nông 6-mm và có độ cứng là 6 Kp-9 Kp.

Ví dụ 4: Nén trực tiếp bột

Dược phẩm được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nén trực tiếp (bột). Thành phần và tỷ lệ được sử dụng được nêu trong bảng sau. Tham chiếu đến phương pháp theo Ví dụ 1, Ví dụ 4 được tạo ra:

Thành phần		mg/viên nén	Phần trăm % (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất có công thức I	Thành phần hoạt tính	0,2	0,235
Xenluloza vi tinh thể	Chất pha loãng	61,7	72,59
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ	Chất pha loãng	18	21,18
Tinh bột natri carboxymetyl	Chất làm tan rã	3,4	4,00
Hydroxypropyl methylxenluloza	Chất kết dính	0,85	1,00
Silic đioxit keo	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Magie stearat	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Tổng lượng		85	100

Ví dụ so sánh 1: Tạo hạt khô

Thành phần		mg/viên nén	Phần trăm % (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất có công thức I	Thành phần hoạt tính	0,05	0,06
Xenluloza vi tinh thể	Chất pha loãng	61,85	72,76
Tinh bột được gelatin hóa	Chất pha loãng	18	21,18

Thành phần		mg/viên nén	Phần trăm % (khối lượng/khối lượng)
sơ bộ			
Tinh bột natri carboxymetyl	Chất làm tan rã	3,4	4,00
Hydroxypropyl metylxenluloza	Chất kết dính	0,85	1,00
Silic đioxit keo	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Magie stearat	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Tổng lượng		85	100

Phương pháp điều chế:

1. Xử lý sơ bộ: lấy lượng định trước của hợp chất có công thức I, sau đó lấy tinh bột được gelatin hóa sơ bộ với tỷ lệ khối lượng của hợp chất có công thức I và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ là 1:20 (hợp chất có công thức I: tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, khối lượng/khối lượng = 1:20), trộn hai chất với nhau bằng tay, sàng hỗn hợp bằng sàng cỡ 60, và thực hiện kỹ thuật nghiền phản lực để thu được hỗn hợp bột chung cho việc sử dụng sau này;

2. Trộn sơ bộ: trộn hỗn hợp bột chung này với lượng định trước còn lại của tinh bột được gelatin hóa sơ bộ và lượng định trước của xenluloza vi tinh thể, tinh bột natri carboxymetyl (phần được thêm vào bên trong) và hydroxypropyl metylxenluloza, sàng hỗn hợp bằng sàng cỡ 60, và trộn với máy tạo hạt khô-ướt để thu được vật liệu được trộn sơ bộ;

3. Tạo hạt khô: thực hiện kỹ thuật tạo hạt khô trên vật liệu được trộn sơ bộ này;

4. Trộn toàn bộ: bổ sung vật liệu được tạo hạt khô này vào trong tinh bột natri carboxymetyl (phần được thêm vào bên ngoài) và silic đioxit keo, đưa hỗn hợp này vào máy trộn có phễu để trộn đều, và bổ sung magie stearat vào sau khi trộn để trộn toàn bộ; và

5. Tạo viên nén: chất trung gian được trộn toàn bộ được tạo viên nén bằng chày dập viên dạng lõm nông 6-mm và có độ cứng là 6 Kp-9 Kp.

Ví dụ so sánh 2: Tạo hạt khô

Thành phần		mg/viên nén	Phần trăm % (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất có công thức I	Thành phần hoạt tính	0,5	0,59
Xenluloza vi tinh thể	Chất pha loãng	61,4	72,24
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ	Chất pha loãng	18	21,18
Tinh bột natri carboxymetyl	Chất làm tan rã	3,4	4,00
Hydroxypropyl methylxenluloza	Chất kết dính	0,85	1,00
Silic đioxit keo	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Magie stearat	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Tổng lượng		85	100

Phương pháp điều chế:

1. Trộn sơ bộ: lấy lượng định trước của hợp chất có công thức I và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, trộn hai chất với nhau bằng tay, sàng hỗn hợp bằng sàng cỡ 60, sau đó trộn hỗn hợp này với lượng định trước của xenluloza vi tinh thể, tinh bột natri carboxymetyl (phần được thêm vào bên trong) và hydroxypropyl methylxenluloza trong máy trộn có phễu để thu được vật liệu được trộn sơ bộ;

2. Tạo hạt khô: thực hiện kỹ thuật tạo hạt khô trên vật liệu được trộn sơ bộ này;

3. Trộn toàn bộ: bổ sung vật liệu được tạo hạt khô này vào trong tinh bột natri carboxymetyl (phần được thêm vào bên ngoài) và silic đioxit keo, đưa hỗn hợp này vào máy trộn có phễu để trộn đều, và bổ sung magie stearat vào sau khi trộn để trộn toàn bộ; và

4. Tạo viên nén: chất trung gian được trộn toàn bộ được tạo viên nén bằng chày dập viên dạng lõm nông 6-mm và có độ cứng là 6 Kp-9 Kp.

Ví dụ so sánh 3: Tạo hạt khô

Thành phần		mg/viên nén	Phần trăm % (khối lượng/khối lượng)
------------	--	-------------	-------------------------------------

Hợp chất có công thức I	Thành phần hoạt tính	2	2,35
Xenluloza vi tinh thể	Chất pha loãng	59,9	70,47
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ	Chất pha loãng	18	21,18
Tinh bột natri carboxymetyl	Chất làm tan rã	3,4	4,00
Hydroxypropyl methylxenluloza	Chất kết dính	0,85	1,00
Silic đioxit keo	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Magie stearat	Chất bôi trơn	0,425	0,50
Tổng lượng		85	100

Phương pháp điều chế:

1. Trộn sơ bộ: lấy lượng định trước của hợp chất có công thức I và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, trộn hai chất với nhau bằng tay, sàng hỗn hợp bằng sàng cỡ 60, sau đó trộn hỗn hợp này với lượng định trước của xenluloza vi tinh thể, tinh bột natri carboxymetyl (phần được thêm vào bên trong) và hydroxypropyl methylxenluloza trong máy trộn có phễu để thu được vật liệu được trộn sơ bộ;

2. Tạo hạt khô: thực hiện kỹ thuật tạo hạt khô trên vật liệu được trộn sơ bộ này;

3. Trộn toàn bộ: bổ sung vật liệu được tạo hạt khô này vào trong tinh bột natri carboxymetyl (phần được thêm vào bên ngoài) và silic đioxit keo, đưa hỗn hợp này vào máy trộn có phễu để trộn đều, và bổ sung magie stearat vào sau khi trộn để trộn toàn bộ; và

4. Tạo viên nén: chất trung gian được trộn toàn bộ được tạo viên nén bằng chày dập viên dạng lõm nông 6-mm và độ cứng là 6 Kp-9 Kp.

Ví dụ thực nghiệm 1: Thử nghiệm độ hòa tan

Mẫu của Ví dụ 4 được đưa vào thử nghiệm độ hòa tan sử dụng môi trường hòa tan là 900 mL đệm phosphat có độ pH=6,8 bằng cách sử dụng phương pháp thử nghiệm độ hòa tan (theo Phương pháp 2 của Chương Tổng quan 0931, *Chinese Pharmacopoeia*, Tập IV, Tái bản năm 2015). Phương pháp cánh khuấy được sử dụng trong đây, tốc độ quay là

50 vòng/phút, và độ hòa tan được đo lần lượt ở 5, 10, 15, 20, 30, 45 và 60 phút. Kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây:

Thời gian	Độ hòa tan lũy kế (%)
	Ví dụ 4
5 phút	73,5
10 phút	84,3
15 phút	87,3
20 phút	89,7
30 phút	94,6
45 phút	92,6
60 phút	95,4

Như có thể thấy từ kết quả trên, dược phẩm được mô tả ở đây có đặc tính hòa tan tốt. Sau 20 phút, độ hòa tan có thể đạt tới 90% hoặc hơn.

Ví dụ thực nghiệm 2: Thử nghiệm độ ổn định

Các mẫu của Ví dụ so sánh 1, Ví dụ so sánh 2, Ví dụ so sánh 3, Ví dụ 1, Ví dụ 2 và Ví dụ 3 được lấy ra, và được đưa vào đo hàm lượng tạp chất cho ngày 0 và cho 6 tháng trong điều kiện gia tốc ($40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{RH}75\% \pm 5\%$). Kết quả đo như sau:

Ví dụ	Thời gian	Tổng hàm lượng tạp chất
Ví dụ 1	Ngày 0	0,49 %
	6 tháng trong điều kiện gia tốc	0,63 %
Ví dụ 2	Ngày 0	0,44%
	6 tháng trong điều kiện gia tốc	0,46%
Ví dụ 3	Ngày 0	0,46%
	6 tháng trong điều kiện gia tốc	0,48%
Ví dụ so sánh 1	Ngày 0	1,34 %
	6 tháng trong điều kiện gia tốc	1,95 %
Ví dụ so sánh 2	Ngày 0	0,54 %
	6 tháng trong điều kiện gia tốc	2,79 %

Ví dụ so sánh 3	Ngày 0	0,68 %
	6 tháng trong điều kiện gia tốc	1,44 %

Như có thể thấy từ kết quả trên, dược phẩm được mô tả ở đây có độ tinh khiết cao và độ ổn định tốt. Cụ thể là, tổng hàm lượng tạp chất hầu như không thay đổi trong điều kiện thử nghiệm gia tốc trong 6 tháng. Ngược lại, ví dụ so sánh cho thấy sự gia tăng đáng kể tổng hàm lượng tạp chất lên đến 4 lần hoặc hơn trong điều kiện thử nghiệm gia tốc trong 6 tháng. Sự thay đổi hàm lượng tạp chất cho thấy sự gia tăng hàm lượng tạp chất của dược phẩm được điều chế bằng cách nén trực tiếp bột thấp hơn đáng kể so với dược phẩm được điều chế bằng cách tạo hạt khô. Dược phẩm được bộc lộ ở đây thể hiện ưu điểm độ ổn định đáng kể.

Ví dụ thực nghiệm 3: Kiểm tra độ đồng nhất khi trộn

Các mẫu của Ví dụ 2, Ví dụ 3 và Ví dụ 4 được lấy ra, và được đưa vào đo độ đồng nhất khi trộn bằng cách sử dụng phương pháp thử nghiệm độ đồng nhất về hàm lượng (theo Chương Tổng quan 0941, *Chinese Pharmacopoeia*, Tập IV, Tái bản năm 2015), và thử nghiệm bao gồm:

1. chuẩn bị chất pha loãng, dung dịch pha động và dung dịch đối chứng theo phương pháp thử nghiệm độ đồng nhất về hàm lượng;

2. chọn ngẫu nhiên 10 viên nén thử nghiệm, cân chính xác từng viên nén thử nghiệm, chuyển các viên nén thử nghiệm lần lượt vào bình định mức, bổ sung chất pha loãng, tiến hành xử lý siêu âm trong 10 phút để phân rã viên nén, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với chất pha loãng, và khuấy hỗn hợp bằng máy khuấy trong 2 giờ;

3. lấy một lượng dung dịch thích hợp vào trong ống ly tâm, ly tâm ở tốc độ 8000 vòng/phút trong 10 phút, dùng pipet lấy dịch nổi cho vào lọ mẫu HPLC để bơm mẫu, và đo hàm lượng của mẫu thử; và

4. phương pháp phát hiện: lấy 10 mẫu, đo hàm lượng tương đối x_i của mỗi mẫu trong liều đơn với lượng được dán nhãn tương ứng là 100, và tính giá trị trung bình $\bar{x}$, độ

lệch chuẩn $S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$ và giá trị tuyệt đối $A = |100 - \bar{X}|$

của hiệu số giữa lượng được dán nhãn và giá trị trung bình. $A + 2,2S$ thấp hơn cho thấy sự đồng nhất tốt hơn của mẫu thử. Nếu $A + 2,2S$ nhỏ hơn hoặc bằng 15,0 thì độ đồng nhất về hàm lượng của mẫu thử đáp ứng thông số kỹ thuật.

Kết quả đo như sau:

Ví dụ	Các thông số kỹ thuật	Yêu cầu giới hạn	Kết quả
Ví dụ 4	0,2mg	$A + 2,2S \leq 15,0$	3,6
Ví dụ 2	0,5mg		6,6
Ví dụ 3	2mg		2,4

Như có thể thấy từ kết quả trên, dược phẩm được mô tả ở đây thể hiện độ đồng nhất khi trộn tốt và đáp ứng yêu cầu giới hạn, và kết quả thử nghiệm thực tế thấp hơn nhiều so với giới hạn trên của kết quả thử nghiệm được yêu cầu.

Ví dụ thực nghiệm 4: Phát hiện tham số vi mô và sự phân bố cỡ hạt

Mật độ khối, mật độ khai thác, tỷ lệ Hausner và sự phân bố cỡ hạt được đo/tính toán bằng cách lấy hỗn hợp tạo ra, thu được sau khi hoàn thành bước trộn toàn bộ trong được phẩm dạng rắn của Ví dụ so sánh 2 và Ví dụ 2, trong đó hợp chất có công thức I là 0,5 mg, tương ứng, làm mẫu.

Mật độ khối được đo/tính toán bằng máy đo độ trơn chảy của bột BEP2. Mật độ khai thác được đo/tính toán bằng máy đo mật độ đóng gói SOTAX TD1. Sự phân bố cỡ hạt được đo/tính toán bằng máy sàng rung AS200 và sử dụng phương pháp sàng cơ học. Kết quả như sau:

Đặc điểm vi mô	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ 2
Mật độ khối g/mL	0,556	0,446
Mật độ khai thác g/mL	0,721	0,596
Tỷ lệ Hausner	1,297	1,336

Như có thể thấy từ kết quả trên, dược phẩm được mô tả ở đây có đặc điểm vi mô

cụ thể và thể hiện độ trơn chảy tốt.

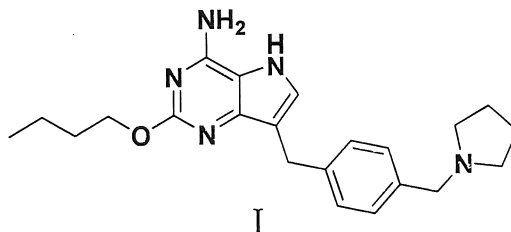
Sự phân bố cỡ hạt %	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ 2
<75 μ m	33,7	68,1
75 μ m-150 μ m	19,7	30,4
>150 μ m	46,6	1,6

Như có thể thấy từ kết quả trên, trong được phẩm được mô tả ở đây, đa số các hạt có kích thước nhỏ hơn 75 μ m, với số lượng hạt nhỏ hơn có kích thước 75 μ m-150 μ m và chỉ một số lượng rất nhỏ các hạt là có kích thước lớn hơn 150 μ m.

Mặc dù các phương án điển hình đã được minh họa và mô tả ở đây, nhưng sáng chế không bị giới hạn vào các chi tiết. Vì các dạng cải biến và thay thế khác nhau có thể xảy ra không tách rời khỏi tinh thần của sáng chế, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể sử dụng các biến thể và các dạng tương đương mà có thể được hình thành bằng các thử nghiệm thông thường, và do đó tất cả các biến thể và các dạng tương đương này đều nằm trong phạm vi bảo hộ và tinh thần được xác định bởi yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng rắn, chứa hợp chất có công thức I, chất pha loãng, chất kết dính, chất làm tan rã, và chất bôi trơn,



trong đó

chất pha loãng là xenluloza vi tinh thể, và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ;

chất làm tan rã là tinh bột natri carboxymetyl;

chất kết dính là hydroxypropyl metylxenluloza;

chất bôi trơn là magie stearat và silic đioxit keo;

dược phẩm dạng rắn được bào chế bằng phương pháp nén trực tiếp bột;

dạng bào chế của dược phẩm dạng rắn này là viên nén;

khối lượng của hợp chất có công thức I được chọn từ 0,01% đến 10% trọng lượng;

khối lượng của chất pha loãng được chọn từ 50% trọng lượng hoặc nhiều hơn;

khối lượng của chất làm tan rã được chọn từ 1% đến 7% trọng lượng;

khối lượng của chất kết dính được chọn từ 0,1% đến 5% trọng lượng;

khối lượng của chất bôi trơn được chọn từ 0,1% đến 5% trọng lượng.

2. Dược phẩm dạng rắn theo điểm 1, trong đó,

khối lượng của hợp chất có công thức I được chọn từ 0,02% đến 8% trọng lượng.

3. Dược phẩm dạng rắn theo điểm 2, trong đó,

khối lượng của hợp chất có công thức I được chọn từ 0,06% đến 2,4% trọng lượng.

4. Dược phẩm dạng rắn theo điểm 1, trong đó,

khối lượng của chất pha loãng được chọn từ 70% trọng lượng hoặc nhiều hơn.

5. Được phẩm dạng rắn theo điểm 4, trong đó,

khối lượng của chất pha loãng được chọn từ 88% đến 96% trọng lượng.

6. Được phẩm dạng rắn theo điểm 1, trong đó,

chất pha loãng bao gồm xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 64% đến 76% và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ với lượng nằm trong khoảng từ 17% đến 23%.

7. Được phẩm dạng rắn theo điểm 1, trong đó,

khối lượng của chất làm tan rã được chọn từ 1,2% đến 6,8% trọng lượng.

8. Được phẩm dạng rắn theo điểm 7, trong đó,

khối lượng của chất làm tan rã được chọn từ 3,8% đến 4,2% trọng lượng.

9. Được phẩm dạng rắn theo điểm 1, trong đó,

khối lượng của chất kết dính được chọn từ 0,1% đến 3% trọng lượng.

10. Được phẩm dạng rắn theo điểm 9, trong đó,

khối lượng của chất kết dính được chọn từ 0,8% đến 1,2% trọng lượng.

11. Được phẩm dạng rắn theo điểm 1, trong đó,

khối lượng của chất bôi trơn được chọn từ 0,1% đến 3% trọng lượng.

12. Được phẩm dạng rắn theo điểm 11, trong đó,

khối lượng của chất bôi trơn được chọn từ 0,8% đến 1,2% trọng lượng.

13. Được phẩm dạng rắn theo điểm 1, trong đó,

chất bôi trơn bao gồm silic đioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 2,6% trọng lượng và magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 2,2% trọng lượng.

14. Được phẩm dạng rắn theo điểm 1, trong đó được phẩm dạng rắn này chứa:

hợp chất có công thức I với lượng nằm trong khoảng từ 0,03% đến 7% trọng lượng;

xenluloza vi tinh thể và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ với lượng 50% trọng lượng hoặc nhiều hơn;

tinh bột natri carboxymetyl với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 7,0% trọng lượng;

hydroxypropyl metylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5,0% trọng lượng;

magie stearat và silic đioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5,0% trọng lượng.

15. Dược phẩm dạng rắn theo điểm 14 , trong đó dược phẩm dạng rắn này chứa:

hợp chất có công thức I với lượng nằm trong khoảng từ 0,06% đến 2,4% trọng lượng;

xenluloza vi tinh thể và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ với lượng nằm trong khoảng từ 88% đến 96%; trong đó xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 66% đến 74% và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ với lượng nằm trong khoảng từ 18% đến 23%;

tinh bột natri carboxymetyl với lượng nằm trong khoảng từ 3,8% đến 4,2% trọng lượng;

hydroxypropyl metylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 0,8% đến 1,2% trọng lượng;

magie stearat và silic đioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,2% trọng lượng.

16. Dược phẩm dạng rắn theo điểm 1, trong đó dược phẩm dạng rắn này có ít nhất một trong số các đặc điểm sau:

tỷ lệ Hausner là từ 1,31 đến 1,40;

các hạt, với khối lượng lớn hơn hoặc bằng 50%, có kích thước nhỏ hơn 75 μ m.

17. Dược phẩm dạng rắn theo điểm 16, trong đó dược phẩm dạng rắn này có các hạt, với khối lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 80%, có kích thước nhỏ hơn 75 μ m.

18. Dược phẩm dạng rắn theo điểm 16, trong đó dược phẩm dạng rắn này có ít nhất một trong số các đặc điểm sau:

tỷ lệ Hausner là từ 1,33 đến 1,35;

các hạt, với khối lượng nằm trong khoảng từ 66% đến 70%, có kích thước nhỏ hơn 75 μ m.

19. Phương pháp bào chế được phẩm dạng rắn chứa hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó phương pháp này là phương pháp nén trực tiếp bột.

20. Phương pháp theo điểm 19, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

1) trộn hợp chất có công thức I với một phần hoặc toàn bộ chất pha loãng và, tùy ý có mặt, ít nhất một trong số chất kết dính, chất làm tan rã và chất bôi trơn;

2) trộn hỗn hợp thu được ở bước 1) với phần còn lại của chất pha loãng và ít nhất một trong số phần còn lại của chất kết dính, chất làm tan rã và chất bôi trơn;

tùy ý 3) trộn hỗn hợp thu được ở bước 2) với phần còn lại của các tá dược; và

4) tạo viên nén hỗn hợp thu được ở bước 2) hoặc bước 3).

21. Phương pháp theo điểm 19, trong đó,

phương pháp nén trực tiếp bột bao gồm các bước sau đây: 1) điều chế hợp chất có công thức I, chất pha loãng, chất làm tan rã, chất kết dính và chất bôi trơn thành một hỗn hợp; và 2) tạo viên nén.

22. Phương pháp theo điểm 20 hoặc 21, trong đó,

hỗn hợp chứa hợp chất có công thức I và chất pha loãng không được nghiền.