



(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)



1-0047279

(51)^{2006.01} A61K 47/38; A61K 31/496

(13) B

(21) 1-2022-01519

(22) 13/08/2020

(86) PCT/JP2020/030777 13/08/2020

(87) WO2021/029430 18/02/2021

(30) PCT/JP2019/031895 13/08/2019 JP

(45) 25/06/2025 447

(43) 27/06/2022 411A

(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

(72) YOSHIMURA, Motoyasu (JP); FUJII, Takuya (JP); KAMADA, Naoki (JP);
TOGASHI, Ryohei (JP); AONO, Ryuta (JP); WANG, Xinyu (CN).

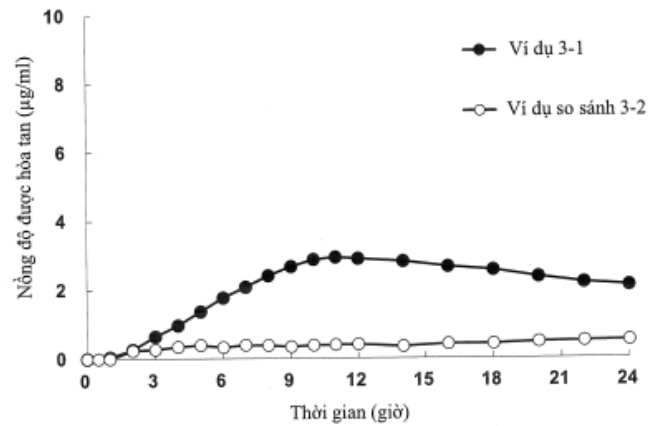
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG RẮN DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG GIẢI PHÓNG CÓ
KIỂM SOÁT CHỨA HỢP CHẤT DỊ VÒNG

(21) 1-2022-01519

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm có khả năng ngăn ngừa sự giải phóng ban đầu quá mức của hoạt chất và cho phép giải phóng kéo dài hoạt chất với lượng có hoạt tính được trong một khoảng thời gian dài.

Fig. 3



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dùng qua đường miệng chứa muối của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (tốt hơn nữa là được phẩm dùng qua đường miệng giải phóng có kiểm soát), và tương tự. Nội dung của tất cả các tài liệu nêu trong sáng chế được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (sau đây còn được gọi là hợp chất (I) hoặc brexpiprazol), hoặc muối của nó, có tác dụng chủ vận một phần thụ thể dopamin D₂, tác dụng đối kháng thụ thể serotonin 5-HT_{2A}, và tác dụng đối kháng thụ thể adrenergic α_1 . Ngoài các tác dụng này, hợp chất (I) hoặc muối của nó có tác dụng ức chế hấp thu serotonin (hoặc tác dụng ức chế tái hấp thu serotonin), và được biết là có phổ điều trị rộng đối với các bệnh hệ thần kinh trung ương (CNS) (cụ thể là bệnh tâm thần phân liệt) (tài liệu sáng chế (PTL) 1).

Danh mục tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

PTL 1: JP2006-316052A

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Để điều trị các bệnh CNS, như bệnh tâm thần phân liệt, nói chung điều quan trọng là được chất cần có mặt trong huyết tương ở nồng độ hữu hiệu điều trị trong một khoảng thời gian dài. Do đó, được phẩm để sử dụng qua đường miệng mà có thể được sử dụng ở tần suất thấp là hữu ích ở chỗ nó làm tăng sự tuân thủ ở bệnh nhân, và làm giảm tỷ lệ tái phát trong khi điều trị. Để thu được được phẩm để sử dụng qua đường miệng mà có thể được sử dụng ở tần suất thấp, việc tạo ra được phẩm chứa liều cao của hoạt chất có thể được xem xét. Tuy nhiên, để duy trì nồng độ trong máu hiệu quả đối với việc điều trị, hoạt chất cần được giải phóng liên tục từ được phẩm ở tỷ lệ thích hợp trong khi ngăn ngừa sự giải phóng quá mức sau khi sử dụng do các yếu tố liên quan đến cơ thể sống.

Để điều trị bệnh tâm thần phân liệt bằng cách sử dụng hợp chất (I) hoặc muối của nó, việc sử dụng qua đường miệng một lần hằng ngày được khuyến cáo hiện nay. Tuy

nhiên, việc sử dụng qua đường miệng một lần hằng ngày đặt gánh nặng quá mức đối với nhiều bệnh nhân cần sử dụng thuốc trong thời gian dài. Do đó, cần có được phẩm có thể sử dụng qua đường miệng thích hợp để sử dụng với tần suất ít hơn so với việc sử dụng một lần hằng ngày.

Giải pháp cho vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện nghiên cứu sâu rộng để tạo ra được phẩm có thể sử dụng qua đường miệng thích hợp để sử dụng với tần suất ít hơn so với việc sử dụng một lần hằng ngày. Kết quả là các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng sự kết hợp của muối với axit fumaric của hợp chất (I) và polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza có thể tạo ra được phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng có profin nồng độ hòa tan quá bão hòa tuyệt vời.

Sáng chế bao gồm, ví dụ, các đối tượng được mô tả trong các mục sau đây.

Mục 1.

Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng có kiểm soát chứa muối với axit fumaric của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on làm hoạt chất, và còn chứa polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza.

Mục 2.

Dược phẩm theo mục 1, trong đó polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza ít nhất là một thành viên được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, và metyl xenluloza.

Mục 3.

Dược phẩm theo mục 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này là dược phẩm dạng bơm thẩm thấu.

Mục 4.

Dược phẩm theo mục 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này là dược phẩm giải phóng kéo dài dạng hydrogel.

Mục 5.

Dược phẩm theo mục 4, trong đó dược phẩm này chứa lớp bao tan trong ruột.

Mục 6.

Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó muối với axit fumaric của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 60mg tính theo trọng lượng của bazơ tự do.

Mục 7.

Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, trong đó nồng độ trong máu của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on ở trạng thái ổn định khi được sử dụng qua đường miệng cho người được duy trì trong khoảng từ 15 ng/ml đến 400 ng/ml trong 1 tuần.

Mục 8.

Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, dược phẩm này để dùng khi sử dụng muối với axit fumaric của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on một lần một tuần ở liều nằm trong khoảng từ 5mg đến 60mg tính theo trọng lượng của bazơ tự do.

Mục 9

Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, trong đó dược phẩm này dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hệ thần kinh trung ương (central nervous system, CNS).

Mục 10.

Dược phẩm theo mục 9, trong đó dược phẩm này dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh CNS được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tâm thần phân liệt; bệnh tâm thần phân liệt kháng điều trị, khó chữa, hoặc mạn tính; rối loạn cảm xúc; rối loạn loạn thần; rối loạn khí sắc; rối loạn lưỡng cực; bệnh trầm cảm, bệnh trầm cảm nội sinh; bệnh trầm cảm chủ yếu; bệnh trầm cảm u sầu và kháng điều trị; rối loạn tính khí; rối loạn tâm thần chu kỳ; rối loạn lo âu; rối loạn dạng cơ thể; rối loạn giả tạo; rối loạn phân ly; rối loạn tình dục; rối loạn ăn uống; rối loạn giấc ngủ; rối loạn điều chỉnh; rối loạn liên quan đến chất; mất khoái cảm; sảng; suy giảm nhận thức; suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh thoái hóa thần kinh; suy giảm nhận thức gây bởi bệnh thoái hóa thần kinh; suy giảm nhận thức trong bệnh tâm thần phân liệt; suy giảm nhận thức gây bởi bệnh tâm thần phân liệt kháng điều trị, khó chữa, hoặc mạn tính; nôn; chứng say tàu xe; bệnh béo phì; chứng đau nửa đầu; chứng đau; chậm phát triển tâm thần; rối loạn tự kỷ; rối loạn Tourette; rối loạn Tic;

rối loạn tăng động thiếu chú ý; rối loạn hành vi; hội chứng Down; các triệu chứng bốc đồng liên quan đến bệnh sa sút trí tuệ; và rối loạn nhân cách ranh giới.

Mục A-1.

Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10 chứa muối của 7-[4-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on làm hoạt chất, trong đó dược phẩm này giải phóng hoạt chất theo cách kéo dài trong thời gian từ 5 đến 30 giờ.

Mục A-2.

Dược phẩm theo mục 3, dược phẩm này là dược phẩm chứa chế phẩm lõi bao gồm lớp dược chất và lớp đẩy, trong đó

lớp dược chất chứa

5 đến 200mg muối với axit fumaric của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on tính theo trọng lượng của bazơ tự do,

5 đến 94% khối lượng polyme ưa nước, tính theo trọng lượng của lớp dược chất,

5 đến 40% khối lượng polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza, tính theo trọng lượng của lớp dược chất,

1 đến 50% khối lượng chất thấm thấu, tính theo trọng lượng của lớp dược chất,

0,1 đến 5% khối lượng chất làm trơn, tính theo trọng lượng của lớp dược chất, và

0,1 đến 5% khối lượng chất lỏng hóa, tính theo trọng lượng của lớp dược chất,

lớp đẩy chứa

50 đến 90% khối lượng polyme có khả năng trương nở cao, tính theo trọng lượng của lớp đẩy,

5 đến 50% khối lượng chất thấm thấu, tính theo trọng lượng của lớp đẩy,

0,1 đến 5% khối lượng chất làm trơn, tính theo trọng lượng của lớp đẩy, và

0,1 đến 2% khối lượng chất tạo màu, tính theo trọng lượng của lớp đẩy,

chế phẩm lõi chứa 5 đến 25 phần khối lượng của màng bán thấm và 1 đến 15 phần khối lượng của màng polyme tan trong nước, tính theo 100 phần khối lượng của chế phẩm lõi,

màng bán thấm chứa 70 đến 100% khối lượng polyme trên cơ sở xenluloza và 0,01 đến 30% khối lượng chất điều chỉnh độ lỏng tan trong nước, tính theo trọng lượng của màng bán thấm, và

được phẩm này tùy ý chứa lớp bao có màu.

Mục A-3.

Dược phẩm theo mục 4, trong đó dược phẩm này chứa:

5 đến 200mg muối với axit fumaric của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on tính theo trọng lượng của bazơ tự do,

30 đến 90% khối lượng chất nền giải phóng có kiểm soát, tính theo trọng lượng của viên nén lõi,

1 đến 50% khối lượng chất tăng tốc hydrat hóa, tính theo trọng lượng của viên nén lõi,

0,1 đến 5% trọng lượng chất làm trơn, tính theo trọng lượng của viên nén lõi, và

1 đến 40 phần trọng lượng lớp bao tan trong ruột, tính theo 100 phần khối lượng của chế phẩm lõi.

Các hiệu quả có lợi của sáng chế

Theo sáng chế, có thể đưa ra cách để ngăn ngừa sự giải phóng ban đầu quá mức của hoạt chất (đó là muối của hợp chất (I)) từ dược phẩm, ngay cả khi dược phẩm này được sử dụng ở liều cao; và cho phép giải phóng kéo dài lượng hữu hiệu điều trị của hoạt chất trong một khoảng thời gian dài. Điều này có thể duy trì nồng độ trong máu có hiệu quả điều trị của hoạt chất trong một khoảng thời gian dài. Do đó, theo sáng chế, bệnh (ví dụ, bệnh tâm thần phân liệt) đáp ứng với muối của hợp chất (I) có thể được điều trị bằng sử dụng với tần suất ít hơn so với các phương pháp thông thường, và do đó sáng chế là hiệu quả trong việc cải thiện sự tuân thủ sử dụng thuốc ở các bệnh nhân.

Các ví dụ về bệnh mà đáp ứng với hợp chất (I) hoặc muối của nó bao gồm các bệnh CNS khác nhau như bệnh tâm thần phân liệt; bệnh tâm thần phân liệt kháng điều trị, khó chữa, hoặc mạn tính; rối loạn cảm xúc; rối loạn loạn thần; rối loạn khí sắc; rối loạn lưỡng cực (ví dụ, rối loạn lưỡng cực dạng I và rối loạn lưỡng cực dạng II); bệnh trầm cảm; bệnh trầm cảm nội sinh; bệnh trầm cảm chủ yếu; bệnh trầm cảm u sầu và kháng điều trị; rối loạn tính khí; rối loạn tâm thần chu kỳ; rối loạn lo âu (ví dụ, cơn hoảng sợ, rối loạn hoảng sợ, chứng sợ khoảng rộng; chứng sợ xã hội; rối loạn ám ảnh cưỡng bức; rối loạn stress sau chấn thương; rối loạn lo âu toàn thể; và rối loạn stress cấp

tính); rối loạn dạng cơ thể (ví dụ, chứng cuồng loạn (hysteria), rối loạn thực thể; rối loạn chuyển đổi; rối loạn đau; và bệnh tưởng); rối loạn giả tạo, rối loạn phân ly; rối loạn tình dục (ví dụ, rối loạn chức năng tình dục, rối loạn ham muốn tình dục, rối loạn kích thích tình dục, và rối loạn chức năng cương dương); rối loạn ăn uống (ví dụ, chứng chán ăn tâm thần và chứng ăn vô độ); rối loạn giấc ngủ; rối loạn điều chỉnh; rối loạn liên quan đến chất (ví dụ, chứng lạm dụng rượu, ngộ độc rượu và nghiện dược chất, nghiện amphetamin, và nghiện thuốc gây ngủ); mất khoái cảm (ví dụ, giảm cực khoái, mất khoái cảm, mất khoái cảm do sử dụng thuốc, mất khoái cảm do nguyên nhân tâm thần, mất khoái cảm có liên quan đến bệnh trầm cảm, mất khoái cảm liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt); sáng; suy giảm nhận thức; suy giảm nhận thức có liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và các bệnh thoái hóa thần kinh khác; suy giảm nhận thức gây bởi bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và các bệnh thoái hóa thần kinh khác; suy giảm nhận thức trong bệnh tâm thần phân liệt; suy giảm nhận thức gây bởi bệnh tâm thần phân liệt kháng điều trị, khó chữa, hoặc mạn tính; nôn; chứng say tàu xe; bệnh béo phì; chứng đau nửa đầu; chứng đau; chậm phát triển tâm thần; rối loạn tự kỷ (bệnh tự kỷ); hội chứng Tourette; rối loạn Tic; rối loạn tăng động thiếu chú ý; rối loạn hành vi; hội chứng Down; các triệu chứng bốc đồng liên quan đến bệnh sa sút trí tuệ (ví dụ, sự kích động có liên quan đến bệnh Alzheimer); và rối loạn nhân cách ranh giới.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1a thể hiện các kết quả của thử nghiệm hòa tan của các dược phẩm dùng qua đường miệng (dược phẩm dạng bơm thẩm thấu) chứa muối với axit fumaric của hợp chất (I) hoặc hợp chất (I).

Fig.1b thể hiện các kết quả của thử nghiệm hòa tan của các dược phẩm dùng qua đường miệng (dược phẩm dạng bơm thẩm thấu) chứa muối với axit fumaric của hợp chất (I) hoặc hợp chất (I).

Fig.2a thể hiện các kết quả của thử nghiệm hòa tan của các dược phẩm dùng qua đường miệng (dược phẩm dạng bơm thẩm thấu) chứa muối với axit fumaric của hợp chất (I).

Fig.2b thể hiện các kết quả của thử nghiệm hòa tan của các dược phẩm dùng qua đường miệng (dược phẩm dạng bơm thẩm thấu) chứa muối với axit fumaric của hợp chất (I).

Fig.3 thể hiện các kết quả của thử nghiệm hòa tan của các dược phẩm dùng qua đường miệng (dược phẩm giải phóng kéo dài dạng hydrogel) chứa muối với axit fumaric của hợp chất (I).

Fig.4a thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại của muối với axit fumaric của hợp chất (I).

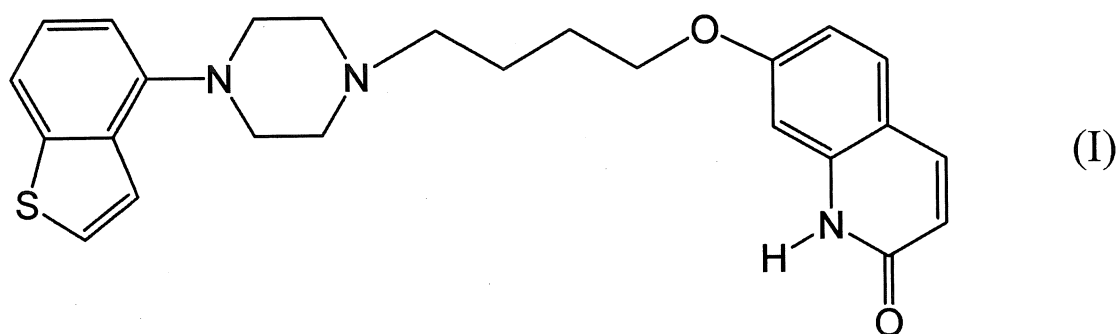
Fig.4b thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối với axit fumaric của hợp chất (I).

Fig.5 thể hiện ví dụ về dược phẩm dạng bơm thẩm thấu, đây là một phương án của dược phẩm dùng qua đường miệng giải phóng có kiểm soát.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế tốt hơn là bao gồm dược phẩm dùng qua đường miệng, phương pháp tạo ra dược phẩm dùng qua đường miệng này, và tương tự. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở đó, và bao gồm mọi điều được bộc lộ trong sáng chế và có thể được công nhận bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này.

Dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế bao gồm các muối của hợp chất (I). Dược phẩm dùng qua đường miệng này có thể được gọi là “dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế.” Hợp chất (I) để chỉ hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) sau đây. Hợp chất (I) hoặc muối của nó có thể được điều chế bằng phương pháp được bộc lộ trong JP2006-316052A (toàn bộ tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), hoặc phương pháp tương tự với nó.



Muối của hợp chất (I) là không bị giới hạn cụ thể, trong phạm vi nó là muối được dùng. Các ví dụ bao gồm các muối kim loại khác nhau, các muối bazơ vô cơ, các muối bazơ hữu cơ, các muối axit vô cơ, các muối axit hữu cơ, và tương tự. Các ví dụ về các muối kim loại bao gồm các muối kim loại kiềm (ví dụ, các muối natri và các muối kali), các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, các muối canxi và các muối magie), và tương tự. Các

ví dụ về các muối bazơ vô cơ bao gồm các muối amoni và các muối của các cacbonat kim loại kiềm (ví dụ, lithi cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, và xesi cacbonat), hydro cacbonat kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, và kali hydro cacbonat), hydroxit kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và xesi hydroxit), và các bazơ vô cơ tương tự. Các ví dụ về các muối bazơ hữu cơ bao gồm các muối của trialkyl (thấp)amin (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, và N-etyldiisopropylamin), pyridin, quinolin, piperidin, imidazol, picolin, dimetylaminopyridin, dimetylanilin, N-alkyl (thấp)-morpholin (ví dụ, N-metylmorpholin), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonen-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), và các bazơ hữu cơ tương tự. Các ví dụ về các muối axit vô cơ bao gồm các muối với axit clohydric, các muối với axit bromhydric, các muối với axit hydroiodic, các muối với axit sulfuric, các muối với axit nitric, các muối với axit phosphoric, và tương tự. Các ví dụ về các muối axit hữu cơ bao gồm các muối với axit formic, các muối với axit axetic, các muối với axit propionic, các muối với axit oxalic, các muối với axit malonic, các muối với axit succinic, các muối với axit fumaric, các muối với axit maleic, các muối với axit lactic, các muối với axit malic, các muối với axit citric, các muối với axit tartaric, các muối với axit carbonic, các muối với axit picric, các muối với axit metansulfonic, các muối với axit etansulfonic, các muối với axit p-toluensulfonic, các muối với axit glutamic, các muối với axit benzoic, và tương tự. Trong số này, các muối với axit clohydric, các muối với axit sulfuric, các muối với axit fumaric, các muối với axit phosphoric, các muối với axit citric, và các muối với axit tartaric là được ưu tiên. Các muối với axit fumaric là được đặc biệt ưu tiên.

Các ví dụ về các muối của hợp chất (I) bao gồm các anhydrit, các solvat với dung môi (ví dụ, hydrat, metanolat, etanolat, và axetonitrilat), các dạng tinh thể khác nhau của các anhydrit và các solvat, và các hỗn hợp của chúng. Hợp chất (I) hoặc muối của nó còn bao gồm các chất đồng phân như các chất đồng phân dị hình, các chất đồng phân lập thể, và các chất đồng phân dị cấu quang học.

Muối của hợp chất (I) có thể là muối đồng tinh thể được dùng. Thuật ngữ “đồng tinh thể” hoặc “muối đồng tinh thể” như được sử dụng ở đây có nghĩa là chất kết tinh bao gồm hai hoặc nhiều chất rắn khác thường ở nhiệt độ trong phòng mà có các đặc tính vật lý khác nhau (như cấu trúc, điểm nóng chảy, và nhiệt nóng chảy). Các đồng tinh thể

và các muối đồng tinh thể có thể được tạo ra bằng các phương pháp đồng kết tinh đã biết.

Dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế là thích hợp để duy trì nồng độ hòa tan không đổi của muối của hợp chất (I), ngay cả trong phần dưới của đường dạ dày-ruột. Ngoài ra, tốt hơn nếu dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế là thích hợp để giải phóng muối của hợp chất (I) ở tỷ lệ không đổi trong một khoảng thời gian dài. Cụ thể hơn, dược phẩm dùng qua đường miệng là thích hợp để sử dụng làm dược phẩm dùng qua đường miệng giải phóng có kiểm soát.

Tỷ lệ hòa tan và thời gian giải phóng kéo dài của dược phẩm dùng qua đường miệng có thể được tính bằng cách xác định tỷ lệ hòa tan và thời gian giải phóng kéo dài của hợp chất (I) theo phương pháp thứ hai (phương pháp cánh khuấy) của thử nghiệm hòa tan của Dược điển Nhật Bản bằng cách sử dụng, làm dung dịch thử nghiệm, dung dịch đệm có độ pH bằng hoặc nhỏ hơn 5,0 để đạt được điều kiện chìm (cụ thể, dung dịch đệm axetat 0,05 mol/l (pH 4,3, axit axetic, natri axetat)).

“Tỷ lệ hòa tan” để chỉ tỷ lệ của muối của hợp chất (I) được hòa tan với tổng lượng muối của hợp chất (I) chứa trong dược phẩm dùng qua đường miệng. Do đó, tỷ lệ hòa tan có thể được diễn giải là tỷ lệ của hợp chất (I) được hòa tan (rửa giải) với tổng lượng hợp chất (I) chứa trong dược phẩm dùng qua đường miệng. “Thời gian giải phóng kéo dài” có nghĩa là thời gian từ khi bắt đầu đo của thử nghiệm hòa tan cho tới khi đạt được tỷ lệ hòa tan cuối cùng. “Tỷ lệ hòa tan cuối cùng” có nghĩa là tỷ lệ hòa tan khi đạt tới đường bằng trong thử nghiệm hòa tan, và “lượng hòa tan cuối cùng” có nghĩa là lượng rửa giải khi tỷ lệ hòa tan cuối cùng đã đạt đến trong thử nghiệm hòa tan. Trong thử nghiệm hòa tan, khi tỷ lệ hòa tan ở thời điểm nhất định (thời điểm tham chiếu) được so sánh với tỷ lệ hòa tan hai giờ sau thời điểm tham chiếu, và nếu tỷ lệ hòa tan hai giờ sau thời điểm tham chiếu nằm trong phạm vi tỷ lệ hòa tan ở thời điểm tham chiếu $\pm 1\%$ (tốt hơn nếu, khi tỷ lệ hòa tan ở thời điểm nhất định (thời điểm tham chiếu) được so sánh với tỷ lệ hòa tan trên hai giờ sau thời điểm tham chiếu và nếu tỷ lệ hòa tan trên hai giờ sau thời điểm tham chiếu nằm trong phạm vi tỷ lệ hòa tan ở thời điểm tham chiếu $\pm 1\%$), đường bằng được cho là đạt được ở thời điểm tham chiếu là thời gian ngắn nhất từ khi bắt đầu thử nghiệm. Tuy nhiên, tỷ lệ hòa tan ở thời điểm tham chiếu cần lớn hơn 20% (nói cách khác, khi tỷ lệ hòa tan là không lớn hơn 20%, nó không được cho là đường bằng).

Thời gian giải phóng kéo dài tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 5 giờ. Thời gian giải phóng kéo dài tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 30 giờ. Tốt hơn nữa là, thời gian giải phóng kéo dài nằm trong khoảng từ 5 đến 30 giờ. Giới hạn trên hoặc giới hạn dưới của khoảng thời gian giải phóng kéo dài là, ví dụ, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, hoặc 29 giờ. Thời gian giải phóng kéo dài, ví dụ, còn tốt hơn nữa là 10 đến 24 giờ, và còn tốt hơn nữa là 15 đến 24 giờ.

Lượng hòa tan cuối cùng của dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là bằng hoặc lớn hơn 80% khối lượng của tổng lượng muối của hợp chất (I) chứa trong dược phẩm dùng qua đường miệng (thông thường là dược phẩm dùng qua đường miệng). Tốt hơn nữa là, lượng hòa tan cuối cùng là 81, 82, 83, 84, 84, 85, 85, 86, 87, 88, 89, hoặc bằng hoặc lớn hơn 90% khối lượng.

Việc nồng độ hòa tan không đổi có được duy trì trong phần dưới của đường dạ dày-ruột hay không có thể được đánh giá bằng cách xác định profin nồng độ hòa tan quá bão hòa của muối của hợp chất (I) cho mỗi thời gian hòa tan bằng cách sử dụng dung dịch đệm phosphat có độ pH khoảng 7 làm chất lỏng thử nghiệm, để mô phỏng phần dưới của đường dạ dày-ruột, theo phương pháp thứ hai (phương pháp cánh khuấy) của thử nghiệm hòa tan của Dược điển Nhật Bản.

Để đạt được “sự giải phóng kéo dài”, sự tăng mức độ hòa tan ban đầu của muối của hợp chất (I) từ dược phẩm có thể đạt được ngay sau khi bắt đầu thử nghiệm hòa tan, hoặc khoảng thời gian nhất định (ví dụ, 1 đến 3 giờ) sau khi bắt đầu đo. Tuy nhiên, không mong muốn nếu mất thời gian hơn 5 giờ cho đến khi lượng hòa tan trở thành bằng hoặc lớn hơn 5% khối lượng của lượng hòa tan cuối cùng.

“Profin hòa tan quá bão hòa” có thể được đánh giá bằng cách định lượng, theo thời gian, nồng độ của dược chất được hòa tan tạm thời ở độ hòa tan cao hơn so với của hợp chất (I) trong thử nghiệm hòa tan theo phương pháp cánh khuấy bằng cách sử dụng dung dịch đệm phosphat nêu trên có độ pH khoảng 7 (chất lỏng thử nghiệm để mô phỏng phần dưới của đường tiêu hóa). Profin hòa tan quá bão hòa được ưu tiên là profin đạt tới đỉnh của tỷ lệ hòa tan ở thời điểm nằm trong khoảng từ 4 giờ đến 18 giờ sau khi bắt đầu thử nghiệm hòa tan. Đỉnh này tốt hơn là bằng 1 hoặc 1,5 $\mu\text{g/ml}$ hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là bằng 2, 2,5, hoặc 3 $\mu\text{g/ml}$ hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là bằng 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, hoặc 6 $\mu\text{g/ml}$ hoặc lớn hơn, tính theo hợp chất (I) (bazơ tự do). Nồng độ quá bão hòa cao hơn đóng góp nhiều hơn vào mức độ hấp thụ trong phần dưới của đường dạ

dày-ruột, và do đó được cho là làm tăng BA (độ sinh khả dụng) và làm giảm tỷ lệ đỉnh đáy (Peak Trough Ratio, PTF). Sự tăng BA hoặc sự giảm PTF này làm cho dễ dàng đáp ứng hơn với khoảng mục tiêu dược động học (pharmacokinetic, PK).

Cách thức mà trong đó muối của hợp chất (I) được giải phóng từ dược phẩm dùng qua đường miệng ở tỷ lệ đồng nhất trong một khoảng thời gian dài là không bị giới hạn cụ thể, và có thể đạt được bằng các kỹ thuật khác nhau đã biết trong lĩnh vực dược phẩm giải phóng kéo dài. Phương pháp giải phóng kéo dài được ưu tiên là, ví dụ, các phương pháp sử dụng dược phẩm kiểm soát sự khuếch tán, dược phẩm kiểm soát sự hòa tan, hoặc dược phẩm giải phóng có kiểm soát dạng bơm thẩm thấu. Trong số này, phương pháp giải phóng kéo dài được ưu tiên hơn là, ví dụ, dược phẩm giải phóng có kiểm soát dạng bơm thẩm thấu (đặc biệt là hệ thống cung cấp qua đường miệng giải phóng có kiểm soát kiểu thẩm thấu: OROS), và dược phẩm giải phóng kéo dài dạng hydrogel. Dược phẩm dùng qua đường miệng này tốt hơn là dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng (cụ thể là dược phẩm dạng rắn) theo quan điểm dễ thao tác.

Dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là chứa polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza. Polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza này tốt hơn là chứa trong dược phẩm chứa dược chất. Polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza mà có thể tốt hơn là được sử dụng là, ví dụ, polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza đã biết trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ, polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza có cấu trúc trong đó một số nguyên tử hydro của các nhóm OH của xenluloza được thay bằng các nhóm methyl và/hoặc các nhóm hydroxypropyl là được ưu tiên. Các ví dụ cụ thể về polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza ưu tiên bao gồm hydroxypropylmethyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, methyl xenluloza, và tương tự. Polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza này có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Cụ thể là khi muối với axit fumaric được sử dụng làm muối của hợp chất (I), sự kết hợp của muối với axit fumaric của hợp chất (I) và polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza có thể tạo ra dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng có profin hòa tan quá bão hòa rất tuyệt vời.

Tiếp theo, sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây dựa vào dược phẩm giải phóng có kiểm soát dạng bơm thẩm thấu, đây là dược phẩm dạng rắn dùng qua đường

miệng được ưu tiên. Dạng bào chế của dược phẩm giải phóng có kiểm soát dạng bơm thẩm thấu có thể được gọi là dạng bào chế bơm thẩm thấu.

Dược phẩm dạng bơm thẩm thấu thường có cấu trúc trong đó dược chất và tùy ý chất, như muối, mà tạo ra áp suất thẩm thấu (chất thẩm thấu) được bao quanh bằng màng bán thấm; và màng bán thấm này có các lỗ rỗng mà qua đó dược chất có thể được giải phóng. Chất lỏng (ví dụ, nước) đi vào qua màng bán thấm theo áp suất thẩm thấu và hòa tan dược chất và chất thẩm thấu trong đó, điều này làm tăng gradien áp suất thẩm thấu qua màng bán thấm và làm cho chất lỏng bổ sung chảy vào màng bán thấm, bằng cách đó hòa tan thêm và giải phóng dược chất. Dược phẩm dạng bơm thẩm thấu là có lợi ở chỗ do tỷ lệ giải phóng của dược chất không phụ thuộc vào độ pH của môi trường, ngay cả khi dược phẩm này đi qua đường dạ dày ruột và gặp môi trường có độ pH khác đáng kể, dược phẩm này có thể giải phóng kéo dài dược chất với tỷ lệ không đổi theo áp suất thẩm thấu trong một khoảng thời gian dài.

Đối với một phương án của dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế. Dược phẩm này là dược phẩm dạng bơm thẩm thấu, giải thích được đưa ra dưới đây dựa vào các hình vẽ. Trên Fig.5, dược phẩm dạng bơm thẩm thấu 1 (sau đây đôi khi được gọi đơn giản là dược phẩm 1) bao gồm thành 2 bao quanh khoang bên trong 5 trong đó có dược phẩm chứa muối của hợp chất (I). Thành 2 có ít nhất một lỗ giải phóng dược chất 3 nối thông với môi trường bên ngoài bằng khoang bên trong. Khoang bên trong 5 bao gồm lõi được nén có hai lớp chứa lớp dược chất 6 và lớp đẩy 7. Lỗ giải phóng dược chất 3 tốt hơn là được tạo ra trong thành 2 để nối thông khoang bên trong 5 ở phía lớp dược chất 6 với môi trường bên ngoài. Một hoặc nhiều lỗ giải phóng dược chất 3 có thể được tạo ra. Ví dụ, thành này có thể có hai hoặc ba lỗ giải phóng dược chất 3.

Thành 2 là màng bán thấm mà qua đó nước và các chất lỏng bên ngoài thẩm vào, nhưng các dược chất, chất thẩm thấu, và tương tự không thẩm qua đó. Lớp dược chất 6 chứa muối của hợp chất (I) ở dạng hỗn hợp với một hoặc nhiều chất phụ gia. Lớp đẩy 7 không chứa các muối bất kỳ của hợp chất (I), và chứa chất thẩm thấu và polyme có khả năng trương nở cao. Chất thẩm thấu để chỉ thành phần tan trong nước và làm tăng nồng độ của chất điện phân trong dược phẩm, như muối vô cơ và sacarit và/hoặc rượu đường. Polyme có khả năng trương nở cao có nghĩa là polyme mà hấp thụ chất lỏng và trương nở (polyme có trọng lượng phân tử tương đối cao là được ưu tiên). Polyme có khả năng trương nở cao hấp thụ chất lỏng và trương nở, bằng cách đó muối của hợp chất (I) được

giải phóng qua lỗ giải phóng được chất 3. Lớp được chất 6 và lớp đẩy 7 còn bao gồm các chất phụ gia, như polyme ưa nước, chất thẩm thấu, chất thúc đẩy hydrat hóa, chất điều chỉnh độ pH, chất kết dính, chất lỏng hóa, chất chống oxy hóa, chất làm trơn, và chất tạo màu.

Trong được phẩm dạng bơm thẩm thấu, sau khi uống vào qua đường miệng, chất lỏng, như nước, thẩm vào màng bán thấm và được hấp thụ vào được phẩm. Do tác dụng của áp suất thẩm thấu tạo ra, muối của hợp chất (I) trong lớp được chất trở thành dễ giải phóng, và polyme có khả năng trương nở cao trong lớp đẩy trương lên đồng thời. Khi dịch cơ thể tiếp tục thẩm vào khoang bên trong, muối của hợp chất (I) có thể giải phóng có thể được giải phóng qua lỗ giải phóng 3. Sự giải phóng của muối của hợp chất (I) dẫn đến làm thẩm thêm dịch cơ thể và làm trương hơn nữa lớp đẩy để đạt được sự giải phóng kéo dài muối của hợp chất (I).

Tốt hơn nữa, màng bán thấm được sử dụng là có khả năng thẩm cao đối với các chất lỏng bên ngoài, như nước và dịch sinh học, nhưng gần như không thẩm muối của hợp chất (I), chất thẩm thấu, polyme có khả năng trương nở cao, v.v.. Tốt hơn nữa, màng bán thấm gần như không bị bào mòn, và không tan *in vivo*.

Các ví dụ về polyme thông thường được sử dụng để tạo thành màng bán thấm bao gồm monopolyme bán thấm, copolyme bán thấm, và tương tự. Các ví dụ bao gồm polyme trên cơ sở xenluloza như xenluloza este, xenluloza ete, và xenluloza este-ete. Các ví dụ cụ thể bao gồm xenluloza axylat, xenluloza diaxylat, xenluloza triaxylat, xenluloza axetat, xenluloza diaxetat, xenluloza triaxetat, mono-, di- và tri-xenluloza alkanylat, mono-, di- và tri-alkenylat, mono-, di- và tri-aloxyat, và tương tự. Trong số chúng, xenluloza axetat là được ưu tiên. Màng bán thấm có thể được tạo ra từ polyme này bằng phương pháp đã biết.

Ngoài các chất nêu trên, các ví dụ khác về polyme bán thấm để tạo màng bán thấm của được phẩm dạng bơm thẩm thấu bao gồm các chất sau đây: xenluloza axetaldehyt dimetyl axetat; xenluloza axetat etyl carbamat; xenluloza axetat metyl carbamat; xenluloza dimetylaminoaxetat; polyuretan bán thấm; polystyren sulfonat bán thấm; polyme bán thấm chọn lọc có liên kết ngang được tạo ra bằng cách đồng kết tủa từ anion và cation, như được bộc lộ trong các patent Mỹ số 3,173,876, 3,276,586, 3,541,005, 3,541,006, và 3,546,142; polyme bán thấm, như được bộc lộ trong patent Mỹ số 3,133,132; các dẫn xuất polystyren bán thấm; poly(natri styren sulfonat) bán thấm;

poly(vinyl benzyltrimethylamoni clorua) bán thấm; và polyme bán thấm có độ thấm chất lỏng nằm trong khoảng từ 10^{-5} đến 10^{-2} (cc ml/cm giờ atm) tính theo sự chênh lệch áp suất thủy tĩnh hoặc sự chênh lệch áp suất thẩm thấu cho 1 atm khi thấm qua thành bán thấm.

Các polyme dùng để tạo màng bán thấm làm ví dụ này có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Màng bán thấm có thể chứa chất điều chỉnh độ lỏng. Chất điều chỉnh độ lỏng có nghĩa là chất được bổ sung để giúp điều chỉnh khả năng thấm chất lỏng hoặc thể tích chất lỏng qua màng bán thấm. Chất điều chỉnh độ lỏng bao gồm chất có tác dụng làm tăng độ lỏng (sau đây được gọi là chất làm tăng độ lỏng) và chất có tác dụng làm giảm độ lỏng (sau đây được gọi là chất làm giảm độ lỏng). Chất làm tăng độ lỏng về bản chất là ưa nước, trong khi chất làm giảm độ lỏng về bản chất là kỵ nước.

Các ví dụ về chất điều chỉnh độ lỏng bao gồm các rượu polyhydric, polyalkylen glycol, polyalkylen diol, polyeste của alkylen glycol, và tương tự.

Các ví dụ về các chất làm tăng độ lỏng đại diện bao gồm polyetylen glycol có trọng lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 190 đến 9000, như polyetylen glycol 300, 400, 600, 1500, 3000, 3350, 4000, 6000, hoặc 8000; glycol có trọng lượng phân tử thấp, như polypropylen glycol, polybutylen glycol, và polyamylen glycol; polyalkylendiol, như poly(1,3-propandioli), poly(1,4-butandioli), và poly(1,6-hexandioli); các axit béo, như 1,3-butylen glycol, 1,4-pentametylen glycol, và 1,4-hexametylen glycol; alkylen triol, như glyxerin, 1,2,3-butantrioli, 1,2,4-hexantrioli, và 1,3,6-hexantrioli; các este, như etylen glycol dipropionat, etylen glycol butyrat, butylen glycol dipropionat, và các este glyxerol axetat. Các chất làm tăng độ lỏng được ưu tiên bao gồm các dẫn xuất polyoxyalkylen copolyme khối hai chức của propylen glycol được biết là Pluronics (BASF), và tương tự.

Các chất làm giảm độ lỏng thông thường bao gồm các phtalat được thế bằng alkyl hoặc alkoxy, hoặc bằng cả nhóm alkyl và alkoxy, như dietyl phtalat, dimetoxetyl phtalat, dimetyl phtalat, và [di(2-etylhexyl)phtalat]; các aryl phtalat như triphenyl phtalat và butyl benzyl phtalat; các muối không tan như canxi sulfat, bari sulfat, và canxi phosphat; các oxit không tan như titan oxit; polyme ở dạng, ví dụ, bột hoặc hạt, như polystyren, polymetylmetacrylat, polycacbonat, và polysulfon; các este như các este của

axit xitric được este hóa bằng các nhóm alkyl mạch dài; các chất độn trơ và không thấm nước; các nhựa tương hợp với các chất tạo ra thành trên cơ sở xenluloza; và tương tự.

Các chất điều chỉnh độ lỏng làm ví dụ dùng để tạo ra màng bán thấm này có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Màng bán thấm có thể chứa các chất khác, ví dụ, để tạo các đặc tính mềm dẻo và giãn dài cho màng bán thấm, để làm cho màng bán thấm ít giòn hơn, hoặc để tạo độ bền chống xé rách cho màng bán thấm. Các ví dụ về các chất được bổ sung thích hợp cho mục đích này bao gồm các chất dẻo hóa. Các ví dụ cụ thể bao gồm các chất dẻo hóa phtalat như dibenzyl phtalat, dihexyl phtalat, butyl octyl phtalat, C₆-C₁₁ các phtalat mạch thẳng, diisononyl phtalat, diisodexyl phtalat, và tương tự. Các ví dụ khác về các chất dẻo hóa bao gồm các chất không phải phtalat như triaxetin, dioctyl azelat, talat epoxy hóa, triisooctyl trimelitat, triisononyl trimelitat, sucroza axetat isobutytrat, và dầu đậu nành epoxy hóa. Khi chất dẻo hóa như các chất nêu trên có mặt trong màng bán thấm, lượng chất dẻo hóa là khoảng 0,01 đến 30% khối lượng hoặc lớn hơn, tính theo tổng lượng của tất cả các thành phần của màng bán thấm.

Lớp đẩy chứa chế phẩm để đẩy muối của hợp chất (I) và được bố trí ở dạng lớp tiếp xúc với lớp dược chất, ví dụ, như được thể hiện trên Fig.5. Như được mô tả ở trên, lớp đẩy chứa polyme có khả năng trương nở cao hấp thụ chất lỏng chứa nước hoặc chất lỏng sinh học, và trương nở để đẩy muối của hợp chất (I) qua lỗ giải phóng của dược phẩm. Polyme có khả năng trương nở cao tốt hơn là polyme ưa nước có thể trương nở mà tương tác với nước hoặc chất lỏng sinh học chứa nước, và trương nở hoặc nở ra ở mức độ cao; và thường có mức độ tăng thể tích từ 2 đến 50 lần. Polyme có khả năng trương nở cao có thể được liên kết ngang hoặc không được liên kết ngang. Theo phương án được ưu tiên, polyme này tốt hơn là ít nhất được liên kết ngang để tạo ra mạng lưới polyme mở rộng quá lớn không thể thoát ra khỏi dược phẩm. Do đó, theo phương án được ưu tiên, thành phần có khả năng trương nở được giữ lại trong dược phẩm trong thời gian tác dụng hiệu quả của nó.

Các ví dụ về polyme có khả năng trương nở cao bao gồm poly(alkylen oxit) có trọng lượng phân tử trung bình số nằm trong khoảng từ 10000 đến 15000000, như polyetylen oxit, và poly(carboxymetylxenluloza kiềm) có trọng lượng phân tử trung bình số nằm trong khoảng từ 500000 đến 3500000 (trong đó kiềm là natri, kali, hoặc lithi). Các ví dụ khác về polyme có khả năng trương nở cao bao gồm polyme tạo thành

hydrogel, như Carbopol (nhãn hiệu đã đăng ký), carboxypolyme axit, polyme acrylic được liên kết ngang với polyalyl sucroza (còn được biết là carboxypolymetylen), và polyme carboxyvinyl có trọng lượng phân tử 250000 đến 4000000; polyacrylamit Cyanamer (nhãn hiệu đã đăng ký); polyme anhydrit indenmaleic có thể trương nở trong nước có liên kết ngang; poly axit acrylic Good-rite (nhãn hiệu đã đăng ký) có trọng lượng phân tử 80000 đến 200000; polysacarit polyme acrylat Aqua-Keeps (nhãn hiệu đã đăng ký), bao gồm các đơn vị glucoza ngưng tụ, như polygluran liên kết ngang dieste; và tương tự. Polyme tạo hydrogel được bộc lộ trong các patent Mỹ số 3,865,108, 4,002,173, 4,207,893, v.v..

Polyme có khả năng trương nở cao làm ví dụ này có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Chất thẩm thấu (đôi khi được gọi là chất tan thẩm thấu hoặc chất có tác dụng thẩm thấu) có thể có mặt trong cả lớp được chất và lớp đáy. Chất thẩm thấu (chất điều chỉnh áp suất thẩm thấu) là không bị giới hạn cụ thể, trong phạm vi nó có gradien hoạt tính thẩm thấu qua màng bán thấm. Các ví dụ của nó bao gồm các muối vô cơ, các axit vô cơ, các muối hữu cơ, các axit hữu cơ, các sacarit, các rượu đường, và tương tự. Các ví dụ về các muối vô cơ bao gồm natri clorua, natri hydro cacbonat, natri cacbonat, natri phosphat (trinatri phosphat), kali phosphat (trikali phosphat), natri hydro phosphat (natri dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat), kali hydro phosphat (kali dihydro phosphat, dikali hydro phosphat), kali clorua, lithi clorua, magie sulfat, magie clorua, kali sulfat, natri sulfat, natri hydro sulfat, kali hydro sulfat, lithi sulfat, kali phosphat axit, và tương tự. Các ví dụ về các axit vô cơ bao gồm các axit tạo thành các muối vô cơ nêu trên. Các ví dụ về các muối hữu cơ bao gồm natri fumarat (dinatri fumarat), natri hydro tartrat, natri hydro fumarat (mononatri fumarat), kali hydro tartrat, natri tartrat, natri kali tartrat, natri malat (dinatri malat), natri hydro succinat, natri succinat (dinatri succinat), natri hydro maleat, natri maleat (dinatri maleat), natri hydro xitrat (natri dihydro xitrat, dinatri hydro xitrat), natri xitrat (trinatri xitrat), và tương tự. Các ví dụ về các axit hữu cơ bao gồm các axit tạo thành các muối hữu cơ nêu trên. Các ví dụ về các sacarit và các rượu đường bao gồm manitol, glucoza, lactoza, fructoza, sucroza, sorbitol, xylitol, erytritol, lactoza, và tương tự. Các chất này có thể là các anhydrit, hoặc các solvat (như hydrat). Các chất này có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Lớp được chất tốt hơn là chứa chất phụ gia chứa ion chung với muối của hợp chất (I). Ví dụ, khi muối của hợp chất (I) là fumarat, các ví dụ về các chất phụ gia có ion chung bao gồm axit fumaric, mononatri fumarat, dinatri fumarat, và tương tự. Trong trường hợp này, ion chung là ion fumarat. Người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ hiểu được, theo loại muối của hợp chất (I) được sử dụng, ion nào là chung với muối của hợp chất (I), và sẽ có thể sử dụng chất phụ gia chứa ion chung này. Các ví dụ khác về các chất phụ gia chứa ion chung với muối này của hợp chất (I) mà có thể được sử dụng là như được mô tả ở trên.

Các ví dụ về các dung môi thích hợp dùng để sản xuất được phẩm dạng bơm thẩm thấu hoặc các thành phần của nó bao gồm các dung môi hữu cơ trơ hoặc hệ nước mà không ảnh hưởng bất lợi đến các chất được sử dụng trong được phẩm. Các ví dụ về các dung môi này bao gồm ít nhất một thành viên được chọn từ nhóm bao gồm các dung môi hệ nước, các rượu, các keton, các este, các ete, các hydrocacbon béo, các dung môi halogen hóa, các dung môi vòng béo, thơm, hoặc dị vòng, và các hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ về các dung môi đại diện bao gồm axeton, rượu diaxeton, metanol, etanol, isopropanol, rượu butylic, metyl axetat, etyl axetat, isopropyl axetat, n-butyl axetat, metyl isobutyl keton, metyl propyl keton, n-hexan, n-heptan, etylen glycol monoetyl ete, etylen glycol monoetyl axetat, metylen diclorua, etylen diclorua, propylen diclorua, carbon tetracloet, nitroetan, nitropropan, tetracloetan, etyl ete, isopropyl ete, xyclohexan, xyclooctan, benzen, toluen, naphta, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, diglyme, nước, dung môi hệ nước chứa muối vô cơ, như natri clorua hoặc canxi clorua, và các hỗn hợp của chúng (như hỗn hợp của axeton và nước, hỗn hợp của axeton và metanol, hỗn hợp của axeton và rượu etylic, hỗn hợp của metylen diclorua và metanol, và hỗn hợp của etylen diclorua và metanol); và tương tự.

Lớp được chất chứa lượng hữu hiệu điều trị của muối của hợp chất (I) và chất mang. Chất mang này có thể bao gồm polyme ưa nước. Polyme ưa nước có thể tạo ra, ví dụ, các hạt polyme ưa nước trong được phẩm mà đóng góp vào tỷ lệ giải phóng đồng nhất và kiểu giải phóng có kiểm soát của muối của hợp chất (I). Các ví dụ về các polyme này bao gồm poly(alkylen oxit) có trọng lượng phân tử trung bình số nằm trong khoảng từ 100000 đến 750000, như poly(etylen oxit), poly(metylen oxit), poly(butylen oxit), và poly(hexylen oxit); và poly(carboxymetyl xenluloza) có trọng lượng phân tử trung bình số nằm trong khoảng từ 40000 đến 400000, như poly(carboxymetyl xenluloza kiềm),

poly(natri carboxymetylxenluloza), poly(kali carboxymetylxenluloza), poly(lithi carboxymetylxenluloza), và tương tự. Dược phẩm này có thể chứa hydroxypropylalkyl xenluloza có trọng lượng phân tử trung bình số nằm trong khoảng từ 9200 đến 125000, như hydroxypropyletyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxypropylbutyl xenluloza, và hydroxypropylpentyl xenluloza, để cải thiện các đặc tính giải phóng của dược phẩm; và poly(vinylpyrrolidon) có trọng lượng phân tử trung bình số nằm trong khoảng từ 7000 đến 75000, để cải thiện các đặc tính chảy của dược phẩm. Trong số các polyme này, poly(etylen oxit) có trọng lượng phân tử trung bình số nằm trong khoảng từ 100000 đến 300000 là được ưu tiên.

Các chất mang khác mà có thể có mặt trong lớp dược chất bao gồm hydrat cacbon có hoạt tính thẩm thấu đủ khi được sử dụng một mình hoặc cùng với chất thẩm thấu khác. Các hydrat cacbon này bao gồm các monosacarit, các disacarit, và các polysacarit. Các ví dụ đại diện bao gồm các sacarit như maltodextrin (đó là polyme glucoza được tạo ra bằng cách thủy phân tinh bột ngô), lactoza, glucoza, rafinoza, sucroza, manitol, và sorbitol. Các maltodextrin được ưu tiên là các chất có đương lượng dextroza (dextrose equivalence, DE) bằng hoặc nhỏ hơn 20, tốt hơn là DE bằng khoảng 4 đến khoảng 20, và tốt hơn nữa là DE nằm trong khoảng từ 9 đến 20. Việc sử dụng maltodextrin có DE nằm trong khoảng từ 9 đến 12 là được ưu tiên. Hydrat cacbon (tốt hơn là maltodextrin) là được ưu tiên do chúng có thể sử dụng trong lớp dược chất mà không bổ sung chất thẩm thấu khác, và tạo tính ổn định trong thời gian dài cho dược phẩm.

Lớp dược chất là, ví dụ, hỗn hợp khô đồng nhất được tạo ra bằng cách ép chất mang và dược chất. Lớp dược chất có thể được tạo ra từ các hạt dược chất nghiền và polyme bổ sung. Quá trình tạo hạt có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết, như tạo hạt, sấy phun, rây, làm đông khô nhanh, đập nhỏ, nghiền, cắt nhỏ, và tương tự. Quá trình tạo hạt này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các thiết bị như máy tạo hạt khuấy tốc độ cao, máy tạo hạt ép đùn, máy tạo hạt tầng sôi, và máy ép con lăn.

Lớp dược chất có thể chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, và một hoặc nhiều chất phân rã. Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt này bao gồm các chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB bằng khoảng 10 đến 25 (cụ thể, polyetylen glycol 400 monostearat, polyoxyetylen-4-sorbitan monolaurat, polyoxyetylen-20-sorbitan monooleat, polyoxyetylen-20-sorbitan monopalmitat, polyoxyetylen-20-monolaurat,

polyoxyetylen-40-stearat, natri oleat, và tương tự). Các ví dụ về các chất phân rã bao gồm tinh bột, đất sét, xenluloza, algin, gôm, tinh bột được liên kết ngang, xenluloza, polyme, và tương tự. Các chất phân rã ưu tiên bao gồm tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, croscarmeloza, crospovidon, natri tinh bột glycolat, Veegum HV, metylxenluloza, aga, bentonit, carboxymetylxenluloza, axit alginic, gôm guar, và tương tự.

Lớp được chất có thể còn chứa axit silixic khan nhẹ và tương tự.

Màng bán thấm có thể được tạo ra trên bề mặt của lõi ép hai lớp, ví dụ, bằng cách bao trong chảo. Cụ thể hơn, màng bán thấm có thể được tạo ra bằng cách phun chế phẩm để tạo màng bán thấm lên bề mặt của lõi ép hai lớp bao gồm lớp được chất và lớp đẩy đảo trộn trong chảo quay. Các kỹ thuật bao khác với bao trong chảo cũng có thể được sử dụng để bao lõi ép này. Ví dụ, màng bán thấm có thể được tạo ra bằng kỹ thuật sử dụng quy trình tạo huyền phù không khí. Quy trình này bao gồm tạo huyền phù lõi ép trong dòng không khí và chế phẩm tạo màng bán thấm, và đảo trộn nó cho đến khi màng bán thấm được tạo ra trên lõi. Quy trình tạo huyền phù trong không khí này là rất thích hợp để tạo ra màng bán thấm một cách độc lập. Kỹ thuật tạo huyền phù trong không khí này là đã biết (ví dụ, patent Mỹ số 2,799,241). Cũng có thể sử dụng máy bao tạo huyền phù trong không khí Wurster (nhãn hiệu đã đăng ký), hoặc máy bao tạo huyền phù trong không khí AeromaticR (nhãn hiệu đã đăng ký).

Sau khi bao bằng màng bán thấm, màng bán thấm được sấy, ví dụ, trong lò không khí cưỡng bức, hoặc trong lò có nhiệt độ và độ ẩm được kiểm soát, để bằng cách đó loại bỏ dung môi. Các điều kiện sấy có thể được chọn thích hợp khi cân nhắc thiết bị có sẵn, điều kiện môi trường, dung môi, chất bao, độ dày lớp bao, v.v..

Dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách sử dụng kỹ thuật bào chế đã biết. Ví dụ, dược phẩm dùng qua đường miệng có thể được sản xuất bằng các kỹ thuật tạo hạt ướt hoặc các kỹ thuật tạo hạt khô hiện có. Cụ thể hơn, ví dụ, trong trường hợp các kỹ thuật tạo hạt ướt, dung môi hữu cơ, như rượu khan biến chất, được sử dụng làm dung dịch tạo hạt; và dược chất và chất phụ gia được trộn trong máy tạo hạt và tạo hạt liên tục bằng cách sử dụng dung môi, để bằng cách đó thu được hạt. Dung dịch tạo hạt được bổ sung cho đến khi hỗn hợp ướt được tạo ra, và hỗn hợp dạng khối ướt này được cho đi qua rây được lắp sẵn trên khay lò. Sau đó, hỗn hợp này được sấy trong lò không khí cưỡng bức. Một phương pháp tạo hạt khác là thực hiện tạo hạt các thành phần bột của mỗi lớp trong máy tạo hạt tầng sôi. Sau khi các thành phần

bột này được trộn khô trong máy tạo hạt, chất lỏng tạo hạt được phun lên bột. Bột đã bao được sấy trong máy tạo hạt. Các hạt khô thu được bằng các phương pháp này được phân cỡ trong máy tạo hạt bằng cơ cấu nghiền. Chất làm trơn, như magie stearat, được bổ sung và trộn vào hạt bằng cách sử dụng máy trộn (ví dụ, máy trộn kiểu chữ V, hoặc máy trộn có thể vận chuyển (máy trộn tote)). Chế phẩm thu được này được tạo lớp bằng cách ép bằng cách sử dụng, ví dụ, máy ép Manesty (nhãn hiệu đã đăng ký) hoặc máy ép Korsch LCT. Để tạo ra lõi hai lớp, lớp chứa được chất trước hết được ép; và sau đó hỗn hợp ướt của lớp đẩy, đã được tạo ra bằng kỹ thuật tạo hạt ướt theo cách tương tự, được ép lên lớp chứa được chất. Lõi ép hai lớp này được bao bằng polyme tan trong nước, nếu cần, và sau đó được bao bằng chất tạo màng bán thấm như được mô tả ở trên. Một hoặc nhiều lỗ thoát (lỗ hở) được tạo ra ở cuối lớp được chất của được phẩm. Nếu cần, lớp phủ ngoài tan trong nước có thể được phủ, và lớp bao phủ ngoài này có thể có màu hoặc trong suốt.

Ngoài ra, ví dụ, khi kỹ thuật tạo hạt khô được sử dụng làm phương pháp thay thế, chế phẩm trộn sơ bộ được tạo thành sản phẩm dạng lớp bằng cách sử dụng máy đúc ép con lăn, và sản phẩm dạng lớp được nghiền thành hạt và được phân cỡ bằng cách sử dụng máy nghiền có rây bằng cơ cấu nghiền. Chất làm trơn, như magie stearat, được bổ sung vào các hạt được phân cỡ theo cách giống như nêu trên, trộn vào hạt bằng cách sử dụng máy trộn, và được ép theo cách giống như trong phương pháp sản xuất được mô tả ở trên.

Dược phẩm dạng bơm thẩm thấu được tạo ít nhất một lỗ giải phóng. Lỗ giải phóng này được tạo ra trong quá trình sản xuất dược phẩm hoặc trong quá trình cung cấp dược chất bởi dược phẩm trong môi trường lỏng ở thời điểm sử dụng. Thuật ngữ “lỗ giải phóng” bao gồm nghĩa, ví dụ, lỗ thoát, lỗ hở, lỗ, và lumen (lỗ khoan). Thuật ngữ này còn bao gồm lỗ hở được tạo ra bằng cách bào mòn, hòa tan, hoặc ngâm chiết chất hoặc polyme từ thành bên ngoài. Chất hoặc polyme này bao gồm, ví dụ, axit erodible poly(axit glycolic) dễ bị ăn mòn hoặc poly(axit lactic) trong màng bán thấm; sợi gelatin; poly(rượu vinylic) có thể loại bỏ bằng nước; và các hợp chất có thể ngâm chiết như các chất tạo lỗ có thể loại bỏ bằng chất lỏng được chọn từ nhóm bao gồm các muối vô cơ, các muối hữu cơ, các oxit, và hydrat cacbon. Lỗ giải phóng này có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách ngâm chiết ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm sorbitol, manitol, lactoza, fructoza, maltitol, maltoza, dextrin, glucoza, manosa, galactoza, taloza, natri

clorua, kali clorua, và natri xitrat để tạo ra lỗ thoát có cỡ lỗ thích hợp để giải phóng đồng nhất dược chất. Lỗ giải phóng này có thể có hình dạng bất kỳ, như hình tròn, hình chữ nhật, hình vuông, hoặc hình elip, miễn là dược chất có thể được giải phóng từ dược phẩm ở tỷ lệ đồng nhất. Dược phẩm dạng bơm thẩm thấu có thể có một hoặc nhiều lỗ giải phóng được tạo ra ở các khoảng cách đều đặn. Kích thước lỗ của lỗ giải phóng này là không bị giới hạn cụ thể, miễn là sự giải phóng của dược chất có thể được kiểm soát khi phối hợp với lõi ép. Tốt hơn nếu, kích thước lỗ của lỗ giải phóng này nằm trong khoảng từ 0,1mm đến 3mm. Để tạo ra lỗ giải phóng, ví dụ, kỹ thuật khoan qua màng bán thấm, như khoan cơ học và khoan laze, có thể được sử dụng. Các thiết bị để tạo ra lỗ giải phóng này là đã biết (ví dụ, patent Mỹ số 3,916,899 và patent Mỹ số 4,088,864).

Lượng muối của hợp chất (I) trong dược phẩm dùng qua đường miệng là, ví dụ, trong khoảng từ nhỏ hơn khoảng 1mg đến khoảng 200mg, hoặc lớn hơn, cho một dạng liều, tính theo trọng lượng của bazơ tự do của hợp chất (I). Ví dụ, lớp dược chất của dược phẩm dạng bơm thẩm thấu được mô tả dưới đây trong các ví dụ chứa hợp chất (I) với lượng 30mg (tính theo bazơ tự do). Dược phẩm dạng bơm thẩm thấu có giá trị T_{90} bằng hoặc lớn hơn khoảng 10 giờ. Muối của hợp chất (I) bắt đầu được giải phóng ở tỷ lệ đồng nhất trong khoảng 3 đến 4 giờ sau khi sử dụng, và sự giải phóng ở tỷ lệ đồng nhất tiếp tục trong khoảng thời gian dài ít nhất khoảng 12 giờ. Sau đó, sự giải phóng dược chất tiếp tục thêm trong vài giờ cho đến khi dược phẩm được tiêu thụ.

Các dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là giải phóng dược chất ở tỷ lệ giải phóng tương đối đồng nhất trong một khoảng thời gian dài. Khi dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế được sử dụng, đỉnh xuất hiện ở thời điểm muộn hơn so với sự xuất hiện của nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định sau khi sử dụng các dược phẩm thông thường (ví dụ, các dược phẩm giải phóng ngay), và đỉnh này là nhỏ hơn so với đỉnh được quan sát sau khi sử dụng dược phẩm thông thường; do đó, dược phẩm này có thể cung cấp nồng độ trong máu ở trạng thái ổn định trung bình hữu hiệu điều trị.

Sáng chế bao gồm phương pháp điều trị các bệnh và tình trạng mà đáp ứng với việc điều trị bằng hợp chất (I) bằng cách cho bệnh nhân sử dụng qua đường miệng dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế. Phương pháp này được thực hành với dược phẩm thích hợp để giải phóng hợp chất (I) ở tỷ lệ giải phóng đồng nhất trong khoảng

thời gian ít nhất khoảng 4 giờ, tốt hơn là 5 đến 30 giờ, tốt hơn nữa là 10 đến 24 giờ, và còn tốt hơn nữa là 15 đến 24 giờ.

Để điều trị bệnh tâm thần phân liệt, việc thực hành phương pháp nêu trên là được ưu tiên nhằm mục đích cho bệnh nhân sử dụng qua đường miệng được phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế ở tần suất ít hơn một lần một ngày. Các bệnh và tình trạng khác, mà có thể được chẩn đoán lâm sàng là các triệu chứng của bệnh tâm thần phân liệt, có thể được điều trị bằng được phẩm dùng qua đường miệng giải phóng có kiểm soát theo sáng chế.

Mặc dù điều này không phải là giới hạn, được phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là duy trì nồng độ trong máu của hợp chất (I) ở trạng thái ổn định nằm trong khoảng, ví dụ, từ 15 đến 400 ng/ml, hoặc 50 ng/ml đến 300 ng/ml, trong 1 tuần, khi được sử dụng qua đường miệng cho người (cụ thể là người lớn).

Viên nén thông thường (các được phẩm không được kiểm soát sự giải phóng) chứa hợp chất (I) ở dạng viên nén 0,5mg, 1mg, và 2mg là có bán trên thị trường ở nhiều nước, bao gồm Nhật Bản, Mỹ, và châu Âu. Các viên nén thông thường này đã được khẳng định là an toàn và hiệu quả đối với các bệnh CNS, như bệnh tâm thần phân liệt, trong các thử nghiệm lâm sàng; và phân tích dược động học chi tiết đã được thực hiện. Khi xem xét thông tin này đối với các viên nén thông thường, có thể hiểu được rằng được phẩm dùng qua đường miệng bất kỳ có khả năng duy trì nồng độ trong máu của hợp chất (I) nằm trong khoảng, ví dụ, 15 ng/ml đến 400 ng/ml, hoặc 50 ng/ml đến 300 ng/ml, ở trạng thái ổn định, khi được sử dụng cho người, có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh CNS, như bệnh tâm thần phân liệt, theo cách giống như các viên nén thông thường đã có trên thị trường.

Do đó, được phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng với tần suất ít hơn một lần hằng ngày; ví dụ, nó có thể được sử dụng qua đường miệng một lần một tuần. Được phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được sử dụng trong một viên nén riêng biệt, hoặc hai hoặc nhiều viên nén riêng biệt; ví dụ, nó có thể được sử dụng trong hai viên nén, ba viên nén, bốn viên nén, hoặc năm viên nén riêng biệt. Người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ có thể xác định thích hợp liều lượng của được phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế để đạt được nồng độ trong máu nêu trên dựa trên, ví dụ, thông tin dược động học đối với các viên nén thông thường; và các đánh giá dựa trên quy trình sử dụng một liều duy nhất và quy trình

sử dụng nhiều liều đối với dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế. Ví dụ, liều lượng cho một liều có thể là khoảng 5 đến 60mg, khoảng 10 đến 60mg, khoảng 20 đến 60mg, hoặc khoảng 45 đến 60mg, tính theo trọng lượng của bazơ tự do của hợp chất (I).

Như dược mô tả ở trên, trong số các dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế, một phương án được đặc biệt ưu tiên là dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng có hệ thống giải phóng có kiểm soát dạng bơm thẩm thấu. Trong số các dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng có hệ thống giải phóng có kiểm soát dạng bơm thẩm thấu, các phương án được ưu tiên đặc biệt được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Lưu ý rằng phần mô tả sau đây có thể trùng một phần với phần mô tả nêu trên. Phần mô tả sau đây không ngăn cản việc áp dụng phần mô tả nêu trên.

Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng có hệ thống giải phóng có kiểm soát dạng bơm thẩm thấu tốt hơn là có cấu trúc trong đó chế phẩm lõi được tạo ra bằng cách ghép lớp lớp dược chất và lớp đẩy được bao bằng màng bán thấm, và lớp dược chất chứa muối của hợp chất (I). Một phương án của chế phẩm bao gồm chế phẩm được thể hiện trên Fig.5.

Tỷ lệ khối lượng của lớp dược chất với lớp đẩy là, ví dụ, khoảng 20 đến 125 phần khối lượng của lớp đẩy cho 100 phần khối lượng của lớp dược chất. Giới hạn trên hoặc giới hạn dưới của khoảng này là, ví dụ, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, hoặc 120 phần khối lượng. Khoảng này có thể là, ví dụ, 35 đến 100 phần khối lượng, hoặc 40 đến 60 phần khối lượng.

Tỷ lệ khối lượng của lớp dược chất với lớp đẩy có thể là, ví dụ, nằm trong khoảng khoảng từ 0,8 đến 5. Giới hạn trên hoặc giới hạn dưới của tỷ lệ khối lượng này có thể là, ví dụ, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, hoặc 4,9. Ví dụ, tỷ lệ khối lượng của lớp dược chất với lớp đẩy có thể nằm trong khoảng khoảng 1 đến 4, hoặc khoảng 2 đến 3. Cụ thể hơn, tỷ lệ khối lượng này có thể là 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, hoặc 3,0.

Muối của hợp chất (I) là không bị giới hạn cụ thể, miễn là nó là muối dược dụng. Các ví dụ bao gồm các muối kim loại khác nhau, các muối bazơ vô cơ, các muối bazơ hữu cơ, các muối axit vô cơ, các muối axit hữu cơ nêu trên, và tương tự. Muối này tốt hơn là, ví dụ, muối với axit fumaric, muối với axit clohydric, muối với axit sulfuric, hoặc tương tự, và đặc biệt tốt hơn là muối với axit fumaric.

Muối này bao gồm các solvat của các muối, và có thể có mặt ở dạng solvat trong dược phẩm. Các ví dụ về các solvat bao gồm hydrat, metanol solvat, etanol solvat, và tương tự. Solvat có thể là monosolvat, disolvat, trisolvat, hoặc tương tự. Ví dụ, solvat có thể là monohydrat, dihydrat, trihydrat, hoặc tương tự. Ví dụ được đặc biệt ưu tiên về solvat của muối này là, ví dụ, fumarat monohydrat.

Lượng muối của hợp chất (I) trong lớp dược chất có thể là, ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến 200mg tính theo trọng lượng của bazơ tự do. Giới hạn trên hoặc giới hạn dưới của khoảng này là, ví dụ, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, hoặc 195mg. Lượng muối của hợp chất (I) có thể là, ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến 60mg, khoảng 15 đến 150mg, hoặc khoảng 20 đến 100mg, tính theo trọng lượng của bazơ tự do.

Lượng muối của hợp chất (I) chứa trong lớp dược chất có thể là, ví dụ, khoảng 1 đến 35% khối lượng của lớp dược chất. Giới hạn trên hoặc giới hạn dưới của khoảng này là, ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, hoặc 34% khối lượng. Khoảng này có thể là, ví dụ, khoảng 2 đến 30% khối lượng, hoặc khoảng 5 đến 20% khối lượng.

Ngoài muối này, lớp dược chất có thể chứa các chất phụ gia, như chất thẩm thấu và polyme ưa nước.

Chất thẩm thấu chứa trong lớp dược chất là không bị giới hạn cụ thể, miễn là nó có gradien áp suất thẩm thấu qua màng bán thấm. Các ví dụ bao gồm các muối vô cơ, các axit vô cơ, các muối hữu cơ, các axit hữu cơ, các sacarit, các rượu đường, và tương tự. Các ví dụ về các muối vô cơ bao gồm natri clorua, natri hydro cacbonat, natri cacbonat, natri phosphat (trinatri phosphat), kali phosphat (trikali phosphat), natri hydro phosphat (natri dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat), kali hydro phosphat (kali dihydro phosphat, dikali hydro phosphat), kali clorua, lithi clorua, magie sulfat, magie clorua, kali sulfat, natri sulfat, natri hydro sunfit, kali bisulfat, lithi sulfat, kali phosphat axit, và tương tự. Các ví dụ về các axit vô cơ bao gồm các axit tạo thành các muối vô cơ nêu trên. Các ví dụ về các muối hữu cơ bao gồm natri fumarat (dinatri fumarat), natri hydro fumarat (mononatri fumarat), natri hydro tartrat, kali hydro tartrat, natri tartrat, natri kali tartrat, natri malat (dinatri malat), natri hydro succinat, natri succinat (dinatri succinat), natri hydro maleat, natri maleat (dinatri maleat), natri hydro xitrat (natri

dihydro xitrat, dinatri hydro xitrat), natri xitrat (trinatri xitrat), và tương tự. Các ví dụ về các axit hữu cơ bao gồm các axit tạo thành các muối hữu cơ nêu trên. Các ví dụ về các đường và các rượu đường bao gồm manitol, glucoza, lactoza, fructoza, sucroza, sorbitol, xylitol, erytritol, lactoza, và tương tự. Các chất này có thể là các anhydrit, hoặc các solvat (như hydrat). Các chất này có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Chất thẩm thấu chứa trong lớp được chất tốt hơn là chứa ion chung với muối của hợp chất (I). Ví dụ, khi muối là muối với axit fumaric, các ví dụ về chất thẩm thấu chứa ion chung với muối với axit fumaric bao gồm axit fumaric, mononatri fumarat, dinatri fumarat, và tương tự. Chất thẩm thấu có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Hàm lượng của chất thẩm thấu trong lớp được chất là, ví dụ, khoảng 5 đến 40% khối lượng, tính theo trọng lượng của lớp được chất. Giới hạn trên hoặc giới hạn dưới của khoảng này là, ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, hoặc 49% khối lượng. Ví dụ, khoảng này có thể là 10 đến 38% khối lượng hoặc 15 đến 35% khối lượng.

Các ví dụ về polyme ưa nước chứa trong lớp được chất bao gồm polyetylen oxit, polyetylen glycol, và tương tự. Tốt hơn nữa, polyetylen oxit là polyetylen oxit có độ nhớt thấp. Cụ thể hơn, polyetylen oxit tốt hơn là polyetylen oxit có trọng lượng phân tử trung bình khoảng 100000 đến 300000, và tốt hơn nữa là polyoxyetylen oxit có trọng lượng phân tử trung bình khoảng 150000 đến 250000, hoặc 180000 đến 220000. Tốt hơn nữa, polyetylen glycol là, ví dụ, polyetylen glycol trong đó khoảng 4000 đến 8000, tốt hơn là khoảng 4500 đến 7500, khoảng 5000 đến 7000, hoặc khoảng 5500 đến 6500 đơn vị etylen oxit được polyme hóa tính trung bình. Để ức chế sự tái kết tinh của được chất trong được phẩm, lớp được chất có thể chứa, để làm polyme ưa nước, polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza như metyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylalkyl xenluloza (ví dụ, hydroxypropyl etylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl butylxenluloza, và hydroxypropylpentyl xenluloza), poly rượu vinylic, copolyme ghép poly rượu vinylic/polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon, copolyvidon, và tương tự. Hydroxypropylalkyl xenluloza đặc biệt tốt hơn là hydroxypropylmetyl xenluloza. Hydroxypropyl metylxenluloza tốt hơn là có hàm lượng nhóm metoxy bằng, ví dụ, khoảng 16 đến 30%, và tốt hơn nữa là khoảng 27

đến 30%. Polyme ưa nước này có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Như được mô tả ở trên, được phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế tốt hơn là chứa chế phẩm chứa được chất chứa polyme xenluloza tan trong nước. Do đó, lớp được chất tốt hơn là chứa polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza để làm polyme ưa nước.

Hàm lượng polyme ưa nước của lớp được chất là, ví dụ, khoảng 5 đến 94% khối lượng của lớp được chất. Giới hạn trên hoặc giới hạn dưới của khoảng này là, ví dụ, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, và 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, hoặc 93% khối lượng. Ví dụ, khoảng này có thể là từ 20 đến 90% khối lượng.

Khi được phẩm chứa được chất cụ thể là chứa polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza, hàm lượng của polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza trong lớp được chất là, ví dụ, khoảng 5 đến 40% khối lượng, hoặc khoảng 10 đến 30% khối lượng, hoặc khoảng 10 đến 20% khối lượng, tính theo trọng lượng của lớp được chất.

Khi lớp được chất cụ thể là chứa (i) polyetylen oxit và (ii) ít nhất một thành viên được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza, metyl xenluloza, hydroxypropylalkyl xenluloza, rượu polyvinyl, copolyme ghép rượu polyvinyl-polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon, và copolyvidon đồng thời để làm polyme ưa nước, hàm lượng của thành phần (i) có thể nằm trong khoảng từ 10 đến 60% khối lượng và hàm lượng của thành phần (ii) có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 40% khối lượng, tính theo trọng lượng của lớp được chất.

Lớp được chất cũng có thể chứa các chất phụ gia khác. Các ví dụ về các chất phụ gia này bao gồm các chất làm trơn, các chất lỏng hóa, và tương tự. Các ví dụ về các chất làm trơn ưu tiên bao gồm magie stearat. Các ví dụ về các chất lỏng hóa ưu tiên bao gồm silic dioxit (cụ thể là axit silixic khan nhẹ).

Lớp được chất chứa chất làm trơn (cụ thể là magie stearat), ví dụ, với lượng khoảng 0,1 đến 5% khối lượng hoặc khoảng 0,2 đến 3% khối lượng, tính theo trọng lượng của lớp được chất. Lớp được chất có thể chứa chất lỏng hóa (cụ thể là silic dioxit)

với lượng bằng, ví dụ, 0,1 đến 5% khối lượng hoặc khoảng 0,1 đến 3% khối lượng, tính theo trọng lượng của lớp dược chất.

Lớp đẩy còn chứa thành phần để đẩy muối của hợp chất (I). Các ví dụ về thành phần này bao gồm polyme có khả năng trương nở cao. Các ví dụ về polyme có khả năng trương nở cao bao gồm polyalkylen oxit, và cụ thể hơn là bao gồm polyetylen oxit. Tốt hơn nữa, polyetylen oxit chứa trong lớp đẩy polyetylen oxit có độ nhớt cao; và cụ thể hơn là, ví dụ, polyetylen oxit có trọng lượng phân tử trung bình bằng, ví dụ, khoảng 3000000 đến 7000000, khoảng 4000000 đến 7000000, hoặc khoảng 4000000 đến 6000000.

Lượng polyme có khả năng trương nở cao trong lớp đẩy có thể thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố, như các đặc tính và hàm lượng của dược chất trong lớp dược chất; tuy nhiên, nó có thể là lượng bất kỳ mà cho phép dược chất được rửa giải từ lớp dược chất ở tỷ lệ giải phóng mong muốn bằng cách trương nở. Ví dụ, hàm lượng của polyme có khả năng trương nở cao là nằm trong khoảng từ 50 đến 90% khối lượng, 50 đến 85% khối lượng, 50 đến 80% khối lượng, 55 đến 75% khối lượng, hoặc khoảng 60 đến 70% khối lượng, tính theo trọng lượng của lớp đẩy.

Lớp đẩy cũng có thể chứa các chất phụ gia khác. Ví dụ, lớp đẩy có thể chứa chất thẩm thấu. Các ví dụ về chất thẩm thấu trong lớp đẩy bao gồm các muối vô cơ, các axit vô cơ, các muối hữu cơ, các axit hữu cơ, các sacarit, các rượu đường, và tương tự. Các ví dụ về các muối vô cơ bao gồm natri clorua, natri hydro cacbonat, natri cacbonat, natri phosphat, natri hydro phosphat (natri dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat), kali hydro phosphat (kali dihydro phosphat, dikali hydro phosphat), kali phosphat (trikali phosphat), kali clorua, lithi clorua, magie sulfat, magie clorua, kali sulfat, natri sulfat, natri hydro sulfit, kali hydro sulfit, lithi sulfat, kali phosphat axit, và tương tự. Các ví dụ về các axit vô cơ bao gồm các axit tạo ra các muối vô cơ được mô tả ở trên. Các ví dụ về các muối hữu cơ bao gồm natri fumarat (dinatri fumarat), natri hydro fumarat (mononatri fumarat), natri hydro tartrat, kali hydro tartrat, natri tartrat, natri kali tartrat, natri malat (dinatri malat), natri hydro succinat, natri succinat (dinatri succinat), natri hydro maleat, natri maleat (dinatri maleat), natri hydro xitrat (natri dihydro xitrat, dinatri hydro xitrat), natri xitrat (trinatri xitrat), và tương tự. Các ví dụ về các axit hữu cơ bao gồm các axit tạo ra các muối hữu cơ được mô tả ở trên. Các ví dụ về các sacarit và các rượu đường bao gồm manitol, glucoza, lactoza, fructoza, sucroza, sorbitol, xylitol,

erytritol, lactoza, và tương tự. Các chất này có thể là các anhydrit, hoặc các solvat (như hydrat).

Các ví dụ ưu tiên về chất thẩm thấu chứa trong lớp đầy bao gồm natri clorua, kali clorua, natri hydro fumarat, natri fumarat, natri hydro cacbonat, natri cacbonat, natri hydro phosphat, natri phosphat, kali hydro phosphat, kali phosphat, natri sulfat, fructoza, sucroza, xylitol, sorbitol, glucoza, manitol, erytritol, và lactoza. Natri hydro cacbonat là được đặc biệt ưu tiên. Chất thẩm thấu này có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều loại.

Trong lớp đầy, chất thẩm thấu tốt hơn là có mặt với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 5 đến 50% khối lượng, 15 đến 50% khối lượng, 20 đến 50% khối lượng, 25 đến 45% khối lượng, hoặc khoảng 30 đến 40% khối lượng, tính theo trọng lượng của lớp đầy.

Lớp đầy có thể còn chứa các chất phụ gia khác. Các ví dụ về các chất phụ gia này bao gồm các chất làm trơn, các chất lỏng hóa, các chất tạo màu, và tương tự. Các ví dụ ưu tiên về các chất làm trơn bao gồm magie stearat. Các ví dụ ưu tiên về các chất lỏng hóa bao gồm silic dioxit (cụ thể là axit silixic khan nhẹ). Các ví dụ ưu tiên về các chất tạo màu bao gồm sắt oxit.

Lớp đầy có thể chứa chất làm trơn (cụ thể là magie stearat) với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% khối lượng, tính theo trọng lượng của lớp đầy. Lớp đầy có thể chứa chất lỏng hóa (cụ thể là silic dioxit) với lượng bằng, ví dụ, khoảng 0,1 đến 5% khối lượng hoặc 0,1 đến 3% khối lượng, tính theo trọng lượng của lớp đầy. Ngoài ra, lớp đầy có thể chứa chất tạo màu (cụ thể là sắt oxit) với lượng bằng, ví dụ, 0,1 đến 2% khối lượng.

Màng bán thấm mà chế phẩm lõi được bao bằng nó bao gồm, ví dụ, polyme trên cơ sở xenluloza, tốt hơn là xenluloza axetat, như được mô tả ở trên. Membran bán thấm cũng có thể chứa chất điều chỉnh độ lỏng. Như được mô tả ở trên, chất điều chỉnh độ lỏng tốt hơn là, ví dụ, polyetylen glycol (cụ thể là polyetylen glycol có trọng lượng phân tử trung bình khoảng 2000 đến 6000, khoảng 3000 đến 5000, hoặc khoảng 3000 đến 6000).

Màng bán thấm có thể chứa polyme xenluloza với lượng bằng, ví dụ, khoảng 70 đến 100% khối lượng, hoặc 75 đến 95% khối lượng, tính theo trọng lượng của màng bán thấm. Membran bán thấm có thể chứa chất điều chỉnh độ lỏng với lượng khoảng 0,01

đến 30% khối lượng hoặc khoảng 5 đến 25% khối lượng, tính theo trọng lượng của màng bán thấm.

Lượng bao của màng bán thấm tốt hơn là lượng mà cho phép khả năng thấm cao đối với các chất lỏng bên ngoài, như nước và dịch sinh học; và gần như không thấm các muối của hợp chất (I), chất thẩm thấu, polyme có khả năng trương nở cao, và tương tự. Lượng màng bán thấm có thể là, ví dụ, với lượng khoảng 5 đến 25 phần khối lượng cho 100 phần khối lượng của chế phẩm lõi. Giới hạn trên hoặc giới hạn dưới của khoảng này là, ví dụ, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, hoặc 24 phần khối lượng. Khoảng này có thể là, ví dụ, khoảng 5 đến 25 phần khối lượng.

Lớp bao polyme tan trong nước có thể được gắn giữa chế phẩm lõi và màng bán thấm trong dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng có hệ thống giải phóng có kiểm soát dạng bơm thẩm thấu. Nói cách khác, dược phẩm này có thể có cấu trúc trong đó màng polyme tan trong nước và màng bán thấm được ghép lớp (tốt hơn là được dùng để bao) theo thứ tự này trên chế phẩm lõi.

Màng polyme tan trong nước có thể chứa, để làm polyme tan trong nước, các polyme được mô tả ở trên để làm polyme ưa nước mà có thể được chứa trong lớp dược chất. Trong số các polyme này, ví dụ, hydroxypropylmetyl xenluloza, rượu polyvinyl, copolyme ghép rượu polyvinyl-polyetylen glycol, và polyvinylpyrrolidon là được ưu tiên. Polyme tan trong nước này có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Khi màng polyme tan trong nước chứa hydroxypropylmetyl xenluloza, ví dụ, 60 đến 100% khối lượng màng polyme tan trong nước có thể là hydroxypropylmetyl xenluloza. Khi màng polyme tan trong nước chứa polyvinylpyrrolidon, ví dụ, 0 đến 40% khối lượng màng polyme tan trong nước có thể là polyvinylpyrrolidon.

Màng polyme tan trong nước có thể có mặt, ví dụ, với lượng khoảng 1 đến 15 phần khối lượng, cho 100 phần khối lượng của chế phẩm lõi.

Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, dưới dạng viên nén trần chứa các thành phần nêu trên và không có lớp bao có màu. Ví dụ, theo quan điểm tạo sự khác biệt cho dược phẩm, hoặc tạo tính ổn định khi bảo quản trong thời gian dài và ngăn ngừa sự phân hủy bởi ánh sáng, tốt hơn là tạo ra các viên nén được bao bằng lớp bao có màu. Nếu cần, lớp bao có thể chứa bổ sung các chất phụ gia dược phẩm mà thường được sử dụng để xử lý bao (tạo màng) các sản phẩm

được sử dụng qua đường miệng, như chất bao, chất dẻo hóa, chất phân tán, và chất chống tạo bọt. Nếu lớp bao có màu được tạo ra, lớp bao có màu tốt hơn là lớp bao ngoài cùng. Chất bao đã biết có thể được sử dụng cho lớp bao có màu. Ví dụ, chất phụ gia trộn trước đại diện, như Opadry, có thể được sử dụng làm chất bao. Các ví dụ về các chất bao được ưu tiên bao gồm các chất bao chứa hydroxypropyl methylxenluloza, rượu polyvinyl, copolyme ghép rượu polyvinyl-polyetylen glycol, copolyme rượu polyvinyl-axit acrylic-metyl metacrylat, hoặc tương tự làm chất nền; và còn chứa chất màu, chất làm trơn, chất dẻo hóa, hoặc tương tự.

Ví dụ được ưu tiên về dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng có hệ thống giải phóng có kiểm soát dạng bom thấm thấu theo sáng chế là dược phẩm chứa chế phẩm lõi bao gồm lớp dược chất và lớp đẩy,

trong đó

lớp dược chất chứa

5 đến 200mg muối của hợp chất (I) tính theo trọng lượng của bazơ tự do,

5 đến 94% khối lượng polyme ưa nước (chứa 5 đến 40 khối lượng polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza, tính theo trọng lượng của lớp dược chất) tính theo trọng lượng của lớp dược chất,

1 đến 50% khối lượng chất thấm thấu, tính theo trọng lượng của lớp dược chất,

0,1 đến 5% khối lượng chất làm trơn, tính theo trọng lượng của lớp dược chất, và

0,1 đến 5% khối lượng chất lỏng hóa, tính theo trọng lượng của lớp dược chất,

lớp đẩy chứa

50 đến 90% khối lượng polyme có khả năng trương nở cao, tính theo trọng lượng của lớp đẩy,

5 đến 50% khối lượng chất thấm thấu, tính theo trọng lượng của lớp đẩy,

0,1 đến 5% khối lượng chất làm trơn, tính theo trọng lượng của lớp đẩy, và

0,1 đến 2% trọng lượng chất tạo màu, tính theo trọng lượng của lớp đẩy,

chế phẩm lõi chứa 5 đến 25 phần khối lượng của màng bán thấm và 1 đến 15 phần khối lượng của màng polyme tan trong nước, tính theo 100 phần khối lượng của chế phẩm lõi,

màng bán thấm này chứa 70 đến 100% khối lượng polyme trên cơ sở xenluloza và 0,01 đến 30% khối lượng chất điều chỉnh độ lỏng tan trong nước, tính theo trọng lượng của màng bán thấm, và

được phẩm này tùy ý chứa lớp bao có màu.

Như được mô tả ở trên, phương án được ưu tiên khác của được phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể là, ví dụ, được phẩm giải phóng kéo dài dạng hydrogel. Cụ thể hơn, được phẩm giải phóng kéo dài dạng hydrogel (chế phẩm giải phóng kéo dài dạng hydrogel) theo sáng chế tốt hơn là chứa muối với axit fumaric của hợp chất (I) làm hoạt chất, và còn chứa polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza. Được phẩm giải phóng kéo dài dạng hydrogel tốt hơn là, ví dụ, viên nén có nền hydrogel. Các viên nén có nền hydrogel là kỹ thuật đã biết trong đó sự giải phóng dược chất được kiểm soát bằng hydrogel, nó được tạo ra bằng cách (trong trường hợp viên nén có lớp bao tan trong ruột, hòa tan màng bao do sự tăng độ pH sau khi bài tiết ở dạ dày, và sau đó) hấp thụ nước trong đường dạ dày ruột.

Để làm nền giải phóng kéo dài (nền tạo hydrogel) trong viên nén có nền hydrogel, ví dụ, polyme ưa nước nêu trên có thể được sử dụng. Các ví dụ cụ thể về các nền có thể sử dụng bao gồm polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza, polyalkylen oxit (ví dụ, polyetylen oxit), polyalkylen glycol (ví dụ, polyetylen glycol), rượu polyvinyl, và tương tự. Để làm chất nền giải phóng kéo dài, polyme ưa nước nêu trên có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Được đặc biệt ưu tiên là chất nền giải phóng kéo dài chứa ít nhất một polyme trên cơ sở xenluloza tan trong nước. Khi polyme ưa nước khác với polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza (ví dụ, polyetylen oxit) chủ yếu được sử dụng làm chất nền giải phóng kéo dài, polyme ưa nước này tốt hơn là được kết hợp với ít nhất một polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza.

Để làm polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza, ví dụ, polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza đã biết trong lĩnh vực khoa học được có thể tốt hơn là được sử dụng. Các ví dụ được ưu tiên bao gồm polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza có cấu trúc trong đó các nguyên tử hydro của một số nhóm OH của xenluloza được thay bằng các nhóm methyl và/hoặc hydroxypropyl. Các ví dụ cụ thể bao gồm hydroxypropyl methylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, methylxenluloza, và tương tự. Polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại

Polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza có thể là polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza bất kỳ. Ví dụ, polyme xenluloza tan trong nước có độ nhớt 2,5 đến 35000 mm²/giây, khi được đo ở dạng dung dịch 2% trong nước, có thể được sử dụng. Được đặc biệt ưu tiên là sử dụng polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza có độ nhớt 2,5 đến 17,5 mm²/giây.

Khi polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza (ví dụ, hypromeloza) chủ yếu được sử dụng làm nền giải phóng kéo dài, polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza có độ nhớt 80 đến 35000 mm²/giây, khi được đo ở dạng dung dịch 2% trong nước. Cụm từ “chủ yếu” khi sử dụng polyme ưa nước ở đây có nghĩa là lượng polyme ưa nước là bằng hoặc lớn hơn 50% khối lượng, ví dụ, bằng hoặc lớn hơn 80% khối lượng, hoặc bằng hoặc lớn hơn 90% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của nền giải phóng kéo dài.

Viên nén lõi có thể chứa nền giải phóng kéo dài với lượng bằng, ví dụ, khoảng 30 đến 90% khối lượng, hoặc khoảng 50 đến 80% khối lượng, tính theo trọng lượng của viên nén lõi.

Viên nén có nền hydrogel có thể còn chứa các chất phụ gia khác. Các ví dụ về các chất phụ gia này bao gồm chất tăng tốc hydrat hóa, chất làm trơn, chất lỏng hóa, và tương tự.

Các ví dụ về chất tăng tốc hydrat hóa bao gồm các muối vô cơ, các axit vô cơ, các muối hữu cơ, các axit hữu cơ, các sacarit, các rượu đường, và tương tự. Các ví dụ về các muối vô cơ bao gồm natri clorua, natri hydro cacbonat, natri cacbonat, natri phosphat (trinatri phosphat), kali phosphat (trikali phosphat), natri hydro phosphat (natri dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat), kali hydro phosphat (kali dihydro phosphat, dikali hydro phosphat), kali clorua, lithi clorua, magie sulfat, magie clorua, kali sulfat, natri sulfat, natri hydro sulfit, kali hydro sulfit, lithi sulfat, kali phosphat axit, và tương tự. Các ví dụ về các axit vô cơ bao gồm các axit tạo thành các muối vô cơ nêu trên. Các ví dụ về các muối hữu cơ bao gồm natri fumarat (dinatri fumarat), natri hydro fumarat (mononatri fumarat), natri hydro tartrat, kali hydro tartrat, natri tartrat, natri kali tartrat, natri malat (dinatri malat), natri hydro succinat, natri succinat (dinatri succinat), natri hydro maleat, natri maleat (dinatri maleat), natri hydro xitrat (natri dihydro xitrat, dinatri hydro xitrat), natri xitrat (trinatri xitrat), và tương tự. Các ví dụ về các axit hữu cơ bao gồm các axit tạo thành các muối hữu cơ nêu trên. Các ví dụ về các sacarit và các rượu

đường bao gồm manitol, glucoza, lactoza, fructoza, sucroza, sorbitol, xylitol, erytritol, lactoza, và tương tự. Các chất này có thể là các anhydrit, hoặc các solvat (như hydrat). Các chất này có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Chất tăng tốc hydrat hóa tốt hơn là hợp chất chứa ion chung với muối với axit fumaric của hợp chất (I). Các ví dụ bao gồm axit fumaric, mononatri fumarat, dinatri fumarat, và tương tự. Chất tăng tốc hydrat hóa tốt hơn là chứa chất tăng tốc hydrat hóa với lượng bằng, ví dụ, khoảng 1 đến 50% khối lượng, hoặc khoảng 10 đến 30% khối lượng, tính theo trọng lượng của viên nén lõi.

Các ví dụ về các chất làm trơn ưu tiên bao gồm magie stearat. Viên nén có nền hydrogel có thể chứa chất làm trơn với lượng bằng, ví dụ, khoảng 0,1 đến 5% khối lượng, hoặc khoảng 0,2 đến 3% khối lượng, tính theo trọng lượng của viên nén lõi. Các ví dụ về các chất lỏng hóa ưu tiên bao gồm silic dioxit (cụ thể là axit silixic khan nhẹ). Viên nén có nền hydrogel có thể chứa chất lỏng hóa với lượng bằng, ví dụ, khoảng 0,1 đến 5% khối lượng, hoặc khoảng 0,1 đến 3% khối lượng, tính theo khối lượng của viên nén lõi.

Viên nén có nền hydrogel tốt hơn nữa là chứa lớp bao tan trong ruột. Chế phẩm bao tan trong ruột đã biết có thể được sử dụng cho lớp bao tan trong ruột. Ví dụ, chế phẩm bao tan trong ruột chứa chất nền tan trong ruột như Eudragit, chất dẻo hóa như trietyl xitrat, và chất làm trơn như bột talc, có thể tốt hơn là được sử dụng. Viên nén có nền hydrogel có thể tốt hơn là chứa lớp bao tan trong ruột với lượng bằng, ví dụ, khoảng 1 đến 40 phần khối lượng, hoặc khoảng 10 đến 30 phần khối lượng, cho 100 phần khối lượng của viên nén lõi.

Ví dụ được ưu tiên về được phẩm giải phóng kéo dài dạng hydrogel theo sáng chế là được phẩm chứa 5 đến 200mg muối với axit fumaric của hợp chất (I) tính theo trọng lượng của bazơ tự do; được phẩm này còn chứa 30 đến 90% khối lượng chất nền giải phóng kéo dài, tính theo trọng lượng của viên nén lõi, 1 đến 50% khối lượng chất tăng tốc hydrat hóa, tính theo trọng lượng của viên nén lõi, và 0,1 đến 5% khối lượng chất làm trơn, tính theo trọng lượng của viên nén lõi; và còn chứa lớp bao tan trong ruột với lượng 1 đến 40 phần khối lượng, tính theo 100 phần khối lượng của chế phẩm lõi.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “chứa” bao gồm “về cơ bản bao gồm” và “bao gồm.” Ngoài ra, sáng chế bao gồm bất kỳ và tất cả các tổ hợp của các thành phần được mô tả ở đây.

Các đặc tính khác nhau (các đặc tính, cấu trúc, chức năng, v.v..) được mô tả trong các phương án nêu trên theo sáng chế có thể được kết hợp theo cách bất kỳ để xác định đối tượng được bao gồm trong sáng chế. Tức là, sáng chế bao gồm tất cả các đối tượng chứa tổ hợp bất kỳ của các đặc tính có thể kết hợp được mô tả ở đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả cụ thể hơn dưới đây dựa vào các ví dụ, các ví dụ thử nghiệm, v.v.. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Hợp chất (I) có nghĩa là 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on.

Điều chế 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on fumarat

Huyền phù chứa 4,22kg axit fumaric trong 32,5l nước và 22,16kg etanol được khuấy dưới điều kiện hồi lưu để hòa tan axit fumaric (nhiệt độ hồi lưu: khoảng 82°C). Dung dịch thu được được lọc trong khi rửa bằng 11,86kg etanol để thu được dung dịch axit fumaric. Huyền phù chứa 15,0kg 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on trong 25,96kg nước, 8,32kg axit axetic, và 34,0l etanol được khuấy dưới điều kiện hồi lưu để hòa tan 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (nhiệt độ hồi lưu: khoảng 83°C). Dung dịch thu được được bổ sung vào dung dịch axit fumaric, và sau đó được lọc trong khi rửa bằng 11,86kg etanol. Nước lọc được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 15 phút (nhiệt độ hồi lưu: khoảng 82°C), sau đó được làm nguội đến 30°C hoặc thấp hơn, và tách thành chất rắn và chất lỏng. Chất rắn thu được được rửa bằng nước, sấy ở 80°C, và sau đó được làm ẩm để thu được 16,86kg 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on fumarat.

Phổ hấp thụ hồng ngoại

Phổ IR của muối với axit fumaric điều chế được bằng phương pháp nêu trên được đo bằng phương pháp viên nén KBr bằng cách sử dụng quang phổ kế hồng ngoại biến đổi Fourier (IRPrestige-21) được sản xuất bởi Shimadzu Corporation. Như được thể hiện trên Fig.4a, phổ IR cho thấy sự hấp thụ ở các số sóng 3657 cm^{-1} , 1711 cm^{-1} , 1643 cm^{-1} , 1416 cm^{-1} , 1227 cm^{-1} , và 839 cm^{-1} .

Nhiều xạ bột tia X

Nhiều xạ bột tia X của muối với axit fumaric điều chế được bằng phương pháp nêu trên được đo bằng cách sử dụng nhiễu xạ tia X (D8 Advance) được sản xuất bởi Bruker AXS. Fig.4b thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối với axit fumaric. Như được thể hiện trên Fig.4b, các đỉnh nhiễu xạ được quan sát ở $2\theta = 7,6^\circ, 15,1^\circ, 17,7^\circ, 18,9^\circ, \text{ và } 19,2^\circ$. Các đỉnh khác được quan sát ở $2\theta = 9,8^\circ, 11,3^\circ, 12,2^\circ, 14,0^\circ, 16,5^\circ, 17,0^\circ, 21,2^\circ, 22,3^\circ, 22,7^\circ, 23,8^\circ, 24,2^\circ, 24,7^\circ, 25,4^\circ, 26,5^\circ, 26,9^\circ, 27,9^\circ, 28,9^\circ, 31,9^\circ, 32,3^\circ, 32,6^\circ, \text{ và } 34,2^\circ$.

Xác định hàm lượng nước

Hàm lượng nước của muối với axit fumaric điều chế được được xác định. Cụ thể, hàm lượng nước được đo bằng phương pháp Karl Fischer (phương pháp chuẩn độ đo màu) bằng cách sử dụng thiết bị đo hàm lượng nước (Titrand 852) được sản xuất bởi Metrohm. Các kết quả khẳng định rằng hàm lượng nước của muối với axit fumaric là 3,01% trọng lượng.

Bào chế được phẩm giải phóng kéo dài được chất và đánh giá 1

Dược phẩm giải phóng có kiểm soát dạng bơm thẩm thấu (chế phẩm) chứa lõi được nén có hai lớp bao gồm lớp được chất để tạo ra sự giải phóng kéo dài của muối của hợp chất (I) và lớp đẩy được tạo ra theo quy trình sản xuất chung đã biết. Cụ thể hơn, chế phẩm tạo lớp được chất chứa muối của hợp chất (I) và các chất trợ khác, và chế phẩm tạo lớp đẩy chứa chất thẩm thấu và polyme có độ nhớt cao được tạo ra riêng rẽ; và sau đó mỗi chế phẩm được ép thành lõi dạng viên nén hai lớp bằng cách sử dụng các kỹ thuật ép lõi đã biết.

Sau đó, lõi ép hai lớp này được bao bằng chế phẩm chứa polyme tan trong nước. Để làm chế phẩm chứa polyme tan trong nước, hypromeloz (hydroxypropyl methylxenluloza; TC-5, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) và povidon (Polyvinylpyrrolidon; Kollidon K30, BASF) (70:30 (% theo trọng lượng)) được hòa tan trong nước đến 8% tính theo hàm lượng chất rắn để điều chế dung dịch bao. Dung dịch bao chứa polyme tan trong nước này được bao trên lõi ép hai lớp được tạo ra như nêu trên bằng cách sử dụng thiết bị bao dạng chảo cho đến khi thành phần bao chiếm 10% của khối lượng của lõi ép hai lớp.

Ngoài ra, lõi ép hai lớp có lớp bao tan trong nước thu được này được bao bằng chế phẩm tạo màng bán thấm. Để làm chế phẩm tạo màng bán thấm, xenluloza axetat và polyetylen glycol 4000 (85:15 (% theo trọng lượng)) được hòa tan đến 5% tính theo

hàm lượng chất rắn trong axeton/nước (95:5 (% theo trọng lượng)) để làm dung môi, do đó thu được dung dịch bao. Dung dịch bao này được bao trên lõi ép hai lớp có lớp bao tan trong nước thu được ở trên bằng cách sử dụng thiết bị bao dạng chảo cho đến khi thành phần bao chiếm 10% của khối lượng của lõi ép hai lớp. Lõi được bao này được lấy ra khỏi thiết bị bao dạng chảo, và sau đó được xử lý sấy ở 40°C trong 24 giờ bằng cách sử dụng máy sấy kiểu giàn.

Lõi ép hai lớp có lớp bao thu được này được tạo lỗ giải phóng dược chất có đường kính 0,8mm trên bề mặt phía lớp được chất bằng cách sử dụng laze tự động để thu được chế phẩm dạng bơm thẩm thấu.

Bảng 1A và Bảng 1B dưới đây thể hiện các thành phần của dược phẩm dạng bơm thẩm thấu.

Bảng 1A

	Dược phẩm (mg/đơn vị)	Ví dụ 1-1	Ví dụ so sánh 1-2
	Các thành phần của viên nén lõi		
Lớp dược chất	Muối với axit fumaric của hợp chất (I)	38,03	-
	Bazơ tự do của hợp chất (I)	-	30,00
	Polyetylen oxit có độ nhớt thấp	60,00	60,00
	D-Manitol	40,97	49,00
	Crospovidon	20,00	20,00
	Magie stearat	1,00	1,00
Lớp đẩy	Polyetylen oxit có độ nhớt cao	45,40	45,40
	D-manitol	24,00	24,00
	Sắt oxit	0,20	0,20
	Magie stearat	0,40	0,40
	Tổng phụ	230,00	230,00
	Các thành phần của lớp bao		
Polyme tan trong nước	HPMC TC-5R	16,10	16,10
	Kollidon K30	6,90	6,90
Các thành phần của màng bán thấm	Xenluloza axetat	19,55	19,55
	PEG 4000	3,45	3,45
	Tổng phụ	46,00	46,00
	Tổng cộng	276,00	276,00

Bảng 1B

	Dược phẩm (mg/đơn vị)	Ví dụ 1-3	Ví dụ so sánh 1-4
	Các thành phần của viên nén lõi		
Lớp dược chất	Muối với axit fumaric của hợp chất (I)	39,27	39,27
	Polyetylen oxit có độ nhớt thấp	99,73	119,73
	Hypromelozơ TC-5R	20,00	-
	Magie stearat	1,00	1,00
Lớp đẩy	Polyetylen oxit có độ nhớt cao	45,40	45,40
	Natri hydro cacbonat	24,00	24,00
	Sắt oxit (chất tạo màu)	0,20	0,20
	Magie stearat	0,40	0,40
	Tổng phụ	230,00	230,00
	Các thành phần của lớp bao		
Polyme tan trong nước	HPMC TC-5R	16,10	16,10
	Kollidon K30	6,90	6,90
Các thành phần của màng bán thấm	Xenlulozơ axetat	31,05	31,05
	PEG 4000	3,45	3,45
	Tổng phụ	46,00	46,00
	Tổng cộng	276,00	276,00

Các dược phẩm thu được trong các ví dụ này được thử nghiệm trong ví dụ thử nghiệm 1 sau đây, và đánh giá.

Để làm polyetylen oxit có độ nhớt thấp, POLYOX (nhãn hiệu hàng hóa) WSR N-80 (trọng lượng phân tử trung bình: khoảng 200000, độ nhớt: 55 đến 90 mPa.s (dung dịch nước 5% trọng lượng/thể tích, 25°C)) được sử dụng. Để làm polyetylen oxit có tỷ trọng cao, chất kết tụ POLYOX (nhãn hiệu đã đăng ký) WSR (trọng lượng phân tử trung bình: 5000000, độ nhớt: 5500 đến 7500 mPa.s (dung dịch nước 1% trọng lượng/thể tích, 25°C)) được sử dụng.

Ví dụ thử nghiệm 1: Xác định profin nồng độ hòa tan quá bão hòa

Tỷ lệ giải phóng từ các dược phẩm thu được trong các ví dụ được đánh giá bằng cách xác định tỷ lệ hòa tan của mỗi muối của hợp chất (I) ở các thời khoảng 1 hoặc 2 giờ trong 18 hoặc 24 giờ. Thử nghiệm hòa tan được thực hiện theo phương pháp thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Nhật Bản phiên bản lần thứ 15 (phương pháp cánh khuấy). Để làm chất lỏng thử nghiệm, 900ml chất lỏng thử nghiệm hòa tan thứ hai (pH bằng khoảng 7, kali dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat) được nêu trong Dược điển Nhật Bản được sử dụng, và thử nghiệm được thực hiện ở 37°C và tốc độ quay của cánh khuấy là 50 vòng/phút. Việc lấy mẫu được thực hiện theo thời gian, và hợp chất (I) (bazơ tự do) trong dung dịch lấy mẫu được định lượng bằng bộ phát hiện UV (bước sóng đo năng suất hấp thụ: 323nm và 380nm). Bước sóng thứ nhất (323nm) được đặt làm bước sóng mà ở đó năng suất hấp thụ của dược chất chính có thể được phát hiện tới mức cao nhất, và bước sóng thứ hai (380nm) được đặt làm bước sóng mà ở đó năng suất hấp thụ từ dược chất chính không được phát hiện. Trên hình vẽ này, nồng độ được hòa tan ($\mu\text{g/ml}$) để chỉ nồng độ của hợp chất (I) (bazơ tự do) được rửa giải (hòa tan).

Trong ví dụ thử nghiệm 1, độ pH của chất rửa giải là khoảng 7. Các kết quả của thử nghiệm hòa tan đánh giá trong ví dụ thử nghiệm 1 cho thấy muối của hợp chất (I) được rửa giải ở mức nào trong phần dưới của đường dạ dày-ruột sau khi dược phẩm dùng qua đường miệng được sử dụng qua đường miệng và đi qua dạ dày. Trong ví dụ thử nghiệm 1, hiện tượng sau đây được quan sát: do độ tan của muối của hợp chất (I) là cao hơn độ tan của hợp chất (I), nồng độ hòa tan của muối của hợp chất (I) từ dược phẩm tạm thời vượt quá độ tan của hợp chất (I) cho thấy nồng độ quá bão hòa, và nồng độ hòa tan sau đó giảm đi cùng với sự tái kết tinh của hợp chất (I). Profin thu được ở thời điểm đó được định nghĩa là profin hòa tan quá bão hòa, và có thể được đánh giá là chỉ báo của khả năng hấp thụ trong phần dưới của đường dạ dày-ruột.

Các kết quả của ví dụ thử nghiệm 1 của các dược phẩm thu được trong mỗi ví dụ được thể hiện trên Fig.1(a) hoặc Fig.1(b). Các dược phẩm của các ví dụ (các dược phẩm chứa muối với axit fumaric của hợp chất (I)) có profin hòa tan quá bão hòa tuyệt vời, so với các dược phẩm của các ví dụ so sánh (các dược phẩm chứa bazơ tự do của hợp chất (I)).

Bào chế dược phẩm giải phóng kéo dài dược chất và đánh giá 2

Nghiên cứu được thực hiện để phát triển dược phẩm dùng qua đường miệng có profin hòa tan quá bão hòa tuyệt vời. Kết quả là đã phát hiện được rằng khi dược phẩm chứa dược chất được điều chế bằng cách kết hợp của muối với axit fumaric của hợp chất (I) với polyme tan trong nước, dược phẩm này có thể có profin hòa tan quá bão hòa đặc biệt tốt. Do đó, muối với axit fumaric của hợp chất (I) được kết hợp với các polyme tan trong nước khác nhau; và khi sử dụng các hỗn hợp này, dược phẩm dạng bơm thẩm thấu được bào chế theo các thành phần được thể hiện trong bảng 2 theo cách giống như nêu trên. Trong bảng 2, Metolose SM-4 là methyl xenluloza, HPC-SL là hydroxypropyl xenluloza, PVP Kollidon 25 là polyvinylpyrrolidon, và Kollicoat IR là copolyme ghép poly rượu vinylic-polyetylen glycol.

Bảng 2

	Dược phẩm (mg/đơn vị)	Ví dụ 2-1	Ví dụ 2-2	Ví dụ 2-3	Ví dụ so sánh 2-4	Ví dụ so sánh 2-5	Ví dụ so sánh 2-6
	Thành phần của viên nén lõi						
Lớp dược chất	Muối với axit fumaric của hợp chất (I)	39,27	39,27	39,27	39,27	39,27	-
	Bazơ tự do của hợp chất (I)	-	-	-	-	-	30,00
	Polyetylen oxit có độ nhớt thấp	57,73	57,73	57,73	57,73	57,73	67,00
	Natri hydro fumarat	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00
	Hypromeloza TC-5R	20,00	-	-	-	-	-
	Metolose SM-4	-	20,00	-	-	-	-
	HPC-SL	-	-	20,00	-	-	-
	PVP Kollidon 25	-	-	-	20,00	-	-
	Kollicoat IR	-	-	-	-	20,00	20,00

	Anhydrit axit silixic nhẹ Aerosol 200	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
	Magie stearat	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Lớp đáy	Polyetylen oxit có độ nhớt cao	45,40	45,40	45,40	45,40	45,40	45,40
	Natri hydro cacbonat	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00
	Sắt oxit (chất tạo màu)	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
	Magie stearat	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
Tổng phụ		230,00	230,00	230,00	230,00	230,00	230,00
Các thành phần của lớp bao							
Polyme tan trong nước	Kollicoat IR	6,90	6,90	6,90	6,90	6,90	6,90
Các thành phần của màng bán thấm	Xenluloza axetat	31,05	31,05	31,05	31,05	31,05	31,05
	PEG 4000	3,45	3,45	3,45	3,45	3,45	3,45
	Tổng phụ	41,40	41,40	41,40	41,40	41,40	41,40
	Tổng cộng	271,40	271,40	271,40	271,40	271,40	271,40

Profin hòa tan quá bão hòa của mỗi dược phẩm thu được trong các ví dụ cũng được xác định theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 1 nêu trên. Fig.2a thể hiện các kết quả này. Tất cả các dược phẩm thu được trong các ví dụ có profin hòa tan quá bão hòa tốt hơn profin hòa tan quá bão hòa của dược phẩm của ví dụ 1-1 (cụ thể là đỉnh là cao hơn). Ngoài ra, cụ thể là trong các ví dụ trong đó polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza được sử dụng, đỉnh của profin rửa giải quá bão hòa là tương đối cao, và do đó việc sử dụng polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza là được ưu tiên.

Ngoài ra, tỷ lệ giải phóng của các dược phẩm này được nghiên cứu như trong ví dụ thử nghiệm 2 được mô tả dưới đây.

Ví dụ thử nghiệm 2: xác định tỷ lệ giải phóng

Tỷ lệ giải phóng từ dược phẩm của mỗi ví dụ hoặc Ví dụ so sánh được đánh giá bằng cách xác định tỷ lệ hòa tan của muối của hợp chất (I) ở các khoảng thời gian 30 phút đến 2 giờ, trong 24 giờ. Thử nghiệm hòa tan được thực hiện theo phương pháp thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Nhật Bản phiên bản lần thứ 15 (phương pháp cánh khuấy). Để làm chất lỏng thử nghiệm, 900ml dung dịch đệm axetat (pH bằng khoảng 4,3, axit axetic, natri axetat) được sử dụng, và thử nghiệm này được thực hiện ở 37°C và tốc độ quay của cánh khuấy là 50 vòng/phút. Việc lấy mẫu được thực hiện theo thời gian, và hợp chất (I) (bazơ tự do) trong dung dịch lấy mẫu được định lượng bằng bộ phát hiện UV (bước sóng đo năng suất hấp thụ: 323nm và 380nm). Tỷ lệ khối lượng (%) của hợp chất (I) (bazơ tự do) được rửa giải (hòa tan) so với tổng lượng (khối lượng) của hợp chất (I) (bazơ tự do) chứa trong dược phẩm được cho là 100% được xác định là tỷ lệ hòa tan. Giá trị tỷ lệ hòa tan là giống như tỷ lệ khối lượng (%) của muối của hợp chất (I) được rửa giải (hòa tan) khi tổng lượng (khối lượng) của muối của hợp chất (I) chứa trong dược phẩm được cho là 100%. Do đó, giá trị này cũng có thể được sử dụng làm tỷ lệ hòa tan của muối của hợp chất (I). Trên hình vẽ thể hiện các kết quả này. Tỷ lệ được hòa tan (%) để chỉ tỷ lệ hòa tan.

Trong ví dụ thử nghiệm 2, chất rửa giải có độ pH bằng khoảng 4,3. Các kết quả đánh giá của thử nghiệm hòa tan trong ví dụ thử nghiệm 2 là chỉ báo cho thấy muối của hợp chất (I) sẽ hòa tan ở mức độ nào trong toàn bộ đường dạ dày ruột sau khi sử dụng qua đường miệng dược phẩm dùng qua đường miệng. Thời gian giải phóng kéo dài của dược phẩm dùng qua đường miệng có thể được đánh giá từ profin thu được này.

Fig.2b thể hiện các kết quả này. Fig.2b thể hiện rằng tất cả các dược phẩm thu được trong các ví dụ có sự giải phóng kéo dài tuyệt vời.

Bào chế dược phẩm giải phóng kéo dài dược chất và đánh giá 3

Dược phẩm giải phóng kéo dài dạng hydrogel (các viên nén có nền hydrogel) được tạo ra theo các thành phần được thể hiện trong bảng 3. Cụ thể hơn, các thành phần được trộn và tạo hạt tầng sôi, và sau đó được ép thành các viên nén có nền hydrogel (viên nén không được bao). Các viên nén có nền hydrogel là kỹ thuật đã biết trong đó sự giải phóng dược chất được kiểm soát bằng hydrogel, nó được tạo ra bằng cách (trong trường hợp viên nén có lớp bao tan trong ruột, hòa tan màng bao do sự tăng độ pH sau khi bài tiết ở dạ dày, và sau đó) hấp thụ nước trong đường dạ dày ruột. Trong dược phẩm

của ví dụ 3-1 được thể hiện trong bảng 3, polyetylen oxit và hypromeloza được sử dụng làm nền giải phóng kéo dài (nền tạo hydrogel); và trong dược phẩm của ví dụ so sánh 3-2, polyetylen oxit được sử dụng làm nền giải phóng kéo dài (nền tạo hydrogel).

Bảng 3

Dược phẩm (mg/đơn vị)	Ví dụ 3-1	Ví dụ so sánh 3-2
Muối với axit fumaric của hợp chất (I)	39,27	39,27
Polyetylen oxit	99,73	119,73
Natri hydro fumarat	-	-
Hypromeloza TC-5R	20,00	-
Magie stearat	1,00	1,00
Tổng cộng	160,00	160,00

Profin hòa tan quá bão hòa của mỗi trong số các dược phẩm thu được cũng được xác định theo cách giống như trong ví dụ thử nghiệm 1 nêu trên. Fig.3 thể hiện các kết quả này. Các dược phẩm của các ví dụ có profin hòa tan quá bão hòa tốt hơn so với profin hòa tan quá bão hòa của các dược phẩm của các ví dụ so sánh.

Ví dụ dược phẩm là dược phẩm dạng bơm thẩm thấu

Bảng 4 thể hiện các ví dụ dược phẩm của các dược phẩm dạng bơm thẩm thấu chứa dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế. Trong Bảng 4, lượng của các thành phần của lớp dược chất và lớp đẩy được biểu diễn theo phần khối lượng, trong khi lượng của các thành phần của lớp bao được biểu diễn theo phần khối lượng tính theo 100 phần khối lượng của phần lõi. “Phần lõi” được nói tới ở đây có nghĩa là phần chứa tổ hợp của lớp dược chất và lớp đẩy.

Bảng 4

	Ví dụ được phẩm 1	Ví dụ được phẩm 2	Ví dụ được phẩm 3	Ví dụ được phẩm 4	Ví dụ được phẩm 5	Ví dụ được phẩm 6	Ví dụ được phẩm 7	Ví dụ được phẩm 8	Ví dụ được phẩm 9	Ví dụ được phẩm 10	Ví dụ được phẩm 11	Ví dụ được phẩm 12	Ví dụ được phẩm 13	Ví dụ được phẩm 14	Ví dụ được phẩm 15	Ví dụ chế phẩm 16
Lớp được chất	Muối với axit fumaric của hợp chất (I)	7,9	9,8	10,5	11,4	12,3	13,1	13,1	13,1	15,1	17,9	17,9	23,8	24,5	24,6	24,6
	Polyetylen oxit (MW:200K)	40,0	50,1	37,4	31,8	54,6	31,7	34,6	34,8	28,4	52,2	52,2	25,6	41,6	29,8	54,8
	Natri hydro fumarat	31,7	25,0	31,7	31,9	18,8	31,2	31,7	31,7	42,5	18,2	9,1	18,8	25,0	31,3	6,3
	Hypromelozo	16,7	12,5	16,7	20,9	12,5	20,0	16,7	16,7	10,0	9,1	18,2	31,3	6,3	12,5	12,5
	Silic dioxit	2,0	0,6	2,0	2,0	1,3	2,0	2,0	2,0	2,0	0,6	0,6	-	0,6	1,3	1,3
	Magie stearat	1,8	2,0	1,8	2,0	0,6	2,0	2,0	1,8	2,0	2,0	2,0	0,6	2,0	0,6	0,6
	Tổng cộng của lớp được chất	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Lớp đẩy	Polyetylen Oxit (MW:5000K)	64,3	64,4	64,3	64,3	64,9	64,3	64,3	64,3	64,3	64,4	64,4	64,9	64,4	64,9	64,9
	Natri hydro cacbonat	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3	34,3
	Sắt sesquioxit	0,4	0,3	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	Magie stearat	1,0	1,0	1,0	1,0	0,6	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,6	1,0	0,6	0,6
	Tổng cộng của lớp đẩy	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Polymer tan trong nước (lớp bao thứ nhất)	Copolymer PVA-PEG/phần lõi	3,0	3,0	3,0	5,0	2,4	5,0	3,0	3,0	5,0	5,0	5,0	-	5,0	3,0	3,0
	Hypromelozo/phần lõi	-	7,0	-	-	5,6	-	-	-	-	-	-	-	-	7,0	7,0
	Xenuloza axetat/phần lõi	6,3	13,5	6,3	9,0	10,8	9,0	4,8	6,3	7,2	9,0	9,0	18,0	9,0	13,5	13,5
Thành phần của màng bán thấm (lớp bao thứ hai)	PEG4000/phần lõi	0,7	1,5	0,7	1,0	1,2	1,0	0,3	0,7	0,8	1,0	1,0	2,0	1,0	1,5	1,5

Đánh giá nồng độ trong máu của hợp chất (I) sau khi sử dụng qua đường miệng cho người

Nồng độ trong máu của hợp chất (I) ở trạng thái ổn định sau khi sử dụng được phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế cho người được đánh giá dựa trên quy trình sử dụng một liều duy nhất và quy trình sử dụng nhiều liều sau đây. Dược phẩm (dược phẩm thử nghiệm) được sử dụng trong đánh giá này là dược phẩm dạng bơm thẩm thấu được bào chế theo sáng chế, chứa muối với axit fumaric của hợp chất (I) làm hoạt chất. Liều lượng và hàm lượng của viên nén thể hiện trong bảng dưới đây là tính theo bazơ tự do, tức là trọng lượng của hợp chất (I). Trong quy trình sử dụng một liều duy nhất, 24mg dược phẩm thử nghiệm (một viên nén 24mg) được sử dụng một lần khi dạ dày rỗng. Sau đó, sau thời gian rửa trôi, 48mg dược phẩm thử nghiệm (hai viên nén 24mg) được sử dụng một lần khi dạ dày rỗng. Trong quy trình sử dụng nhiều liều, dược phẩm thử nghiệm được sử dụng nhắc lại khi dạ dày rỗng bằng bất kỳ một trong số các phương pháp sử dụng 1 đến 5 sau đây. Trong mỗi quy trình, thông số PK của hợp chất (I) được phân tích. Quan sát cho thấy rằng dược phẩm này duy trì nồng độ trong máu ở trạng thái ổn định mong muốn của hợp chất (I) là dược chất đối với việc sử dụng một lần một tuần (ví dụ, 15 ng/ml đến 400 ng/ml).

Bảng 5

Ngày sử dụng	Ngày thứ nhất			Ngày thứ 8, ngày thứ 15, ngày thứ 22, và ngày thứ 29		
Phương pháp sử dụng	Liều lượng	Viên nén	Số viên nén	Liều lượng	Viên nén	Số viên nén
1	24mg	24mg	1 viên nén	48mg	24mg	2 viên nén
2	18mg	18mg	1 viên nén	36mg	18mg	2 viên nén
3	24mg	24mg	1 viên nén	42mg	18mg 24mg	1 viên nén mỗi loại
4	30mg	30mg	1 viên nén	54mg	24mg 30mg	1 viên nén mỗi loại
5	30mg	30mg	1 viên nén	60mg	30mg	2 viên nén

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng giải phóng có kiểm soát chứa muối với axit fumaric của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on làm hoạt chất, và còn chứa polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza,

trong đó dược phẩm này là dược phẩm dạng bơm thẩm thấu,

polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza ít nhất là một thành viên được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, và metyl xenluloza, và

polyme tan trong nước trên cơ sở xenluloza được chứa trong lớp dược chất.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó muối với axit fumaric của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 60mg tính theo trọng lượng của bazơ tự do.

3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hoạt chất là hydrat của muối với axit fumaric của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on.

1/6

Fig. 1a

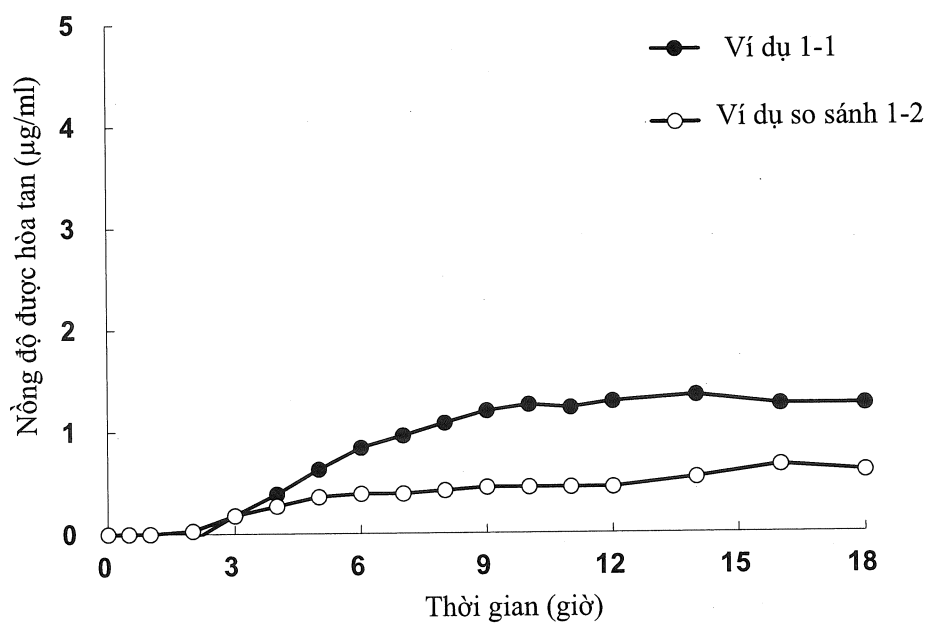
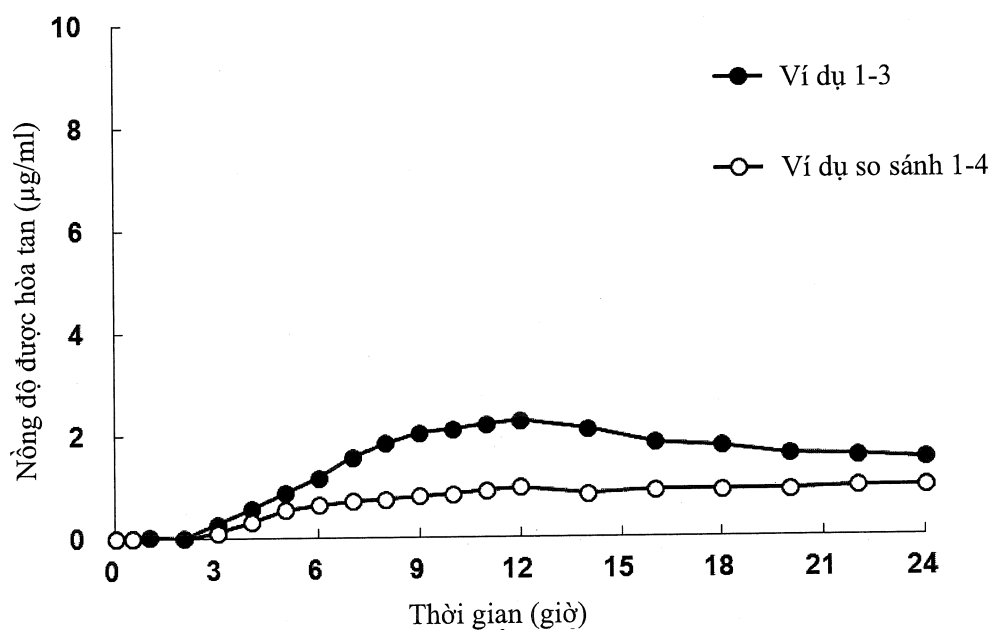


Fig. 1b



2/6

Fig. 2a

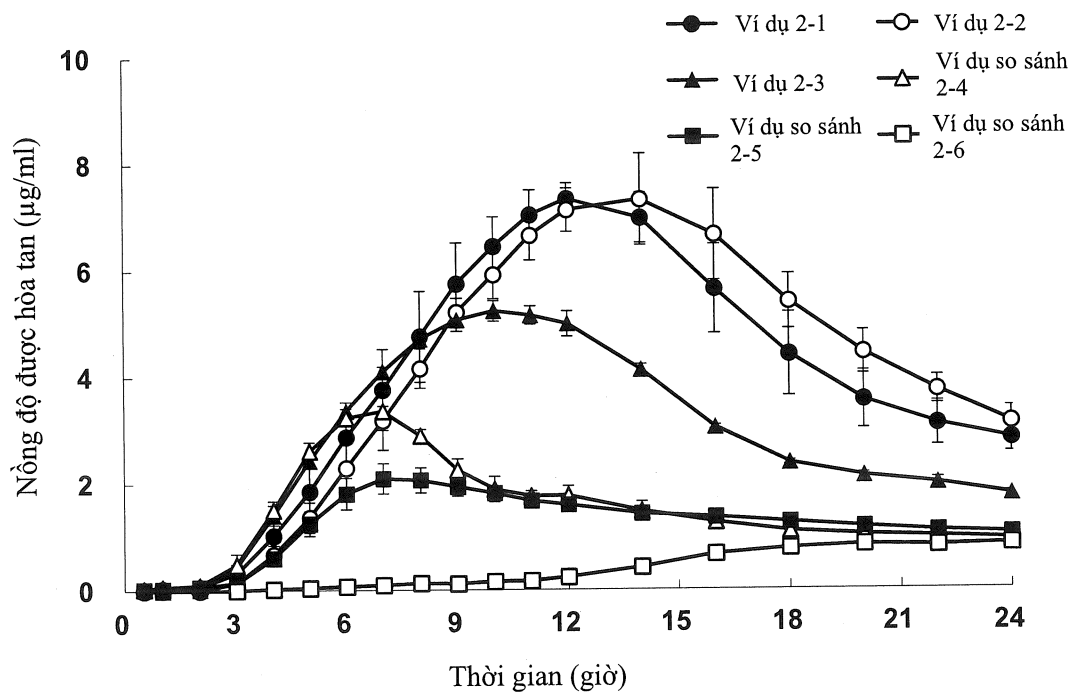
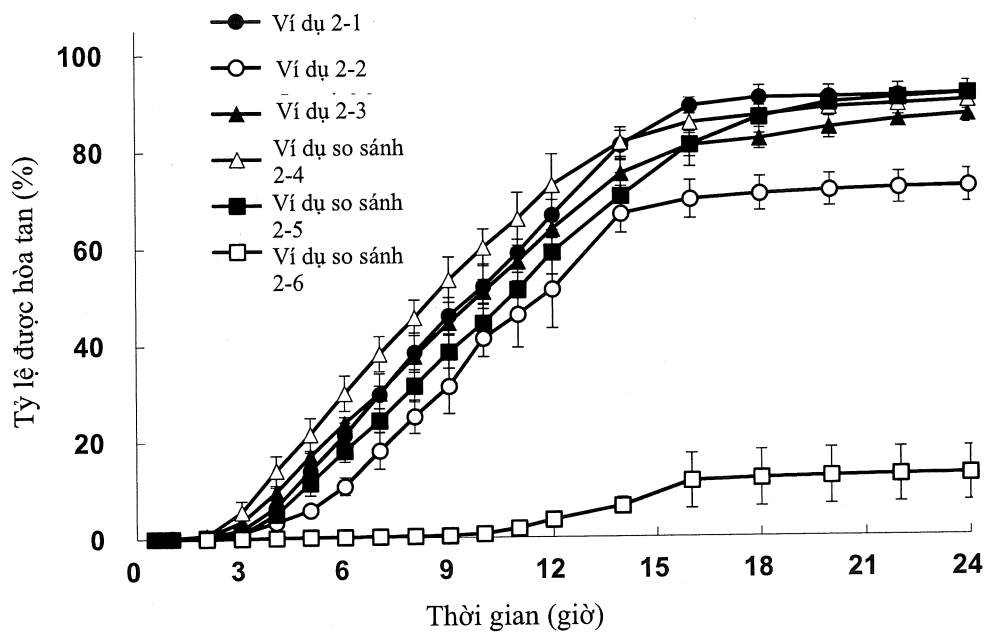
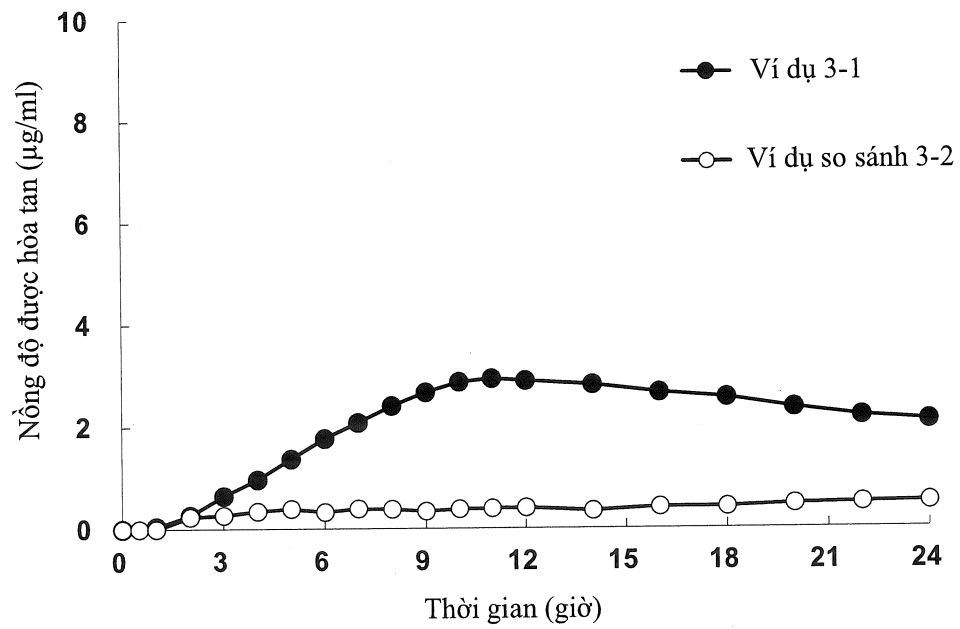


Fig. 2b



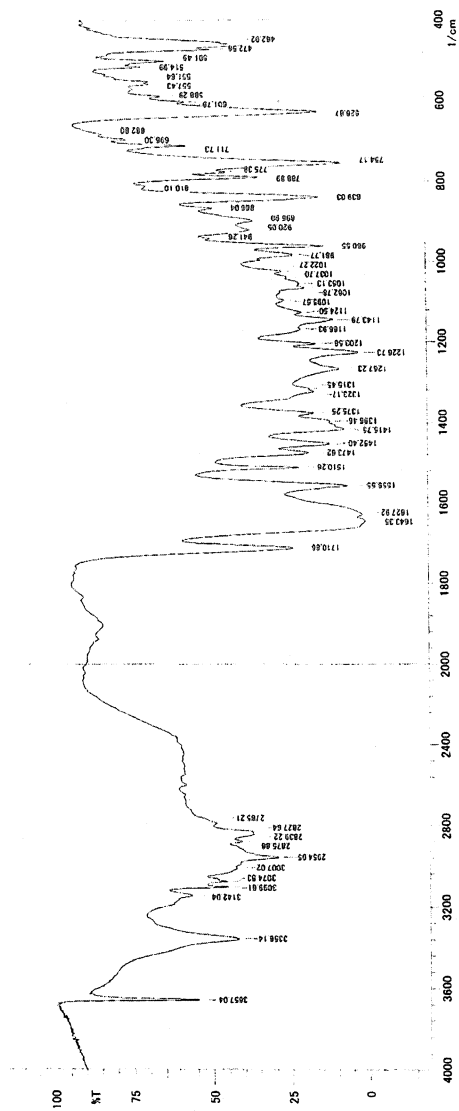
3/6

Fig. 3



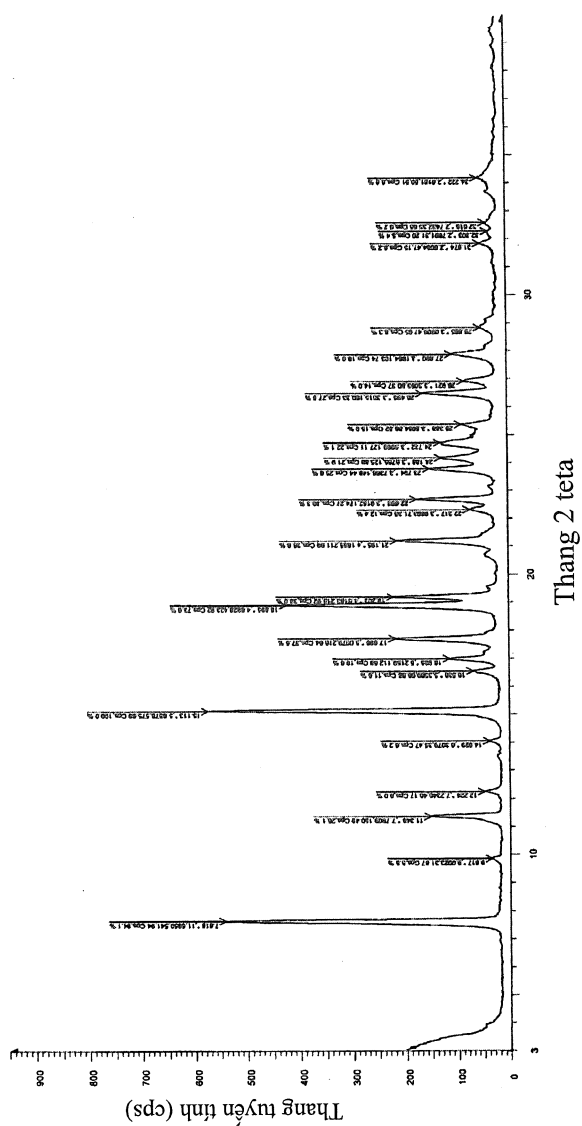
4/6

Fig. 4a



5/6

Fig. 4b



6/6

Fig. 5

