



(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)



1-0047512

(51)^{2020.01} A61K 31/519; A61K 47/26; A61K 47/32; A61K 9/48; A61K 9/10; A61K 9/14; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 47/20; A61K 47/38 (13) B

(21) 1-2020-05729

(22) 18/03/2019

(86) PCT/JP2019/011251 18/03/2019

(87) WO2019/181876 A1 26/09/2019

(30) 2018-051620 19/03/2018 JP

(45) 25/06/2025 447

(43) 25/12/2020 393A

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

1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, Japan

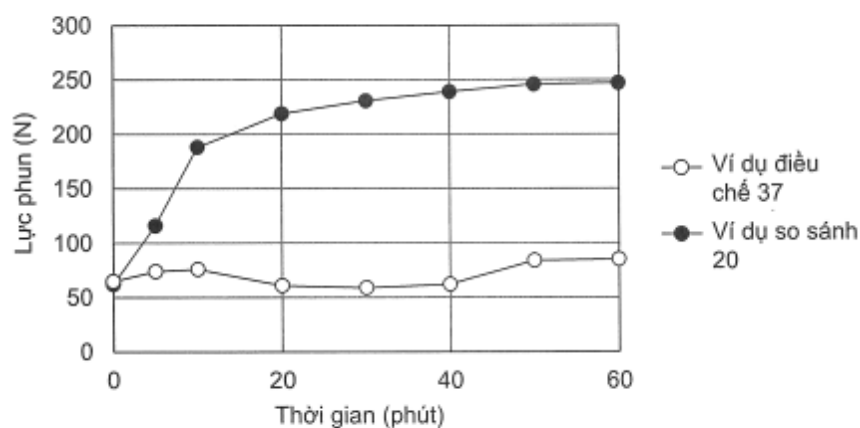
(72) KUSUMOTO Kenji (JP); MIYAMURA Sadahiro (JP).

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

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA (S)-1-(3-(4-AMINO-3-((3,5-DIMETOXYPHENYL)ETYNYL)-1H-PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDIN-1-YL-1-PYROLIDINYL)-2-PROPEN-1-ON VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-05729

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on kết hợp với natri alkyl sulfat có nhóm alkyl có từ 10 đến 18 nguyên tử cacbon, cụ thể là, với natri lauryl sulfat. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp cải thiện khả năng hòa tan và khả năng hấp thụ của (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on. Mục đích của sáng chế là cải thiện khả năng hòa tan và khả năng hấp thụ của (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on hiệu quả làm chất chống khối u từ dược phẩm chứa nó.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on hoặc muối dược dụng của nó và natri lauryl sulfat, cụ thể là, dược phẩm dùng để uống.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sinh khả dụng là chỉ số thể hiện mức độ thuốc được sử dụng để đạt được sự lưu thông trong máu trong toàn bộ cơ thể và có tác động trên cơ thể, và là thông số quan trọng về mặt lâm sàng có liên quan chặt chẽ đến tác dụng và độc tính của thuốc. Nhìn chung, thuốc có sinh khả dụng thấp có thể không mang lại hiệu quả y học như mong đợi, hoặc do sự khác biệt lớn ở một cá thể hoặc giữa các cá thể, có thể khó để dự đoán và/hoặc kiểm soát tác dụng và độc tính của thuốc. Theo đó, trong việc phát triển các sản phẩm dược, đạt được sinh khả dụng thích hợp của thuốc là rất quan trọng. Trong trường hợp thuốc dùng để uống, thuốc này bị ảnh hưởng bởi tỉ lệ hấp thụ từ đường ruột và sự chuyển hóa trong gan và/hoặc đường ruột. Cụ thể là, trong trường hợp thuốc hòa tan trong nước kém, thì điều quan trọng là cải thiện khả năng hòa tan thuốc từ chế phẩm hoặc khả năng hòa tan thuốc trong nước để đạt sinh khả dụng thích hợp.

Như một cách để cải thiện khả năng hòa tan hoặc khả năng hấp thụ thuốc, việc giảm kích cỡ hạt hoặc khả năng hòa tan của dược chất trong thuốc, và phương pháp trộn chất hòa tan như chất hoạt động bề mặt với dược chất là thường được biết đến. Tuy nhiên, chất hoạt động bề mặt thích hợp là khác nhau tùy thuộc vào cấu trúc và đặc tính của thành phần hoạt tính và loại chế phẩm, và không dễ để tìm được chế phẩm tối ưu cho thuốc hòa tan trong nước kém.

Được biết rằng natri lauryl sulfat, một trong các chất hoạt động bề mặt anion, có thể bao gồm trong dược phẩm, làm chất ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất bôi trơn, chất hòa tan, chất nền, chất kết dính, chất làm trắng, tá dược, chất

làm phân rã, chất nhũ hóa, chất tạo bọt, chất phân tán, hoặc tương tự. Ví dụ, được báo cáo rằng natri lauryl sulfat được bổ sung vào các hạt chứa hợp chất cụ thể làm chất hòa tan để điều chế được phẩm (Tài liệu sáng chế 1).

Mặt khác, đối với hợp chất có hoạt tính ức chế FGFR tuyệt vời và có hoạt tính chống khối u, (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on (sau đây được gọi là "Hợp chất A") đã được báo cáo (Tài liệu sáng chế 2 đến 6).

Đối với hợp chất A, không có báo cáo về việc cải thiện khả năng hòa tan của nó, cũng như việc sử dụng kết hợp hợp chất A với natri alkyl sulfat cho mục đích khác.

Tài liệu trích dẫn:

Tài liệu sáng chế:

Tài liệu sáng chế 1: Công bố bằng sáng chế Nhật bản (Kokai) số 2016-104762 A

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn quốc tế số WO2013/108809

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn quốc tế số WO2015/008844

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn quốc tế số WO2015/008839

Tài liệu sáng chế 5: Công bố đơn quốc tế số WO2016/159327

Tài liệu sáng chế 6: Công bố đơn quốc tế số WO2017/150725

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

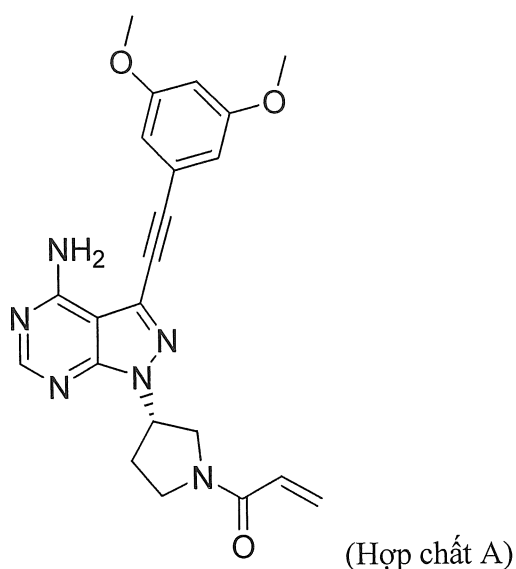
Trong khi hợp chất A có tác dụng ức chế FGFR và hoạt tính chống khối u tuyệt vời, thì vẫn có khả năng cải thiện trong việc đảm bảo sinh khả dụng thích hợp khi được bào chế. Ví dụ, cải thiện khả năng hòa tan trong khoảng pH trung tính và khả năng hấp thụ hợp chất A được yêu cầu. Theo đó, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, có khả năng hòa tan, độ ổn định, và khả năng hấp thụ tốt hơn, và được sản xuất dễ dàng. Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thêm các hợp chất khác nhau vào chế phẩm bao gồm hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, và tiến hành các nghiên cứu khác nhau về việc có hoặc không có tác dụng cải thiện khả năng hòa tan, độ ổn định và khả năng hấp thụ của hợp chất A. Kết quả là, nhận thấy rằng, bằng cách bổ sung natri lauryl sulfat vào hợp chất A hoặc muối được dụng của nó, có thể thu được

được phẩm có khả năng hòa tan, độ ổn định và khả năng hấp thụ tuyệt vời và cũng có khả năng sản xuất tuyệt vời. Các tác giả sáng chế đã tiến hành thêm các nghiên cứu để tìm ra các tá dược hiệu quả hơn được sử dụng trong dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó và natri lauryl sulfat, theo đó hoàn thành sáng chế.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất mục [1] đến [15] sau.

[1] Dược phẩm chứa (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on có cấu trúc như sau, hoặc muối dược dụng của nó, và natri lauryl sulfat:



[2] Dược phẩm theo mục [1] nêu trên, chứa natri lauryl sulfat với lượng từ 0,05 đến 15 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on.

[3] Dược phẩm theo mục [1] hoặc [2] nêu trên, chứa natri lauryl sulfat với lượng từ 0,2 đến 5 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on.

[4] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3] nêu trên, còn chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza.

[5] Dược phẩm theo mục [4] nêu trên, chứa crospovidon.

[6] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] nêu trên, còn chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm D-manitol và lactoza.

[7] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên, ở dạng xi-rô, bột, dạng hạt, viên nén hoặc viên nang.

[8] Phương pháp cải thiện khả năng hòa tan của (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on từ dược phẩm chứa (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on hoặc muối được dụng của nó, trong đó phương pháp này bao gồm việc bổ sung natri lauryl sulfat vào dược phẩm.

[9] Chất cải thiện khả năng hấp thụ của (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on bao gồm natri lauryl sulfat.

[10] Phương pháp cải thiện khả năng sản xuất của dược phẩm chứa (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on hoặc muối được dụng của nó, trong đó phương pháp này bao gồm việc bổ sung natri lauryl sulfat vào dược phẩm.

[11] Phương pháp sản xuất dược phẩm chứa (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on hoặc muối được dụng của nó, trong đó phương pháp này bao gồm bổ sung natri lauryl sulfat vào (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on hoặc muối được dụng của nó.

Đơn sáng chế này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên của Đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Nhật Bản số 2018-051620.

Hiệu quả của sáng chế:

Sáng chế có thể tạo ra dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó và natri lauryl sulfat, mà có khả năng hòa tan, độ ổn định và khả năng hấp thụ tuyệt vời, và cũng có khả năng sản xuất tuyệt vời như đặc tính bôi trơn và độ chảy.

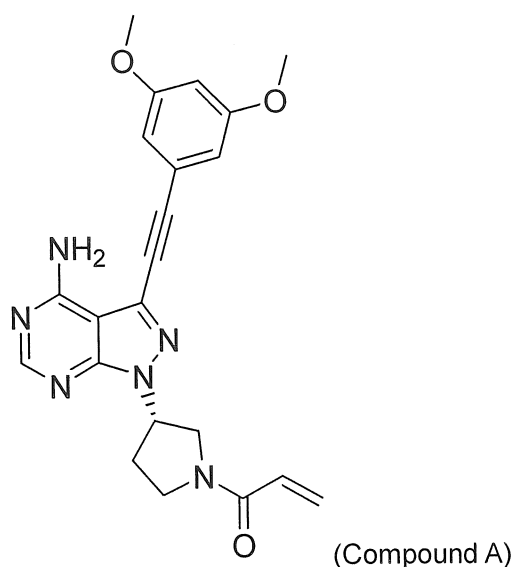
Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện kết quả đánh giá lực đẩy cần thiết khi viên nén theo ví dụ bào chế

37 và ví dụ so sánh 20 được đẩy ra khỏi máy tạo viên nén.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính. Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa thành phần hoạt tính khác, miễn là nó thể hiện được hiệu quả của sáng chế. Cấu trúc của hợp chất A ((S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidiny)-2-propen-1-on) được thể hiện như sau.



Hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó có thể là solvat (ví dụ, hydrat) hoặc không phải là solvat. Theo sáng chế, cả dạng solvat và không phải dạng solvat đều bao gồm trong "Hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó." Muối dược dụng của hợp chất A không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó có thể bao gồm: muối cộng axit vô cơ như axit clohydric và axit sulfuric; muối cộng axit hữu cơ như axetic axit, xitric axit, tartaric axit và maleic axit; muối với kim loại kiềm như kali và natri; muối với kim loại kiềm thổ như canxi và magie; và muối với bazơ hữu cơ như muối amoni, muối etylamin và muối arginin. Hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó có thể được sản xuất, ví dụ, bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 2 hoặc 5. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "Hợp chất A" nhằm bao gồm "muối" dược dụng của hợp chất A và "solvat" được mô tả ở trên.

Xét về khả năng hòa tan, độ ổn định, khả năng hấp thụ, khả năng sản xuất, v.v., lượng hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó được sử dụng theo sáng chế tốt hơn là 1% đến 50% khối lượng, tốt hơn nữa là 2% đến 30% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là 3% đến 18% khối lượng, tính theo tổng lượng dược phẩm.

Để cải thiện sinh khả dụng của hợp chất A sau khi sử dụng, cần thiết phải cải thiện, cụ thể là, khả năng hòa tan từ chế phẩm *in vivo*, và khả năng hấp thụ vào cơ thể của hợp chất A.

Như đã mô tả ở trên, chất hòa tan có thể thường được sử dụng làm được phẩm chứa thành phần hoạt tính hòa tan trong nước kém. Các ví dụ về chất hòa tan có thể bao gồm chất hoạt động bề mặt, hợp chất polyete, và poloxamer. Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt có thể bao gồm alkyl sulfat, este axit béo của sucroza (DK este, v.v.), polysolvat (Tween 20, Tween 60, Tween 80, v.v.), và dầu thầu dầu polyoxyetylen (Cremophor, Cremophor EL, v.v.). Các ví dụ về hợp chất polyete có thể bao gồm polyetylen glycol (PEG400, PEG4000, PEG6000, Macrogol, v.v.). Poloxamer có thể là, ví dụ, Lutrol (Lutrol F68, v.v.).

Khi natri lauryl sulfat được sử dụng làm chất hòa tan, khả năng hòa tan của hợp chất A có thể được tăng cường đáng kể, so với việc sử dụng các chất hòa tan khác. Ngoài ra, việc sử dụng của natri lauryl sulfat không chỉ duy trì độ ổn định hóa học của hợp chất A và độ ổn định vật lý của dạng bào chế của dược phẩm, mà cũng có thể tăng cường khả năng hấp thụ của hợp chất A khi dùng đường uống.

Natri lauryl sulfat còn được gọi là "SLS" hoặc "natri dodecyl sulfat (SLS)". Xét về khả năng hòa tan, độ ổn định, khả năng hấp thụ, khả năng sản xuất, v.v., natri lauryl sulfat được sử dụng theo sáng chế. Đối với natri lauryl sulfat, NIKKOL SLS (được sản xuất bởi Nikko Chemicals Co., Ltd.), Emal OS (Kao Corporation), hoặc Kolliphor SLS (BASF Corporation) có thể thu được và sử dụng một cách thích hợp.

Cùng quan điểm như được đề cập ở trên, natri lauryl sulfat có thể được sử dụng với lượng từ 0,01 đến 25 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A, tốt hơn là 0,05 đến 15 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 0,1 đến 10 phần khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là 0,2 đến 5 phần khối lượng, còn tốt hơn nữa là 0,25 đến 3 phần khối lượng, vẫn còn tốt hơn nữa là 0,75 đến 1,5 phần khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là 1 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A. Hơn nữa, natri lauryl sulfat tốt hơn là được sử dụng với lượng 1% đến 50% khối lượng, tính theo tổng lượng dược phẩm, và tốt hơn nữa là 2% đến 30% khối lượng, thậm chí tốt hơn nữa là 3% đến 18% khối lượng, còn tốt hơn nữa là 4% đến 12% khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là 4% đến 5% khối lượng, 6% đến 7% khối

lượng, hoặc 9% đến 10% khối lượng, tính theo tổng lượng dược phẩm.

Thuật ngữ "khả năng hòa tan" được sử dụng ở đây có nghĩa là khả năng hòa tan của hợp chất A từ chế phẩm chứa hợp chất A (dược phẩm). Khả năng hòa tan có thể được kiểm tra theo phương pháp thử nghiệm khả năng hòa tan (phương pháp cánh khuấy) theo dược điển Nhật Bản 16th Edition. Việc cải thiện khả năng hòa tan có thể đánh giá bằng việc giảm thời gian phân rã, hoặc tỉ lệ hòa tan khi đạt được trạng thái cân bằng. Bằng cách cải thiện khả năng hòa tan của hợp chất A từ dược phẩm, tác dụng y học của hợp chất A làm thành phần hoạt tính có thể được thể hiện một cách thích hợp hơn.

Thuật ngữ "độ ổn định" được sử dụng ở đây bao gồm cả độ ổn định của chế phẩm bao gồm dược phẩm, và độ ổn định hóa học của hợp chất A. Việc cải thiện độ ổn định có thể được đánh giá bằng cách so sánh trạng thái của dược phẩm trước và sau khi bảo quản dược phẩm trong các điều kiện giống nhau, và cũng bằng cách so sánh độ tinh khiết hóa học của hợp chất A bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng hiệu năng cao hoặc tương tự. Xem xét việc bảo quản và phân phối sản phẩm dược, việc cải thiện độ ổn định luôn luôn là mục tiêu rất quan trọng đối với các dược phẩm.

Thuật ngữ "khả năng hấp thụ" được sử dụng ở đây có nghĩa là khả năng hấp thụ của hợp chất A vào cơ thể của đối tượng sử dụng hợp chất A. Khả năng hấp thụ có thể được xác nhận bằng cách sử dụng diện tích dưới đường cong nồng độ trong máu-thời gian (AUC), nồng độ trong máu tối đa (Cmax), v.v. sau khi hợp chất A đã hòa tan được hấp thụ vào cơ thể đối tượng, như đã mô tả ở trên. Việc cải thiện khả năng hấp thụ có thể được đánh giá trên cơ sở sự tăng giá trị AUC hoặc Cmax. Hơn nữa, tốc độ hấp thụ của hợp chất A sau khi sử dụng dược phẩm có thể được đánh giá theo thời gian để đạt được nồng độ máu tối đa (Tmax). Theo kết quả của việc cải thiện khả năng hấp thụ được đánh giá bằng các thông số này, tác dụng mong muốn của hợp chất A có thể được thể hiện thuận lợi hơn, từ đó dẫn đến việc tối ưu hóa lịch biểu dùng thuốc.

Hơn nữa, thuật ngữ "khả năng sản xuất" được sử dụng ở đây có nghĩa là đặc tính có khả năng dễ dàng sản xuất dược phẩm chứa thành phần hoạt tính và natri lauryl sulfat, và nó bao gồm đặc tính có khả năng dễ dàng sản xuất dược phẩm có đặc tính bôi trơn hoặc độ chảy tuyệt vời. Theo sáng chế, được bộc lộ rằng thành

phần đáp ứng tất cả khả năng hòa tan, khả năng hấp thụ, và khả năng sản xuất là natri alkyl sulfat được mô tả ở trên.

Thuật ngữ "đặc tính bôi trơn" được sử dụng ở đây có nghĩa là đặc tính mà bột, ví dụ như các sản phẩm dạng hạt hoặc hạt được dùng để sản xuất viên nén, không dính vào máy tạo viên nén hoặc tương tự. Đặc tính bôi trơn có thể xác nhận bằng cách không quan sát thấy "sự dính", theo cách được phẩm dính vào chày của máy tạo viên nén, hoặc theo cách không quan sát thấy "liên kết" theo cách được phẩm dính vào cối khuôn của nó. Đặc tính bôi trơn cũng có thể xác nhận bằng thực tế là lực đẩy được tạo ra khi tạo ra viên nén không tăng. Bằng cách cải thiện đặc tính bôi trơn khi sản xuất được phẩm, có thể sản xuất viên nén mà không gây ảnh hưởng đến các viên nén đã được sản xuất hoặc máy dùng trong sản xuất như máy tạo viên nén.

Thuật ngữ "độ chảy" được sử dụng ở đây có nghĩa là sự chảy dễ dàng của được phẩm trước khi được tạo hạt. Độ chảy có thể được đánh giá dựa vào góc nghỉ hoặc chỉ số nén. Trong bước tạo hạt tầng sôi, khó để hóa lỏng bột có độ chảy thấp đáng kể, và do đó, có thể không tạo hạt bột đó. Bằng cách cải thiện độ chảy của bột, có thể thúc đẩy quá trình tạo hạt của bột, do đó có thể thu được các sản phẩm dạng hạt đồng nhất.

Các tá được được sử dụng trong được phẩm theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể bởi các tá được được mô tả ở trên, miễn là chúng thường được sử dụng cho chế phẩm trong lĩnh vực được phẩm. Ví dụ, chất chảy, tá được, chất kết dính, chất bôi trơn, chất tạo màu, chất phân rã và tương tự có thể được sử dụng.

Các ví dụ về chất chảy có thể bao gồm silicon dioxit, natri silicat, bột talc, và magie stearat.

Các ví dụ về tá được có thể bao gồm lactoza (bao gồm lactoza hydrat), tinh bột ngô, xenluloza vi tinh thể, và D-manitol.

Các ví dụ về chất kết dính có thể bao gồm hydroxypropyl xenluloza, hypromenloza và rượu polyvinyl.

Các ví dụ về chất bôi trơn có thể bao gồm dầu cứng, este axit béo của sucroza, natri lauryl sulfat, magie stearat và axit stearic.

Các ví dụ về chất tạo màu có thể bao gồm chất tạo màu vàng số 5 có thể ăn được, chất tạo màu xanh dương số 2 có thể ăn được, chất tạo màu đỏ tía có thể

ăn được, sắt sesquioxit, sắt vàng sesquioxit, và titan oxit.

Các ví dụ về chất phủ có thể bao gồm hydroxypropylmetyl xenluloza (hypromenloza, TC-5, METOLOSE, v.v.) và polyetylen glycol (PEG400, PEG1500, PEG4000, PEG6000, Macrogol 400, Macrogol 1500, Macrogol 4000, Macrogol 6000, v.v.).

Các ví dụ về chất phân rã có thể bao gồm hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp, tinh bột ngô, tinh bột tiền gelatin hóa một phần, xenluloza vi tinh thể, natri carmeloza, canxi carmeloza, D-manitol, và crospovidon. Trong số đó, xenluloza vi tinh thể, D-manitol, hoặc crospovidon là được ưu tiên.

Theo sáng chế, dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó và natri lauryl sulfat có thể còn bao gồm chất phân rã.

Crospovidon (PVP liên kết chéo) được dùng làm chất phân rã là tá dược của dược phẩm có sẵn trên thị trường. Theo sáng chế, lượng crospovidon là 1% đến 20% khối lượng, và tốt hơn là 2% đến 15% khối lượng, tính theo toàn bộ lượng dược phẩm.

Ngoài ra, crospovidon được sử dụng với lượng 0,1 đến 20 phần khối lượng, tốt hơn là 0,2 đến 5 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 0,2 đến 3 phần khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là 0,9 đến 1,1 phần khối lượng, 1,4 đến 1,6 phần khối lượng, hoặc 1,9 đến 2,1 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Hơn nữa, crospovidon được sử dụng với lượng 0,1 đến 20 phần khối lượng, tốt hơn là 0,2 đến 5 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 0,2 đến 3 phần khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là 0,9 đến 1,1 phần khối lượng, 1,4 đến 1,6 phần khối lượng, hoặc 1,9 đến 2,1 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của natri alkyl sulfat.

Theo sáng chế, dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó và natri lauryl sulfat có thể còn chứa natri carmeloza làm chất phân rã.

Natri carmeloza là tá dược của sản phẩm dược. Theo sáng chế, lượng natri carmeloza là từ 1% đến 10% khối lượng tính theo toàn bộ lượng dược phẩm.

Ngoài ra, natri carmeloza được sử dụng với lượng 0,1 đến 5 phần khối lượng, tốt hơn là 0,2 đến 2 phần khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là 0,2 đến 0,4 phần khối lượng, hoặc 0,9 đến 1,2 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Hơn nữa, natri carmeloza được sử dụng với lượng 0,1 đến 5 phần khối

lượng, tốt hơn nữa là 0,2 đến 2 phần khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là 0,2 đến 0,4 phần khối lượng, hoặc 0,9 đến 1,2 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của natri lauryl sulfat.

Theo sáng chế, dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó và natri lauryl sulfat có thể còn chứa canxi carmeloza làm chất phân rã. Theo sáng chế, lượng canxi carmeloza là từ 1% đến 10% khối lượng tính theo toàn bộ lượng dược phẩm.

Ngoài ra, canxi carmeloza được sử dụng với lượng 0,1 đến 5 phần khối lượng, tốt hơn là 0,2 đến 2 phần khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là 0,2 đến 0,4 phần khối lượng, hoặc 0,9 đến 1,2 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Hơn nữa, canxi carmeloza được sử dụng với lượng 0,1 đến 5 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 0,2 đến 2 phần khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là 0,2 đến 0,4 phần khối lượng, hoặc 0,9 đến 1,2 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của natri lauryl sulfat.

Theo sáng chế, dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó và natri lauryl sulfat có thể còn chứa D-manitol làm chất phân rã.

D-manitol được dùng làm chất phân rã đã được biết đến là chất phân rã được sử dụng trong chất phân rã nhanh theo đường uống. Lượng D-manitol mà có thể được sử dụng theo sáng chế là 10% đến 80% khối lượng, tốt hơn là 15% đến 70% khối lượng, và tốt hơn nữa là 20% đến 60% khối lượng, tính theo toàn bộ dược phẩm.

Hơn nữa, lượng D-manitol mà có thể được sử dụng theo sáng chế là 1 đến 20 phần khối lượng, tốt hơn là 2 đến 15 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 2 đến 12 phần khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là 2 đến 4 phần khối lượng, 6 đến 8 phần khối lượng, hoặc 9 đến 11 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Theo sáng chế, dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó và natri lauryl sulfat có thể còn chứa lactoza làm tá dược.

Lượng lactoza mà có thể được sử dụng theo sáng chế là 1% đến 80% khối lượng, tốt hơn là 2% đến 70% khối lượng, và tốt hơn nữa là 3% đến 60% khối lượng, tính theo toàn bộ dược phẩm.

Hơn nữa, lượng lactoza mà có thể được sử dụng theo sáng chế là 1 đến 30 phần khối lượng, tốt hơn là 1 đến 10 phần khối lượng, tốt hơn nữa là 1 đến 5 phần khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là 1 đến 2 phần khối lượng, hoặc 4 đến 5 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa natri lauryl sulfat.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và chứa 0,05 đến 15 phần khối lượng natri lauryl sulfat tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế thậm chí tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và chứa 0,1 đến 10 phần khối lượng natri lauryl sulfat tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và chứa 0,2 đến 5 phần khối lượng natri lauryl sulfat tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và chứa 0,25 đến 3 phần khối lượng natri lauryl sulfat tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế vẫn còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa 0,75 đến 1,5 phần khối lượng natri lauryl sulfat tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế vẫn còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa 1 phần khối lượng natri lauryl sulfat tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế đặc biệt tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa 1 phần khối lượng natri lauryl sulfat tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A, và còn chứa một tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa

natri lauryl sulfat, và còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, và còn chứa 0,1 đến 20 phần khối lượng của một tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế thậm chí tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, và còn chứa 0,2 đến 5 phần khối lượng crospovidon tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, và còn chứa 0,2 đến 3 phần khối lượng crospovidon tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế đặc biệt tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, và còn chứa 0,9 đến 1,1 phần khối lượng, 1,4 đến 1,6 phần khối lượng, hoặc 1,9 đến 2,1 phần khối lượng crospovidon, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, và còn chứa crospovidon.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa 0,1 đến 10 phần khối lượng natri lauryl sulfat tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A, và còn chứa 0,1 đến 20 phần khối lượng crospovidon tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế thậm chí tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa 0,25 đến 3 phần khối lượng natri lauryl sulfat tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A,

và còn chứa 0,2 đến 5 phần khối lượng crospovidon tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa 0,75 đến 1,5 phần khối lượng natri lauryl sulfat tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A, và còn chứa 0,2 đến 3 phần khối lượng crospovidon tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế đặc biệt tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa 1 phần khối lượng natri lauryl sulfat tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A, và còn chứa 0,9 đến 1,1 phần khối lượng, 1,4 đến 1,6 phần khối lượng, hoặc 1,9 đến 2,1 phần khối lượng crospovidon, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, và còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza, và còn chứa D-manitol.

Dược phẩm theo sáng chế thậm chí tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza, và còn chứa 1 đến 20 phần khối lượng D-manitol tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza, và còn chứa 2 đến 12 phần khối lượng D-manitol tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế đặc biệt tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl

sulfat, còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza, và còn chứa 2 đến 4 phần khối lượng, 6 đến 8 phần khối lượng, hoặc 9 đến 11 phần khối lượng D-manitol, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza, và còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm D-manitol và lactoza.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza, còn chứa D-manitol, và còn chứa 1 đến 30 phần khối lượng lactoza tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza, còn chứa D-manitol, và còn chứa 1 đến 10 phần khối lượng lactoza tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế đặc biệt tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza, còn chứa 2 đến 12 phần khối lượng D-manitol tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A, và còn chứa 1 đến 5 phần khối lượng lactoza tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, và còn chứa D-manitol.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, và còn chứa 1 đến 20 phần khối lượng D-manitol tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, và còn chứa 2 đến 15 phần khối lượng D-manitol tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế đặc biệt tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, còn chứa 2 đến 12 phần khối lượng D-manitol tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A, và còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, và còn chứa lactoza.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, và còn chứa 1 đến 30 phần khối lượng lactoza tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, và còn chứa 1 đến 10 phần khối lượng lactoza tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế đặc biệt tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, cũng chứa natri lauryl sulfat, còn chứa 1 đến 5 phần khối lượng lactoza tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A, và còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa natri lauryl sulfat, crospovidon, lactoza, và D-manitol.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa 0,01 đến 25 phần khối lượng natri lauryl sulfat, 0,1 đến 20 phần khối lượng crospovidon, 0,1 đến 20 phần khối lượng D-manitol, và 0,1 đến 30 phần khối lượng lactoza, tính theo 1

phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế thậm chí tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa 0,1 đến 10 phần khối lượng natri lauryl sulfat, 0,1 đến 20 phần khối lượng crospovidon, 0,1 đến 20 phần khối lượng D-manitol, và 0,1 đến 30 phần khối lượng lactoza, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa 0,2 đến 5 phần khối lượng natri lauryl sulfat, 0,1 đến 20 phần khối lượng crospovidon, 0,1 đến 20 phần khối lượng D-manitol, và 0,1 đến 30 phần khối lượng lactoza, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế vẫn còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa 0,25 đến 3 phần khối lượng natri lauryl sulfat, 0,1 đến 20 phần khối lượng crospovidon, 0,1 đến 20 phần khối lượng D-manitol, và 0,1 đến 30 phần khối lượng lactoza, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế is vẫn còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa 0,75 đến 1,5 phần khối lượng natri lauryl sulfat, 0,1 đến 20 phần khối lượng crospovidon, 0,1 đến 20 phần khối lượng D-manitol, và 0,1 đến 30 phần khối lượng lactoza, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế vẫn còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa 0,75 đến 1,5 phần khối lượng natri lauryl sulfat, 0,2 đến 5 phần khối lượng crospovidon, 0,1 đến 20 phần khối lượng D-manitol, và 0,1 đến 30 phần khối lượng lactoza, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế vẫn còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa 0,75 đến 1,5 phần khối lượng natri lauryl sulfat, 0,2 đến 3 phần khối lượng crospovidon, 0,1 đến 20 phần khối lượng D-manitol, và 0,1 đến 30 phần khối lượng lactoza, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế vẫn còn tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa 0,75 đến 1,5 phần khối lượng natri lauryl sulfat, 0,2 đến 3 phần khối lượng crospovidon, 2 đến 15 phần khối lượng D-manitol, và 1 đến 10 phần khối lượng lactoza, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế thực sự tốt hơn nữa là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa 0,75 đến 1,5 phần khối lượng natri lauryl sulfat, 0,2 đến 3 phần khối lượng crospovidon, 2 đến 12 phần khối lượng D-manitol, và 1 đến 5 phần khối lượng lactoza, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Dược phẩm theo sáng chế đặc biệt tốt hơn là dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính, và cũng chứa 1 phần khối lượng natri lauryl sulfat, 0,9 đến 1,1 phần khối lượng, 1,4 đến 1,6 phần khối lượng, hoặc 1,9 đến 2,1 phần khối lượng crospovidon, 2 đến 4 phần khối lượng, 6 đến 8 phần khối lượng, hoặc 9 đến 11 phần khối lượng D-manitol, và 1 đến 2 phần khối lượng, hoặc 4 đến 5 phần khối lượng lactoza, tính theo 1 phần khối lượng của hợp chất A.

Với dược phẩm theo sáng chế, đường sử dụng thông thường, như đường uống, dùng qua da, dùng trong phúc mạc hoặc dùng theo đường tĩnh mạch, có thể sử dụng. Trong số đó, đường uống là được ưu tiên. Do đó, theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế là dược phẩm dùng để uống chứa hợp chất A và natri lauryl sulfat.

Các ví dụ về dược phẩm dùng để uống có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xi-rô, dạng bột, dạng hạt, viên nén, và viên nang.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất theo phương pháp thông thường để sản xuất dược phẩm. Ví dụ, nguyên liệu dạng hạt có thể được sản xuất bằng phương pháp tạo hạt, phương pháp tạo hạt tầng sôi, phương pháp khuấy trộn tạo hạt, phương pháp đảo trộn tạo hạt tầng sôi, phương pháp ép đùn tạo hạt, phương pháp phun tạo hạt, phương pháp nghiền, và tương tự.

Khi dược phẩm theo sáng chế được bào chế thành viên nén, bề mặt của viên nén có thể được phủ, nhằm để tạo ra dược phẩm dùng để uống, mà ổn định và dễ uống. Lớp phủ bao gồm phủ bằng màng và phủ đường. Các ví dụ về chất

phủ có thể bao gồm hypromenloza, etyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, rượu polyvinyl, và đường trắng.

Ngoài ra, để tạo được phẩm dùng để uống mà dễ uống, nhiều loại hương vị khác nhau, như hương cam và hương chanh, có thể được sử dụng làm chất tạo hương vị, và cũng như thế, l-menthol, long não, bạc hà, và tương tự có thể được sử dụng làm chất điều biến cho được phẩm theo sáng chế.

Do hợp chất A có hoạt tính ức chế EGFR tuyệt vời, được phẩm theo sáng chế là hữu ích làm chế phẩm chống khối u. Bệnh ung thư là mục tiêu không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ về bệnh ung thư có thể bao gồm ung thư đầu và cổ, ung thư đường tiêu hóa [ví dụ, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, khối u mô đệm đường tiêu hóa, khối u mô đệm đường tiêu hóa, ung thư tá tràng, ung thư gan, ung thư đường mật (ví dụ, ung thư túi mật và/hoặc ống mật, v.v.), ung thư tuyến tụy, ung thư ruột non, ung thư ruột già (ví dụ, ung thư đại trực tràng, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, v.v.), v.v.], ung thư phổi, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung (ví dụ, ung thư cổ tử cung, ung thư nội mạc tử cung, v.v.), ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô, sarcoma xương và mô mềm, ung thư máu (ví dụ, u lympho tế bào B, bệnh bạch cầu lymphocytic mãn tính, u lympho tế bào T ngoại vi, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, v.v.), bệnh đa u tủy, ung thư da và ung thư trung biểu mô.

Theo đó, phần mô tả, mà không được yêu cầu bảo hộ đề xuất được phẩm để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa khối u được chọn từ ung thư đầu và cổ, ung thư đường tiêu hóa [ví dụ, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, khối u mô đệm đường tiêu hóa, khối u mô đệm đường tiêu hóa, ung thư tá tràng, ung thư gan, ung thư đường mật (ví dụ, ung thư túi mật và/hoặc ống mật, v.v.), ung thư tuyến tụy, ung thư ruột non, ung thư ruột già (ví dụ, ung thư đại trực tràng, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, v.v.), v.v.], ung thư phổi, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung (ví dụ, ung thư cổ tử cung, ung thư nội mạc tử cung, v.v.), ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô, sarcoma xương và mô mềm, ung thư máu (ví dụ, u lympho tế bào B, bệnh bạch cầu lymphocytic mãn tính, u lympho tế bào T ngoại vi, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh bạch cầu lympho cấp tính, v.v.), bệnh đa u tủy, ung thư da và ung

thư trung biểu mô.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả đề cập đến phương pháp cải thiện khả năng hòa tan của hợp chất A từ dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó, mà đặc trưng ở chỗ nó bao gồm việc bổ sung natri lauryl sulfat vào dược phẩm.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả đề cập đến phương pháp cải thiện khả năng hấp thụ của hợp chất A, mà đặc trưng ở chỗ nó bao gồm việc bổ sung natri lauryl sulfat vào dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả đề cập đến phương pháp cải thiện khả năng sản xuất, mà đặc trưng ở chỗ nó bao gồm việc bổ sung natri lauryl sulfat vào dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả đề cập đến việc sử dụng natri lauryl sulfat để cải thiện khả năng hòa tan của hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả đề cập đến việc sử dụng natri lauryl sulfat để cải thiện khả năng hấp thụ của hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả đề cập đến việc sử dụng natri lauryl sulfat để cải thiện khả năng sản xuất dược phẩm chứa hợp chất A hoặc muối dược dụng của nó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả cụ thể hơn bằng các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Sáng chế được mô tả đầy đủ trong các ví dụ, nhưng cần phải hiểu rằng các sự thay thế hoặc biến đổi khác nhau có thể thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Nhiều loại chất phản ứng được sử dụng trong các ví dụ là các sản phẩm có sẵn trên thị trường, trừ khi có chỉ dẫn khác.

[Ví dụ thử nghiệm 1] Thử nghiệm khả năng hòa tan

Như được mô tả trong ví dụ bào chế 1 và 2 và ví dụ so sánh 1 đến 15, dung dịch thử nghiệm, trong đó (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidiny)-2-propen-1-on (Hợp chất A) được kết hợp với nhiều loại chất hoạt động bề mặt khác nhau, được điều chế như dưới đây, và dung dịch thử nghiệm thu được được sử dụng trong các thử nghiệm khả năng hòa tan, như được mô tả dưới đây.

< Ví dụ bào chế 1 >

0,05g natri lauryl sulfat (được sản xuất bởi SERVA, Research grade) được hòa tan trong chất đệm phosphat 50 mM (50 mL) có độ pH 6,8, và sau đó, 25 mg hợp chất A được tạo huyền phù trong dung dịch, sau đó bằng cách gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ bào chế 2 >

0,5g natri lauryl sulfat được hòa tan trong chất đệm phosphat 50 mM (50 mL) có độ pH là 6,8, và sau đó 25 mg của hợp chất A được tạo huyền phù trong dung dịch sau đó gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 1 >

25 mg của hợp chất A được tạo huyền phù trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo Dược điển Nhật Bản, và huyền phù thu được được gia nhiệt ở 37°C trong 60 phút để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 2 >

0,05g monoeste axit béo của sucroza (DK Ester SS, được sản xuất bởi DKS Co. Ltd.) được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo dược điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 3 >

0,5g monoeste axit béo của sucroza (DK Ester SS) được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo dược điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 4 >

0,05g PEG6000 (Macrogol 6000, được sản xuất bởi NOF CORPORATION) được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo dược điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 5 >

0,5g PEG6000 được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo dược điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 6 >

0,05g poloxamer (Lutrol F68, được sản xuất bởi BASF Corporation) được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo dược điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 7 >

0,5g poloxamer (Lutrol F68) được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo dược điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 8 >

0,05g polyoxyetylen sorbitan monolaurat (Tween 20, được sản xuất bởi Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo dược điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 9 >

0,5g polyoxyetylen sorbitan monolaurat (Tween 20) được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo dược điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 10 >

0,05g polyoxyetylen sorbitan monostearat (Tween 60, được sản xuất bởi Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo dược điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt

huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 11 >

0,5g polyoxyetylen sorbitan monostearat (Tween 60) được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo được điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 12 >

0,05g polyoxyetylen sorbitan monooleat (Tween 80, được sản xuất bởi Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo được điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 13 >

0,5g polyoxyetylen sorbitan monooleat (Tween 80) được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo được điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 14 >

0,05g dầu thầu dầu polyoxyetylen (Cremophor EL, được sản xuất bởi Sigma-Aldrich) được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo được điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

< Ví dụ so sánh 15 >

0,5g dầu thầu dầu polyoxyetylen (Cremophor EL) được hòa tan trong dung dịch 2 (50 mL) có độ pH là 6,8 để thử nghiệm khả năng hòa tan theo được điển Nhật Bản, và 25 mg của hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch, tiếp theo gia nhiệt huyền phù ở 37°C trong 60 phút, để thu được mẫu thử nghiệm.

Ví dụ bào chế 1 và 2 và ví dụ so sánh 1 đến 15 được mô tả ở trên được đo khả năng hòa tan bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Thiết bị: LC-2010C (Shimadzu Corporation)

Chiều dài bước sóng đo: 300 nm

Việc xử lý thiết bị, bao gồm xử lý dữ liệu, được thực hiện theo phương pháp này và quy trình được hướng dẫn cho mỗi thiết bị. Chế phẩm theo ví dụ bào chế 1 và 2 và ví dụ so sánh 1 đến 15 và kết quả của thử nghiệm này được thể hiện trong bảng 1 và 2.

[Bảng 1]

(Đơn vị: phần khối lượng)	Ví dụ điều chế		Ví dụ so sánh						
	1	2	1	2	3	4	5	6	7
Hợp chất A	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Natri lauryl sulfat	50	500	-	-	-	-	-	-	-
Monoeste axit béo của sucroza	-	-	-	50	500	-	-	-	-
Polyetylen glycol	-	-	-	-	-	50	500	-	-
Poloxamer	-	-	-	-	-	-	-	50	500
Polyoxyetylen sorbitan monolaurat	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Polyoxyetylen sorbitan monostearat	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Polyoxyetylen sorbitan monooleat	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dầu thầu dầu polyoxyetylen	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sự hòa tan trong dung dịch 2 (µg/mL), Dược điển Nhật Bản, Thử nghiệm khả năng hòa tan	64	1439	3	33,9	250,3	3,5	4,8	3,7	6,6

[Bảng 2]

(Đơn vị: phần khối lượng)	Ví dụ so sánh							
	8	9	10	11	12	13	14	15
Hợp chất A	25	25	25	25	25	25	25	25
Natri lauryl sulfat	-	-	-	-	-	-	-	-
Monoeste axit béo của sucroza	-	-	-	-	-	-	-	-
Polyetylen glycol	-	-	-	-	-	-	-	-
Poloxamer	-	-	-	-	-	-	-	-
Polyoxyetylen sorbitan monolaurat	50	500	-	-	-	-	-	-

Polyoxyetylen sorbitan monostearat	-	-	50	500	-	-	-	-
Polyoxyetylen sorbitan monooleat	-	-	-	-	50	500	-	-
Dầu thầu dầu polyoxyetylen	-	-	-	-	-	-	50	500
Sự hòa tan trong dung dịch 2 ($\mu\text{g/mL}$), Được điển Nhật Bản, Thử nghiệm khả năng hòa tan	8,7	57,4	10,7	61,6	10,3	62,9	9,8	62,7

Như thể hiện trong bảng 1 và 2, khi so sánh với ví dụ so sánh 1, trong đó không sử dụng chất hoạt động bề mặt, mặc dù khả năng hòa tan của hợp chất A khó thay đổi bằng cách bổ sung một số chất hoạt động bề mặt, nhưng hiệu quả cải thiện khả năng hòa tan cũng được tìm thấy bằng cách bổ sung một số chất hoạt động bề mặt bao gồm natri lauryl sulfat. Trong số đó, natri lauryl sulfat và monoeste axit béo của sucroza tạo ra hiệu quả cải thiện khả năng hòa tan cao. Cụ thể là, natri lauryl sulfat có khả năng hòa tan cao trong dung dịch 0,1% (Ví dụ bào chế 1), và nhận thấy rằng khả năng hòa tan của hợp chất A trong dung dịch 1,0% (Ví dụ bào chế 2) là cao hơn khoảng xấp xỉ 500 lần so với khả năng hòa tan trong trường hợp không bổ sung chất hoạt động bề mặt (Ví dụ so sánh 1).

[Ví dụ thử nghiệm 2] Thử nghiệm khả năng hấp thụ

Bằng cách sử dụng natri lauryl sulfat và monoeste axit béo của sucroza, mà tạo ra hiệu quả cải thiện khả năng hòa tan thích hợp của hợp chất A trong ví dụ thử nghiệm 1, thử nghiệm khả năng hấp thụ được tiến hành như sau.

< Ví dụ bào chế 3 >

2,4g natri lauryl sulfat (Wako Corporation, để dùng trong hóa sinh) được hòa tan trong nước (40 mL), và 0,8g hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch để thu được huyền phù chứa hợp chất A.

< Ví dụ so sánh 16 >

0,8g hợp chất A được tạo huyền phù trong dung dịch nước hypromenloza 0,5% (40 mL), thường được sử dụng trong các thử nghiệm khả năng hấp thụ cho các sản phẩm dược, để thu được huyền phù chứa hợp chất A.

< Ví dụ so sánh 17 >

2,4g monoeste axit béo của sucroza (DK Ester SS) được hòa tan trong nước (40 mL), và 0,8g hợp chất A sau đó được tạo huyền phù trong dung dịch để thu

được huyền phù chứa hợp chất A.

Viên nén theo ví dụ bào chế 3 và ví dụ so sánh 16 và 17 được tham gia vào thử nghiệm khả năng hấp thụ dưới đây.

<Điều kiện thử nghiệm khả năng hấp thụ>

Động vật: chó Beagle (KITAYAMA LABES CO., LTD., 3 chó đực)

Điều kiện ăn uống: bỏ đói 20 giờ từ ngày hôm trước

Liều: 100 mg/cơ thể

Mẫu dùng: 0,82g mỗi viên nén theo ví dụ bào chế 3 và ví dụ so sánh 16 và 17

Cách dùng: uống với 50 mL nước, sử dụng ống thông.

Trước khi xử lý: Ba mươi phút trước khi sử dụng mẫu, dung dịch atropin sulfat để tiêm tĩnh mạch (10 µg/0,1 mL/kg) và dung dịch pentagastrin để tiêm bắp (10 µg/0,1 mL/kg) lần lượt được tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp cho chó, và sau đó, dung dịch pentagastrin để tiêm bắp (10 µg/0,1 mL/kg) được tiêm bắp cho chó, hai lần, cách nhau 45 phút.

Ba mươi phút, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 4 giờ, và 8 giờ sau khi uống mẫu theo ví dụ bào chế và ví dụ so sánh, thu thập mẫu máu từ mỗi động vật, và đo nồng độ máu của hợp chất A (theo sắc ký lỏng/khối phổ), và tính toán giá trị AUC và Cmax. Kết quả được thể hiện trong bảng 3.

[Bảng 3]

(Đơn vị: phần khối lượng)	Ví dụ điều chế	Ví dụ so sánh	
	3	16	17
Hợp chất A	1	1	1
Natri lauryl sulfat	3	-	-
Monoeste axit béo của sucroza	-	-	3
AUC ng•hr/mL	6412±2470	2126±1264	3197±1441
Cmax ng/mL	1877±716	764±411	740±451

Như được thể hiện trong bảng 3, hợp chất theo ví dụ so sánh 17 chứa monoeste axit béo của sucroza cùng với hợp chất A thể hiện khả năng hấp thụ tương đương với ví dụ so sánh 16 mà là huyền phù chỉ chứa hợp chất A. Mặt khác, viên nén theo ví dụ bào chế 3 chứa natri lauryl sulfat cùng với hợp chất A thể hiện khả năng hấp thụ của hợp chất A mà cao hơn nhiều so với ví dụ so sánh 17 chứa

lượng monoeste axit béo của sucroza tương đương. Theo đó, rõ ràng là natri lauryl sulfat là hữu ích trong việc cải thiện khả năng hấp thụ của hợp chất A.

[Ví dụ thử nghiệm 3] Thử nghiệm khả năng hấp thụ

Các hạt chứa hợp chất A và natri lauryl sulfat được điều chế như sau, và thử nghiệm khả năng hấp thụ được thực hiện theo cách tương tự như ví dụ thử nghiệm 2.

< Ví dụ bào chế 4 >

2g hợp chất A, 0,5g natri lauryl sulfat, 9,5g lactoza, và 4g tinh bột ngô được trộn với nhau trong chai thủy tinh trong 1 phút. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 500 μm , và sau đó được trộn lại trong chai thủy tinh trong 1 phút. Trong khi trộn đều hỗn hợp này bằng cách sử dụng chày và cối, 3400 μL xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp 10% (HPC-SL) được bổ sung vào đó. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm , và sản phẩm tạo thành được làm khô bằng cách sử dụng máy đo độ ẩm (AND, MX-50) ở 70°C. Sau đó, tổng lượng sản phẩm tạo thành còn được sàng bằng rây có độ mở 1000 μm , để thu được các hạt chứa hợp chất A.

< Ví dụ bào chế 5 >

2g hợp chất A, 2g natri lauryl sulfat, 8,4g lactoza, và 3,6g tinh bột ngô được trộn với nhau trong chai thủy tinh trong 1 phút. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 500 μm , và sau đó được trộn đều trong chai thủy tinh trong 1 phút. Trong khi trộn đều hỗn hợp này bằng cách sử dụng chày và cối, 3200 μL xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp 10% (HPC-SL) được bổ sung vào đó. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm , và sản phẩm tạo thành được làm khô bằng cách sử dụng máy đo độ ẩm (AND, MX-50) ở 70°C. Sau đó, tổng lượng sản phẩm tạo thành còn được sàng bằng rây có độ mở 1000 μm , để thu được các hạt chứa hợp chất A.

< Ví dụ bào chế 6 >

1,4g hợp chất A, 4,2g natri lauryl sulfat, 3,9g lactoza, và 1,9g tinh bột ngô được trộn với nhau trong chai thủy tinh trong 1 phút. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 500 μm , và sau đó được trộn đều trong chai thủy tinh trong 1 phút. Trong khi 6,4g hỗn hợp thu được được trộn đều bằng cách sử dụng chày và cối, 1330 μL xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp 10% (HPC-SL)

được bổ sung vào đó. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm , và sản phẩm tạo thành được làm khô bằng cách sử dụng máy đo độ ẩm (AND, MX-50) ở 70°C. Sau đó, tổng lượng sản phẩm tạo thành còn được sàng bằng rây có độ mở 1000 μm , để thu được các hạt chứa hợp chất A.

Ví dụ bào chế 4 đến 6, và ví dụ so sánh 16 được sử dụng trong ví dụ thử nghiệm 2 được đưa vào thử nghiệm khả năng hấp thụ dưới đây.

< Điều kiện thử nghiệm khả năng hấp thụ >

Động vật: Chó Beagle (KITAYAMA LABES CO., LTD., 3 chó đực)

Điều kiện ăn uống: Bỏ đói 20 giờ từ hôm trước

Liều: 100 mg/cơ thể

Mẫu dùng: 0,82g mỗi hợp chất theo ví dụ bào chế 4 đến 6 và ví dụ so sánh 16

Phương pháp sử dụng: Theo đường uống với 50 mL nước

Trước khi xử lý: Ba mươi phút trước khi sử dụng mẫu dùng, dung dịch atropin sulfat để tiêm tĩnh mạch (10 $\mu\text{g}/0,1 \text{ mL/kg}$) và dung dịch pentagastrin để tiêm bắp (10 $\mu\text{g}/0,1 \text{ mL/kg}$) lần lượt được tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp cho chó, và sau đó, dung dịch pentagastrin để tiêm bắp (10 $\mu\text{g}/0,1 \text{ mL/kg}$) được tiêm bắp cho chó, hai lần, cách nhau 45 phút.

Theo cách tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 2, 30 phút, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 4 giờ, và 8 giờ sau khi uống mẫu theo ví dụ bào chế và ví dụ so sánh, thu thập mẫu máu từ mỗi động vật, và đo nồng độ máu của hợp chất A (theo sắc ký lỏng/khối phổ), và sau đó tính toán giá trị AUC và Cmax. Kết quả được thể hiện trong bảng 4.

[Bảng 4]

(Đơn vị: phần khối lượng)	Ví dụ điều chế			Ví dụ so sánh
	4	5	6	16
Hợp chất A	1	1	1	1
Natri lauryl sulfat	0,25	1	3	-
Lactoza	4,75	4,2	2,7	
Tinh bột ngô	2,0	1,8	1,3	-
Xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp	0,17	0,16	0,09	-
AUC ng·hr/mL	4444±2666	6373±467	5885±2034	2126±1264
Cmax ng/mL	936±471	1360±142	1700±731	764±411

Như được thể hiện trong bảng 4, nhận thấy rằng tất cả các loại hạt chứa natri lauryl sulfat được bổ sung với lượng 0,25 lần, đương lượng, và 3 lần lượng hợp chất A (Ví dụ bào chế 4, 5, và 6 theo lần lượt), thể hiện khả năng hấp thụ cao hơn Ví dụ so sánh 16, trong đó chỉ hợp chất A được tạo huyền phù. Mặc dù ví dụ bào chế 6 thể hiện giá trị Cmax cao nhất, giá trị AUC của nó ở mức tương đương như giá trị AUC theo ví dụ bào chế 5. Do đó, được xem là có thể có được khả năng hấp thụ cao hơn bằng việc bổ sung natri lauryl sulfat với lượng bằng hoặc lớn hơn lượng natri lauryl sulfat của hợp chất A.

[Ví dụ thử nghiệm 4] Đánh giá khả năng định hình viên nén và phân rã viên nén

Các nghiên cứu nhằm mục đích cải thiện độ phân rã của viên nén chứa hợp chất A được tiến hành để lựa chọn chất làm phân rã. Năm loại tá dược được chọn: hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp (LH-21, được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), crospovidon (Kollidon CL-SF, BASF Corporation), natri carmelloza (KICCOLATE, Asahi Kasei Corporation), canxi carmelloza (E.C.G-505, GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.), và tinh bột natri carboxymetyl (Glycolith, được sản xuất bởi ROQUETTE) mỗi loại được bổ sung với lượng 3% hoặc 10% vào tổng khối lượng của viên nén chứa hợp chất A, và sau đó, sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), các viên nén có chế phẩm được thể hiện trong bảng 5 dưới đây được điều chế. Tại thời điểm này, áp suất nén cần thiết để đạt độ cứng mục tiêu (65 N), và sự phân rã của viên nén được đánh giá, sao cho chất làm phân rã được sàng lọc. Sự phân rã được đánh giá theo thử nghiệm độ phân rã theo được điển Nhật Bản 16th Edition, bằng cách sử dụng nước làm dung dịch thử nghiệm.

< Ví dụ bào chế 7 >

120g hợp chất A, 120g natri lauryl sulfat, 516g lactoza, và 276g tinh bột ngô được trộn với nhau trong túi polyetylen trong 1 phút. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 500 μ m, và sản phẩm tạo thành được trộn lại trong túi polyetylen trong 5 phút. 340g bột hỗn hợp thu được được đưa vào máy tạo hạt tầng sôi (Freund Corporation), và sau đó tạo hạt trong khi 161g xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp 7,5% được phun vào đó, để thu được hạt .

Sau đó, xenluloza vi tinh thể, crospovidon, và magie stearat được bổ sung

vào nguyên liệu dạng hạt thu được, sau đó trộn trong chai thủy tinh. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm , và sản phẩm tạo thành được trộn lại trong chai thủy tinh để thu được hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), các viên nén chứa hợp chất A được sản xuất dưới áp suất nén thích hợp để đạt được độ cứng mục tiêu (65 N).
< Ví dụ bào chế 8 >

Xenluloza vi tinh thể, crospovidon, và magie stearat được bổ sung vào nguyên liệu dạng hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 7, sau đó trộn trong chai thủy tinh. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm , và sản phẩm tạo thành được trộn lại trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), viên nén chứa hợp chất A được sản xuất dưới áp suất nén thích hợp để đạt được độ cứng mục tiêu (65 N).

< Ví dụ bào chế 9 >

Xenluloza vi tinh thể, natri carmelloza, và magie stearat được bổ sung vào nguyên liệu dạng hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 7, sau đó trộn trong chai thủy tinh. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm , và sản phẩm tạo thành được trộn lại trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), viên nén chứa hợp chất A được sản xuất dưới áp suất nén thích hợp để đạt được độ cứng mục tiêu (65 N).

< Ví dụ bào chế 10 >

Xenluloza vi tinh thể, natri carmelloza, và magie stearat được bổ sung vào nguyên liệu dạng hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 7, sau đó trộn trong chai thủy tinh. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm , và sản phẩm tạo thành được trộn lại trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), viên nén chứa hợp chất A được sản xuất dưới áp suất nén thích hợp để đạt được độ cứng mục tiêu (65 N).

< Ví dụ bào chế 11 >

Xenluloza vi tinh thể, canxi carmelloza, và magie stearat được bổ sung vào nguyên liệu dạng hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 7, sau

đó trộn trong chai thủy tinh. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm , và sản phẩm tạo thành được trộn lại trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), viên nén chứa hợp chất A được sản xuất dưới áp suất nén thích hợp để đạt được độ cứng mục tiêu (65 N).

< Ví dụ bào chế 12 >

Xenluloza vi tinh thể, canxi carmelloza, và magie stearat được bổ sung vào nguyên liệu dạng hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 7, sau đó trộn trong chai thủy tinh. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm , và sản phẩm tạo thành được trộn lại trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), viên nén chứa hợp chất A được sản xuất dưới áp suất nén thích hợp để đạt được độ cứng mục tiêu (65 N).

< Ví dụ bào chế 13 >

Xenluloza vi tinh thể, tinh bột natri carboxymetyl, và magie stearat được bổ sung vào nguyên liệu dạng hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 7, sau đó trộn trong chai thủy tinh. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm , và sản phẩm tạo thành được trộn lại trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), viên nén chứa hợp chất A được sản xuất dưới áp suất nén thích hợp để đạt được độ cứng mục tiêu (65 N).

< Ví dụ bào chế 14 >

Xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp, và magie stearat được bổ sung vào nguyên liệu dạng hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 7, sau đó trộn trong chai thủy tinh. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm , và sản phẩm tạo thành được trộn lại trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), viên nén chứa hợp chất A được sản xuất dưới áp suất nén thích hợp để đạt được độ cứng mục tiêu (65 N).

< Ví dụ bào chế 15 >

Xenluloza vi tinh thể và magie stearat được bổ sung vào nguyên liệu dạng hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 7, sau đó trộn trong chai

thủy tinh. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm , và sản phẩm tạo thành được trộn lại trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), viên nén chứa hợp chất A được sản xuất dưới áp suất nén thích hợp để đạt được độ cứng mục tiêu (65 N).

Các kết quả theo ví dụ bào chế 7 đến 15 liên quan đến thử nghiệm độ phân rã được thể hiện trong bảng 5.

[Bảng 5]

(Đơn vị: phần khối lượng)	Ví dụ điều chế								
	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Hợp chất A	17,8	19,3	17,8	19,3	17,8	19,3	17,8	17,8	20
Natri lauryl sulfat	17,8	19,3	17,8	19,3	17,8	19,3	17,8	17,8	20
Lactosa monohydrat	76,3	83,1	76,3	83,1	76,3	83,1	76,3	76,3	86
Tinh bột ngô	40,8	44,4	40,8	44,4	40,8	44,4	40,8	40,8	46
Xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp	5,3	5,8	5,3	5,8	5,3	5,8	5,3	5,3	6
Crospovidon	20	6	-	-	-	-	-	-	-
Natri carmelloza	-	-	20	6	-	-	-	-	-
Canxi carmelloza	-	-	-	-	20	6	-	-	-
Tinh bột natri carboxymetyl	-	-	-	-	-	-	20	-	-
Xenluloza hydroxypropyl thay thế thấp	-	-	-	-	-	-	-	20	-
Xenluloza vi tinh thể CEOLUS KG-802	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Magie stearat	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Tổng	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Áp suất tạo viên nén (kN)	5,42	6,95	10,07	7,76	9,95	7,73	12,18	9,50	7,19
Thời gian phân rã (phút:giây)	5:19	6:53	6:54	7:14	7:55	8:03	8:43	9:38	9:09

Như được thể hiện trong bảng 5, nhận thấy rằng, với bất kỳ loại chất làm phân rã nào, có thể bào chế viên nén có độ cứng không đổi với áp suất nén 13 kN hoặc thấp hơn, mà nằm trong phạm vi chịu áp suất của chày, và thời gian phân rã là trong vòng 10 phút. Cụ thể là, khi crospovidon, natri carmelloza, hoặc canxi carmelloza được sử dụng, có thể bào chế viên nén có độ cứng không đổi với áp suất

nén 10 kN hoặc thấp hơn, và thời gian phân rã là trong 9 phút. Ngoài ra, crospovidon mà làm giảm thời gian phân rã, khi so sánh với ví dụ bào chế 15 không chứa bất kỳ tá dược được chọn nào, và áp suất nén cần thiết là thấp, thể hiện hiệu quả cải thiện khả năng định hình. Mặt khác, hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp và tinh bột natri carboxymetyl không làm giảm thời gian phân rã, và chúng yêu cầu áp suất nén cao, cho thấy xu hướng làm giảm khả năng định hình. Từ những kết quả này, tất cả các loại chất làm phân rã là hữu ích cho viên nén, tuy nhiên cụ thể là, được đề xuất là crospovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza là đặc biệt hữu ích.

[Ví dụ thử nghiệm 5] Thử nghiệm độ phân rã và khả năng định hình viên nén

Sử dụng crospovidon và natri carmelloza, mà được tìm thấy là có khả năng định hình cao và hiệu quả cải thiện sự phân rã cho viên nén chứa hợp chất A và natri lauryl sulfat trong Ví dụ thử nghiệm 4, và sử dụng các thành phần khác, mỗi thành phần có cùng khối lượng phân tử trong tất cả các ví dụ bào chế, viên nén được điều chế như sau dưới áp suất nén thích hợp để đạt độ cứng mục tiêu (60 N) bằng máy quay tạo viên nén, và sau đó so sánh. Kết quả được thể hiện trong bảng 6.

< Ví dụ bào chế 16 >

200g hợp chất A, 200g natri lauryl sulfat (NIKKOL SLS, được sản xuất bởi Nikko Chemicals Co., Ltd.), 860g lactoza, và 460g tinh bột ngô được trộn với nhau trong túi polyetylen trong 1 phút. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 500 μm , và sản phẩm tạo thành sau đó được trộn lại trong túi polyetylen trong 1 phút. Hỗn hợp bột thu được được đưa vào máy tạo hạt tầng sôi (Freund Corporation), và tạo hạt trong khi 800g xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp 7,5% được phun vào đó, để thu được nguyên liệu dạng hạt. Tổng lượng nguyên liệu dạng hạt thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm .

Sau đó, 25g xenluloza vi tinh thể, 7,5g crospovidon, và 2,5g magie stearat được bổ sung vào 222,5g sản phẩm chứa nguyên liệu dạng hạt đã được sàng, và được trộn với nhau trong túi polyetylen. Sau đó, hỗn hợp thu được được nén bằng máy tạo viên nén (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) để tạo ra viên nén.

< Ví dụ bào chế 17 >

Bổ sung 25g xenluloza vi tinh thể, 25g crospovidon, và 2,5g magie stearat

vào 222,5g sản phẩm chứa nguyên liệu dạng hạt đã được sàng thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 16, và được trộn với nhau trong túi polyetylen. Sau đó, hỗn hợp thu được được nén bằng máy tạo viên nén (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) để tạo ra viên nén.

< Ví dụ bào chế 18 >

Bổ sung 25g xenluloza vi tinh thể, 7,5g natri carmeloza, và 2,5g magie stearat vào 222,5g sản phẩm chứa nguyên liệu dạng hạt đã được sàng thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 16, và được trộn với nhau trong túi polyetylen. Sau đó, hỗn hợp thu được được nén bằng máy tạo viên nén (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) để tạo ra viên nén.

< Ví dụ bào chế 19 >

Bổ sung 50g xenluloza vi tinh thể và 5g magie stearat vào 445g sản phẩm chứa nguyên liệu dạng hạt đã được sàng thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 16, và được trộn với nhau trong túi polyetylen. Sau đó, hỗn hợp thu được được nén bằng máy tạo viên nén (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) để tạo ra viên nén.

[Bảng 6]

(Đơn vị: phần khối lượng)	Ví dụ điều chế			
	16	17	18	19
Hợp chất A	20	20	20	20
Natri lauryl sulfat	20	20	20	20
Lactose monohydrat	86	86	86	86
Tinh bột ngô	46	46	46	46
Xenluloza hydroxypropyl thay thế thấp	6	6	6	6
Croscopovidon	6	20	-	-
Natri carmellose	-	-	6	-
Xenluloza vi tinh thể CEOLUS KG-802	20	20	20	20
Magie stearat	2	2	2	2
Tổng	206	220	206	200
Áp suất tạo viên nén (kN)	8,4-9,1	6,6-7,7	11,4-11,6	9,7-10,0
Thời gian phân rã (phút)	6,34	5,33	7,08	8,01

Như được thể hiện trong bảng 6, nhận thấy rằng: có xu hướng giống như trong ví dụ thử nghiệm 4; Ví dụ bào chế 19 không chứa crospovidon và natri carmelloza có thời gian phân rã lâu nhất, và sau đó, thứ tự thời gian phân rã là ví dụ bào chế 18 (6 phần khối lượng natri carmelloza) > ví dụ bào chế 16 (6 phần khối lượng crospovidon) > ví dụ bào chế 17 (20 phần khối lượng crospovidon); và thứ tự áp suất nén để thu được viên nén là ví dụ bào chế 18 > ví dụ bào chế 19 > ví dụ bào chế 16 > ví dụ bào chế 17. Theo các nghiên cứu này, chứng minh được rằng crospovidon là hữu ích hơn trong việc cải thiện độ phân rã và khả năng định hình, so với trường hợp bổ sung cùng lượng natri carmelloza.

[Ví dụ thử nghiệm 6] Thử nghiệm khả năng hấp thụ

Bào chế viên nén bao phim theo ví dụ bào chế 20 (chứa 20 mg hợp chất A) và ví dụ bào chế 21 (chứa 4 mg hợp chất A), trong đó cả hai viên nén chứa hợp chất A và natri lauryl sulfat, và hàm lượng hợp chất A là khác nhau, và sau đó được đưa vào cùng thử nghiệm khả năng hấp thụ như ví dụ thử nghiệm 2.

< Ví dụ bào chế 20 >

Dung dịch bao phim chứa 6,8g chất phủ và 81,2g nước tinh khiết được phun lên 180g viên nén thu được theo ví dụ bào chế 19, sử dụng máy phủ (FREUND CORPORATION), để thu được viên nén bao phim theo ví dụ bào chế 20. Đối với chất phủ, chất phủ thông thường chứa hypromellose, polyetylen glycol, titan oxit và chất tạo màu được sử dụng.

< Ví dụ bào chế 21 >

12g hợp chất A, 12g natri lauryl sulfat (NIKKOL SLS, được sản xuất bởi Nikko Chemicals Co., Ltd.), 354g lactose, và 138g tinh bột ngô được trộn với nhau trong túi polyetylen trong 1 phút. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 500 μm , và sản phẩm tạo thành sau đó được trộn lần nữa trong túi polyetylen trong 1 phút. Hỗn hợp bột thu được được đưa vào máy tạo hạt tầng sôi

(Powrex Corporation), và tạo hạt trong khi 239g xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp 7,5% được phun vào đó, để thu được nguyên liệu dạng hạt. Tổng lượng hạt thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm .

Sau đó, 20g xenluloza vi tinh thể và 2g magie stearat được bổ sung vào 178g hạt được sàng, sau đó trộn trong túi polyetylen. Hỗn hợp thu được được nén bằng máy tạo viên nén (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) để tạo ra viên nén. Dung dịch bao phim chứa 6,8g chất phủ và 81,2g nước tinh khiết được phun lên 180g viên nén thu được, sử dụng máy phủ (FREUND CORPORATION), để thu được viên nén bao phim theo ví dụ bào chế 21.

Những viên nén theo ví dụ bào chế này được đưa vào thử nghiệm khả năng hấp thụ dưới đây.

< Điều kiện thử nghiệm khả năng hấp thụ >

Động vật: Chó Beagle (KITAYAMA LABES CO., LTD., 6 chó đực)

Điều kiện ăn uống: Bỏ đói 20 giờ từ hôm trước

Liều: 20 mg/cơ thể

Mẫu dùng: Viên nén theo ví dụ bào chế 20 và 21

Phương pháp sử dụng: Theo đường uống với 50 mL nước

Trước khi xử lý: Ba mươi phút trước khi sử dụng mẫu dùng, dung dịch atropin sulfat để tiêm tĩnh mạch (10 $\mu\text{g}/0,1 \text{ mL/kg}$) và dung dịch pentagastrin để tiêm bắp (10 $\mu\text{g}/0,1 \text{ mL/kg}$) lần lượt được tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp cho chó, và sau đó, dung dịch pentagastrin để tiêm bắp (10 $\mu\text{g}/0,1 \text{ mL/kg}$) được tiêm bắp cho chó, hai lần, cách nhau 45 phút.

Ba mươi phút, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 4 giờ, và 8 giờ sau khi uống viên nén theo ví dụ bào chế 20 và 21, thu thập mẫu máu từ mỗi động vật, và đo nồng độ máu của hợp chất A (theo sắc ký lỏng/khối phổ), và sau đó, giá trị AUC, Cmax và Tmax được tính toán. Kết quả được thể hiện trong bảng 7.

[Bảng 7]

(Đơn vị: phần khối lượng)	Ví dụ điều chế	
	20	21
Hợp chất A	1	1
Natri lauryl sulfat	1	1
Lactoza hydrat	4,3	29,5

Tinh bột ngô	2,3	11,5
Xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp	0,3	1,5
Xenluloza vi tinh thể	1	5
Magie stearat	0,1	0,5
Hypromelozơ	0,3	1,5
Polyetylen glycol		
Titan oxit		
Chất tạo màu		
Tổng	10,3	51,5
AUC ng·hr/mL	1174±233	971±250
Cmax ng/mL	343±86	281±102
Tmax hr	3,7±0,8	2,3±1,4

Từ kết quả theo bảng 7, nhận thấy rằng cả viên nén 20 mg (Ví dụ bào chế 20) và viên nén 4 mg (Ví dụ bào chế 21) thể hiện khả năng hấp thụ mà không gặp vấn đề gì ở chó. Khi so sánh các đặc tính của hai loại viên nén này, được chỉ ra rằng viên nén 20 mg là chế phẩm có Tmax thấp, trong khi đó viên nén 4 mg là chế phẩm mà được hấp thụ ngay lập tức tương đối, mặc dù giá trị Tmax khác nhau.

[Ví dụ thử nghiệm 7] Thử nghiệm độ phân rã

Để phát hiện ra rằng dược phẩm có sự thay đổi nhỏ về giá trị Tmax và khả năng hấp thụ tức thì, viên nén theo ví dụ bào chế 22 đến 32, chế phẩm trong các viên nén này được thể hiện trong Bảng 8, được điều chế như sau, và đánh giá loại và lượng chất phụ gia bổ sung được thêm vào sản phẩm được tạo hạt chứa hợp chất A và natri lauryl sulfat. Độ phân rã được đánh giá bằng thử nghiệm độ phân rã sử dụng nước làm dung dịch thử nghiệm. Kết quả được thể hiện trong bảng 8.

< Ví dụ bào chế 22 >

60g hợp chất A, 60g natri lauryl sulfat (NIKKOL SLS, được sản xuất bởi Nikko Chemicals Co., Ltd.), 258g lactoza, và 138g tinh bột ngô được trộn với nhau trong túi polyetylen trong 1 phút. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 500 μm , và sản phẩm tạo thành được trộn lại trong túi polyetylen trong 1 phút. Hỗn hợp bột thu được được đưa vào máy tạo hạt tầng sôi (Powrex Corporation), và sau đó tạo hạt trong khi 241g xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp 7,5% được phun vào đó, để thu được các hạt. Tổng lượng hạt thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm .

Sau đó, lactoza hydrat (Super Tab 11SD, DFE Pharma), xenluloza vi tinh

thể (CEOLUS pH-102, Asahi Kasei Corporation), crospovidon (Kollidon CL, BASF Corporation), và magie stearat được bổ sung vào hạt thu được, và hỗn hợp thu được được trộn trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), sản xuất 500g viên nén.

< Ví dụ bào chế 23 >

D-manitol (Pearlitol 100SD, được sản xuất bởi Roquette), xenluloza vi tinh thể (CEOLUS pH-102), crospovidon (Kollidon CL), và magie stearat được bổ sung vào các hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 22, và hỗn hợp thu được sau đó được trộn trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), sản xuất 500g viên nén.

< Ví dụ bào chế 24 >

Xenluloza vi tinh thể (CEOLUS pH-102), crospovidon (Kollidon CL), và magie stearat được bổ sung vào các hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 22, và hỗn hợp thu được sau đó được trộn trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), sản xuất 300g viên nén.

< Ví dụ bào chế 25 >

D-manitol (Pearlitol 100SD), xenluloza vi tinh thể (CEOLUS KG-802, được sản xuất bởi Asahi Kasei Corporation), crospovidon (Kollidon CL), và magie stearat được bổ sung vào các hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 22, và hỗn hợp thu được sau đó được trộn trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), sản xuất 500g viên nén.

< Ví dụ bào chế 26 >

D-manitol (Pearlitol 100SD), xenluloza vi tinh thể (CEOLUS KG-802), crospovidon (Kollidon CL-SF), và magie stearat được bổ sung vào các hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 22, và hỗn hợp thu được sau đó được trộn trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), sản xuất 300g viên nén.

< Ví dụ bào chế 27 >

D-manitol (Pearlitol 100SD), xenluloza vi tinh thể (CEOLUS KG-802),

crospovidon (Kollidon CL-SF), và magie stearat được bổ sung vào các hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 22, và hỗn hợp thu được sau đó được trộn trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), sản xuất 300g viên nén.

< Ví dụ bào chế 28 >

D-manitol (Pearlitol 100SD), xenluloza vi tinh thể (CEOLUS KG-802), crospovidon (Kollidon CL-SF), và magie stearat được bổ sung vào các hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 22, và hỗn hợp thu được sau đó được trộn trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), sản xuất 400g viên nén.

< Ví dụ bào chế 29 >

D-manitol (Pearlitol 100SD), xenluloza vi tinh thể (CEOLUS KG-802), crospovidon (Kollidon CL-SF), và magie stearat được bổ sung vào các hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 22, và hỗn hợp thu được sau đó được trộn trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), sản xuất 400g viên nén.

< Ví dụ bào chế 30 >

D-manitol (Pearlitol 100SD), xenluloza vi tinh thể (CEOLUS KG-802), crospovidon (Kollidon CL-SF), và magie stearat được bổ sung vào các hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 22, và hỗn hợp thu được sau đó được trộn trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), sản xuất 500g viên nén.

< Ví dụ bào chế 31 >

D-manitol (Pearlitol 100SD), xenluloza vi tinh thể (CEOLUS KG-802), và magie stearat được bổ sung vào các hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 22, và hỗn hợp thu được sau đó được trộn trong chai thủy tinh để tạo thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), sản xuất 500g viên nén.

< Ví dụ bào chế 32 >

Manitol (Pearlitol 100SD), xenluloza vi tinh thể (CEOLUS pH-102), và magie stearat được bổ sung vào các hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 22, và hỗn hợp thu được sau đó được trộn trong chai thủy tinh để tạo

thành hỗn hợp dùng để nén. Sử dụng máy thử độ bền kéo/nén đa năng (Shimadzu Corporation), sản xuất 500g viên nén.

[Bảng 8]

(Đơn vị: phần khối lượng)		Ví dụ điều chế										
		22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Hợp chất A		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Natri lauryl sulfat		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Lactoza monohydrat		86	86	86	86	86	86	86	86	86	86	86
Tinh bột ngô		46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46
Xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Lactoza monohydrat		217	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-manitol		-	217	-	217	74	59	158	138	242	267	267
Xenluloza vi tinh thể	CEOLUS PH-102	50	50	89	-	-	-	-	-	-	-	50
	CEOLUS KG-802	-	-	-	50	30	30	40	40	50	50	-
Crospovidon		50	50	30	50	15	30	20	40	25	-	-
Magie stearat		5	5	3	5	3	3	4	4	5	5	5
Tổng		500	500	300	500	300	300	400	400	500	500	500
Đường kính viên nén (mm)		11	11	10	11	9	9	10	10	11	11	11
Áp suất nén (kN)		24	12	8	14	7,5	7,5	9	9	11	10	10
Độ cứng (N)		80	96	71	105	89	90	107	105	120	98	97
Thời gian phân rã, nước (phút:giây)		2:5 1	1:3 4	3:2 8	1:3 4	4:3 0	4:1 9	3:2 9	4:2 7	3:1 2	9:1 7	7:3 6

Đầu tiên, đánh giá ảnh hưởng của việc bổ sung lactosa monohydrat và D-manitol. Kết quả là, như được thể hiện trong Ví dụ bào chế 22 và 23, v.v., độ phân rã của viên nén trong nước được cải thiện rõ ràng bằng cách bổ sung D-manitol.

Sau đó, đánh giá mức xenluloza vi tinh thể và sự ảnh hưởng của việc bổ sung crospovidon. Kết quả là, như được thể hiện trong kết quả theo Ví dụ bào chế 23 và 25 và Ví dụ bào chế 31 và 32, v.v., mức xenluloza vi tinh thể khó có ảnh hưởng đến sự phân rã của viên nén. Mặt khác, từ kết quả theo Ví dụ bào chế 25,

30 và 31, v.v., chứng minh được rằng việc bổ sung crospovidon góp phần lớn vào việc cải thiện đặc tính phân rã.

Cuối cùng, ảnh hưởng của lượng chất phụ gia D-manitol, xenluloza vi tinh thể và crospovidon được đánh giá tổng thể. Kết quả là, thời gian phân rã của tất cả các viên nén theo ví dụ bào chế 26 đến 30 là lâu hơn thời gian phân rã của viên nén theo ví dụ bào chế 25. Độ phân rã theo ví dụ bào chế 27 (lượng bổ sung thêm: 122 mg, crospovidon: 10%), ví dụ bào chế 29 (lượng bổ sung thêm: 222 mg, crospovidon: 10%) và ví dụ bào chế 30 (lượng bổ sung thêm: 322 mg, crospovidon: 5%) là thấp hơn độ phân rã theo ví dụ bào chế 25 (lượng bổ sung thêm: 322 mg, crospovidon: 10%). Theo đó, được đề xuất là tổng lượng chất phụ gia thêm vào cần thiết để bào chế viên nén có sự phân rã nhanh là khoảng 1,5 lần lượng sản phẩm được tạo hạt, và hơn nữa chất phân rã (crospovidon) cần được bổ sung với lượng khoảng 10% so với khối lượng viên nén.

[Ví dụ thử nghiệm 8]

Viên nén theo ví dụ bào chế 33 và 34, mỗi viên chứa 20 mg hợp chất A, trong đó lượng chất phụ gia thêm vào là khác nhau, và viên nén theo ví dụ bào chế 35 chứa 4 mg hợp chất A, được điều chế như sau, và đánh giá khả năng hấp thụ *in vivo* tương tự như ví dụ thử nghiệm 2. Kết quả được thể hiện trong bảng 9.

< Ví dụ bào chế 33 >

80g hợp chất A, 80g natri lauryl sulfat (NIKKOL SLS, được sản xuất bởi Nikko Chemicals Co., Ltd.), 108g lactoza, và 120g tinh bột ngô được trộn với nhau trong túi polyetylen trong 1 phút. Tổng lượng hỗn hợp thu được được sàng qua rây có độ mở 500 μm , và sản phẩm tạo thành được trộn lại trong túi polyetylen trong 1 phút. Hỗn hợp thu được được đưa vào máy tạo hạt tầng sôi (Powrex Corporation), và sau đó tạo hạt trong khi 241g xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp 7,5% được phun vào đó, để thu được hạt. Tổng lượng hạt thu được được sàng qua rây có độ mở 850 μm .

Sau đó, 137g D-manitol (Pealitol 100SD), 30g xenluloza vi tinh thể (CEOLUS KG-802), 30g crospovidon (Kollidon CL), và 3g magie stearat được bổ sung vào 100g hạt được sàng, sau đó trộn trong túi polyetylen. Hỗn hợp thu được được nén bằng máy tạo viên nén (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) để tạo ra viên nén. Dung dịch bao phim chứa 7,7g chất phủ và 92,3g nước tinh khiết được phun

lên 180g viên nén thu được, sử dụng máy phủ (FREUND CORPORATION), để thu được viên nén bao phim theo ví dụ bào chế 33. Đối với chất phủ, chất phủ thông thường chứa hypromelozơ, polyetylen glycol, titan oxit và chất tạo màu được sử dụng.

< Ví dụ bào chế 34 >

Bổ sung 72,5g D-manitol (Pealitol 100SD), 25g xenlulozơ vi tinh thể (CEOLUS KG-802), 25g crospovidon (Kollidon CL), và 2,5g magie stearat vào 125g sản phẩm đã được sàng chứa hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 33, và trộn với nhau trong túi polyetylen. Sau đó, hỗn hợp thu được được nén bằng máy tạo viên nén (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) để tạo ra viên nén. Dung dịch bao phim chứa 7,2g chất phủ và 86,4g nước tinh khiết được phun lên 180g viên nén thu được, sử dụng máy phủ (FREUND CORPORATION), để thu được viên nén bao phim theo ví dụ bào chế 34.

< Ví dụ bào chế 35 >

Bổ sung 129,6g D-manitol (Pealitol 100SD), 24g xenlulozơ vi tinh thể (CEOLUS KG-802), 24g crospovidon (Kollidon CL), và 2,4g magie stearat vào 60g sản phẩm đã được sàng chứa hạt thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 33, và trộn với nhau trong túi polyetylen. Sau đó, hỗn hợp thu được được nén bằng máy tạo viên nén (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) để tạo ra viên nén. Dung dịch bao phim chứa 7,5g chất phủ và 90,4g nước tinh khiết được phun lên 180g viên nén thu được, sử dụng máy phủ (FREUND CORPORATION), để thu được viên nén bao phim theo ví dụ bào chế 35.

Những viên nén theo ví dụ bào chế trên được đưa vào thử nghiệm khả năng hấp thụ dưới đây.

< Điều kiện thử nghiệm khả năng hấp thụ >

Động vật: Chó Beagle (KITAYAMA LABES CO., LTD., 6 chó đực)

Điều kiện ăn uống: Bỏ đói 20 giờ từ hôm trước

Liều: 20 mg/cơ thể

Mẫu dùng: Viên nén theo ví dụ bào chế 33, 34, và 35

Phương pháp sử dụng: Theo đường uống với 50 mL nước

Trước khi xử lý: Ba mươi phút trước khi sử dụng mẫu, dung dịch atropin sulfat để tiêm tĩnh mạch (10 µg/0,1 mL/kg) và dung dịch pentagastrin để tiêm bắp

(10 µg/0,1 mL/kg) lần lượt được tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp cho chó, và sau đó, dung dịch pentagastrin để tiêm bắp (10 µg/0,1 mL/kg) được tiêm bắp hai lần, cách nhau 45 phút.

Ba mươi phút, 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 6 giờ, và 8 giờ sau khi uống viên nén theo ví dụ bào chế 33, 34, và 35, thu thập mẫu máu từ mỗi động vật, và đo nồng độ máu của hợp chất A (theo sắc ký lỏng/khối phổ), và tính toán giá trị AUC, Cmax và Tmax. Kết quả được thể hiện trong bảng 9.

[Bảng 9]

(Đơn vị: phần khối lượng)	Ví dụ điều chế		
	33	34	35
Hợp chất A	1	1	1
Natri lauryl sulfat	1	1	1
Lactosa monohydrat	1,4	1,4	1,4
Tinh bột ngô	1,5	1,5	1,5
Xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp	0,15	0,15	0,15
D-manitol	6,9	2,9	10,8
Xenluloza vi tinh thể	1,5	1	2
Crospovidon	1,5	1	2
Magie stearat	0,15	0,1	0,2
Hypromelozơ	0,45	0,3	0,6
Polyetylen glycol			
Titan oxit			
Chất tạo màu			
Tổng	15,5	10,3	20,6
AUC ng•hr/mL	887±121	856±241	767±194
Cmax ng/mL	263±34	266±84	234±54
Tmax hr	2,3±1,9	2,0±1,3	2,0±1,1

Như được thể hiện trong bảng 9, giá trị Tmax có xu hướng rút ngắn trong tất cả ví dụ bào chế, và không nhận thấy bất kỳ sự khác biệt nào trong profil PK. Do đó, được chứng minh rằng tất cả các ví dụ bào chế đều tạo ra chế phẩm có sự thay đổi nhỏ về giá trị Tmax và khả năng hấp thụ tức thì.

[Ví dụ thử nghiệm 9]

Các hạt không chứa natri alkyl sulfat được bào chế như sau, và đánh giá

ảnh hưởng của natri alkyl sulfat đến quá trình sản xuất nguyên liệu dạng hạt. Kết quả được thể hiện trong bảng 10.

< Ví dụ bào chế 36 >

60g hợp chất A, 60g natri lauryl sulfat, 81g lactoza, và 90g tinh bột ngô được sàng qua rây có độ mở 1700 μm , và đưa vào máy tạo hạt tầng sôi (Freund Corporation). Sau đó, hỗn hợp này được tạo hạt, trong khi đó 180g xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp 5% được phun vào đó, để thu được các hạt.

< Ví dụ so sánh 18 >

60g hợp chất A, 141g lactoza, và 90g tinh bột ngô được sàng qua rây có độ mở 1700 μm , và đưa vào máy tạo hạt tầng sôi (Freund Corporation). Sau đó, tiến hành bước tạo hạt trong khi phun xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp 5%. Tuy nhiên, bột không chảy vào vật chứa, và không thể tạo hạt.

< Ví dụ so sánh 19 >

30g hợp chất A, 70,5g lactoza, và 45g tinh bột ngô được sàng qua rây có độ mở 1700 μm , và đưa vào máy tạo hạt tầng sôi (Freund Corporation). Trước khi phun chất lỏng liên kết, nước được phun để hóa lỏng hỗn hợp. Sau đó, hỗn hợp này được tạo hạt, trong khi phun 90g xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp 5%, để thu được nguyên liệu dạng hạt.

< Đánh giá đặc tính vật lý của bột >

Hỗn hợp bột trước khi tạo hạt theo ví dụ bào chế 36 và ví dụ so sánh 19 được đánh giá bằng cách sử dụng máy thử bột (HOSOKAWA MICRON CORPORATION), để đánh giá các đặc tính vật lý của bột (góc nghỉ, góc sụp, mật độ khối, mật độ chèn, và chỉ số về khả năng nén). Kết quả được thể hiện trong bảng 10.

[Bảng 10]

(Đơn vị: phần khối lượng)	Ví dụ điều chế	Ví dụ so sánh	
	36	18	19
Hợp chất A	1	1	1
Natri lauryl sulfat	1	0	0
Lactoza monohydrat	1,35	2,35	2,35
Tinh bột ngô	1,5	1,5	1,5

Xenluloza hydroxypropyl có độ nhớt thấp	0,15	0,15	0,15
Tổng	5	5	5
Phun nước trước khi phun chất lỏng liên kết	Không	Không	Có
Sự tạo hạt	Có thể	Không thể	Có thể
Góc nghỉ (°)	48,6	54,8	
Góc sụp (°)	46,8	53,8	
Mật độ khối (g/mL)	0,28	0,3	
Mật độ chèn (g/mL)	0,56	0,68	
Chỉ số về khả năng nén (%)	50	55,9	

Liên quan đến các đặc tính vật lý của bột, thử nghiệm được tiến hành theo sự hài hòa hóa quốc tế được mô tả trong tài liệu "26. Fluidity of Powders" theo được điền Nhật Bản 17th Edition. Trong công bố này, chỉ số nén, mật độ khối (ρ khối), và mật độ chèn (ρ chèn) được định nghĩa như sau.

$$\text{Chỉ số nén} = (\rho \text{ chèn} - \rho \text{ khối}) / \rho \text{ chèn} \times 100$$

Hơn nữa, trong được điền Nhật Bản 17th Edition, nếu đề cập đến "Bảng 1. Đặc tính dòng chảy và các góc nghỉ tương ứng", được mô tả rằng "khi góc nghỉ vượt quá 50°, dòng chảy hiếm khi thích hợp cho mục đích sản xuất". Dựa trên mô tả này, khi ví dụ bào chế 36 được so sánh với ví dụ so sánh 19, góc nghỉ thấp hơn 50° và được cải thiện với sự có mặt của natri lauryl sulfat. Do đó, nhận thấy rằng, theo sáng chế, việc bổ sung natri alkyl sulfat bao gồm natri lauryl sulfat tạo hiệu quả của chất chảy.

[Ví dụ thử nghiệm 10]

Nguyên liệu dạng hạt không chứa natri alkyl sulfat được nén để bào chế viên nén như sau, và hiệu quả của natri alkyl sulfat trong quá trình sản xuất viên nén được đánh giá.

< Ví dụ bào chế 37 >

Tổng lượng hạt thu được theo ví dụ bào chế 36 được sàng qua rây có độ mở 600 μm . 261,61g D-manitol (Pearlitol 100SD), 48g xenluloza vi tinh thể (CEOLUS KG-802), 48g crospovidon (Kollidon CL), và 2,4g magie stearat được bổ sung vào 120g hạt được sàng, và hỗn hợp này được trộn trong túi polyetylen.

Sau đó, hỗn hợp thu được được nén bằng máy tạo viên nén (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) để tạo ra viên nén.

< Ví dụ so sánh 20 >

Sử dụng các hạt thu được trong ví dụ so sánh 19, viên nén thu được theo cách tương tự như trong ví dụ bào chế 37.

< Đánh giá áp suất phun sau khi nén >

Viên nén theo ví dụ bào chế 37 và ví dụ so sánh 20 được đánh giá về lực cần thiết để phun viên nén ra khỏi máy tạo viên nén. Kết quả được thể hiện trong Fig.1.

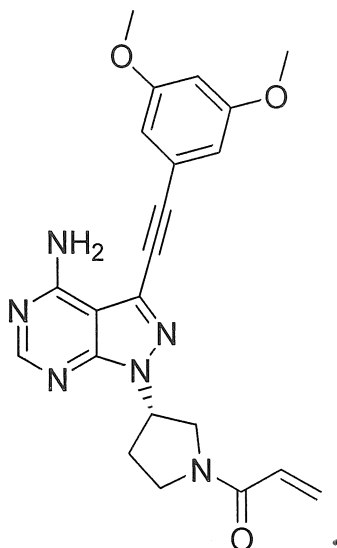
Trong khi tạo viên nén trong 60 phút, lực đẩy đối trong ví dụ bào chế 37 là không đổi, nhưng lực đẩy trong ví dụ so sánh 20 tăng 5 phút sau khi bắt đầu tạo viên nén, tiếp tục tăng theo thời gian cho đến 30 phút sau khi bắt đầu tạo viên nén, và sau đó vẫn cần lực đẩy cao.

Viên nén theo ví dụ bào chế 37 và ví dụ so sánh 20 cũng được so sánh với nhau, với điều kiện cùng cối khuôn và chày, tại thời điểm 30 phút sau khi bắt đầu tạo viên nén. Ở cả hai viên nén, bột không dính vào chày, và được xác nhận là không có độ dính. Tuy nhiên, trong ví dụ so sánh 20, quan sát thấy bột dính vào cối khuôn. Do đó, xác nhận được là có nhiều vết dọc trên bề mặt bên của viên nén thu được, và xảy ra sự ma sát của cối khuôn do một trong các lỗi khi tạo viên nén trong viên nén theo ví dụ so sánh 20, mà không chứa natri lauryl sulfat. Ngược lại, không quan sát thấy sự ma sát ở cối khuôn trong ví dụ bào chế 37.

Từ kết quả này, nhận thấy rằng, theo sáng chế, việc bổ sung natri lauryl sulfat tạo ra hiệu quả cải thiện ma sát ở cối khuôn mà là một trong những hư hỏng khi tạo viên nén.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on có cấu trúc như sau, hoặc muối được dụng của nó, và natri lauryl sulfat:



2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa natri lauryl sulfat với lượng từ 0,05 đến 15 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa natri lauryl sulfat với lượng từ 0,2 đến 5 phần khối lượng, tính theo 1 phần khối lượng của (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm crosppovidon, natri carmelloza, và canxi carmelloza.
5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dược phẩm này chứa crosppovidon.
6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm D-manitol và lactoza.
7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này ở dạng xi-rô, bột, hạt, viên nén hoặc viên nang.
8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lượng natri lauryl sulfat đủ để làm tăng khả

năng hòa tan và/hoặc khả năng hấp thụ của (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on hoặc muối dược dụng của nó.

9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lượng natri lauryl sulfat đủ để làm tăng đặc tính bôi trơn và/hoặc khả năng chảy của (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on hoặc muối dược dụng của nó.

10. Phương pháp sản xuất dược phẩm chứa (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on hoặc muối dược dụng của nó, trong đó phương pháp này bao gồm việc bổ sung natri lauryl sulfat vào (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on hoặc muối dược dụng của nó.

