



(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) 
1-0021338

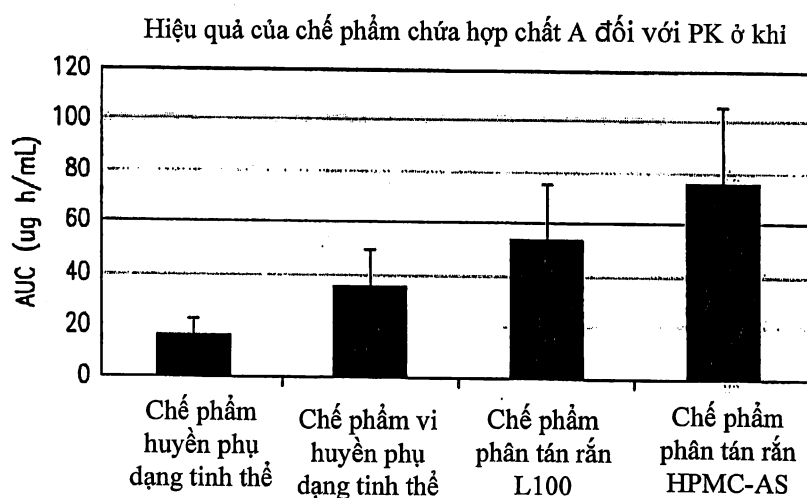
(51)⁷ **A61K 31/40, 9/16, A61P 35/00, A61K** (13) **B**
47/32, 9/10, 9/14, 47/36, 47/38

- (21) 1-2015-02677 (22) 20.01.2014
(86) PCT/EP2014/050974 20.01.2014 (87) WO2014/114575 31.07.2014
(30) 61/755,074 22.01.2013 US
(45) 25.07.2019 376 (43) 25.11.2015 332
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland
(72) LOMUSCIO, Steve (US), MA, Hua (CN), MATCHETT, Michael Allen (US),
SANDHU, Harpreet K. (US), SHAH, Navnit Hargovindas (US), ZHANG, Yu-E (US)
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) **CHẾ PHẨM PHÂN TÁN DẠNG RẮN ỔN ĐỊNH VỀ MẶT VẬT LÝ, DƯỢC PHẨM VÀ CHẾ PHẨM RẮN DẠNG LIỀU ĐƠN VỊ CHỨA CHẾ PHẨM PHÂN TÁN DẠNG RẮN NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến các chế phẩm phân tán dạng rắn của các hợp chất tan kém trong nước, cụ thể là axit 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-clo-2-flo-phenyl})-3-(3\text{-clo-2-flo-phenyl})-4\text{-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carbonyl}]\text{-amino}\}$ -3-metoxo-benzoic (hợp chất A), được tạo ra bằng cách đồng kết tủa dung môi hoặc sấy phun, thu được độ sinh khả dụng, độ an toàn và tính dung nạp của hợp chất nêu trên được cải thiện.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm và chế phẩm rắn dạng liều đơn vị chứa chế phẩm phân tán dạng rắn nêu trên.

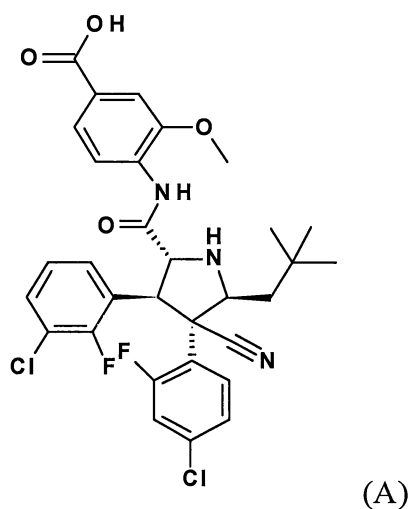


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình ở dạng bột khối vi kết tủa – (Micro-precipitated Bulk Powder (MBP)), hoặc sản phẩm được sấy phun, chứa axit 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carbonyl]-amino}-3-metoxy-benzoic (hợp chất A), để cải thiện độ sinh khả dụng của hợp chất, độ an toàn và tính dung nạp. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình được làm ổn định, có tải lượng được chất ở mức độ cao, như hợp chất có khả năng hòa tan cực kỳ thấp (hợp chất A) với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 70% làm tăng đáng kể khả năng hòa tan và độ sinh khả dụng so với dạng tinh thể của hợp chất nêu trên.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất axit 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carbonyl]-amino}-3-metoxy-benzoic (hợp chất A), cũng như phương pháp điều chế hợp chất này, được mô tả trong patent Mỹ số US 8354444 và công bố quốc tế số WO2011/098398.



Axit 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carbonyl]-amino}-3-metoxy-benzoic

(C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₄) (hợp chất A) là chất ức chế hiệu nghiệm và chọn lọc tương tác p53-MDM2 làm hoạt hóa con đường p53 và kích thích ngừng chu trình tế bào và/hoặc gây chết tế bào theo chương trình trong một loạt các loại khối u biểu hiện p53 kiểu đại in vitro và in vivo. Hợp chất A thuộc một nhóm mới của các chất ức chế MDM2 cho tác dụng trị liệu kháng khối u hiệu nghiệm, cụ thể là ở bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính (AML) và các khối u rắn như, ví dụ, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh ung thư vú và bệnh ung thư ruột kết.

Đơn quốc tế và patent Mỹ nêu trên mô tả hợp chất A ở dạng tinh thể và toàn bộ nội dung của các tài liệu này được đưa vào phần mô tả này bằng cách viện dẫn. Dạng tinh thể của hợp chất có điểm nóng chảy thiết lập ở nhiệt độ khoảng 277°C. Các dạng tinh thể có độ hòa tan trong nước tương đối thấp (<0,05 µg/mL trong nước) ở độ pH sinh lý (độ pH nằm trong khoảng từ 1,5 đến 8,0) và do vậy thấp hơn độ sinh khả dụng tối ưu (có khả năng biến đổi mạnh). Như vậy, mong muốn thu được dạng của hợp chất mà có độ tan/tốc độ hoà tan và độ sinh khả dụng được cải thiện.

Độ sinh khả dụng của hợp chất cho tác dụng trị liệu thường được xác định bằng (i) tốc độ hòa tan/phân hủy của hợp chất, và (ii) hệ số phân chia/ khả năng thấm của hợp chất qua màng dạ dày ruột non của đối tượng trị liệu. Nguyên nhân chính gây độ sinh khả dụng kém của hợp chất cho tác dụng trị liệu thường là tốc độ hòa tan/phân hủy kém của hợp chất nêu trên. Độ sinh khả dụng kém cũng thường đi kèm bởi các mức máu của bệnh nhân biến đổi ở mức cao và liều lượng /tác dụng trị liệu không dự đoán được do sự hấp phụ không ổn định thuốc của bệnh nhân.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hòa tan kém" khi đề cập đến hợp chất hóa học liên quan đến độ hòa tan của nó trong nước hoặc dầu, có thể được xác định như trong Dược điển và Chế phẩm Quốc gia Mỹ (U.S. Pharmacopeia and National Formulary (USP-NF)). Theo định nghĩa này, khả năng hòa tan được nêu theo các phần của dung môi cần để hòa tan một phần của chất tan. Hợp chất mà hòa tan ít trong dung môi cụ thể, như nước, cần 30 đến 100 phần dung môi để hòa tan một phần của hợp chất. Hợp chất mà hòa tan ít cần 100 đến 1000 phần dung môi. Hợp chất mà hòa tan rất ít cần 1000 đến 10.000 phần dung môi. Hợp chất không tan (như hợp chất A) cần nhiều hơn 10.000 phần dung môi để hòa tan một phần của chất tan.

Việc mất khả năng hòa tan của các thuốc này và sự mất khả năng đạt được nồng độ thuốc đủ cao trong dung dịch trong các chất mang được dụng là một vấn đề nghiêm trọng đối với việc phối trộn các thuốc này và làm hạn chế tác dụng trị liệu của chúng mà có thể đạt được đối với các hợp chất này. Việc mất khả năng hòa tan ngoài ra còn liên quan đến chế phẩm của các hợp chất đối với các đích khác nhau khác mà cần liều cao đáng kể và cần thiết lập giới hạn an toàn rất cao so với liều cho tác dụng trị liệu. Do vậy, vẫn cần phải có phương pháp để làm tăng khả năng hòa tan của các thuốc này.

Để cải thiện các đặc tính mong muốn của các thuốc có độ hòa tan kém, nhiều kỹ thuật đã được phát triển, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở những kỹ thuật sau:

1. Hình thành muối: Đây là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất để làm tăng khả năng hòa tan của NCE có tính axit hoặc tính bazơ yếu. (Wadke, D. A. và các đồng tác giả, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, 1989, các trang 1-73). Độ hòa tan của muối thường được tác động bằng ion trái dấu và việc lựa chọn ion trái dấu dựa trên nhiều thông số như độ hòa tan, độ hút ẩm và độ ổn định của dạng vật lý. Mặc dù có nhiều ưu điểm liên quan đến các dạng muối, nhưng việc phát triển một muối ổn định thường không khả thi. Trong nhiều trường hợp, khó đạt được tốc độ hòa tan tăng do sự tái chuyển hóa của các muối thành các dạng axit hoặc bazơ tương ứng của chúng trong môi trường sinh lý.

2. Giảm cỡ hạt: Do độ hòa tan kém của chúng, sự hấp phụ/độ sinh khả dụng của một số hợp chất là tốc độ hòa tan bị giới hạn. Việc giảm cỡ hạt cải thiện đáng kể tốc độ hòa tan, tạo ra khả năng hấp phụ tốt hơn và dẫn đến hiệu quả trị liệu được cải thiện. Việc nghiền ẩm (patent Mỹ số 5,494,683) và kỹ thuật nano (công bố quốc tế số WO 2004022100) là hai ví dụ về các kỹ thuật mà có thể được áp dụng cho các thuốc tan kém trong nước. Mặc dù các phương pháp thông thường này thường được sử dụng để làm tăng tốc độ hòa tan của thuốc, nhưng trên thực tế có những hạn chế như việc tăng cường độ sinh khả dụng mong muốn có thể không thường xuyên đạt được một cách đơn giản bằng cách giảm cỡ hạt. Đồng thời, sự kết tụ do năng lượng bề mặt tăng hoặc việc làm ẩm kém có thể làm mất tác dụng bất kỳ của cỡ hạt giảm.

3. Chế phẩm lipit: Các thuốc có độ hòa tan kém có thể hòa tan trong chất mang gốc lipit ở nồng độ cao hơn nhiều so với trong môi trường chứa nước. Sau khi được định liều, chế phẩm lipit được phân tán trong dịch lỏng dạ dày và ruột non, tạo ra diện

tích bề mặt lớn để thuốc khuếch tán ra khỏi dung dịch của nó trong lipid đi vào dịch trong dạ dày hoặc ruột non. Độ hòa tan mạnh của thuốc vào trong chế phẩm lipid tạo ra lực kích thích mạnh để khuếch tán. Hệ phân phối thuốc tự tạo nhũ tương (SEDDS) là một ví dụ. Phụ thuộc vào việc lựa chọn của môi trường dẫn lipid, chế phẩm phân tán chứa nước tạo ra có thể tạo ra nhũ tương rất mịn hoặc thô (ví dụ xem patent Mỹ số 5,969,160, 6,057,289, 6,555,558 và 6,638,522). Một số ràng buộc đối với các kỹ thuật tạo chế phẩm này xuất phát từ độ hòa tan thuốc không đủ trong môi trường dẫn lipid, không ổn định lý học (ví dụ kết tinh dạng đa hình với độ hòa tan giảm), v.v..

4. Chế phẩm phân tán dạng rắn: Trong những năm gần đây, chế phẩm phân tán dạng rắn đã thu hút được sự chú ý trong lĩnh vực bào chế chế phẩm thuốc dùng qua đường miệng, đặc biệt là đối với các hợp chất có khả năng tan kém. Các kỹ thuật phân tán rắn liên quan đến sự ổn định hóa của thuốc ở dạng vô định hình của nó, trong nền chất mang. Dạng vô định hình này cho phép phân hủy thuốc nhanh hơn và đặc biệt có triển vọng đối với các thuốc dùng qua đường miệng (do sự lựa chọn rộng hơn đối với các nền chất mang). Tuy nhiên, để sử dụng kỹ thuật này một cách hiệu quả, việc xác định chất mang thích hợp mà tương thích được với thuốc là cần thiết. Một số kỹ thuật đã được phát triển để điều chế chế phẩm phân tán dạng rắn, bao gồm sự đồng kết tủa (ví dụ xem patent Mỹ số 5,985,326 và 6,350,786), kỹ thuật nấu chảy/sấy phun (ví dụ xem patent Mỹ số 7,008,640), và kỹ thuật ép đùn nóng chảy (ví dụ xem patent Mỹ số 7,081,255). Tất cả các kỹ thuật này đều tạo ra phân tử thuốc được phân tán mạnh trong nền polyme, làm cải thiện khả năng hòa tan của thuốc ra khỏi chế phẩm phân tán. Chế phẩm phân tán dạng rắn được điều chế từ các phương pháp khác nhau có thể khác về các tính chất, như độ xốp, diện tích bề mặt, mật độ, độ ổn định, độ hút ẩm, sự phân hủy và do đó là độ sinh khả dụng. Tuy nhiên, không có bằng chứng nào trong tài liệu chuyên ngành gợi ý về tính ưu việt của một phương pháp này so với phương pháp kia để đạt được profin được động học mong muốn, cụ thể là tỷ lệ về liều tốt hơn.

Mặc dù một số trong các kỹ thuật này đã được biết rõ, nhưng hầu hết trong số các công nghệ này tạo ra một số thách thức duy nhất và không thể áp dụng vào bụi gạch như các hợp chất tức là có điểm nóng chảy rất cao và thực tế là không hòa tan trong bất kỳ dung môi hữu cơ nào.

Ngoài ra, các chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình là chế phẩm năng lượng cao mà thể hiện các thách thức khác vì về bản chất chúng không ổn định về mặt

niệt động học. Do vậy, sự phát triển thành công của chúng phụ thuộc vào biện pháp có lợi khi hiểu về những tương tác cụ thể chịu trách nhiệm cho sự ổn định của chúng (Serajuddin, A. T. M. J. Pharm. Sci. 1999, 88, 1058–1066; Janssens, S. and Van den Mooter, G. J. Pharm. Pharmacol. 2009, 61, 1571–1586.). Tuy nhiên, không có phương pháp chung hoặc đáng tin cậy nào để lựa chọn kỹ thuật hoặc polyme để có độ ổn định vô định hình được bảo đảm và độ sinh khả dụng được cải thiện. Các thông số độ hòa tan đã được báo cáo để trợ giúp việc lựa chọn các polyme. Tuy nhiên, như được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây, các thông số độ hòa tan và phân cấp của chúng giữa các polyme khác nhau là không thống nhất giữa các lần tính toán khác nhau và do đó, các polyme khác nhau có thể được chọn dựa vào các lần tính toán khác nhau. Do đó, những lần tính toán không dự đoán được bất kỳ lợi ích nào của việc sử dụng một polyme cụ thể so với polyme kia xét về việc tạo ra chế phẩm phân tán dạng vô định hình ổn định.

Bảng 1: Tính toán các thông số độ hòa tan đối với hợp chất A với các polyme khác nhau

Thuốc/Polyme	δ (van Krevelen)	δ (Hansen)	δ (Hoy)
Hợp chất A	26,3537	20,3818	26,3537
HPMC-AS	26,0281	40,5648	~
Kollidon PVP VA64	24,2935	25,6482	24,3355
PVP (K30, K90.....)	25,9657	27,6816	24,8893
Eudragit L100	23,447	21,1627	20,2345
Eudragit L100-55	23,5976	20,4951	20,5515
Eudragit EPO	20,3652	16,68035	16,802
Soluplus	19,4651	20,2765	-

Đối với các chế phẩm phân tán dạng rắn, nếu dạng vô định hình tái kết tinh, có thể suy ra rằng độ sinh khả dụng bị tác động do sự bất lợi từ khả năng hòa tan tăng của dạng vô định hình. Tuy nhiên, không rõ tải lượng dược chất hoặc polyme đóng vai trò như thế nào trong độ sinh khả dụng khi độ ổn định của dạng vô định hình được duy trì trong khoảng rộng của tải lượng dược chất.

Mô tả lĩnh vực có liên quan

Hợp chất A, phương pháp tổng hợp hợp chất cũng như các chế phẩm thuốc thông thường chứa hợp chất đã được mô tả trong công bố quốc tế số WO2011/098398. Công bố quốc tế này mô tả phương pháp điều chế dạng ổn định nhiệt động học của hợp chất và cơ chế tác dụng đối với phân tử này.

Patent Mỹ số 6,350,786 mô tả được phẩm chứa chế phẩm phân tán dạng vô định hình của các hợp chất khác nhau khác tức là Tolcapone, Accutane, Saquinavir và một số hợp chất khác, thu được sử dụng kỹ thuật bột khối vi kết tủa (MBP). Kỹ thuật MBP được phát hiện là có thể áp dụng một cách rộng rãi và một số polyme khác nhau, tức là EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® L100, hydroxypropylmetylxenluloza phthalat (HP-50) hoặc EUDRAGIT® S100 được phát hiện là thành công trong việc tạo ra chế phẩm phân tán dạng vô định hình ổn định cho các thuốc này.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2010/0310659 A1 mô tả được phẩm chứa {3-[5-(4-clo-phenyl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-diflo-phenyl}-amit của axit propan-1-sulfonic với HPMC-AS sử dụng kỹ thuật MBP.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2009/145999 mô tả hợp phần dạng vô định hình của {3-[5-(4-clo-phenyl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-diflo-phenyl}-amit của axit propan-1-sulfonic với co-povidon polyme thông qua quy trình ép đùn nóng chảy.

Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US12/902,186 mô tả được phẩm chứa thuốc nóng chảy ở nhiệt độ thấp HEP với HPMC-AS sử dụng kỹ thuật MBP và HME, trong đó chế phẩm phân tán dạng vô định hình thông qua quy trình HME thể hiện đặc tính được động học cải thiện nhẹ so với chế phẩm MBP.

Trong patent Mỹ số 6,350,786, chế phẩm phân tán dạng rắn sử dụng các polyme dạng ion không tan trong nước có phân tử lượng lớn hơn 80.000 D được bộc lộ để tạo ra chế phẩm dạng vô định hình ổn định.

Patent Mỹ số 6,548,555 mô tả việc sử dụng các polyme dạng ion, bao gồm hypromeloza axetat succinat (HPMCAS), để điều chế các chế phẩm phân tán dạng rắn cho độ hòa tan được cải thiện và độ sinh khả dụng tốt hơn.

Công bố quốc tế số WO2007/109605 mô tả chế phẩm được sấy phun chứa thuốc và, trong số nhiều polyme khác, PVP hoặc PVP-VA.

HPMCAS là polyme mà đã được dùng để sản xuất các chế phẩm phân tán dạng rắn của các thuốc (ví dụ, H. Konno. L.S. Taylor, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.95, No.12, 2006, 2692-2705). Các polyme khác như được sử dụng ở đây, cụ thể là povidon (PVP) và copovidon (PVP VA 64) là có bán trên thị trường, ví dụ từ nhà cung cấp BASF SE (67056 Ludwigshafen, Đức).

Kondo và các đồng tác giả thể hiện sự hấp phụ các thuốc có độ hòa tan kém qua đường miệng được cải thiện trong các chất đồng kết tủa trong ruột (ví dụ *J Pharm Sciences*, 83(4) 1994). Polyme được dùng trong chế phẩm là hypromelosa phtalat và các chất đồng kết tủa được điều chế bằng phương pháp bốc hơi dung môi, tiếp theo là làm khô ở nhiệt độ 80°C. Dựa vào các số liệu phân hủy, như các hệ các chất đồng kết tủa được hòa tan bằng các phương pháp đồng dung môi hoặc phân tán chất rắn, có thể chuyển ngược thành dạng tinh thể, làm mất độ sinh khả dụng ở liều lượng cao hơn.

Trong khi vi đồng kết tủa được sử dụng để làm ổn định một số dược chất ở trạng thái rắn, có thể không cần điều chỉnh thích hợp profin dược động học của các hợp chất tan kém này, cụ thể là việc tiếp xúc phụ thuộc vào liều, là rất quan trọng để kiểm soát độ an toàn và hiệu quả của hợp chất. Các chế phẩm đã được siêu bão hòa này có thể được biến đổi ngược thành dạng tinh thể khi bảo quản hoặc trong các điều kiện ứng suất, làm mất độ sinh khả dụng. Việc lựa chọn polyme và quy trình cho chế phẩm phân tán dạng vô định hình được phát hiện là đóng vai trò quyết định trong việc làm ổn định chế phẩm phân tán này. Tuy nhiên, không có phương pháp tuyệt đối để đánh giá trước xem liệu polyme hoặc quy trình đã biết sẽ tạo ra độ ổn định thích hợp của chế phẩm phân tán dạng vô định hình hay không.

Tải lượng dược chất là trong chế phẩm vô định hình rắn đã được phát hiện là có tính quyết định. Thông thường tải lượng dược chất càng thấp, thì độ ổn định càng cao. Một số tải lượng dược chất trên, chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình có rủi ro cao kết tinh lại trong quá trình sử dụng và do đó làm giảm lợi ích về độ hòa tan và độ sinh khả dụng được cải thiện. Lin and Cham (C.W. Lin, T.M. Cham. Effect of particle size on the available surface area of nifedipine from nifedipine-polyethylene glycol 6000 solid dispersions. *Int. J. Pharm.*, 127 (1996), các trang. 261–272) thể hiện rằng các chế phẩm phân tán dạng rắn của naproxen trong PEG 6000 giải phóng ra lượng thuốc nhanh hơn khi sử dụng liều tải nạp là naproxen 5 hoặc 10% so với khi sử dụng liều tải nạp là 20, 30 hoặc 50%. Các kết quả này có thể được giải thích trên cơ sở

các kết quả nhiễu xạ tia X, kết quả này chỉ ra rằng các chế phẩm phân tán với các mức tải nạp naproxen thấp là dạng vô định hình trong khi các chế phẩm phân tán với các tải lượng dược chất cao là dạng tinh thể một phần (Dissolution Improvement of High Drug-loaded Solid Dispersion. AAPS PharmSciTech 2006; 7 (2) Article 52). Cản trở của kỹ thuật phân tán chất rắn trong việc phát triển sản phẩm thuốc là ở chỗ một lượng lớn chất mang, tức là từ trên 60% đến 90% trọng lượng, cần đạt được sự hòa tan mong muốn. Tỷ lệ phần trăm cao này của chất mang bảo đảm độ nhất quán của tính năng sản phẩm ở thời điểm sản xuất và trong quá trình tự bảo quản.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm khắc phục được các nhược điểm nêu trên. Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất A ở dạng vô định hình mà hầu như không ở dạng tinh thể. Hợp chất này có mặt trong phức chất/polyme với lượng bằng hoặc lớn hơn 30% phức chất, tính theo trọng lượng.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề xuất được phẩm chứa các phức chất theo sáng chế, trong đó hợp chất A có mặt với lượng có tác dụng trị liệu.

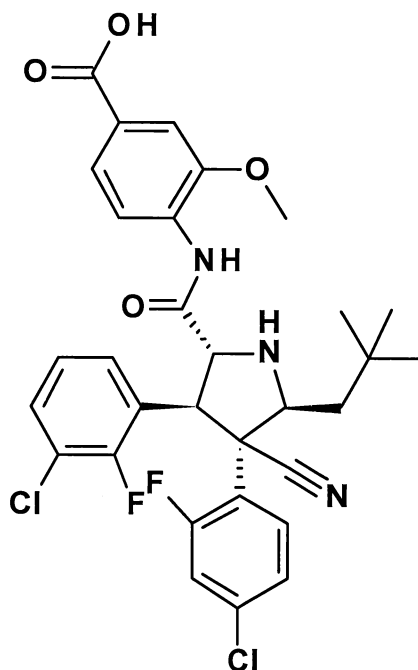
Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề xuất phức chất của dược chất dạng vô định hình với polyme ổn định ở tải lượng dược chất ở mức độ cao.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề xuất quy trình sản xuất phức chất theo sáng chế chứa các hợp chất có tác dụng dược lý ở dạng vô định hình được làm ổn định.

Các đặc điểm chính của sáng chế là:

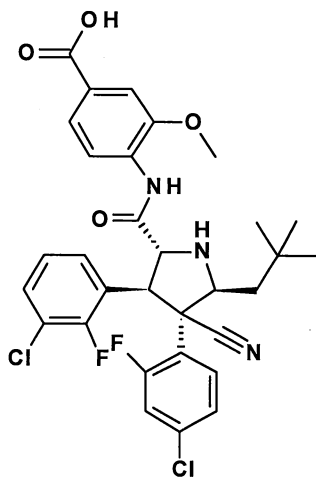
- a) Bào chế chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình ổn định chứa hợp chất A.
- b) Tải lượng dược chất trong thành phẩm nằm trong khoảng từ 10 đến 70%.
- c) Trong khi chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình ổn định ở tải lượng dược chất ở mức độ cao, như 70%, tải lượng dược chất tối ưu để thu được sự tiếp xúc tối ưu nằm trong khoảng từ 10 đến 50%.
- d) Sử dụng các polyme như hypromelosa axetat succinat, povidon và co-povidon với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 99%.

Sáng chế đề xuất chế phẩm phân tán dạng rắn ổn định về mặt vật lý chứa hợp chất có công thức (A):



và polyme làm ổn định, trong đó polyme làm ổn định này là poly(axit metacrylic)-co-methyl metacrylat hoặc poly(vinylpyrrolidon-co-vinyl axetat)(6+4).

Sáng chế đề xuất chế phẩm phân tán dạng rắn ổn định về mặt vật lý, chứa hợp chất có công thức (A):



và polyme làm ổn định là poly(vinylpyrrolidon-co-vinyl axetat)(6+4), trong đó tỷ lệ giữa lượng hợp chất A trong chế phẩm phân tán dạng rắn và lượng polyme làm ổn

định trong chế phẩm phân tán này theo trọng lượng nằm trong khoảng từ 5:95 đến 70:30.

Sáng chế đề xuất chế phẩm rắn dạng liều đơn vị chứa chế phẩm phân tán dạng rắn, cùng với các thành phần thường được dùng trong dược phẩm được chọn từ nhóm bao gồm các chất gây rã, các chất pha loãng, các chất làm trơn, và các chất gây trượt cùng với lớp bao màng.

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chế phẩm phân tán dạng rắn, cùng với chất phụ trợ dược dụng bổ sung.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa quá trình vi kết tủa.

Fig.2 minh họa sự tiếp xúc của hợp chất A trong khi từ các chế phẩm khác nhau: huyền phù chứa tinh thể, huyền phù dạng vi tinh thể, chế phẩm phân tán dạng rắn với eudragit L100 và chế phẩm phân tán dạng rắn với HPMCAS.

Fig.3 minh họa nồng độ huyết tương của hợp chất A với biên độ thời gian được định liều bằng: P1-dạng liều huyền phù của chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình dưới dạng MBP ở tải lượng dược chất là 30% với HPMCAS; P2- dạng liều huyền phù của chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình dưới dạng MBP ở tải lượng dược chất là 50% với HPMCAS; P3-dạng liều huyền phù của dạng vô định hình được điều chế bằng HME với PVPVA64 ở tải lượng dược chất là 30%; P4 –huyền phù dạng vi tinh thể; P5-dạng liều viên nang được nạp các hạt của hợp chất A dưới dạng muối Meglumin.

Fig.4 minh họa độ ổn định của chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (X-ray Power Diffraction-XRPD). Chế phẩm phân tán dạng rắn (tải lượng dược chất là 50% với polyme HPMCAS) giữ nguyên ở dạng vô định hình sau a) 4 giờ và b) 8 giờ xử lý ở nhiệt độ 70°C.

Fig.5 minh họa độ ổn định của chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD). MBP ở tải lượng dược chất là 50% với polyme HPMCAS dưới dạng vô định hình: a) ban đầu, b) 6 tháng ở 40°C/RH 75%, c) 6 tháng ở 25°C/RH 60%.

Fig.6A và Fig.6B so sánh độ ổn định của MBP với hỗn hợp lý học của API vô định hình và polyme với tỷ lệ bằng nhau sử dụng phương pháp quay vòng gia nhiệt nhiệt lượng quét vi sai (DSC). A) Hỗn hợp lý học thể hiện nhiệt độ nóng chảy. B) MBP thể hiện nhiệt độ chuyển thủy tinh (Tg).

Fig.7 minh họa sự tương tác giữa thuốc và polyme trong MBP sử dụng phổ hồng ngoại biến đổi Fourier – (FTIR - Fourier Transform Infrared). a) hỗn hợp lý học b) MBP.

Fig.8a minh họa mẫu XRPD của viên nén thu được theo ví dụ 16 (tức là chứa chế phẩm phân tán dạng rắn được sấy phun của hợp chất A (50% trọng lượng) với copovidon) so với giả dược (viên nén không có chế phẩm phân tán dạng rắn). Mẫu XRPD của viên nén tương ứng với mẫu của giả dược, chỉ ra rằng không phát hiện thấy API dạng tinh thể (hợp chất A).

Fig.8b minh họa độ ổn định của viên nén theo ví dụ 16 theo thời gian, sử dụng nhiễu xạ bột tia X. So sánh thông số ban đầu đối với viên nén (đường cong ở đáy) với các đường cong thu được sau 3 tháng bảo quản trong vỉ thuốc phồng đôi (ở giữa) và các chai HDPE (ở đỉnh) ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối là 75 (RH) chỉ ra rằng không phát hiện thấy hợp chất A dạng tinh thể khi bảo quản.

Fig.9 minh họa khả năng hòa tan in vitro của hai chế phẩm viên nén được bao màng của hợp chất A chứa chế phẩm phân tán dạng rắn thu được bằng cách 1) vi kết tủa (MBP với hợp chất A 50% và HPMCAS) và 2) sấy phun (hợp chất A 50% và PVP VA 64, ví dụ 16).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm phân tán dạng rắn được làm ổn định chứa hợp chất A được đặc trưng bởi tốc độ hòa tan tăng và độ sinh khả dụng được cải thiện một cách đáng kể. Theo một phương án, các chế phẩm phân tán dạng rắn theo sáng chế được điều chế bằng cách vi kết tủa, tạo ra chế phẩm phân tán dạng rắn nêu trên dưới dạng bột khối vi kết tủa (MBP). Theo một phương án khác nữa, các chế phẩm phân tán dạng rắn theo sáng chế được điều chế bằng các quy trình sấy phun (SD). Tùy thuộc vào quy trình này, các polyme khác nhau có thể được sử dụng để cố định một cách hiệu quả hợp chất A trong chế phẩm phân tán dạng rắn nêu trên.

Việc sàng lọc polyme được thực hiện bằng cách sử dụng các polyme sau:

- Hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC 2910, E5)
- Hydroxy propyl xenluloza HPC LF
- Povidon K30 (PVP K30)
- Copovidon (PVP VA 64)
- Eudragit EPO (copolyme dạng cation dựa vào dimethylaminoethyl metacrylat, butyl metacrylat, và methyl metacrylat)
- Soluplus
- HPMCAS, LF

Tỷ lệ trọng lượng sau đây của hợp chất A: polyme được thử nghiệm: A 70%: polyme 30%; A 50%: polyme 50%; A 30%: polyme 70%; và A 50%: polyme 45%: DOSS (Dioctyl natri sulfosuccinat hoặc docusat natri) 5%.

Ngoài ra, các polyme sau được thử nghiệm theo tỷ lệ trọng lượng A 50%: polyme 50%; và A 30%: polyme 70%:

- Povidon 12 PF (PVP 12 PF)
- Povidon 17 PF (PVP 17 PF)
- Povidon K25 (PVP K25)
- Povidon K30 (PVP K30)
- Povidon K90 (PVP K90)
- Copovidon (PVP VA 64)
- Eudragit EPO (copolyme dạng cation dựa vào dimethylaminoethyl metacrylat, butyl metacrylat, và methyl metacrylat)
- Soluplus
- HPMCAS, LF

Đã được chứng minh rằng trong số các polyme được thử nghiệm khác nhau, HPMCAS, povidon (PVP) và copovidon (PVP VA 64) thể hiện các profin hòa tan cải thiện đối với hợp chất A. Các profin hòa tan cải thiện có nghĩa là sự giải phóng được

cải thiện của hợp chất A ra khỏi chế phẩm phân tán dạng rắn được tạo thành từ hợp chất đó và polyme tương ứng đó. Ngoài ra, việc sử dụng povidon hoặc copovidon có thể tạo ra các profin hòa tan mà độc lập với giá trị độ pH trong môi trường hòa tan. Do đó, sự hòa tan và giải phóng như vậy của hợp chất A ra khỏi chế phẩm phân tán dạng rắn được tạo thành với povidon hoặc copovidon có thể xảy ra ngay sau khi dùng qua đường miệng chế phẩm phân tán dạng rắn này, ví dụ trong dạ dày. Sự hòa tan/giải phóng sớm của hợp chất A này do đó có thể làm cải thiện đáng kể độ sinh khả dụng của hợp chất A.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế phẩm phân tán dạng rắn” có nghĩa là được phẩm rắn bất kỳ có ít nhất hai thành phần. Theo một số phương án, chế phẩm phân tán dạng rắn như được bộc lộ ở đây bao gồm thành phần hoạt tính (ví dụ hợp chất A); tốt hơn là được phân tán trong số ít nhất một thành phần khác, ví dụ polyme. Theo các phương án nhất định, chế phẩm phân tán dạng rắn như được bộc lộ ở đây là chế phẩm phân tán thuốc bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính về dược lý hoặc sinh lý (ví dụ hợp chất A). Theo một số phương án, chế phẩm phân tán dạng rắn chứa hợp chất có công thức A được phân tán phân tử với polyme. Tốt hơn là, chế phẩm phân tán dạng rắn là hệ một pha. Chế phẩm phân tán dạng rắn được ưu tiên đặc biệt theo sáng chế là bột khối được vi kết tủa (MBP) chứa hợp chất A. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm phân tán dạng rắn thu được bằng cách sấy phun và chứa hợp chất A và, dưới dạng polyme, copovidon (PVP VA 64).

Thuật ngữ “được phân tán phân tử”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ sự phân bố ngẫu nhiên của hợp chất (ví dụ, hợp chất A) với một polyme. Theo các phương án nhất định, hợp chất này có mặt trong polyme ở trạng thái cuối cùng của quá trình phân chia. Xem, ví dụ, M.G. Vachon et al., *J. Microencapsulation*, 14:281-301 (1997) và Vandelli et al., *J. Microencapsulation*, 10: 55-65 (1993). Theo một số phương án, hợp chất (ví dụ, hợp chất A) có thể được phân tán trong nền được tạo thành từ polyme ở trạng thái rắn của nó sao cho hợp chất này được cố định ở dạng vô định hình của nó. Khi hợp chất được phân tán phân tử trong polyme có thể được chứng minh bằng nhiều cách, ví dụ, bằng phức chất phân tử rắn tạo ra có một nhiệt độ chuyển thủy tinh, hoặc không có các dấu hiệu chỉ ra lượng tinh thể bất kỳ của hợp chất nêu trên (ví dụ hợp chất A) trong đường cong nhiễu xạ tia X.

Thuật ngữ “phức chất phân tử rắn” như được sử dụng ở đây có nghĩa là chế phẩm phân tán dạng rắn chứa hợp chất có công thức A được phân tán phân tử trong nền polyme.

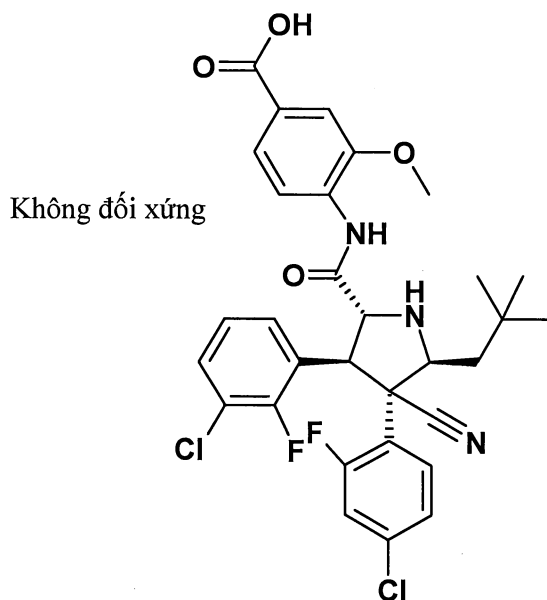
Thuật ngữ “cố định”, như được sử dụng ở đây liên quan đến sự cố định của hợp chất hoạt tính trong nền polyme, có nghĩa là các phân tử của hợp chất tương tác với các phân tử của polyme theo cách sao cho các phân tử của hợp chất được giữ trong nền nêu trên và được ngăn không cho tạo nhân tinh thể do không chuyển động. Theo một số phương án, polyme này có thể ngăn ngừa liên kết hydro giữa các phân tử hoặc lực phân tán yếu giữa hai hoặc nhiều phân tử thuộc của hợp chất A. Xem, ví dụ, Matsumoro and Zografi, *Pharmaceutical Research*, Vo. 16, No. 11, trang 1722-1728, 1999.

Tỷ lệ phần trăm (%) như được sử dụng ở đây được thể hiện theo phần trăm trọng lượng (% trọng lượng, trọng lượng), trừ khi có quy định khác.

Do vậy, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm phân tán dạng rắn chứa hợp chất có công thức A và polyme. Đồng thời sáng chế đề xuất phức chất phân tử rắn chứa hợp chất có công thức A và polyme. Polyme này có thể là polyme dạng không ion hoặc polyme dạng ion. Theo một số phương án, polyme này được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylmetyl xenluloza axetat succinat (HPMCAS), hydroxypropylmetyl xenluloza, các copolyme của axit metacrylic, và tương tự, cũng như các hỗn hợp của bất kỳ hai hoặc nhiều polyme này. Theo một phương án được ưu tiên, polyme được chọn từ HPMCAS hoặc povidon (PVP, Kollidon®) hoặc copovidon (Kollidon® VA 64; PVP VA 64).

Chế phẩm phân tán dạng rắn ổn định chứa hợp chất A được phân tán phân tử trong nền được tạo thành từ polyme với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 90%, theo một số phương án từ 30% đến 70%, hoặc từ 40% đến 60%, hoặc từ 20% đến 50% hoặc từ 50% đến 70% (trọng lượng). Theo một số phương án, polyme này là hypromelozaxetat succinat (HPMCAS), hoặc povidon (PVP), hoặc copovidon (PVP VA 64). Tốt nhất là, chế phẩm phân tán dạng vô định hình được làm ổn định của hợp chất A theo sáng chế bao gồm lượng không đáng kể của hợp chất A dạng tinh thể, như được chứng minh bằng nhiễu xạ bột tia X dạng vô định hình (XRPD) của các chế phẩm nêu trên.

Thành phần hoạt tính (tức là hợp chất A) có tên hóa học là axit 4-{[(2R, 3S, 4R,5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrrolidin-2-carbonyl]-amino}-3-metoxi-benzoic, (hợp chất A) và có thể được thể hiện bằng công thức cấu tạo:



Dạng tinh thể của hợp chất A (trong bản mô tả đôi khi được gọi là “thuốc”, “API”) có điểm nóng chảy khoảng 277°C và có độ hòa tan trong nước rất thấp (<0,05 µg/ml) ở độ pH sinh lý (độ pH nằm trong khoảng từ 1,5 đến 7,0), do vậy độ sinh khả dụng rất thấp. Khả năng thấm qua của hợp chất không cao như được xác định bằng giá trị thử nghiệm Caco-2 là $0,8 \times 10^{-6}$ cm/s. Độ hòa tan kém và liều lượng cao/tần suất đích của việc định liều lượng đối với một loạt hợp chất này dẫn đến sự phân loại hợp chất A là hợp chất BCS lớp IV (độ hòa tan kém/khả năng thấm kém).

Hợp chất A, cũng như phương pháp điều chế hợp chất này, ví dụ được mô tả trong patent Mỹ số 8,354,444 và công bố quốc tế số WO2011/098398. Cụ thể hơn, hợp chất A có khả năng điều trị một loạt rối loạn tăng sinh, ví dụ như ung thư, do khả năng ức chế sự tương tác MDM2-p53 của nó. Thuật ngữ “ung thư” như được sử dụng ở đây có nghĩa là các khối u rắn- và khối u máu, được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư trực kết tràng (tức là bao gồm ung thư ruột kết và ung thư trực tràng), bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư não, bệnh ung thư thần kinh-nội tiết, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư thận, bệnh lý huyết học ác tính

(ví dụ bệnh bạch cầu), bệnh ung thư hắc tố và sacôm. Đặc biệt tốt là, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh lý huyết học ác tính, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư trực kết tràng, bệnh ung thư hắc tố và bệnh ung thư phổi. Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, bệnh ung thư là bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính (acute myeloid leukemia - AML), hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm phân tán dạng rắn ổn định về mặt vật lý chứa hợp chất có độ hòa tan trong nước nhỏ hơn 1 µg/ml và điểm nóng chảy > 270°C cùng với polyme làm ổn định.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm phân tán dạng rắn như được mô tả ở trên, trong đó hợp chất này có độ hòa tan trong nước nhỏ hơn 1 µg/ml là axit 4-{[(2R, 3S, 4R, 5S)-4-(4-clo-2-flo-phenyl)-3-(3-clo-2-flo-phenyl)-4-xyano-5-(2,2-dimetyl-propyl)-pyrolidin-2-carbonyl]-amino}-3-metoxi-benzoic (hợp chất A).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm phân tán dạng rắn như được mô tả ở trên, trong đó polyme làm ổn định là hypromeloza axetat succinat (HPMCAS).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm phân tán dạng rắn như được mô tả ở trên, trong đó polyme làm ổn định là EUDRAGIT® L-100 hoặc EUDRAGIT L100-55®.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm phân tán dạng rắn như được mô tả ở trên, trong đó polyme làm ổn định là povidon (PVP) hoặc copovidon (PVP VA 64).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các chế phẩm phân tán dạng rắn bất kỳ trong số các chế phẩm phân tán dạng rắn như được mô tả ở trên, trong đó tỷ lệ giữa lượng hợp chất A trong chế phẩm phân tán dạng rắn theo trọng lượng và lượng polyme làm ổn định trong chế phẩm phân tán dạng rắn theo trọng lượng nằm trong khoảng từ 5:95 đến 70:30.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các chế phẩm phân tán dạng rắn bất kỳ trong số các chế phẩm phân tán dạng rắn như được mô tả ở trên, trong đó tỷ

lệ giữa lượng hợp chất A trong chế phẩm phân tán dạng rắn theo trọng lượng và lượng polyme làm ổn định trong chế phẩm phân tán dạng rắn theo trọng lượng tốt hơn nằm trong khoảng từ 30:70 đến 50:50.

Theo một phương án khác nữa, chế phẩm phân tán dạng rắn theo sáng chế thu được bằng cách sấy phun dung dịch của copovidon (PVP VA 64) và hợp chất A. Dung môi bất kỳ trong đó cả hai chất, copovidon và hợp chất A tan được đều có thể được sử dụng. Tốt hơn là, copovidon 50% (trọng lượng) và hợp chất A 50% (trọng lượng) được hòa tan trong axeton. Lượng kết hợp của copovidon + hợp chất A nằm trong khoảng từ 3 đến 7%, tốt hơn là 5% (trọng lượng) dung dịch axeton. Dung dịch này được sấy phun bằng các phương pháp sấy phun thông thường, tiếp theo là quy trình làm khô phụ. Tất cả các phương pháp làm khô phụ thông thường đều có thể được sử dụng, tốt hơn là thiết bị làm khô bằng khay, thiết bị sấy khô kiểu vít xoắn hoặc thiết bị sấy khô tầng sôi. Bột được sấy phun thu được như vậy còn được đặc trưng bởi sự phân bố cỡ hạt từ khoảng $d_{10} = 5$ đến $10 \mu\text{m}$, $d_{50} = 10$ đến $20 \mu\text{m}$ và $d_{90} = 30$ đến $60 \mu\text{m}$ (được đo bằng nhiễu xạ laze), và mật độ khối nằm trong khoảng từ 0,10 đến 0,30 g/cm^3 .

Chế phẩm phân tán dạng rắn, cụ thể là các sản phẩm MBP và/hoặc các sản phẩm được sấy phun có thể thu được theo các phương pháp được đề xuất, có thể được sử dụng trong nhiều dạng dùng thuốc mà tan trong nước kém, như hợp chất A, và cụ thể là đối với các dạng liều dùng qua đường miệng. Các dạng liều dùng dùng làm ví dụ minh họa bao gồm các thuốc bột hoặc các thuốc hạt mà có thể được dùng qua đường miệng hoặc là ở dạng khô hoặc được hoàn nguyên bằng cách thêm nước để tạo thành bột nhão, huyền phù đặc, huyền phù hoặc dung dịch; các viên nén, các viên nang, hoặc các viên tròn. Các chất phụ gia khác nhau có thể được trộn, được nghiền hoặc được tạo hạt với chế phẩm phân tán dạng rắn như được mô tả ở đây để tạo thành nguyên liệu thích hợp cho các dạng liều lượng ở trên. Các chất phụ gia có lợi công hiệu nhìn chung có thể rơi vào các nhóm sau: nguyên liệu nền hoặc chất pha loãng khác, các chất có hoạt động bề mặt, chất tạo phức thuốc hoặc các chất tan, các chất độn, các chất gây rã, các tác nhân gắn kết, các chất làm trơn, và các chất biến đổi độ pH (ví dụ, các axit, các bazơ, hoặc các chất đệm). Các ví dụ về các nguyên liệu nền, các chất độn, hoặc các chất pha loãng khác bao gồm lactoza, manitol, xylitol, xenluloza vi tinh thể, canxi diphosphat, và tinh bột. Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt bao gồm natri lauryl

sulfat và polysorbat 80. Các ví dụ về chất tạo phức thuốc hoặc các chất tan bao gồm các polyetylen glycol, cafein, xanten, axit gentisic và xylodextrin. Các ví dụ về các chất gây rã bao gồm natri tinh bột glycolat, natri alginat, carboxymetyl xenluloza natri, methyl xenluloza, và croscarmellose natri. Các ví dụ về các tác nhân gắn kết bao gồm methyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, và gom như gom guar, và tragacanth. Các ví dụ về các chất làm trơn bao gồm magie stearat và canxi stearat. Các ví dụ về các chất biến đổi độ pH bao gồm các axit như axit citric, axit axetic, axit ascorbic, axit lactic, axit aspartic, axit succinic, axit phosphoric, và các axit tương tự; các bazơ như natri axetat, kali axetat, canxi oxit, magie oxit, trisnatri phosphat, natri hydroxit, canxi hydroxit, nhôm hydroxit, và các bazơ tương tự, và các dung dịch đệm nhìn chung bao gồm các hỗn hợp của các axit và các muối của các axit nêu trên. Ít nhất một chức năng của thể lẫn của các chất biến đổi độ pH này là để khống chế tốc độ hòa tan của thuốc, polyme nền, hoặc cả hai chất, nhờ đó khống chế nồng độ thuốc cục bộ trong quá trình hòa tan.

Các chất phụ gia có thể được đưa vào trong chế phẩm phân tán vô định hình rắn trong hoặc sau khi hình thành nó. Ngoài các chất phụ gia hoặc tá dược ở trên, việc sử dụng các nguyên liệu và các quy trình thông thường bất kỳ để tạo chế phẩm và điều chế các dạng liều dùng qua đường miệng sử dụng các chế phẩm được mô tả ở đây đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực là hữu ích công hiệu.

Do đó, theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm rắn dạng liều đơn vị, tốt hơn là viên nén, chứa chế phẩm phân tán dạng rắn theo sáng chế cùng với các thành phần thuốc được sử dụng thường được chọn từ nhóm bao gồm các chất gây rã, các chất pha loãng, các chất làm trơn, chất gây trượt cùng với lớp bao màng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm rắn dạng liều đơn vị của bất kỳ trong số chế phẩm phân tán dạng rắn theo sáng chế chiếm khoảng 80% cùng với khoảng 7% croscarmellose natri, khoảng 6,8% manitol, khoảng 4% crospovidon, khoảng 1,5% silic dioxit dạng keo và khoảng 0,7% magie stearat sau đó chế phẩm này được bao nang hoặc được nén và được bao dưới dạng viên nén.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm rắn dạng liều đơn vị, khác biệt ở chỗ, chế phẩm phân tán dạng rắn thu được bằng cách sấy phun hợp chất A cùng với copovidon (PVP VA 64) là trọng lượng trọng lượng nhân chiếm khoảng 80%

trọng lượng được trộn thêm với chất độn (chiếm từ 6,8% đến 10,8% trọng lượng nhân), tốt hơn là được chọn từ manitol, xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat hoặc silic dioxit; một hoặc hai chất gây rã (trọng lượng nhân chiếm 4%) được chọn từ croscarmellose natri hoặc crospovidon; chất gây trượt (trọng lượng nhân chiếm 1%) tốt hơn là silic dioxit dạng keo; và chất làm trơn (trọng lượng nhân chiếm 0,2%) magie stearat, sử dụng thiết bị trộn trống quay.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm viên nén cụ thể theo ví dụ 16.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân tán dạng rắn của hợp chất có độ hòa tan trong nước nhỏ hơn 1 $\mu\text{g/ml}$, tốt hơn là hợp chất A, và polyme dạng ion, phương pháp này bao gồm bước tạo ra dung dịch của hợp chất và polyme trong dimetyl-axetamid, hoặc dung môi thích hợp bất kỳ khác và đồng kết tủa thuốc với polyme sử dụng kháng dung môi. Tốt hơn là, polyme trong phương án này là HPMCAS.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân tán dạng rắn của hợp chất có độ hòa tan trong nước nhỏ hơn 1 $\mu\text{g/ml}$, tốt hơn là hợp chất A, và polyme dạng ion, phương pháp này bao gồm bước tạo ra dung dịch của hợp chất và polyme trong axeton, hoặc dung môi thích hợp bất kỳ khác, và sấy phun thuốc với polyme. Tốt hơn là, polyme trong phương án này được chọn từ povidon (PVP) hoặc copovidon (PVP VA 64).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm thuốc chứa chế phẩm phân tán dạng rắn theo sáng chế cùng với các tá dược được dụng khác.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm phân tán dạng rắn theo sáng chế để dùng làm thuốc để điều trị bệnh ung thư, cụ thể là AML hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm phân tán dạng rắn theo sáng chế để bào chế thuốc để điều trị bệnh ung thư, cụ thể là bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính (AML) hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Các thách thức thiết lập độ hòa tan/độ sinh khả dụng cực thấp để đạt được mức an toàn và tiếp xúc mong muốn đối với hợp chất A. Vì độ sinh khả dụng thấp của các

thuốc kỵ nước có độ hòa tan trong nước cực kỳ thấp có thể là một vấn đề nghiêm trọng, các phương pháp khác nhau đã được khai thác để đạt được các mức độ về độ hòa tan thuốc và tốc độ phân giải cao mong muốn. Các phương pháp này bây giờ sẽ được minh họa thêm bằng các ví dụ thực hiện sau đây mà không nhằm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

A.: Phương pháp sản xuất chế phẩm dạng tinh thể

Dưới đây là các minh họa chi tiết (ví dụ 1) về các phương pháp sản xuất chế phẩm khác nhau với dạng tinh thể hoặc dạng muối của hợp chất. Bảng 1 minh họa độ sinh khả dụng tương đối thu được bằng các phương pháp sản xuất chế phẩm này.

Các chế phẩm dạng tinh thể được tạo ra như sau:

Ví dụ 1: Viên phù dạng tinh thể

Huyền phù dạng tinh thể được điều chế bằng cách phân tán hợp chất A dạng tinh thể trong môi trường dẫn thuốc gốc nước bao gồm hydroxypropylxenluloza 2%, polysorbat 80 0,15%, methylparaben 0,09% và propylparaben 0,01%. Huyền phù này được nghiền để thu được cỡ hạt trung bình $<10\mu\text{m}$ ($d_{0,5}$).

Bảng 2. Sự cải thiện độ sinh khả dụng ở khi

Các thông số	Đơn vị	IV	PO	PO
Liều	mg/kg	1,25	30	30
Chế phẩm			Tinh thể	Huyền phù dạng vi tinh thể
Thức ăn		Đã được ăn	Đã được ăn	Đã được ăn
AUC (0-t*)	$\mu\text{g.giờ/mL}$	12,8	15,8	35,0
AUC extrap	$\mu\text{g.giờ/mL}$	12,9	16,1	35,5
% AUC Extrap	%	0,7	1,8	1,4
AUC/Liều	$\frac{\text{giờ}}{\mu\text{g/mL/mg/kg}}$	10,3	0,5	1,2
C _{max} qua đường miệng	$\mu\text{g/mL}$		1,1	1,7
Độ sinh khả dụng			5,2%	11,5%

Ví dụ 2: Huyền phù gốc muối

Việc sàng lọc muối đã xác định được một số muối tiềm năng của hợp chất A (xem bảng 3 dưới đây). Trong số các muối này, meglumin là muối triển vọng có độ

hòa tan trong nước tốt nhất và do đó được thử nghiệm trong những nghiên cứu được động học ở động vật ở dạng liều rắn trong viên nang chứa muối meglumin của hợp chất A dưới dạng các hạt với poloxamer 188, crospovidon, silic oxit dạng keo và magie stearat. Độ sinh khả dụng (tiếp xúc) không được cải thiện (Fig.3)

Bảng 3. Độ hòa tan của các muối khác nhau của hợp chất A.

Muối của hợp chất A	Độ hòa tan ($\mu\text{g/mL}$)	pH
Sulfat	<0,02	2,6
Axit p-toluensulfonic	<0,02	2,7
Natri	0,7	7,2
Axit benzensulfonat	<0,02	2,4
Meglumin	>1400	7,8
Kali	0,5	8,0
Axit metansulfonic (Mesylat)	<0,04	3,1

B.: Các phương pháp sản xuất chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình

Đã phát hiện ra rằng chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình của hợp chất A thể hiện độ sinh khả dụng cao hơn một cách đáng kể so với dạng tinh thể hoặc dạng muối của hợp chất.

Các kỹ thuật hiện có khác nhau được đánh giá để tạo ra chế phẩm dạng vô định hình thích hợp tức là dạng sấy phun, ép đùn nóng chảy, và kỹ thuật bột khối được vi kết tủa như được thể hiện trong các ví dụ từ 3 đến 10.

Các chất mang khác nhau mà được khai thác bao gồm, hypromeloza, hypromeloza axetat succinat, Kollidon PVP, Kollidon PVP VA64, Soluplus, các copolyme của các axit acrylic và axit methacrylic, như eudragit L100-55, eudragit L100, eudragit EPO v.v.. Các thử nghiệm này được tiến hành ở các tải lượng được chất là khác nhau nằm trong khoảng 5% đến 70%.

Ví dụ 3: Chế phẩm phân tán vô định hình sử dụng kỹ thuật HME

Hợp chất A, copovidon (hoặc SoluPlus®, HPMCAS), có hoặc không có docusat natri được làm nóng chảy sử dụng thiết bị ép đùn nóng chảy nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 180°C ở tải lượng được chất nằm trong khoảng từ 30% đến 50%. Các chất ép đùn được nghiền với copovidon đã được thử nghiệm ở động vật với chế phẩm sau: hợp chất A 30%, copovidon 68,75%, docusat natri 1%, và silic dioxid dạng keo 0,25%. Nồng độ của huyền phù định liều được tạo ra cuối cùng là 1 mg/mL hợp chất A.

Ví dụ 4-10: Chế phẩm phân tán vô định hình sử dụng kỹ thuật MBP

Thuốc và polyme (HPMCAS hoặc Eugragit L100) được hòa tan trong dimethyl-axetamit (DMA) bằng cách khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được lọc hoặc không lọc sau đó được bổ sung vào môi trường nước lạnh kháng dung môi được khống chế nhiệt độ (HCl loãng, độ pH khoảng 3,0, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1°C đến 10°C) cho phép đồng kết tủa nhanh thuốc và polyme. DMA dư được chiết cùng với rửa liên tục bằng nước lạnh có tính axit và nước lạnh, tiếp theo là tách rửa và chất kết tủa ẩm và làm khô chất kết tủa. Bột được sấy khô được gọi là MBP được cho xử lý thêm để định lượng huyền phù hoặc viên nén. Tất cả các chế phẩm dưới đây thể hiện mẫu XRD vô định hình. (Fig.1)

Bảng 4: Sự cải thiện độ sinh khả dụng từ chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình với HPMCAS ở chuột và khỉ.

	Vi huyền phù (dạng tinh thể)	Huyền phù MBP (dạng vô định hình)
Chuột (100 mg/kg)	36%	>100%
Khỉ (30 mg/kg)	11,5%	17,4%

Ví dụ 4 (chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình với eudragit L100): MBP với eudragit L100 ở tải lượng được chất là 30%:

Hợp chất A dưới dạng chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình (MBP), bột để kết cấu chứa hợp chất A 30% và polyme eudragit L 100 70%. Nồng độ định lượng cuối cùng bằng 6 mg/mL hợp chất A trong môi trường dẫn thuốc nước chứa hydroxypropylxenluloza 2% trọng lượng, polysorbat 80 0,1% và metylparaben 0,09% và propylparaben 0,01%.

(Fig.2)

Ví dụ 5: Chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình của hợp chất A với HPMCAS ở tải lượng được chất 30%:

Hợp chất A dưới dạng chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình bằng cách đồng kết tủa (MBP) ở tải lượng được chất 30% với polyme HPMC-AS 70%. Nồng độ huyền phù định lượng được thay thế cuối cùng tương đương với 1 mg/mL hợp chất A trong môi trường dẫn thuốc nước chứa hydroxypropylxenluloza 2% trọng lượng, polysorbat 80 0,1% và metylparaben 0,09% và propylparaben 0,01%.

Ví dụ 6: Chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình của hợp chất A với HPMCAS ở tải lượng dược chất 50%:

Hợp chất A dưới dạng chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình (MBP) chứa hợp chất A 50% và polyme HPMC-AS 50%. MBP sau đó được cấu thành huyền phù định lượng ở nồng độ bằng 1 mg/mL hợp chất A trong môi trường dẫn thuốc nước chứa hydroxypropylxenluloza 2% trọng lượng, polysorbat 80 0,1% và metylparaben 0,09% và propylparaben 0,01% (Fig.3).

Ví dụ 7: Chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình của hợp chất A với HPMCAS ở tải lượng dược chất là 70%:

Hợp chất A dưới dạng chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình (MBP), bột cấu thành chứa hợp chất A 70% và polyme HPMC-AS 30%. Nồng độ huyền phù khi cấu thành là 4 mg/mL.

Ví dụ 8: Chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình của hợp chất A với HPMCAS ở tải lượng dược chất là 50% ở dạng liều viên nén:

Chế phẩm phân tán dạng rắn MBP vô định hình của hợp chất A chứa hợp chất A 50% và HPMC-AS 50% được xử lý tiếp thành viên nén. Chế phẩm này là hợp chất A 92,8% dưới dạng chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình (MBP), với croscarmeloza natri 5%, silic dioxit dạng keo 1,5%, và magie stearat 0,7%.

Ví dụ 9: Chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình của hợp chất A với HPMCAS ở tải lượng dược chất là 30% ở dạng liều viên nén:

Chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình của hợp chất A chứa hợp chất A 30% và HPMC-AS 70% được xử lý tiếp thành viên nén. Các viên nén chứa hợp chất A 94% (hợp chất A 30% và HPMC-AS 70%) làm chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình (MBP), với croscarmeloza natri 3,7%, silic dioxit dạng keo 1,2%, hydroxypropyl xenluloza 0,5%, và magie stearat 0,6%.

Ví dụ 10: Chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình của hợp chất A với HPMCAS ở tải lượng dược chất là 50% ở dạng liều viên nén:

Chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình MBP của hợp chất A chứa hợp chất A 50% và HPMC-AS 50% được xử lý tiếp thành viên nén. Các viên nén chứa MBP 80% (hợp chất A 50% và HPMC-AS 50%) dưới dạng chế phẩm phân tán dạng

rắn dạng vô định hình, với croscarmelloza natri 7%, manitol 6,8%, crospovidon 4%, silic dioxit dạng keo 1,5%, và magie stearat 0,7%. Nhân viên nén sau đó được bao bằng hỗn hợp bao màng chứa nước thông thường.

Ví dụ 11. Sự tăng cường độ hòa tan từ chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình:

Khoảng 5 mg hợp chất A dưới dạng MBP được đặt trong 20 mL dịch lỏng liên quan về mặt sinh học (dịch lỏng ở ruột non kích thích tình trạng nhịn ăn và dịch lỏng trong ruột non kích thích tình trạng ăn uống) ở 37°C và được lọc qua thiết bị lọc cỡ 0,2µm theo thời gian. Chất lọc sau đó được phân tích bằng HPLC.

Bảng 5. Tăng cường độ hòa tan

Dung môi	Độ hòa tan	
	Dạng tinh thể	MBP (dạng vô định hình)
FaSSIF	2 µg/mL	5 µg/mL
FeSSIF	3 µg/mL	15 µg/mL

Ví dụ 12. Độ ổn định của MBP ở nhiệt độ cao (thể hiện các mẫu XRPD bột)

(Fig.4)

Ví dụ 13. Bằng chứng của chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình ổn định:

Như thể hiện trong nhiễu xạ bột tia X (XRPD) mà MBP giữ nguyên ở dạng vô định hình sau khi bảo quản 6 tháng ở nhiệt độ 25°C/RH 60% và 6 tháng ở 40°C/RH 75%. (Fig.5)

Ví dụ 14.

So sánh chế phẩm phân tán dạng rắn MBP dạng vô định hình với hỗn hợp lý học của các thành phần giống nhau sử dụng phương pháp quay vòng gia nhiệt nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cho thấy hỗn hợp lý học kết tinh trong khi MBP giữ nguyên ở dạng vô định hình.

(Fig.6)

Ví dụ 15.

Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR (Fourier Transform Infrared) Spectroscopy) minh họa (Fig.7) rằng trong MBP, thuốc và polyme được phân tán dạng phân tử đem lại độ ổn định tốt hơn và không có xu hướng kết tinh. Mặt khác, API vô định hình trong hỗn hợp lý học không được phân tán phân tử và do đó có xu hướng kết

ting. Do đó sự phân tán phân tử đồng nhất là yếu tố quan trọng nhất để cho độ ổn định tuyệt vời thậm chí ở tải lượng được chất ở mức độ cao.

Ví dụ 16: Viên nén bao màng, chứa chế phẩm phân tán dạng rắn được sấy phun của hợp chất A với copovidon (PVP VA 64)

Viên nén chứa 800 mg bột được sấy phun (SDP) của hợp chất A và copovidon (PVP VA 64), tương đương với 400 mg hợp chất A (bazơ tự do).

Bảng 6: Chế phẩm viên nén:

Thành phần ¹	Trọng lượng (mg/viên nén)	Chức năng
Nhân		
Hợp chất A	400,00	Thành phần hoạt tính
Copovidon	400,00	Polyme
(hợp chất A + copovidon ²)	(800,00)	Chất trung gian galenic
Manitol (được sấy phun, 200) ³	68,00	Chất độn
Croscarmellose natri	70,00	Chất gây rã
Crospovidon	40,00	Chất gây rã
Silic dioxide dạng keo	15,00	Chất gây trượt
Magie stearat	7,00	Chất làm trơn
Tổng trọng lượng nhân	1000,00	
Bao màng ^{4,5}		
Rượu polyvinyl, được thủy phân một phần	12,000	Chất bao
Titan dioxide	6,234	Chất màu
Polyetylen glycol	6,060	Chất dẻo hóa
Bột talc	4,440	Chất gây trượt
Màu vàng sắt oxit	0,990	Chất màu
Màu đỏ sắt oxit	0,240	Chất màu
Màu đen sắt oxit	0,036	Chất màu
Tổng trọng lượng bao màng	30,000	
Tổng trọng lượng viên nén được bao màng	1030,00	

¹ Axeton được sử dụng trong quy trình sấy phun; Axeton cơ bản được loại bỏ trong quá trình xử lý.

² Bột được sấy phun (SDP) chứa hợp chất có công thức A 50% và copovidon 50%.

³ Có thể được sử dụng để bù hiệu nghiệm SDP

⁴ Nước tinh khiết (USP/Ph. Eur.) được sử dụng trong quy trình bao màng trong nước; Nước tinh khiết cơ bản được loại bỏ trong quá trình xử lý.

⁵ Hỗn hợp bao màng có bán trên thị trường, ví dụ, Opadry II 85F26792 màu nâu, có thể được sử dụng.

Các bước của phương pháp:

1) Hòa tan hợp chất A (bột được sấy phun với lượng 50% trọng lượng) và copovidon (bột được sấy phun với lượng 50% trọng lượng) trong axeton thu được nồng độ chất rắn là 5% (trọng lượng).

2) Dung dịch thu được ở bước 1) nếu được nạp qua thiết bị lọc kích cỡ 4 μm vào bộ sấy phun và được phun sử dụng máy phun bánh quay, hoặc vòi phun hai dịch lỏng, hoặc vòi phun áp lực trong khoang làm khô. Sương mù mịn được tạo ra bằng máy phun trộn với hơi nitơ nóng (từ 110 đến 150°C) và bốc hơi các dung môi từ các giọt nhỏ bắt đầu. Tốc độ nạp liệu dung dịch này được điều chỉnh để đạt được nhiệt độ khí thoát ra mong muốn (từ 60 đến 90°C). Khí làm khô mang bột mịn qua khoang sấy khô ra khỏi dòng xoáy. Dòng xoáy tách bột ra khỏi khí làm khô và bột được thu gom bằng trọng trường trong trống quay. Dòng khí hầu như không có bột chảy vào vỏ túi lọc, ở đó các hạt rất mịn được giữ trong các thiết bị lọc túi. Khí không bột được làm nguội xuống trong bình ngưng, ở đó xuất hiện sự ngưng tụ dung môi và làm khô khí sau khi gia nhiệt lại được quay vòng cho khô ở khoang làm khô.

3) Tiến hành sấy thêm nguyên liệu đã được sấy phun thu được ở bước 2) để làm giảm lượng axeton có mặt trong sản phẩm. Để sấy thêm, sử dụng thiết bị làm khô bằng khay.

4) Bột được sấy phun như thu được trong bước 3) được trộn thêm với manitol làm chất độn; croscarmelloza natri và croscarmelloza natri làm các chất gây rã; silic dioxit dạng keo làm chất gây trượt, sử dụng thiết bị trộn trống quay.

5) Hỗn hợp thu được ở bước 4) được trộn thêm với magie stearat (trọng lượng nhân 0,2%) làm chất làm trơn trong thiết bị trộn trống quay.

6) Hỗn hợp thu được ở bước 5) được tạo hạt khô sử dụng thiết bị nén Gerteis Roller được lắp với hoặc là thiết bị tạo hạt bỏ túi hoặc roto hình sao và sàng có lỗ sàng có kích cỡ bằng 0,8 mm.

Phương án thay thế cho thiết bị tạo hạt bỏ túi, có thể sử dụng roto hình sao. Lỗ sàng có thể có kích thước nằm trong khoảng từ 0,5mm đến 0,8mm.

7) Các hạt thu được ở bước 6) được trộn với silic dioxit dạng keo làm chất gây trượt và croscarmelloza natri làm chất gây rã trong thiết bị trộn trống quay.

8) Hỗn hợp thu được ở bước 7) được trộn thêm với magie stearat (trọng lượng nhân 0,5%) làm chất làm trơn trong thiết bị trộn trống quay để thu được hỗn hợp trộn cuối cùng để ép viên nén.

9) Hỗn hợp trộn cuối cùng được ép thành viên nén sử dụng máy tạo viên quay, ví dụ Korsch XL 100 WipCon. Trọng lượng viên nén được điều chỉnh đến nồng độ liều cuối cùng cần thiết, tức là 400 mg. Các nhân 400 mg này có kích cỡ nằm trong khoảng từ 20,1 mm đến 9,5 mm

10) Các viên nén thu được ở bước 9) được bao màng sử dụng thiết bị phủ trống quay đục lỗ, ví dụ thiết bị phủ Glatt Coater sử dụng hệ thống bao màng chứa PVA. Lượng bao màng được áp dụng là trọng lượng nhân 3% trọng lượng. Chế phẩm bao màng bao gồm rượu polyvinyllic được thủy phân một phần 1,2%, titan dioxit 0,6234%, polyetylen glycol 0,606%, bột talc 0,444%, màu vàng sắt oxit 0,099%, màu đỏ sắt oxit 0,024 % và màu đen sắt oxit 0,0036%. Lượng bao màng có thể đến 5% trọng lượng nhân. Các hệ bao màng thay thế ví dụ để bảo vệ hơi ẩm cũng có thể được sử dụng.

Ví dụ 17: Các số liệu về độ ổn định (các kiểu XRPD) đối với chế phẩm phân tán dạng rắn của ví dụ 16 khi bảo quản

Các mẫu nhiễu xạ tia X được ghi ở các điều kiện môi trường trong hình thái truyền động với nhiễu xạ kế STOE STADI P (bức xạ Cu K alpha, máy đơn sắc sơ cấp, thiết bị phát hiện dải silicon, biên độ góc 3° đến 42° 2Theta, thời gian đo tổng cộng khoảng 30 phút). Các mẫu được chuẩn bị và được phân tích mà không cần xử lý thêm (ví dụ nghiền hoặc sàng) cơ chất (các hình vẽ Fig.8a, Fig.8b)

Mẫu XRPD của chế phẩm phân tán dạng rắn theo ví dụ 16, tức là chế phẩm phân tán dạng rắn được sấy phun chứa hợp chất A 50% và copovidon (PVP VA 64), tương ứng với mẫu của giả dược, chứng minh rằng ban đầu không phát hiện thấy API dạng tinh thể (hợp chất A) (Fig.8a).

Các mẫu XRPD của chế phẩm phân tán dạng rắn nêu trên sau 3 tháng bảo quản trong các vỉ thuốc phòng kép và các chai HDPE (các điều kiện bảo quản: nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75% (RH)) tương ứng với mẫu của chế phẩm phân tán dạng rắn được xác định ban đầu, chứng minh rằng không phát hiện thấy API dạng tinh thể (hợp chất A) (Fig.8b).

Ví dụ 18: Các số liệu hòa tan (in vitro) đối với các viên nén chứa các chế phẩm phân tán dạng rắn khác nhau

Các thử nghiệm hòa tan in vitro được thực hiện với hai chế phẩm của hợp chất A làm viên nén được bao màng chứa chế phẩm phân tán dạng rắn thu được bằng cách 1) vi kết tủa (MBP với hợp chất A 50% và HPMCAS); và 2) sấy phun (hợp chất A 50% và PVP VA64, ví dụ 16). Môi trường được sử dụng là 0,01 mol (0,01N) axit clohydric (HCl), kích thích dạ dày đã bị nhịn đói cũng như dịch lỏng ruột non được kích thích ở trạng thái bị bỏ đói (FaSSIF), kích thích ruột non bị bỏ đói. Số liệu chính xác định tóm tắt trong bảng 7 sau đây.

Bảng 7: Các thông số đối với những nghiên cứu hòa tan

Thành phần	Hợp chất A
Liều (mg)	400
Thiết bị	USP2
Môi trường	HCl 0,01N (0-30 phút)/FaSSIF (dịch lỏng ruột non được kích thích ở trạng thái bị bỏ đói) (30-240 phút)
Dung lượng (ml)	500+500
Tốc độ quay	75
Khoảng thời gian (phút)	240
Thời gian tạo mẫu (phút)	10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240
Thiết bị làm chìm	F06, No F07: CAP-WHTS99
Thiết bị lọc	Thiết bị lọc bằng sợi thủy tinh cỡ 1µm (Acrodisc, Pall)
N	3
Xác định số lượng	HPLC offline số tiếp cận SAM-0101609

Chế phẩm môi trường

HCl 0,01N (1L)

Cân (0,83ml) HCl 37% bốc khói trong bình dung tích 1000ml đã được nạp trước bằng 500ml nước cất và nạp lên đến 1000ml. Trộn kỹ, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng trước khi sử dụng.

FaSSIF (3L)

Bước 1:

Đề điều chế dung dịch đệm, hòa tan 1,260g NaOH (viên nhỏ), 13,410g NaH_2PO_4 dihydrat và 18,558g NaCl, trong khoảng 2,700 L nước tinh khiết. Điều chỉnh độ pH đến 6,5 bằng NaOH 1N hoặc HCl 1N. Tạo ra thể tích (3,000L) bằng nước tinh khiết ở nhiệt độ trong phòng.

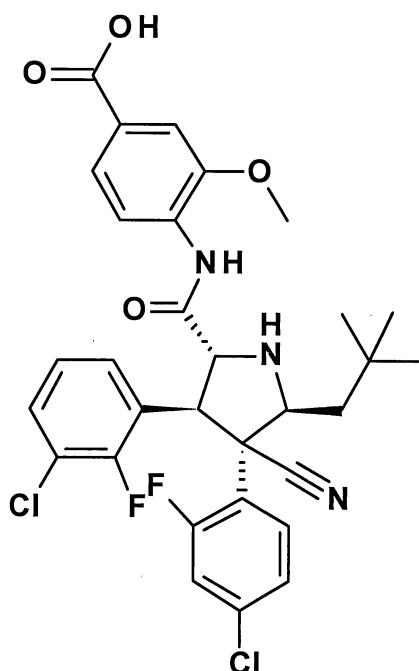
Bước 2:

Thêm 6,720g bột SIF nguyên gốc (SIF Powder Original) đến khoảng 1,5L dung dịch đệm. Khuấy cho đến khi bột được hòa tan hoàn toàn. Tạo ra thể tích (3,000L) bằng dung dịch đệm ở nhiệt độ trong phòng.

Các số liệu hòa tan thu được theo phương pháp này được bộc lộ trên Fig.9.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm phân tán dạng rắn ổn định về mặt vật lý chứa hợp chất có công thức (A):



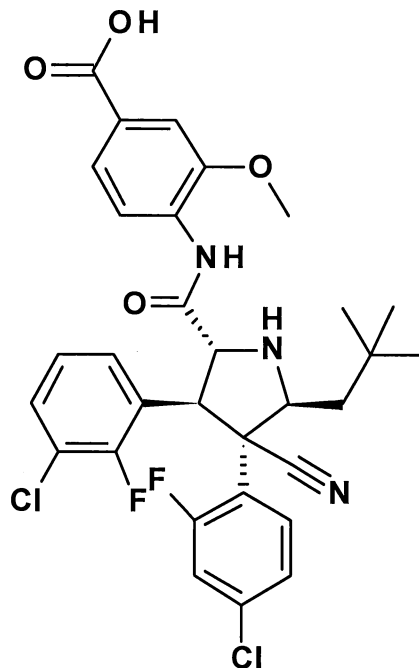
và polyme làm ổn định, trong đó polyme làm ổn định này là poly(axit metacylic)-co-methyl metacrylat hoặc poly(vinylpyrrolidon-co-vinyl axetat)(6+4).

2. Chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 1, trong đó polyme làm ổn định này là poly(axit metacylic)-co-methyl metacrylat.

3. Chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 1, trong đó polyme làm ổn định này là poly(vinylpyrrolidon-co-vinyl axetat)(6+4).

4. Chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 1, trong đó tỷ lệ giữa lượng hợp chất A trong chế phẩm phân tán dạng rắn và lượng polyme làm ổn định trong chế phẩm phân tán này theo trọng lượng nằm trong khoảng từ 5:95 đến 70:30.

5. Chế phẩm phân tán dạng rắn ổn định về mặt vật lý, chứa hợp chất có công thức (A):



và polyme làm ổn định là poly(vinylpyrrolidon-co-vinyl axetat)(6+4), trong đó tỷ lệ giữa lượng hợp chất A trong chế phẩm phân tán dạng rắn và lượng polyme làm ổn định trong chế phẩm phân tán này theo trọng lượng nằm trong khoảng từ 5:95 đến 70:30.

6. Chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 4, trong đó tỷ lệ giữa lượng hợp chất A trong chế phẩm phân tán dạng rắn và lượng polyme làm ổn định trong chế phẩm phân tán này theo trọng lượng nằm trong khoảng từ 30:70 đến 50:50.

7. Chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 5, trong đó tỷ lệ giữa lượng hợp chất A trong chế phẩm phân tán dạng rắn và lượng polyme làm ổn định trong chế phẩm phân tán này theo trọng lượng tốt hơn nằm trong khoảng từ 30:70 đến 50:50.

8. Chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 5, trong đó chế phẩm phân tán dạng rắn thu được bằng cách sấy phun dung dịch chứa hợp chất A và poly(vinylpyrrolidon-co-vinyl axetat)(6+4).

9. Chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 7, trong đó chế phẩm phân tán dạng rắn thu được bằng cách sấy phun dung dịch chứa hợp chất A và poly(vinylpyrrolidon-co-vinyl axetat)(6+4).

10. Chế phẩm rắn dạng liều đơn vị chứa chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 1, cùng với các thành phần thường được dùng trong dược phẩm được chọn từ nhóm bao

gồm các chất gây rã, các chất pha loãng, các chất làm trơn, và các chất gây trượt cùng với lớp bao màng.

11. Chế phẩm rắn dạng liều đơn vị chứa chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 5, cùng với các thành phần thường được dùng trong dược phẩm được chọn từ nhóm bao gồm các chất gây rã, các chất pha loãng, các chất làm trơn, và các chất gây trượt cùng với lớp bao màng.

12. Chế phẩm rắn dạng liều đơn vị, chứa khoảng 80% chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 1 dưới dạng chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình, cùng với khoảng 7% croscarmellose natri, khoảng 6,8% manitol, khoảng 4% crospovidon, khoảng 1,5% silic dioxid dạng keo và khoảng 0,7% magie stearat sau đó được bao nang hoặc được ép và được phủ dưới dạng viên nén.

13. Chế phẩm rắn dạng liều đơn vị chứa khoảng 80% chế phẩm phân tán rắn theo điểm 3 dưới dạng chế phẩm phân tán dạng rắn dạng vô định hình, cùng với khoảng 7% croscarmellose natri, khoảng 6,8% manitol, khoảng 4% crospovidon, khoảng 1,5% silic dioxid dạng keo và khoảng 0,7% magie stearat sau đó được bao nang hoặc được ép và được phủ dưới dạng viên nén.

14. Dược phẩm chứa chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 1, cùng với chất phụ trợ được dụng bổ sung.

15. Dược phẩm chứa chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 4, cùng với chất phụ trợ được dụng bổ sung.

16. Dược phẩm chứa chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 5, cùng với chất phụ trợ được dụng bổ sung.

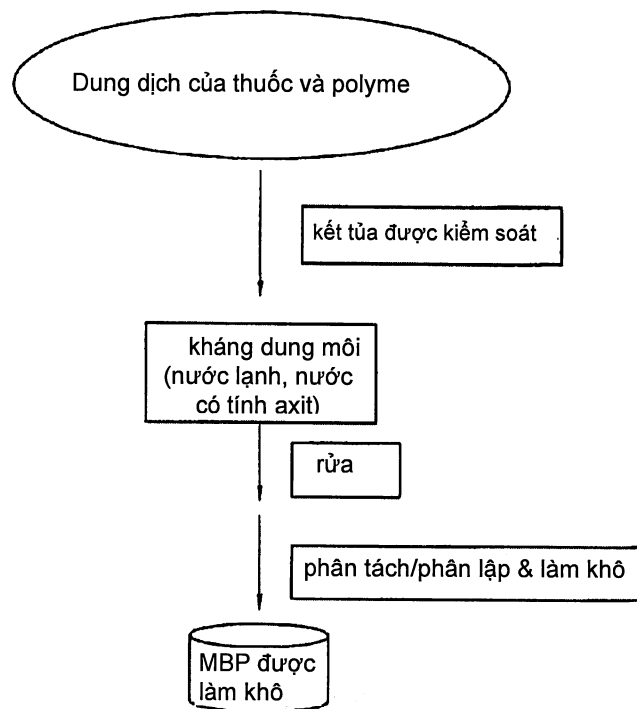
17. Dược phẩm chứa chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 6, cùng với chất phụ trợ được dụng bổ sung.

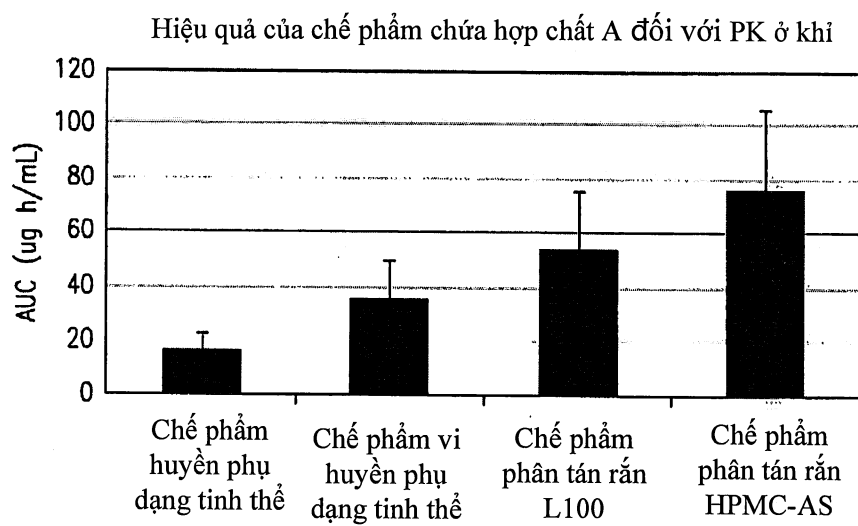
18. Dược phẩm chứa chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 7, cùng với chất phụ trợ được dụng bổ sung.

19. Dược phẩm chứa chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 8, cùng với chất phụ trợ được dụng bổ sung.

20. Chế phẩm rắn dạng liều đơn vị chứa chế phẩm phân tán dạng rắn theo điểm 7, cùng với các thành phần thường được dùng trong dược phẩm được chọn từ nhóm bao

gồm các chất gây rã, các chất pha loãng, các chất làm trơn, và các chất gây trượt cùng với màng.

**FIG. 1**

**FIG. 2**

PK: dược động học

L100: EUDRAGIT® L100

HPMC-AS: hypromelozơ axetat suxinat

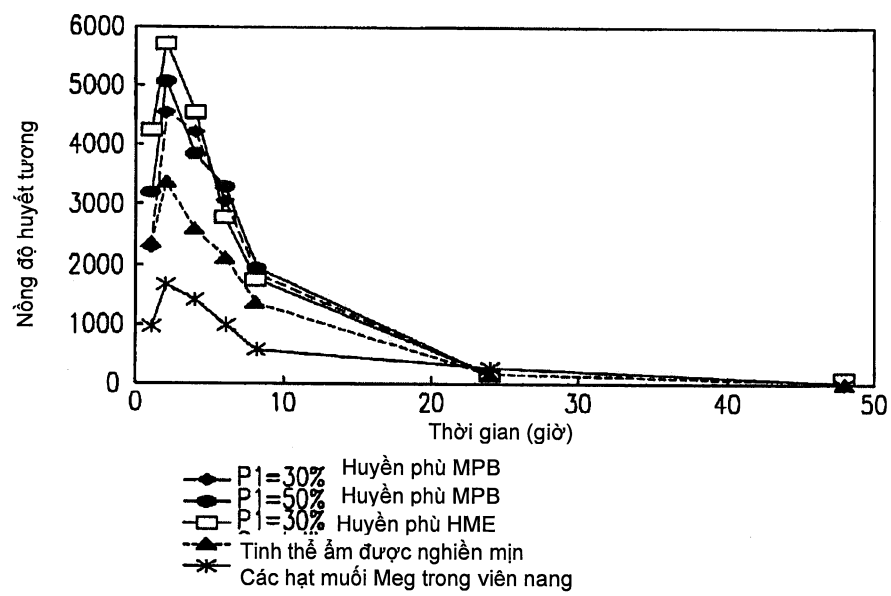
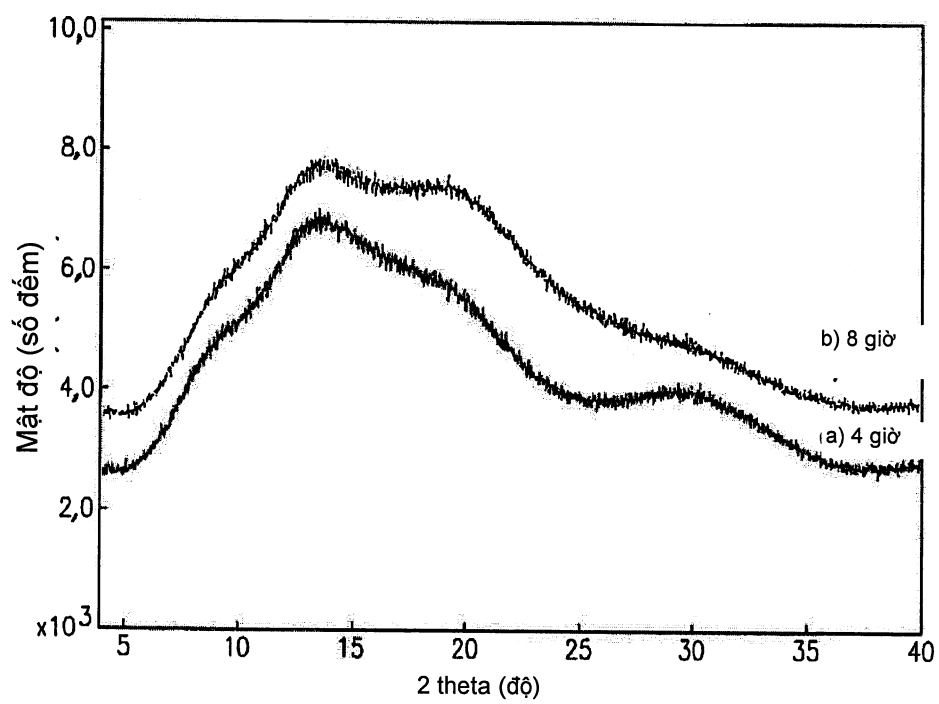
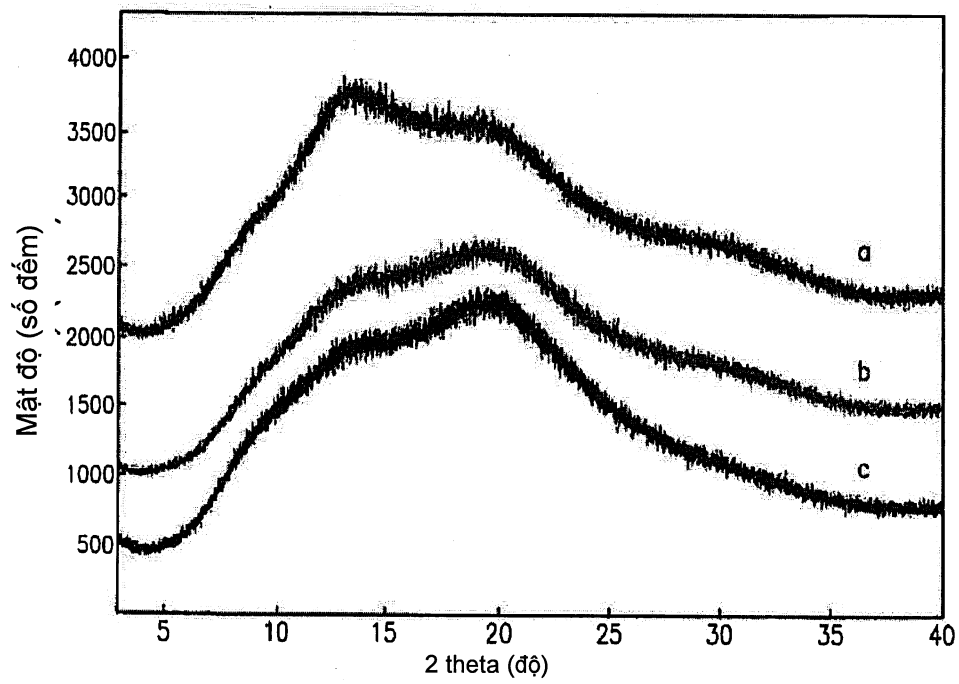


FIG. 3

**FIG. 4**

**FIG. 5**

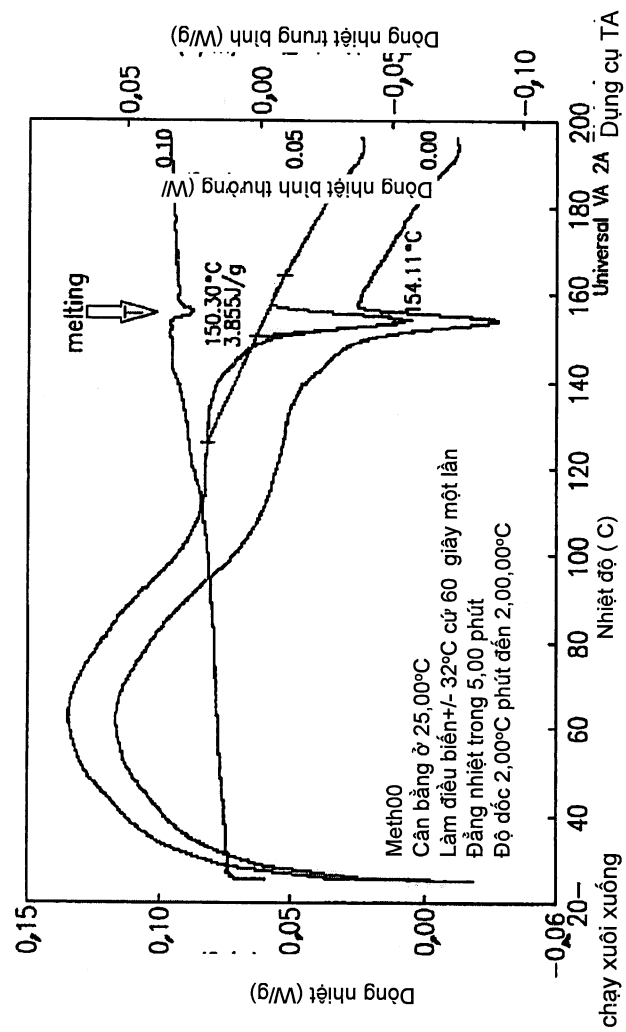


FIG. 6a

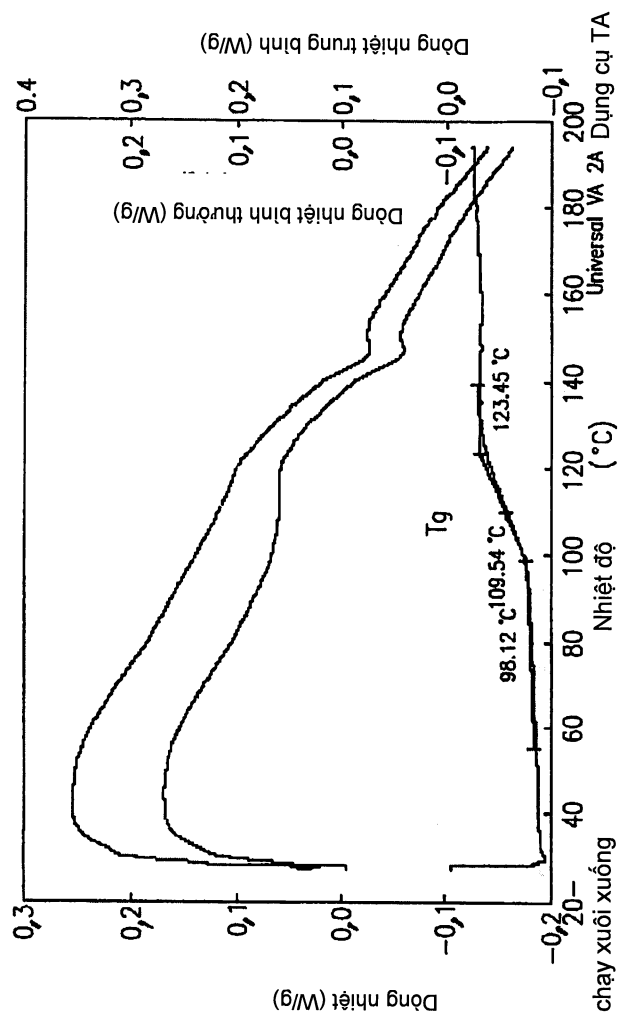
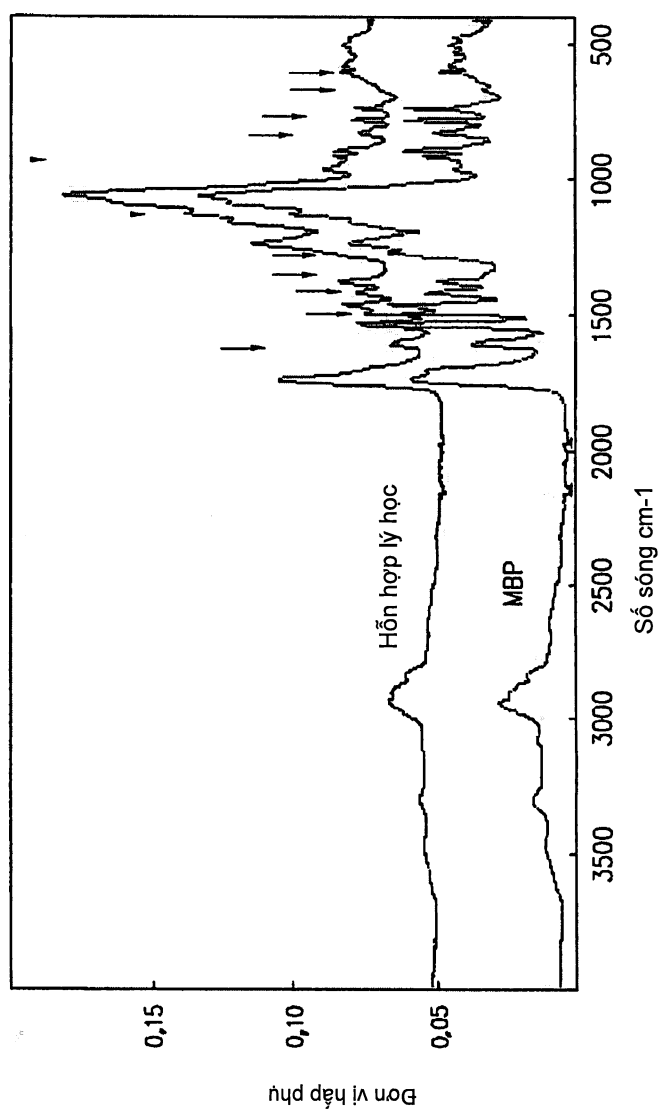


FIG. 6b

**FIG. 7**

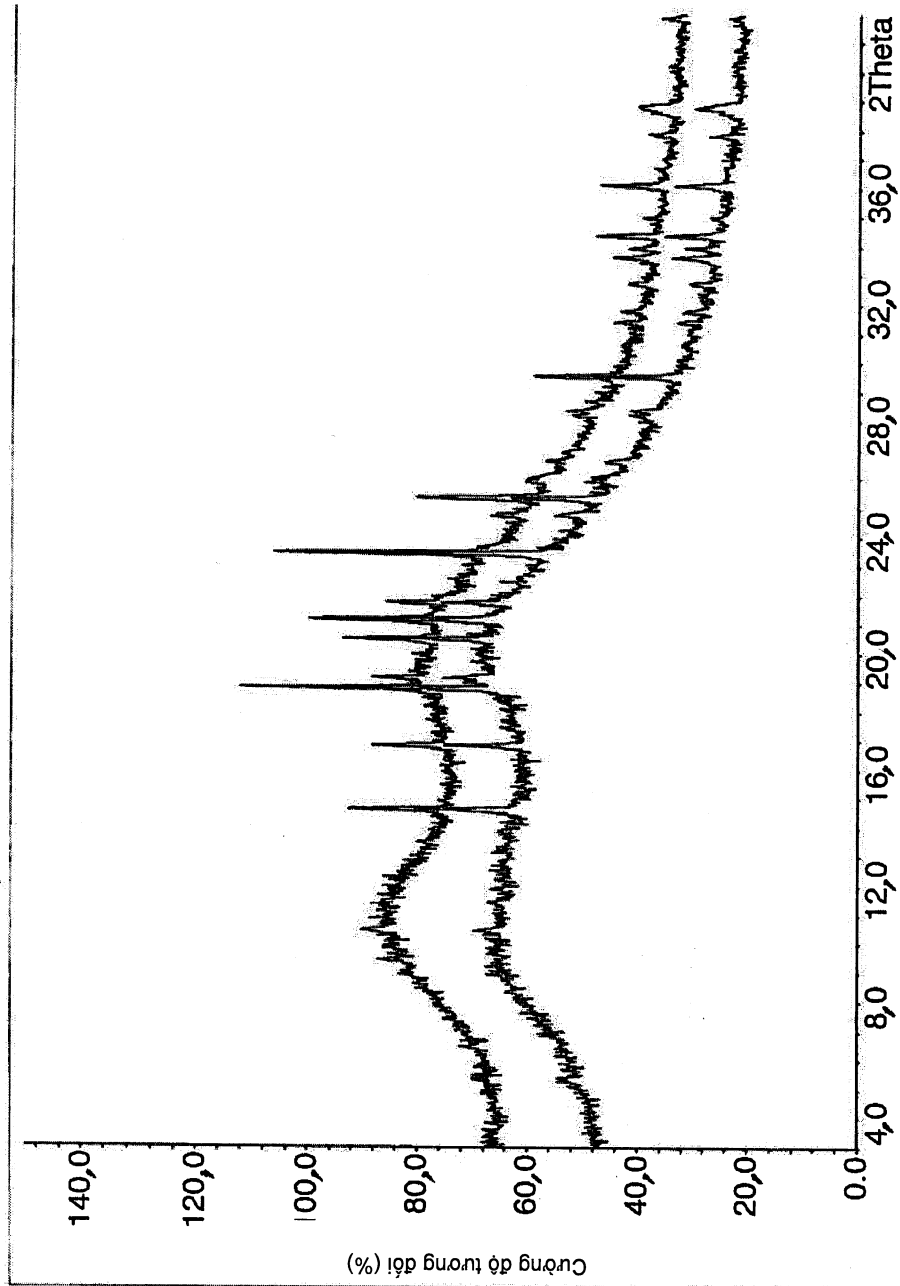


Fig. 8a

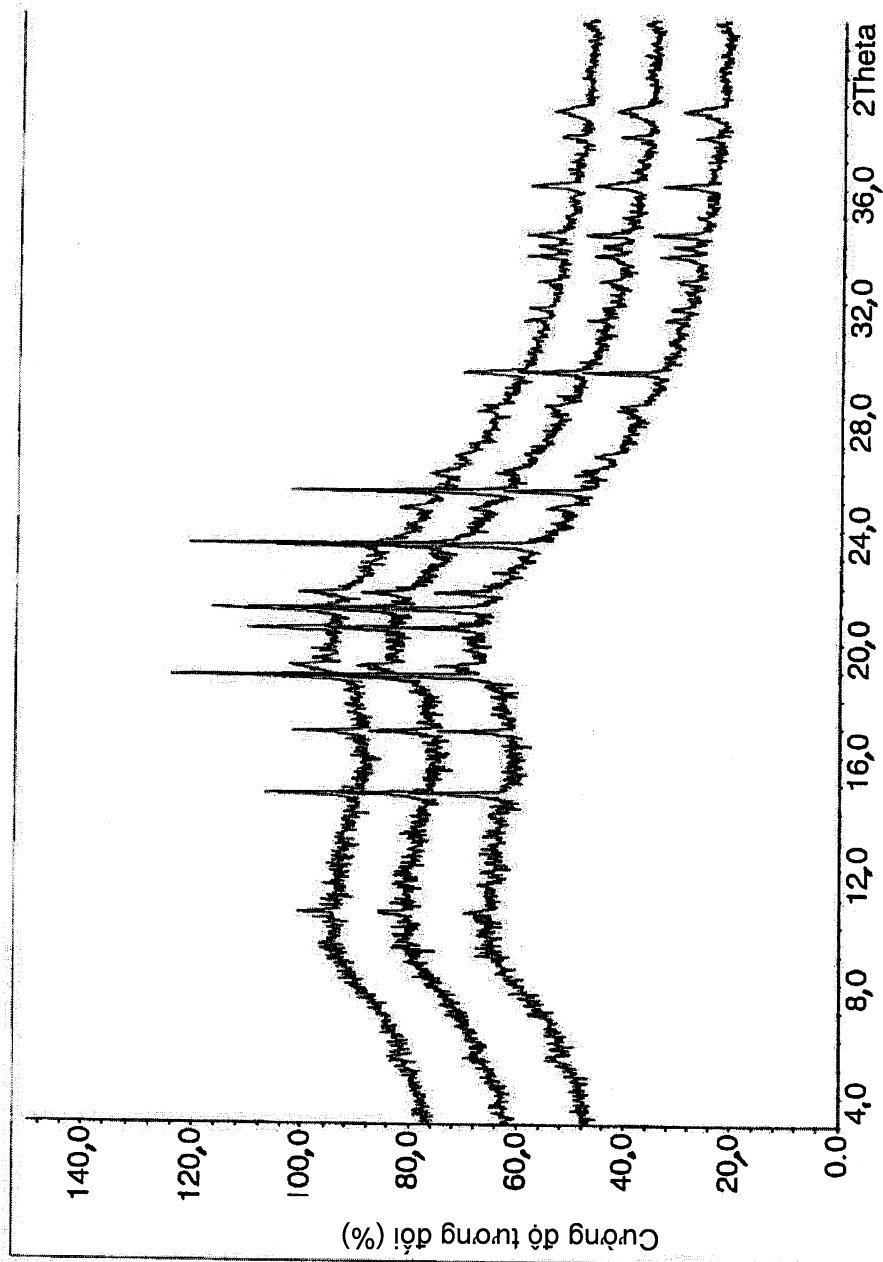


Fig. 8b

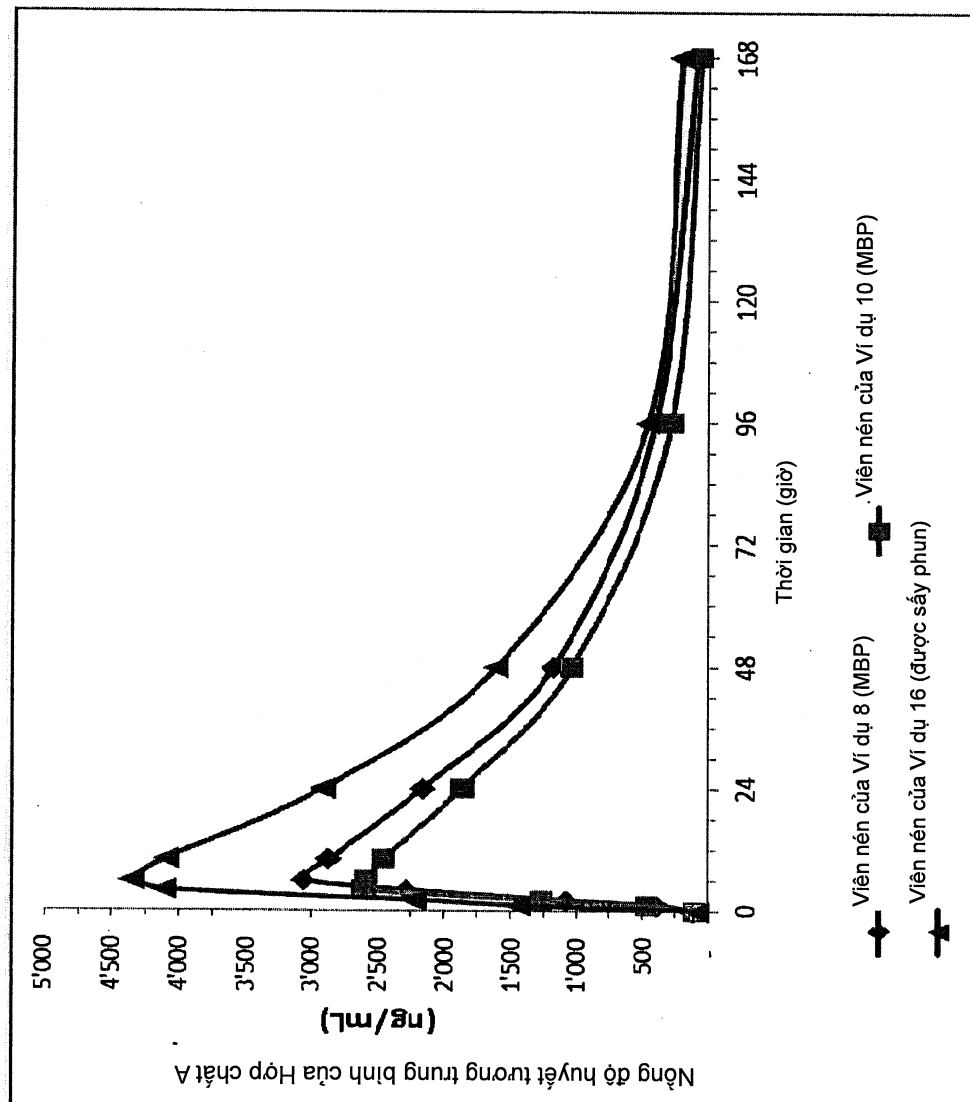


Fig. 9