



(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) 
1-0021519

(51)⁷ **A61K 31/5377, 9/20, 47/12, 47/18,**
A61P 29/00, 37/08

(13) **B**

(21) 1-2015-01199

(22) 18.09.2013

(86) PCT/JP2013/075157 18.09.2013

(87) WO2014/046129A1 27.03.2014

(30) 2012-205681 19.09.2012 JP

(45) 26.08.2019 377

(43) 25.05.2015 326

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

1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, Japan

(72) SUEFUJI, Takashi (JP)

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

(54) **DUỢC PHẨM DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CÓ ĐỘ TAN VÀ/HOẶC ĐỘ HẤP THU ĐƯỢC CẢI THIỆN, VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM ỔN ĐỊNH, CẢI THIỆN ĐỘ HOÀ TAN VÀ ĐỘ HẤP THU CỦA THÀNH PHẦN CÓ HOẠT TÍNH ĐƯỢC TRONG DUỢC PHẨM NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng qua đường miệng chứa 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit, muối của nó hoặc solvat của nó, làm thành phần có hoạt tính dược; và ít nhất một chất phụ gia axit được chọn từ nhóm bao gồm axit adipic, axit succinic, axit fumaric, axit L-aspartic và axit L-glutamic. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp làm ổn định, và phương pháp cải thiện độ hoà tan và độ hấp thu của thành phần có hoạt tính dược trong dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng qua đường miệng chứa 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit, muối của nó hoặc solvat của nó, phương pháp làm ổn định, cải thiện độ hoà tan và độ hấp thu của thành phần có hoạt tính được trong dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tính sinh khả dụng, mà là chỉ số thể hiện mức độ mà thuốc được sử dụng đạt tới và hoạt hóa trong máu trong quá trình tuần hoàn thông thường, là thông số quan trọng về phương diện lâm sàng liên quan mật thiết đến hiệu quả hoặc độc tố của thuốc. Dự đoán hoặc kiểm soát hiệu quả hoặc độc tố của thuốc với tính sinh khả dụng thấp là khó bởi vì chúng đôi khi không đạt được hiệu lực thuốc được kỳ vọng hoặc có biến đổi lớn trong hoặc giữa cá thể. Vì vậy, để thu được tính sinh khả dụng thích hợp là quan trọng trong sự phát triển các sản phẩm dược. Thuốc được dùng qua đường miệng bị ảnh hưởng bởi hiệu quả hấp phụ trong dạ dày - ruột và sự trao đổi chất trong gan và đường dạ dày - ruột. Cụ thể là đối với thuốc tan kém, cải thiện độ hoà tan của thuốc từ dược phẩm hoặc cải thiện độ hoà tan của thuốc trong nước là khó để thu được tính sinh khả dụng thích hợp.

4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit hoặc muối của nó là thuốc để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh dị ứng, các bệnh viêm, các bệnh cơ bắp thoái hóa và tương tự, gây ra hiệu quả ức chế prostaglandin D syntaza, cụ thể là, prostaglandin D syntaza sinh huyết (tài liệu sáng chế 1). Tuy nhiên, có vấn đề về bảo đảm tính sinh khả dụng thích hợp bởi vì độ hấp thu và độ hòa tan thấp của thuốc trong khoảng độ pH trung hòa.

Để cải thiện độ hoà tan và độ hấp thu của thuốc, phương pháp thêm axit hữu cơ được biết đến một cách rộng rãi. Các kỹ thuật được báo cáo bao gồm, ví dụ như kỹ

thuật kết hợp hợp chất benzimidazol và chất điều chỉnh độ pH như mononatri fumarat (tài liệu sáng chế 2), kỹ thuật kết hợp dẫn xuất và axit hữu cơ như axit fumaric (tài liệu sáng chế 3), và tương tự.

Tuy nhiên, liên quan đến 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit, chưa có tài liệu nào báo cáo về độ hoà tan và/hoặc độ hấp thu được cải thiện bằng cách thêm axit hữu cơ đặc biệt làm chất phụ gia axit như theo sáng chế.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu 1: WO2010/104024.

Tài liệu 2: WO2008/123536.

Tài liệu 3: WO2008/143240.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm dùng qua đường miệng chứa 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit, được phẩm này có độ hoà tan và/hoặc độ hấp thu được cải thiện.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã bổ sung các loại axit hữu cơ khác nhau vào 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit, muối của nó hoặc solvat của nó để đánh giá tính tương thích, độ hoà tan và độ hấp thu của nó. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng bằng cách bổ sung axit hữu cơ cụ thể như axit adipic, axit succinic, hoặc axit fumaric làm chất pha gia axit, có thể thu được được phẩm dùng qua đường miệng có độ hoà tan và độ hấp thu tuyệt vời mà không làm ảnh hưởng đến độ ổn định của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit. Sáng chế nhờ đó được hoàn thiện.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến được phẩm dùng qua đường miệng chứa: 4-((1-

methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit, muối của nó hoặc solvat của nó; và ít nhất một axit hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit adipic, axit succinic, axit fumaric, axit L-aspartic, và axit L-glutamic.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế cung cấp cho bệnh nhân và những người làm công tác chăm sóc sức khỏe được phẩm dùng qua đường miệng có độ hoà tan và độ hấp thu tuyệt vời do độ ổn định của thành phần có hoạt tính được không bị ảnh hưởng bất lợi và được phẩm này bảo đảm độ ổn định của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện các kết quả của thử nghiệm về độ hoà tan trong Ví dụ 2.

Fig.2 thể hiện các kết quả của thử nghiệm về độ hoà tan trong Ví dụ 3.

Fig.3 thể hiện các kết quả của thử nghiệm về độ hấp thu trong Ví dụ 4.

Fig.4 thể hiện các kết quả của thử nghiệm về độ hấp thu trong Ví dụ 5.

Fig.5 thể hiện các kết quả của thử nghiệm về độ hấp thu trong Ví dụ 5.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này, các dạng số ít bao gồm cả dạng số ít và dạng số nhiều, trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này hoặc có sự mâu thuẫn rõ ràng trong ngữ cảnh.

Thành phần có hoạt tính được dùng qua đường miệng theo sáng chế là 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit. 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit có thể là muối. Các ví dụ về muối của hợp chất theo sáng chế bao gồm các loại muối thường được sử dụng trong lĩnh vực hóa hữu cơ như các muối cộng axit.

Các ví dụ về muối cộng axit bao gồm các muối axit vô cơ như hydroclorua, sulfat, nitrat, phosphat, và perchlorat; các muối axit hữu cơ như axetat, format, maleat, fumarat, tetrat, xitrat, ascorbat và trifloaxetat; sulfonat như metansulfonat, isethionat,

benzensulfonat và *p*-toluensulfonat; v.v..

4-((1-metylpyrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit có thể là solvat, tốt hơn là hydrat, và tốt hơn nữa là monohydrat.

Được phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế bao gồm chất phụ gia axit. Chất phụ gia axit là axit adipic, axit succinic, axit fumaric, axit L-aspartic hoặc axit L-glutamic. Các chất phụ gia axit này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Lượng chất phụ gia axit được trộn là khoảng từ 0,25 đến 5 phần khối lượng, tốt hơn là khoảng từ 0,5 đến 2 phần khối lượng, tốt hơn nữa là khoảng từ 0,8 đến 1,5 phần khối lượng, và tốt nhất là khoảng từ 1 phần khối lượng trên mỗi phần khối lượng của thành phần có hoạt tính được 4-(1-metylpyrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit. Nếu hai hoặc các chất phụ gia axit được thêm vào thì tổng lượng các chất phụ gia axit được xem là lượng chất phụ gia axit.

Được phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể bao gồm các tá dược khác nhau mà thường được sử dụng cho các dược phẩm miễn là hiệu quả của sáng chế không bị suy giảm. Các tá dược cho các dược phẩm không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng là tá dược thường được sử dụng. Các ví dụ về các tá dược như vậy bao gồm các chất pha loãng, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất tạo hương vị, chất bao, chất tạo màu, chất làm giảm nhẹ và tương tự.

Nếu chất pha loãng được chứa làm tá dược thì lượng chất phụ gia axit được trộn là khoảng từ 0,15 đến 6 phần khối lượng, tốt hơn là khoảng từ 0,2 đến 2 phần khối lượng, và tốt hơn nữa là khoảng từ 0,5 đến 2 phần khối lượng trên mỗi phần khối lượng của tác nhân pha loãng. Nếu hai hoặc các chất phụ gia axit được sử dụng thì tổng lượng chất phụ gia axit được xem là lượng chất phụ gia axit.

Các ví dụ về chất pha loãng bao gồm lactoza, sacaroza, sucroza, manitol, xenluloza tinh thể, tinh bột ngô, dextran và tương tự. Các ví dụ về các chất kết dính bao gồm hydroxypropyl xenluloza, hypromeloza, rượu polyvinyl và tương tự. Các ví dụ về chất gây rã bao gồm natri croscarmeloza, crospovidon, hydroxypropyl xenluloza được

thể thấp và tương tự. Các ví dụ về chất làm trơn bao gồm dầu được hydro hóa, magie stearat, canxi stearat, bột talc, este sucroza của axit béo và axit stearic. Các ví dụ về chất bao bao gồm etyl xenluloza, hypromeloza, este hypromeloza của axit phtalic, macrogol, Opadry và tương tự. Các ví dụ về chất tạo màu bao gồm thuốc nhuộm thực phẩm màu vàng số 5, thuốc nhuộm thực phẩm màu xanh số 2, thuốc nhuộm thực phẩm màu đỏ tía, oxit sắt (III), oxit sắt (III) vàng, titan oxit và tương tự. Các ví dụ về chất tạo hương vị bao gồm các hương vị cam, chanh và tương tự. Các ví dụ về chất làm giảm nhẹ bao gồm l-mentola, long não, bạc hà và tương tự. Chúng có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại.

Dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được bào chế thành các sản phẩm tạo hạt, các sản phẩm được đúc nén (ví dụ như viên nén không được bao và viên nén được bọc màng mỏng), bột và tương tự. Chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được tạo thành viên nén, hạt, bột, hạt nhỏ và tương tự. Các ví dụ về viên nén bao gồm viên nén có thể nhai được, viên ngậm dẹt, giọt, viên nén mà tan hoặc phân rã nhanh trong khoang miệng và có thể được sử dụng không cần nước, và viên nén sủi bọt mà tan khi sử dụng. Các ví dụ về hạt, bột, và hạt nhỏ bao gồm xirô khô mà tan khi sử dụng, và các sản phẩm bột hoặc hạt mà tan nhanh trong khoang miệng và có thể được sử dụng mà không cần nước.

Dược phẩm hoặc chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng phương pháp đã biết để bào chế các chế phẩm dùng qua đường miệng. Các ví dụ về phương pháp này bao gồm phương pháp tạo viên nén trực tiếp mà trong đó các thành phần được trộn, sau đó tạo viên nén và phương pháp mà trong đó sản phẩm tạo hạt chứa các thành phần được bào chế, sau đó được tạo viên nén. Các ví dụ về phương pháp tạo hạt bao gồm phương pháp tạo hạt dùng lò tầng sôi, phương pháp tạo hạt bằng cách khuấy trộn, phương pháp tạo hạt bằng cách quay lò tầng sôi, phương pháp tạo hạt bằng cách ép đùn, phương pháp tạo hạt bằng cách phun, phương pháp tạo hạt bằng cách nghiền và tương tự. Viên nén tạo thành có thể được bao phim, ví dụ bằng cách phun chất lỏng bao lên viên nén.

Dược phẩm theo sáng chế là để cho động vật có vú như người, khỉ, chó, mèo, thỏ, chuột nhắt, chuột và chuột lang sử dụng, và tốt hơn là cho người.

Liều hằng ngày của dược phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được chọn thích hợp theo tình trạng, tuổi, trọng lượng cơ thể, giới tính, phương pháp sử dụng, hoặc thông số tương tự của người bệnh. Liều hằng ngày của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit, mà được chứa làm thành phần có hoạt tính dược cho người lớn (trọng lượng cơ thể: 50kg) cụ thể là khoảng từ 1 đến 1000mg, và tốt hơn là từ 10 đến 800mg. Dược phẩm có thể được sử dụng ở dạng liều đơn hoặc được chia thành khoảng hai đến ba liều dùng mỗi ngày.

Trong một phương án, hợp chất thành phần hoạt tính dược 1, muối của nó hoặc solvat của nó trong dược phẩm theo sáng chế được làm ổn định. Thuật ngữ "được làm ổn định" nghĩa là lượng phân rã của monohydrat của hợp chất 1 thu được nếu bột được trộn của hợp chất thành phần hoạt tính dược 1 và chất phụ gia axit được để nguyên trong một khoảng thời gian cụ thể (ví dụ như hai tuần) là nhỏ hơn lượng thu được nếu chất phụ gia axit không được thêm vào.

Theo phương án khác, dược phẩm theo sáng chế có độ hoà tan được cải thiện. Thuật ngữ "độ hoà tan được cải thiện" ở đây nghĩa là dược phẩm hoặc chế phẩm chứa chất phụ gia axit theo sáng chế có độ hoà tan tương đương hoặc cao hơn độ hoà tan của dược phẩm hoặc chế phẩm không chứa chất phụ gia axit. Một ví dụ là trường hợp mà có sự khác biệt về độ hoà tan giữa thành phần có hoạt tính dược trong dược phẩm chứa chất phụ gia axit và thành phần có hoạt tính dược trong dược phẩm không chứa chất phụ gia axit là trên 10%, trong đó cả hai dược phẩm này thu được 15 phút sau khi thử nghiệm, mà được thực hiện theo thử nghiệm về độ hoà tan (cụ thể là phương pháp cánh khuấy- Paddle method) được mô tả trong Dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ 16.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế có thể đạt được độ hấp thu được cải thiện. Thuật ngữ "độ hấp thu được cải thiện" ở đây nghĩa là độ hấp thu trong cơ thể của dược phẩm hoặc chế phẩm chứa chất phụ gia axit theo sáng chế là tương đương hoặc cao hơn độ hấp thu của dược phẩm hoặc chế phẩm không chứa chất phụ gia axit. Ví dụ, diện tích dưới đường cong nồng độ trong máu-thời gian (AUC) thu được sau khi sử dụng dược phẩm hoặc chế phẩm theo sáng chế lớn hơn 1,5 lần hoặc nhiều hơn so với diện tích này của dược phẩm không chứa chất phụ gia axit. Ngoài ra,

nồng độ dược chất tối đa (C_{max}) của thành phần hoạt tính được thu được sau khi sử dụng dược phẩm hoặc chế phẩm theo sáng chế lớn hơn 1,5 lần hoặc nhiều hơn so với nồng độ này của dược phẩm không chứa chất phụ gia axit.

Một số phương án được thể hiện dưới đây, bao gồm các phương án ưu tiên theo sáng chế.

1. Dược phẩm dùng qua đường miệng chứa 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carboxylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamid, muối của nó hoặc solvat của nó, làm thành phần có hoạt tính dược; và ít nhất một chất phụ gia axit được chọn từ nhóm bao gồm axit adipic, axit succinic, axit fumaric, axit L-aspartic và axit L-glutamic.
2. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo mục 1, trong đó lượng chất phụ gia axit có trong đó là từ 0,25 đến 5 phần khối lượng trên mỗi phần khối lượng của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carboxylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamid.
3. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo mục 1, trong đó lượng chất phụ gia axit có trong đó là từ 0,5 đến 2 phần khối lượng trên mỗi phần khối lượng của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carboxylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamid.
4. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo mục 1, trong đó dược phẩm này còn bao gồm chất pha loãng, và lượng chất phụ gia axit có trong đó là từ 0,15 đến 6 phần khối lượng trên mỗi phần khối lượng của chất pha loãng.
5. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó chất phụ gia axit là axit fumaric.
6. Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó sự khác biệt về tỷ lệ hoà tan giữa thành phần có hoạt tính dược trong dược phẩm chứa chất phụ gia axit và thành phần có hoạt tính dược trong dược phẩm không chứa chất phụ gia axit là trên 10%, các dược phẩm này thu được 15 phút sau thử nghiệm về độ hoà tan theo phương pháp thử nghiệm về độ hoà tan được mô tả trong Dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ 16.

7. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó AUC và Cmax của thành phần có hoạt tính được thu được sau khi sử dụng dược phẩm này qua đường miệng lớn hơn 1,5 lần hoặc nhiều hơn so với AUC và Cmax của dược phẩm không chứa chất phụ gia axit.

8. Phương pháp làm ổn định 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carboxylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamid, muối của nó hoặc solvat của nó có trong dược phẩm, phương pháp này bao gồm thêm ít nhất một chất phụ gia axit được chọn từ nhóm bao gồm axit adipic, axit succinic, axit fumaric, axit L-aspartic, và axit L-glutamic vào dược phẩm.

9. Phương pháp cải thiện độ hoà tan của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carboxylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamid, muối của nó hoặc solvat của nó có trong dược phẩm, phương pháp này bao gồm thêm ít nhất một chất phụ gia axit được chọn từ nhóm bao gồm axit adipic, axit succinic, axit fumaric, axit L-aspartic, và axit L-glutamic vào dược phẩm.

10. Phương pháp cải thiện độ hấp thu của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carboxylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamid, muối của nó hoặc solvat của nó có trong dược phẩm, phương pháp này bao gồm thêm ít nhất một chất phụ gia axit được chọn từ nhóm bao gồm axit adipic, axit succinic, axit fumaric, axit L-aspartic, và axit L-glutamic vào dược phẩm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết với sự tham khảo các ví dụ, tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Trong các ví dụ từ Ví dụ 2 đến Ví dụ 5, các nguyên liệu sau đây có thể được sử dụng: chất pha loãng được chọn từ lactoza, sacaroza, sucroza, manitol, xenluloza tinh thể, tinh bột ngô và dextran; chất kết dính được chọn từ hydroxypropyl xenluloza, hypromeloza, và rượu polyvinyl; chất gây nở được chọn từ croscarmeloza natri, crospovidon, và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp; chất làm trơn được chọn từ dầu được hydro hóa, magie stearat, canxi stearat, bột talc, este của sucroza axit béo, và axit stearic; chất bao được chọn từ etyl xenluloza, hypromeloza, este của axit hypromeloza phtalic, macrogol và Opadry; và chất tạo màu được chọn từ thuốc nhuộm

thực phẩm màu vàng số 5, thuốc nhuộm thực phẩm màu xanh số 2, thuốc nhuộm thực phẩm màu đỏ tía, oxit sắt (III), oxit sắt (III) vàng, titan oxit. Không có chất pha loãng, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất bao, hoặc chất tạo màu nào ảnh hưởng đáng kể đến sự đánh giá độ hoà tan hoặc độ hấp thu của các dược phẩm.

Ví dụ 1

Thử nghiệm về độ tương thích

4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit (hợp chất 1) monohydrat và các axit hữu cơ được cân lần lượt với lượng 0,5g. Monohydrat của hợp chất 1 được trộn với mỗi axit hữu cơ trong cối để bào chế các loại bột hỗn hợp riêng. Tiếp theo, riêng monohydrat của hợp chất 1 được cân với lượng 0,5g để bào chế bột monohydrat của hợp chất 1 theo phương pháp tương tự như trong bào chế bột hỗn hợp axit hữu cơ.

Mỗi bột hỗn hợp axit hữu cơ và mỗi bột monohydrat của hợp chất 1 được cân lần lượt với lượng 0,04g và 0,02g, trong các chai thủy tinh đóng kín và mở. Các chai này được để yên ở 60°C và độ ẩm tương đối ở 60% trong hai tuần, và mức độ tạo ra chất liên quan đến monohydrat của hợp chất 1 được kiểm tra bằng HPLC để đánh giá độ ổn định. Trong khi đánh giá, sử dụng phép sắc ký lỏng tốc độ cao (Shimadzu Corporation). Bảng 2 thể hiện các kết quả.

Các điều kiện thử nghiệm

Thiết bị dò: Phổ quang kế tử ngoại (bước sóng đo lường: 260 nm)

Cột: silicagel được phenyl hóa cho phép sắc ký lỏng (3,5µm) (XBridge Phenyl, Japan Waters, Inc.) được đặt trong ống không gỉ với đường kính trong 4,6mm và chiều dài 10cm.

Nhiệt độ cột: nhiệt độ không đổi khoảng 40°C

Pha động

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat (độ pH 7)

Pha động B: Axetonitril

Dịch chuyển của pha động: gradien nồng độ được điều chỉnh bằng cách thay đổi tỷ lệ

trộn của các pha động A và B như thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: Tỷ lệ trộn của các pha A và B

Thời gian sau khi tiêm (phút)	Pha A (%)	Pha B (%)
0-2	90->80	10->20
2-15	80->75	20->25
15-20	75->30	25->70
20-22	30	70

Tốc độ dòng: 1,5ml/phút

Nếu axit xitric khan, axit L-tatric, axit DL-tatric, hoặc axit DL-malic được thêm vào làm chất phụ gia axit thì lượng chất liên quan tăng đáng kể trong các điều kiện mở, các điều kiện đóng kín, hoặc cả hai. Ngược lại, nếu axit hữu cơ được chọn từ axit adipic, axit succinic, axit fumaric, axit L-aspartic, và axit L-glutamic được thêm vào thì lượng chất liên quan là tương tự như giá trị ban đầu trong cả điều kiện mở và đóng kín, mà không ảnh hưởng đến độ ổn định của hợp chất 1 (Bảng 2).

Bảng 2

	Đóng kín Các chất liên quan (% khối lượng)	Mở Các chất liên quan (% khối lượng)	Giá trị ban đầu Các chất liên quan (% khối lượng)
Monohydrat của hợp chất 1	0,44	0,47	0,46
+ axit adipic	0,20	0,17	0,23
+ axit succinic	0,21	0,26	0,20
+ axit fumaric	0,26	0,25	0,25
+ axit L-aspartic	0,19	0,18	0,21
+ axit L-glutamic	0,20	0,17	0,20
+ axit xitric khan	2,03	43,31	0,50
+ axit L-tatric	0,69	45,62	0,38
+ axit DL-tatric	0,73	35,39	0,76
+ axit DL-malic	29,60	60,90	0,37

Ví dụ 2: Đánh giá độ hoà tan của dược phẩm chứa axit hữu cơ

Viên nén trong Ví dụ bào chế 1, Ví dụ bào chế 2, và Ví dụ so sánh 1 được bào

chế. Bảng 3 thể hiện công thức của mỗi viên nén.

Ví dụ bào chế 1

Monohydrat của hợp chất 1 (1g) và axit fumaric (1g) làm chất phụ gia axit được đặt trong máy nghiền viên nén (Konishi Seisakusyo Co., Ltd.) và được nghiền để thu được sản phẩm được nghiền chứa axit fumaric. Sản phẩm được nghiền chứa axit fumaric (1,50g), chất pha loãng (4,17g), chất gây rã (0,30g), và chất làm trơn (0,030g) được đưa vào và trộn trong chai thủy tinh, và sau đó hỗn hợp này được ép sử dụng máy tạo viên nén để thu được viên nén mà mỗi viên nặng 200mg.

Ví dụ bào chế 2

Axit succinic (1g) được thêm vào làm chất phụ gia axit thay thế cho axit fumaric (1g) trong Ví dụ bào chế 1, sau đó được nghiền để thu được sản phẩm được nghiền chứa axit succinic. Mỗi viên nén nặng 200mg thu được theo cùng cách thức như trong Ví dụ bào chế 1.

Ví dụ so sánh 1

Với mẫu đối chứng, viên nén thu được theo cùng cách thức như trong Ví dụ bào chế 1 và Ví dụ 2, chỉ khác là không thêm chất phụ gia axit vào.

Thử nghiệm về độ hoà tan

Liên quan đến Ví dụ bào chế 1 và Ví dụ bào chế 2, và Ví dụ so sánh 1, thử nghiệm về độ hoà tan được thực hiện ở mức 50 vòng/phút sử dụng 900ml dung dịch thử nghiệm về độ hoà tan 2 (37°C) làm dung dịch thử nghiệm theo phương pháp cánh khuấy của các phương pháp thử nghiệm về độ hoà tan được mô tả trong Dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ 16. Để làm thiết bị đo, thiết bị thử nghiệm về độ hoà tan (Toyama Sangyo Co., Ltd.) và thiết bị giám sát dung dịch (Otsuka Electronics Co., Ltd.) được sử dụng.

Các kết quả được thể hiện trong Fig.1 (n=3, tỷ lệ hoà tan trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD)). Trong Ví dụ so sánh 1, mà không chứa chất phụ gia axit, tỷ lệ hoà tan thu được 15 phút sau là 65%, trong khi đó thì trong Ví dụ bào chế 1, mà chứa axit fumaric, và Ví dụ bào chế 2, mà chứa axit succinic, tỷ lệ hoà tan thu được 15 phút sau lần lượt là 93% và 76%. Điều này xác nhận rằng các chất phụ gia axit theo sáng chế có hiệu quả

cải thiện độ hoà tan.

Bảng 3

	Ví dụ bào chế 1 (mg/viên nén)	Ví dụ bào chế 2 (mg/viên nén)	Ví dụ so sánh 1 (mg/viên nén)
Monohydrat của hợp chất 1	25	25	25
Axit fumaric	25	-	-
Axit succinic	-	25	-
Chất pha loãng	139	139	139
Chất gây rã	10	10	10
Chất làm trơn	1	1	1
Tổng	200	200	175

Ví dụ 3: Đánh giá độ hoà tan của dược phẩm chứa axit fumaric

Các viên nén trong Ví dụ bào chế 3, 4, 5 và 6, và Ví dụ so sánh 2 được bào chế. Bảng 4 thể hiện công thức của mỗi viên nén.

Ví dụ bào chế 3

Monohydrat của hợp chất 1, axit fumaric, và chất pha loãng được đặt trong máy tạo hạt kiểu tầng sôi (Powrex Corp.), và hỗn hợp này được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính để thu được sản phẩm tạo hạt. Chất gây rã và chất làm trơn được thêm vào sản phẩm tạo hạt thu được và được trộn, và sau đó hỗn hợp này được ép bằng cách sử dụng máy tạo viên nén (Kikusui Seisakusyo Ltd.) để thu được các viên nén mà mỗi viên cân nặng 282mg. Chất lỏng bao phim chứa chất bao, chất tạo màu, và nước tinh chế (khoảng 92% tương ứng với dung dịch bao) được phun lên các viên nén tạo thành sử dụng thiết bị bao (Powrex Corp.) để tạo thành các viên nén được bao màng mà mỗi viên nặng 296mg. Trong Ví dụ bào chế 3, lượng axit fumaric là khoảng 0,25 phần khối lượng trên mỗi phần khối lượng của monohydrat của hợp chất 1.

Ví dụ bào chế 4

Các viên nén được bọc màng mỏng thu được theo cùng cách thức như trong Ví dụ bào chế 3, chỉ khác là lượng axit fumaric được thay đổi đến khoảng 0,5 mỗi phần khối lượng của monohydrat của hợp chất 1, và tỷ lệ trộn của axit fumaric và chất pha loãng được thay đổi.

Ví dụ bào chế 5

Các viên nén được bọc màng mỏng mà mỗi viên nặng 296mg thu được theo cùng cách thức như trong Ví dụ bào chế 3, chỉ khác là lượng axit fumaric được thay đổi đến khoảng 0,8 mỗi phần khối lượng của monohydrat của hợp chất 1, và tỷ lệ trộn của axit fumaric và chất pha loãng được thay đổi.

Ví dụ bào chế 6

Các viên nén được bọc màng mỏng mà mỗi viên nặng 296mg thu được theo cùng cách thức như trong Ví dụ bào chế 3, chỉ khác là lượng axit fumaric được thay đổi đến khoảng 1,0 mỗi phần khối lượng của monohydrat của hợp chất 1, và tỷ lệ trộn của axit fumaric và chất pha loãng được thay đổi.

Ví dụ so sánh 2

Với mẫu đối chứng, các viên nén được bọc màng mỏng mỗi viên nặng 296mg thu được theo cùng cách thức như trong Ví dụ bào chế 3, chỉ khác là axit fumaric không được thêm vào và tỷ lệ trộn của chất pha loãng được thay đổi.

Thử nghiệm về độ hoà tan

Liên quan đến Ví dụ bào chế 3, 4, 5 và 6, và Ví dụ so sánh 2, thử nghiệm về độ hoà tan được thực hiện ở mức 50 vòng/phút sử dụng 900ml dung dịch thử nghiệm về độ hoà tan 2 (37°C) làm dung dịch thử nghiệm theo phương pháp cánh khuấy của các phương pháp thử nghiệm về độ hoà tan được mô tả trong Dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ 16. Trong khi đánh giá, phép sắc ký lỏng tốc độ cao (Shimadzu Corporation) được sử dụng. Các kết quả được thể hiện trong Fig.2 (n=3, tỷ lệ hoà tan trung bình $\pm$ SD). Ví dụ bào chế 3, 4, 5 và 6, mà chứa axit fumaric, thể hiện sự cải thiện độ hoà tan so với Ví dụ so sánh 2, mà không chứa axit fumaric.

Bảng 4

	Ví dụ bào chế 3 (mg/viên nén)	Ví dụ bào chế 4 (mg/viên nén)	Ví dụ bào chế 5 (mg/viên nén)	Ví dụ bào chế 6 (mg/viên nén)	Ví dụ so sánh 2 (mg/viên nén)
Monohydrat của hợp chất 1	104	104	104	104	104
Axit fumaric	25	50	80	100	0
Chất pha loãng	125	100	70	50	150
Chất kết dính	10	10	10	10	10
Chất gây rã	15	15	15	15	15
Chất làm trơn	3	3	3	3	3
Chất bao	12,6	12,6	12,6	12,6	12,6
Chất tạo màu	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54
Tổng	296	296	296	296	296

Ví dụ 4: Đánh giá độ hấp thu của dược phẩm chứa axit fumaric

Các viên nén trong Ví dụ bào chế 7 và Ví dụ so sánh 3 được bào chế. Bảng 6 thể hiện công thức của mỗi viên nén.

Ví dụ bào chế 7

Monohydrat của hợp chất 1 (2,40g), axit fumaric (2,40g), và chất pha loãng (1,2g) được đặt trong hỗn hợp nhão. Dung dịch chất kết dính (1,28g) được thêm vào đó, và hỗn hợp này được tạo hạt để thu được sản phẩm được nghiền. Sản phẩm được nghiền được đo kích cỡ, và sau đó được để yên và làm khô ở 60°C trong một giờ để thu được sản phẩm tạo hạt khô. Chất gây rã (0,26g) và chất làm trơn (0,02g) được thêm vào sản phẩm tạo hạt khô thu được (5,08g) và trộn. Hỗn hợp này sau đó được ép sử dụng máy tạo viên nén (Shimadzu Corporation) để thu được các viên nén mà mỗi viên nặng 268mg.

Ví dụ so sánh 3

Với mẫu đối chứng, mỗi viên nén nặng 268mg thu được theo cùng cách thức như trong Ví dụ bào chế 7, chỉ khác là thu được sản phẩm đã được tạo hạt khi không

thêm axit fumaric vào và tăng lượng chất pha loãng đến 3,60g.

Các điều kiện của thử nghiệm về độ hấp thu

Động vật được sử dụng: chó săn thỏ (Kitayama Labes, đực, n=6)

Điều kiện ăn uống: Nhịn đói từ một ngày trước trong 20 giờ.

Liều lượng: 100 mg/con

Mẫu thử được sử dụng: Ví dụ bào chế 7 và Ví dụ so sánh 3, một viên nén mỗi ví dụ

Phương pháp sử dụng: được sử dụng cùng với 50ml nước.

Trước khi điều trị: Thuốc tiêm tĩnh mạch atropin sulfat ($10\mu\text{g}/0,1\text{ml/kg}$) và thuốc tiêm tĩnh mạch omeprazol ($1\text{mg}/0,25\text{ml/kg}$) được tiêm vào trong tĩnh mạch 30 phút trước khi sử dụng mẫu thử. Thuốc tiêm tĩnh mạch omeprazol khác ($1\text{mg}/0,25\text{ml/kg}$) được tiêm vào trong tĩnh mạch 30 phút sau khi sử dụng mẫu thử.

Phương pháp đo độ hấp thu

Máu được lấy ra từ mỗi chó được ly tâm (12.000 vòng/phút, 5°C , ba phút), và huyết tương tạo thành ($25\mu\text{l}$) được triết trong vi ống polypropylen, sau đó bằng cách thêm nước được tinh chế ($25\mu\text{l}$). Axetonitril ($100\mu\text{L}$) và dung dịch trong tiêu chuẩn ($50\mu\text{l}$) được thêm vào và trộn trong máy trộn gió xoáy. Sau khi tách ly tâm ($15.000 \times g$, 5°C , hai phút), chất nổi trên bề mặt ($60\mu\text{l}$) được triết trong ống thiết bị lấy mẫu tự động polypropylen, và nước được tinh chế ($120\mu\text{l}$) được thêm vào đó và được trộn bằng cách sử dụng máy trộn gió xoáy. Mẫu thử kết quả để đo được định lượng bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng tốc độ cao/khối phổ kế (Japan Waters, Inc.).

Thiết bị: Máy sắc ký lỏng tốc độ cao/khối phổ kế (Japan Waters, Inc.)

Các điều kiện đo phép sắc ký lỏng

Cột: ACQUITY UPLC BEH C18 ($1,7\mu\text{m}$, đường kính trong: $2,1\text{mm}$, chiều dài: 50mm)

Nhiệt độ cột: 40°C

Pha động

Pha động A: 10mmol/L amoni format

Pha động B: Axetonitril

Dịch chuyển pha động: gradien nồng độ được điều chỉnh bằng cách thay đổi tỷ lệ trộn các pha di động A và B như thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5: Tỷ lệ trộn của các pha A và B

Thời gian sau khi tiêm (phút)	Pha A(%)	Pha B (%)
0,00-2,10	80->50	20->50
2,10-2,40	50	50
2,40-2,41	50->80	50->20
2,41-3,50	80	20

Tốc độ dòng: 0,3ml/phút

Các điều kiện đo MS/MS

Nguồn ion hóa: Chế độ ion hóa phun điện tử (ESI) có điện tích dương

Chế độ quét: MRM

Các kết quả được thể hiện trong Fig.3 (n=6, nồng độ huyết tương trung bình+SD). AUC (17.783 ± 3813) và Cmax (5067 ± 1334) trong Ví dụ bào chế 7, mà chứa axit fumaric, lần lượt nhiều hơn 5 lần và 6 lần so với AUC (3518 ± 2932) và Cmax (842 ± 850) trong Ví dụ so sánh 3, mà không chứa axit fumaric. Ví dụ bào chế 7, mà chứa axit fumaric, thể hiện sự cải thiện độ hấp thu so với Ví dụ so sánh 3 mà không chứa axit fumaric. Điều này xác nhận rằng axit fumaric đã cải thiện độ hấp thu.

Bảng 6

	Ví dụ bào chế 7 (mg/viên nén)	Ví dụ so sánh 3 (mg/viên nén)
Monohydrat của hợp chất 1	100	100
Axit fumaric	100	-
Chất pha loãng	50	150
Chất kết dính	4	4
Chất gây rã	13	13
Chất làm trơn	1	1
Tổng	268	268

Ví dụ 5: Đánh giá độ hấp thu của dược phẩm có nồng độ axit fumaric khác nhau

Các viên nén trong Ví dụ bào chế 8 và Ví dụ bào chế 9 được bào chế. Bảng 8 thể hiện công thức của mỗi viên nén.

Ví dụ bào chế 8

Monohydrat của hợp chất 1 (42,5g), axit fumaric (40,9g), và chất pha loãng (204,4g) được đặt trong máy tạo hạt kiểu tăng sôi (Freund Corp.), và hỗn hợp này được tạo hạt bằng cách phun dung dịch chất kết dính (123,0g) để thu được sản phẩm tạo hạt. Chất gây rã (13,6g) và chất làm trơn (1,7g) được thêm vào sản phẩm tạo hạt thu được và được trộn, và sau đó hỗn hợp này được ép bằng cách sử dụng máy tạo viên nén (Kikusui Seisakusyo Ltd.) để thu được các viên nén mà mỗi viên nặng 77,9mg. Chất lỏng được bọc màng mỏng chứa chất bao (27,0g), chất tạo màu (3,0g), và nước được tinh chế (270,0g) được phun lên các viên nén tạo thành sử dụng thiết bị bao (Powrex Corp.) để thu được các viên nén được bọc màng mỏng.

Ví dụ bào chế 9

Dung dịch chất kết dính (108,1g) được thêm vào hỗn hợp của monohydrat của hợp chất 1 (37,4g), axit fumaric (71,9g), và chất pha loãng (179,9g), và hỗn hợp tạo thành được tạo hạt để thu được sản phẩm tạo hạt. Chất gây rã (12,0g) và chất làm trơn (1,5g) được thêm vào sản phẩm tạo hạt thu được (250,2g), và hỗn hợp này được ép bằng cách sử dụng máy tạo viên nén (Kikusui Seisakusyo Ltd.) để thu được các viên nén mà mỗi viên nặng 87,9mg. Chất lỏng được bọc màng mỏng chứa chất bao (45,0g), chất tạo màu (5,0g), và nước được tinh chế (450,0g) được phun lên trên các viên nén tạo thành sử dụng thiết bị bao (Powrex Corp.) để thu được các viên nén được bọc màng mỏng.

Các điều kiện của thử nghiệm về độ hấp thu

Động vật được sử dụng: chó săn thỏ (Kitayama Labes, đực, n=3 hoặc 6)

Điều kiện ăn uống: Nhịn đói từ một ngày trước trong 20 giờ.

Liều lượng: 10 mg/con hoặc 100 mg/con

Mẫu thử được sử dụng: Ví dụ bào chế 8 hoặc Ví dụ bào chế 9, hoặc Ví dụ bào chế 4, Ví dụ bào chế 5, hoặc Ví dụ bào chế 6, hoặc Ví dụ so sánh 3, một viên nén mỗi ví dụ.

Phương pháp sử dụng: được sử dụng cùng với 50ml nước

Trước khi điều trị: Thuốc tiêm tĩnh mạch atropin sulfat ($10\mu\text{g}/0,1\text{ml/kg}$) và thuốc tiêm tĩnh mạch omeprazol ($1\text{mg}/0,25\text{ml/kg}$) được tiêm vào trong tĩnh mạch 30 phút trước khi sử dụng mẫu thử. Thuốc tiêm tĩnh mạch omeprazol khác ($1\text{mg}/0,25\text{ml/kg}$) được tiêm vào trong tĩnh mạch 30 phút sau khi sử dụng mẫu thử.

Phương pháp đo độ hấp thu

Máu được rút lấy từ mỗi con chó được ly tâm (12.000 vòng/phút, 5°C , ba phút), và huyết tương tạo thành ($25\mu\text{l}$) được chiết trong vi ống polypropylen, sau đó bằng cách thêm nước được tinh chế ($25\mu\text{l}$). Axetonitril ($100\mu\text{l}$) và dung dịch trong tiêu chuẩn ($50\mu\text{l}$) được thêm vào và trộn trong máy trộn gió xoáy. Sau khi tách ly tâm ($15.000 \times g$, 5°C , hai phút), chất nổi trên bề mặt ($60\mu\text{l}$) được chiết trong ống thiết bị lấy mẫu tự động polypropylen, và nước được tinh chế ($120\mu\text{l}$) được thêm vào đó và được trộn bằng cách sử dụng máy trộn gió xoáy. Mẫu thử kết quả để đo được định lượng bằng cách sử dụng phép sắc ký lỏng tốc độ cao/khối phổ kế (Japan Waters, Inc.).

Thiết bị: Máy sắc ký lỏng tốc độ cao/khối phổ kế (Japan Waters, Inc.)

Các điều kiện đo phép sắc ký lỏng

Cột: ACQUITY UPLC BEH C18 ($1,7\mu\text{m}$, đường kính trong: $2,1\text{mm}$, chiều dài: 50mm)

Nhiệt độ cột: 40°C

Pha động

Pha động A: 10mmol/lit amoni axetat

Pha động B: Axetonitril

Dịch chuyển pha động: gradien nồng độ được điều chỉnh bằng cách thay đổi tỷ lệ trộn các pha động A và B như thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7: Tỷ lệ trộn của các pha A và B

Thời gian sau khi tiêm (phút)	Pha A (%)	Pha B (%)
0,00-2,25	80->50	20->50
2,25-3,00	50	50
3,00-3,01	50->80	50->20
3,01-4,50	80	20

Tốc độ dòng: 0,3ml/phút

Các điều kiện đo MS/MS

Nguồn ion hóa: Chế độ ion hóa phun điện tử (ESI) có điện tích dương

Chế độ quét: MRM

Các kết quả được thể hiện trong Fig.4 (n=6, nồng độ huyết tương trung bình+ SD) và Fig. 5 (n=3, nồng độ huyết tương trung bình+ SD). Fig. 4 thể hiện Ví dụ bào chế 8, mà chứa 1 phần khối lượng axit fumaric tương ứng với hợp chất 1, và Ví dụ bào chế 9, mà chứa hai phần khối lượng axit fumaric tương ứng với hợp chất 1, có độ hấp thu đủ. Các kết quả của Fig. 5 cũng thể hiện AUC (7890 ± 1513 , 15.033 ± 1250 , 20.324 ± 2856) và Cmax (2073 ± 922 , 4230 ± 540 , 5023 ± 1258) trong Ví dụ bào chế 4, Ví dụ bào chế 5 và Ví dụ bào chế 6 đều cao hơn 1,5 lần hoặc nhiều lần hơn so với AUC (3518 ± 2932) và Cmax (842 ± 850) trong Ví dụ so sánh 3. Ví dụ bào chế 4, Ví dụ bào chế 5 và Ví dụ bào chế 6, mà chứa axit fumaric, thể hiện độ hấp thu vượt trội hơn so với trong Ví dụ so sánh 3.

Bảng 8

	Ví dụ bào chế 8 (mg/viên nén)	Ví dụ bào chế 9 (mg/viên nén)
Monohydrat của hợp chất 1	10,4	10,4
Axit fumaric	10	20
Chất pha loãng	50	50
Chất kết dính	3	3
Chất gây rã	4	4
Chất làm trơn	0,5	0,5
Chất bao	3,5	3,95
Chất tạo màu	0,4	0,45
Tổng	81,8	92,3

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng qua đường miệng chứa:

4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit, muối của nó hoặc solvat của nó làm thành phần có hoạt tính dược; và

ít nhất một chất phụ gia axit, trong đó chất phụ gia axit này là axit fumaric.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lượng chất phụ gia axit chứa trong đó nằm trong khoảng từ 0,25 đến 5 phần khối lượng trên mỗi phần khối lượng của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó lượng chất phụ gia axit chứa trong đó nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2 phần khối lượng trên mỗi phần khối lượng của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất pha loãng, và lượng chất phụ gia axit chứa trong đó nằm trong khoảng từ 0,15 đến 6 phần khối lượng trên mỗi phần khối lượng của chất pha loãng.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó sự khác biệt về tỷ lệ hoà tan giữa thành phần có hoạt tính dược trong dược phẩm chứa chất phụ gia axit và thành phần có hoạt tính dược trong dược phẩm không chứa chất phụ gia axit là trên 10%, các dược phẩm này thu được 15 phút sau thử nghiệm về độ hoà tan theo phương pháp thử nghiệm về độ hoà tan được mô tả trong Dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ 16.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó diện tích dưới đường cong nồng độ trong máu-thời gian (AUC) và nồng độ dược chất tối đa (Cmax) của thành phần có hoạt tính dược thu được sau khi sử dụng dược phẩm qua đường miệng là cao gấp 1,5 lần hoặc nhiều hơn so với AUC và Cmax của dược phẩm không chứa chất phụ gia axit.

7. Phương pháp làm ổn định 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-

carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit, muối của nó hoặc solvat của nó chứa trong dược phẩm, trong đó phương pháp này bao gồm bước:

thêm ít nhất một chất phụ gia axit vào dược phẩm, trong đó chất phụ gia axit này là axit fumaric.

8. Phương pháp cải thiện độ hoà tan của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit, muối của nó hoặc solvat của nó chứa trong dược phẩm, trong đó phương pháp này bao gồm bước:

thêm ít nhất một chất phụ gia axit vào dược phẩm, trong đó chất phụ gia axit này là axit fumaric.

9. Phương pháp cải thiện độ hấp thu của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit, muối của nó hoặc solvat của nó chứa trong dược phẩm, trong đó phương pháp này bao gồm bước:

thêm ít nhất một chất phụ gia axit vào dược phẩm, trong đó chất phụ gia axit này là axit fumaric.

FIG.1

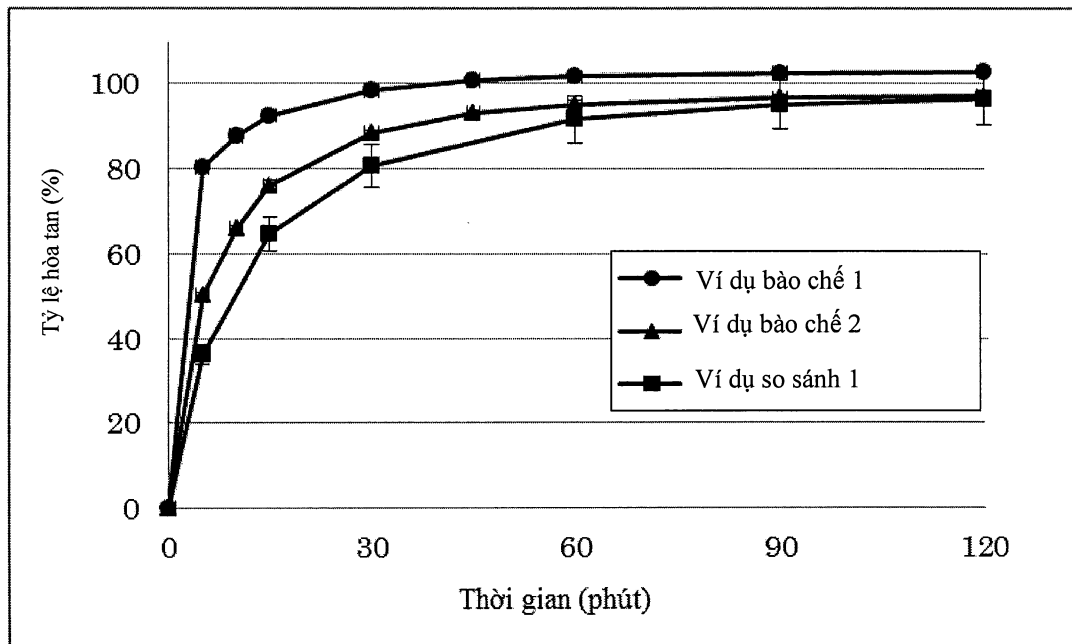


FIG.2

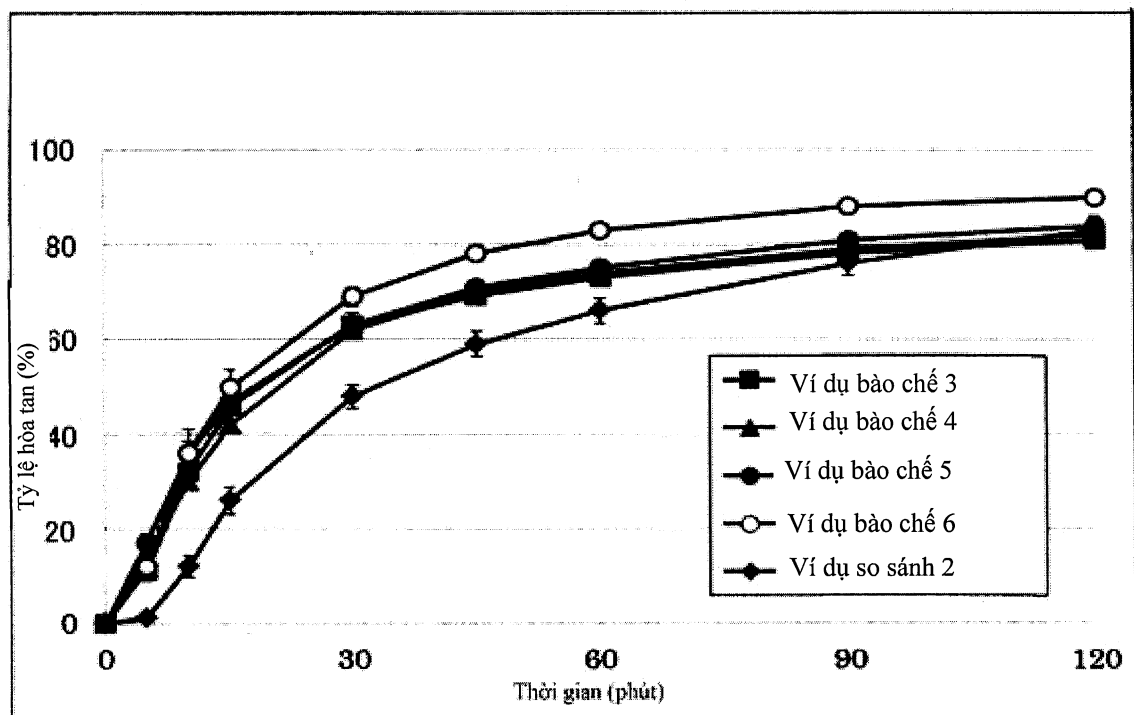


FIG.3

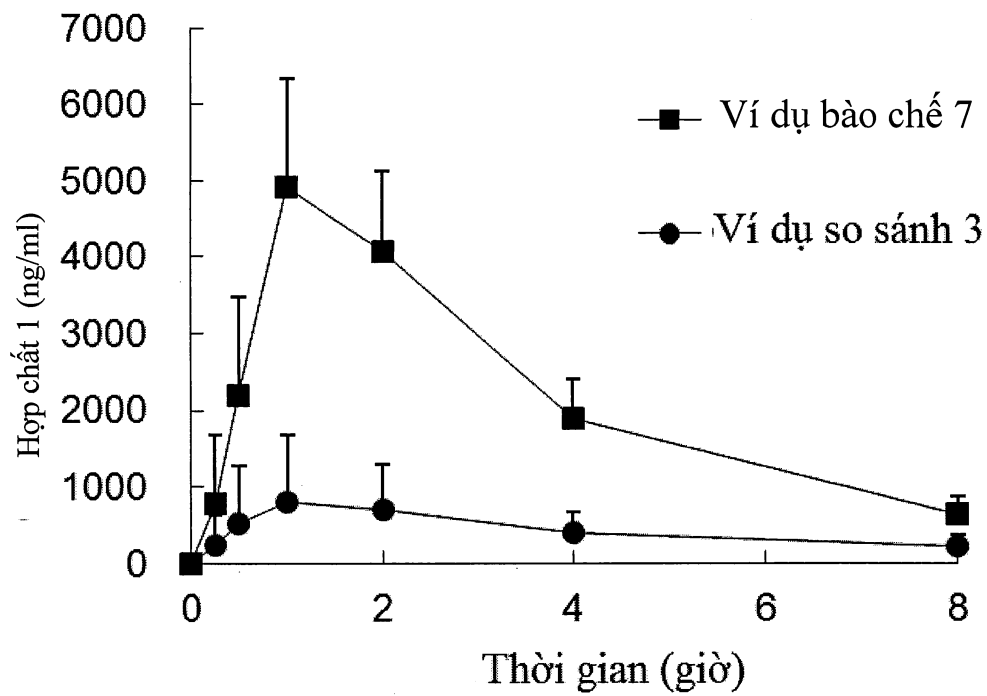


FIG.4

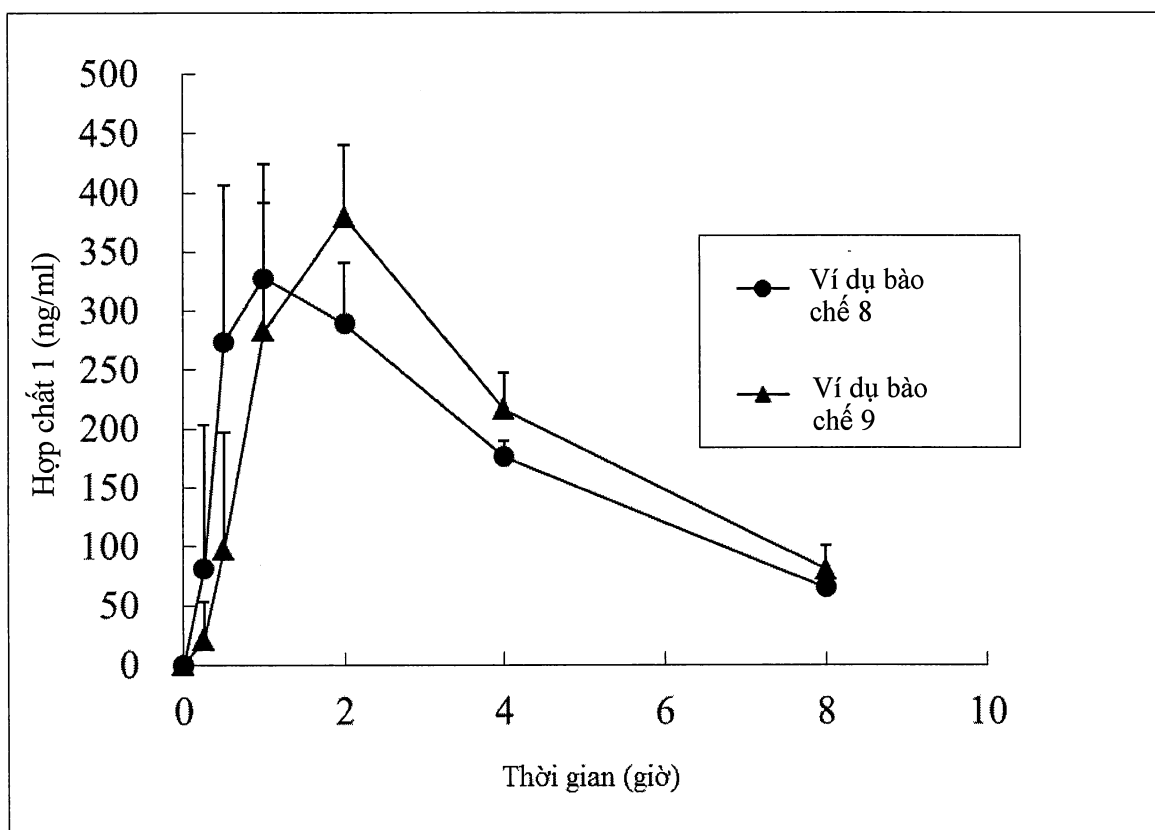


FIG.5

