



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)

(11) 

CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

1-0022761

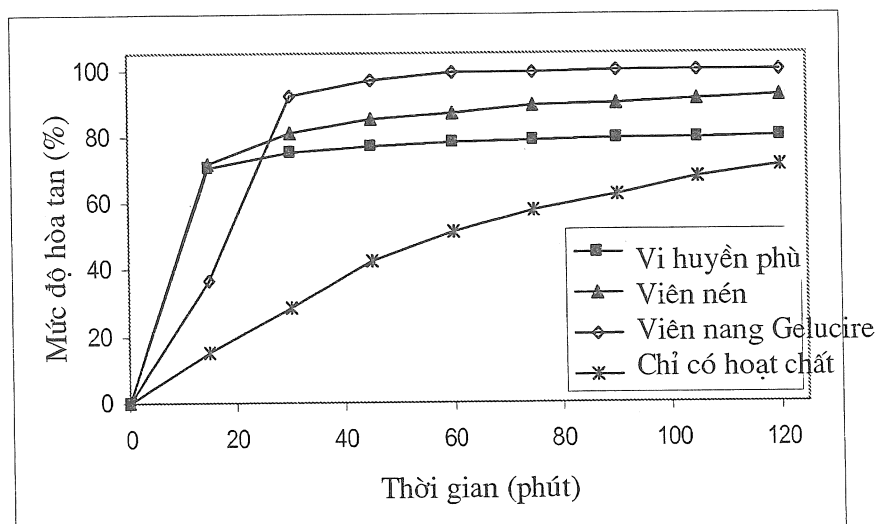
(51)⁷ A61K 9/20, 47/32

(13) B

- (21) 1-2011-00851 (22) 05.10.2009
(86) PCT/GB2009/051309 05.10.2009 (87) WO2010/041051 15.04.2010
(30) 61/103,347 07.10.2008 US
(45) 27.01.2020 382 (43) 25.11.2011 284
(73) Kudos Pharmaceuticals Limited (GB)
1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA,
United Kingdom
(72) BECHTOLD Michael Karl (DE), PACKHAEUSER Claudia Bettina (DE), CAHILL
Julie Kay (GB), FASTNACHT Katja Maren (DE), LIEPOLD Bernd Harald (DE),
LENNON Kieran James (GB), STEITZ Benedikt (DE)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) DƯỢC PHẨM, THUỐC DẠNG LIỀU DÙNG HÀNG NGÀY CHỨA HỢP CHẤT 4-[3-(4-XYCLOPROPAN-CARBONYL-PIPERAZIN-1-CARBONYL)-4-FLO-BENZYL]-2H-PHTALAZIN-1-ON VÀ PHƯƠNG PHÁP TẠO RA HỆ PHÂN TÁN RẮN VÔ ĐỊNH HÌNH CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hoạt chất 4-[3-(4-xyclopropancarboxyl-piperazin-1 -carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1 -on trong hệ phân tán rắn trong chất nền polyme có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao, như copovidon. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc dạng liều dùng hàng ngày được tạo ra từ dược phẩm này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp tạo ra hệ phân tán rắn vô định hình chứa 4-[3-(4-xyclopropancarboxyl-piperazin-1- carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1 -on.



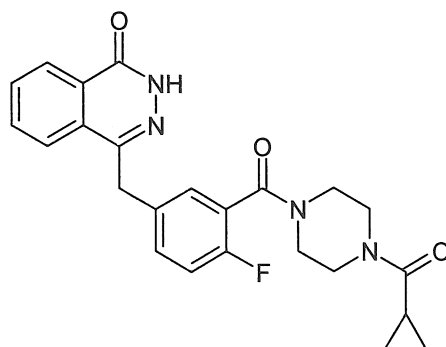
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm có độ sinh khả dụng và/hoặc độ ổn định và/hoặc hàm lượng hoạt chất cải thiện, và quy trình bào chế dược phẩm này.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on trong hệ phân tán rắn trong chất nền polyme có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao. Chất nền polyme đặc biệt thích hợp là copovidon. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc dạng liều dùng hằng ngày chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on được tạo ra từ dược phẩm này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến copovidon trong chế phẩm hệ phân tán rắn với 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on dùng để làm tăng độ sinh khả dụng và/hoặc độ ổn định của hợp chất 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on, hoặc để điều trị người bệnh bị ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on (Hợp chất 1) có cấu trúc sau:



đã được bộc lộ và mô tả làm ví dụ trong công bố đơn yêu cầu cấp patent quốc tế số WO 2004/080976, (hợp chất 168). Hợp chất này là chất ức chế poly(ADP-

riboza)polymeaza (PARP) hiện đang trong giai đoạn nghiên cứu lâm sàng để điều trị bệnh ung thư, như ung thư vú và buồng trứng.

Theo WO2005/012524 và WO2005/053662, chất ức chế PARP như 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on là đặc biệt có hiệu quả trong việc điều trị bệnh ung thư có các tế bào bị hỏng trong con đường sửa sai đứt sợi kép ADN (DNA double-stranded break (DSB)) phụ thuộc vào quá trình tái tổ hợp tương đồng (homologous recombination (HR)). Các gen ung thư vú/buồng trứng di truyền BRCA1 (NM_007295) và BRCA 2 (NM_000059) chỉ là hai trong số nhiều protein trong con đường sửa sai đứt sợi kép ADN phụ thuộc vào quá trình tái tổ hợp tương đồng. Các thành phần khác trong con đường sửa sai đứt sợi kép ADN phụ thuộc vào quá trình tái tổ hợp tương đồng bao gồm: ATM (NM_000051), ATR (NM_001184), DSS1 (U41515), RPA 1 (NM_002945,2), RPA 2 (NM_00294,6), RPA 3 (NM_002974,3), RPA 4 (NM_013347,1), Chk1 (NM_001274,2), Chk2 (096017 GI:6685284), RAD51 (NM_002875), RAD51L1 (NM_002877), RAD51c (NM_002876), RAD51L3 (NM_002878), DMC1 (NM_007068), XRCC2 (NM_005431), XRCC3 (NM_05432), RAD52 (NM_002879), RAD54L (NM_003579), RAD54B (NM_012415), RAD50 (NM_005732), MRE11A (NM_005590) và NBS1 (NM_002485). Do vậy, ung thư vú hoặc buồng trứng có BRCA1+ và/hoặc BRCA2+ có thể điều trị bằng chất ức chế PARP hiệu quả hơn nhiều so với các ung thư không bị sai hỏng trên con đường sửa sai đứt sợi kép ADN phụ thuộc vào quá trình tái tổ hợp tương đồng; có thể cho phép điều trị một mình có hiệu quả, và/hoặc điều trị với liều lượng thấp hơn, đồng thời kèm theo ít tác dụng phụ hơn.

Hợp chất 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on (Hợp chất 1) là một hợp chất có tính axit yếu có độ pKa khoảng 12,5 (gốc phtalazinon). Hợp chất này hầu như là trung tính trong khoảng pH sinh lý. Độ tan cân bằng trong nước của hợp chất 1 đo được vào khoảng 0,10 mg/mL trong dung dịch đệm (độ pH=1-9); độ tan này tăng lên tới 0,12-0,20 mg/mL trong môi trường dạ dày-ruột thực và mô phỏng với độ tan cao nhất bằng 0,20 mg/mL trong dịch ruột mô phỏng ở Trạng thái no (xem ví dụ 1,1).

Đã xác định được rằng hợp chất 1 có khả năng thấm ở mức trung bình so với chất đánh dấu có khả năng thấm cao propranolol, khi nghiên cứu bằng cách sử dụng dòng tế bào Caco-2. Giá trị Papp của Caco-2 là $3,67 \times 10^{-6}$ cm/giây, giá trị này tương đương với giá trị Peff ở người, bằng $1,4 \times 10^{-4}$ cm/giây. Dựa vào các giá trị độ tan và độ thấm thấu này (xem ví dụ 1), hợp chất 1 là nằm trong các hợp chất có

độ tan kém trong số các dược phẩm thuộc nhóm thử nghiệm 4 (ở nồng độ trên 25mg) trong Hệ thống phân loại sinh học dược (Biopharmaceutical Classification System (BCS)).

Việc dự đoán độ sinh khả dụng của hợp chất 1 dựa vào việc đo độ tan và độ thấm thấu đã gợi ý rằng viên nén giải phóng tức thì (immediate release (IR)) sẽ là thích hợp đối với hợp chất 1. Thực vậy, các hợp chất có độ tan, độ thấm thấu và khoảng liều lượng tương tự được bào chế thành công dưới dạng viên nén IR (Ví dụ, xem ấn phẩm Kasim et al. “Molecular properties of WHO essential drugs and provision of biopharmaceutics classification.” *Molecular Pharmaceutics*. 1(1):85-96, 2004). Tuy nhiên, khi thử nghiệm trên chó, mức độ phơi nhiễm sau khi dùng viên nén IR thông thường là thấp hơn nhiều so với mức mong đợi (xem ví dụ 6; Fig. 13).

Độ sinh khả dụng dùng qua đường miệng của hợp chất 4-[3-(4-xylopropioncarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl]-2H-phtalazin-1-on đối với người bệnh phụ thuộc ở mức nhất định vào tốc độ hòa tan và độ tan của thuốc ở đường dạ dày-ruột non. Độ sinh khả dụng của hợp chất 4-[3-(4-xylopropioncarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl]-2H-phtalazin-1-on đối với một loạt chế phẩm có thể được đánh giá bằng cách xác định phần diện tích dưới đường cong (AUC) trên đồ thị biểu diễn nồng độ 4-[3-(4-xylopropioncarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl]-2H-phtalazin-1-on trong huyết tương theo thời gian kể từ khi dùng 4-[3-(4-xylopropioncarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl]-2H-phtalazin-1-on.

Tác giả sáng chế đã giải quyết được độ sinh khả dụng kém của viên nén IR chứa hợp chất 1 bằng cách tạo ra chế phẩm lipid (Gelucire™ 44-14), và chế phẩm này được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng Pha I và Pha II. Tuy nhiên, đối với chế phẩm lipid, ở hàm lượng hoạt chất cao (>10%), mức độ phơi nhiễm giảm (xem ví dụ 6 và Fig. 13). Do đó, vấn đề tiềm ẩn đối với chế phẩm lipid gelucire chỉ nhận thấy được trong các nghiên cứu liều tăng dần nhằm mục đích xác định liều dung nạp tối đa, và vì vậy dự đoán được liều điều trị hiệu nghiệm. Đã nhận thấy rằng nếu liều điều trị là 400mg, chế phẩm Gelucire™ 44-14 chứa 10% hoạt chất sẽ phải được dùng làm 16 viên nang cỡ 0. Điều này không chỉ gây ra khó khăn trong việc tuân thủ của người bệnh, mà còn gây ảnh hưởng về mặt thương mại, ví dụ tăng chi phí sản xuất, bao gói, và vận chuyển v.v..

Trong trường hợp hợp chất 4-[3-(4-xylopropioncarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl]-2H-phtalazin-1-on được yêu cầu với liều dùng hằng ngày

lớn hơn 50mg hoặc 100mg, (thực vậy, liều lượng cao ở mức 400mg dùng hai lần mỗi ngày đang được thử nghiệm lâm sàng), mong muốn tìm ra được chế phẩm chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on có độ sinh khả dụng tăng và chế phẩm này cho phép có hàm lượng hoạt chất đủ để có thể được cung cấp theo số đơn vị dễ dùng (ví dụ ít hơn 4 mỗi ngày).

Độ sinh khả dụng tăng như vậy có thể là hữu ích để làm giảm liều lượng hằng ngày của 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on cần thiết để đạt được mức độ phơi nhiễm sinh học tương đương với chế phẩm thông thường, ví dụ viên nén IR thông thường chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on.

Do đó, mong muốn tìm ra được chế phẩm chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on có độ sinh khả dụng và hàm lượng hoạt chất cao hơn so với chế phẩm viên nén IR thông thường, lý tưởng là chế phẩm có độ sinh khả dụng đích khoảng 90% (so với dung dịch tiêm tĩnh mạch), và chế phẩm cho phép có hàm lượng hoạt chất đủ để giảm được số đơn vị cần dùng ở một thời điểm bất kỳ, ví dụ ít hơn 4 và, lý tưởng là một hoặc hai đơn vị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on giảm thiểu được kích thước và/hoặc số viên nén hoặc viên nang cần thiết để có được liều lượng điều trị hiệu quả, lý tưởng là nhỏ hơn 4 đơn vị, tốt hơn là chỉ một hoặc hai đơn vị.

Vì mục đích tăng cường hiệu quả điều trị của 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng có thể tăng hiệu quả điều trị bằng cách tăng độ sinh khả dụng của 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on trong chế phẩm chứa hàm lượng hoạt chất đủ cao (ví dụ lớn hơn 10%). Theo các phương án khác nhau, hàm lượng hoạt chất sẽ có mặt với lượng ít nhất bằng 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% hoặc 60%. Cần phải hiểu rằng hàm lượng hoạt chất càng lớn, thì có thể càng không ổn định, vì vậy mặc dù có thể tạo ra được chế phẩm với hàm lượng hoạt chất bằng 60%, nhưng có thể vẫn ưu tiên chọn hàm lượng hoạt chất thấp hơn để duy trì được độ ổn định.

Trong các phương án bào chế khác nhau sẵn có, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng việc bào chế các chế phẩm phân tán dạng rắn bằng cách sử dụng các loại polyme cụ thể có thể giải quyết được một hoặc nhiều mục tiêu nêu trên. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng chế phẩm phân tán dạng rắn theo sáng chế đã làm tăng độ sinh khả dụng của hợp chất 1 so với chế phẩm lipit gelucire.

Tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng hiệu quả điều trị của hợp chất 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on có thể được tăng lên bằng cách bào chế 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on trong hệ phân tán rắn trong chất nền polyme có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao. Đã thấy rằng chất nền polyme copovidon đặc biệt thích hợp khi nó được sử dụng trong ép đùn nóng chảy nóng mà không cần đến chất dẻo hóa và nó tạo ra sản phẩm có độ ổn định có thể chấp nhận được, thậm chí ở hàm lượng hoạt chất 30% trong thành phẩm (ví dụ viên nén).

Ngoài ra, còn mong muốn xác định được chất nền polyme thích hợp có thể được bào chế thành hệ phân tán rắn với thuốc bằng cách sử dụng kỹ thuật hệ phân tán rắn sẵn có bất kỳ mà không cần chất hoạt động bề mặt/chất dẻo hóa bổ sung vì có thể hiểu được rằng sự có mặt của một số tá dược lạ có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của hợp chất 1 (ví dụ khả năng duy trì dạng vô định hình).

Do vậy, theo một phương án, chế phẩm hệ phân tán rắn theo sáng chế không chứa chất hoạt động bề mặt/chất dẻo hóa.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện khả năng thâm của hợp chất 1 qua các lớp đơn Caco-2 ($n=3$, $\pm$ sai số chuẩn (s.d.))

Hình 2 thể hiện quá trình hòa tan in vitro của các chế phẩm khác nhau chứa hợp chất 1.

Hình 3 thể hiện biểu đồ nhiệt của hệ phân tán rắn thể hiện quá trình chuyển hóa nóng chảy do sự có mặt của hợp chất 1 ở dạng tinh thể.

Hình 4 thể hiện hình ảnh của viên nén thể hiện hợp chất 1 ở dạng đơn tinh thể bằng phương pháp kính hiển vi giai đoạn nóng

Hình 5 thể hiện phổ PDF của các hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và copovidon có các mức hàm lượng hoạt chất khác nhau.

Hình 6 thể hiện sự so sánh giữa phổ PDF đối với các hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và copovidon với các phổ mô phỏng đối với hỗn hợp vật lý ở các mức hàm lượng hoạt chất khác nhau.

Hình 7 thể hiện bản đồ địa hình TM-AFM (chiều cao), độ lệch đầu (sai số) và các hình ảnh pha (tính chất cơ học) thu được từ việc quét $50\mu\text{m} \times 50\mu\text{m}$ và $10\mu\text{m} \times 10\mu\text{m}$ đối với các hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và copovidon ở hàm lượng hoạt chất 10%.

Hình 8 thể hiện bản đồ địa hình TM-AFM (chiều cao), độ lệch đầu (sai số) và pha (tính chất cơ học) các hình ảnh thu được từ việc quét $50\mu\text{m} \times 50\mu\text{m}$ và $10\mu\text{m} \times 10\mu\text{m}$ đối với hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và copovidon ở hàm lượng hoạt chất 30%.

Hình 9 thể hiện bản đồ địa hình TM-AFM (chiều cao), độ lệch đầu (sai số) và pha (tính chất cơ học) các hình ảnh thu được từ việc quét $50\mu\text{m} \times 50\mu\text{m}$ và $10\mu\text{m} \times 10\mu\text{m}$ đối với hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và copovidon ở hàm lượng hoạt chất 40%.

Hình 10 thể hiện phổ nhiễu xạ XRPD của hợp chất 1, dạng H.

Hình 11 thể hiện vết hợp chất 1, dạng H qua phương pháp DSC đại diện.

Hình 12 thể hiện phổ nhiễu xạ XRPD đối với Opadry.

Hình 13 thể hiện phổ nhiễu xạ XRPD đối với Aqoat MG.

Hình 14 thể hiện phổ hồng ngoại của Aqoat MG, HP55S, Pharmacoat, Povidon và Copovidon .

Hình 15 thể hiện phổ đồng bộ của Aqoat MG được chú thích với các hình vuông tương quan .

Hình 16 thể hiện phổ không đồng bộ của Aqoat MG.

Hình 17 thể hiện phổ đồng bộ của HP55S.

Hình 18 thể hiện phổ không đồng bộ của HP55S.

Hình 19 thể hiện phổ đồng bộ của HP55S (độ nhạy cao).

Hình 20 thể hiện phổ đồng bộ của Pharmacoat.

Hình 21 thể hiện phổ không đồng bộ của Pharmacoat.

Hình 22 thể hiện phổ không đồng bộ của Pharmacoat (độ nhạy cao).

Hình 23 thể hiện phổ đồng bộ của Povidon.

Hình 24 thể hiện phổ đồng bộ của Povidon (độ nhạy cao).

Hình 25 thể hiện phổ không đồng bộ của Povidon.

Hình 26 thể hiện phổ đồng bộ của Copovidon.

Hình 27 thể hiện phổ đồng bộ của Copovidon (độ nhạy cao).

Hình 28 thể hiện phổ không đồng bộ của Copovidon.

Hình 29 thể hiện phổ không đồng bộ của Copovidon (độ nhạy cao).

Hình 30 thể hiện đồ thị biểu diễn nồng độ trong huyết tương theo thời gian của các chế phẩm khác nhau chứa hợp chất 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hoạt chất trong hệ phân tán rắn trong chất nền polyme, trong đó hoạt chất là 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on hoặc muối hoặc solvat của chúng, và chất nền polyme có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao. Theo một phương án, hoạt chất có mặt trong chế phẩm ở dạng vô định hình ổn định.

Theo một số phương án, mong muốn là muối hoặc solvat của hợp chất 1 là muối hoặc solvat được dụng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ ‘polyme’ được dùng để chỉ đại phân tử bao gồm đơn vị cấu trúc lặp lại được nối với nhau bởi các liên kết hoá học cộng hóa trị. Thuật ngữ này bao gồm các polyme mạch thẳng và mạch nhánh, các polyme mạch vòng như oligosacarit mạch vòng (bao gồm xyclodextrin), homopolyme và copolyme, có nguồn gốc tự nhiên, tổng hợp hoặc bán tổng hợp.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ ‘chất nền polyme’ được dùng để chỉ chất có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao chứa polyme hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều polyme.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “độ hút ẩm thấp” được dùng để chỉ việc có hàm lượng nước cân bằng < 10% ở độ ẩm tương đối 50%, như được xác định bằng phương pháp hấp thụ hơi động học (Dynamic Vapour Sorption (DVS)), đã được bộc lộ trong ấn phẩm Bergren, M.S. Int. J. Pharm 103:103-114 (1994).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “nhiệt độ hóa mềm cao” được dùng để chỉ chất, dưới dạng “như thu được” (điều đó có nghĩa là không bị tiếp xúc với độ ẩm cao) có nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh (Tg) hoặc điểm nóng chảy (Tm) >100°C, như xác định được bằng phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC). Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá được rằng Tg là giá

trị đo thích hợp đối với các polyme ở dạng hoặc trạng thái vô định hình và T_m là giá trị đo thích hợp đối với các polyme dạng hoặc trạng thái vô tinh thể.

Chất nền polyme thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm: copovidon hypromeloza phthalat (hydroxypropylmetylxenluloza phthalat, HPMCP), hypromeloza axetat succinat (hydroxypropylmetylxenluloza axetat succinat, HPMCAS), -2-hydroxypropyl- β -xyclođextrin (HPBCD), hypromeloza (hydroxypropylmetylxenluloza, HPMC), polymetacrylat (poly(axit metacrylic, methyl metacrylat 1:1; poly(axit metacrylic, etyl acrylat) 1:1), hydroxypropyl xenluloza (HPC), và xenluloza axetat phthalat (CAP).

Copovidon là copolyme ngẫu nhiên mạch thẳng tổng hợp của N-vinyl-2-pyrolidon (VP) và vinyl axetat (VA) có công thức hoá học $(C_6H_9NO)_m (C_4H_6O_2)_n$, trong đó hàm lượng VA là nhỏ, khoảng 40% (nhưng có thể thay đổi, ví dụ nằm trong khoảng 35-41%). Việc bổ sung vinyl axetat vào mạch polyme vinylpyrolidon làm giảm độ hút ẩm và nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh (T_g) của polyme so với Povidon (polyvinyl pyrolidon, homopolyme PVP).

Giá trị K đối với copovidon là nằm trong khoảng từ 25 tới 31, và do giá trị K được tính toán từ độ nhớt động của dung dịch nước 1%, giá trị này liên quan tới trọng lượng phân tử trung bình của polyme. Trọng lượng phân tử trung bình (M_w) nằm trong khoảng từ ~24,000 đến 30,000.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa 4-[3-(4-xyclopropancarboxyl-piperazin-1-carboxyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on trong hệ phân tán rắn trong copovidon. Theo một phương án, dược phẩm là loại thích hợp để cho người bệnh dùng qua đường niêm mạc. Đường dùng qua đường niêm mạc cụ thể là dùng qua đường miệng, ví dụ viên nén hoặc viên nang, và các đường dùng tương tự.

Sáng chế cũng đề xuất thuốc dạng liều dùng hằng ngày chứa 4-[3-(4-xyclopropancarboxyl-piperazin-1-carboxyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on, trong đó thuốc dạng liều này chứa lượng có tác dụng điều trị của 4-[3-(4-xyclopropancarboxyl-piperazin-1-carboxyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on trong hệ phân tán rắn trong chất nền polyme có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao. Theo một phương án, chất nền polyme là copovidon. Theo phương án tiếp theo, dược phẩm có thể cho người bệnh dùng qua đường niêm mạc.

Theo phương án cụ thể, lượng có tác dụng điều trị của 4-[3-(4-xyclopropancarboxyl-piperazin-1-carboxyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on là lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 1000mg, theo phương án tiếp theo, thuốc dạng

liều chứa từ 25 đến 400mg 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on.

Theo khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on trong hệ phân tán rắn trong copovidon và bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bổ sung hữu ích để điều trị bệnh ung thư. Theo một phương án, dược phẩm là để cho người bệnh dùng qua đường niêm mạc.

Theo khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường miệng chứa hệ phân tán rắn vô định hình chứa hoạt chất và ít nhất một chất nền polyme, trong đó chất nền polyme này có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao và trong đó hoạt chất là 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on hoặc muối hoặc solvat dược dụng của chúng.

Theo khía cạnh tiếp theo, sáng chế còn đề cập đến chất nền polyme có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao, như copovidon để dùng trong hệ phân tán rắn trong 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on hoặc muối hoặc solvat dược dụng của chúng, để sản xuất thuốc, cụ thể là để dùng trong điều trị bệnh ung thư; và, phương pháp điều trị ung thư bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của chế phẩm chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on hoặc muối hoặc solvat dược dụng của chúng, trong hệ phân tán rắn trong chất nền polyme có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao, như copovidon. Theo các khía cạnh này, thuốc có thể chứa hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 1500mg, như từ 10 đến 1000mg và từ 25 – 400mg.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp làm tăng độ sinh khả dụng của hoạt chất 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on ở người bệnh cần dùng thuốc này, bao gồm bước cho người bệnh này dùng chế phẩm chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on trong hệ phân tán rắn trong chất nền polyme có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao; và, thuốc dạng liều dùng hằng ngày chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4 flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on để điều trị bệnh ung thư ở người bệnh, trong đó thuốc dạng liều này chứa từ 10 đến 1000mg 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on trong hệ phân tán rắn trong chất nền polyme có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao. Theo phương án cụ thể, chất nền polyme là copovidon.

Theo khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra hệ phân tán rắn vô định hình chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on bao gồm các bước:

- (i) trộn lượng thích hợp 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on hoặc muối hoặc solvat được dùng của chúng với lượng mong muốn của ít nhất một chất nền polyme, trong đó chất nền polyme này có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao;
- (ii) tăng nhiệt độ của hỗn hợp để tạo ra hỗn hợp nóng chảy; và
- (iii) ép đùn hỗn hợp nóng chảy để tạo ra sản phẩm rắn.

Ở bước (iii), hỗn hợp nóng chảy có thể được ép đùn dưới dạng thanh rắn, sau đó có thể được xử lý thêm, ví dụ bằng cách nghiền, để tạo ra bột thích hợp để sử dụng trong dược phẩm. Theo cách khác, hỗn hợp nóng chảy có thể được ép đùn trong một hoặc nhiều khuôn. Ví dụ, các khuôn có thể tạo ra các sản phẩm định hình như viên hình thoi hoặc dạng viên nén.

Ở bước (ii), hỗn hợp nóng chảy có thể được tạo ra bằng cách sử dụng nhiệt và/hoặc ứng suất cơ học.

Theo các khía cạnh khác nhau của sáng chế, tỷ lệ trọng lượng cụ thể của 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on: chất nền polyme là nằm trong khoảng từ 1:0,25 đến 1:10. Tốt hơn nữa nếu giới hạn dưới của khoảng này là $1 \geq 4$, 1:5 hoặc 1:7. Tốt hơn là, giới hạn trên của khoảng này là $1 \leq 2$, 1:1, 1:0,5 hoặc 1:0,3. Tỷ lệ thích hợp là 1:2, 1:3 và 1:4. Theo một phương án, khoảng này là $1 \geq 2$ đến 1:10. Theo phương án khác, hệ phân tán rắn bao gồm chất hoạt động bề mặt và/hoặc chất dẻo hóa. Việc mô tả tiếp theo về chất hoạt động bề mặt và chất dẻo hóa được thể hiện ở dưới đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng có tác dụng điều trị" được dùng để chỉ liều lượng thuốc tạo ra đáp ứng dược lý cụ thể để thuốc này được cung cấp với số lượng đáng kể đối tượng cần điều trị. Cần nhấn mạnh rằng lượng có tác dụng điều trị của thuốc được cung cấp cho đối tượng cụ thể trong trường hợp cụ thể sẽ thường không có hiệu quả để điều trị các tình trạng bệnh lý/bệnh được nêu trong bản mô tả này, mặc dù liều lượng như vậy được chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cho là lượng có tác dụng điều trị. Ví dụ, lượng có tác dụng điều trị của 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on có thể là 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg hoặc 750mg một dùng một hoặc hai lần mỗi ngày.

Các chế phẩm hệ phân tán rắn theo sáng chế có độ sinh khả dụng và hàm lượng hoạt chất tăng và do vậy có thể cần liều đơn vị ít hơn so với các chế phẩm 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on giải phóng thông thường/tức thì.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất thuốc dạng liều dùng hằng ngày chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on để điều trị người bệnh bị ung thư, trong đó thuốc dạng liều này chứa từ 10 đến 1500mg 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on trong hệ phân tán rắn trong chất nền polyme có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao, như copovidon. Theo một phương án, thuốc dạng liều được cho người bệnh dùng qua đường niêm mạc. Theo phương án khác, thuốc dạng liều chứa từ 25 đến 600mg 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on.

Theo các phương án khác nhau, thuốc dạng liều chứa 1500, 1250, 1000, 800, 700, 600, 500, 450, 400, 300, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 75, 50, 25, 15 hoặc 10mg 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on. Theo các phương án cụ thể, thuốc dạng liều chứa 25, 50, 100, 200 hoặc 400mg 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on.

Các tá dược bổ sung có thể được bao gồm trong chế phẩm hoặc thuốc dạng liều. Ví dụ, chế phẩm hoặc thuốc dạng liều có thể chứa một hoặc nhiều chất độn, chất kết dính, chất gây rã và/hoặc chất làm trơn.

Ví dụ, các chất độn thích hợp bao gồm lactoza, đường, tinh bột, tinh bột biến tính, manitol, sorbitol, các muối vô cơ, dẫn xuất xenluloza (ví dụ vi tinh thể xenluloza, xenluloza), canxi sulphat, xylitol và lactitol.

Ví dụ, chất kết dính thích hợp bao gồm, lactoza, tinh bột, tinh bột biến tính, đường, gồm acaxia, gồm tragacan, guar gồm, pectin, chất kết dính sáp, xenluloza vi tinh thể, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, copolyvidon, gelatin, polyvinylpyrrolidon (PVP) và natri alginat.

Ví dụ, chất gây rã thích hợp bao gồm, crosscarmeloza natri, crosppovidon, polyvinylpyrrolidon, natri tinh bột glycolat, tinh bột ngũ cốc, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl metylxenluloza và hydroxypropyl xenluloza.

Ví dụ, chất làm trơn thích hợp bao gồm, magie stearat, magie lauryl stearat, natri stearyl fumarat, axit stearic, canxi stearat, kẽm stearat, kali benzoat, natri

benzoat, axit myristic, axit palmitic, dầu khoáng, dầu dầu thầu dầu hydro hoá, triglycerit mạch trung bình, poloxame, polyetylen glycol và bột talc.

Các tá dược thông thường bổ sung, có thể được bổ sung, bao gồm chất bảo quản, chất làm ổn định, chất chống oxy hóa, chất điều hòa dòng silic oxit, chất chống kết dính hoặc tá dược chảy.

Chất độn thích hợp khác, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn và các tá dược bổ sung có thể được sử dụng đã mô tả trong ấn phẩm the Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition (2006); The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Edition 1986; Pharmaceutical Dosage Forms 1998; Modern Pharmaceutics, 3rd Edition 1995; Remington's Pharmaceutical Sciences 20th Edition 2000.

Theo một số phương án, 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl]-2H-phtalazin-1-on sẽ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 70%, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 15 đến 50% (tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 30% hoặc nằm trong khoảng từ 25 đến 35%) trọng lượng hệ phân tán rắn.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất độn sẽ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 tới 70% trọng lượng chế phẩm hoặc thuốc dạng liều.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất kết dính sẽ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 40% trọng lượng chế phẩm hoặc thuốc dạng liều.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất gây rã sẽ có mặt với lượng 1 tới 20%, và đặc biệt là nằm trong khoảng từ 4 đến 10% trọng lượng chế phẩm hoặc thuốc dạng liều.

Cần phải hiểu rằng các tá dược cụ thể có thể đóng vai trò làm cả chất kết dính lẫn chất độn, hoặc làm chất kết dính, chất độn và chất gây rã. Thông thường, lượng kết hợp chất độn, chất kết dính và chất gây rã bao gồm, ví dụ, từ 1 tới 90% trọng lượng chế phẩm hoặc thuốc dạng liều.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất làm trơn sẽ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3%, và đặc biệt là 1 tới 2% trọng lượng chế phẩm hoặc thuốc dạng liều.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt sẽ có mặt trong hệ phân tán rắn trong lượng 0,1 tới 50%, tốt hơn là $\leq 5\%$ (ví dụ, từ 1 tới 2%) trọng lượng hệ phân tán rắn. Sự có mặt của chất hoạt động bề mặt làm tăng cường thêm khả năng điều trị đạt được bằng sáng chế. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt thích hợp bao gồm: chất hoạt động bề mặt anion như natri dodecyl sulphat (natri

lauryl sulphat); đocusat natri; chất hoạt động bề mặt cation như xetrimet, benzetonium clorua, xetylpyridin clorua và axit lauric; chất hoạt động bề mặt không nonion như polyoxyetylen alkyl ete, các este polyoxyetylen sorbitan axit béo, ví dụ polysorbat 20, 40, 60 và 80; các dẫn xuất polyoxyetylen thầu dầu dầu, ví dụ Cremophor RH40TM; polyoxyetylen stearat và poloxame.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất dẻo hóa sẽ có mặt trong hệ phân tán rắn trong lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 50%, tốt hơn là $\leq 5\%$ (ví dụ nằm trong khoảng từ 1 tới 2%) trọng lượng hệ phân tán rắn. Sự có mặt của chất dẻo hóa có thể tăng cường khả năng xử lý của hệ phân tán rắn, ví dụ khi quy trình ép đùn nóng chảy được sử dụng. Ví dụ về các chất dẻo hóa thích hợp bao gồm: axetyltributyl xitrat, axetyltrietyl xitrat, benzyl benzoat, clorbutanol, dextrin, dibutyl phtalat, dietyl phtalat, dimetyl phtalat, glyxerin, glyxerin monostearat, manitol, dầu khoáng, các rượu lanolin, axit palmitic, polyetylen glycol, polyvinyl axetat phtalat, propylen glycol, 2-pyrrolidon, sorbitol, axit stearic, triaxetin, tributyl xitrat, trietanolamin và trietyl xitrat.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hệ phân tán rắn” được dùng để chỉ các hệ, trong đó hoạt chất được phân tán trong chất mang tá dược. Đối với trạng thái của thuốc trong các hệ, trong nghĩa này, hệ phân tán rắn có thể bao gồm các chế phẩm, trong đó thuốc được phân tán dưới dạng các miền gián đoạn chứa thuốc dạng tinh thể hoặc vô định hình, hoặc dưới dạng các phân tử riêng lẻ trong chất mang tá dược. Đối với chế phẩm thuốc-tá dược hoàn chỉnh, hệ phân tán rắn có thể là các khối rắn tương đối lớn như viên tròn, viên nén, màng hoặc sợi; hoặc chúng có thể có mặt dưới dạng bột chảy tự do chứa các hạt hoặc các kết tập sơ cấp cỡ hạt micro hoặc nano của chúng. Trạng thái khối của hỗn hợp hệ phân tán rắn phụ thuộc vào phương thức xử lý (Miller, D. A., McGinty, J. W., Williams III, R. O. Solid Dispersion Technologies. Microencapsulation of Oil-in-Water Emulsions 172 (2008) pp 451-491).

Trong sáng chế, định nghĩa về hệ phân tán rắn không bao gồm các hỗn hợp vật lý thu được từ các quá trình trộn khô hoặc ướt hoặc phối trộn khô.

Các phương pháp bào chế hệ phân tán rắn là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và thường bao gồm các bước hoà tan thuốc và polyme trong dung môi chung và làm bay hơi dung môi này. Thông thường, dung môi có thể được chọn tùy thuộc vào polyme được sử dụng. Ví dụ về dung môi là: axeton, axeton/điclometan, metanol/điclometan, axeton/nước, axeton/metanol, axeton/etanol, điclometan/etanol hoặc etanol/nước. Các phương pháp làm bay hơi dung môi bao gồm làm bay hơi

kiểu quay, sấy phun, làm khô ở nhiệt độ thấp và làm bay hơi màng mỏng. Theo cách khác, việc loại bỏ dung môi có thể đạt được bằng cách làm lạnh cryo, tiếp đó là làm khô ở nhiệt độ thấp. Kỹ thuật khác có thể được sử dụng như ép đùn nóng chảy, kết tủa được kiểm soát bằng dung môi, kết tủa được kiểm soát bằng độ pH, kỹ thuật hóa lỏng siêu tới hạn và đồng nghiền làm lạnh cryo.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất hệ phân tán rắn 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on: copovidon. Phương pháp này bao gồm bước (i) hoà tan lượng thích hợp 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on và chất nền polyme trong dung môi chung; và (ii) loại bỏ dung môi này. Các được phẩm bao gồm hệ phân tán có thể được tạo ra, ví dụ bằng cách bổ sung các chất như chất làm ổn định và/hoặc các tá dược bổ sung, nếu cần. Theo phương án cụ thể, dung môi được loại bỏ bằng cách sấy phun.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, hệ phân tán rắn 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on: copovidon được tạo ra bằng cách ép đùn nóng chảy. Phương pháp này bao gồm việc bổ sung 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng, và polyme copovidon, và các tá dược tùy ý bổ sung bất kỳ, bao gồm chất dẻo hóa, vào thiết bị ép đùn nóng chảy, sau đó đùn nóng và trộn và cuối cùng là ép đùn sản phẩm hệ phân tán rắn. Thiết bị ép đùn làm nóng hỗn hợp này tới nhiệt độ đủ để làm nóng chảy hỗn hợp, nhưng đủ thấp để không làm thoái biến các thành phần.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra hệ phân tán rắn vô định hình chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on bao gồm việc đồng thời cho 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng tiếp xúc với ít nhất một chất nền polyme, trong đó chất nền polyme này có độ hút ẩm thấp và nhiệt độ hóa mềm cao, để ép đùn nóng chảy nóng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất sản phẩm hệ phân tán rắn chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2h-phtalazin-1-on, bao gồm các bước:

(a) tạo ra hỗn hợp sơ chế dạng bột hoặc dạng hạt bao gồm:

(i) 5-60% trọng lượng 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2h-phtalazin-1-on; và,

(ii) 40-95% copovidon;

(b) làm nóng chảy hỗn hợp sơ chế, mà không cần bổ sung dung môi, trong thiết bị ngào trộn hoặc thiết bị ép đùn thiết bị ép đùn để thu được hỗn hợp nóng chảy đồng nhất, và

(c) tạo hình và làm hóa rắn hỗn hợp nóng chảy để thu được sản phẩm hệ phân tán rắn.

Theo một phương án, sản phẩm hệ phân tán rắn được tạo ra dưới dạng thuốc dạng liều thích hợp sẵn sàng để dùng qua đường miệng.

Theo phương án khác, sản phẩm hệ phân tán rắn được nghiền, được trộn với một hoặc nhiều tá dược hoặc thành phần bổ sung, và được tạo viên nén hoặc được bao nang thành thuốc dạng liều thích hợp.

Khi đề cập đến hệ phân tán rắn, các tác giả sáng chế không loại trừ khả năng tỷ lệ của 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on có thể được hoà tan trong chất nền polyme, tỷ lệ chính xác, nếu có, sẽ phụ thuộc vào polyme cụ thể được chọn.

Trong các chế phẩm của sáng chế, ít nhất một số hợp chất 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on có thể có mặt ở dạng vô định hình trong hệ phân tán rắn trong chất nền polyme. Ngoài ra, việc cung cấp 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on ở dạng vô định hình cũng là có lợi, do nó làm tăng thêm độ tan và tốc độ hòa tan của 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on, nhờ đó tăng cường khả năng điều trị đạt được bằng sáng chế. Việc thuốc có mặt ở dạng vô định hình hay không có thể xác định được bằng các phân tích nhiệt thông thường hoặc nhiễu xạ tia X. Theo một phương án, ít nhất 25% 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on trong chế phẩm có mặt ở dạng vô định hình, như đo được bằng cách sử dụng phương pháp XRPD. Tốt hơn nữa, nếu lượng này ít nhất bằng 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95%, như đo được bằng cách sử dụng phương pháp XRPD. Phương án được ưu tiên nhất là khi 100% 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on trong chế phẩm ở dạng vô định hình. Trong thực tế, các công cụ và kỹ thuật XRPD hiện tại chỉ có thể phát hiện được >5% dạng tinh thể, và do đó không có khả năng phát hiện dạng tinh thể có thể có nghĩa là mẫu này có từ 95% và 100 % là vô định hình.

XRPD có thể được tăng cường bằng các kỹ thuật mô tả đặc điểm mới nổi quy mô nanomet: hàm phân bố từng cặp (Pair-wise Distribution Functions (PDF))

(chuyển đổi hình ảnh nhiễu xạ tia X thành hàm tán xạ chuẩn) có thể tạo thuận lợi cho việc phát hiện độ kết tinh nano; các nghiên cứu sự khuếch tán spin proton NMR trạng thái rắn có thể được sử dụng để phát hiện sự tách pha, như kính hiển vi lực nguyên tử và phân tích nano nhiệt. Các kỹ thuật này là tương đối chứ không phải là tuyệt đối nhưng là công cụ hữu ích để phát triển và tối ưu hóa các được phẩm hệ phân tán rắn.

Theo phương án tiếp theo, thuốc là ở trạng thái vô định hình ổn định, thuật ngữ này được dùng để chỉ độ ổn định (khả năng duy trì ở dạng vô định hình và chống lại việc chuyển thành dạng tinh thể) ở trạng thái vô định hình của hợp chất 1 được kéo dài trong chế phẩm hệ phân tán rắn theo sáng chế so với độ ổn định ở trạng thái vô định hình của hợp chất 1 của chính nó.

Theo phương án ưu tiên, các chế phẩm và các liều lượng có thể được dùng qua đường niêm mạc, tức là có thể được cung cấp qua các màng niêm mạc để hấp thụ qua màng. Nhằm mục đích này, các đường dùng thích hợp bao gồm dùng bằng cách xông hít, cũng như qua đường miệng, qua mũi và trực tràng. Việc dùng qua đường miệng là đặc biệt được ưu tiên. Chế phẩm ở dạng viên nén, viên nang hoặc dạng dạng khác sẽ được chuyên gia trong lĩnh vực này chọn phụ thuộc vào đường dùng thuốc. Tuy nhiên, các đường dùng khác, ví dụ dùng đường tiêu hóa ngoài là không bị loại trừ.

4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl]-2H-phtalazin-1-on là hữu ích để tạo ra tác dụng ức chế poly-ADP-riboza polymeaza (PARP). Tác dụng này là hữu ích để điều trị bệnh ung thư, ví dụ ung thư vú hoặc buồng trứng, và đặc biệt là ung thư có con đường sửa sai đứt sợi kép ADN (DNA double-stranded break (DSB)) phụ thuộc vào quá trình tái tổ hợp tương đồng (homologous recombination (HR)) sai hỏng, như ung thư BRCA1+ và/hoặc BRCA2+ve.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl]-2H-phtalazin-1-on, chứa 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl]-2H-phtalazin-1-on trong hệ phân tán rắn trong copovidon và chứa một hoặc nhiều hợp chất bổ sung hữu ích để điều trị ung thư.

Cụ thể, các hợp chất chống ung thư “bổ sung” có thể được sử dụng bao gồm chất xúc tiến gây tổn hại ADN. Chất xúc tiến gây tổn hại ADN là hợp chất (như phân tử hữu cơ nhỏ, peptit hoặc axit nucleic) làm gia tăng mức độ làm tổn hại ADN

ở tế bào, hoặc trực tiếp hoặc gián tiếp, ví dụ bằng cách ức chế quá trình sửa chữa ADN. Chất xúc tiến gây tổn hại ADN thường là hợp chất hữu cơ có phân tử nhỏ.

Chất xúc tiến gây tổn hại ADN thích hợp bao gồm các chất làm tổn hại ADN trong tế bào (tức là chất gây tổn hại ADN), ví dụ chất alkyl hóa như metyl metansulfonat (MMS), temozolomit, đacarbazin (DTIC), xisplatin, oxaliplatin, carboplatin, xisplatin-đoxorubixin-xyclophosphamit, carboplatin-paclitaxel, xyclophosphamit, hơi cay nitơ, melphalan, clorambuxil, busulphan, etoposit, teniposit, amsacrine, irinotecan, topotecan và rubitecan và các nitrosoure, chất ức chế topoisomeraza-1 như Topotecan, Irinotecan, Rubitecan, Exatecan, Lurtotecan, Gimetecan, điflomotecan (homocamptothecin); cũng như các dạng không phải silatecan được thể ở vị trí 7; 7-silyl camptothecin, BNP 1350; và chất ức chế topoisomeraza-I không phải là camptothecin như indolocarbazol, chất ức chế topoisomeraza-II như Doxorubicin, Danorubicin, và các rubixin khác, acridin (Amsacrine, m-AMSA), Mitoxantron, Etoposide, Teniposit và AQ4, chất ức chế topoisomeraza-I và II kép như benzophenazin, XR 11576/MLN 576 và benzopyridoindol, và các chất chống chuyển hóa như gemxitabin, các antifolat như flopyrimidin, như 5 flouraxil và tegafur, raltitrexed, metotrexat, xytosin arabinosit, và hydroxyurea, và arsen trioxit.

Người bệnh có thể là người, ví dụ người trưởng thành hoặc trẻ nhỏ, nhưng việc điều trị các động vật có vú khác cũng được dự định.

Các khía cạnh khác của sáng chế sẽ được minh họa bằng cách dựa vào các hình vẽ kèm theo dưới đây và các ví dụ thử nghiệm, chúng chỉ nhằm mục đích minh họa mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các khía cạnh và phương án tiếp theo sẽ trở nên dễ hiểu đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Các đặc tính của hợp chất 1

1.1 Độ tan

Độ tan của hợp chất 1 dạng tinh thể A được đo trong nước và khoảng pH của các dung dịch đệm tương ứng với khoảng pH sinh lý. Trạng thái vật lý của hợp chất 1 không tan (hoặc kết tủa) bất kỳ không được đánh giá bằng XRPD sau khi xác định độ tan. dữ liệu độ tan được tóm tắt trong Bảng 1. Hợp chất 1 ở dạng tinh thể dạng A đã được bộc lộ trong WO2008/047082.

Bảng 1. Độ tan của hợp chất 1 dạng tinh thể (dạng A) trong một khoảng dung dịch đệm tương ứng với khoảng pH sinh lý (mg.mL^{-1})

Môi trường	1 giờ	pH	24 giờ	pH
Nước	0,124	5,6	0,109	6,0
Dung dịch HCl 0,1 M	0,128	1,2	0,114	1,2
Dung dịch đệm xitrat pH=3	0,124	2,9	0,112	2,9
Dung dịch đệm phosphat pH=6,8	0,111	6,9	0,096	6,9
Dung dịch đệm pH=9	0,116	8,9	0,102	8,8
Dung dịch NaOH 0,1M	0,650	12,5	0,599	12,4

Độ tan của hợp chất 1 cũng được đo trong môi trường dạ dày-ruột thực và mô phỏng (Bảng 2). Độ tan trong HIF và FeSSIF là cao hơn đáng kể so với các dung dịch đệm được nêu trong Bảng 1.

Bảng 2. Độ tan của hợp chất 1 dạng tinh thể (dạng A) trong môi trường dạ dày-ruột thực và mô phỏng

Môi trường	Độ tan cân bằng độ (mg.mL^{-1}), 24 giờ
Dịch dạ dày mô phỏng (SGF) ¹	0,12
Dịch dạ dày người (HGF) ²	0,15
Dịch ruột mô phỏng trạng thái no (FeSSIF) ³	0,2
Dịch ruột mô phỏng trạng thái đói (FaSSIF) ³	0,13
Dịch ruột người (HIF) ²	0,17

¹ SGF chứa 3,2g pepsin, 2,0g natri clorua, và axit 7,0mL clohydric trong mỗi lít.

² được gom từ người tình nguyện mạnh khỏe; do Uppsala Universitet, Box 256, 751 05 Uppsala, Sweden cung cấp.

³ Marques, M. Môi trường hòa tan mô phỏng các trạng thái đói và no. Dissolution Technologies (May 2004), trang 16.

1.2 Khả năng thấm

Hợp chất 1 xác định được là có khả năng thấm trung bình so với chất đánh dấu propranolol có khả năng thấm cao, được nghiên cứu bằng cách sử dụng dòng tế bào Caco-2 phê chuẩn, các kết quả được tóm tắt trong bảng 3 và Hình 1. Hợp chất 1 đã cho thấy có xu hướng chảy thoát bởi P-gp ở các nồng độ thấp ($10 \mu\text{M}$), bị ức chế bởi chất ức chế P-gp chọn lọc Elacridar (GF120918; GG918; N-(4-[2-(1,2,3,4-

tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isoquinolyl)ethyl]phenyl)-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-acridin carboxamit, muối hydroclorua.

Bảng 3. Khả năng thấm của hợp chất 1 qua các lớp đơn Caco-2 (n=3, ±S.D.), so với chất đánh dấu propranolol có khả năng thấm cao và chất đánh dấu chảy thoát digoxin

Nồng độ (μM)	P _{app} (cm.sec ⁻¹)		Tỷ số chảy thoát
	Từ A đến B	Từ B đến A	
10	3,67±0,34	23,70±2,84	6,5
10 với Elacridar	10,34±1,38	14,29±0,93	1,4
260	7,75±0,88	17,75±1,19	2,3
700	8,4±0,41	15,06±1,42	1,8
Propranolol	19,97±2,57	21,48±0,33	1,1
Digoxin	1,34±0,03	12,22±1,37	9,1

Ghi chú: A = đỉnh (apical); B = đáy bên (basolateral)

Xem Hình 1.

Ví dụ 2. Các đặc tính của polyme

Bảng 4. Các đặc tính của các polyme được sử dụng trong các dược phẩm hệ phân tán rắn

Polyme	Loại	Nhà cung cấp	Độ hút ẩm (% khối lượng) ^a	Điểm hóa mềm ^b	
				Tg (°C)	Tm (°C)
Copovidon	Kollidon VA64	BASF SE	5	106	N/A
Povidon	Kollidon 17PF		16	136	N/A
	Kollidon 25			155	N/A
	Kollidon 30			168	N/A
Hypromeloza phtalat (HPMCP)	HP55S	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd	4	145	N/A
	HP55			145	N/A
Hypromeloza axetat succinat (HPMCAS)	Aqoat LF		4	120	N/A
	Aqoat LG			120	N/A
	Aqoat MG			130	N/A

2-hydroxypropyl- β -xyclođextrin (HPBCD)	Kleptoza HP	Roquette Freres	7	278	N/A
Hypromeloza (HPMC)	Pharmacoat 606	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd	4	175	N/A
Poly(axit metacrylic, etyl acrylat) 1:1	Eudragit L100-55	Evonik Degussa GmbH	4	115	N/A
Poly(axit metacrylic, metyl metacrylat) 1:1	Eudragit L100		6	160 [#]	N/A
Poly(butylmetacrylat, (2-đimetylaminioetyl) metacrylat, metyl metacrylat) 1:2:1 axit, etyl acrylat) 1:1	Eudragit E100		1	48	N/A
Poly(axit metacrylic, metyl metacrylat) 1:2	Eudragit S100		11	160 [#]	N/A
Polyetylen glycol (PEG)	PEG 6000	Fluka AG	2	N/A	55-63
Poloxame	Pluronic (Lutrol) F68	BASF SE	2	N/A	52-57
	Pluronic (Lutrol) F127			N/A	52-57
Hyđroxypropyl xenluloza (HPC)	Klucel EF	Hercules, Inc.	5	130	N/A
Xenluloza axetat phtalat (CAP)	Aquacoat CPD	FMC Biopolyme	6	176	N/A

Ghi chú: N/A= Không áp dụng được

^a Hàm lượng nước cân bằng ở độ ẩm tương đối 50% (các giá trị trong tài liệu)

^b Nhiệt độ hóa mềm được thể hiện bằng nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh (T_g) hoặc điểm nóng chảy (T_m) – dữ liệu của nhà cung cấp

Không thể xác định chính xác do sự thoái biến hoá học

Ví dụ 3. Nghiên cứu sàng lọc – hệ phân tán polyme

3.1 Quy trình

Bảng 5. Quy trình nghiên cứu sàng lọc các hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1

Polyme	Hệ Dung môi	Hàm lượng hoạt chất (% khối lượng)	Chất phụ gia (% khối lượng)
PEG 6000			
Poloxame F68	DCM / MeOH (1:1) ^a	25	Không ^b
Poloxame F127		50	
PVP K25	Axeton/MeOH (1:4) ^b	25	SLS (5)
PVP K30		50	
HPMC 606		33	Tween 80 (5)
HPMC Phtalat			
Eudragit L100-55			Docusate Na (5)
Eudragit E100			
Kleptoza			
HPC			
Copovidon			
Axit polyacrylic			
Kleptoza / PVP K25 ^c			
Kleptoza / HPMC606 ^d			

^a Poloxame F127, PVP K30, Hydroxypropyl xenluloza, Copovidon và axit Polyacrylic không được đánh giá trong DCM / MeOH

^b Chỉ PVP K25, HPMC Phtalat và Kleptoza được đánh giá mà không bổ sung chất phụ gia ở hàm lượng hoạt chất 33%

^c Hỗn hợp Kleptoza / PVP K25 được đánh giá bằng cách sử dụng chỉ hệ dung môi Axeton / MeOH với các tỷ lệ 5:70 và 10:65 ở hàm lượng hoạt chất 25% và với các tỷ lệ 5:45 và 10:40 ở hàm lượng hoạt chất 50%, mà không có chất phụ gia

^d Hỗn hợp Kleptoza / HPMC606 được đánh giá như nêu trên đối với hỗn hợp Kleptoza / PVP K25

3.2 Phương pháp học

Một loạt dung dịch có nồng độ khối lượng 4%, bao gồm hỗn hợp hai thành phần chứa hợp chất 1 và mỗi polyme với tỷ lệ được quy định trong quy trình, được bào chế bằng cách định lượng trong các lọ dung tích 1,8mL và hoà tan trong hệ dung môi thiết lập. Tiếp theo, các dung dịch chứa hỗn hợp ba thành phần gồm hợp chất 1, polyme và chất hoạt động bề mặt được bào chế theo cách tương tự. Dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi ở nhiệt độ 40°C trong môi trường nitơ (tốc độ dòng 10mL/phút, áp suất 0,7 ba) trong thời gian 15 phút, sau đó là làm khô qua đêm trong môi trường hoàn toàn chân không để tạo ra hệ phân tán rắn.

Các mẫu thu được được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp XRPD (Bruker GADDS nhiễu xạ kế; sưu tập dữ liệu ở nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng bức xạ CuK_α trong vùng 2θ nằm trong khoảng từ 1,5 tới 41,5°), ngay sau khi bào chế được cất giữ trong thời gian 1 tháng ở độ ẩm tương đối (RH) nằm trong khoảng từ 30°C tới 60% .

3.3 Các kết quả

Bảng 6. Các kết quả nghiên cứu sàng lọc của các hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1

Polyme	Hệ dung môi	Thuốc (% khối lượng)	Chất phụ gia	XRPD (Hợp chất 1 dạng tinh thể)		
				Sau khi bào chế	30°C/60%RH	
					1 tuần	1 tháng
PEG6000	DCM/MeOH	25	Không	N/D	Có	N/T
PEG6000	DCM/MeOH	50	Không	N/D	Có	N/T
PEG6000	Axeton/MeOH	25	Không	N/D	Có	N/T
PEG6000	Axeton/MeOH	50	Không	N/D	Có	N/T
PEG6000	Axeton/MeOH	33	SLS	N/D	N/T	Có
PEG6000	Axeton/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/T	Có
PEG6000	Axeton/MeOH	33	Doc. Na	N/D	N/T	Có

	OH					
Poloxame F68	DCM/MeO H	25	Không	N/D	Có	N/T
Poloxame F68	DCM/MeO H	50	Không	N/D	Có	N/T
Poloxame F68	Axeton/Me OH	25	Không	N/D	Có	N/T
Poloxame F68	Axeton/Me OH	50	Không	N/D	N/D	N/T
Poloxame F68	Axeton/Me OH	33	SLS	N/D	N/T	Có
Poloxame F68	Axeton/Me OH	33	Tween 80	N/D	N/T	Có
Poloxame F68	Axeton/Me OH	33	Doc. Na	N/D	N/T	Có
Poloxame F127	Axeton/Me OH	25	Không	N/D	Có	N/T
Poloxame F127	Axeton/Me OH	50	Không	N/D	Có	N/T
PVP K25	DCM/MeO H	25	Không	N/D	N/D	N/T
PVP K25	DCM/MeO H	50	Không	N/D	N/D	N/T
PVP K25	Axeton/Me OH	25	Không	Không thu hoạch được		
PVP K25	Axeton/Me OH	33	Không	N/D	N/D	N/T
PVP K25	Axeton/Me OH	50	Không	Không thu hoạch được		
PVP K25	Axeton/Me OH	33	SLS	N/D	N/T	N/D
PVP K25	Axeton/Me OH	33	Tween 80	N/D	N/T	N/D

PVP K25	Axeton/Me OH	33	Doc. Na	N/D	N/T	N/D
PVP K30	Axeton/Me OH	25	Không	N/D	N/D	N/T
PVP K30	Axeton/Me OH	50	Không	N/D	N/D	N/T
HPMC-606	DCM/MeO H	25	Không	N/D	N/D	N/T
HPMC-606	DCM/MeO H	50	Không	N/D	N/D	N/T
HPMC-606	Axeton/Me OH	25	Không	Không thu hoạch được		
HPMC-606	Axeton/Me OH	50	Không	Không thu hoạch được		
HPMC-606	Axeton/Me OH	33	SLS	N/D	N/T	N/D
HPMC-606	Axeton/Me OH	33	Tween 80	N/D	N/T	N/D
HPMC-606	Axeton/Me OH	33	Doc. Na	N/D	N/T	N/D
HPMC Phtalat	DCM/MeO H	25	Không	N/D	N/D	N/T
HPMC Phtalat	DCM/MeO H	50	Không	N/D	N/D	N/T
HPMC Phtalat	Axeton/Me OH	33	Không	Không thu hoạch được		
HPMC Phtalat	Axeton/Me OH	33	Không	Không thu hoạch được		
HPMC Phtalat	Axeton/Me OH	33	SLS	N/D	N/T	N/D
HPMC Phtalat	Axeton/Me OH	33	Tween 80	Không thu hoạch được		
HPMC Phtalat	Axeton/Me OH	33	Doc. Na	N/D	N/T	N/D

Eudragit L100-55	DCM/MeO H	25	Không	N/D	Có	N/T
Eudragit L100-55	DCM/MeO H	50	Không	N/D	Có	N/T
Eudragit L100-55	Axeton/Me OH	25	Không	N/D	N/D	N/T
Eudragit L100-55	Axeton/Me OH	50	Không	N/D	N/D	N/T
Eudragit L100-55	Axeton/Me OH	33	SLS	N/D	N/T	N/D
Eudragit L100-55	Axeton/Me OH	33	Tween 80	N/D	N/T	N/D
Eudragit L100-55	Axeton/Me OH	33	Doc. Na	N/D	N/T	N/D
Eudragit E100	DCM/MeO H	25	Không	N/D	N/D	N/T
Eudragit E100	DCM/MeO H	50	Không	N/D	N/D	N/T
Eudragit E100	Axeton/Me OH	25	Không	N/D	N/D	N/T
Eudragit E100	Axeton/Me OH	50	Không	Có ¹	N/T	Có ¹
Eudragit E100	Axeton/Me OH	33	SLS	N/D	N/T	N/D
Eudragit E100	Axeton/Me OH	33	Tween 80	N/D	N/T	N/D
Eudragit E100	Axeton/Me OH	33	Doc. Na	N/D	N/T	N/D
Kleptoza HP	DCM/MeO H	25	Không	N/D	N/D	N/T
Kleptoza HP	DCM/MeO H	50	Không	N/D	N/D	N/T
Kleptoza HP	Axeton/Me OH	25	Không	N/D	N/D	N/T

Kleptoza HP	Axeton/Me OH	33	Không	N/D	N/T	N/D
Kleptoza HP	Axeton/Me OH	50	Không	N/D	N/D	N/T
Kleptoza HP	Axeton/Me OH	33	Không	N/D	N/T	N/D
Kleptoza HP	Axeton/Me OH	33	Không	N/D	N/T	N/D
Kleptoza HP	Axeton/Me OH	33	Không	N/D	N/T	N/D
HPC	Axeton/Me OH	25	Không	N/D	N/D	N/T
HPC	Axeton/Me OH	50	Không	N/D	N/D	N/T
Copovidon	Axeton/Me OH	25	Không	N/D	N/D	N/T
Copovidon	Axeton/Me OH	50	Không	Có	Có	N/T
Kleptoza / PVP K25 (70:5)	Axeton/Me OH	25	Không	N/D	N/T	N/D
Kleptoza / PVP K25 (45:5)	Axeton/Me OH	50	Không	N/D	N/T	N/D
Kleptoza / PVP K25 (65:10)	Axeton/Me OH	25	Không	N/D	N/T	N/D
Kleptoza / PVP K25 (40:10)	Axeton/Me OH	50	Không	N/D	N/T	N/D
Kleptoza / HPMC-606 (70:5)	Axeton/Me OH	25	Không	N/D	N/D	N/T
Kleptoza /	Axeton/Me	50	Không	N/D	N/D	N/T

HPMC-606 (45:5)	OH					
Kleptoza / HPMC-606 (65:10)	Axeton/Me OH	25	Không	N/D	N/D	N/T
Kleptoza / HPMC-606 (40:10)	Axeton/Me OH	50	Không	N/D	N/D	N/T

Ghi chú: N/D = không phát hiện được

N/T = không được thử nghiệm

¹ Thử nghiệm được tiến hành trong nghiên cứu riêng từ các số dữ liệu đưa vào của Eudragit E100 khác

Các kết quả nghiên cứu sàng lọc đã chứng tỏ rằng có thể bào chế được các hệ phân tán rắn vô định hình là đối với tất cả các polyme đã được đánh giá. Tuy nhiên, các hệ phân tán rắn được tạo ra bằng cách sử dụng các poloxame và polyetylen glycol nóng chảy ở nhiệt độ thấp là rất không ổn định, dẫn đến việc tạo ra thuốc dạng tinh thể trong 1 tháng khi được lưu giữ ở độ ẩm tương đối 30°C / 60%. Không tiến hành đánh giá thêm nào về các polyme này. Các hệ phân tán rắn được tạo ra với Eudragit E100 ở hàm lượng hoạt chất 25% được cho thấy là vô định hình và ổn định; tuy nhiên, quá trình kết tinh là ngay lập tức ở hàm lượng hoạt chất 50%. Các báo cáo trong tài liệu đã chỉ ra rằng các hệ phân tán được tạo ra với Eudragit E có thể có độ kết tinh đáng kể (ví dụ xem Qi et al. Int. J. Pharm. 354:158-167, 2008); và, trong nghiên cứu so sánh, có thể có độ ổn định hoá học nhỏ hơn so với các hệ phân tán rắn được tạo ra bằng cách sử dụng Povidon K25 (Dargel, E., Mielck, J.B. Acta Pharm. Technol. 35(4):197-209. 1989). Không tiến hành đánh giá thêm nào về Eudragit E100. Các hệ phân tán rắn được tạo ra với Eudragit L100-55 bằng cách sử dụng hệ dung môi DCM/MeOH thể hiện sự kết tinh sau 1 tuần ở độ ẩm tương đối 30°C / 60%, nhưng các hệ phân tán rắn được tạo ra bằng cách sử dụng hệ dung môi axeton / MeOH là ổn định. Các tác giả sáng đã thấy rằng các hệ phân tán rắn được tạo ra với copovidon ở hàm lượng hoạt chất 50% có một số kết tinh sau khi 1 tuần ở độ ẩm tương đối 30°C / 60%, nhưng các hệ phân tán rắn được tạo ra ở hàm lượng hoạt chất 25% lại ổn định.

Ví dụ 4. Các chế phẩm chứa hợp chất 1

4.1 Viên nén giải phóng tức thì

4.1.1 Chế phẩm

Bảng 7. Chế phẩm viên nén giải phóng tức thì

Thành phần	mg / viên nén	% trọng lượng lõi	Chức năng
Hợp chất 1	100,00	25,00	Hoạt chất
Lactosa	238,00	59,50	Chất độn
Xenluloza vi tinh thể	40,00	10,00	Chất độn
Croscarmellose Na	16,00	4,00	Chất gây rã
Natri Lauryl Sulphat	2,00	0,50	Chất hoạt động bề mặt
Magie stearat	4,00	1,00	Chất làm trơn
Trọng lượng viên nén lõi	400,00		

4.1.2 Phương pháp bào chế

Viên nén giải phóng tức thì tiêu chuẩn được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình nén trực tiếp. Hợp chất 1 dạng tinh thể và lactosa, xenluloza vi tinh thể, Croscarmellose Na và Natri Lauryl Sulphat được cân rồi cho vào lọ thủy tinh sao cho chiếm khoảng 75% thể tích của lọ, và sau đó được trộn với nhau trong thiết bị khuấy trộn trong thời gian 30 phút. Chất đã được trộn được sàng qua rây cỡ 40 (425 μ m), sau đó được trộn thêm 15 phút. Sau đó, magie stearat được bổ sung và hỗn hợp này được lắc bằng tay trong thời gian khoảng 20 giây. Sau đó, hỗn hợp thu được được phân làm các phần 400mg và được ép thành các lõi viên nén, sử dụng máy dập viên bằng tay với dung sai gia công 10mm và lực ép đích bằng 0,5 tấn.

4.2 Tạo huyền phù cỡ hạt micro

4.2.1 Phương pháp bào chế

Khoảng 1g hợp chất 1 dạng tinh thể được cân rồi cho vào bình định mức dung tích 10mL và dung dịch 0,5% HPMC (hydroxypropyl methyl xenluloza hoặc Hypromellose, việc thay thế USP loại 2910 có không độ nhớt biểu kiến đáng kể 4000cP, như DOW Methocel E4M hoặc loại tương đương) được bổ sung vào đến thể tích này. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy qua đêm được pha loãng một cách định lượng đến thể tích 100mL bằng dung dịch HPMC 0,5% để tạo ra huyền phù cỡ hạt micro nồng độ 10mg/mL. Đường kính trung bình theo thể tích của hợp chất

1 được xác định là 4,54 μm bằng nhiễu xạ laze bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt Sympatec (Sympatec GmbH).

4.3 Viên nang gelucire

4.3.1 Chế phẩm

Bảng 8. Chế phẩm định lượng viên nang 50 mg chứa hợp chất 1

Thành phần	Lượng cho mỗi viên nang (mg)	Lượng (% trọng lượng)	Chức năng	Chuẩn
Hàm lượng viên nang				
Hợp chất 1	50,0	10,0	Có hoạt tính	AstraZeneca
Lauroyl macrogolglyxerit (Lauroyl polyoxylglyxerit) ^a	450,0	90,0	Các tá dược, chất bổ trợ dược phẩm	PhEur (NF ^c)
Viên nang				
Vỏ viên nang Hypromelozơ ^b	Cỡ 0	Mỗi đơn vị	Trình bày dạng bào chế	USP, Ph Eur
Titan đioxit	1,84	Mỗi đơn vị	Chất tạo đục	
Mực đen Opacode (S-1-7822/S-1-7823)	0,0332	Mỗi đơn vị		

^a Được cung cấp dưới dạng Gelucire loại 44/14.

^b Được cung cấp dưới dạng viên nang Capsugel V

4.3.2 Phương pháp bào chế

Lauroyl macrogolglyxerit (lauroyl polyoxylglyxerit) được làm nóng chảy ở nhiệt độ khoảng 50 - 70°C, sau đó được cân rồi cho vào bình thép không gỉ. Hợp chất 1 dạng tinh thể được bổ sung vào và các chất được trộn để thu được huyền phù đồng nhất. Việc trộn được tiếp tục trong khi hỗn hợp được phân vào các viên nang đến khối lượng điền đầy 500mg cho mỗi viên nang bằng cách sử dụng thiết bị điền đầy viên nang tự động được điều chỉnh theo ổn nhiệt.

4.4 Hòa tan in vitro chế phẩm chứa hợp chất 1

4.4.1 Phương pháp thử nghiệm

Việc hòa tan được tiến hành theo phương pháp chung của United States Pharmacopeia Apparatus I (Basket). Lượng chất chứa hợp chất 1 khoảng 100mg được cân một cách chính xác, sau đó được chuyển đến bình hòa tan chứa 500mL dung dịch đệm TRIS (dung dịch tris(hydroxymetyl)aminometan 0,05M được điều chỉnh tới độ pH=7,2 bằng axit clohydric) được duy trì ở 37°C và được khuấy ở tốc độ 100vòng/phút. Sau khi 15, 30, 45 và 60 phút, 10mL mẫu được lấy ra và được lọc qua các bộ lọc PVDF 0,2μm. Nồng độ hợp chất 1 trong phần dịch lọc được xác định bằng quang phổ cực tím ở bước sóng 278nm.

4.4.2 Các kết quả

Bảng 9. Hòa tan in vitro các chế phẩm chứa hợp chất 1

Mẫu	Mức độ hòa tan (% giải phóng)							
	15 phút	30 phút	45 phút	60 phút	75 phút	90 phút	105 phút	120 phút
Chỉ chứa thuốc	15	28	43	51	58	62	68	71
Viên nén	72	81	85	87	89	90	91	92
Huyền phù cỡ hạt micro	70	75	77	78	79	79	80	80
Viên nang gelucire (hàm lượng hoạt chất 10%)	37	92	97	99	99	100	100	100

Xem Hình 2.

4.5 Huyền phù cỡ hạt nano

4.5.1 Phương pháp bào chế

Hợp chất 1 được trộn với vài giọt chất dẫn thuốc (0,5% HPMC/0,1%Tween80) trong lọ thủy tinh và được trộn “xoáy” trong thời gian 1 phút, để làm ướt và phân tán hợp chất và để tạo ra huyền phù đặc chảy tự do. Chất dẫn thuốc được bổ sung thêm vào huyền phù đặc để tạo ra nồng độ thuốc bằng 50mg/ml và sau đó huyền phù đặc thu được được trộn “xoáy” trong thời gian khoảng 1 phút. Huyền phù đặc ở nồng độ thuốc 50mg/ml được chuyển tới nồi nghiền ziricon oxit. Các bi nghiền ziricon oxit (đường kính 0,6-0,8mm) được bổ sung vào nồi này đến khi lượng các viên bi và huyền phù đặc là ngang nhau. Sau đó, nồi này được bịt kín bằng vòng Teflon và nắp (ziricon oxit) và được đặt trên

máy nghiền xoay Fritsch P7. Sau đó, nôi thứ hai (làm đối trọng) được đặt lên máy nghiền này. Các nôi được quay trên máy nghiền này ở tốc độ 800vòng/phút với 4 lần tiến hành, mỗi lần 30 phút (với mỗi lần cách nhau 10 phút). Sau đó, các nôi này được để nguội thêm 15 phút và mẫu huyền phù nghiền bi thu được được đem phân tích. Sau đó, huyền phù cỡ hạt nano được tách ra khỏi các bi nghiền, và được pha loãng đến nồng độ 10mg/ml, sẵn để dùng. Cỡ hạt của huyền phù có cỡ hạt nano được đo bằng cách sử dụng kỹ thuật tán xạ ánh sáng tựa đàn hồi sợi quang (Fibre Optic Quasi Elastic Light Scattering (FOQUELS)) của tập đoàn Brookhaven Instruments - bước sóng laze 635nm. Đã đo được đường kính trung bình có hiệu quả bằng 692 ± 8 nm. Nhiều xạ tia X đã khẳng định rằng thuốc này về cơ bản là tinh thể.

4.6 Hệ phân tán rắn

4.6.1 Bào chế bằng cách quy trình làm bay hơi dung môi

Các hệ phân tán rắn có tỷ lệ trọng lượng giữa hợp chất 1: polyme là 1:3 được bào chế như sau:

0,75g hợp chất 1, được bào chế theo Ví dụ 9 [hợp chất 168] trong WO 2004/080976, và 2,25g polyme được cân một cách trực tiếp trong bình cầu đáy tròn dung tích 250ml và được hoà tan trong 75ml hỗn hợp metanol:diclometan (1:1). Dung môi được loại bỏ trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chế phẩm được đặt trong lò chân không và được làm khô trong điều kiện độ chân không cao ở nhiệt độ 40°C qua đêm.

Chế phẩm được lấy ra khỏi bình và được nghiền khô, nếu cần bằng cách sử dụng chày và cối. Sau đó, chế phẩm được lưu giữ trong bình làm khô chân không đến khi dùng.

Để tạo ra các chế phẩm có các tỷ lệ khác với 1:3, trọng lượng và thể tích trong quy trình được điều chỉnh theo tỷ lệ đến tỷ lệ nêu trên.

4.6.2 Bào chế bằng quy trình ép đùn nóng chảy

Hợp chất 1 được trộn với polyme và tá được chảy với tỷ lệ được xác định trong công thức bào chế. Hỗn hợp này được ép đùn trong thiết bị ép đùn hai trục vít. Trong khi ép đùn, chân không được áp dụng cho thùng ép đùn để loại khí hỗn hợp nóng chảy. Sản phẩm ép đùn được cán bằng cách cho đi qua hai con lăn cán quay ngược chiều, và sau đó được làm lạnh trước khi nghiền.

4.6.3 Nghiên cứu độ ổn định

4.6.3.1 Quy trình

Các hệ phân tán rắn được bào chế bằng cách sử dụng quy trình làm bay hơi dung môi nêu trên (xem 4.6.1), và hợp chất 1 ở dạng vô định hình được bào chế theo Ví dụ 9 [hợp chất 168] trong WO 2004/080976. Các mẫu được lưu giữ trong các chai HDPE có các lớp lót polyetylen, với chất hút ẩm, trong khoảng thời gian 3 tháng trong điều kiện làm lạnh (2-8°C), các điều kiện lâu dài (25°C/độ ẩm tương đối 60%) và các điều kiện tăng tốc (40°C/độ ẩm tương đối 75%). Ngoài ra, các mẫu được lưu giữ trong khoảng thời gian 1 tháng trong đĩa petri để ngỏ ở điều kiện 40°C/ độ ẩm tương đối 75%. Các mẫu được thử nghiệm trước khi để yên, sau 1 tháng và, đối với các mẫu trong vật đựng kín chỉ các điều kiện lâu dài và được tăng tốc, sau 3 tháng.

4.6.3.2 Phương pháp học

Quy trình hòa tan

Việc hòa tan được tiến hành theo phương pháp chung được nêu trong ấn phẩm United States Pharmacopeia bằng cách sử dụng Thiết bị II (phương pháp trộn). Lượng hệ phân tán rắn chứa khoảng 100mg hợp chất 1 được cân một cách chính xác, sau đó được cho vào 500mL dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,5 ở nhiệt độ 37°C và tốc độ khuấy bằng 75 vòng/phút. Sau khoảng thời gian 5, 10, 20 và 45 phút, 2mL mẫu được lấy ra và hàm lượng của hợp chất 1 được xác định bằng HPLC.

Bảng 10. Các điều kiện sắc ký đối với thử nghiệm hòa tan in vitro

Thiết bị	Sắc ký lỏng với bộ dò UV		
Cột	Waters Sunfire C18, 4,6mm x 50mm (3,5µm hoặc tương đương)		
Dung môi rửa giải	Dung môi rửa giải A: 0,1% TFA trong nước Dung môi rửa giải B: 0,1% TFA trong axetonitril		
Chương trình gradien	Thời gian (phút)	%A	%B
	0	65	35
	0,8	65	35
	0,81	5	95
	1,8	5	95
	1,81	65	35
	3,5	65	35
Tốc độ dòng	Xấp xỉ 1mL/phút		
Nhiệt độ	35°C		

Bước sóng	276nm
Thể tích tiêm	10 μ L
Thời gian tiến hành	3,5 phút.
Thời gian lưu của hợp chất 1	Xấp xỉ 1 phút

Xác định Độ kết tinh bằng cách đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân

Mẫu được đun nóng trong máy đo nhiệt bằng tia quét vi sai (TA Instruments Q1000) bằng cách sử dụng chương trình được thiết kế để lò đi nước và / hoặc dung môi bất kỳ có mặt, trước khi làm nguội mẫu và đun nóng ở tốc độ không đổi ở khoảng nhiệt độ bao gồm quá trình chuyển hóa nóng chảy của chất bất kỳ ở dạng tinh thể có thể có mặt (Hợp chất 1 T_m = 210°C) (xem Hình 3).

Bảng 11. Các thông số của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân

Các thông số chung	
Trọng lượng mẫu (mg)	2 – 10
Loại nồi	Nhôm, được đục lỗ
Môi trường	Nitơ, 20-30 mL/phút
Chương trình nhiệt	
Trạng thái cân bằng (30 phút)	30°C
Làm lạnh đến	0°C
Đun nóng ở tốc độ 5°C/phút	120°C
Làm nguội	0°C
Đun nóng ở tốc độ 5°C/phút	235°C
Làm nguội	

4.6.3.3 Các kết quả

Bảng 12. Các kết quả nghiên cứu độ ổn định của các hệ phân tán polyme chứa hợp chất 1

Chế phẩm	Ban đầu	2-8°C		25°C / 60%RH				40°C / 75% RH			
		Đóng		Đóng		Đóng		Đóng		Đóng	
		1 tháng		1 tháng		1 tháng		1 tháng		1 tháng	
		Diss	DSC	Diss	DSC	Diss	DSC	Diss	DSC	Diss	DSC
Kleptoza 1:3	90	N/D	N/D	91	N/D	92	N/D	87	N/D	NT	N/D
PVP 1:3	92	N/D	N/D	91	N/D	94	N/D	90	N/D	NT	X
Hợp chất 1 ở dạng vô định hình	NT	N/D	X	NT	X	NT	X	NT	X	NT	X
Kleptoza 1:2	81	NT	N/D	82	N/D	X	N/D	76	N/D	81	N/D
PVP 1:2	81	N/D	N/D	77	N/D	86	N/D	85	N/D	NT	X
HPMCP 1:3	99	N/D	N/D	90	N/D	87	N/D	87	N/D	91	N/D
HPMCP 1:2	97	N/D	N/D	97	N/D	92	N/D	91	N/D	92	N/D

Ghi chú:

N/D = không phát hiện được

N/T = không được thử nghiệm

Diss = Mức độ hòa tan (mức độ giải phóng tổng cộng) ở 45 phút, % DSC = Độ kết tinh như được xác định bằng đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân

Các kết quả nghiên cứu độ ổn định đã chứng tỏ rằng các hệ phân tán rắn được tạo ra bằng cách sử dụng polyme Povidon tương đối hút ẩm thường kết tinh khi được lưu giữ ở 40°C/độ ẩm tương đối 75%, dẫn đến việc làm giảm tốc độ hòa tan. Các hệ phân tán rắn tạo ra bằng cách sử dụng 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin và hypromeloza phthalat là ổn định ở tất cả các điều kiện thử nghiệm.

4.7. Hệ phân tán rắn chứa copovidon (chế phẩm viên nén không được bao)

4.7.1 Chế phẩm

Bảng 13. Chế phẩm viên nén không được bao hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1/copovidon

Các thành phần	Lượng (mg)	Lượng (%)	Chức năng	Chuẩn
Hợp chất 1	200,00	25,00	Thành phần hoạt chất	AstraZeneca
Copovidon	460,00	57,50	Chất mang polyme	NF và Ph Eur
Silic đioxit dạng keo	14,64	1,83	Tá dược chảy	NF và Ph Eur
Manitol	117,36	14,67	Chất độn tan	NF và Ph Eur
Natri stearyl fumarat	8,00	1,00	Chất làm trơn	NF và Ph Eur
Trọng lượng viên nén lõi	800,00			

4.7.2 Phương pháp bào chế

Hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và copovidon được bào chế bằng cách sử dụng quy trình ép đùn nóng chảy đã mô tả ở mục 4.6.2. Sản phẩm ép đùn đã nghiền được trộn với các tá dược và được ép thành dạng viên nén bằng cách sử dụng máy dập viên để đạt được độ cứng nằm trong khoảng từ 80-100 N.

4.7.3 Nghiên cứu độ ổn định – các viên nén không được bao

4.7.3.1 Quy trình

Các viên nén không được bao được bào chế theo cách được mô tả ở mục 4.7.2 được lưu giữ trong các chai HDPE kín có các lớp lót polyetylen, với chất hút ẩm, trong khoảng thời gian 4 tháng trong điều kiện lâu dài (25°C/độ ẩm tương đối

60%) và các điều kiện tăng tốc (40°C/độ ẩm tương đối 75%). Các mẫu được thử nghiệm trước khi để yên, sau đó sau 1, 3 và 4 tháng.

4.7.3.2 Đánh giá *in vitro*

4.7.3.3 Độ kết tinh được xác định bằng DSC như được mô tả ở mục 4.6.3,2.

Thử nghiệm hòa tan

Phương pháp hòa tan được làm thích ứng từ phương pháp nêu trên đối với các chế phẩm hệ phân tán rắn (xem 4.6.3,2). Việc hòa tan được tiến hành theo phương pháp chung được nêu trong the United States Pharmacopeia sử dụng Thiết bị II (phương pháp khuấy trộn). Từng liều đơn vị được đặt trong 1000mL dung dịch đệm phosphat có độ pH=6,5 dung ở nhiệt độ 37°C và tốc độ khuấy bằng 75vòng/phút. Sau 15, 30, 60, 90, 120 và 180 phút, 1mL mẫu được loại bỏ và hàm lượng của hợp chất 1 được xác định bằng HPLC:

Bảng 14. Các điều kiện sắc ký trong thử nghiệm hòa tan *in vitro* đối với viên nén hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1/copovidon

Các điều kiện sắc ký																			
Thiết bị	Sắc ký lỏng với bộ dò UV																		
Cột	Waters Sunfire C18, 4,6mm x 50mm (3,5µm hoặc tương đương)																		
Dung môi rửa giải	Dung môi rửa giải A: 0,1% TFA trong nước Dung môi rửa giải B: 0,1% TFA trong axetonitril																		
Chương trình gradien	<table><tr><td>Thời gian (phút)</td><td>%A</td><td>%B</td></tr><tr><td>0</td><td>75</td><td>25</td></tr><tr><td>3,0</td><td>55</td><td>45</td></tr><tr><td>3,5</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>4,0</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>7,0</td><td>75</td><td>25</td></tr></table>	Thời gian (phút)	%A	%B	0	75	25	3,0	55	45	3,5	0	100	4,0	0	100	7,0	75	25
Thời gian (phút)	%A	%B																	
0	75	25																	
3,0	55	45																	
3,5	0	100																	
4,0	0	100																	
7,0	75	25																	
Tốc độ dòng	xấp xỉ 1mL/phút																		
Nhiệt độ	40°C																		
Bước sóng	276nm																		
Thể tích tiêm	10µL																		
Thời gian tiến hành	7 phút.																		
Thời gian lưu của hợp chất 1	xấp xỉ 2,9 phút																		

Thử nghiệm hợp chất 1 và các tạp chất bằng HPLC

Hợp chất 1 và tổng lượng các tạp chất được xác định bằng cách sử dụng Sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC). Dung dịch mẫu được bào chế chứa khoảng 0,4 mg/mL hợp chất 1, bằng cách sử dụng hỗn hợp axetonitril/nước theo tỷ lệ thể tích 50:50 làm chất pha loãng. Dung dịch mẫu này được lọc bằng cách sử dụng màng lọc PVDF cỡ 0,2µm trước khi phân tích.

10µL mẫu được tiêm vào pha động chứa 0,05% axit trifloaxetic (TFA) trong nước (Dung môi rửa giải A)/0,05% TFA trong axetonitril (Dung môi rửa giải B), như được xác định bằng chương trình gradien trong bảng 15 dưới đây.

Bảng 15 Chương trình gradien - thử nghiệm hợp chất 1 và các tạp chất

Chương trình gradien	Thời gian (phút)	%A	%B
	0	90	10
	20	60	40
	28	5	95
	30	5	95
	30,1	90	10
	36	90	10

Pha động bắt đầu ở thời điểm zero, sau đó chế phẩm được cải biến bằng cách điều chỉnh tỷ lệ dung môi rửa giải A và B một cách từ từ và tuyến tính với chế phẩm ở mỗi thời điểm kế tiếp.

Việc tách các tạp chất được tiến hành bằng cách sử dụng cột dài 15 cm x đường kính trong 4,6 mm được nhồi pha tĩnh Waters Sunfire C18 có cỡ hạt 3,5 µm. Tốc độ dòng pha động là 1,0mL/phút, nhiệt độ được kiểm soát ở 30°C, và nồng độ tạp chất được xác định bằng cách so sánh độ hấp phụ ở 276nm, được đo bằng cách sử dụng bộ dò UV với bước sóng thay đổi, với độ hấp phụ của mẫu chuẩn hợp chất 1 bên ngoài.

Xác định hàm lượng nước bằng chuẩn độ coulometric Karl Fischer

Hàm lượng nước được xác định bằng chuẩn độ coulometric Karl Fischer bằng cách sử dụng thiết bị Metrohm 684 Coulometer. Các mẫu được nghiền bi

trước khi phân tích và việc đo được tiến hành bằng cách sử dụng mẫu có trọng lượng 200mg.

4.7.3.3 Các kết quả

Bảng 16. Các kết quả nghiên cứu độ ổn định đối với hợp chất 1/copovidon viên nén hệ phân tán rắn (200mg, không được bọc))

	Ban đầu	25°C/độ ẩm tương đối 60%				40°C/độ ẩm tương đối 75%						
		1 tháng	3 tháng	4 tháng		1 tháng	3 tháng	4 tháng				
Độ kết tinh được xác định bằng DSC	N/D	N/D	N/D	N/D		N/D	N/D	N/D				
Độ hòa tan	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²		
	(15 phút)	14	3	15	2	19	7	20	5	17	2	
	(30 phút)	32	5	33	3	41	15	45	10	38	2	
	(60 phút)	60	8	62	4	68	13	81	15	70	2	
	(90 phút)	77	5	82	8	85	6	96	7	88	3	
	(120 phút)	84	2	89	6	92	3	100	4	93	5	
(180 phút)	87	1	91	4	93	1	NT		95	4		
Hàm lượng nước (% khối lượng)	1,3		1,3		1,6		1,3		1,4		1,7	1,8
Thử nghiệm (%)	99,6		98,6		101,1		98,1		100,4		100,5	100,1
Các tạp chất (%)	0,44		0,44		0,44		0,43		0,44		0,44	0,44

¹X là mức độ giải phóng trung bình tính theo % (n=3)²S là độ lệch chuẩn (n=3)

4.8. Hệ phân tán rắn copovidon (chế phẩm viên nén bao phim)

4.8.1 Chế phẩm

Bảng 17. Chế phẩm viên nén hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1/copovidon

Các thành phần	25mg viên nén	100mg viên nén	Lượng (% trọng lượng lõi)	Chức năng
Lõi viên nén	Lượng (mg cho viên nén)			
Hợp chất 1	25,00	100,00	25,00	Thành phần hoạt chất
Copovidon	57,50	230,00	57,50	Chất mang polyme
Silic đioxit dạng keo	1,83	7,33	1,83	Tá dược chảy
Manitol	14,67	58,67	14,67	Chất độn tan
Natri stearyl fumarat	1,00	4,00	1,00	Chất làm trơn
Trọng lượng viên nén lõi	100,00	400,00		
Vỏ viên nén	Lượng (mg cho viên nén)		Lượng (% trọng lượng vỏ)	Chức năng
Hypromeloza (HPMC 2910)	2,19	8,75	62,5	Chất tạo màng
Titan đioxit (E171)	0,88	3,51	25,05	Chất tạo đục
Macrogol / PEG 400	0,22	0,88	6,25	Chất dẻo hóa
Oxit sắt màu vàng (E172)	0,16	0,64	4,55	Chất tạo màu
Oxit sắt màu đen (E172)	0,06	0,23	1,65	Chất tạo màu

			% trọng lượng lõi	
Trọng lượng danh định của vỏ	3,50	14,00	3,50	

4.8.2 Phương pháp bào chế

Hợp chất 1 được trộn với polyme và tá dược chảy với tỷ lệ được xác định trong công thức bào chế. Hỗn hợp này được ép đùn trong thiết bị ép đùn hai trục vít. Trong khi ép đùn, chân không được áp dụng cho thùng ép đùn để loại khí hỗn hợp nóng chảy. Sản phẩm ép đùn được cán bằng cách cho đi qua hai con lăn cán quay ngược chiều, và sau đó được làm lạnh trước khi nghiền. Sản phẩm ép đùn được nghiền và sau đó được trộn với các tá dược bên ngoài. Hỗn hợp bột này được ép thành các lõi viên nén bằng cách sử dụng Máy nén kiểu bàn quay (Korsch XL 100 với bàn 10 lỗ) để đạt được độ cứng đầy đủ (tối thiểu 25 N).

Các lõi viên nén được bao bằng cách sử dụng thiết bị bao Driacoater Driam 600 với Opadry™ Green (Colorcon 03B21726, 130g/Kg dung dịch nước). Tổng lượng dung dịch bao được áp dụng là tương đương với 35g Opadry™ cho mỗi kg lõi viên nén.

4.8.3 Nghiên cứu độ ổn định – viên nén bao phim

4.8.3.1 Quy trình

Các viên nén bao phim được bào chế như được mô tả ở mục 4.8.2 được lưu giữ trong các chai HDPE kín với các lớp lót polyetylen, với chất hút ẩm, trong khoảng thời gian 4 tháng trong điều kiện lâu dài (25°C/độ ẩm tương đối 60%) và các điều kiện tăng tốc (40°C/độ ẩm tương đối 75%). Các mẫu được thử nghiệm trước khi để yên, sau đó sau 1 tháng 3 và 4 tháng.

4.8.3.2 Đánh giá in vitro

Hàm lượng nước, thử nghiệm và các tạp chất được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp đã mô tả trong phần 4.7.3.2.

Xác định độ kết tinh bằng kính hiển vi giai đoạn nóng

Viên nén đã nghiền được xét nghiệm bằng kính hiển vi quang học trong các điều kiện phân cực chéo trong khi được đun nóng một cách ổn định đi qua khoảng nhiệt độ nóng chảy của các tá dược và hợp chất 1 để phát hiện sự có mặt của các

trình thể thuốc. Các hạt bất kỳ được thấy là khúc xạ kép ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 180°C tới 190°C, sau đó được làm nóng chảy ở nhiệt độ khoảng 210°C được phân loại làm hợp chất 1. Ví dụ về các trình thể thuốc khi được thể hiện dưới kính hiển vi, xem Hình 4.

Thử nghiệm hòa tan

Phương pháp hòa tan được làm thích ứng từ phương pháp nêu trên đối với chế phẩm viên nén không được bao (xem phần 4.7.3.2). Việc hòa tan được tiến hành theo phương pháp chung được nêu trong ấn phẩm United States Pharmacopeia bằng cách sử dụng Thiết bị I (phương pháp thùng). Từng liều đơn vị được đặt trong 900 mL dung dịch 0,3% SDS ở nhiệt độ 37°C và tốc độ khuấy 100 vòng/phút. Sau 15, 30, 45, 60 và 90 phút, mẫu được loại bỏ và hàm lượng hợp chất 1 được xác định bằng HPLC:

Bảng 18. Các điều kiện sắc ký trong thử nghiệm hòa tan in vitro đối với viên nén hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1/copovidon

Các điều kiện sắc ký			
Thiết bị	Sắc ký lỏng với bộ dò UV		
Cột	Waters Symmetry C18, 4,6 mm x 75 mm x 3,5 µm		
Dung môi rửa giải	Dung môi rửa giải A: 0,1% TFA trong nước Dung môi rửa giải B: 0,1% TFA trong axetonitril		
Chương trình gradien	Thời gian (phút)	%A	%B
	0	75	25
	3,0	55	45
	3,5	0	100
	7,0	75	25
Tốc độ dòng	Xấp xỉ 1 mL/phút		
Nhiệt độ	40°C		
Bước sóng	276 nm		
Thể tích tiêm	10 µL		
Thời gian tiến hành	7 phút		
Thời gian lưu của hợp chất 1	xấp xỉ 2,9 phút		

4.8.3.3 Các kết quả

Bảng 19. Các kết quả nghiên cứu độ ổn định đối với viên nén hệ phân tán rắn bao phim chứa hợp chất 1/copovidon (25mg)

	Ban đầu			25°C/độ ẩm tương đối 60%			40°C/độ ẩm tương đối 75%		
				4 tuần	13 tuần	26 tuần	4 tuần	13 tuần	26 tuần
Độ kết tinh:									
Kính hiển vi giai đoạn nóng	D (+)			N/D			N/D		
Tán xạ tia X góc rộng	N/D			N/T			N/T		
Mức độ hòa tan	X ¹	S ²	S ²	X ¹	S ²	X ¹	X ¹	S ²	X ¹
(15 phút)	41	3,6	3,2	38	3,2	41	39	2,8	41
(30 phút)	77	5,2	6,2	78	6,2	81	77	3,7	78
(45 phút)	98	3,9	3,5	99	3,4	102	98	3,9	98
(60 phút)	104	1,4	1,9	104	1,0	105	103	4,8	101
(90 phút)	104	1,1	1,4	104	1,0	105	103	4,5	101
Hàm lượng nước (% khối lượng)	2,3			2,1			1,9		
Thử nghiệm (%)	104,0			104,3			102,5		
Các tạp chất (%)	0,52			0,51			0,50		

Ghi chú: N/D = không phát hiện được

D = phát hiện được; (+) 1-5 điểm khúc xạ kép (++) 5-30 điểm khúc xạ kép (+++) nhiều hơn 30 điểm khúc xạ kép

N/T = không được thử nghiệm

¹X là mức độ giải phóng trung bình tính theo % (n=3)²S là độ lệch chuẩn (n=3)

Bảng 20. Các kết quả nghiên cứu độ ổn định đối với viên nén hệ phân tán rắn bao phim chứa hợp chất 1/copovidon (100mg)

	Ban đầu	25°C/độ ẩm tương đối 60%			40°C/độ ẩm tương đối 75%		
		4 tuần	13 tuần	26 tuần	4 tuần	13 tuần	26 tuần
Độ kết tinh:							
Hot-Giai đoạn Kính hiển vi	D (+)	N/D	D (+++)	D (+++)	D (+)	D (+)	D (++)
Tán xạ tia X góc rộng	N/D	N/T	N/D	N/D	N/T	N/D	N/D
Mức độ hòa tan							
(Thời điểm)	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹
(15 phút)	24	0,5	24	1,0	25	1,1	25
(30 phút)	55	1,0	54	1,3	56	1,6	57
(45 phút)	80	1,6	80	1,6	81	1,5	83
(60 phút)	97	1,0	97	1,1	98	0,5	99
(90 phút)	101	0,8	101	0,5	102	0,8	102
Hàm lượng nước (% khối lượng)	2,0	1,7	2,5	1,6	1,8	2,2	1,5
Thử nghiệm (%)	102,5	100,5	102,8	102,2	103,6	100,8	102,1
Các tạp chất (%)	0,50	0,49	0,50	0,50	0,51	0,49	0,50

Ghi chú: N/D = không phát hiện được

D = phát hiện được; (+) 1-5 điểm khúc xạ kép (++) 5-30 điểm khúc xạ kép (+++) nhiều hơn 30 điểm khúc xạ kép

N/T = không được thử nghiệm

¹X là mức độ giải phóng trung bình tính theo % (n=3)

²S là độ lệch chuẩn (n=3)

Ví dụ 5 Các nghiên cứu xác định đặc điểm phạm vi nano mét

5.1 Nghiên cứu cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn

Hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và copovidon được bào chế với hàm lượng hoạt chất bằng 10, 25, 35 và 40% bằng cách sử dụng quy trình ép đùn nóng chảy được mô tả ở phần 4.6.2, được đánh giá bằng cách quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn (SSNMR) bằng cách sử dụng phương pháp đã được bộc lộ trong ấn phẩm Asano, A; Takegoshi, K.; Hikichi, K. Polymer (1994), 35(26), 5630-6. Phổ SSNMR quay góc ảo phân cực chéo ^{13}C được ghi lại ở 100 MHz với tốc độ quay bằng 9 kHz bằng cách sử dụng Bruker Avance 400WB với que dò HFX MAS 4mm. Đối với mỗi mẫu, với hàm lượng hoạt chất khác nhau, một loạt phổ có thời gian tiếp xúc khác nhau nằm trong khoảng từ 500 μs đến 10 ms. Các diện tích pic từ các miền phổ khác nhau được đo. Các diện tích này được chọn để chứa các pic tương ứng với hợp chất 1 hoặc copovidon. Với việc tăng thời gian tiếp xúc, diện tích pic tăng tới giá trị tối đa và sau đó phân rã do quá trình được gọi là khuếch tán spin proton. Sự phân rã này được đặc trưng bởi hằng số $T_{1\rho}$ đại diện cho sự hồi phục mạng spin proton trong khung quay tham chiếu. Đối với hệ tách pha, về phạm vi chiều dài dài hơn so với phạm vi chiều dài khuếch tán spin, tốc độ hồi phục đối với quá trình phân rã này là giống hệt với quá trình quan sát được đối với các thành phần riêng lẻ. Đối với hệ phối trộn, một giá trị $T_{1\rho}$ quan sát được dưới dạng giá trị trung bình trọng lượng của các thành phần riêng lẻ. Đối với các mẫu với hàm lượng hợp chất 1 nằm trong khoảng từ 10 đến 40%, mỗi phân rã từ hóa có thể được làm phù hợp với một hàm số mũ đơn với rất các giá trị $T_{1\rho}$ tương tự được quan sát. Điều này gợi ý đường hồi phục tương tự đối với thuốc và polyme và suy ra pha đơn.

Bảng 21. Các kết quả nghiên cứu NMR trạng thái rắn

Hàm lượng hợp chất 1	$T_{1\rho}$ / ms	
	Các pic do hợp chất 1 (119,5 – 140,0ppm)	Các pic do co-povidon (167,0 – 183,0ppm)
40%	9,9	9,7
35%	10,2	9,4
25%	13,2	8,6
10%	15,5	9,4

5.1 Nghiên cứu hàm phân bố từng cặp

Hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và copovidon được bào chế với hàm lượng hoạt chất bằng 10, 25, 35 và 40% bằng cách sử dụng quy trình ép đùn nóng chảy được mô tả ở phần 4.6.2, được đánh giá bằng cách sử dụng nhiễu xạ tia X trên mẫu bột và hàm phân bố từng cặp (PDFs) thu được đối với mỗi mẫu.

5.2.1 Dữ liệu sưu tập

Dữ liệu nhiễu xạ tia X trên mẫu bột được thu gom trên nhiễu xạ kế Bruker D8, có nguồn đồng tạo tia X với bước sóng 1,5418Å (các gương Göbel được sử dụng để tạo ra các chùm tia song song loại bỏ k β rời chuyển chùm tia với bước sóng trung bình k α 1 và k α 2) bằng cách sử dụng điện áp bằng 40kV và cường độ dòng điện phát ra từ sợi nhỏ bằng 40mA. Các mẫu được đo ở chế độ phản xạ và các mẫu nhiễu xạ được thu gom bằng cách sử dụng bộ dò nhạy vị trí.

Ảnh nhiễu xạ của mảnh nền zero thu được trong điều kiện chân không. 50 mg (+/- 5mg) mỗi mẫu được cân và được phân tán trên vòng kẹp nền zero, đảm bảo sự bao phủ gần như hoàn toàn. Mẫu được đưa vào buồng TTK, sau đó được đặt trong chân không tới áp suất <5x10⁻² mba. Dữ liệu XRPD được thu gom trong thời gian khoảng 20-30 phút: các thông số thu thập dữ liệu 4-80°2 θ với các bước 0,007091° tính toán đối với 0,2giây/bước được sử dụng đối với mỗi mẫu.

Pic trong các mẫu ở 6,6°2 θ do vòng kẹp mẫu gây ra và được loại bỏ trong mỗi trường bằng cách trừ đi lần tiến hành trắng (tức là vòng kẹp mẫu rỗng) được đo vào ngày thử nghiệm.

5.2.2 Các phương pháp tính toán – Hàm phân bố từng cặp (Pair-wise Distribution Function (PDF))

PDF được tính toán đối với mỗi mẫu (S.J.L.Billinge and M.G.Kanatidis, Chem. Commun., 2004, 749-760; S. Bates et.al., Pharmaceutical Research, 2006, 23(10) 2333-2349; S.Bates et.al., J. Pharmaceutical Sciences, 2007, 96(5), 1418-1433) Mẫu nhiễu xạ tia X đo được (được gọi là hàm tán xạ) được biến đổi hàm tán xạ chuẩn S(Q) bằng cách tiến hành một số hiệu chỉnh cho dữ liệu liên quan tới cả mẫu và việc thiết lập thử nghiệm. Sau đó, PDF được tạo ra từ phép biến đổi Fourier hàm sin của s(Q), phương trình 1.

$$G(r) = \frac{2}{\pi} \int_0^{\infty} Q[S(Q) - 1] \sin(Qr) dQ \quad \text{Phương trình 1.}$$

Q là độ lớn của vật truyền tán xạ và thu được từ $Q=4\delta\sin(q)/\lambda$

PDF là đồ thị thể hiện $G(r)$ theo khoảng cách giữa các nguyên tử và cho thấy khả năng phát hiện nguyên tử ở khoảng cách nhất định ' r ' từ nguyên tử khác. Các chất vô định hình được xác nhận bằng tia X là tinh thể nano có tính trật tự xa và do vậy khả năng phát hiện nguyên tử ở khoảng cách xa là tương đối cao. Trái lại, các chất đúng là vô định hình không có tính trật tự xa bất kỳ và khả năng phát hiện nguyên tử ở khoảng cách xa là tương đối thấp.

PDF được tạo ra từ mỗi mẫu nhiễu xạ tia X được đo bằng cách sử dụng phần mềm PDFgetX2 (X. Qui et.al., J. Appl. Cryst. 2004, 37, 678)

5.2.3 Các kết quả

Như được thể hiện trên Hình 5. Có rất ít bằng chứng về trật tự quá 15Å đối với hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và copovidon đối với hàm lượng hoạt chất bất kỳ được nghiên cứu. Điều này khẳng định rằng các hệ phân tán rắn này là vô định hình và không có tính trật tự xa đáng kể.

5.2.4 Kết hợp tuyến tính PDF

5.2.4.1 Phương pháp

PDF của của các thành phần riêng lẻ của chế phẩm, hợp chất 1 vô định hình và copovidon được tạo ra. Sau đó, các PDF này được kết hợp theo các tỷ lệ đúng (70% copovidon và 30% hợp chất 1 vô định hình) để tạo ra vết PDF mô phỏng đối với hỗn hợp vật lý chứa hai thành phần này. Các vết thu được ở phần 5.2.2. được so sánh với vết mô phỏng này.

5.2.4.2 Các kết quả

Như được thể hiện trên Hình 6, hỗn hợp vật lý chứa hợp chất 1 vô định hình và copovidon sẽ có mẫu đặc thù giữa 1 và 5Å, bao gồm hai cực tiểu đối với $G(r)$ ở khoảng 2Å và khoảng 3Å; hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và copovidon có một cực tiểu nổi bật ở khoảng 3Å. Các dữ liệu này chỉ ra rằng hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và copovidon đúng là hệ phân tán phân tử.

5.3 Nghiên cứu xác định đặc điểm nhiệt nano

Hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và copovidon được bào chế với hàm lượng hoạt chất bằng 10, 30 và 40% bằng cách sử dụng quy trình ép đùn nóng chảy được mô tả ở phần 4.6.2, được đánh giá bằng cách sử dụng kính hiển vi lực nguyên tử (Gan, Y. Surface Science Reports (2009), 64(3), 99-121; Fulghum, J. E.; McGuire, G. E.; Musselman, I. H.; Nemanich, R. J.; White, J. M.; Chopra, D. R.; Chourasia, A. R. Analytical Chemistry (1989), 61(12), 243R-69R) và sử dụng phương pháp phân tích nhiệt cục bộ (Harding, L.; King, W. P.; Dai, X.; Craig, D. Q. M.; Reading, M. Pharmaceutical Research (2007), 24(11), 2048-2054.)

5.3.1 Các phương pháp

Công việc được tiến hành trên thiết bị phân tích vi nhiệt TA Instruments 2990 dựa vào kính hiển vi lực nguyên tử Veeco Explorer. Việc hiện ảnh sơ bộ các mẫu được tiến hành theo chế độ Tapping Mode (TM-AFM) bằng cách sử dụng tần số cộng hưởng cao các que dò silic Veeco 1660-00 (HRF). Phân tích vi nhiệt (micro-TA) được tiến hành bằng cách sử dụng các que dò nhiệt dây Wollaston. Phân tích nano nhiệt (nano-TA) được tiến hành bằng cách sử dụng các que dò silic pha tạp Anasys Instruments AN2-300 ThermoLever™ được kiểm soát bởi phụ kiện Anasys Instruments NanoTA1 AFM. Que dò Wollaston được hiệu chỉnh nhiệt độ sử dụng màng poly(etylen) terephthalat (PET) (nhiệt độ nóng chảy = 240°C) và nhiệt độ trong phòng. Việc hiệu chỉnh nhiệt độ tại 3 điểm được tiến hành đối với que dò ThermoLever bằng cách sử dụng các chuẩn nhiệt độ nóng chảy của polycaprolacton (PCL, $T_m = 55^\circ\text{C}$), HDPE ($T_m = 115^\circ\text{C}$) và PET. Sự hiệu chỉnh mỗi que dò được kiểm tra trước khi và sau khi mẫu được phân tích. Trừ khi có quy định cụ thể, tốc độ đun nóng được sử dụng trong tất cả các lần tiến hành phân tích nhiệt cục bộ là 20°C/giây.

Toàn bộ các mẫu được phân tích ở tình trạng như nhận được - tức là bề mặt không cải biến của các viên tròn được đúc.

5.3.2 Các kết quả

Các mẫu có hàm lượng hoạt chất khác nhau đều có các đặc điểm bề mặt khác nhau, nhưng không cho thấy có bằng chứng bất kỳ về hiện tượng pha tách trong chất nền, như được minh họa trên Hình 7 (10% hàm lượng hoạt chất), Hình 8 (30% hàm lượng hoạt chất) và Hình 9 (40% hàm lượng hoạt chất).

5.4 Nghiên cứu quá trình kết tinh

Mức độ ảnh hưởng của nước đến độ kết tinh của hợp chất 1 được nghiên cứu đối với sản phẩm ép đùn đã nghiền được bào chế bằng cách sử dụng quy trình ép đùn nóng chảy được mô tả ở phần 4.6.2 và đối với chế phẩm viên nén được thể hiện trong Bảng 13 và được bào chế như được mô tả ở mục 4.7.2. Nghiên cứu được tiến hành bằng cách sử dụng dung dịch nước huyền phù đặc cả khi không có mặt lẫn mặt hỗn hợp phủ được bảo hộ độc quyền, Opadry™ Green (Colorcon 03B21726, 130g/Kg dung dịch nước). Các viên nén được nghiền trước khi các thử nghiệm huyền phù đặc bắt đầu.

5.4.1 Các điều kiện thử nghiệm

Các chất sau được cân rồi cho vào các lọ dung tích 25mL:

Bảng 22. Điều chế huyền phù đặc để nghiên cứu quá trình kết tinh

Thử nghiệm	Trọng lượng (mg)		
	Viên nén đã nghiền	Sản phẩm ép đùn đã nghiền	Opadry
1	83,0		199,2
2	-	67,7	208,2
3	91,0	-	-
4	-	68,0	-

20 mL nước được đun nóng tới 50°C được bổ sung vào mỗi lọ. Huyền phù đặc thu được vẫn được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 48 giờ.

Phân tích chất liệu huyền phù đặc thu được bằng XRPD, đã xác định được Dạng H là dạng tinh thể chính của hợp chất 1. Hợp chất 1, dạng H có mẫu nhiễu xạ tia X ($\lambda=1,5418\text{\AA}$) chứa pic đặc trưng ở:

Bảng 23. Dữ liệu XRPD đối với hợp chất 1, dạng H

Pic	$2\theta^\circ (\pm 0,1^\circ)$
1	6,5
2	6,9
3	8,4
4	12,8

Hợp chất 1, dạng H cũng có thể có các pic bổ sung sau, mẫu nhiễu xạ tia X ($\lambda=1,5418\text{\AA}$):

Bảng 24. Dữ liệu XRPD bổ sung đối với hợp chất 1, dạng H

Pic	$2\theta^\circ (\pm 0,1^\circ)$
5	15,1
6	16,5
7	16,8
8	19,9
9	20,3

Hợp chất 1, dạng H cũng có thể được đặc trưng bởi tổ hợp bất kỳ của ba pic hoặc nhiều hơn được chọn từ danh sách đầu tiên gồm 4 pic trên.

Mẫu XRPD trên mẫu bột đại diện của hợp chất 1, dạng H được thể hiện trên Hình 10.

Hợp chất 1, dạng H có tổn hao trọng lượng qua TGA là phù hợp với monohydrat với một số nước hấp phụ vật lý bổ sung. Trong ví dụ đã nêu, tổng lượng nước có mặt là 4,7% trọng lượng; tổn hao trọng lượng theo lý thuyết đối với monohydrat của hợp chất 1 là 4,0% khối lượng.

Hợp chất 1, dạng H cũng có thể được xác định đặc điểm bằng cách sử dụng phương pháp DSC. Hợp chất 1, dạng H khi được đun nóng từ 0°C đến 300°C ở tốc độ 10°C mỗi phút thể hiện quá trình thu nhiệt loại nước rộng tới 115°C, tiếp đó là sự chuyển pha ở nhiệt độ nằm trong khoảng 125 - 175°C. Quá trình thu nhiệt đột ngột được quan sát với sự bắt đầu ở nhiệt độ 208,0°C $\pm$ 1°C, điều này là phù hợp với dạng A. Vết DSC đại diện đối với hợp chất 1 ở Dạng H được thể hiện trên Hình 11.

Khi không có Opadry™, chất thu được cho phản xạ XRPD mạnh phù hợp với Dạng H, nhưng ngược lại khi có mặt Opadry™, cường độ của các mẫu nhiễu xạ XRPD Dạng H bị giảm một cách đáng kể. Đây không phải là kết quả của sự giao thoa, như các mẫu nhiễu xạ XRPD của Opadry™ được thể hiện trên Hình 12 đã chỉ ra rằng không có các pic có ý nghĩa nào có mặt dưới 25° 2 θ . Do đó, các phản xạ có cường độ rất thấp quan sát được đã cho thấy sự có mặt chỉ lượng rất nhỏ Dạng H. Điều này có thể gợi ý rằng Opadry™ có thể có tác dụng làm ổn định đối với hệ phân tán rắn vô định hình chứa hợp chất 1. Loại Opadry™ này được chọn dùng để bào chế chế phẩm viên nén bao phim được mô tả ở phần 4.8.

5.5 Nghiên cứu phổ học tương quan hai chiều

5.5.1 Giới thiệu

Phương pháp phổ tương quan hai chiều (2D-COS) là một phương pháp trong đó nhiễu loạn bên ngoài được áp dụng cho hệ thống và được theo dõi bởi một số thiết bị quang phổ. Cường độ quang phổ được dựng đồ thị dưới dạng hàm các biến quang phổ (ví dụ như bước sóng, tần số hoặc số sóng). Hai trục trực giao của các biến quang phổ xác định nên mặt phẳng quang phổ 2D, và cường độ quang phổ có thể được dựng đồ thị dọc theo trục thứ ba (Noda, L, Dowrey, A. E., Marcott, C, Story, G. M., Ozaki, Y. Appl. Spectrosc. 54 (7) 2000 pp 236A-248A; Noda, I. Appl. Spectrosc. 44 (4) 1990 pp 550-561).

Trong phổ tương quan 2D đồng bộ, cường độ đại diện cho những thay đổi đồng thời hoặc trùng khớp ngẫu nhiên của các thay đổi cường độ quang phổ đo được qua khoảng nhiễu. Phổ đồng bộ đối xứng với đường chéo tương ứng với giá trị ngang bằng đối với biến quang phổ được chọn; pic tương quan xuất hiện ở cả hai

vị trí chéo và ngoài đường chéo. Các pic chéo, được gọi là pic tự động, thể hiện cho sự thay đổi cường độ đối với cho các giá trị cụ thể của biến quang phổ được chọn qua khoảng nhiễu, trong khi các pic ngoài đường chéo, được gọi là pic chéo, thể hiện cho các thay đổi đồng thời hoặc trùng khớp ngẫu nhiên của cường độ quang phổ được quan sát ở hai giá trị khác nhau của biến quang phổ được chọn. Các thay đổi đồng bộ như vậy cho biết có sự liên hợp hoặc tương tác.

Trái lại, trong quang phổ không đồng bộ, cường độ đại diện cho các thay đổi liên tiếp hoặc lần lượt. Phổ không đồng bộ là bất đối xứng với đường chéo và không có pic tự động, chỉ bao gồm pic chéo phát triển chỉ khi hai đặc điểm quang phổ thay đổi. Đặc điểm này có thể được sử dụng để phân biệt các dải chồng chập phát sinh từ các tín hiệu quang phổ có nguồn gốc khác nhau, như các thành phần khác nhau hoạt động độc lập trong hỗn hợp phức tạp.

Đối với cả hai quang phổ tương quan đồng bộ và không đồng bộ, độ nhạy có thể được cải thiện, khi chỉnh tăng tiếng ồn, bằng cách lấy mỗi phổ riêng biệt trong các tập hợp dữ liệu nhiễu trừ đi phổ trung bình.

Do vậy 2D-COS có thể được sử dụng để thiết lập bản chất và mức độ của các tương quan bất kỳ về các thay đổi quang phổ sinh ra để đáp ứng với sự gây nhiễu và có thể biểu thị các tương tác trong phân tử hoặc giữa các phân tử trong nền mang mẫu. Trong dạng phẩm dạng hệ phân tán rắn, mức độ tương tác cao giữa thuốc và chất nền polyme sẽ thường thúc đẩy việc tạo ra hệ phân tán ổn định và đồng nhất, trong khi không có tương tác như vậy, hoặc có sự liên hợp trong phân tử cạnh tranh, sẽ có tác dụng ngược lại.

5.5.2 Phương pháp

Tác động của sự thay đổi nồng độ của hợp chất 1 và các polyme khác nhau trong hệ phân tán rắn được điều chế bằng quy trình làm bay hơi dung môi được mô tả trong phần 4.6.1 được nghiên cứu bằng cách sử dụng phương pháp phổ hồng ngoại. Các quang được thu thập trên quang phổ kế Thermo Nicolet Magna 550 series II. Phổ 2D-COS được thu thập đối với các chế phẩm dạng hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và chất nền polyme như được thể hiện trong bảng 25.

Bảng 25 Danh sách các polyme với phần trăm hỗn hợp

Thành phần		Chất nền polyme				
API %	Polyme %	Hypromeloza axetat suxinat (Acoat MG)	Copovidon (Kollidon VA64)	Hypromeloza phtalat (HP55S)	Hypromeloza (Pharmacoat 606)	Povidon (Kollidon 25)
10	90	T	T	T	T	T
20	80	T	T	T	T	T
23	77	T	T	T	T	T
25	75	T	T	T	T	T
26	74	T	T	T	T	T
28	72	T	T	N/T	T	T
30	70	T	T	N/T	T	T

T = được thử nghiệm

N/T = không được thử nghiệm

Mỗi quang phổ được chuẩn hóa với các dải có cường độ mạnh nhất bằng cách sử dụng phần mềm độc quyền (Omnice 8.0). Sau đó, các quang phổ được chuyển đổi thành một tập tin có giá trị được phân cách bằng dấu phẩy (CSV), chuyển thành MS Excel™ và được định dạng đối với Matlab® (The MathWorks™) trong đó phổ đồng bộ và không đồng bộ 2D được tạo ra.

5.5.3 Các kết quả

Hypromeloza axetat suxinat (Acoat MG)

Trong quang phổ của hợp chất 1, dải có cường độ mạnh nhất nằm ở 1630cm^{-1} (Hình 13). Trong quang phổ Acoat MG, dải có cường độ mạnh nhất nằm ở 1050cm^{-1} (Hình 14). Trong quang phổ đồng bộ (Hình 15), pic chéo rõ ràng ở 1050cm^{-1} , 1650cm^{-1} và 1050cm^{-1} , 2700cm^{-1} , tuy nhiên quang phổ không đồng bộ (Hình 16) chỉ ra rằng những tương tác này có bản chất là nội phân tử (polyme/polyme).

Hypromeloza phtalat (HP55S)

Phổ hồng ngoại đối với HP55S có đặc điểm quang phổ mạnh ở ngay trên 1000cm^{-1} , như được thể hiện trên hình 14. Các phổ tương quan đồng bộ (Hình 17) và không đồng bộ (Hình 18 và 19) cho thấy sự tương tác nội phân tử và giữa các phân tử yếu trong khoảng từ 1600 đến 1800cm^{-1} .

Hypromeloza (Pharmacoat 606)

Như đối với HP55S, phổ hồng ngoại đối với Pharmacoat có đặc điểm quang phổ mạnh ở ngay trên 1000cm^{-1} , (Hình 14). Các phổ tương quan đồng bộ (Hình 20) và không đồng bộ (Hình 21 và 22) cho thấy sự tương tác nội phân tử và giữa các phân tử yếu trong khoảng từ 1600 đến 1800cm^{-1} . Cường độ của tương tác giữa các phân tử (thuốc-polyme) đối với Pharmacoat có phần lớn hơn so với đối với HP55S.

Povidon (Kollidon 25)

Dải chính trong the hồng ngoại phổ of povidon (Hình 14) is at 1600 cm^{-1} và overlaps with the dải chính in the hồng ngoại phổ of hợp chất 1 (Hình 13). The đồng bộ (Các Fig. 23 và 24) và adồng bộ (Hình 25) correlation spectra biểu thị hydro liên kếting sự .

Dải chính trong phổ hồng ngoại của povidon (Hình 14) là tại 1600 cm^{-1} và chồng lặp với dải chính trong phổ hồng ngoại của hợp chất 1 (Hình 13). Các phổ tương quan đồng bộ (Hình 23 và 24) và không đồng bộ (Hình 25) cho thấy các tương tác liên kết hydro.

Copovidon (Kollidon VA64)

Copovidon có rất nhiều đặc điểm quang phổ hồng ngoại (Hình 2) và 2D (Hình 26-29) như povidon, mà còn có các yếu tố bổ sung cho thấy cường độ liên kết hydro mạnh hơn.

5.5.4 Kết luận

Mức độ tương tác giữa các phân tử được quan sát thấy ở các hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 là phụ thuộc vào bản chất của chất nền polyme. Việc xếp hạng chung các tương tác giữa các phân tử được thể hiện trong Bảng 26.

Bảng 26 Xếp hạng tương tác phân tử

Polyme	Tương tác	Cường độ	Xếp hạng
Aquat MG	Lưỡng cực-lưỡng cực	Rất yếu	5
HP55S	Lưỡng cực-lưỡng cực	Yếu	4
Pharmacoat	Lưỡng cực-lưỡng cực	Tương đối yếu	3
Povidon	Liên kết hydro	Mạnh	2
Copovidon	Liên kết hydro	Rất mạnh	1

Các kết quả này cho thấy rằng các hệ phân tán rắn chứa hợp chất 1 và copovidon có thể là đặc biệt ổn định và đồng nhất.

Ví dụ 6. Nghiên cứu so sánh độ sinh khả dụng

6.1 Quy trình

100 miligam thuốc ở một số dạng khác nhau được cho các con chó beagle nhện đói dùng qua đường miệng (n=6). Các chế phẩm định liều là các chế phẩm dạng viên nén IR (xem 4.1), huyền phù cỡ hạt micro (xem 4.2) và huyền phù cỡ hạt nano (xem 4.5), các viên nang chứa các hàm lượng hoạt chất khác nhau trong Gelucire[®] 44/14 (xem 4.3), viên nang chứa hệ phân tán rắn được sản xuất bằng cách làm bay hơi dung môi (xem 4.6.1), và các quy trình ép đùn nóng chảy (xem 4.6.2), và viên nén được bào chế từ hệ phân tán rắn được ép đùn nóng chảy (xem 4.7). Sau khi dùng các viên nén và viên nang là dùng 20 ml nước, trong khi sau khi dùng 10 mL chế phẩm huyền phù bằng ống dẫn thuốc vào dạ dày là dùng 10 mL nước để rửa ống dẫn này.

Các mẫu máu được lấy sau khi dùng 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 24 và 30 giờ. Các mẫu được ly tâm ở tốc độ 3000vòng/phút trong thời gian 15 phút, huyết tương được chuyển vào các ống lấy máu và được lưu giữ ở nhiệt độ -20°C đến khi phân tích. Các mẫu được phân tích bằng phương pháp chiết pha rắn bằng tay (Phenomenex Strata X, 30mg), tiếp đó là LC-MS bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả cụ thể trong bảng 27 dưới đây.

Bảng 27. Tóm tắt các điều kiện LC-MS để xác định hợp chất 1 trong huyết tương chó

Các điều kiện sắc ký	
Thiết bị	Sắc ký lỏng với bộ dò MS/MS
Cột	Waters Xterra Phenyl, 2,1mm x 50mm (3,5µm) hoặc tương đương
Dung môi rửa giải	Amoni format (1mM, độ pH=3,0)/Axetonitril 73:27 thể tích/thể tích
Tốc độ dòng	Xấp xỉ 0,2mL / phút
Nhiệt độ	40°C
Bước sóng	276nm
Thể tích tiêm	5µL
Thời gian tiến hành	4 phút.
Thời gian lưu của hợp	Xấp xỉ 2,7 phút.

chất 1	
Các thông số quang phổ khối	
Chế độ vận hành	Phun Ion (ion dương) (MS/MS)
Điện áp	Xấp xỉ 4500V
Nhiệt độ	Xấp xỉ 450°C
Các ion được kiểm tra	435,3 đến 281,2

6.2 Các kết quả

Bảng 26. Tóm tắt dữ liệu dược động học đối với các chế phẩm chứa hợp chất 1

Chế phẩm	$AUC_{(0-inf)}$ (ng.hr.mL ⁻¹)	C_{pmax} (ng.mL ⁻¹)	Độ sinh khả dụng so với viên nang hệ phân tán rắn chứa copovidon (%)
Viên nén giải phóng tức thì (25% hàm lượng hoạt chất)	7748	1225	19
Gelucire 44/14 (viên nang, 10% hàm lượng hoạt chất)	15649	2551	38
Gelucire 44/14 (viên nang, 20% hàm lượng hoạt chất)	10078	1654	25
Gelucire 44/14 (viên nang, 40% hàm lượng hoạt chất)	7579	1174	18
Huyền phù cỡ hạt micro (1% hàm lượng hoạt chất)	9327	1249	23
Huyền phù cỡ hạt nano (1% hàm lượng hoạt chất)	22746	3922	55
Hệ phân tán rắn kleptoza ¹ (viên nang; 20% hàm lượng hoạt chất, tỷ lệ thuốc:polyme là 1 : 3)	40373	7959	98
Hệ phân tán rắn PVP ¹ (viên nang; 20% hàm lượng hoạt chất, tỷ lệ thuốc:polyme là 1 : 3)	35788	6810	87

Hệ phân tán rắn AQOAT ¹ (viên nang; 20% hàm lượng hoạt chất, tỷ lệ thuốc:polyme là 1:3)	35450	6840	86
Hệ phân tán rắn HPMC-606 ¹ (viên nang; 20% hàm lượng hoạt chất, tỷ lệ thuốc:polyme là 1:3)	31739	6179	77
Hệ phân tán rắn HP55S ¹ (viên nang; 25% hàm lượng hoạt chất, tỷ lệ thuốc:polyme là 1 : 2)	34687	6749	84
Copovidon hệ phân tán rắn ² (viên nang; 20% hàm lượng hoạt chất; tỷ lệ thuốc:polyme là 20:46)	41129	7707	100
Copovidon hệ phân tán rắn (viên nén; 25% hàm lượng hoạt chất; tỷ lệ thuốc:polyme là 30:70)	37745	7502	92

¹ được trộn với chất gây rã crospovidon (100mg / viên nang) trước khi điền đầy

² được trộn với manitol / Aerosil (99:1) (167 mg / viên nang) trước khi điền đầy

Xem Hình 30. Cả C_pmax và AUC từ hệ phân tán rắn trên cơ sở polyme là lớn hơn đáng kể ($P < 0,05$) so với viên nén giải phóng tức thì, viên nang Gelucire và các chế phẩm huyền phù cỡ hạt micro / huyền phù cỡ hạt nano.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng hệ phân tán rắn chứa hoạt chất trong chất nền polyme, trong đó hoạt chất là 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on hoặc muối hoặc solvat của chúng, trong đó chất nền polyme này là copovidon, và tỷ lệ khối lượng của hoạt chất:chất nền polyme là nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:4 và hoạt chất này chiếm từ 20 đến 30% khối lượng.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hoạt chất ở dạng vô định hình ổn định.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó ít nhất 90% hoạt chất ở dạng vô định hình.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó copovidon là copolyme của 1-vinyl-2-pyrolidon và vinyl axetat theo tỷ lệ khối lượng 6:4.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hệ phân tán rắn còn bao gồm chất hoạt động bề mặt và/hoặc chất dẻo hóa.
6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm: natri đodexyl sulphat (natri lauryl sulphat); docusat natri; xetrimit; benzetoni clorua; xetylpyridini clorua; axit lauric; polyoxyetylen alkyl ete; các este polyoxyetylen sorbitan của axit béo, dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, polyoxyetylen stearat và poloxame.
7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ khối lượng của hoạt chất:chất nền polyme là 1:2.3, hoạt chất có mặt với lượng 25% khối lượng, và trong đó dược phẩm này còn chứa silic đioxit dạng keo với lượng 1,8% khối lượng, manitol với lượng 57,5% khối lượng và natri stearyl fumarat với lượng 1% khối lượng.

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hệ phân tán rắn được tạo ra bằng cách làm bay hơi dung môi hoặc ép đùn nóng chảy.

9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó hệ phân tán rắn được tạo ra bằng cách ép đùn nóng chảy.

10. Thuốc dạng liều dùng hằng ngày chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on để điều trị bệnh ung thư ở người, trong đó liều dùng này chứa từ 10 đến 1000mg 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on trong hệ phân tán rắn với chất nền polyme, trong đó chất nền polyme này là copovidon, và tỷ lệ khối lượng của 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on:chất nền polyme là nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:4.

11. Phương pháp tạo ra hệ phân tán rắn vô định hình chứa 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on bao gồm các bước:

(i) trộn lượng thích hợp 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on hoặc muối hoặc solvat được dung của chúng với lượng mong muốn của ít nhất một chất nền polyme, trong đó chất nền polyme này là copovidon, và tỷ lệ khối lượng của 4-[3-(4-xyclopropanecarbonyl-piperazin-1-carbonyl)-4-flo-benzyl]-2H-phtalazin-1-on:chất nền polyme là nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:4;

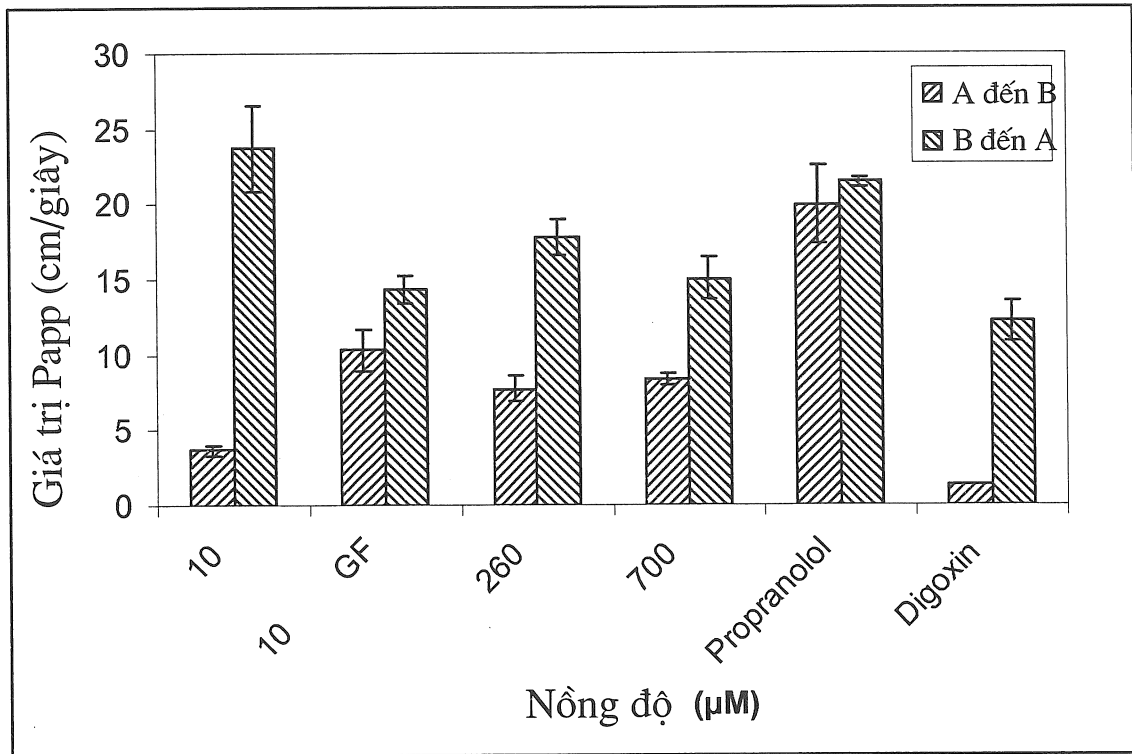
(ii) tăng nhiệt độ của hỗn hợp để tạo ra hỗn hợp nóng chảy; và

(iii) ép đùn hỗn hợp nóng chảy để tạo ra sản phẩm rắn.

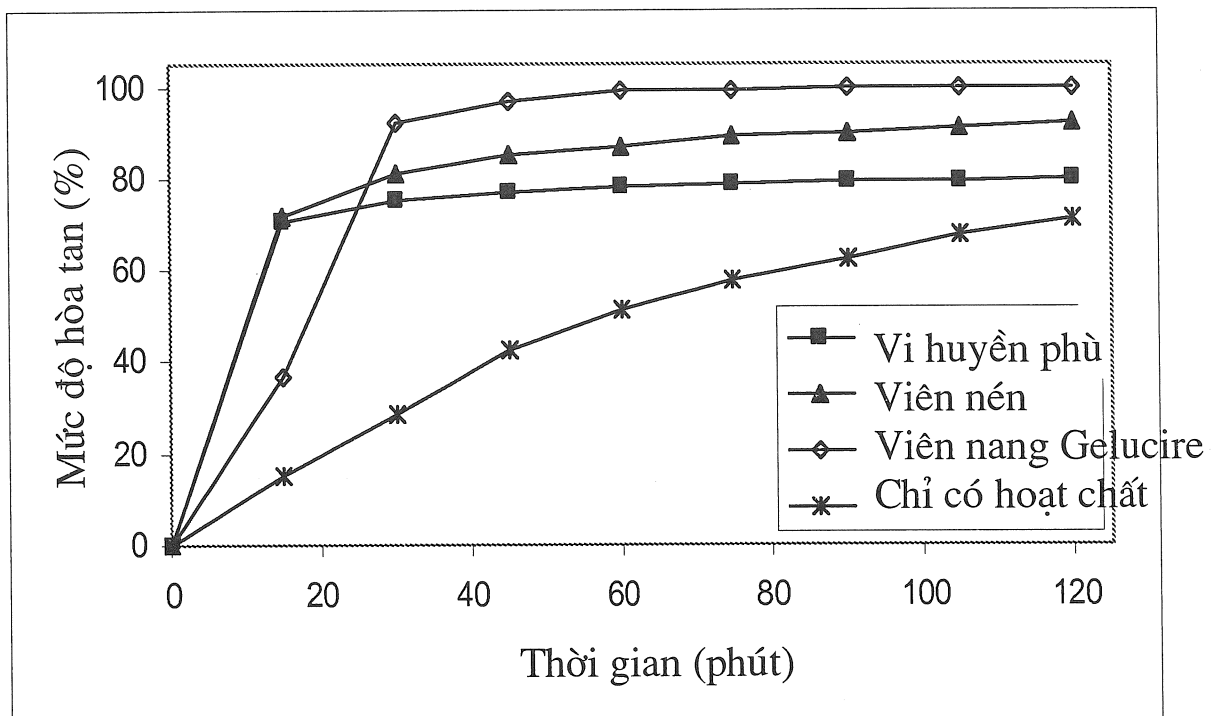
12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó ở bước (iii), hỗn hợp nóng chảy được ép đùn trong một hoặc nhiều khuôn.

13. Hệ phân tán rắn vô định hình được tạo ra bằng phương pháp theo điểm 11 hoặc 12.

Hình 1



Hình 2



Hình 3

Mẫu: 52765G07

Lượng: 4,4390mg

Phương pháp: Nhiệt chậm

Ghi chú: 52765G07, vỏ định hình sau

3 tháng ở mức 40/75

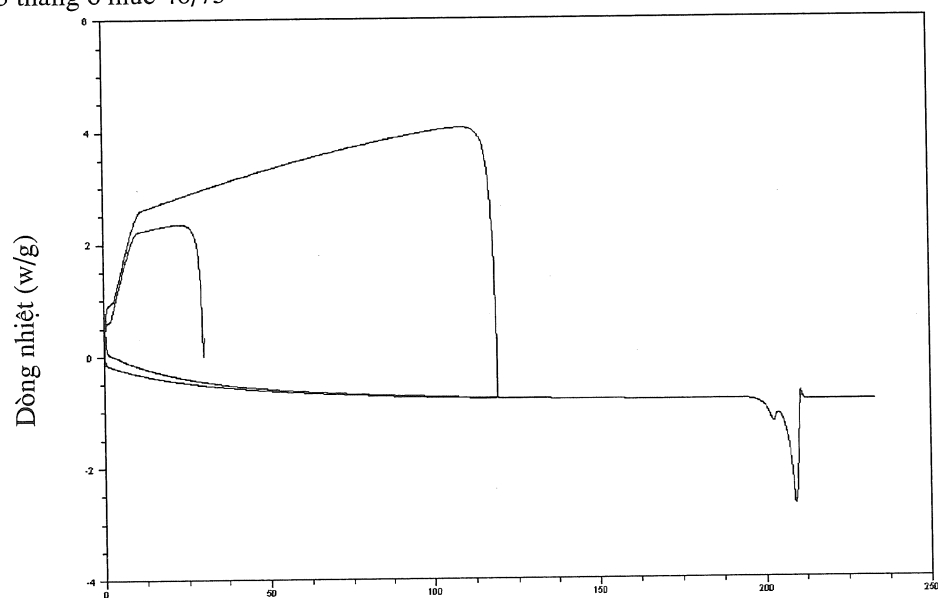
DSC

Hồ sơ: C:\DSC\AZ Data\AZD228\52765G07.001

Hệ điều hành: GT

Ngày chạy: 10/3/2007 lúc 14 giờ 01

Thiết bị: DSC Q1000 V9.8 Buid 296

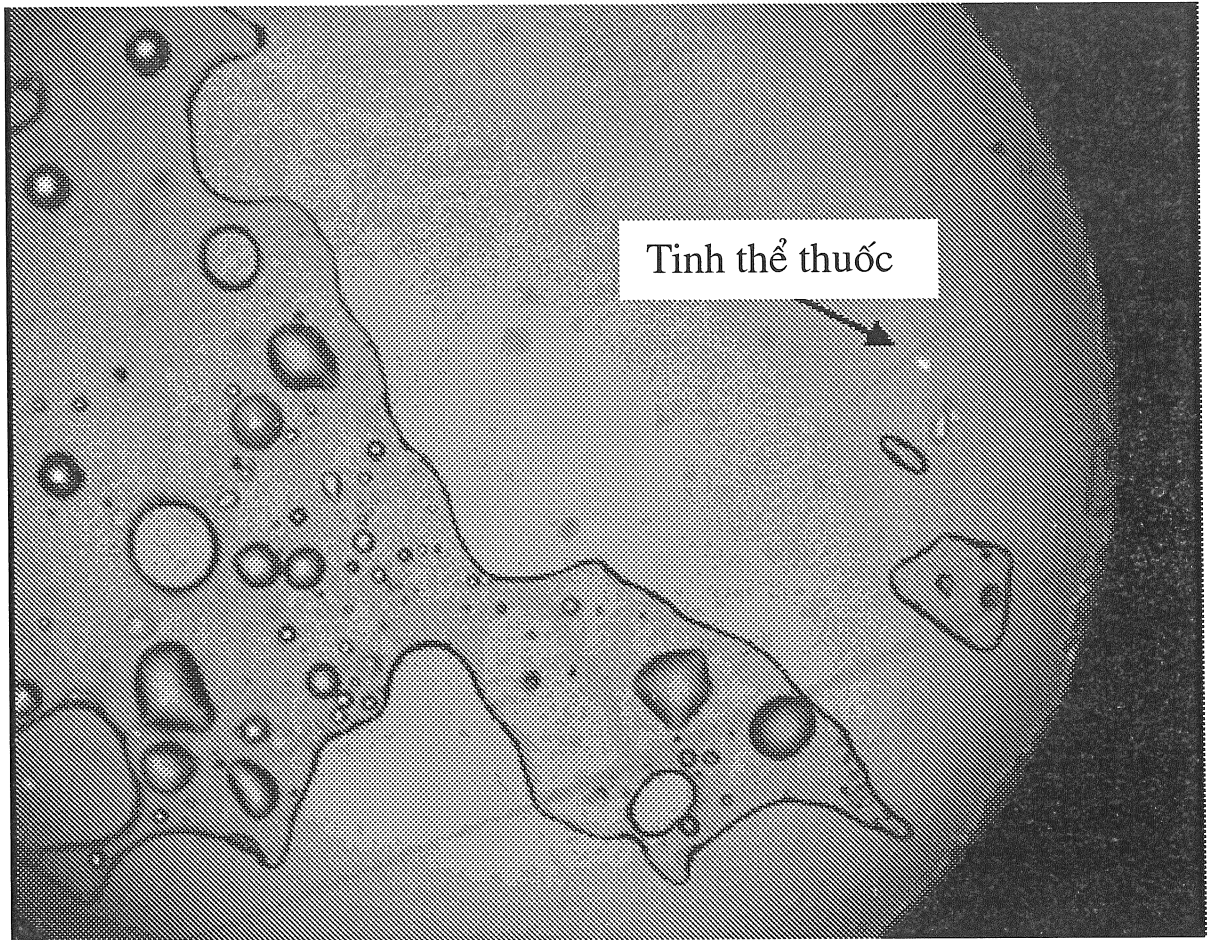


Tỏa nhiệt tăng

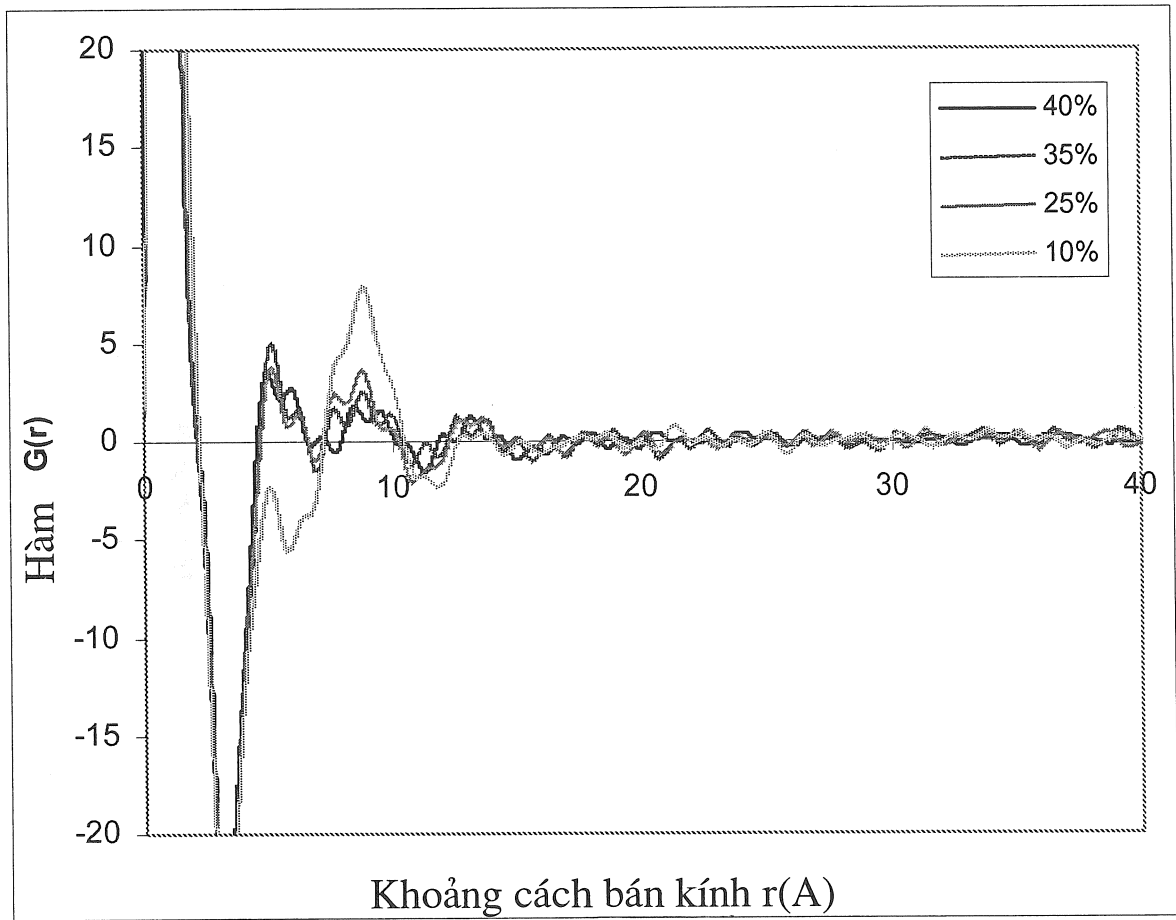
Nhiệt độ (°C)

Thiết bị Universal V4.4A TA

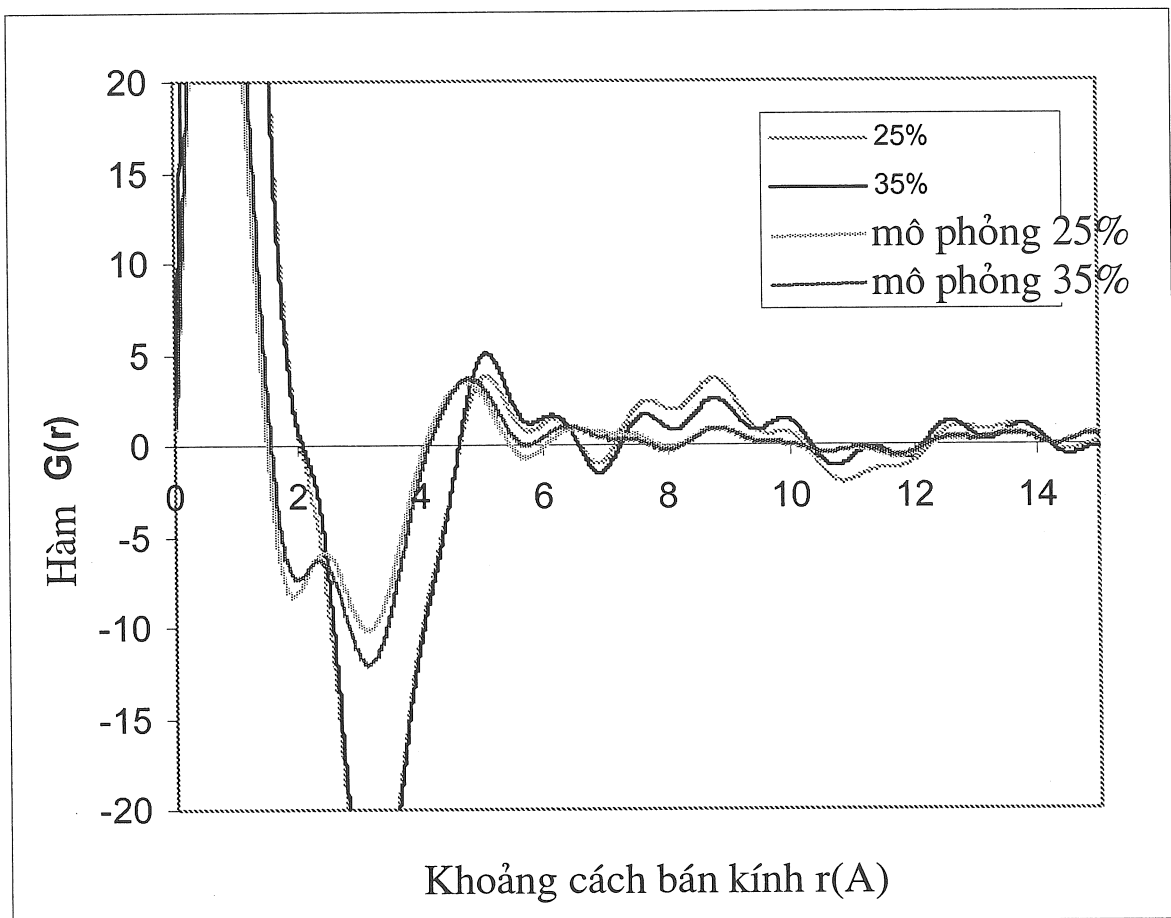
Hình 4



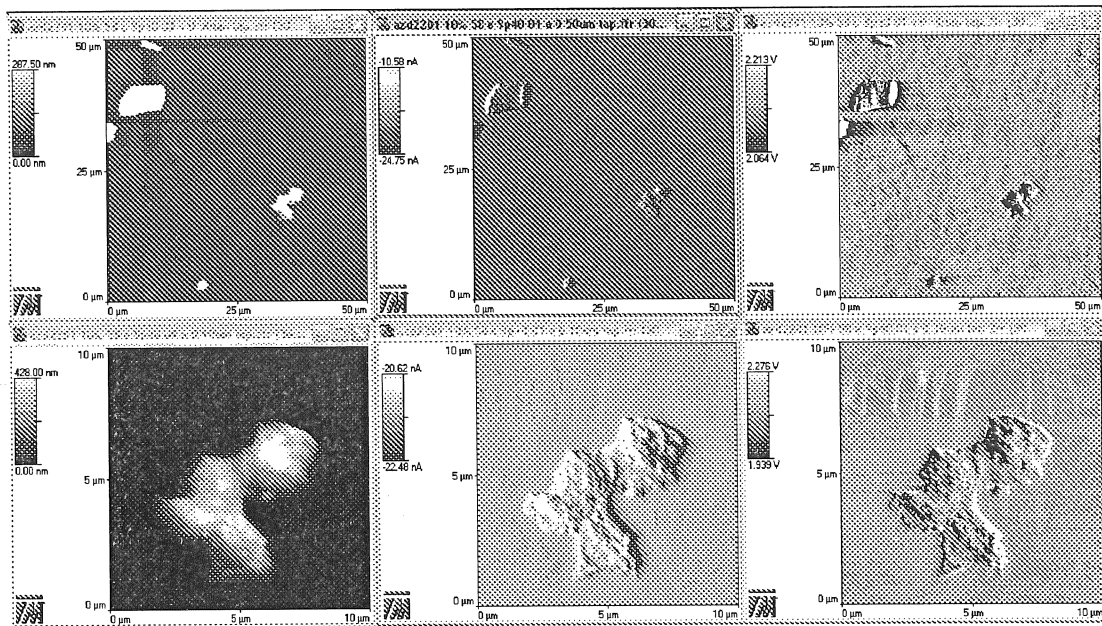
Hình 5



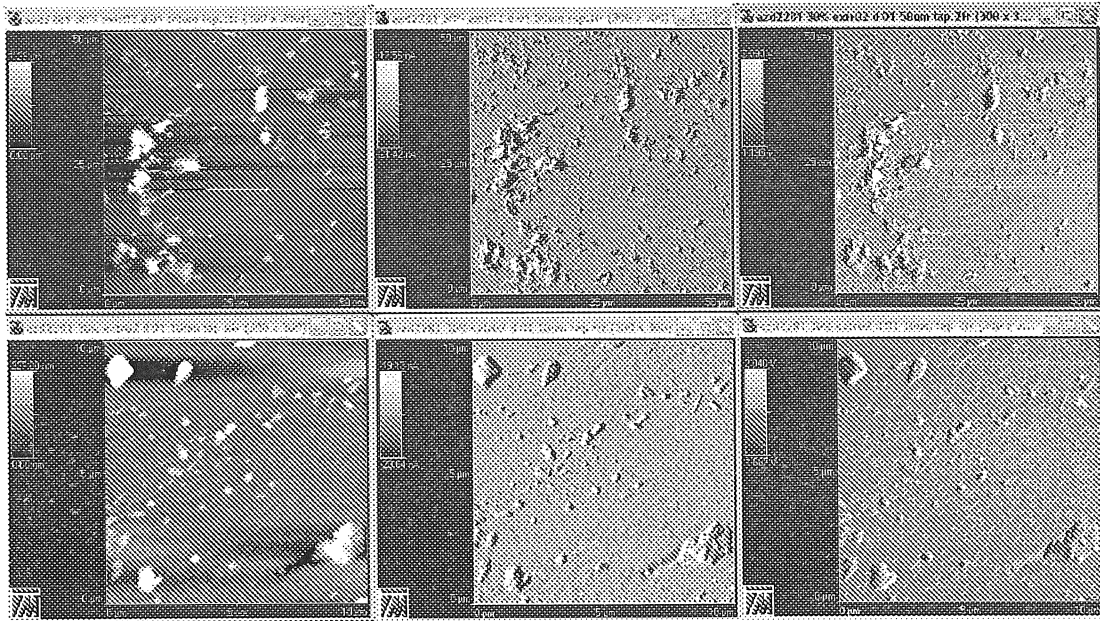
Hình 6



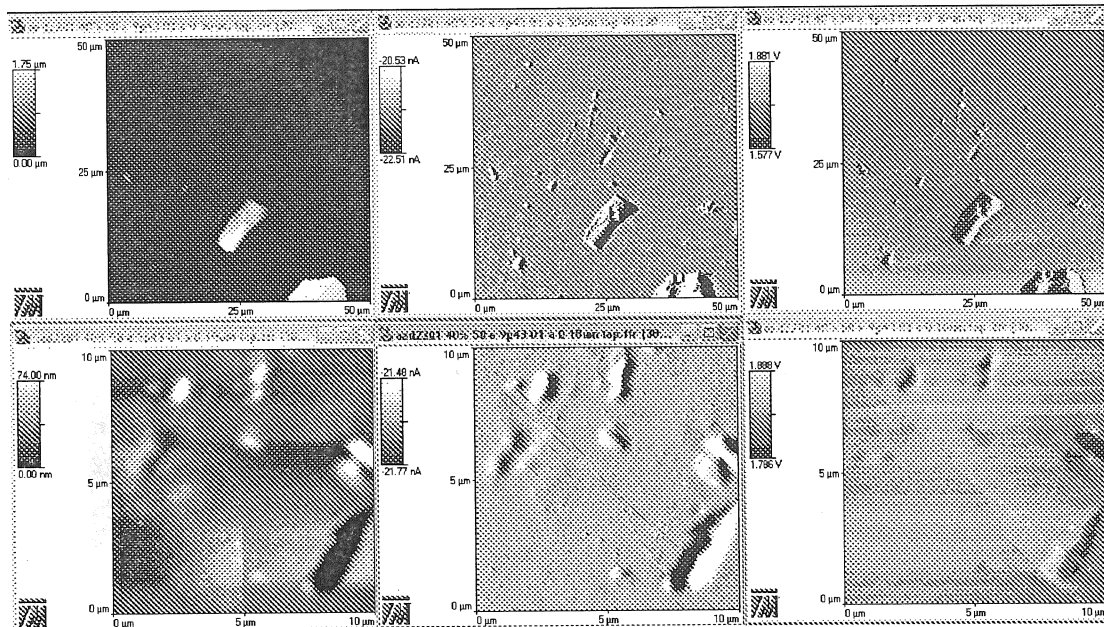
Hình 7



Hình 8

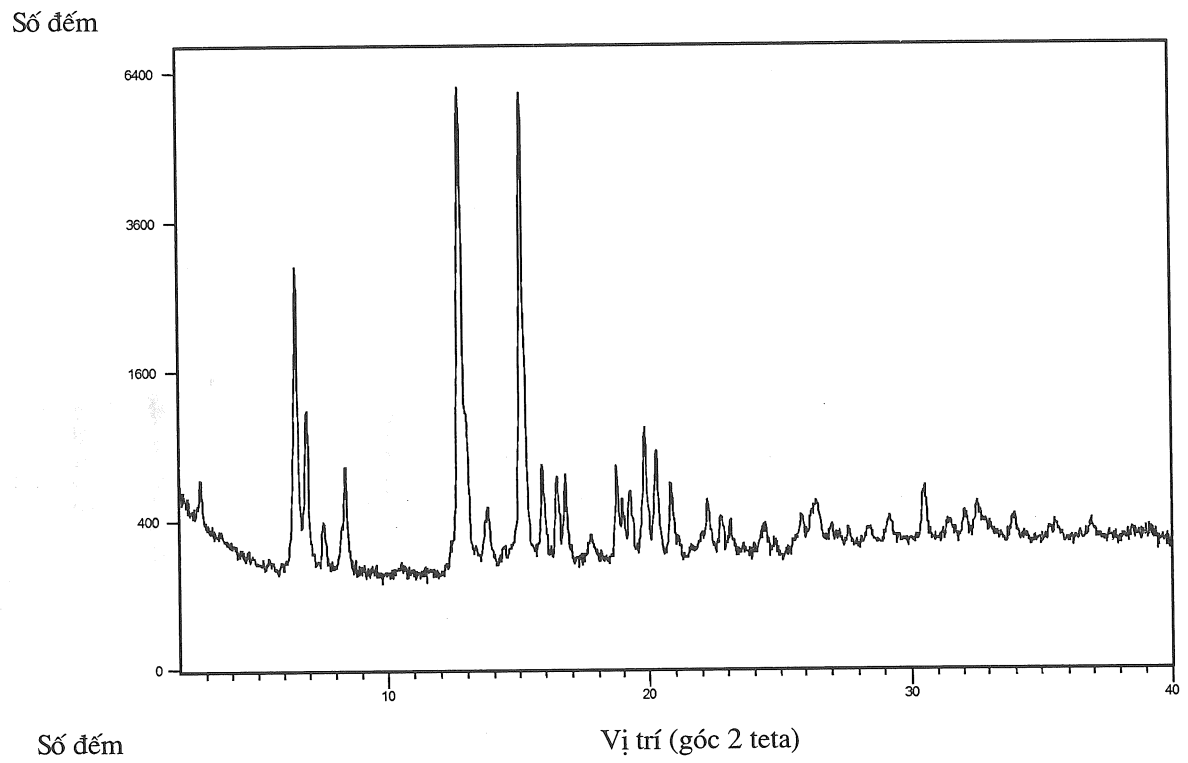


Hình 9

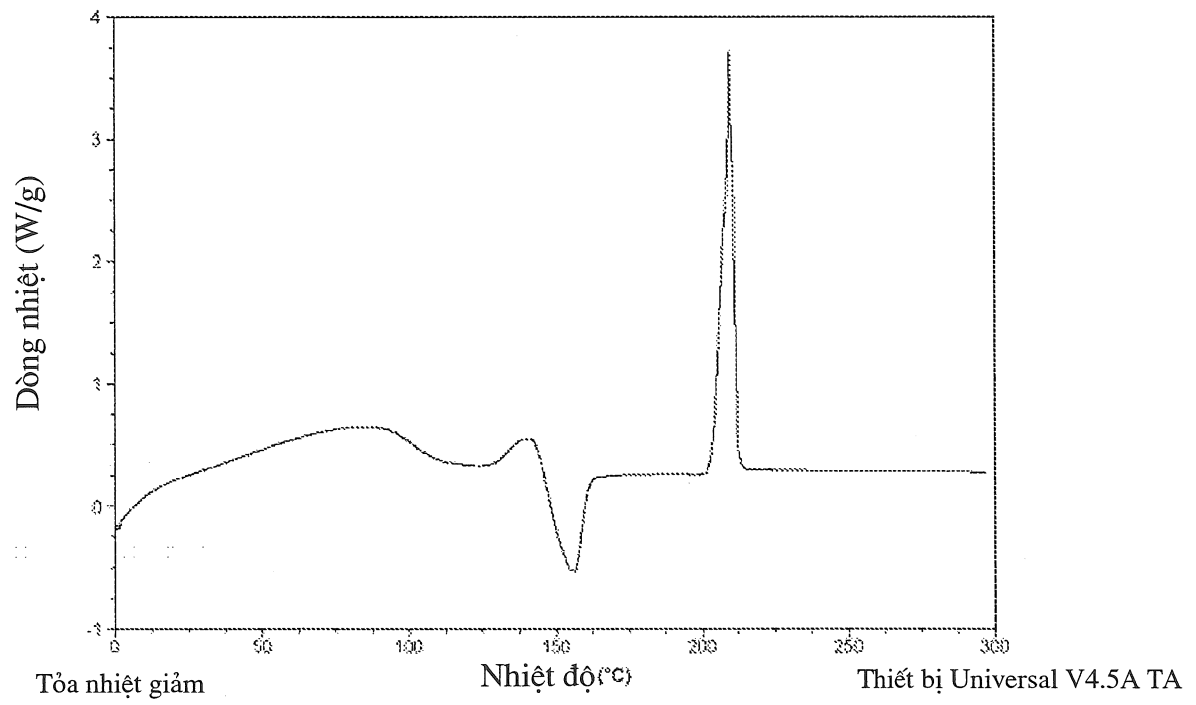


22761

Hình 10

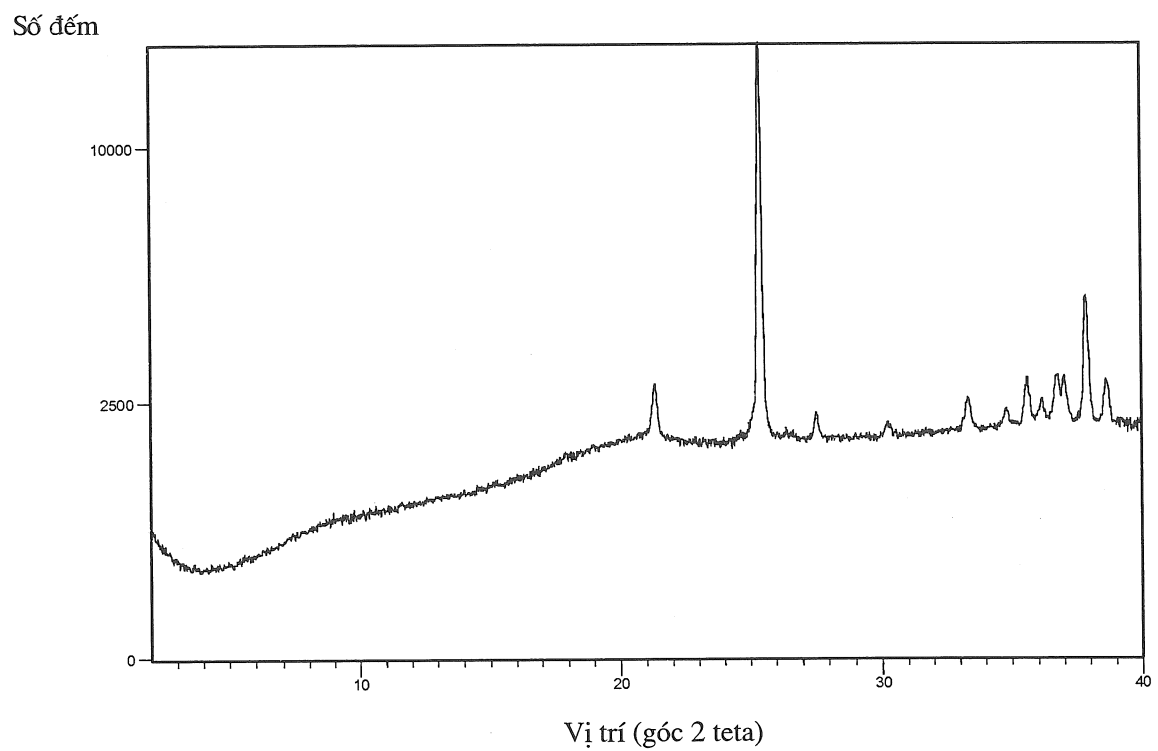


Hình 11

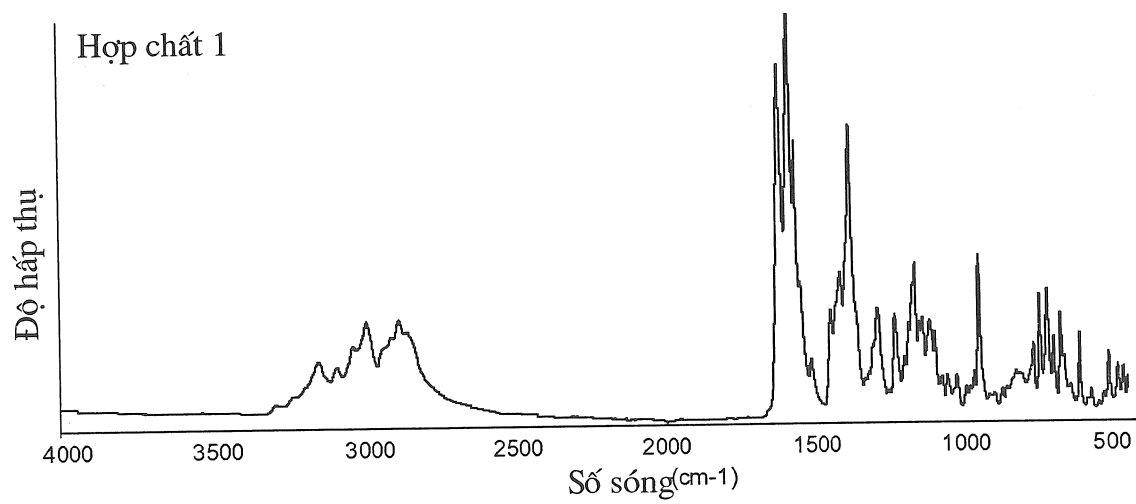


22761

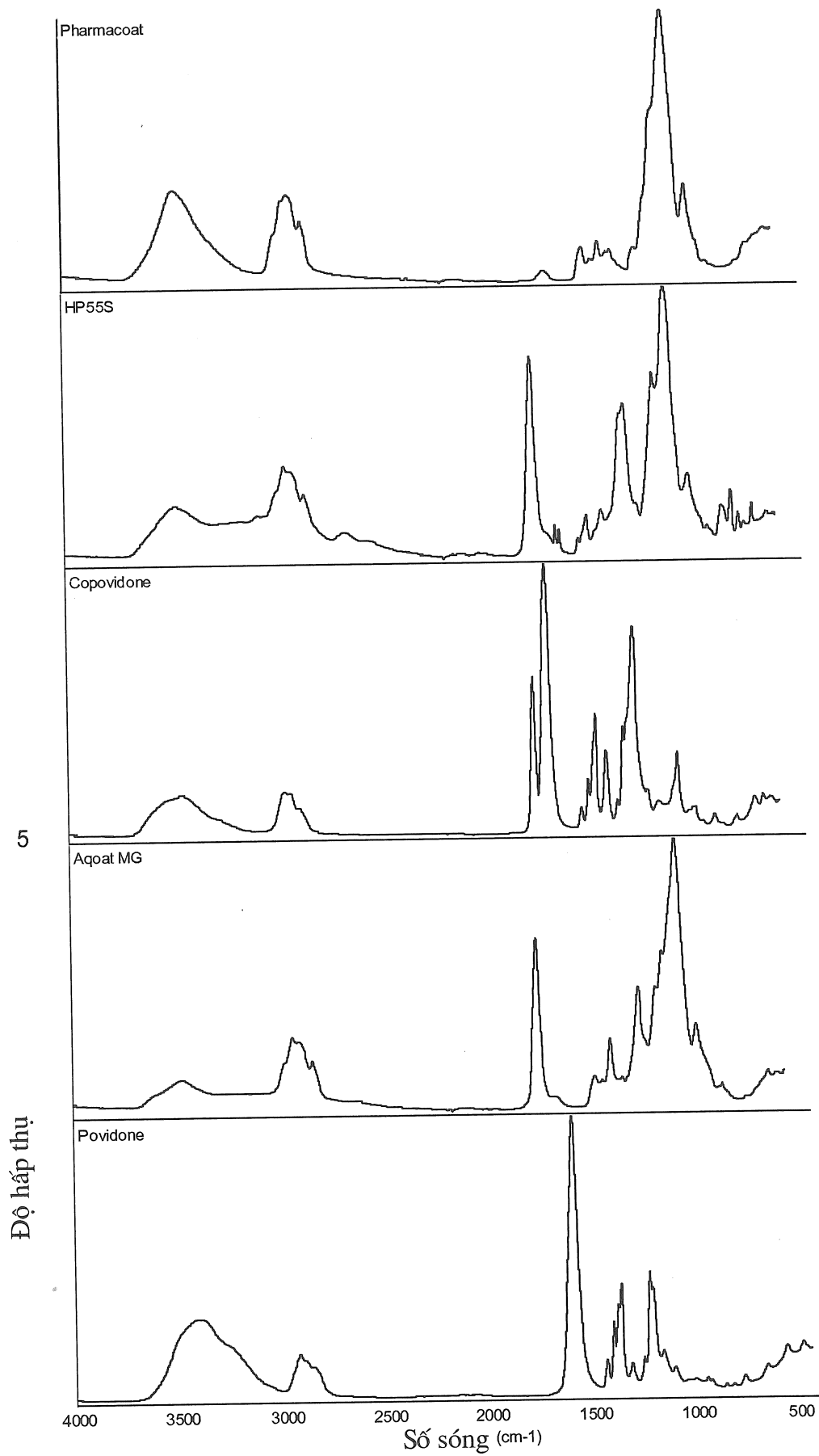
Hình 12



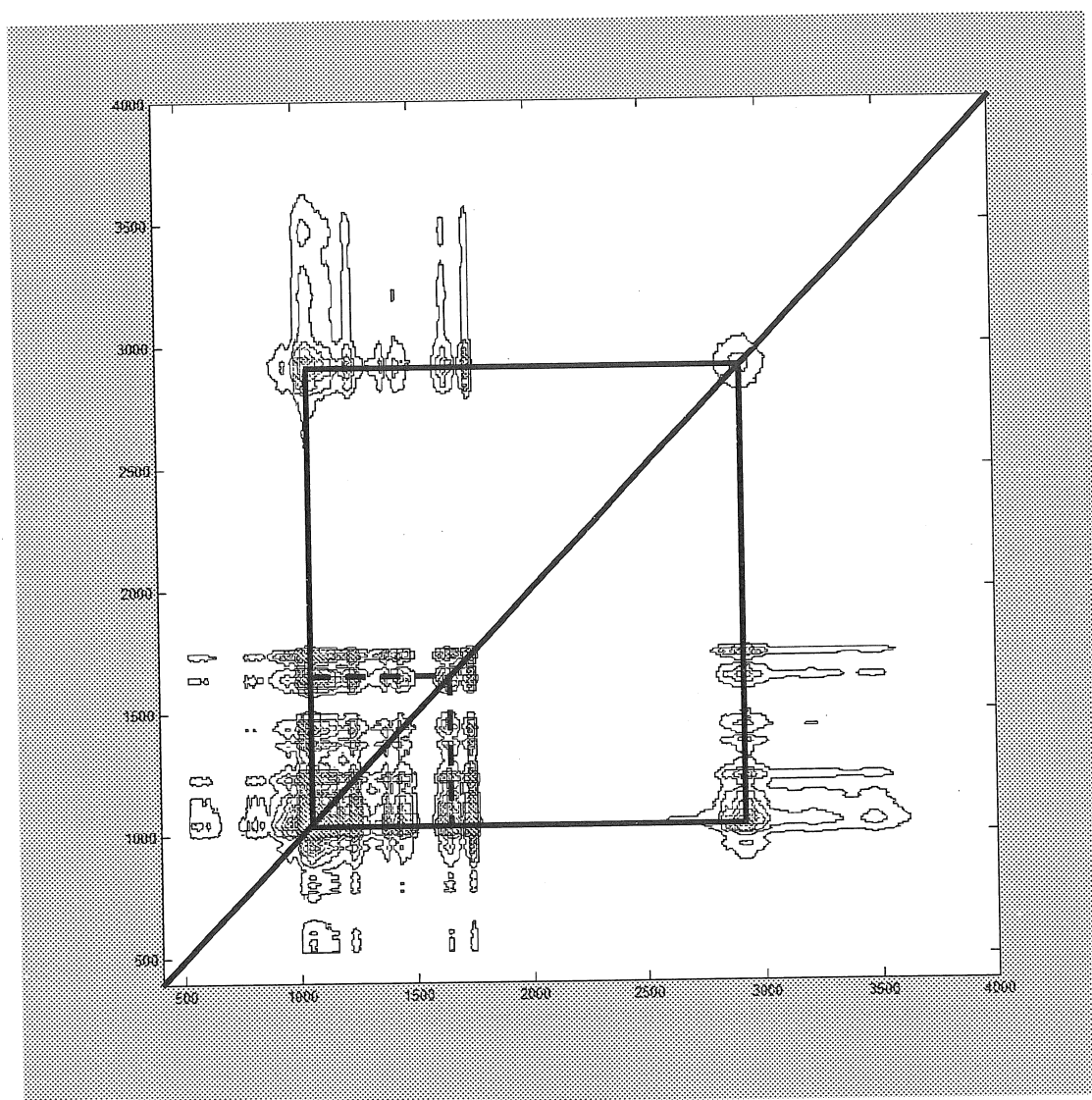
Hình 13



Hình 14



Hình 15

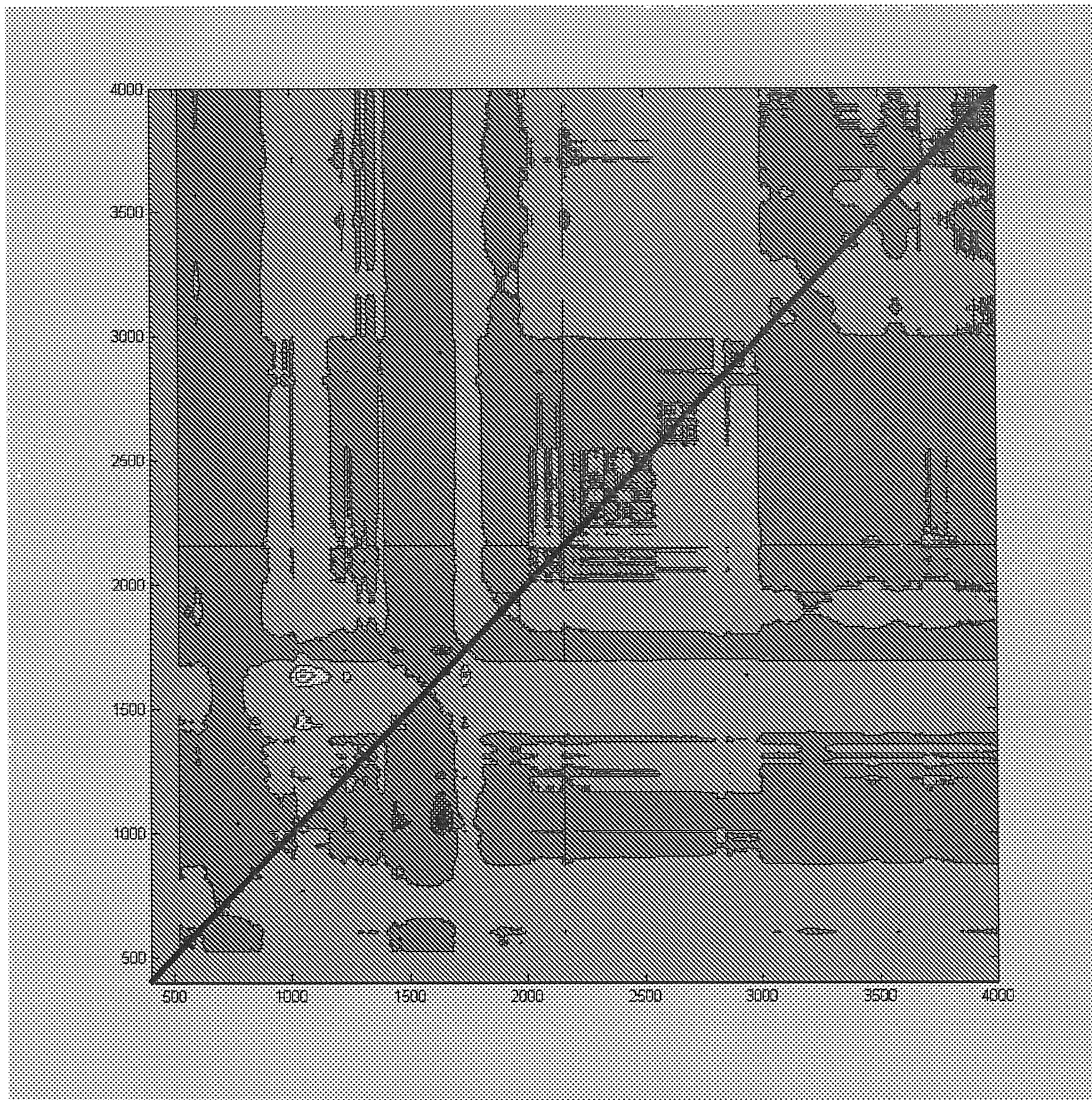


Ghi chú:

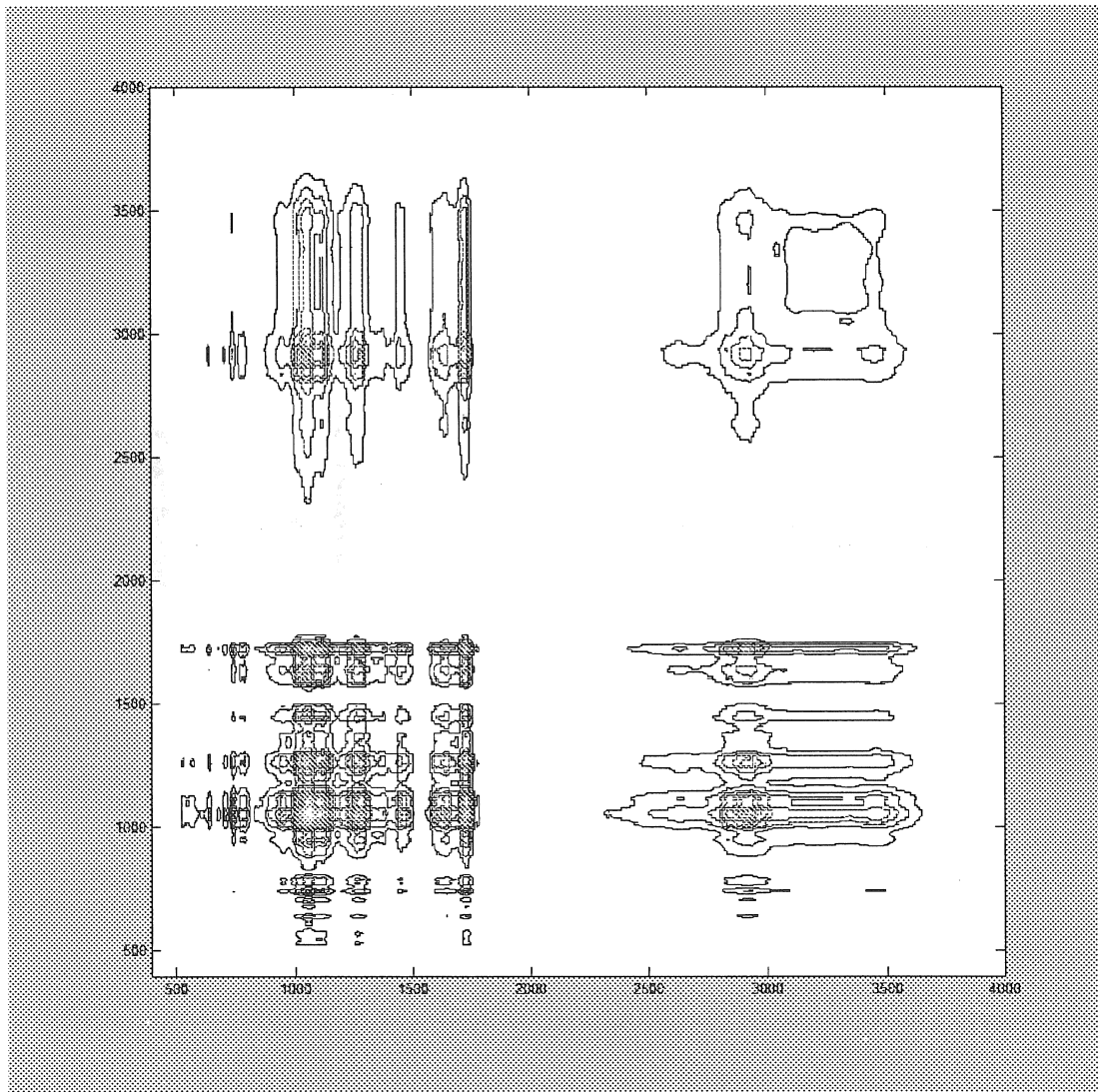
----- Hình vuông tương quan đối với pic chéo ở 1050 cm^{-1} , 1650 cm^{-1}

—— Hình vuông tương quan đối với pic chéo ở 1050 cm^{-1} , 2700 cm^{-1}

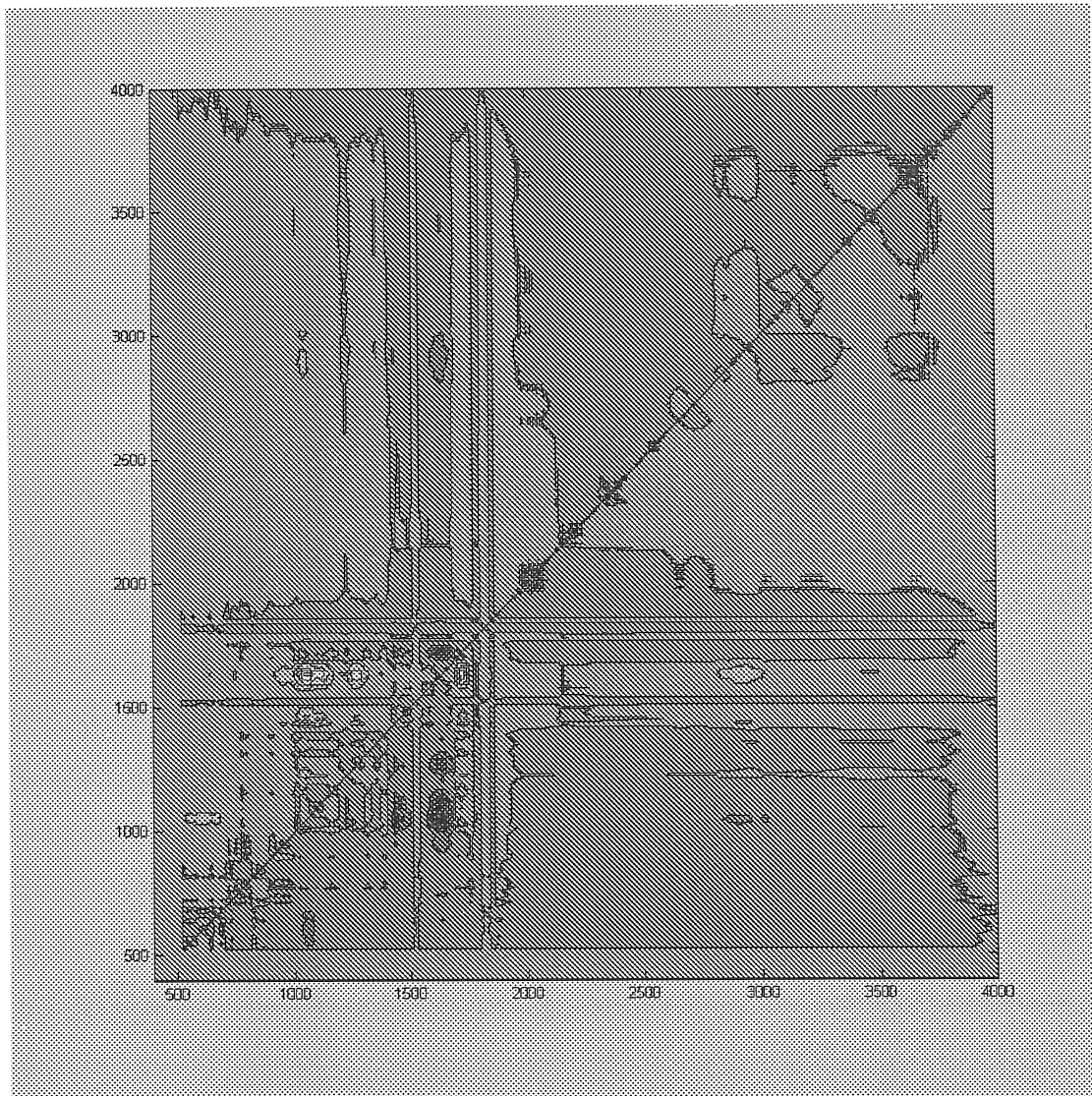
Hình 16



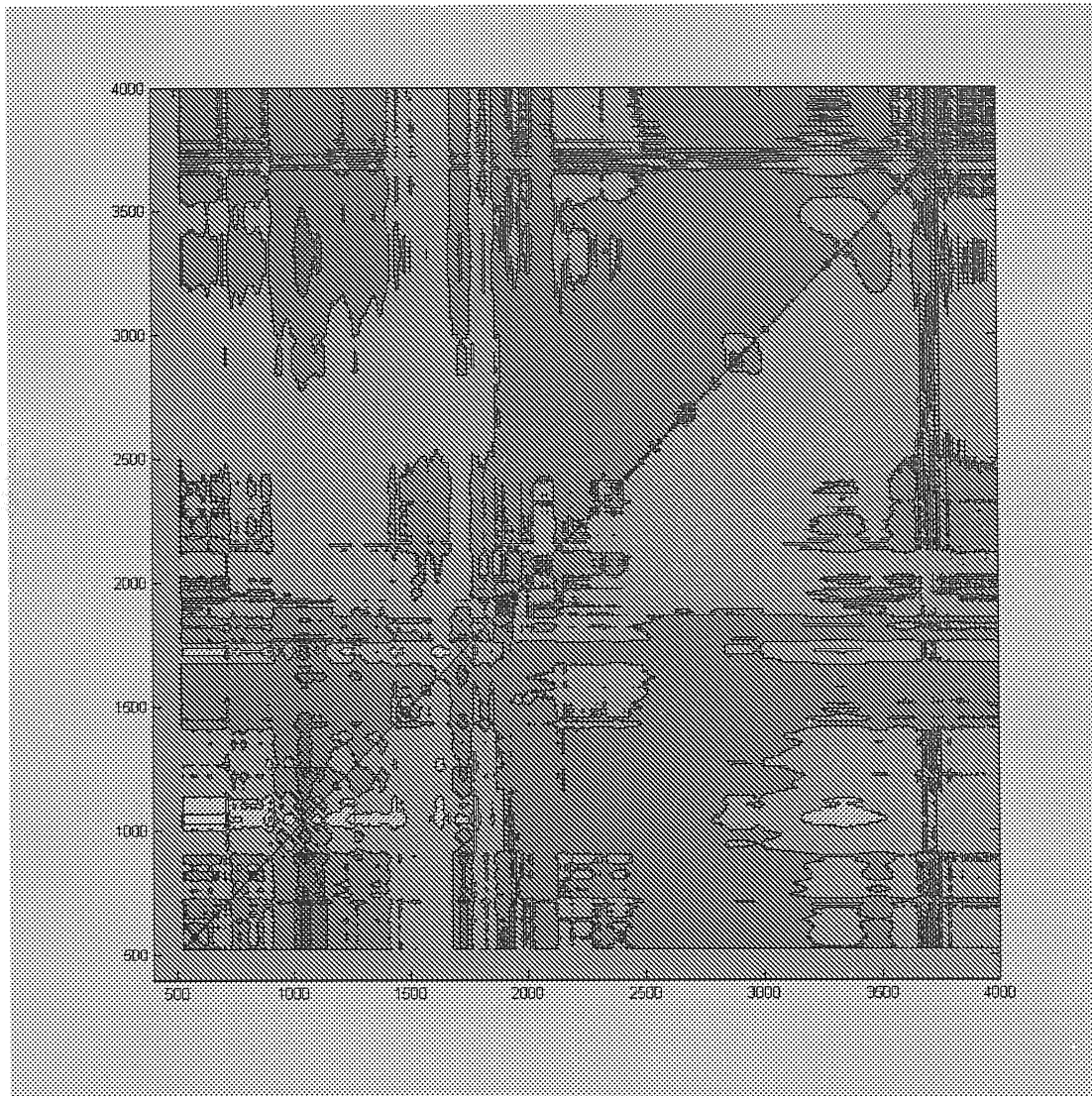
Hình 17



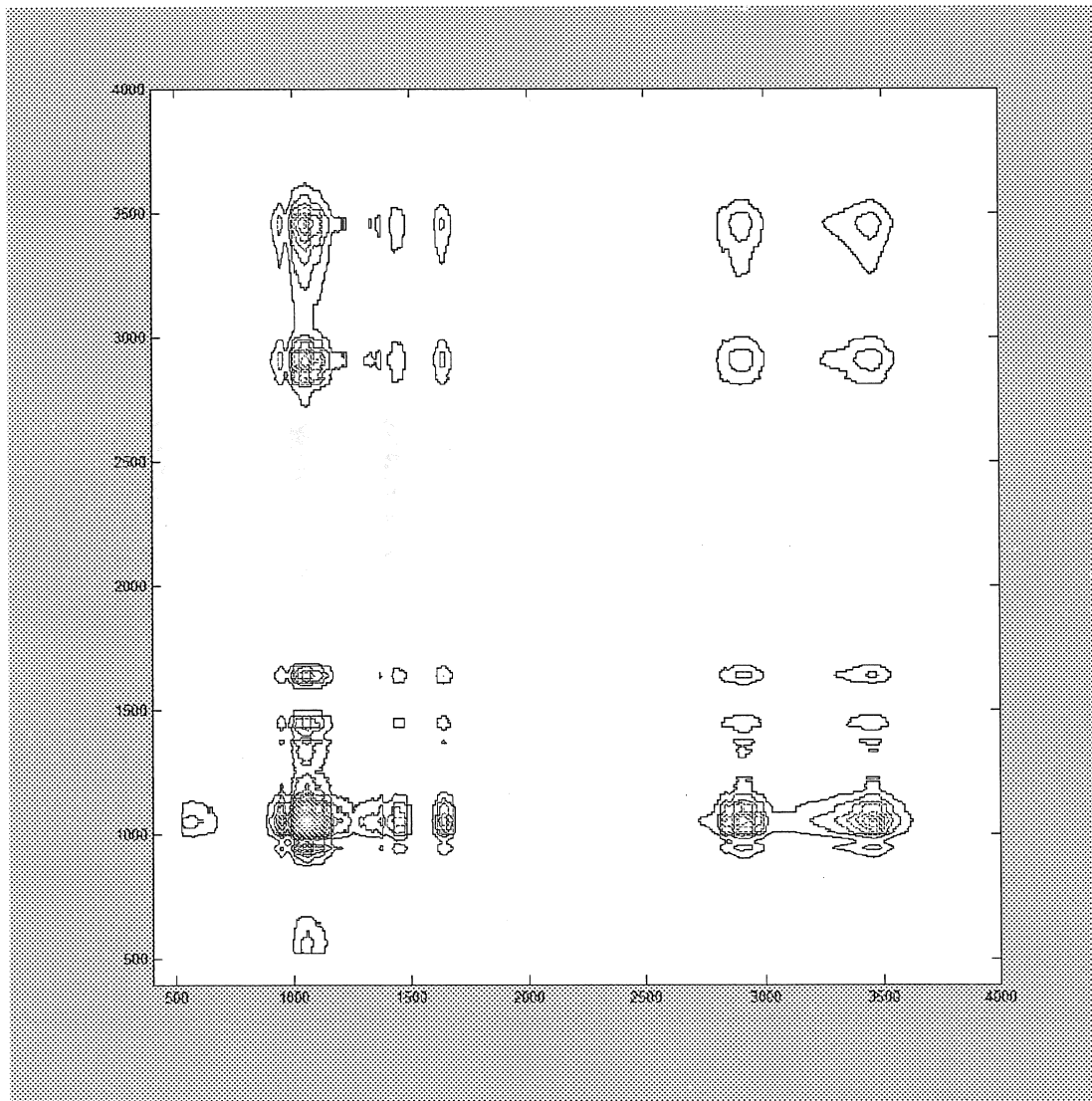
Hình 18



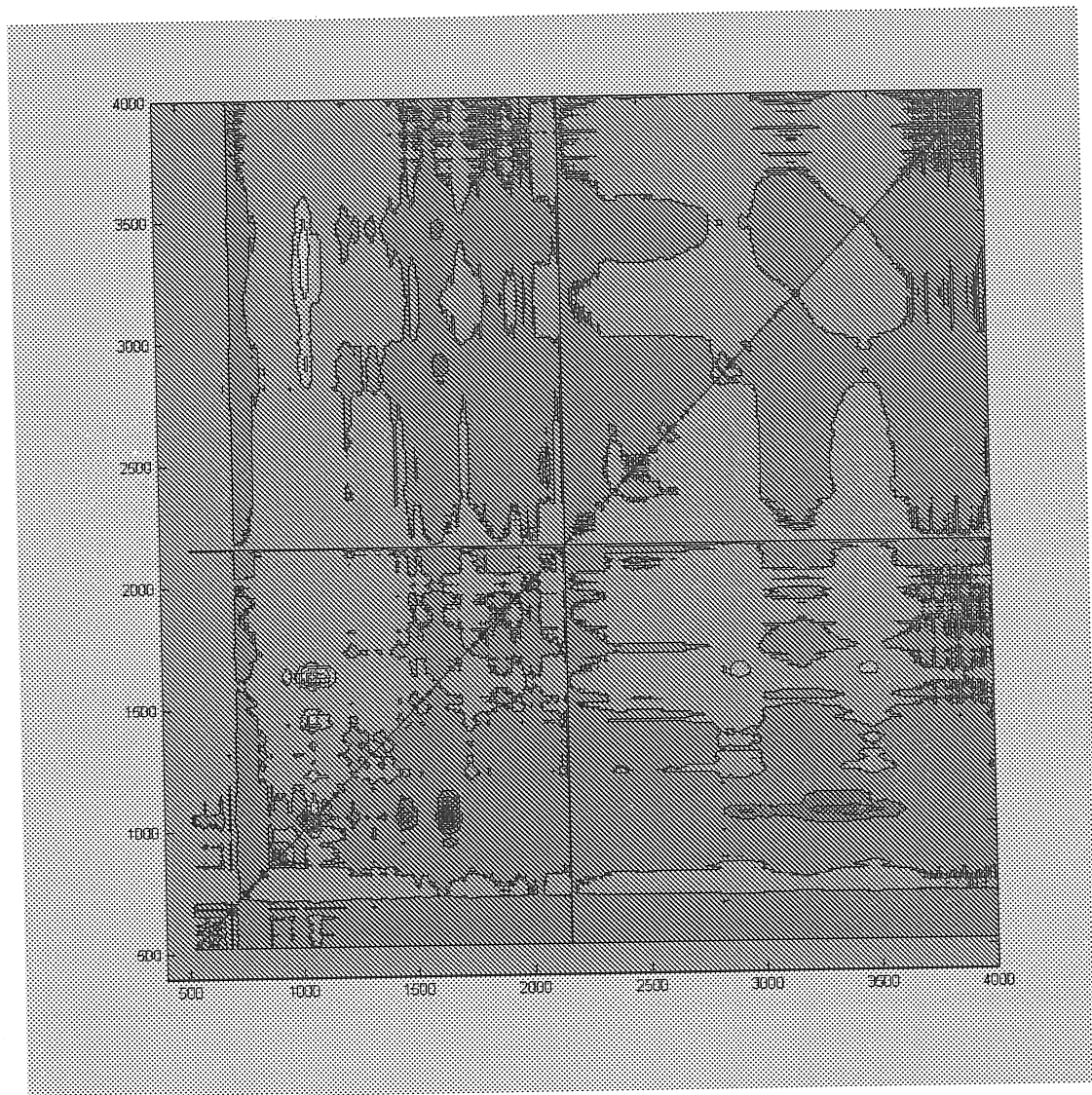
Hình 19



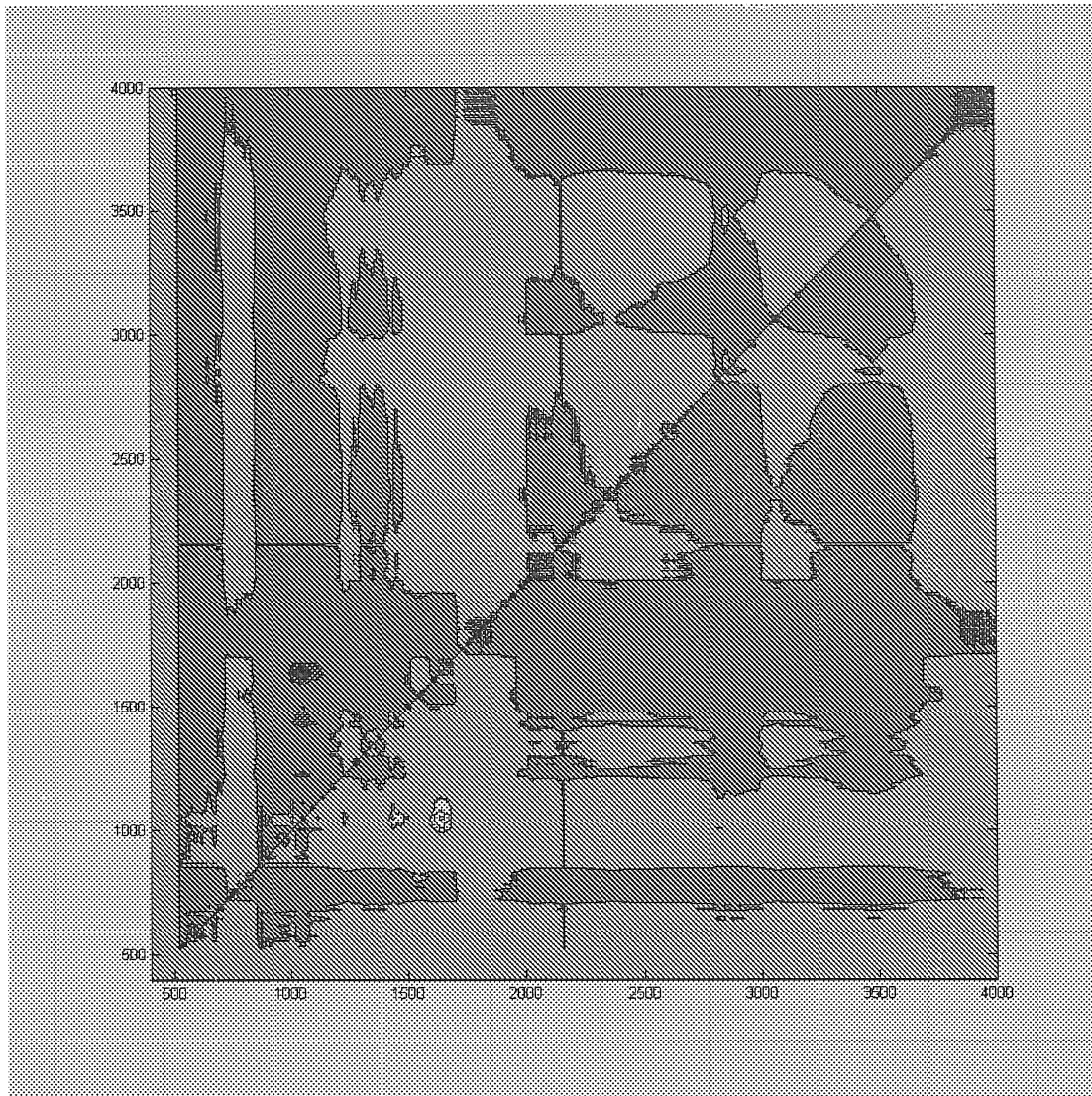
Hình 20



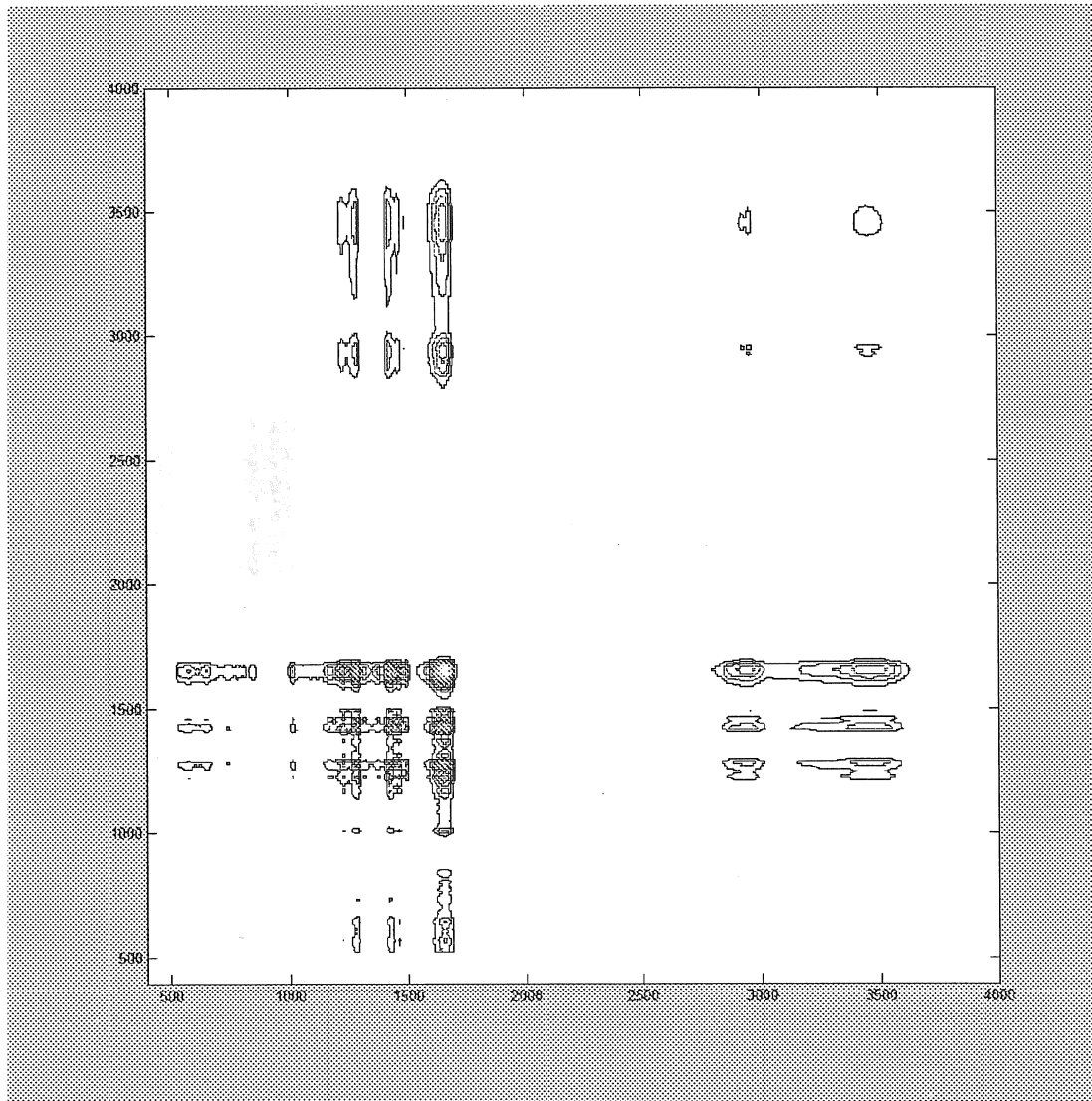
Hình 21



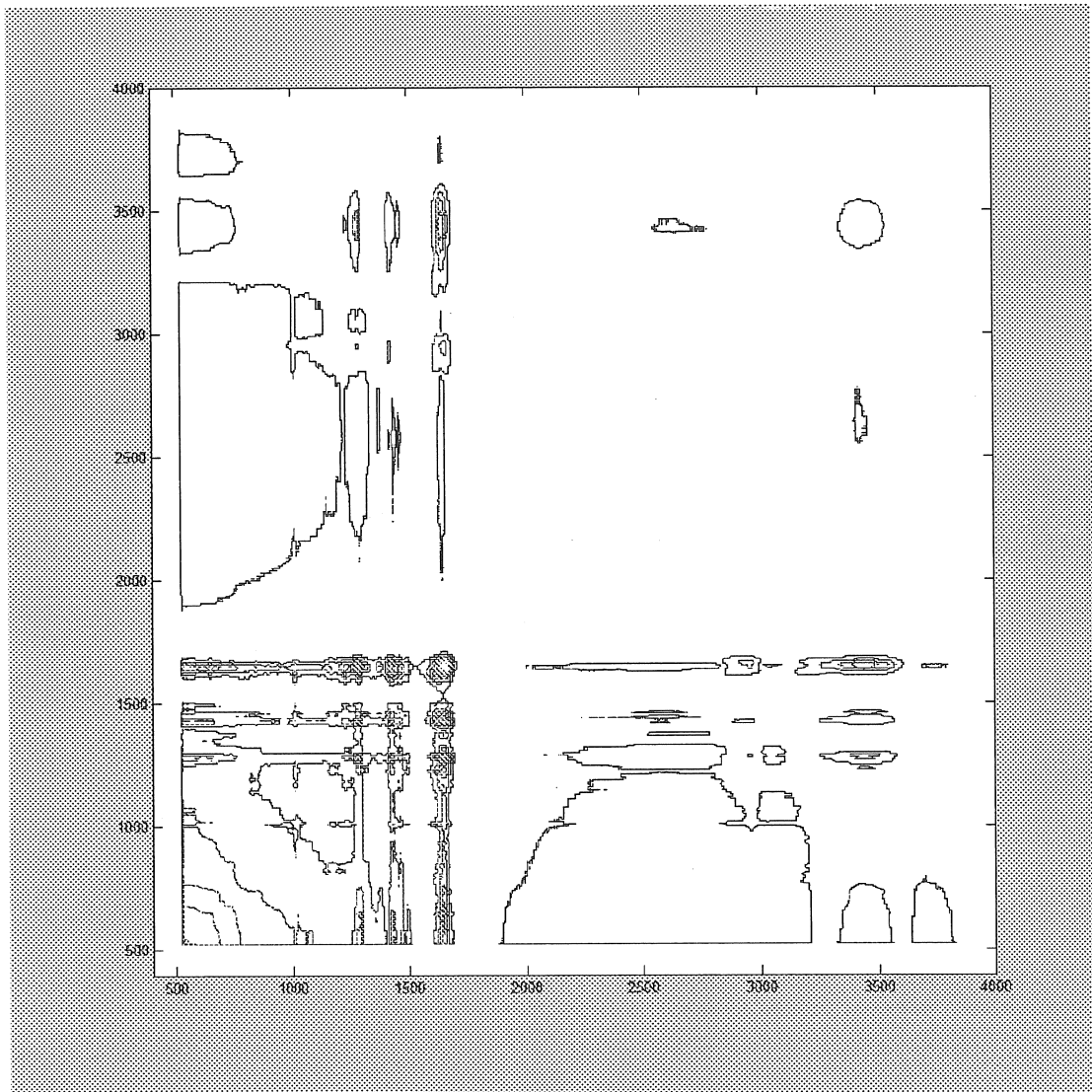
Hình 22



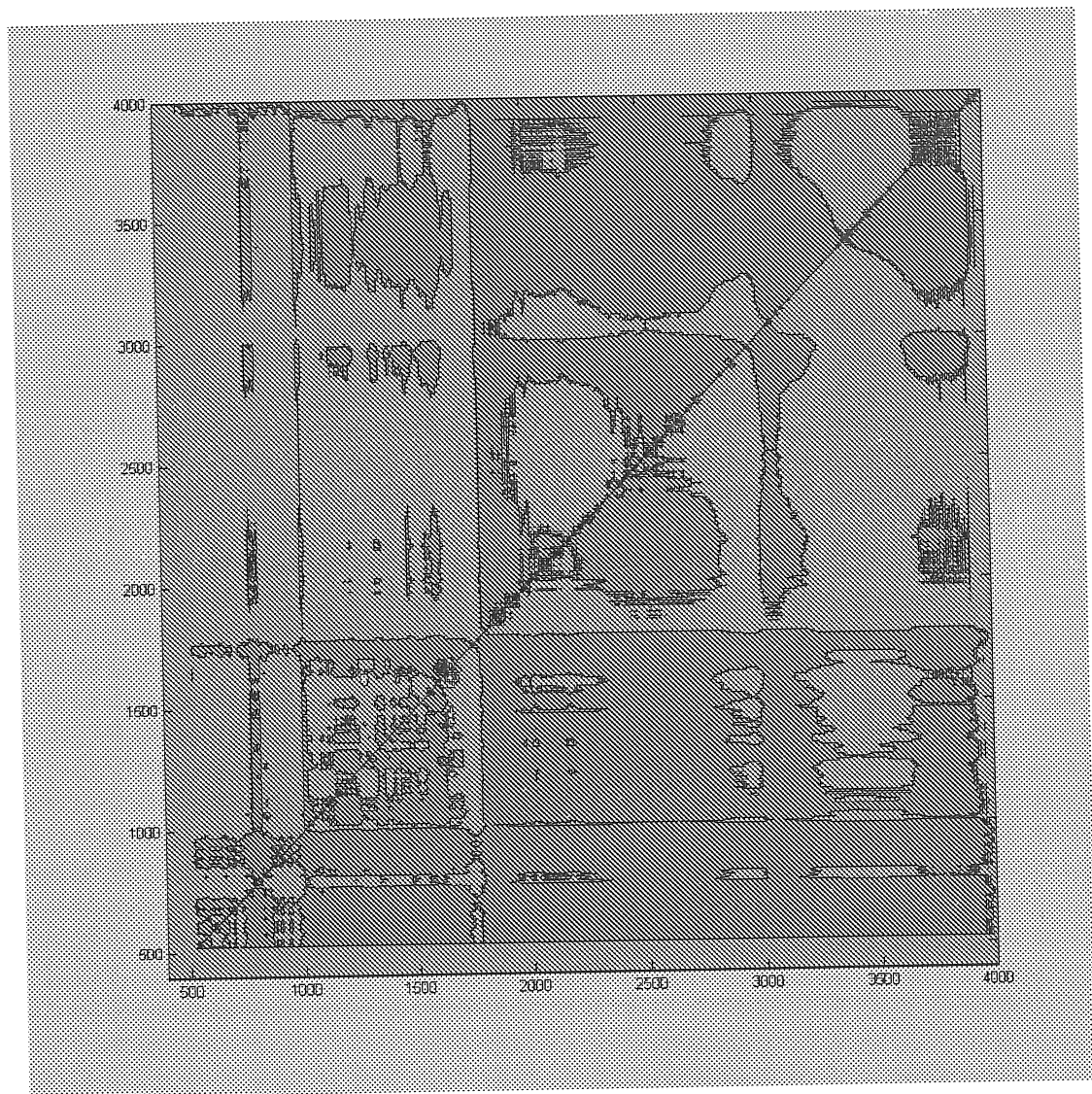
Hình 23



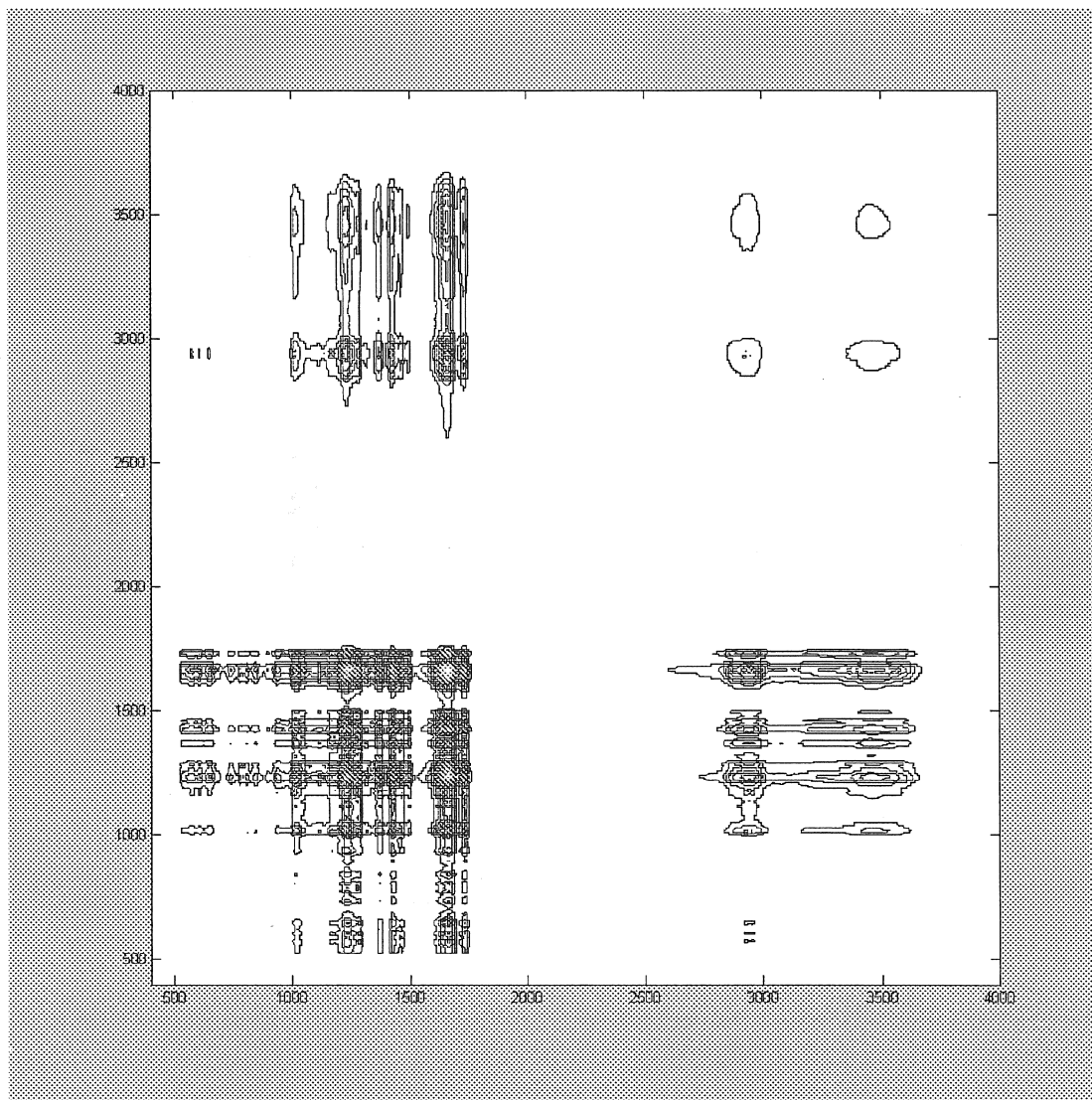
Hình 24



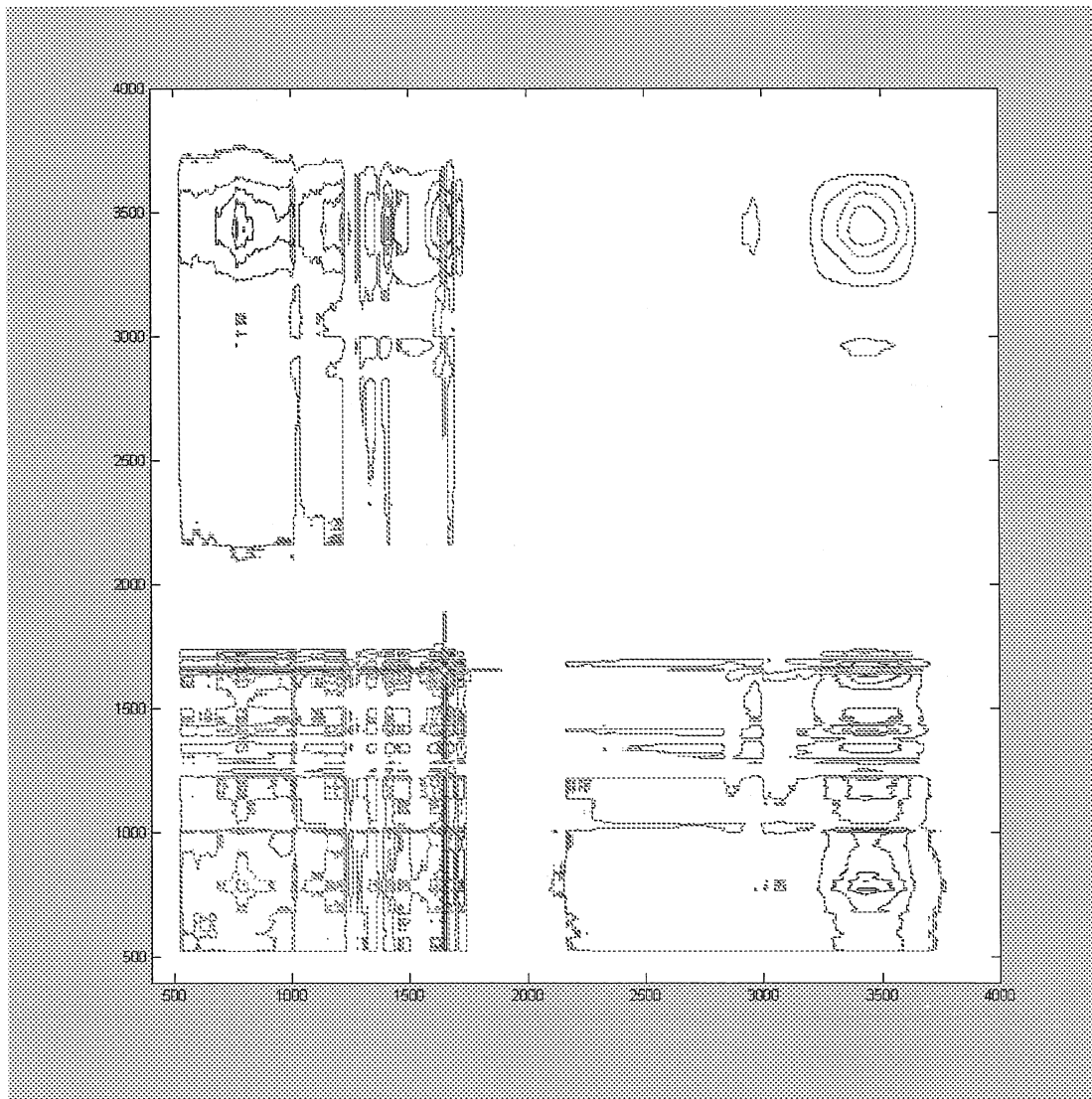
Hình 25



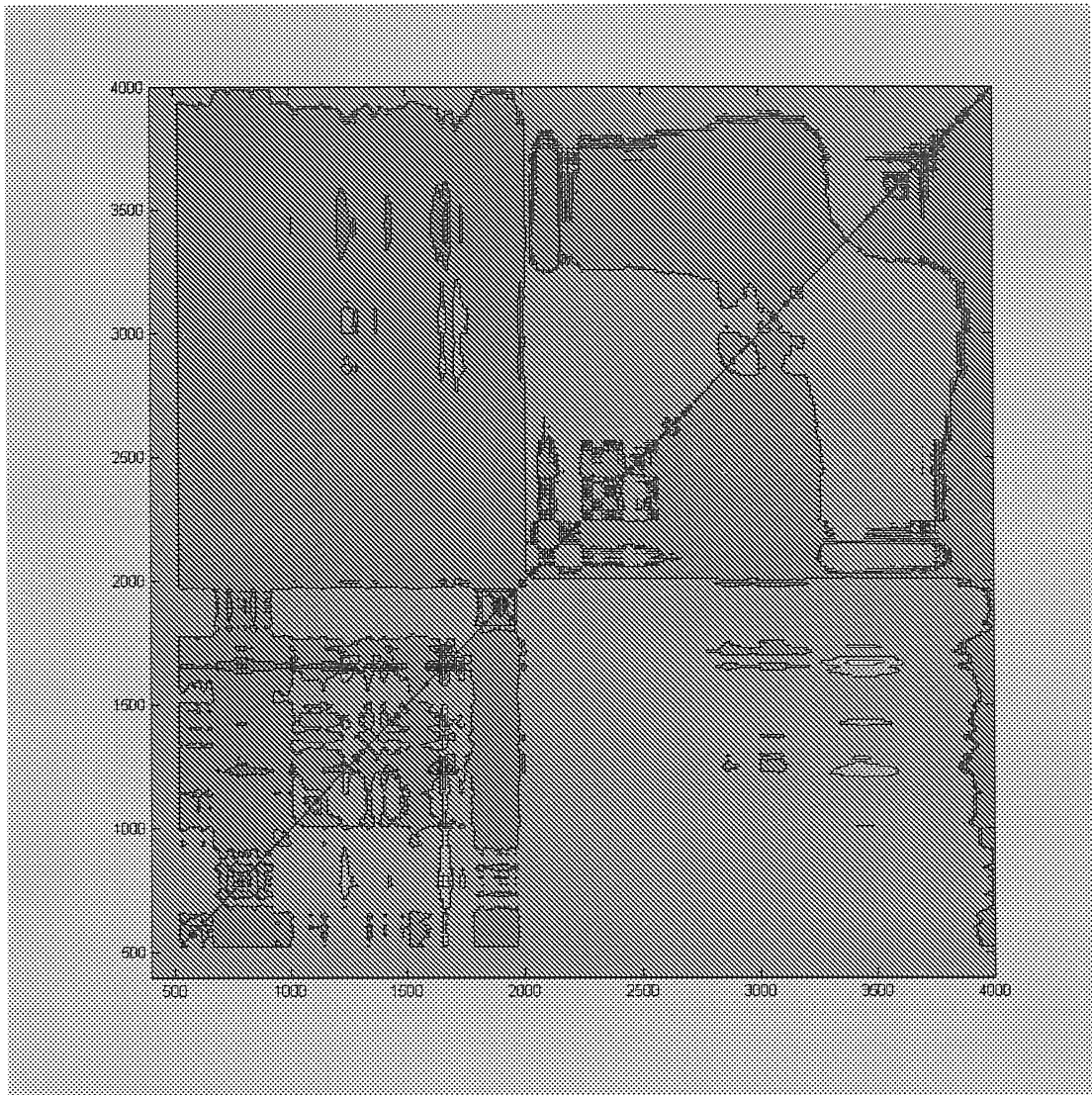
Hình 26



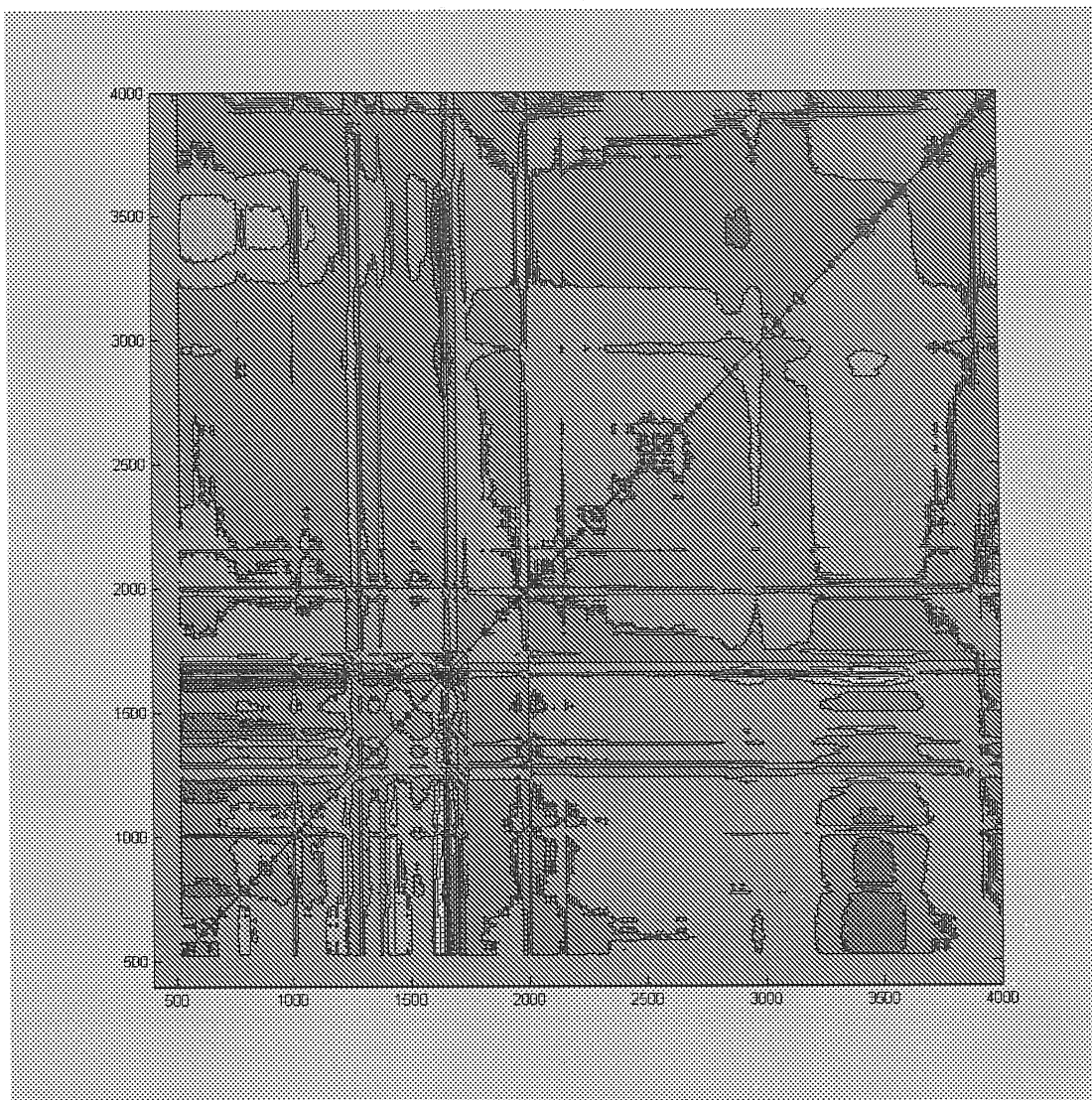
Hình 27



Hình 28



Hình 29



Hình 30

