



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0022962

(51)⁷ A61K 9/08, 47/26, 47/38, 9/16, 31/55 (13) B

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2015-03610 | (22) | 28.02.2014 | | |
| (86) | PCT/JP2014/055890 | 28.02.2014 | (87) | WO2014/133196A1 | 04.09.2014 |
| (30) | 2013-041105 | 01.03.2013 | JP | | |
| (45) | 25.02.2020 | 383 | (43) | 25.11.2015 | 332 |
| (73) | Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. (JP)
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan | | | | |
| (72) | AKAGI, Akitsuna (JP), SUZUKI, Kai (JP), NAKAMURA, Atsuya (JP),
NISHIBAYASHI, Toru (JP) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | | | | |
-

(54) HUYỀN PHÙ DỪNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA TOLVAPTAN VÔ ĐỊNH HÌNH VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ HUYỀN PHÙ NÀY

(57) Sáng chế đề xuất huyền phù dừng qua đường miệng chứa các hạt chứa tolvaptan vô định hình có thể kìm hãm hoặc làm chậm sự kết tinh tolvaptan vô định hình theo thời gian trong huyền phù này, và duy trì ổn định độ tan tolvaptan cao và độ hấp thu tolvaptan tốt qua đường ruột; và chế phẩm rắn để sử dụng theo đường miệng có thể được tạo huyền phù để tạo ra huyền phù dừng qua đường miệng khi sử dụng.

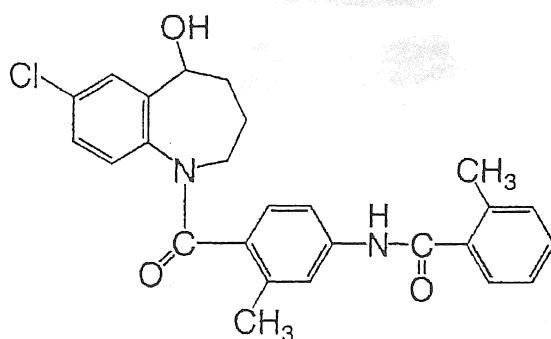
Sáng chế đề cập đến huyền phù dừng qua đường miệng, cụ thể là siro, chứa (a) các hạt chứa tolvaptan vô định hình, (b) hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC), và (c) dung môi, trong đó lượng HPMC (b) là 0,1 đến 25% trọng lượng theo tổng trọng lượng của huyền phù để sử dụng qua đường miệng. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế huyền phù này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến huyền phù dùng qua đường miệng (cụ thể, siro) chứa tolvaptan vô định hình, và phương pháp bào chế nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tolvaptan, là hợp chất 7-clo-5-hydroxy-1-[2-metyl-4-(2-metylbenzoylamino)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin, có công thức (I), là chất đối kháng vasopresin với hoạt tính lợi tiểu (tài liệu sáng chế 1). Tolvaptan được bán làm tác nhân điều trị chống lại giảm natri huyết, sự giữ lại dịch cơ thể ở bệnh suy tim, và sự giữ lại dịch cơ thể ở bệnh xơ gan.



(I)

Khi tolvaptan được điều chế thành chế phẩm dạng rắn bằng cách sử dụng kỹ thuật điều chế thông thường, nó trở thành tinh thể, qua đó làm giảm độ tan và độ hấp thu qua đường ruột. Về phương pháp giải quyết vấn đề này, tài liệu sáng chế 2 đã báo cáo rằng chế phẩm chứa tolvaptan vô định hình có thể được điều chế bằng cách hòa tan tolvaptan và hydroxypropyl xenluloza trong dung môi hữu cơ và sấy phun hỗn hợp này để thu được bột, qua đó làm tăng độ tan và độ hấp thu qua đường ruột.

Ví dụ về các báo cáo liên quan đến chế phẩm chứa tolvaptan vô định hình trên bao gồm các tài liệu dưới đây. Ví dụ, tài liệu sáng chế 3 báo cáo rằng chế phẩm được dạng rắn có các đặc tính phân rã ưu việt có thể thu được bằng cách trộn chế phẩm chứa

tolvaptan vô định hình với hydroxypropyl xenluloza đặc trưng được thể thấp .

Tài liệu sáng chế 4 báo cáo rằng chế phẩm rắn loại chất nền có khả năng kiểm soát giải phóng cao có thể thu được bằng cách trộn chế phẩm chứa tolvaptan vô định hình với polyme tan trong ruột và đường đặc trưng và/hoặc rượu đường.

Tài liệu sáng chế 5 báo cáo rằng chế phẩm được dạng rắn giải phóng kéo dài, loại phân rã từ từ mà có tác động giải phóng chất có hoạt tính được lý được kiểm soát có thể thu được bằng cách trộn chế phẩm chứa tolvaptan vô định hình với canxi polycarbophil và đường và/hoặc rượu đường.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

PTL 1: JP H04-154765A

PTL 2: JP H11-21241A (JP4210355B)

PTL 3: trang công bố WO2008/156217 (JP2010-530355A)

PTL 4: trang công bố WO2009/051022 (JP2011-500511A)

PTL 5: trang công bố WO2010/026971 (JP2012-501960A)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Chế phẩm rắn bộc lộ trong tài liệu sáng chế 2 đến 5 được mô tả ở trên, trong đó tài liệu này gồm chế phẩm chứa tolvaptan vô định hình, có độ tan tolvaptan tốt và độ hấp thụ tolvaptan tốt qua đường ruột. Tolvaptan vô định hình trong chế phẩm rắn vẫn ổn định mà không làm kết tinh, ngay cả sau thời gian dài lưu giữ.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu về huyền phù dùng qua đường miệng (ví dụ, siro) chứa chế phẩm (bột hoặc chế phẩm dạng hạt) chứa tolvaptan vô định hình, huyền phù dùng qua đường miệng khác với chế phẩm rắn để sử dụng theo đường miệng bộc lộ trong tài liệu sáng chế 2 đến 5 mô tả ở trên. Từ đó, các tác giả sáng chế đã chứng minh một cách độc lập là tolvaptan vô định hình kết tinh nhanh chóng trong huyền phù này theo thời gian, qua đó làm giảm đáng kể độ tan tolvaptan và độ hấp thụ tolvaptan qua đường ruột. Do đó có nhu cầu lớn về huyền phù dùng qua đường

miệng mà có thể ức chế sự kết tinh tolvaptan vô định hình trong huyền phù trong một thời gian dài.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất huyền phù dùng qua đường miệng chứa tolvaptan vô định hình mà có thể ức chế sự kết tinh tolvaptan vô định hình theo thời gian trong huyền phù này, và duy trì ổn định độ tan tolvaptan cao và độ hấp thu tolvaptan tốt qua đường ruột.

Cách thức giải quyết vấn đề

Để đạt được mục đích trên, các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu sâu rộng về kỹ thuật ức chế hoặc cản trở sự kết tinh tolvaptan vô định hình theo thời gian trong huyền phù dùng qua đường miệng chứa tolvaptan vô định hình.

Từ đó, các tác giả sáng chế nhận thấy là sự kết tinh tolvaptan vô định hình theo thời gian có thể bị kìm hãm hoặc bị làm chậm đáng kể do chứa hydroxypropyl methylxenluloza (dưới đây gọi là “HPMC”) trong huyền phù nước chứa các hạt chứa tolvaptan vô định hình. Cụ thể hơn, các tác giả sáng chế nhận thấy là sự kết tinh tolvaptan vô định hình có thể bị ức chế hoặc bị cản trở đáng kể bằng cách để lượng HPMC trong huyền phù nước nằm trong khoảng từ 0,1 đến 25% trọng lượng theo tổng trọng lượng của huyền phù nước. Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu thêm dựa vào những phát hiện này, và đã hoàn thành sáng chế.

Sáng chế đề xuất huyền phù dùng qua đường miệng dưới đây, và phương pháp bào chế nó.

1. Huyền phù dùng qua đường miệng, trong đó huyền phù này chứa:

- (a) các hạt chứa tolvaptan vô định hình;
- (b) hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC); và
- (c) dung môi.

2. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục 1, trong đó lượng HPMC (b) là 0,1 đến 25% trọng lượng theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng.

3. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục 1 hoặc 2, trong đó HPMC (b) có độ nhớt nằm trong khoảng từ 1 đến 4000mPa.s, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 1 đến

500mPa·s, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 100mPa·s, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 2 đến 50mPa·s, và đặc biệt tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 2 đến 20mPa·s trong dung dịch nước 2% ở nhiệt độ 20°C.

4. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó lượng các phần tử chứa tolavaptan vô định hình (a) là 0,01 đến 5% trọng lượng theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng.

5. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó các phần tử chứa tolavaptan vô định hình (a) chứa tolavaptan vô định hình và tùy ý là polyme.

6. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục 5, trong đó polyme là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza (HPC) và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC); tốt hơn, nếu là hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC).

7. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục 5 hoặc 6, trong đó tỷ lệ trọng lượng của tolavaptan đối với polyme trong các phần tử chứa tolavaptan vô định hình (a) là 1:0 đến 1:4 (tốt hơn, nếu là 4:1 đến 1:2).

8. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, trong đó dung môi (c) là nước.

9. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, còn chứa (d) tác nhân tạo huyền phù và/hoặc (e) chất làm ngọt.

10. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục 9, trong đó tác nhân tạo huyền phù (d) là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm gồm xanthan, gồm gellan, carrageenan, polyme carboxyvinyl, và natri carboxymetyl xenluloza; tốt hơn, nếu là gồm xanthan.

11. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục 9 hoặc 10, trong đó chất làm ngọt (e) là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm manitol, sorbitol, xylitol, maltitol, erythritol, sucroza, sucraloza, aspartam, kali acesulfam, sacarin, thaumatin, dịch chiết từ cây cỏ ngọt, trehaloza, lactoza, maltoza, glucoza, và glyxerin; tốt hơn, nếu là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm sorbitol, xylitol, và sucraloza.

12. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 11, trong đó huyền phù này còn bao gồm ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm tác

nhân điều chỉnh pH, chất bảo quản, chất làm ổn định, và tác nhân tạo mùi hương.

13. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 12, trong đó huyền phù này ở dạng siro (cụ thể, siro để sử dụng cho nhi khoa).

14. Phương pháp bào chế huyền phù dùng qua đường miệng, trong đó phương pháp này bao gồm bước làm phân tán đồng đều (tạo huyền phù) các hạt chứa tolavaptan vô định hình trong huyền phù nước chứa HPMC hoặc dung dịch nước chứa HPMC.

15. Phương pháp theo mục 14, trong đó lượng HPMC là 0,1 đến 25% trọng lượng theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng.

16. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13, trong đó huyền phù dùng qua đường miệng chứa:

(a) các hạt chứa tolavaptan vô định hình: 0,01 đến 5% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 2% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng),

(b) hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC): 0,1 đến 25% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% trọng lượng),

(c) dung môi: 20 đến 99% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 20 đến 80% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 70% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 40 đến 65% trọng lượng, còn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 40 đến 60% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 45 đến 60% trọng lượng),

(d) tác nhân làm phân tán: 0 đến 5% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,3 đến 0,8% trọng lượng),

(e) chất làm ngọt: 0 đến 70% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 10 đến 60% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 20 đến 60% trọng lượng, và

đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 50% trọng lượng), và

(f) một hoặc nhiều thành phần được dụng khác: 0 đến 5% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 1% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,5% trọng lượng) mỗi thành phần,

theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng.

17. Huyền phù dùng qua đường miệng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13, trong đó huyền phù dùng qua đường miệng chứa:

(a) các hạt chứa tolavaptan vô định hình: 0,01 đến 5% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 2% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng),

(b) hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC): 0,1 đến 25% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,2 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,3 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4% trọng lượng),

(c) dung môi: 20 đến 99% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 20 đến 80% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 70% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 40 đến 65% trọng lượng, còn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 40 đến 60% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 45 đến 60% trọng lượng),

(d) tác nhân tạo huyền phù: 0 đến 5% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,3 đến 0,8% trọng lượng),

(e) chất làm ngọt: 0 đến 70% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 10 đến 60% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 20 đến 60% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 50% trọng lượng), và

(f) một hoặc nhiều thành phần được dụng khác: 0 đến 5% trọng lượng (tốt hơn, nếu

nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 1% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,5% trọng lượng) mỗi thành phần,

theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng.

Hiệu quả của sáng chế

Huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế (ví dụ, siro) có thể kìm hãm hoặc làm chậm sự kết tinh tolvaptan vô định hình theo thời gian trong huyền phù, và duy trì ổn định độ tan tolvaptan cao và độ hấp thu tolvaptan tốt qua đường ruột.

Bằng cách bổ sung thêm tác nhân tạo huyền phù (chất độn) vào huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế, sự kết tinh tolvaptan vô định hình có thể còn bị ức chế kìm hãm hoặc làm chậm, và các hạt chứa tolvaptan vô định hình có thể phân tán đồng đều trong huyền phù và duy trì ổn định.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 minh họa biên dạng hòa tan sau khi mỗi chế phẩm (ví dụ điều chế 1A đến 1D) được lưu giữ ở nhiệt độ 40°C trong 4 tuần ở ví dụ thử nghiệm 1.

Fig. 2 là ảnh chụp qua kính hiển vi phân cực ($\times 100$) sau khi mỗi chế phẩm (ví dụ điều chế 1C và 1D) được lưu giữ ở nhiệt độ 40°C trong 4 tuần ở ví dụ thử nghiệm 1.

Fig. 3-1 minh họa biên dạng hòa tan ngay sau khi tạo ra mỗi chế phẩm (ví dụ điều chế 2A đến 2D) ở ví dụ thử nghiệm 2.

Fig. 3-2 minh họa biên dạng hòa tan của chế phẩm (ví dụ điều chế 2A đến 2D) sau khi lưu giữ theo chu kỳ nhiệt độ 4°C-40°C/ngày trong 8 tuần ở ví dụ thử nghiệm 2.

Fig. 4 là ảnh chụp qua kính hiển vi phân cực ($\times 100$) sau khi mỗi chế phẩm (ví dụ điều chế 2A và 2B) được lưu giữ ở chu kỳ nhiệt độ 4°C-40°C/ngày trong 8 tuần trong ví dụ thử nghiệm 2.

Fig. 5 minh họa biên dạng hòa tan của chế phẩm (ví dụ điều chế 3A) ngay sau khi được tạo ra và sau khi lưu giữ ở chu kỳ nhiệt độ 4°C-40°C /ngày trong 8 tuần và 12 tuần ở ví dụ thử nghiệm 3.

Fig. 6 là ảnh chụp qua kính hiển vi phân cực ($\times 100$) sau khi chế phẩm (ví dụ

điều chế 3A) được lưu giữ ở chu kỳ nhiệt độ 4°C-40°C/ngày trong 12 tuần ở ví dụ thử nghiệm 3.

Fig. 7 minh họa biên dạng hòa tan của chế phẩm (ví dụ điều chế 4A) ngay sau khi tạo ra và sau khi lưu giữ ở nhiệt độ 40°C trong 4 tuần và 8 tuần ở ví dụ thử nghiệm 4.

Fig. 8 minh họa biên dạng hòa tan của chế phẩm (ví dụ điều chế 4B) ngay sau khi tạo ra và sau khi lưu giữ ở nhiệt độ 40°C trong 4 tuần và 8 tuần ở ví dụ thử nghiệm 4.

Fig. 9 minh họa biên dạng hòa tan của chế phẩm (ví dụ điều chế 5B đến 5D), bằng cách sử dụng viên nén (ví dụ điều chế 5A) làm đối chứng ở ví dụ thử nghiệm 5.

Fig. 10 minh họa biên dạng PK của chế phẩm (ví dụ điều chế 5B đến 5D), bằng cách sử dụng viên nén (ví dụ điều chế 5A) làm đối chứng trong ví dụ thử nghiệm 5.

Fig. 11 minh họa biên dạng hòa tan của chế phẩm (ví dụ điều chế 6A) ngay sau khi tạo ra và sau khi lưu giữ ở nhiệt độ 5°C trong 1 tuần và 2 tuần ở ví dụ thử nghiệm 6.

Fig. 12 minh họa bề ngoài và hàm lượng tolvaptan ở mỗi phần của mỗi chế phẩm (ví dụ điều chế 6I và 6R) ngay sau khi tạo ra và sau khi lưu giữ ở nhiệt độ 5°C trong 3 ngày ở ví dụ thử nghiệm 6.

Mô tả chi tiết sáng chế

1. Huyền phù dùng qua đường miệng

Huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa (a) các hạt chứa tolvaptan vô định hình, (b) hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), và (c) dung môi. Cụ thể hơn, huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế là chế phẩm lỏng trong đó (b) HPMC được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong dung môi và trong đó các hạt chứa tolvaptan vô định hình được tạo huyền phù trong dung môi. Bằng cách đặt lượng (b) HPMC là 0,1 đến 25% trọng lượng theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng, sự kết tinh tolvaptan vô định hình có thể bị kìm hãm hoặc làm chậm.

(a) Các hạt chứa tolvaptan vô định hình

Tolvaptan là hợp chất có công thức (I) được mô tả ở trên, và chứa một nguyên tử cacbon không đối xứng (nguyên tử cacbon liên kết với hydroxy). Thuật ngữ “tolvaptan” bao gồm hỗn hợp dị cấu quang học, các chất hoạt động quang học (dạng R-(+) và dạng S-(-)), và hỗn hợp của các chất hoạt động quang học. Tốt hơn, nếu là tolvaptan raxemic. Tolvaptan có thể được tạo ra theo phương pháp đã biết. Ví dụ, tolvaptan có thể được tạo ra theo phương pháp bộc lộ trong JP H04-154765A (tài liệu sáng chế 1).

Tolvaptan bao gồm anhydrit, solvat (ví dụ, hydrat, alcoholat, v.v.), đồng tinh thể, v.v., của tolvaptan. Hơn nữa, tolvaptan bao gồm các chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong phân tử tolvaptan được thay thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử đồng vị. Ví dụ về các nguyên tử đồng vị bao gồm đơteri (^2H), triti (^3H), ^{13}C , ^{14}N , ^{18}O , và nguyên tử tương tự.

Thuật ngữ “vô định hình” ở tolvaptan vô định hình cho thấy hàm lượng tolvaptan tinh thể theo tổng hàm lượng tolvaptan của các hạt nhỏ hơn 5% trọng lượng, tốt hơn, nếu nhỏ hơn 3% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nhỏ hơn 1% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu cho thấy không phát hiện có tolvaptan tinh thể. Hàm lượng tolvaptan tinh thể theo tổng hàm lượng tolvaptan của các hạt có thể được xác định bằng cách đo độ nhiễu tia X của các hạt.

Thuật ngữ “các hạt chứa tolvaptan vô định hình” bao gồm các hạt chứa chủ yếu tolvaptan vô định hình, và các hạt chứa tolvaptan vô định hình và thành phần là polyme (các hạt của chất phân tán dạng rắn). Ví dụ về thành phần là polyme gồm có polyme tan được trong nước, polyme tan được trong ruột, polyme tan được trong dạ dày, polyme không tan được trong nước, polyme có khả năng phân hủy sinh học, và polyme tương tự. Ví dụ cụ thể về thành phần là polyme bao gồm polyvinylpyrrolidon (PVP), hydroxypropyl xenluloza (HPC), hydroxypropyl metylxenluloza phtalat (HPMCP), hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), metylxenluloza (MC), povidon, crospovidon, copolyvidon, copolyme ghép polyvinyl caprolactam-polyvinyl axetat-polyetylen glycol, copolyme L axit metacrylic, copolyme S axit metacrylic, etyl xenluloza, xenluloza axetat, copolyme aminoalkyl RS (ví dụ, tên thương mại, Eudragit RS hoặc RL), copolyme etyl acrylat/metyl metacrylat (ví dụ, Eudragit NE 30 D), và tương tự. Chúng

có thể được sử dụng riêng rẽ, hoặc sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều polyme. Ví dụ ưu tiên về thành phần là polyme gồm có HPC và HPMC, và HPMC được ưu tiên hơn.

Tỷ lệ trọng lượng của tolavaptan đối với thành phần polyme trong các hạt thường là 1:0 đến 1:4, tốt hơn, nếu là 8:1 đến 1:4, tốt hơn nữa, nếu là 4:1 đến 1:2, vẫn tốt hơn nữa, nếu là 2:1 đến 2:3, và đặc biệt tốt hơn, nếu là 2:1 đến 1:1.

Các hạt chứa tolavaptan vô định hình có thể được tạo ra theo các phương pháp khác nhau.

Ví dụ, các hạt chứa tolavaptan vô định hình có thể được tạo ra bởi phương pháp sấy phun theo sự bộc lộ trong JP H11-21241A (tài liệu sáng chế 2). Cụ thể hơn, các hạt chứa tolavaptan vô định hình có thể được tạo ra bằng cách hòa tan tolavaptan cùng với, thành phần polyme trong dung môi hữu cơ mà có thể hòa tan tolavaptan và thành phần polyme này nếu cần; làm bay hơi dung môi hữu cơ; và tạo ra cặn ở dạng bột (hạt). Ví dụ về thành phần polyme gồm có polyme tan được trong nước, polyme có thể phân hủy sinh học, và polyme tương tự. Ví dụ về dung môi hữu cơ bao gồm metylen clorua, dung dịch hỗn hợp chứa metylen clorua và etanol, dung dịch hỗn hợp chứa metylen clorua và metanol, và dung dịch hỗn hợp tương tự. Bằng cách sấy phun dung dịch thu được, bột (hạt) có cỡ hạt ưu tiên có thể thu được. Hơn nữa, dung môi còn lại có thể được loại bỏ bằng cách làm khô bột thu được trong điều kiện áp suất giảm hoặc làm khô lạnh bột thu được, nếu cần.

Nếu phương pháp sấy phun được sử dụng, cỡ hạt trung bình của các hạt chứa tolavaptan vô định hình có thể được kiểm soát bằng cách điều chỉnh loại vòi phun, nồng độ tolavaptan và nồng độ polyme trong dung môi hữu cơ, tốc độ phun, v.v.

Cỡ hạt trung bình của các hạt thường là khoảng 0,1 đến khoảng 200 μm , tốt hơn, nếu khoảng 1 đến khoảng 150 μm , và tốt hơn nữa, nếu khoảng 10 đến khoảng 100 μm . Tốc độ hấp thu của tolavaptan có thể được kiểm soát bằng cách kiểm soát cỡ hạt trung bình. Cỡ hạt trung bình là đường kính trung bình theo khối, và có thể được xác định bằng cách sử dụng máy đo để phân loại cỡ hạt bằng nhiễu xạ tia laser.

Lượng hạt chứa tolavaptan vô định hình trong huyền phù dùng qua đường miệng thường là 0,01 đến 5% trọng lượng, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 2% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% trọng lượng, và

đặc biệt tốt hơn, nếu 0,05 đến 0,5% trọng lượng, theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng.

Lượng tolvapectan trong huyền phù dùng qua đường miệng thường là 0,01 đến 5% trọng lượng, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 2% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng, theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng.

(b) Hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)

HPMC là ete xenluloza tan được trong nước trong đó 2-hydroxypropyl được đưa vào metylxenluloza (MC) mô tả trong tài liệu Specification and Standards for Food Additives, và tương ứng với hypromelozơ được mô tả trong Dược điển Nhật Bản. Ví dụ về HPMC bao gồm loại thể HPMC 2910, 2906, và 2208; và tương tự. Tốt hơn, nếu HPMC là loại thể 2910. Hơn nữa, HPMC có độ nhớt thường nằm trong khoảng 1 đến 4000 mPa.s, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 500 mPa.s, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mPa.s, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 2 đến 50 mPa.s, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 2 đến 20 mPa.s trong dung dịch nước 2% ở nhiệt độ 20°C.

HPMC đã được biết đến có thể sử dụng. Ví dụ cụ thể về nó bao gồm TC-5E, TC-5M, TC-5R, TC-5S, 60SH, 65SH (tất cả đều được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), và tương tự.

Lượng HPMC trong huyền phù dùng qua đường miệng thường là 0,1 đến 25% trọng lượng, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% trọng lượng.

Trong phương án khác, lượng HPMC trong huyền phù dùng qua đường miệng là 0,1 đến 25% trọng lượng, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,2 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,3 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4% trọng lượng, theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua

đường miệng.

Lượng HPMC trong huyền phù dùng qua đường miệng thường là 0,1 đến 30 phần trọng lượng, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 25 phần trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 phần trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 3 đến 8 phần trọng lượng, đối với 1 phần trọng lượng của hạt chứa tolvaptan vô định hình.

Khi huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa HPMC trong giới hạn trên, sự kết tinh của tolvaptan vô định hình có thể bị kìm hãm hoặc làm chậm, nhờ đó duy trì ổn định độ tan tolvaptan cao và độ hấp thu tolvaptan tốt qua đường ruột.

(c) Dung môi

Dung môi bất kỳ sử dụng được làm dung môi (hoặc môi trường lỏng) được sử dụng trong huyền phù để sử dụng qua đường miệng theo sáng chế, miễn nó là dung môi được dụng. Dung môi này thường là nước (nước tinh khiết).

Lượng dung môi trong huyền phù dùng qua đường miệng có thể được điều chỉnh phù hợp theo lượng các thành phần khác. Ví dụ, lượng dung môi thường là 20 đến 99% trọng lượng, tốt hơn, nếu là 20 đến 80% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 70% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 40 đến 65% trọng lượng, còn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 40 đến 60% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 45 đến 60% trọng lượng, theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng.

(d) Tác nhân tạo huyền phù

Huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể còn chứa (d) tác nhân tạo huyền phù.

Không có giới hạn cụ thể đối với tác nhân tạo huyền phù, miễn là tác nhân tạo huyền phù có thể tạo huyền phù các hạt chứa tolvaptan vô định hình trong dung môi. Ví dụ về tác nhân tạo huyền phù gồm có chất độn, như gồm xanthan, gồm gellan, carrageenan, polyme carboxyvinyl, và natri carboxymetyl xenluloza. Các chất này có thể sử dụng riêng rẽ, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất. Cụ thể, gồm xanthan và gồm gellan được ưu tiên, và gồm xanthan được ưu tiên hơn.

Lượng tác nhân tạo huyền phù thường là 0 đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,3 đến 0,8% trọng lượng, theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng.

Việc bổ sung tác nhân tạo huyền phù (d) (cụ thể, chất độn) vào huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế cho phép sự kết tinh tolvaptan vô định hình còn bị kìm hãm hoặc bị làm chậm. Hơn nữa, các hạt chứa tolvaptan vô định hình có thể được phân tán đồng đều, và sự phân tán này có thể được duy trì (cải thiện độ ổn định của huyền phù). Cụ thể hơn, ngay cả sau khi huyền phù dùng qua đường miệng được giữ yên trong thời gian dài, sự phân tán này của huyền phù dùng qua đường miệng có thể được duy trì. Điều này cho phép sự phân bố đồng đều các hạt chứa tolvaptan vô định hình trong huyền phù dùng qua đường miệng được duy trì mà không làm phân tán trở lại (ví dụ, lắng) huyền phù dùng qua đường miệng. Do đó, lượng đã định tolvaptan có thể được cân và được dùng theo cách đơn giản bằng cách đo huyền phù để dùng theo đường miệng theo thể tích.

(e) Chất làm ngọt

Huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế còn chứa (e) chất làm ngọt.

Ví dụ về chất làm ngọt bao gồm đường và/hoặc rượu đường. Ví dụ cụ thể về chất làm ngọt bao gồm manitol, sorbitol, xylitol, maltitol, erythritol, sucroza, sucraloza, aspartam, kali acesulfam, sacarin, thaumatin, dịch chiết từ cây cỏ ngọt, trehaloza, lactoza, maltoza, glucoza, glyxerin, và chất tương tự. Những chất này có thể được sử dụng riêng rẽ, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều chất. Trong số các chất này, sorbitol, xylitol, sucroza, và sucraloza được ưu tiên; và sorbitol, xylitol, và sucraloza được ưu tiên hơn. Ví dụ về sự kết hợp hai hoặc nhiều chất làm ngọt bao gồm sự kết hợp giữa sorbitol và sucraloza; sự kết hợp giữa xylitol và sucraloza; sự kết hợp giữa sorbitol và xylitol; sự kết hợp giữa sorbitol, sucraloza và xylitol; và sự kết hợp tương tự.

Lượng chất làm ngọt thường là 0 đến 70% trọng lượng, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 10 đến 60% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 20 đến 60% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 50% trọng lượng,

theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng.

(f) Các thành phần khác

Huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể còn chứa (f) một hoặc nhiều thành phần dược dụng khác, như tác nhân điều chỉnh độ pH, chất bảo quản, chất làm ổn định, và tác nhân tạo hương vị, nếu cần.

Lượng mỗi thành phần này thường là 0 đến 5% trọng lượng, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 1% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,5% trọng lượng, theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng.

Tác nhân điều chỉnh độ pH có thể được sử dụng theo lượng đủ để điều chỉnh độ pH của huyền phù đến phạm vi khoảng 3 đến khoảng 4, và tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 3,2 đến 3,8. Để điều chỉnh độ pH đến độ pH mong muốn, hoặc bazơ hoặc axit có thể được sử dụng. Nếu độ pH phải hạ xuống, tác nhân điều chỉnh độ pH là axit (ví dụ, axit clohydric, axit phosphoric, axit axetic, axit xitric, axit tartaric, và axit tương tự; tốt hơn, nếu là hydrat của axit xitric) có thể được sử dụng. Nếu độ pH phải tăng lên, tác nhân điều chỉnh độ pH là bazơ (ví dụ, natri hydroxit, kali hydroxit, canxi cacbonat, magie oxit, magie hydroxit, và chất tương tự; tốt hơn, nếu là natri hydroxit) có thể được sử dụng.

Ví dụ về chất bảo quản bao gồm axit benzoic; natri benzoat; muối amoni bậc bốn, như benzalkoni clorua, và benzethoni clorua; hợp chất cation, như clorhexidin gluconat; *p*-hydroxybenzoat, như metyl *p*-hydroxybenzoat, etyl *p*-hydroxybenzoat, và propyl *p*-hydroxybenzoat; hợp chất rượu, như clobutanol và rượu benzylic; natri dehydroaxetat; thimerosal; và chất tương tự. Natri benzoat là được ưu tiên.

Ví dụ về chất làm ổn định bao gồm natri edetat (EDTA-Na), và chất tương tự.

Ví dụ về tác nhân tạo hương vị bao gồm tạo hương anh đào, và tương tự.

Phương án ưu tiên của huyền phù dùng qua đường miệng

Phương án ưu tiên của huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế, ví dụ là huyền phù để sử dụng qua đường miệng chứa

(a) hạt chứa tolvaptan vô định hình: 0,01 đến 5% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm

trong khoảng từ 0,02 đến 2% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5% trọng lượng),

(b) HPMC: 0,1 đến 25% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3% trọng lượng; hoặc theo phương án khác, 0,1 đến 25% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,2 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,3 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 4% trọng lượng),

(c) dung môi: 20 đến 99% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 20 đến 80% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 70% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 40 đến 65% trọng lượng, còn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 40 đến 60% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 45 đến 60% trọng lượng),

(d) tác nhân tạo huyền phù: 0 đến 5% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,05 đến 2% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,3 đến 0,8% trọng lượng),

(e) chất làm ngọt: 0 đến 70% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 10 đến 60% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 20 đến 60% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 50% trọng lượng), và

(f) một hoặc nhiều thành phần dược dụng khác: 0 đến 5% trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 1% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,5% trọng lượng) mỗi thành phần,

theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng.

Theo cách khác, lượng của mỗi thành phần trong huyền phù dùng qua đường

miệng có thể được thể hiện như dưới đây. Ví dụ, chế phẩm chứa:

 tương ứng với 1 phần trọng lượng (a) hạt chứa tolvaptan vô định hình,

 (b) HPMC: 0,1 đến 30 phần trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 25 phần trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 phần trọng lượng),

 (c) dung môi: 100 đến 1000 phần trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 100 đến 600 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 200 đến 500 phần trọng lượng),

 (d) tác nhân tạo huyền phù: 0 đến 50 phần trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0 đến 10 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 5 phần trọng lượng),

 (e) chất làm ngọt: 0 đến 500 phần trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 100 đến 400 phần trọng lượng), và

 (f) một hoặc nhiều thành phần dược dụng khác: 0 đến 40 phần trọng lượng (tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn nữa, nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3 phần trọng lượng) mỗi thành phần, có thể được đề cập.

Phương pháp bào chế huyền phù dùng qua đường miệng

Huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách trộn các thành phần được mô tả ở trên, tức là, (a) hạt chứa tolvaptan vô định hình, (b) HPMC, và (c) dung môi cùng với (d) tác nhân tạo huyền phù, (e) chất làm ngọt, và/hoặc (f) một hoặc nhiều thành phần dược dụng khác, nếu cần. Huyền phù đồng nhất có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp trộn đã biết, như khuấy, lắc, và bức xạ bằng sóng siêu âm, sau khi các thành phần này được bổ sung.

Ví dụ ưu tiên về phương pháp điều chế bao gồm phương pháp trong đó các hạt chứa tolvaptan vô định hình được phân tán đồng đều (được tạo huyền phù) trong huyền phù nước chứa hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC) hoặc dung dịch nước chứa HPMC.

Ví dụ cụ thể về phương pháp này bao gồm phương pháp trong đó HPMC được bổ sung vào nước tinh khiết cùng với, chất làm ngọt, tác nhân tạo huyền phù, chất bảo quản, chất làm ổn định, và/hoặc tác nhân tạo hương vị, nếu cần, để tạo ra huyền phù nước hoặc dung dịch nước, và các hạt chứa tolvaptan vô định hình được bổ sung vào đó và được phân tán đồng đều (được tạo huyền phù).

Cụ thể hơn, ví dụ, phương pháp dưới đây có thể được đề cập: phương pháp bao gồm các bước:

(1) làm phân tán chất làm ngọt và tác nhân tạo huyền phù trong nước tinh khiết, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 79 đến 85°C trong 0,5 đến 3 giờ để thu được dung dịch đồng nhất, và sau đó làm nguội dung dịch đến nhiệt độ 27 đến 33°C;

(2) bổ sung và hòa tan chất bảo quản và chất làm ổn định trong nước tinh khiết một cách riêng rẽ;

(3) bổ sung và hòa tan hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC) và tác nhân điều chỉnh độ pH trong nước tinh khiết một cách riêng rẽ;

(4) bổ sung dung dịch của bước (2), dung dịch của bước (3), và tác nhân tạo hương vị vào dung dịch của bước (1), và làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ 4 đến 10°C cùng với khuấy trong 0,5 đến 3 giờ; và

(5) bổ sung các hạt chứa tolvaptan vô định hình vào huyền phù nước hoặc dung dịch nước thu được ở bước (4), khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 4 đến 10°C trong 0,5 đến 3 giờ, và làm phân tán đồng đều các hạt này.

Lượng mỗi thành phần có thể được điều chỉnh để lượng của mỗi thành phần này trong huyền phù cuối cùng là nằm trong giới hạn nêu trên.

Độ pH của huyền phù dùng qua đường miệng sau khi điều chế thường là khoảng 3 đến khoảng 4, và tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 3,2 đến 3,8.

Huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa (a) các hạt chứa tolvaptan vô định hình, (b) hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC), và (c) dung môi.

Chất phân tán (huyền phù) chứa các hạt trong dung môi chứa HPMC có thể làm sự kết tinh tolvaptan vô định hình bị kìm hãm hoặc bị làm chậm. Ngoài ra, sự kết tinh tolvaptan vô định hình có thể còn bị kìm hãm hoặc làm chậm bằng cách đặt lượng

HPMC là 0,1 đến 25% trọng lượng theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng. Từ đó, độ hòa tan tolvaptan cao và độ hấp thu tolvaptan tốt qua đường ruột có thể được duy trì ổn định.

Hơn nữa, ngoài khả năng kết tinh, việc bổ sung tác nhân tạo huyền phù (chất độn) làm cho các hạt chứa tolvaptan vô định hình được phân tán đồng đều trong huyền phù, và cho phép sự phân tán duy trì ổn định.

Huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể thường được sử dụng dưới dạng siro, cụ thể là siro để sử dụng trong nhi khoa.

Huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách điều chế chế phẩm rắn để sử dụng theo đường miệng (ví dụ, siro khô) thành huyền phù dùng qua đường miệng được mô tả ở trên khi sử dụng.

2. Phương pháp sử dụng

Chế phẩm theo sáng chế liên quan đến huyền phù dùng qua đường miệng (cụ thể, siro) và chế phẩm rắn để sử dụng theo đường miệng (cụ thể, siro khô, v.v.). Huyền phù dùng qua đường miệng có thể được dùng theo đường miệng đối với người. Chế phẩm rắn để sử dụng theo đường miệng được tạo huyền phù trong dung môi khi sử dụng (ví dụ, nước) để tạo ra huyền phù dùng qua đường miệng theo sáng chế, và huyền phù này có thể được sử dụng theo đường miệng đối với người.

Chế phẩm theo sáng chế có thể thể hiện hiệu quả chống tăng áp mạch của tolvaptan. Do đó, bệnh giảm natri huyết, bệnh thận đa nang, sự giữ dịch cơ thể do suy tim, sự giữ dịch cơ thể do xơ gan có thể được ngăn ngừa, làm giảm, hoặc điều trị bằng cách cho bệnh nhân cần ngăn ngừa, làm giảm, hoặc điều trị bệnh giảm natri huyết, bệnh thận đa nang, giữ dịch cơ thể do suy tim, giữ dịch cơ thể do xơ gan, v.v. dùng theo đường miệng chế phẩm này (mẫu). Do đó, chế phẩm này có thể được sử dụng làm thuốc để ngăn ngừa, làm giảm, hoặc điều trị bệnh giảm natri huyết, bệnh thận đa nang, giữ dịch cơ thể do suy tim, giữ dịch cơ thể do xơ gan.

Liều dùng chế phẩm để sử dụng theo đường miệng theo sáng chế được chọn phù hợp theo chế độ liều lượng, tuổi và giới tính của bệnh nhân, sự nghiêm trọng của bệnh, và các điều kiện khác. Tolvaptan thường được sử dụng theo đường miệng với

lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg (trọng lượng cơ thể)/ngày, tốt hơn, nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 mg/kg (trọng lượng cơ thể)/ngày trong một hoặc nhiều lần dùng theo đường miệng.

Vì liều dùng thay đổi theo các điều kiện khác nhau, nên liều dùng thấp hơn giới hạn trên có thể đã đủ, và có thể cần liều dùng cao hơn giới hạn trên.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng siro, siro khô, v.v., đặc biệt tốt hơn, nếu dưới dạng siro hoặc siro khô cho trẻ nhỏ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế được giải thích một cách cụ thể bằng cách sử dụng các ví dụ; tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này hoặc theo cách này.

Ví dụ thử nghiệm 1 (Thử nghiệm hòa tan chế phẩm)

Ví dụ điều chế 1A (Huyền phù: chỉ có nước tinh khiết)

Các hạt (0,15g) (sản phẩm được sấy phun; bột tolvaptan SD (đã được sấy phun)) chứa tolvaptan vô định hình gồm có tolvaptan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL, được sản xuất bởi Nippon Soda Co., Ltd., như dưới đây) theo tỷ lệ trọng lượng là 2:1 được bổ sung vào nước tinh khiết (100g), và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 1B (Huyền phù: 20% xylitol)

Xylitol (20g) được bổ sung vào nước tinh khiết (80g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều. Các hạt (0,15g) (sản phẩm được sấy phun; bột tolvaptan SD) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL) theo tỷ lệ trọng lượng là 2:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 1C (Huyền phù: 5% HPC)

Hydroxypropyl xenluloza (5g) (HPC; HPC-SL) được bổ sung vào nước tinh khiết (95g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều. Các hạt (0,15g) (sản phẩm được sấy phun; bột tolvaptan SD) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL) theo tỷ lệ trọng lượng là 2:1 được bổ sung

vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 1D (Huyền phù: 5% HPMC)

Hydroxypropylmethyl xenluloza (5g) (HPMC; hypromelloza 2910 được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) được bổ sung vào nước (95g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều. Tolvaptan vô định hình (0,15g) (sản phẩm được sấy phun; bột tolvaptan SD) chứa tolvaptan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL) theo tỷ lệ trọng lượng 2:1 được bổ sung vào, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Chế phẩm tạo ra theo các ví dụ điều chế 1A đến 1D được lưu giữ ở nhiệt độ 40°C trong 4 tuần, và thử nghiệm hòa tan được tiến hành theo phương pháp thứ hai (phương pháp cánh khuấy) của thử nghiệm hòa tan theo được điển Nhật Bản. Fig. 1 thể hiện các kết quả.

Môi trường hòa tan: dung dịch nước natri lauryl sulfat (SLS) 0,22%, 900ml

Phương pháp đo lường: Sự khác nhau về mức hấp thu ở bước sóng 268nm và bước sóng 350nm

Tốc độ quay của cánh khuấy: 50 vòng/phút

Số mẫu: n=1

Ảnh chụp qua kính hiển vi phân cực (x 100) của chế phẩm ở các ví dụ điều chế 1C và 1D sau khi lưu giữ được chụp. Fig. 2 thể hiện các kết quả.

Fig. 1 cho thấy là chỉ huyền phù chứa HPMC ở ví dụ điều chế 1D cho thấy không có sự giảm về tốc độ hòa tan sau khi lưu giữ ở nhiệt độ 40°C trong 4 tuần. Fig. 2 cho thấy là lượng lớn tolvaptan tinh thể được nhìn thấy trong huyền phù ở ví dụ điều chế 1C sau khi lưu giữ; tuy nhiên, không có tolvaptan tinh thể được thấy trong huyền phù ở ví dụ điều chế 1D. Điều này bộc lộ rằng sự bổ sung HPMC vào huyền phù có thể ức chế sự kết tinh tolvaptan vô định hình.

Ví dụ thử nghiệm 2 (Thử nghiệm hòa tan chế phẩm)

Ví dụ điều chế 2A (Huyền phù: không bổ sung HPMC)

Xylitol (80g) và gôm gellan (0,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (79,5g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,4g) và natri

edetat (EDTA-Na) (0,02g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (9,58g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydrat của axit xitric (0,6g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (29,4g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Sau khi bổ sung dung dịch B và dung dịch C vào dung dịch A, và khuấy đều hỗn hợp này, các hạt (0,3g) (sản phẩm đã được sấy phun; bột tolavaptan SD) chứa tolavaptan vô định hình bao gồm tolavaptan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL) theo tỷ lệ trọng lượng là 2:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 2B (Huyền phù: 0,1% HPMC)

Xylitol (80 g) và gôm gellan (0,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (79,5g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,4g) và natri edetat (EDTA-Na) (0,02g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (9,58g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (0,2g) (HPMC; hypromelloza 2910) và hydrat của axit xitric (0,6g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (29,2g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Sau khi bổ sung dung dịch B và dung dịch C vào dung dịch A, và khuấy đều hỗn hợp này, các hạt (0,3g) (sản phẩm được sấy phun; bột tolavaptan SD) chứa tolavaptan vô định hình bao gồm tolavaptan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL) theo tỷ lệ trọng lượng là 2:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 2C (Huyền phù: 0,3% HPMC)

Xylitol (80g) và gôm gellan (0,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (79,5g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,4g) và natri edetat (EDTA-Na) (0,02g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (9,58g), được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (0,6g) (HPMC; hypromelloza 2910) và hydrat của axit xitric (0,6g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,8g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Sau khi bổ sung dung dịch B và dung dịch C vào dung dịch A, và khuấy đều hỗn hợp này, các hạt (0,3g) (sản phẩm đã được sấy phun; bột tolavaptan SD) chứa tolavaptan vô định hình bao gồm tolavaptan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL) theo tỷ lệ trọng lượng là 2:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 2D (Huyền phù: 1,0% HPMC)

Xylitol (80g) và gôm gellan (0,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (79,5g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,4g) và natri edetat (EDTA-Na) (0,02g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (9,58g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (2g) (HPMC; hypromelloza 2910) và hydrat của axit xitric (0,6g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (27,4g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Sau khi bổ sung dung dịch B và dung dịch C vào dung dịch A, và khuấy đều hỗn hợp này, các hạt (0,3g) (sản phẩm sấy phun; bột tolvaptan SD) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL) theo tỷ lệ trọng lượng là 2:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Bảng 1 thể hiện thành phần cấu tạo của chế phẩm được tạo ra trong các ví dụ điều chế 2A đến 2D. Tất cả các con số được thể hiện theo % trọng lượng.

Bảng 1

Thành phần	Ví dụ điều chế 2A 0% HPMC	Ví dụ điều chế 2B 0,1% HPMC	Ví dụ điều chế 2C 0,3% HPMC	Ví dụ điều chế 2D 1,0% HPMC
Bột tolvaptan SD	0,15	0,15	0,15	0,15
Xylitol	40,00	40,00	40,00	40,00
HPMC	0,00	0,10	0,30	1,00
Gôm gellan	0,10	0,10	0,10	0,10
Natri benzoat	0,20	0,20	0,20	0,20
EDTA·2Na	0,01	0,01	0,01	0,01
Hydrat của axit xitric	0,30	0,30	0,30	0,30
Nước tinh khiết	59,24	59,14	58,94	58,24
Tổng	100,00	100,00	100,00	100,00

Chế phẩm được tạo ra như vậy ở các ví dụ điều chế 2A đến 2D được đưa đi thử nghiệm hòa tan theo phương pháp thứ hai (phương pháp cánh khuấy) của thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Nhật Bản, (i) ngay sau khi được tạo ra, và (ii) sau 8 tuần lưu giữ

theo chu kỳ nhiệt độ 4 đến 40°C mỗi ngày (được lưu giữ ở nhiệt độ 4°C trong 12 giờ và 40°C trong 12 giờ mỗi ngày). Các điều kiện của thử nghiệm hòa tan giống như các điều kiện trong ví dụ thử nghiệm 1. (i) theo Fig. 3-1 và (ii) theo Fig. 3-2 thể hiện các kết quả.

Fig. 3-1 và Fig. 3-2 cho thấy sự giảm tốc độ hòa tan của tolvaptan vô định hình không thấy trong huyền phù (các ví dụ điều chế 2B, 2C, và 2D) chứa 0,1 đến 1,0% HPMC, ngay cả sau khi lưu giữ theo chu kỳ nhiệt độ 4 đến 40°C mỗi ngày trong 8 tuần. Ngược lại, trong huyền phù (ví dụ điều chế 2A) không có HPMC, sự giảm tốc độ hòa tan không thấy ngay sau khi tạo ra; tuy nhiên, sự giảm đáng kể tốc độ hòa tan được thấy sau 8 tuần lưu giữ.

Hình chụp qua kính hiển vi phân cực (x 100) của chế phẩm ở các ví dụ điều chế 2A và 2B sau khi lưu giữ được chụp. Fig. 4 thể hiện các kết quả.

Fig. 4 cho thấy lượng lớn tolvaptan tinh thể được thấy trong huyền phù của ví dụ điều chế 2A sau khi lưu giữ; tuy nhiên, không có tolvaptan tinh thể được thấy trong huyền phù của ví dụ điều chế 2B (điều này cũng đúng với ví dụ điều chế 2C và 2D). Điều này bộc lộ rằng sự bổ sung 0,1 đến 1,0% HPMC vào mỗi huyền phù có thể ức chế sự kết tinh tolvaptan vô định hình.

Ví dụ thử nghiệm 3 (gôm xanthan được sử dụng thay cho gôm gellan trong huyền phù)
Ví dụ điều chế 3A (Huyền phù: 0,5% gôm xanthan)

Xylitol (80g) và gôm xanthan (1g) được bổ sung vào nước tinh khiết (78,7g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,4g) và natri edetat (EDTA-Na) (0,1g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (9,5g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (0,6g) (HPMC; hypromelloza 2910) và hydrat của axit xitric (0,6g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,8g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Sau khi bổ sung dung dịch B và dung dịch C vào dung dịch A, và khuấy đều hỗn hợp này, các hạt (0,3g) (sản phẩm được sấy phun; bột tolvaptan SD) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL) theo tỷ lệ trọng lượng là 2:1 được bổ sung vào đó, và được phân tán bằng cách khuấy đều.

Bảng 2 thể hiện thành phần cấu tạo của chế phẩm được tạo ra trong ví dụ điều

ché 3A. Tất cả các con số được thể hiện theo % trọng lượng.

Bảng 2

Thành phần	Ví dụ điều chế 3A 0,5% gôm xanthan
Bột tolvpantan SD	0,15
Xylitol	40,0
HPMC	0,30
Gôm xanthan	0,50
Natri benzoat	0,20
EDTA · 2Na	0,05
Hydrat của axit xitric	0,30
Nước tinh khiết	58,5
Tổng	100,0

Chế phẩm được tạo ra như thế ở ví dụ điều chế 3A được đưa đi thử nghiệm hòa tan theo phương pháp thứ hai (phương pháp cánh khuấy) của thử nghiệm hòa tan theo được điển Nhật Bản ngay sau khi tạo ra, và sau 8 tuần và 12 tuần lưu giữ theo chu kỳ nhiệt độ 4 đến 40°C mỗi ngày. Các điều kiện thử nghiệm hòa tan giống như các điều kiện trong ví dụ thử nghiệm 1. Fig. 5 thể hiện các kết quả.

Fig. 5 cho thấy sự giảm tốc độ hòa tan của tolvpantan vô định hình không thấy trong huyền phù (ví dụ điều chế 3A) trong đó gôm xanthan được sử dụng thay cho gôm gellan, ngay cả sau khi lưu giữ theo chu kỳ nhiệt độ 4 đến 40°C mỗi ngày trong 12 tuần.

Ảnh chụp qua kính hiển vi phân cực (x 100) của chế phẩm ở ví dụ điều chế 3A sau khi lưu giữ được chụp. Fig. 6 thể hiện các kết quả.

Fig. 6 cho thấy tolvpantan tinh thể không thấy trong huyền phù ở ví dụ điều chế 3A sau khi lưu giữ. Điều này bộc lộ rằng sự kết tinh tolvpantan vô định hình bị ức chế trong huyền phù trong đó gôm xanthan được sử dụng thay cho gôm gellan.

Ví dụ thử nghiệm 4 (Đánh giá HPMC và HPC trong các hạt)

Ví dụ điều chế 4A (Huyền phù: HPC-SD)

Xylitol (80g), sucraloza (0,4g), và gôm xanthan (1g) được bổ sung vào nước

tinh khiết (78,3g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,4g) và natri edetat (EDTA-Na) (0,04g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (9,56g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (1 g) (HPMC; hypromelloza 2910) và hydrat của axit xitric (1g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,0g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Sau khi bổ sung dung dịch B và dung dịch C vào dung dịch A, và khuấy đều hỗn hợp này, các hạt (0,3g) (sản phẩm được sấy phun; bột tolvaptan SD) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromelloza 2910) theo tỷ lệ trọng lượng là 2:1 được bổ sung vào đó, và được phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 4B (Huyền phù: HPMC-SD)

Xylitol (80g), sucraloza (0,4g), và gôm xanthan (1g) được bổ sung vào nước tinh khiết (78,2g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,4g) và natri edetat (EDTA-Na) (0,04g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (9,56g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (1g) (HPMC; hypromelloza 2910) và hydrat của axit xitric (1g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,0g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Sau khi bổ sung dung dịch B và dung dịch C vào dung dịch A, và khuấy đều hỗn hợp này, các hạt (0,4g) (sản phẩm đã sấy phun; bột tolvaptan SD) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromelloza 2910) theo tỷ lệ trọng lượng là 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Bảng 3 thể hiện thành phần cấu tạo của chế phẩm được tạo ra trong các ví dụ điều chế 4A và 4B. Tất cả các con số được thể hiện theo % trọng lượng.

Bảng 3

Thành phần	Ví dụ điều chế 4A (HPC-SD)	Ví dụ điều chế 4B (HPMC-SD)
Bột tolvaptan SD (Tolvaptan:HPC=2:1)	0,15	—
Bột tolvaptan SD (Tolvaptan:HPMC=1:1)	—	0,20
Xylitol	40,00	40,00
Sucraloza	0,20	0,20
Gôm xanthan	0,50	0,50
HPMC	0,50	0,50
Natri benzoat	0,20	0,20
EDTA · 2Na	0,02	0,02
Hydrat của axit xitric	0,50	0,50
Nước tinh khiết	57,93	57,88
Tổng	100,00	100,00

Chế phẩm được tạo ra như thế ở ví dụ điều chế 4A và 4B được đưa đi thử nghiệm hòa tan theo phương pháp thứ hai (phương pháp cánh khuấy) của thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Nhật Bản ngay sau khi tạo ra, và sau 4 tuần và 8 tuần lưu giữ ở nhiệt độ 40°C. Các điều kiện thử nghiệm hòa tan giống các điều kiện trong ví dụ thử nghiệm 1. Các Fig. 7 và 8 thể hiện các kết quả.

Các Fig. 7 và 8 cho thấy sự kết tinh tolvaptan vô định hình bị ức chế có hiệu quả trong huyền phù chứa các hạt bao gồm tolvaptan vô định hình chứa HPC, và huyền phù chứa các hạt bao gồm tolvaptan vô định hình chứa HPMC sau 4 tuần lưu giữ ở nhiệt độ 40°C. Cụ thể, huyền phù chứa các hạt bao gồm tolvaptan vô định hình chứa HPMC được xác nhận là có thể duy trì tolvaptan vô định hình của nó khoảng hai lần miễn là huyền phù này chứa các hạt bao gồm tolvaptan vô định hình chứa HPC.

Ví dụ thử nghiệm 5 (sự hòa tan và biên dạng PK)

Ví dụ điều chế 5A (Viên, 3,75mg)

Các hạt (28,2g) (sản phẩm đã được sấy phun; bột tolvaptan SD) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL) theo tỷ lệ trọng lượng là 2:1, lactoza (291,9g), tinh bột ngô (50,0g), và xemluloza tinh thể (50,0g) được trộn. Hỗn hợp thu được được đưa vào máy sấy tạo hạt tầng hóa lỏng trống quay (được sản xuất bởi Powrex Corporation, Multiplex MP-01). Bằng cách sử dụng dung dịch nước 5 % trọng lượng/trọng lượng hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-L) (200g), sự tạo hạt tầng hóa lỏng và làm khô được tiến hành để thu được các hạt. Hydroxypropyl xenluloza (LH-11) có mức thể thấp (22,5g) và magie stearat (5,0g) được trộn với các hạt thu được để tạo ra các hạt để tạo viên nén. Bằng cách dùng máy tạo viên liên tục quay (sản xuất bởi Kikusui Seisakusho Ltd., 12HUK-AWC) ở áp suất tạo viên 1.000kg và số vòng quay 40 vòng/phút, các hạt được tạo thành dạng hai chiều có đường kính 6 mm và trọng lượng khoảng 91,5mg, bao gồm 3,75mg tolvaptan.

Ví dụ điều chế 5B (Huyền phù: bột HPC-SD + 0,1% gôm gellan)

Xylitol (80g) và gôm gellan (0,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (79,5g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,4g) và natri edetat (EDTA-Na) (0,02g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (9,58g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (0,6g) (HPMC; hypromelloza 2910) và hydrat của axit xitric (0,6g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,8g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Sau khi bổ sung dung dịch B và dung dịch C vào dung dịch A, và khuấy đều hỗn hợp này, các hạt (0,3g) (sản phẩm đã được sấy phun; bột tolvaptan SD) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL) theo tỷ lệ trọng lượng là 2:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 5C (Huyền phù: bột HPC-SD + 0,5% gôm xanthan)

Xylitol (80g), sucraloza (0,4g), và gôm xanthan (1g) được bổ sung vào nước tinh khiết (78,3g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,4g) và natri edetat (EDTA-Na) (0,04g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (9,56g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (1g) (HPMC; hypromelloza 2910) và hydrat của axit xitric (1g) được bổ sung riêng rẽ vào

nước (28,0g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Sau khi bổ sung dung dịch B và dung dịch C vào dung dịch A, và khuấy đều hỗn hợp này, các hạt (0,3g) (sản phẩm đã được sấy phun; bột tollevantan SD) chứa tollevantan vô định hình bao gồm tollevantan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL) theo tỷ lệ trọng lượng 2:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 5D (Huyền phù: bột HPMC-SD + 0,5% gôm xanthan)

Xylitol (80g), sucraloza (0,4g), và gôm xanthan (1g) được bổ sung vào nước tinh khiết (78,2g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,4g) và natri edetat (EDTA-Na) (0,04g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (9,56g), được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (1g) (HPMC; hypromelloza 2910) và hydrat của axit xitric (1g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,0g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Sau khi bổ sung dung dịch B và dung dịch C vào dung dịch A, và khuấy đều hỗn hợp này, các hạt (0,4g) (sản phẩm được sấy phun; bột tollevantan SD) chứa tollevantan vô định hình bao gồm tollevantan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Bảng 4 thể hiện thành phần cấu tạo của chế phẩm được tạo ra ở các ví dụ điều chế 5B đến 5D. tất cả các số liệu được thể hiện theo % trọng lượng.

Bảng 4

Thành phần	Ví dụ điều chế 5B 0,1% Gôm gellan được lưu giữ ở nhiệt độ 2 đến 8°C trong 2 tuần	Ví dụ điều chế 5C 0,5% gôm xanthan được lưu giữ ở nhiệt độ 2 đến 8°C trong 2 tuần	Ví dụ điều chế 5D 0,5% gôm xanthan được lưu giữ ở nhiệt độ 2 đến 8°C trong 2 tuần
Bột tollevantan SD (Tollevantan:HPMC=2:1)	0,15	0,15	—
Bột tollevantan SD (Tollevantan:HPMC=1:1)	—	—	0,20
Xylitol	40,0	40,0	40,0
sucralosa	—	0,20	0,20
Gôm gellan	0,10	—	—
Gôm xanthan	—	0,50	0,50
HPMC	0,30	0,50	0,50
Natri benzoat	0,20	0,20	0,20
EDTA·2Na	0,01	0,02	0,02
Hydrat của axit citric	0,30	0,50	0,50
Nước tinh khiết	59,1	57,9	57,9
Tổng	100,0	100,0	100,0

(1) Biên dạng hòa tan

Sau khi chế phẩm được tạo ra như thế ở ví dụ điều chế 5A được lưu giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 năm, hoặc sau khi chế phẩm được tạo ra như thế ở ví dụ điều chế 5B đến 5D được lưu giữ ở nhiệt độ 2 đến 8°C trong 2 tuần, thử nghiệm hòa tan theo phương pháp thứ hai (phương pháp cánh khuấy) của thử nghiệm hòa tan theo được điển Nhật Bản được tiến hành. Các điều kiện thử nghiệm hòa tan giống như các điều kiện trong ví dụ thử nghiệm 1. Fig. 9 thể hiện các kết quả.

Fig. 9 cho thấy sự kết tinh tolvaptan vô định hình bị ức chế một cách hiệu quả và tốc độ hòa tan cao được duy trì trong chế phẩm của các ví dụ điều chế 5B đến 5D theo sáng chế.

(2) Biên dạng PK

Mỗi chế phẩm được tạo ra như thế ở các ví dụ điều chế 5A đến 5D được nạp vào trong một vỏ gelatin. Ngay sau khi cho chó săn đực bị bỏ đói bị bắt buộc sử dụng theo đường miệng nang này, dung dịch nước HCl 0,1N được sử dụng bắt buộc theo đường miệng. 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, và 12 giờ sau khi sử dụng, khoảng 0,5 mL máu được thu thập từ tĩnh mạch chân trước. Mỗi máu thu được được cho vào một ống Separapid, và giữ yên trong khoảng 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó tiến hành li tâm ở tốc độ 1800 x g trong 10 phút để thu huyết thanh. Huyết thanh thu được được lưu giữ ở nhiệt độ bằng hoặc nhỏ hơn -20°C cho đến khi đo. Nồng độ tolvaptan trong mỗi huyết thanh thu được được đo bằng LC-MS/MS.

Fig. 10 cho thấy chế phẩm ở các ví dụ điều chế 5B đến 5D theo sáng chế cho thấy gần như giống biên dạng PK của viên nén (đối chứng). Do đó, được xem là gần như không có sự kết tinh tolvaptan vô định hình do dùng thuốc.

Ví dụ thử nghiệm 6 (Thử nghiệm hòa tan và thử nghiệm đồng nhất về hàm lượng của chế phẩm huyền phù)

Ví dụ điều chế 6A (Huyền phù: bột SD chỉ chứa tolvaptan, 0% HPMC)

Sucraloza (0,6g) và hydrat của axit xitric (1,5g) được bổ sung vào nước tinh khiết (282,6g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,6g) và natri edetat (0,06g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (14,34g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Chất lỏng (79,92g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt tolvaptan vô định hình (sản phẩm đã được sấy phun: bột SD chỉ chứa tolvaptan) (0,08g) được bổ sung vào đó và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6B (Huyền phù: bột SD chỉ chứa tolvaptan, 1% HPMC)

Hydroxypropylmethyl xenluloza (HPMC; hypromelloza 2910: TC-5E) (3g), sucraloza (0,6g), và hydrat của axit xitric (1,5g) được bổ sung vào nước tinh khiết

(279,6g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,6g) và natri edetat (0,06g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (14,34g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Chất lỏng (79,92g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B vào dung dịch A, và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt tolvaptan vô định hình (sản phẩm được sấy phun; bột SD chỉ chứa tolvaptan) (0,08g) được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6C (Huyền phù: Bột SD chỉ chứa tolvaptan, 3% HPMC)

Hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromelloza 2910: TC-5E) (9g), sucraloza (0,6g), và hydrat của axit xitric (1,5g) được bổ sung vào nước tinh khiết (273,6g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,6g) và natri edetat (0,06g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (14,34g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Chất lỏng (79,92g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác; và các hạt tolvaptan vô định hình (sản phẩm đã được sấy phun; bột SD chỉ chứa tolvaptan) (0,08g) được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6D (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/HPC-SL, 1% HPMC)

Hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromelloza 2910: TC-5E) (3g), sucraloza (0,6g) và hydrat của axit xitric (1,5g) được bổ sung vào nước tinh khiết (279,3g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,6g) và natri edetat (0,06g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (14,34g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Chất lỏng (79,84g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm đã được sấy phun; bột SD chứa tolvaptan/HPC-SL) (0,16g) (0,08g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropyl xenluloza (HPC; HPC-SL) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6E (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 0,9% HPMC)

Hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromelloza 2910:TC-5E) (2,7g), sucraloza (0,6g), và hydrat của axit xitric (1,5g) được bổ sung vào nước tinh khiết (279,6g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (0,6g) và

natri edetat (0,06g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (14,34g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Chất lỏng (79,84g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm đã được sấy phun; bột SD chứa tolvaptan/TC-5E) (0,16g) (0,08g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmethyl xenluloza (HPMC; hypromelloza 2910:TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6F (Huyền phù: Bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 30% Sorbitol)

Sorbitol (180 g) và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (297,6g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmethyl xenluloza (HPMC; hypromelloza 2910:TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (81g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B và dung dịch C vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt chứa tolvaptan vô định hình (sản phẩm được sấy phun; bột SD của tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmethyl xenluloza (HPMC; hypromelloza 2910:TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6G (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 45% Sorbitol)

Sorbitol (270g) và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (207,6g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmethyl xenluloza (HPMC; hypromelloza 2910:TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (81g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B và dung dịch C vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm được sấy phun; bột SD chứa

tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmethyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6H (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 60% Sorbitol)

Sorbitol (360 g) và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (117,6g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmethyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (81g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B và dung dịch C vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm được sấy phun; bột SD chứa tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmethyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6I (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 45% Sorbitol)

Sorbitol (270g) và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (207,48 g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmethyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (81g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B, dung dịch C, và hương anh đào (0,12g) vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm được sấy phun; bột SD chứa tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmethyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6J (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 0% Sorbitol)

Gôm gellan (0,6g) và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (476,88g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910: TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (81g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B, dung dịch C, và hương anh đào (0,12g) vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm được sấy phun; bột SD chứa tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6K (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 0% Sorbitol)

Carrageenan (3g) và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (474,48g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2 g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (81g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B, dung dịch C, và hương anh đào (0,12g) vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm được sấy phun; bột SD chứa tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6L (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 0% Sorbitol, 0.5% Polyme Carboxyvinyl)

Polyme carboxyvinyl (3g) và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh

khiết (474,48g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (81g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B, dung dịch C, và hương anh đào (0,12g) vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm được sấy phun; bột SD chứa tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910: TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6M (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 0% Sorbitol, 0,5% gôm xanthan)

Gôm xanthan (3g) và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (474,48g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910: TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (81g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B, dung dịch C, và hương anh đào (0,12g) vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm được sấy phun; bột SD chứa tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910: TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6N (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 15% Sorbitol, 0,3% gôm xanthan)

Sorbitol (90g), gôm xanthan (1,8g), và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (385,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g), và được hòa tan

bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910: TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (81g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B, dung dịch C, và hương anh đào (0,12g) vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm được sấy phun; bột SD powder chứa tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6O (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 15% Sorbitol, 0,5% gôm xanthan)

Sorbitol (90g), gôm xanthan (3g), và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (384,48g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (81g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B, dung dịch C, và hương anh đào (0,12g) vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm được sấy phun; bột SD chứa tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910: TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6P (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 30% Sorbitol, 0,3% gôm xanthan)

Sorbitol (180g), gôm xanthan (1,8g), và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (295,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910: TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ

vào nước (81g) và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B, dung dịch C, và hương anh đào (0,12g) vào dung dịch A, và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm được sấy phun; bột SD chứa tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6Q (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 30% Sorbitol, 0,5% gôm xanthan)

Sorbitol (180g), gôm xanthan (3g), và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (294,48g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g) và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (81g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B, dung dịch C, và hương anh đào (0,12g) vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm được sấy phun; bột SD chứa tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6R (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 45% Sorbitol, 0,5% gôm xanthan)

Sorbitol (270g), gôm xanthan (3g), và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (204,48g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (81g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B, dung dịch C, và hương anh đào (0,12g) vào

dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm được sấy phun; bột SD chứa tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Ví dụ điều chế 6S (Huyền phù: bột SD chứa tolvaptan/TC-5E, 1% HPMC, 45% Sorbitol, 0,1% gôm xanthan)

Sorbitol (270g), gôm xanthan (0,6g), và sucraloza (1,2g) được bổ sung vào nước tinh khiết (206,88g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch A). Natri benzoat (1,2g) và natri edetat (0,12g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (28,68g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch B). Hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910: TC-5E) (6g) và hydrat của axit xitric (3g) được bổ sung riêng rẽ vào nước (81g), và được hòa tan bằng cách khuấy đều (dung dịch C). Chất lỏng (249,5g) thu được bằng cách bổ sung dung dịch B, dung dịch C, và hương anh đào (0,12g) vào dung dịch A và khuấy đều hỗn hợp này được cân trong một vật chứa khác. Các hạt (sản phẩm được sấy phun; bột SD chứa tolvaptan/TC-5E) (0,5g) (0,25g đối với tolvaptan) chứa tolvaptan vô định hình bao gồm tolvaptan và hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC; hypromeloza 2910:TC-5E) theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 được bổ sung vào đó, và được làm phân tán bằng cách khuấy đều.

Bảng 5 thể hiện thành phần cấu tạo của chế phẩm được tạo ra ở các ví dụ điều chế 6A đến 6S. Tất cả các số liệu được thể hiện theo % trọng lượng.

Bảng 5

Ví dụ điều chế		6A	6B	6C	6D	6E	6F	6G	6H	6I	6J	6K	6L	6M	6N	6O	6P	6Q	6R	6S
Thành phần cấu tạo [% trọng lượng]	Bột SD (chỉ thuốc)	0,10	0,10	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Bột SD (thuốc/HPC-SL = 1/1)	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Bột SD (thuốc/TC-5E = 1/1)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
	Gôm gellan	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Carrageenan	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Polyme carboxyvinyl	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Gôm xanthan	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	0,30	0,50	0,30	0,50	0,50	0,10
	Hypromelosa 2910 (TC-5E)	0,00	1,00	3,00	1,00	0,90	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Sorbitol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	30,0	45,0	60,0	45,0	0,00	0,00	0,00	0,00	15,0	15,0	30,0	30,0	45,0	45,0
	Sucraloza	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Tốc độ hòa tan (trị số ở 60 phút) [%]	Chất làm ổn định	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
	Chất bảo quản	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
	Tác nhân điều chỉnh độ pH	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
	Tác nhân tạo hương vị	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
	Dung môi	99,0	98,0	96,0	97,9	98,0	67,9	52,9	37,9	52,9	97,8	97,4	97,4	97,4	82,6	82,4	67,6	67,4	52,4	52,8
	Ngay sau khi tạo ra (ở thời điểm bắt đầu)	89,9	97,0	97,0	103,6	105,1	95,6	91,4	93,5	93,2	92,7	95,8	77,0	93,7	94,1	90,3	94,5	94,1	92,0	93,1
	5°C	9,4	97,6	97,0	98,9	100,4	92,6	92,0	92,3	95,5	86,3	95,8	85,1	93,7	89,4	89,7	92,2	94,7	90,3	91,3
		7,6	96,4	98,8	105,3	101,6	96,1	90,2	90,0	93,2	95,1	95,2	86,9	89,6	93,0	90,3	92,2	94,1	89,7	93,7

(1) Kết quả thử nghiệm hòa tan

Chế phẩm được tạo ra như thế ở các ví dụ điều chế 6A đến 6S được đưa đi thử nghiệm hòa tan theo phương pháp thứ hai (phương pháp cánh khuấy) của thử nghiệm hòa tan theo Dược điển Nhật Bản ngay sau khi tạo ra, và sau 1 tuần và 2 tuần lưu giữ ở nhiệt độ 5°C. Các điều kiện thử nghiệm hòa tan giống như các điều kiện trong ví dụ thử nghiệm 1. Fig. 11 thể hiện biên dạng hòa tan ở ví dụ điều chế 6A. Bảng 5 thể hiện kết quả đo tốc độ hòa tan là trị số ở 60 phút.

Fig. 11 cho thấy là tốc độ hòa tan giảm đáng kể khi huyền phù (ví dụ điều chế 6A) không chứa HPMC trong chế phẩm được lưu giữ ở nhiệt độ 5°C trong 1 tuần. Ngược lại, từ bảng 5 xác nhận rằng trong chế phẩm ở các ví dụ điều chế 6B đến 6S theo sáng chế, được lưu giữ ở nhiệt độ 5°C trong 2 tuần, sự kết tinh tollevantan vô định hình bị ức chế hiệu quả và tốc độ hòa tan cao được duy trì.

(2) Kết quả thử nghiệm sự đồng nhất về hàm lượng

Mỗi chế phẩm ở các ví dụ điều chế 6I và 6R được tạo ra như trên được cân trong lọ Mighty 50mL với lượng khoảng 40g. Sau khi tiến hành tạo huyền phù bằng cách lắc đều lọ, chế phẩm này được cân một cách chính xác theo lượng 2g từ mỗi vị trí ở trên, ở giữa, và ở dưới vùng trung tâm của lọ để đo hàm lượng tollevantan (sản phẩm ngay sau khi được tạo ra) bằng cách sử dụng sắc ký lỏng tốc độ cao (high speed liquid chromatograph-HPLC). Mỗi chế phẩm còn lại được giữ yên ở nhiệt độ 5°C trong 3 ngày; sau đó, không lắc (tạo huyền phù lại), chế phẩm này được cân một cách chính xác theo lượng 2g từ mỗi vị trí ở trên, ở giữa, ở dưới vùng trung tâm của lọ. Theo cách tương tự như trên, hàm lượng tollevantan (sản phẩm được lưu giữ ở nhiệt độ 5°C trong 3 ngày) được đo. Fig. 12 (a) và (b) thể hiện bề ngoài và hàm lượng của chế phẩm ngay sau khi tạo ra và chế phẩm này được lưu giữ ở nhiệt độ 5°C trong 3 ngày. Lưu ý là hàm lượng tollevantan đo được là thể hiện phần trăm theo trường hợp hàm tollevantan trong chế phẩm là 0,1% trọng lượng.

Fig. 12 cho thấy là trong huyền phù (Ví dụ điều chế 6I) không chứa gồm xanthan, các hạt tollevantan vô định hình được phủ sau khi lưu giữ ở nhiệt độ 5°C trong 3 ngày, và hàm lượng tollevantan ở vị trí ở trên là cao. Ngược lại, trong huyền phù (ví dụ điều chế 6R) chứa 0,5% gồm xanthan, hàm lượng tollevantan còn lại gần giống ngay sau

khi lưu giữ ở nhiệt độ 5°C trong 3 ngày, và xác nhận là sự đồng nhất về hàm lượng được đảm bảo.

Bảng 6

Ngay sau khi được tạo ra

		6I 0% gồm xanthan	6R 0,5% gồm xanthan
Hàm lượng tolvaptan (%)	Ở trên	101,6	100,1
	Ở giữa	100,1	99,5
	Ở dưới	98,3	100,3

Bảng 7

5°C, sau 3 ngày

		6I 0% gồm xanthan	6R 0,5% gồm xanthan
Hàm lượng tolvaptan (%)	Ở trên	211,1	101,1
	Ở giữa	42,2	100,3
	Ở dưới	35,8	101,2

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Huyền phù dùng qua đường miệng, trong đó huyền phù này chứa:
 - (a) các hạt chứa tolvaptan vô định hình;
 - (b) hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC); và
 - (c) dung môi.
2. Huyền phù theo điểm 1, trong đó lượng HPMC (b) là 0,1 đến 25% trọng lượng theo tổng trọng lượng huyền phù dùng qua đường miệng
3. Huyền phù theo điểm 1 hoặc 2, trong đó HPMC (b) có độ nhớt 1 đến 4000 mPa.s trong dung dịch nước 2% ở nhiệt độ 20°C.
4. Huyền phù theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó lượng các hạt chứa tolvaptan vô định hình (a) là 0,01 đến 5% trọng lượng theo tổng trọng lượng huyền phù dùng qua đường miệng.
5. Huyền phù theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó các hạt chứa tolvaptan vô định hình (a) chứa tolvaptan vô định hình và polyme tùy ý.
6. Huyền phù theo điểm 5, trong đó polyme là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza (HPC) và hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC).
7. Huyền phù theo điểm 5 hoặc 6, trong đó tỷ lệ trọng lượng tolvaptan đối với polyme trong các hạt chứa tolvaptan vô định hình (a) là 1:0 đến 1:4.
8. Huyền phù theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 7, trong đó dung môi (c) là nước.
9. Huyền phù theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 8, trong đó huyền phù này còn chứa (d) tác nhân tạo huyền phù và/hoặc (e) chất làm ngọt.
10. Huyền phù theo điểm 9, trong đó tác nhân tạo huyền phù (d) là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm gồm xanthan, gồm gellan, carrageenan, polyme carboxyvinyl, và natri carboxymetyl xenluloza.
11. Huyền phù theo điểm 9 hoặc 10, trong đó chất làm ngọt (e) là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm manitol, sorbitol, xylitol, maltitol, erythritol, sucroza, sucraloza,

aspartam, kali acesulfam, sacarin, thaumatin, dịch chiết từ cây cỏ ngọt, trehaloza, lactoza, maltoza, glucoza, và glyxerin.

12. Huyền phù theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó huyền phù này còn chứa ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm tác nhân điều chỉnh độ pH, chất bảo quản, chất làm ổn định, và tác nhân tạo hương vị.

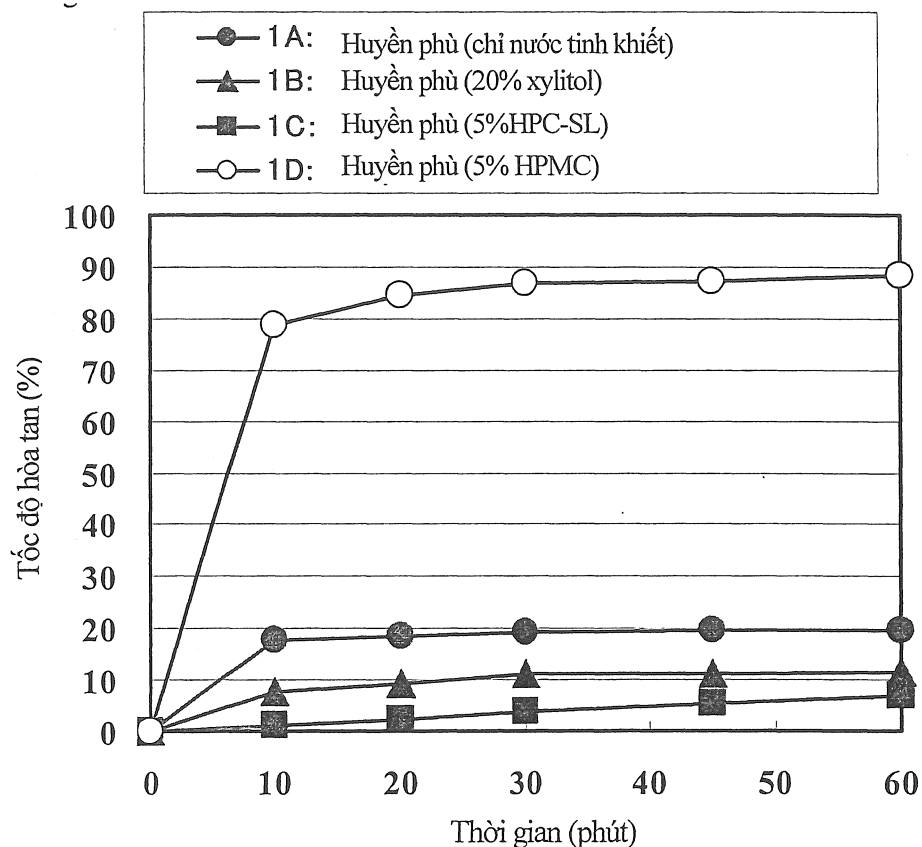
13. Huyền phù theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó huyền phù này là dạng siro.

14. Phương pháp bào chế huyền phù dùng qua đường miệng, trong đó phương pháp này bao gồm bước làm phân tán đồng đều các hạt chứa tolvaptan vô định hình trong huyền phù nước chứa HPMC hoặc dung dịch nước chứa HPMC.

15. Phương pháp theo điểm 14, trong đó lượng HPMC là 0,1 đến 25% trọng lượng theo tổng trọng lượng của huyền phù dùng qua đường miệng.

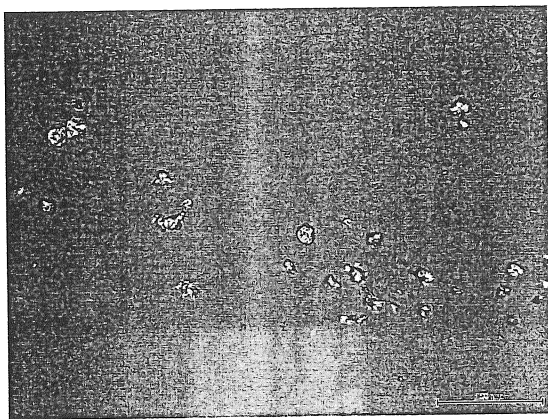
[Fig.1]

Lưu giữ ở nhiệt độ 40°C trong 4 tuần



- Môi trường hòa tan: 0,22% SLS, 900mL
- Phương pháp: Phương pháp cánh khuấy, 50 vòng/phút
- Rửa bằng môi trường hòa tan sau khi đưa huyền phù
- Huyền phù 1mg/g: 3,75 g

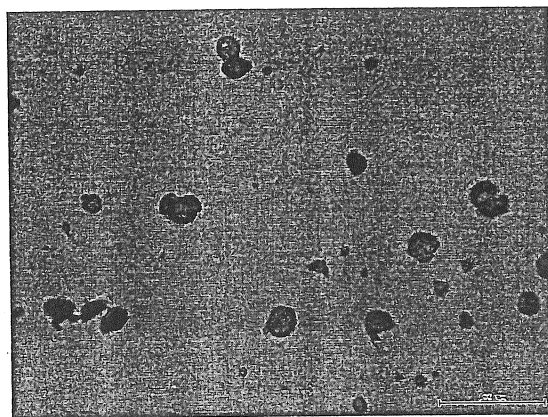
[Fig. 2]

**Kết tinh**

Ảnh chụp qua kính hiển vi phân

cực x 100

Ví dụ điều chế 1C (Sau khi lưu giữ)

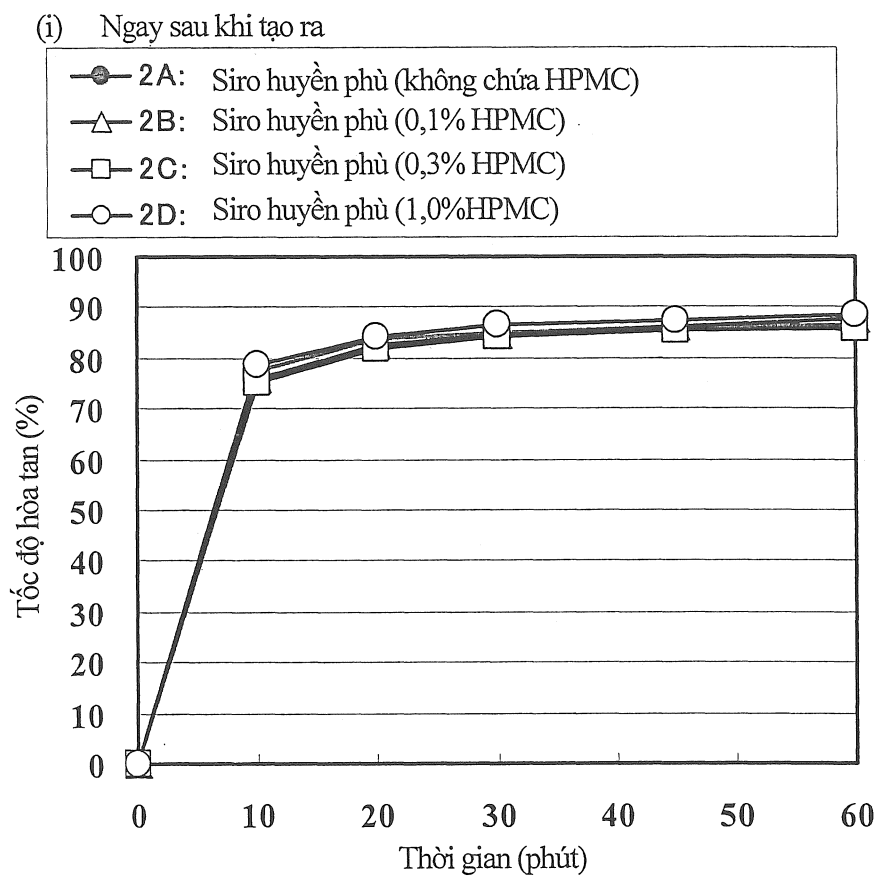
**Không kết tinh còn lại**

Ảnh chụp qua kính hiển vi phân

cực x100

Ví dụ điều chế 1D (Sau khi lưu giữ)

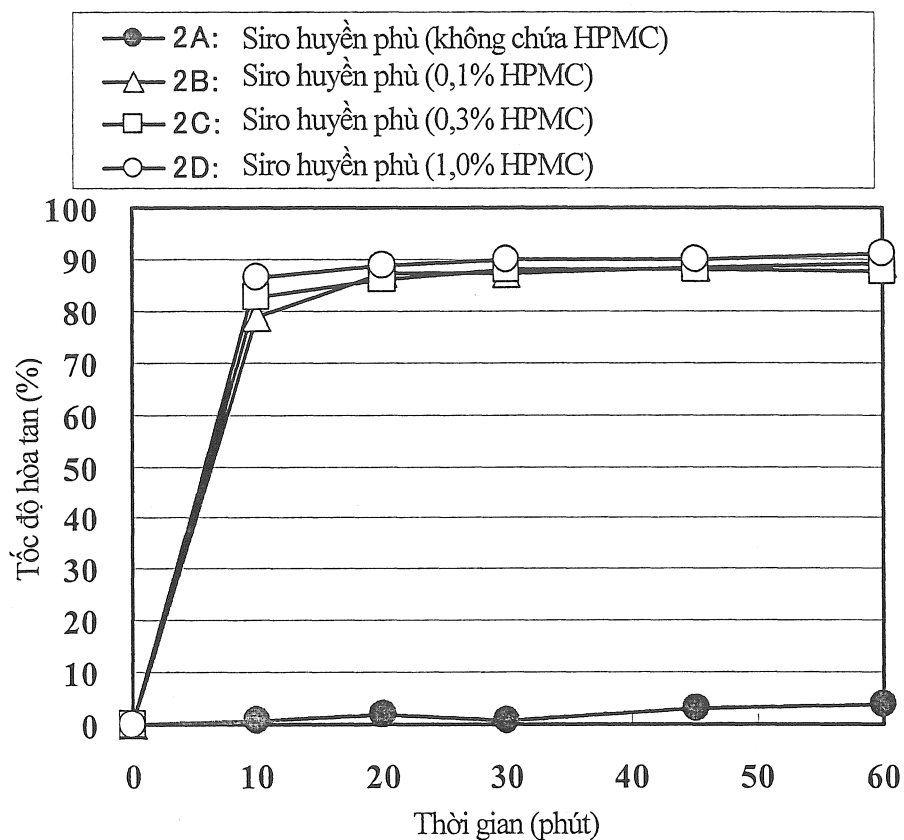
[Fig. 3-1]



- Môi trường hòa tan: 0,22% SLS, 900 mL
- Phương pháp: Phương pháp cánh khuấy, 50 vòng/phút
- Được đưa vào sau khi pha loãng trước bằng môi trường pha loãng (Huyền phù 1 mg/g: 3,75 g)

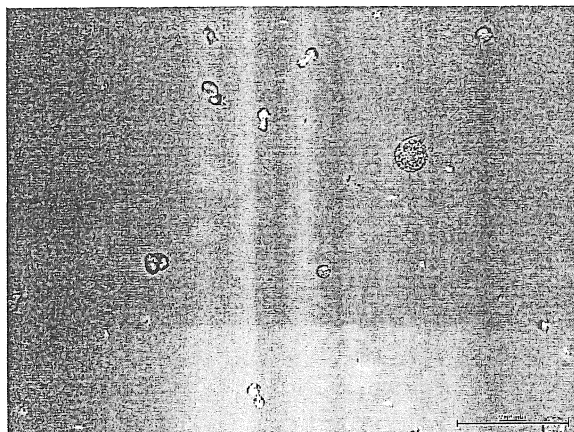
[Fig. 3-2]

(ii) Sau khi lưu giữ theo chu kỳ nhiệt độ 4°C-40°C/ngày trong 8 tuần



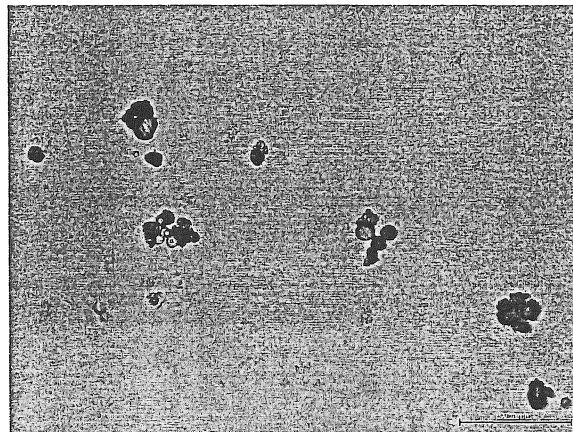
- Môi trường hòa tan: 0,22% SLS, 900mL
- Phương pháp: Phương pháp cánh khuấy, 50 vòng/phút
- Đưa vào sau khi pha loãng trước bằng môi trường hòa tan
(Huyền phù 1 mg/g: 3,75 g)

[Fig. 4]

**Kết tinh**

Ảnh chụp qua kính hiển vi phân
cực x 100

Ví dụ điều chế 2A
(Sau khi lưu giữ)

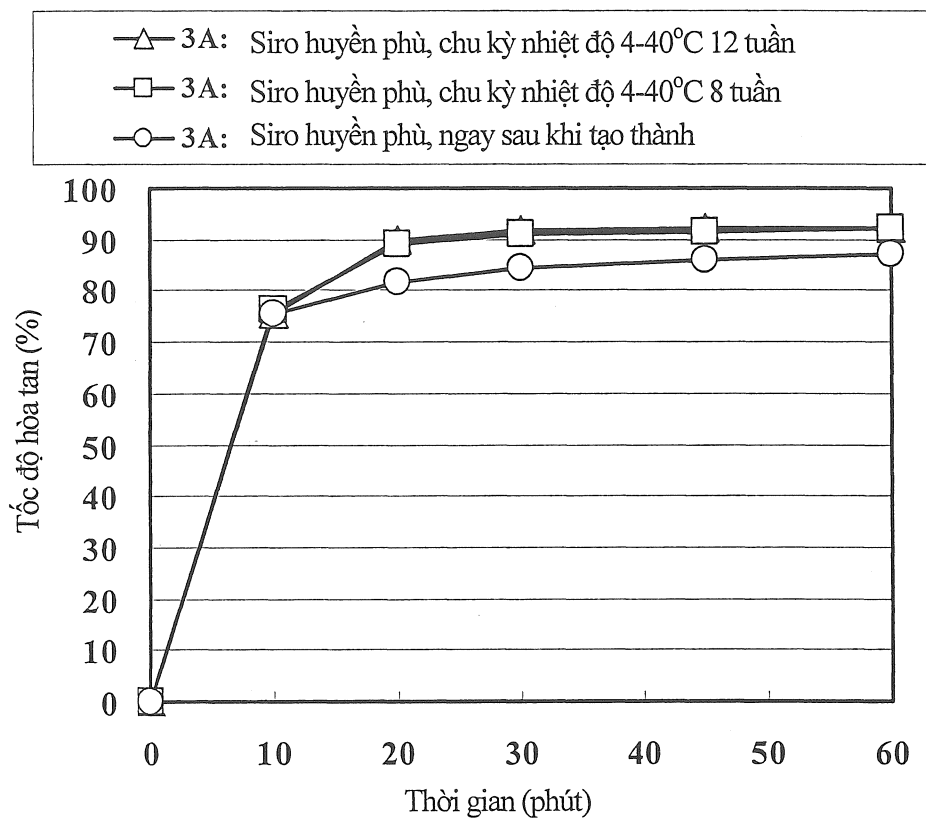
**Không kết tinh còn lại**

Ảnh chụp qua kính hiển vi phân cực x 100

Ví dụ điều chế 2B
(Sau khi lưu giữ)

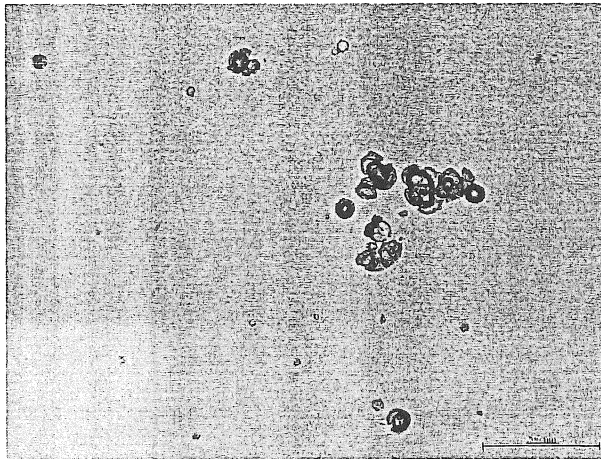
[Fig. 5]

Lưu giữ theo chu kỳ 4°C-40°C/ngày trong 8 tuần và 12 tuần



- Môi trường hòa tan: 0,22% SLS, 900 mL
- Phương pháp: Phương pháp cánh khuấy 50 vòng/phút
- Đưa vào sau khi pha loãng trước bằng môi trường hòa tan
(huyền phù 1 mg/g: 3,75 g)

[Fig. 6]



Không kết tinh còn lại

Ảnh chụp qua kính hiển vi phân cực $\times 100$

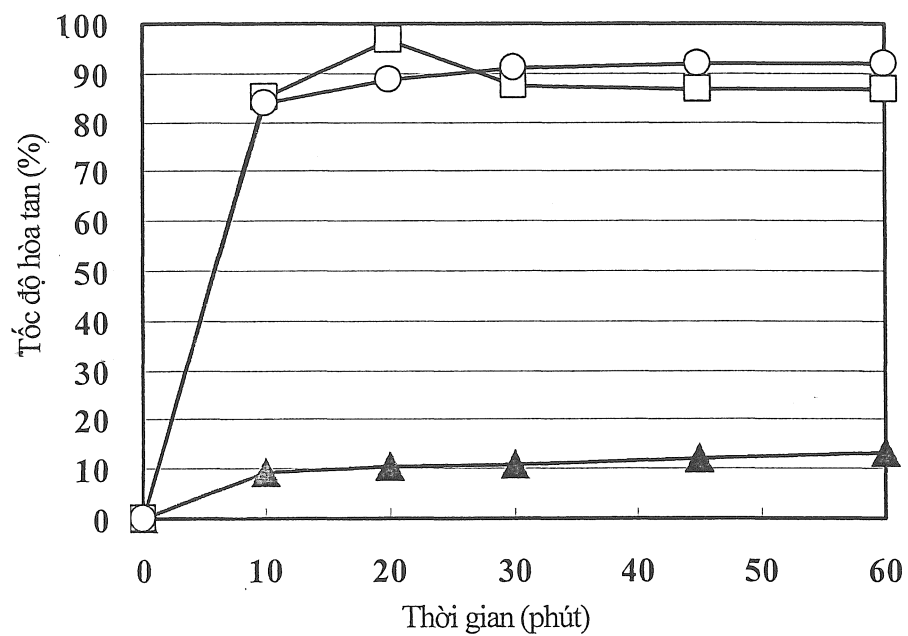
Ví dụ điều chế 3A

(sau khi lưu giữ trong 12 tuần)

[Fig. 7]

HPC-SD, lưu giữ ở nhiệt độ 40°C trong 4 tuần hoặc 8 tuần

- ▲ 4A: Siro huyền phù (HPC-SD), 40°C, 8 tuần
- 4A: Siro huyền phù (HPC-SD), 40°C, 4 tuần
- 4A: Siro huyền phù (HPC-SD), ngay sau khi tạo ra

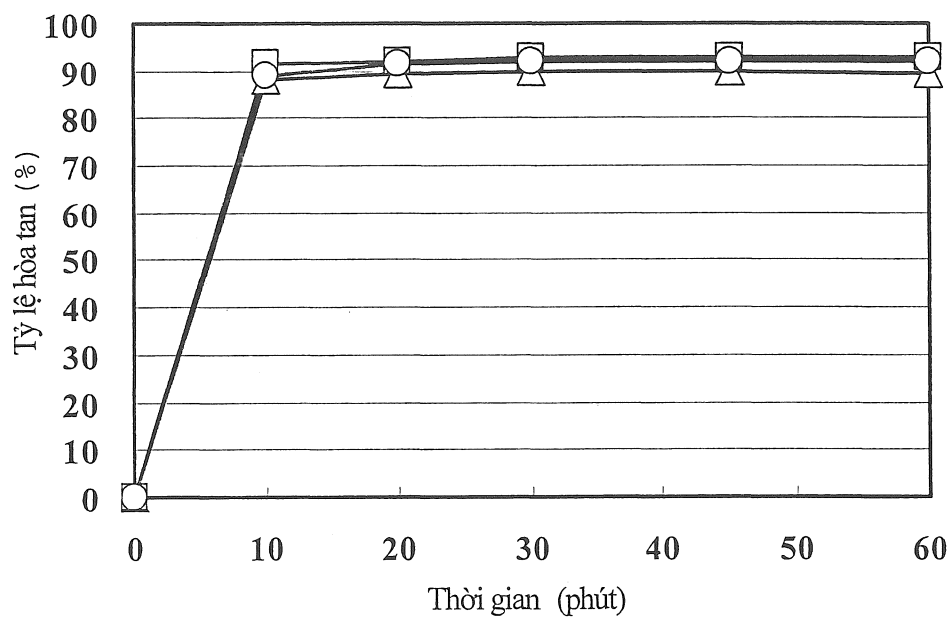


- Môi trường hòa tan: 0,22% SLS, 900 mL
- Phương pháp: Phương pháp cánh khuấy, 50 vòng/phút
- Đưa vào sau khi pha loãng trước bằng môi trường hòa tan
(Huyền phù 1 mg/g: 3,75 g)

[Fig. 8]

HPMC-SD, lưu giữ ở 40°C trong 4 tuần hoặc 8 tuần

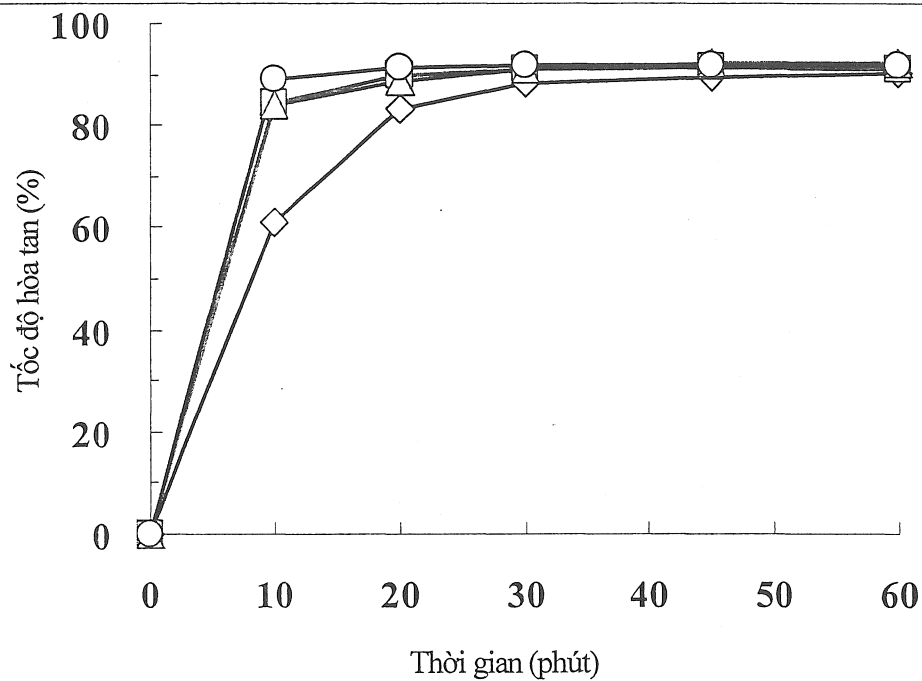
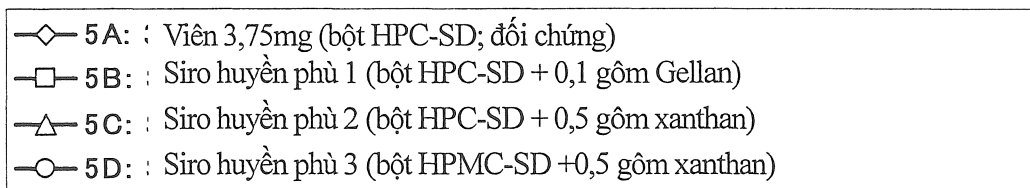
- △— 4B: Siro huyền phù (HPMC-SD), 40°C, 8 tuần
 —□— 4B: Siro huyền phù (HPMC-SD), 40°C, 4 tuần
 —○— 4B: Siro huyền phù (HPMC-SD), ngay sau khi tạo ra



- Môi trường hòa tan: 0,22% SLS, 900 mL
- Phương pháp: Phương pháp cánh khuấy, 50 vòng/phút
- Đưa vào sau khi pha loãng trước với môi trường hòa tan
 (Huyền phù 1 mg/g: 3,75 g)

[Fig. 9]

(1) Biên dạng hòa tan

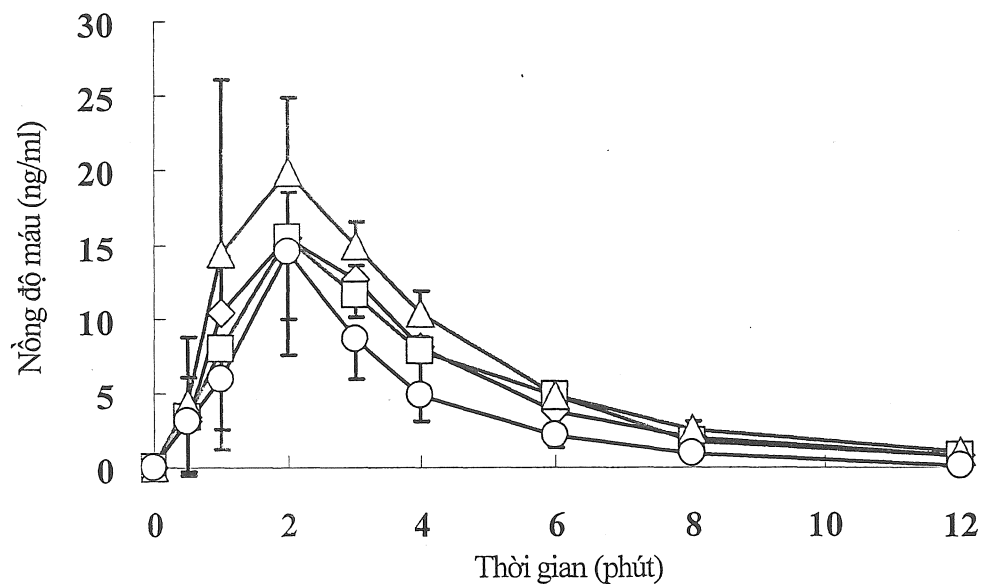


- Môi trường hòa tan: 0,22% SLS, 900 mL
- Phương pháp: Phương pháp cánh khuấy, 50 vòng/phút
- Đưa vào sau khi pha loãng trước bằng môi trường hòa tan
(Siro huyền phù 1 mg/g: 3,75 g)

[Fig. 10]

(2) Biên dạng PK

- ◇— 5A Viên 3,75 mg (bột HPC-SD; đối chứng)
 —□— 5B Huyền phù siro 1 (bột HPC-SD + 0,1% gôm gellan)
 —△— 5C Huyền phù siro 2 (bột HPC-SD + 0,5% gôm xanthan)
 —○— 5D Siro huyền phù 3 (bột HPMC-SD + 0,5% gôm xan than)

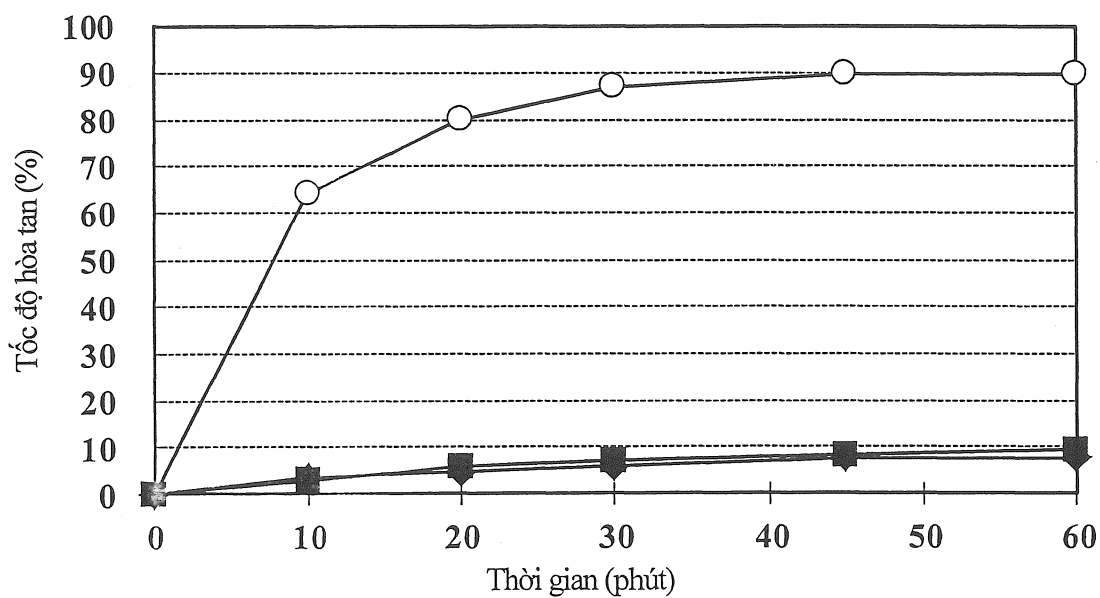
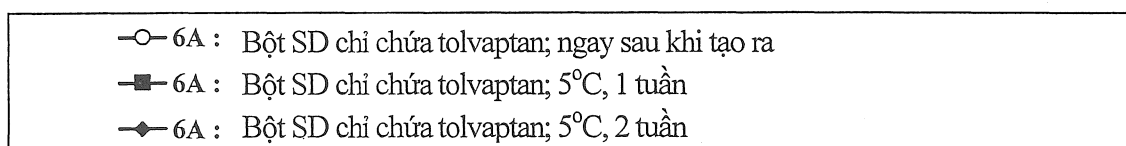


Chó bị bỏ đói (n=3; trung bình ± SD)

(viên vs)	Cmax	AUC
Siro 1	102%	96%
Siro 2	137%	128%
Siro 3	100%	66%

[Fig. 11]

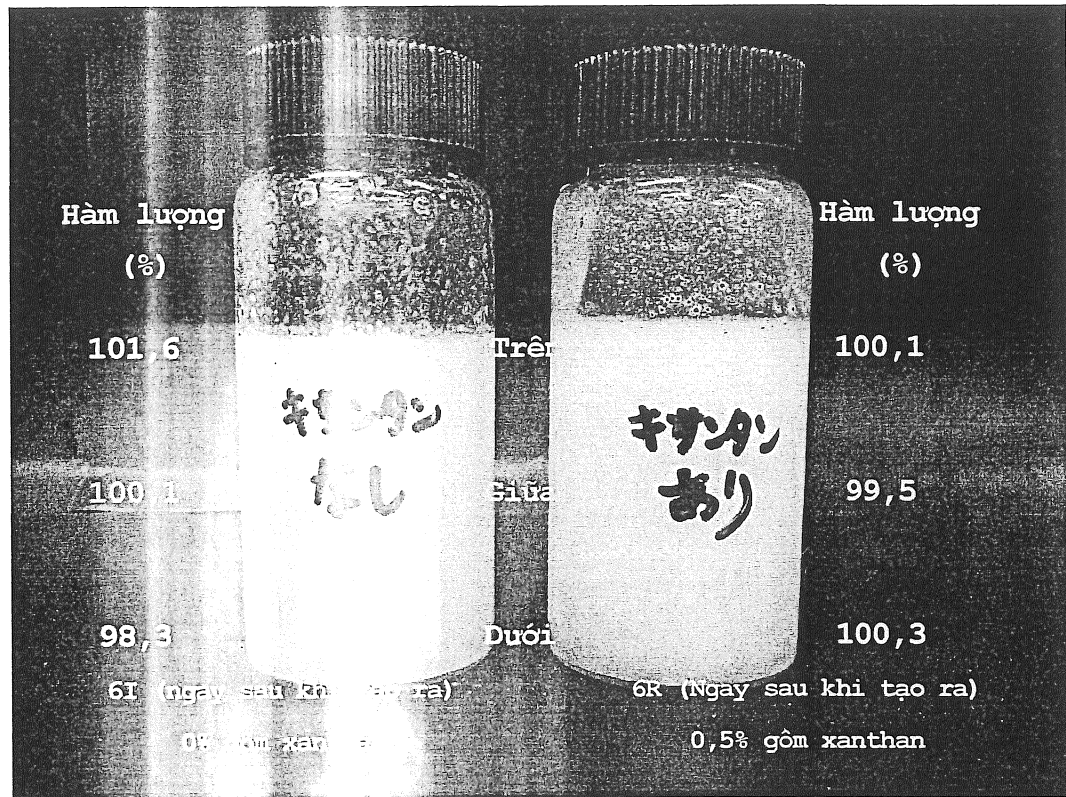
Huyền phù chứa bột SD chỉ chứa tolvaptan



- Môi trường hòa tan: 0,22% SLS, 900 mL
- Phương pháp: Phương pháp cánh khuấy, 50 vòng/phút
- Được đưa vào sau khi pha loãng trước bằng môi trường hòa tan
(Huyền phù 1 mg/g: 3,75 g)

[Fig. 12]

(a)



(b)

