



(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)



1-0024564

(51)⁷ A61K 9/20; A61K 31/513; A61P 31/18; (13) B
A61K 31/505; A61K 31/675

(21) 1-2013-01761

(22) 18/11/2011

(86) PCT/US2011/061515 18/11/2011

(87) WO2012/068535 24/05/2012

(30) 61/415,600 19/11/2010 US

(45) 27/07/2020 388

(43) 25/10/2013 307A

(73) 1. GILEAD SCIENCES, INC. (US)

333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America

2. JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)

Eastgate Village, Eastgate, Little Island, County Cork, Ireland

(72) OLIYAI, Reza (US); WISER, Lauren (US); MENNING, Mark (US).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) VIÊN NÉN CHỨA RILPIVIRIN HCL VÀ TENOFOVIR DISOPROXIL
FUMARAT

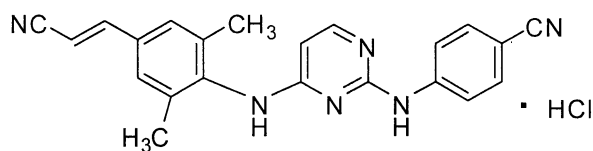
(57) Sáng chế đề cập đến thuốc dạng viên nén đa lớp có chứa rilpivirin hydroclorua, emtricitabin, và tenofivir disoproxil fumarat. Viên nén này hữu dụng trong điều trị HIV.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thuốc dạng viên nén đa lớp có chứa rilpivirin hydroclorua, emtricitabin, và tenofovir disoproxil fumarat. Viên nén này hữu dụng trong điều trị HIV.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

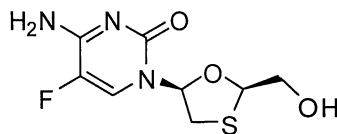
Rilpivirin HCl (RPV), một loại thuốc mới được nghiên cứu sử dụng để điều trị lây nhiễm HIV, có công thức I như sau:



I

Nó là chất ức chế phiên mã ngược non-nucleosit thế hệ thứ hai (NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) với thời gian bán hủy lâu hơn và phép phân tích tác dụng phụ cho kết quả tốt hơn khi so sánh với các NNRTI thương phẩm khác, bao gồm efavirenz.

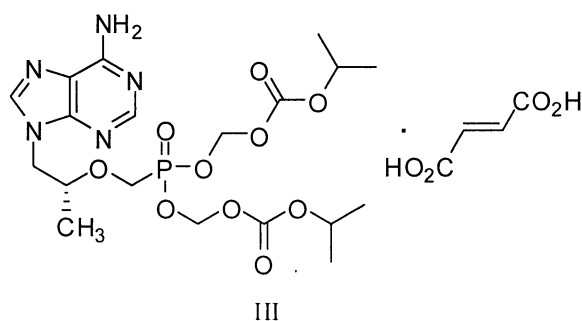
Emtricitabin (FTC) là chất ức chế phiên mã ngược nucleosit có công thức II sau đây:



II

Emtricitabin tồn tại ở dạng hoạt chất trong viên nang EMTRIVA® (emtricitabin), viên nén TRUVADA® (emtricitabin và tenofovir DF), và TRUVADA® (emtricitabin và tenofovir DF), là sản phẩm thương phẩm để điều trị lây nhiễm HIV.

Tenofovir disoproxil fumarat (Tenofovir DF hoặc TDF) là chất ức chế phiên mã ngược có công thức III sau đây:



Tenofovir DF cũng tồn tại ở dạng hoạt chất trong viên nén VIREAD® (tenofovir DF), viên nén TRUVADA® (emtricitabin và tenofovir DF), và viên nén ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabin, và tenofovir DF).

Tổ hợp của rilpivirin HCl, emtricitabin, và tenofovir DF hiện đang được thử nghiệm trong các nghiên cứu lâm sàng để điều trị HIV (ví dụ TMC278-TiDP6-C209:) Thử nghiệm lâm sàng trong điều trị bệnh nhân nhiễm HIV so sánh TMC278 với Efavirenz trong tổ hợp với Tenofovir + Emtricitabin tham khảo tại www.clinicaltrials.gov/ct2/show/-NCT00540449?term=TMC278&rank=10. Trong các thử nghiệm lâm sàng hiện tại tổ hợp này được chỉ định ở dạng hai viên nén: một viên nén chứa Rilpivirin HCl, và viên nén thứ hai là sản phẩm thương mại TRUVADA® (emtricitabin 200 mg/tenofovir DF 300 mg).

Sản phẩm tổ hợp liều cố định bao gồm rilpivirin HCl, emtricitabin, và tenofovir DF trong dạng liều rắn dùng qua đường uống là sản phẩm được mong đợi. Tổ hợp liều cố định sẽ cung cấp cho bệnh nhân liệu hiệu quả để chỉ định trong một lần hàng ngày. Các thử nghiệm lâm sàng đã thể hiện sự phù hợp cao và đem lại sự hài lòng trong điều trị, với liệu pháp kháng retrovirus hoạt tính cao sử dụng một lần hàng ngày (highly active antiretroviral therapies - HAART), dẫn đến sự ức chế lâu dài ARN HIV-1.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2005/021001 đề cập đến quy trình tạo hạt làm ẩm để điều chế viên nén đơn bao gồm rilpivirin HCl, emtricitabin, và tenofovir DF. Không may là tính bền về mặt hóa học tenofovir DF bị ảnh hưởng với sự có mặt của Rilpivirin HCl. Vì vậy, dạng dược phẩm được đề xuất bởi quy trình tạo hạt làm ẩm được đề cập trong tài liệu WO 2005/021001 là không lý tưởng để sử dụng trong điều trị lâm sàng ở người.

Hiện nay cần thiết sản phẩm dạng tổ hợp liều cố định chứa rilpivirin HCl,

emtricitabin, và tenofovir DF. Một cách lý tưởng, sản phẩm dạng tổ hợp liều cố định sẽ tạo ra được sự bền hóa học phù hợp cho các hoạt chất và sẽ tồn tại ở kích thước chấp nhận được ở dạng liều đơn vị. Ngoài ra, sẽ là có lợi đối với việc chỉ định ở dạng liều cố định do việc tạo ra nồng độ huyết thanh người khi có cả ba hoạt chất là tương đương với nồng độ huyết thanh người được tạo ra bằng cách chỉ định từng hoạt chất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng được phẩm đơn đa lớp chứa Rilpivirin HCl, emtricitabin, và tenofovir DF tạo ra tính bền về mặt hóa học cho các hoạt chất cũng như nồng độ huyết thanh của ba hoạt chất là tương đương với nồng độ huyết thanh được tạo ra bằng cách chỉ định dạng viên nang Emtriva (emtricitabin 200 mg), viên nén Viread (tenofovir DF 300 mg) và một phần ba viên nén chứa rilpivirin HCl chất mà đã được thử nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng. Ngoài ra, được phẩm đơn đa lớp được xác định bởi chủ đơn đề xuất nồng độ thuốc tương tự, khi đo vùng nồng độ huyết thanh nằm dưới đường biểu diễn (area under the curve - AUC), khi được chỉ định cho ăn và không cho ăn so với việc chỉ định liều của từng thành phần riêng biệt được ăn. Việc chỉ định các thành phần riêng rẽ không được ăn biểu hiện sự suy giảm 21% Rilpivirin (AUC) so với chỉ định các thành phần riêng rẽ được ăn. Việc giới hạn trong việc chỉ định liều được ăn có thể chỉ làm phức tạp thêm cho việc chỉ định chế độ dinh dưỡng và làm mất tính phù hợp trong việc chỉ định liều cho bệnh nhân.

Theo đó, một phương án của sáng chế đề cập đến viên nén bao gồm lớp thứ nhất và lớp thứ hai trong đó; a) lớp thứ nhất chứa rilpivirin HCl; b) lớp thứ hai chứa tenofovir DF; và c) viên nén còn chứa emtricitabin.

Theo một phương án sáng chế đề cập đến viên nén theo sáng chế đề xuất viên nén sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa lây nhiễm HIV, trong đó rilpivirin AUC thu được sau khi chỉ định cho người được ăn là không nhiều hơn 25% rilpivirin AUC thu được khi chỉ định cho người nhịn ăn.

Theo một phương án sáng chế đề cập đến viên nén theo sáng chế đề xuất viên nén sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa lây nhiễm HIV, trong đó Rilpivirin C_{max} thu được sau khi chỉ định cho người được ăn là không nhiều hơn 25% Rilpivirin C_{max} thu được khi chỉ định cho người nhịn ăn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm HIV.

Theo một phương án viên nén theo sáng chế có thể được sử dụng để điều chế được phẩm điều trị lây nhiễm HIV ở người.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình được mô tả ở đây để bào chế viên nén theo sáng chế cũng như những hỗn hợp chất trung gian mới hữu dụng để điều chế viên nén theo sáng chế.

Viên nén theo sáng chế là có lợi trong việc phát triển liệu pháp đa dược phẩm để điều trị lây nhiễm virus như HIV.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa viên nén theo sáng chế;

Fig.2 minh họa viên nén theo sáng chế;

Fig.3 minh họa viên nén theo sáng chế;

Fig.4 là sơ đồ minh họa việc điều chế viên nén theo sáng chế được mô tả trong Ví dụ 1;

Fig.5 là sơ đồ minh họa việc điều chế viên nén theo sáng chế được mô tả trong Ví dụ 2;

Fig.6 là sơ đồ minh họa việc điều chế viên nén theo sáng chế được mô tả trong Ví dụ 3;

Fig.7 là biểu đồ minh họa tổng số phần trăm phân giải TDF theo thời gian được phân tích trong Ví dụ so sánh 1;

Fig.8 là biểu đồ minh họa tổng số phần trăm phân giải TDF theo thời gian được phân tích trong Ví dụ so sánh 4;

Fig.9 là biểu đồ minh họa phần trăm RPV hòa tan được phân tích trong Ví dụ 5.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây liên quan đến các phương pháp theo sáng chế, việc chỉ định cho người khi “được ăn” nghĩa là chỉ định viên nén theo sáng chế cho người trong vòng 5 phút người tiêu thụ bữa ăn tiêu chuẩn chứa khoảng từ 300 đến 600 calo và khoảng

từ 10 đến 15 g mỡ.

Như được sử dụng ở đây liên quan đến các phương pháp theo sáng chế, việc chỉ định cho người khi “không được ăn” bao gồm việc chỉ định viên nén theo sáng chế cho người không tiêu thụ thức ăn trong khoảng từ khoảng 8 giờ đến trước khi chỉ định viên nén đến khoảng 4 giờ sau khi chỉ định viên nén.

Như được sử dụng ở đây, khi viên nén theo sáng chế bao gồm lớp mà “về cơ bản không chứa hoạt chất” nghĩa là có ít hơn 5% tổng trọng lượng của thành phần có mặt trong viên nén được tìm thấy trong lớp đó. Theo một phương án theo sáng chế, khi viên nén theo sáng chế bao gồm lớp mà “về cơ bản không chứa hoạt chất” nghĩa là có ít hơn 1% tổng trọng lượng của thành phần có mặt trong viên nén được tìm thấy trong lớp đó.

Các giá trị cụ thể được liệt kê dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa, chúng không loại trừ các giá trị khác.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó lớp thứ hai bao gồm emtricitabin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin HCl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén bao gồm $200 \pm 10,0$ mg emtricitabin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén bao gồm $300 \pm 15,0$ mg tenofovir DF.

Theo một phương án của sáng chế, lớp thứ nhất còn bao gồm một hoặc nhiều chất làm loãng, chất phân tán, chất liên kết hoặc chất bôi trơn.

Theo một phương án của sáng chế tổng trọng lượng của lớp thứ nhất trong viên nén theo sáng chế là 275 ± 75 mg.

Theo một phương án của sáng chế tổng trọng lượng của lớp thứ nhất trong viên nén theo sáng chế lớn hơn 225 mg.

Theo một phương án của sáng chế tổng trọng lượng của lớp thứ nhất trong viên nén theo sáng chế là 275 ± 50 mg.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ nhất bao gồm lactozơ monohydrat, povidon, natri croscarmellozơ, polysorbat 20, xenlulozơ vi tinh thể, và magie stearat.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó lớp thứ nhất bao gồm chất bazơ hóa. Theo một phương án của sáng chế chất bazơ hóa được chọn từ natri croscarmellozơ, canxi cacbonat, natri hydroxit, nhôm oxit, hydroxit kim loại kiềm (ví dụ như natri hydroxit, kali hydroxit và lithium hydroxit), alkaline hydroxit kiềm thổ (ví dụ như canxi hydroxit, và magnesium hydroxit), nhôm hydroxit, dihydro nhôm, natri carbonat, nhôm magie hydroxit sulfat, nhôm hydroxit magnesium carbonat, ammonium hydroxit, magie carbonat, magie stearat, piperazin, natri axetat, natri xitrat, natri tartrat, natri maleat, và natri succinat và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó lớp thứ nhất bao gồm natri croscarmellozơ, và polysorbat 20.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ nhất bao gồm lactozơ monohydrat, povidon, natri croscarmellozơ, polysorbat 20, xenlulozơ vi tinh thể, và magie stearat.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó lớp thứ hai bao gồm xenlulozơ vi tinh thể và natri croscarmellozơ.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ hai bao gồm lactozơ monohydrat, tinh bột tiền gelatin hóa, xenlulozơ vi tinh thể, natri croscarmellozơ, và magie stearat.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó lớp thứ nhất tiếp xúc với lớp thứ 2.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế còn bao gồm lớp thứ ba nằm giữa và phân tách lớp thứ nhất và lớp thứ hai. Theo một phương án, lớp thứ ba bao gồm lactozơ monohydrat, hoặc xenlulozơ vi tinh thể, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ nhất là lớp màng mỏng lớp này phủ lên lớp thứ hai.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ nhất

là lớp màng phủ polyme lớp này phủ toàn bộ lên lớp thứ hai.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén còn bao gồm lớp màng phủ mỏng.
Theo một phương án, lớp màng phủ bao gồm 34 ± 12 mg Opadry II Tím 33G100000.

Theo một phương án sáng chế đề cập đến viên nén trong đó ít nhất khoảng 5,4 phần trăm trọng lượng của lớp thứ nhất là natri croscarmellozo và ít nhất khoảng 63,3 phần trăm trọng lượng của lớp thứ nhất là lactozo monohydrat.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén trong đó ít hơn khoảng 12,2% trọng lượng của lớp thứ nhất là Rilpivirin hydroclorua.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó ít hơn khoảng 12% trọng lượng của lớp thứ nhất là Rilpivirin hydroclorua.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin hydroclorua và trong đó tổng trọng lượng lớp thứ nhất là ít nhất khoảng 230 mg.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin hydroclorua và trong đó tổng trọng lượng lớp thứ nhất là ít nhất khoảng 240 mg.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin hydroclorua và trong đó tổng trọng lượng lớp thứ nhất là ít nhất khoảng 250 mg.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin hydroclorua và trong đó tổng trọng lượng lớp thứ nhất là ít nhất khoảng 260 mg.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin hydroclorua và trong đó tổng trọng lượng lớp thứ nhất là ít nhất khoảng 270 mg.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin hydroclorua và trong đó tổng trọng lượng lớp thứ nhất là ít nhất khoảng 280 mg.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó lớp thứ nhất bao gồm

$27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin hydroclorua và trong đó tổng trọng lượng lớp thứ nhất là ít nhất khoảng 290 mg.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin hydroclorua và trong đó tổng trọng lượng lớp thứ nhất là ít nhất khoảng 300 mg.

Theo một phương án sáng chế đề cập đến viên nén trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin hydroclorua và trong đó tổng trọng lượng lớp thứ nhất là ít nhất khoảng 230mg và ít hơn khoảng 325mg.

Theo một phương án sáng chế đề cập đến viên nén trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin hydroclorua và trong đó tổng trọng lượng lớp thứ nhất là ít nhất khoảng 300 mg và ít hơn khoảng 325mg.

Theo một phương án sáng chế đề cập đến viên nén trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin hydroclorua và trong đó tổng trọng lượng lớp thứ nhất là ít nhất khoảng 290 mg và ít hơn khoảng 310 mg.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén được điều chế như được mô tả ở đây.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ nhất bao gồm:

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Rilpivirin HCl	$27,5 \pm 1,4$
Xenlulozơ vi tinh thể	$60,0 \pm 3$
Polysorbat 20	$0,4 \pm 0,02$
Natri Croscarmellozơ	$16,1 \pm 0,8$

và lớp thứ hai bao gồm

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	200 ± 10
Tenofovir DF	300 ± 15
Xenlulozơ vi tinh thể	$150 \pm 7,5$

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Natri Croscarmellozo	60 ± 3

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ nhất bao gồm:

Thành phần	Lớp (% w/w)	Viên nén tổng số (% w/w)	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Rilpivirin HCl	9,2	2,4	27,5
Xenlulozo vi tinh thể	20,0	5,2	60,0
Lactozo monohydrat	63,3	16,5	189,8
Povidon	1,1	0,3	3,3
Polysorbat 20	0,1	0,03	0,4
Natri Croscarmellozo	5,4	1,4	16,1
Magie stearat	1,0	0,3	3,0

và lớp thứ hai bao gồm

Thành phần	Lớp (% w/w)	Viên nén tổng số (% w/w)	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	23,5	17,4	200,0
Tenofovir DF	35,3	26,1	300,0
Xenlulozo vi tinh thể	17,6	13,0	150,0
Lactozo monohydrat	9,4	7,0	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	5,9	4,3	50,0
Natri Croscarmellozo	7,1	5,2	60,0
Magie stearat	1,2	0,9	10,0.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén có lớp thứ nhất bao gồm:

Thành phần	Lớp (% w/w)	Viên nén tổng số (% w/w)	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Rilpivirin HCl	9,2	2,4	27,5
Xenlulozo vi tinh thể	20,0	5,2	60,0
Lactozo monohydrat	63,3	16,5	189,8
Povidon	1,1	0,3	3,3

Thành phần	Lớp (% w/w)	Viên nén tổng số (% w/w)	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Polysorbat 20	0,1	0,03	0,4
Natri Croscarmellozo	5,4	1,4	16,1
Magie stearat	1,0	0,3	3,0

lớp thứ hai bao gồm

Thành phần	Lớp (% w/w)	Viên nén tổng số (% w/w)	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	23,5	17,4	200,0
Tenofovir DF	35,3	26,1	300,0
Xenlulozo vi tinh thể	17,6	13,0	150,0
Lactozo monohydrat	9,4	7,0	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	5,9	4,3	50,0
Natri Croscarmellozo	7,1	5,2	60,0
Magie stearat	1,2	0,9	10,0

và lớp thứ ba nằm giữa và phân tách lớp thứ nhất và lớp thứ hai, lớp này bao gồm $150 \pm 8,0$ mg xenlulozo vi tinh thể hoặc lactozo monohydrat hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ nhất bao gồm:

Thành phần	Lớp (% w/w)	Viên nén tổng số (% w/w)	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Rilpivirin HCl	9,2	2,4	27,5
Xenlulozo vi tinh thể	20,0	5,2	60,0
Lactozo monohydrat	63,3	16,5	189,8
Povidon	1,1	0,3	3,3
Polysorbat 20	0,1	0,03	0,4
Natri Croscarmellozo	5,4	1,4	16,1
Magie stearat	1,0	0,3	3,0

và lớp thứ hai bao gồm:

Thành phần	Lớp (% w/w)	Viên nén tổng số (% w/w)	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	23,5	17,4	200,0
Tenofovir DF	35,3	26,1	300,0
Xenlulozơ vi tinh thể	17,6	13,0	150,0
Lactozơ monohydrat	9,4	7,0	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	5,9	4,3	50,0
Natri Croscarmellozơ	7,1	5,2	60,0
Magie stearat	1,2	0,9	10,0.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén bao gồm lớp thứ nhất, lớp này chứa:

Thành phần	Lớp (% w/w)	Viên nén tổng số (% w/w)	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Rilpivirin HCl	9,2	2,4	27,5
Xenlulozơ vi tinh thể	20,0	5,2	60,0
Lactozơ monohydrat	63,3	16,5	189,8
Povidon	1,1	0,3	3,3
Polysorbat 20	0,1	0,03	0,4
Natri Croscarmellozơ	5,4	1,4	16,1
Magie stearat	1,0	0,3	3,0

lớp thứ hai chứa:

Thành phần	Lớp (% w/w)	Viên nén tổng số (% w/w)	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	23,5	17,4	200,0
Tenofovir DF	35,3	26,1	300,0
Xenlulozơ vi tinh thể	17,6	13,0	150,0
Lactozơ monohydrat	9,4	7,0	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	5,9	4,3	50,0
Natri Croscarmellozơ	7,1	5,2	60,0
Magie stearat	1,2	0,9	10,0

và lớp thứ ba nằm giữa và phân tách lớp thứ nhất và lớp thứ hai, lớp này bao gồm $150 \pm$

8,0mg xenlulozơ vi tinh thể hoặc lactozơ monohydrat, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ nhất là lớp màng mỏng phủ lên lớp thứ hai và trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin HCl; và lớp thứ hai chứa:

Thành phần	Lớp (% w/w)	Viên nén tổng số (% w/w)	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	23,5	17,4	200,0
Tenofovir DF	35,3	26,1	300,0
Xenlulozơ vi tinh thể	17,6	13,0	150,0
Lactozơ monohydrat	9,4	7,0	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	5,9	4,3	50,0
Natri Croscarmellozơ	7,1	5,2	60,0 và
Magie stearat	1,2	0,9	10,0.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ nhất là lớp màng mỏng phủ lên lớp thứ hai và trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin HCl; và lớp thứ hai bao gồm:

Thành phần	Lớp (% w/w)	Viên nén tổng số (% w/w)	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	23,5	17,4	200,0
Tenofovir DF	35,3	26,1	300,0
Xenlulozơ vi tinh thể	17,6	13,0	150,0
Lactozơ monohydrat	9,4	7,0	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	5,9	4,3	50,0
Natri Croscarmellozơ	7,1	5,2	60,0
Magie stearat	1,2	0,9	10,0.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ nhất bao gồm:

Thành phần	% w/w	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
------------	-------	---

Thành phần	% w/w	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Rilpivirin HCl	2,4	27,5
Xenlulozơ vi tinh thể	5,2	60,0
Lactozơ monohydrat	16,5	189,8
Povidon	0,3	3,3
Polysorbat 20	0,03	0,4
Natri Croscarmellozơ	1,4	16,1
Magie stearat	0,3	3,0

và lớp thứ hai bao gồm:

Thành phần	% w/w	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	17,4	200,0
Tenofovir DF	26,1	300,0
Xenlulozơ vi tinh thể	13,0	150,0
Lactozơ monohydrat	7,0	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	4,3	50,0
Natri Croscarmellozơ	5,2	60,0
Magie stearat	0,9	10,0.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén có lớp thứ nhất bao gồm:

Thành phần	% w/w	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Rilpivirin HCl	2,4	27,5
Xenlulozơ vi tinh thể	5,2	60,0
Lactozơ monohydrat	16,5	189,8
Povidon	0,3	3,3
Polysorbat 20	0,03	0,4
Natri Croscarmellozơ	1,4	16,1
Magie stearat	0,3	3,0

lớp thứ hai bao gồm:

Thành phần	% w/w	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	17,4	200,0
Tenofovir DF	26,1	300,0
Xenlulozơ vi tinh thể	13,0	150,0
Lactozơ monohydrat	7,0	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	4,3	50,0
Natri Croscarmellozơ	5,2	60,0
Magie stearat	0,9	10,0

và lớp thứ ba nằm giữa và phân tách lớp thứ nhất và lớp thứ hai, lớp này bao gồm $150 \pm 8,0$ mg xenlulozơ vi tinh thể hoặc lactozơ monohydrat hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ nhất bao gồm:

Thành phần	% w/w	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Rilpivirin HCl	2,4	27,5
Xenlulozơ vi tinh thể	5,2	60,0
Lactozơ monohydrat	16,5	189,8
Povidon	0,3	3,3
Polysorbat 20	0,03	0,4
Natri Croscarmellozơ	1,4	16,1
Magie stearat	0,3	3,0

và lớp thứ hai bao gồm:

Thành phần	% w/w	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	17,4	200,0
Tenofovir DF	26,1	300,0
Xenlulozơ vi tinh thể	13,0	150,0
Lactozơ monohydrat	7,0	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	4,3	50,0
Natri Croscarmellozơ	5,2	60,0
Magie stearat	0,9	10,0.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén bao gồm lớp thứ nhất, lớp này chứa:

Thành phần	% w/w	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Rilpivirin HCl	2,4	27,5
Xenlulozơ vi tinh thể	5,2	60,0
Lactozơ monohydrat	16,5	189,8
Povidon	0,3	3,3
Polysorbat 20	0,03	0,4
Natri Croscarmellozơ	1,4	16,1
Magie stearat	0,3	3,0

lớp thứ hai chứa:

Thành phần	% w/w	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	17,4	200,0
Tenofovir DF	26,1	300,0
Xenlulozơ vi tinh thể	13,0	150,0
Lactozơ monohydrat	7,0	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	4,3	50,0
Natri Croscarmellozơ	5,2	60,0
Magie stearat	0,9	10,0

và lớp thứ ba nằm giữa và phân tách lớp thứ nhất và lớp thứ hai, lớp này bao gồm $150 \pm 8,0$ mg xenlulozơ vi tinh thể hoặc lactozơ monohydrat, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ nhất là lớp màng mỏng phủ lên lớp thứ hai và trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin HCl; và lớp thứ hai chứa:

Thành phần	% w/w	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	17,4	200,0
Tenofovir DF	26,1	300,0
Xenlulozơ vi tinh thể	13,0	150,0
Lactozơ monohydrat	7,0	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	4,3	50,0
Natri Croscarmellozơ	5,2	60,0 và
Magie stearat	0,9	10,0.

Theo một phương án sáng chế đề xuất viên nén theo sáng chế trong đó lớp thứ nhất là lớp màng mỏng phủ lên lớp thứ hai và trong đó lớp thứ nhất bao gồm $27,5 \pm 1,4$ mg Rilpivirin HCl; và lớp thứ hai bao gồm:

Thành phần	% w/w	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	17,4	200,0
Tenofovir DF	26,1	300,0
Xenlulozơ vi tinh thể	13,0	150,0
Lactozơ monohydrat	7,0	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	4,3	50,0
Natri Croscarmellozơ	5,2	60,0 và
Magie stearat	0,9	10,0.

Viên nén theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều chất mang dược dụng. “Chất mang dược dụng” theo nghĩa tương thích được với các thành phần khác của công thức dược phẩm và không mang độc tính sinh lý. Như được sử dụng ở đây thuật ngữ chất mang bao gồm tá dược, chất tạo độ chảy, chất làm đầy, chất liên kết, chất bôi trơn, chất pha loãng, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt, chất phân tán và các chất tương tự. Ví dụ, xem cuốn Handbook of Pharmaceutical Excipients (APhA Publications, Washington, DC) được đưa vào đây dưới dạng tài liệu trích dẫn toàn bộ. Thuật ngữ chất mang cũng bao gồm các chất như chất tạo ngọt, chất tạo màu, và chất bảo quản. Ngoài ra, các thuật ngữ này bao gồm các giá trị được đề cập ở đây cũng như các giá trị phù hợp với thực tiễn.

Viên nén theo sáng chế cũng có thể bao gồm màng phủ mỏng phủ lên một phần hay toàn bộ viên nén. Màng phủ được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật có thể bao gồm vật liệu polyme ưa nước, nhưng không giới hạn ở các vật liệu như hydroxypropylmetyl xenlulozơ (HPMC), metylxenlulozơ, hydroxyethyl xenlulozơ (HEC), hydroxypropyl xenlulozơ (HPC), poly(vinylalcohol-co-ethylene glycol) và các polyme ưa nước khác. Mặc dầu vật liệu tan trong nước được bao gồm trong màng mỏng theo sáng chế có thể bao gồm vật liệu polyme đơn, nó cũng có thể được tạo thành bằng cách dùng hỗn hợp của nhiều hơn một polyme. Theo một phương án của sáng chế, lớp màng phủ chứa Opadry II Tím 33G100000 thành phần thương phẩm từ Colorcon.

Viên nén theo sáng chế có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị và có thể được điều chế theo bất kỳ phương pháp nào đã được biết đến rõ ràng trong lĩnh vực dược phẩm. Các kỹ thuật và công thức dược phẩm nói chung được tìm ra trong cuốn Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA), được đưa vào đây dưới dạng tài liệu trích dẫn toàn bộ. Các phương pháp này bao gồm bước kết hợp các hoạt chất với chất mang mà bao gồm một hoặc nhiều thành phần bổ sung.

Viên nén có thể được tạo ra bằng cách nén hay đúc khuôn, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần bổ sung. Viên nén có thể được điều chế bằng cách nén trong một máy thích hợp hoạt chất ở dạng chảy tự do như là dạng bột hay dạng hạt nhỏ, tùy ý được trộn với chất liên kết, chất bôi trơn, chất làm loãng trợ, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Viên nén được đúc có thể được tạo ra bằng các đúc bằng máy thích hợp hỗn hợp hoạt chất dạng bột được làm ẩm với chất làm loãng lỏng trợ. Viên nén có thể tùy ý được phủ, ví dụ bằng lớp phủ polyme mà có thể chứa hợp chất có công thức I.

Fig.1 minh họa mặt cắt ngang của viên nén (101) theo sáng chế. Viên này bao gồm lớp thứ nhất (103) lớp mà bao gồm Rilpivirin HCl. Viên nén cũng bao gồm lớp thứ hai (105) lớp mà bao gồm tenofovir DF. Lớp thứ nhất và lớp thứ hai mỗi lớp cũng có thể chứa emtricitabin.

Fig.2 minh họa mặt cắt ngang của viên nén (101) theo sáng chế. Viên này bao gồm lớp thứ nhất (103) lớp mà bao gồm Rilpivirin HCl. Viên nén cũng bao gồm lớp thứ 2 (105) lớp mà chứa tenofovir DF và lớp thứ 3 (107) trợ. Lớp thứ nhất và lớp thứ hai cũng có thể còn bao gồm emtricitabin.

Fig.3 minh họa mặt cắt ngang của viên nén (101) theo sáng chế. Viên nén cũng bao gồm lớp thứ nhất (109) bao gồm Rilpivirin HCl và lớp thứ hai (105) bao gồm tenofovir DF và emtricitabin, trong đó lớp thứ nhất (109) là lớp phủ phủ lên lớp thứ hai (105)

Các ví dụ so sánh

Ví dụ so sánh 1

Điều chế và đánh giá tính bền của dược phẩm FTC, RPV, và TDF được tạo ra từ quy trình tạo hạt ướt

Quy trình tạo hạt ướt đơn được sử dụng để tạo dược phẩm FTC, RPV, và TDF dựa trên thành phần dược phẩm của TRUVADA® (emtricitabin 200 mg/tenofovir DF 300 mg) và công thức lâm sàng RPV Pha 3. Vì quy trình tạo hạt ướt có lợi ích trong việc làm đơn giản quy trình sản xuất nên nó là lựa chọn đầu tiên để phát triển các sản phẩm FDC. Liều RPV thấp và việc sử dụng các tá dược phổ biến trong VIREAD® (tenofovir DF), TRUVADA® (emtricitabin 200 mg/tenofovir DF 300 mg), và EMTRIVA® (emtricitabin) làm FTC/RPV/TDF có thể biến đổi từ quy trình tạo hạt ướt lớp đơn. Một thách thức là duy trì tính bền của TDF với sự có mặt của chất hoạt động bề mặt.

Các thành phần và các thông số quy trình của công thức tạo hạt ướt đã được phân tích được tóm tắt một cách tương ứng trong bảng CE1.1 và CE1.2. Quy trình tạo hạt ướt được thực hiện với sự có mặt hoặc vắng mặt của chất hoạt động bề mặt phi ion (poloxam 188 và polysorbat 20).

Bảng CE1.1

	% w/w				
	3639-182	3639-183	3866-1	3866-2	3866-22
Các thành phần ngoại hạt					
Rilpivirin HCl	3,6	3,6	3,6	3,6	2,75
Emtricitabin	26,3	26,3	26,3	26,3	20,0
Tenofovir disoproxil fumarat	39,5	39,5	39,5	39,5	30,0
Xenlulozơ vi tinh thể, NF (102)	14,2	22,2	22,2	22,6	15,0
Polysorbat 20	0,4	0,4			
Poloxamr 188			0,4		
Hydroxypropyl xenlulozơ		2,0	2,0	2,0	
Natri croscarmellozơ, NF	2,5	2,5	2,5	2,5	3,0

Lactozơ monohydrat (DCL-11)	5,0				
Lactozơ monohydrat, NF, 310					
Thông lệ/Nghiên					8,0
Tinh bột tiền pelatin hóa, NF	5,0				5,0
Các thành phần ngoại hạt					
Xenlulozơ vi tinh thể, NF (102)					12,25
Natri croscarmellozơ, NF	2,5	2,5	2,5	2,5	3,0
Magie stearat, NF	1,0	1,00	1,00	1,0	1,0
Tổng số	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Trọng lượng viên nén tổng số	760 mg	760 mg	760 mg	760 mg	1000 mg

Bảng CE1.2

Số lô	Kích thước mê	Lượng thành phần nội hạt (g)	Nước cho quy trình tạo hạt		Thời gian thêm nước	Tỉ khối ướt	Kích thước đường kính hạt trung bình (μ m)	LOD (%)
			(g)	(%)				
3639-182	800	772	277,5	36	8:30	1	169	0,74
3639-183	800	772	277,6	38	7:49	1	187	0,56
3866-1	800	772	275,0	36	8:27	1	226	0,49
3866-2	800	772	275,0	36	8:00	1	204	0,56
3866-22	800	670	175,0	41	5:19	0	207	0,96

Viên nén chưa được bao phủ được đóng gói cùng 3g gel silica chất làm khô và được bảo quản ở 50°C và 40°C/75% RH tại khoang làm bền để nén các mẫu và thúc đẩy tốc độ phân giải để tạo ra tính bền lâu dài cho viên nén trong điều kiện bình thường xung quanh (25°C/60% RH). Các nghiên cứu tiền công thức được phẩm đã chỉ ra rằng TDF bị thủy phân trong dung dịch nước và bị nhỏ đi ở dạng rắn sau khi cho tiếp xúc với chất ẩm và nhiệt. Các sản phẩm phân hủy là PMPA POC đơn, isopropanol, carbon dioxit, và formaldehit. Tốc độ và phạm vi của sự phân rã TDF trong quy trình tạo hạt ướt là cao hơn đáng kể so với sản phẩm viên nén thương mại TRUVADA® (emtricitabin 200

mg/tenofovir DF 300 mg). Các sản phẩm phân hủy và tạp chất có liên quan TDF tồn số tăng lớn hơn 4% sau hai tuần ở 50°C. Nhiều thử nghiệm để tăng cường tính bền của TDF cho công thức thuốc được tạo ra từ quy trình tại hạt ướt bằng cách loại bỏ chất hoạt động bề mặt hoặc bằng cách tăng nồng độ xenlulozơ vi tinh thể và tinh bột tiền gelatin hóa đã thất bại trong việc tăng cường tính bền cho công thức dược phẩm. Các kết quả này cho thấy quy trình tạo hạt ướt là không lý tưởng cho việc sử dụng lâm sàng ở người. Dữ liệu ổn định ở 50°C được tóm tắt trong Fig.7. Tất cả các công thức dược phẩm thể hiện tốc độ phân rã của TDF lớn hơn nhiều so với viên nén thương phẩm TRUVADA® (emtricitabin 200 mg/tenofovir DF 300 mg).

Như được minh họa dưới đây trong Ví dụ 6, viên nén theo sáng chế giúp khắc phục tính bền bị suy giảm của TDF xuất hiện trong công thức dược phẩm từ quy trình tạo hạt ướt nêu trên.

Ví dụ so sánh 2

Điều chế Công thức I

Công thức I được điều chế bằng cách trộn FTC, RPV, và TDF với tá dược sau đó làm khan chúng cùng với việc áp dụng quy trình tạo hạt khô, quy trình có sử dụng bộ nén trục và máy xay. Hạt được trộn với tá dược ngoại hạt và được nén thành lõi viên nén, thành phần mà sau đó được phủ màng mỏng. Các thông số cho công thức được tạo ra từ quy trình tạo hạt khô (công thức 1) được tóm tắt trong Bảng CE2.1.

Bảng CE2.1

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén FTC/RPV/TDF (mg/viên)
Emtricitabin	200,0
Rilpivirin Hydroclorua	27,5 ^a
Tenofovir Disoproxil Fumarat	300,0 ^b
Xenlulozơ vi tinh thể	218,4
Natri Croscarmellozơ	85,0
Magie stearat	19,1
Trọng lượng lõi của viên nén	850,0
Thành phần lớp phủ	
Opadry II Tím 33G100000	25,5

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén FTC/RPV/TDF (mg/viên)
Trọng lượng viên nén tổng số	875,5

a Tương đương 25,0mg bazơ không chứa Rilpivirin

b Tương đương 245mg tenofovir disoproxil

Ví dụ so sánh 3

Điều chế Công thức 2

Công thức 2 được điều chế nhờ hai quy trình tạo hạt riêng rẽ trong đó Rilpivirin HCl được tạo hạt ướt bởi quy trình tạo hạt nền lỏng và emtricitabin và tenofovir DF được đồng tạo hạt trong quy trình tạo hạt ướt biến dạng cao. Công thức này được thiết kế để sử dụng công thức Rilpivirin HCl nội hạt và quy trình tạo hạt nền lỏng được sử dụng để điều chế viên nén RPV dạng mà giờ đây đã được phân tích trong các thử nghiệm lâm sàng pha 3. Hỗn hợp bột Emtricitabin/tenofovir DF được tạo ra nhờ quy trình và hỗn hợp nội hạt được sử dụng trong quy trình sản xuất TRUVADA® (emtricitabin 200 mg/tenofovir DF 300 mg). Hai quy trình tạo hạt sau đó được trộn với chất bôi trơn, được nén vào viên nén lớp đơn, và sau đó được phủ màng. Các thông số của Công thức 2 được tóm tắt trong Bảng CE3.1.

Bảng CE3.1

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén FTC/RPV/TDF (mg/viên)
Emtricitabin	200,0
Rilpivirin Hydroclorua	27,5 ^a
Tenofovir Disoproxil Fumarat	300,0 ^b
Xenlulozơ vi tinh thể	212,7
Lactozơ monohydrat	135,1
Povidon	3,3
Tinh bột tiền gelatin hóa	50,0
Polysorbat 20	0,4
Natri Croscarmellozơ	61,1
Magie stearat	10,0
Trọng lượng lõi của viên nén	1000,0
Thành phần lớp phủ	
Opadry II Tím 33G100000	30,0

Trọng lượng viên nén tổng số	1030,0
a Tương đương 25,0mg bazơ không chứa Rilpivirin	
b Tương đương 245mg tenofovir disoproxil	

Ví dụ so sánh 4

Tính bền của Công thức 1 và Công thức 2

Tính đồng nhất và sự bền của APIs và các sản phẩm phân hủy được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật HPLC, kỹ thuật mà sử dụng cột C-12 4,6 × 250-mm (kích thước hạt 4- μ m) để phân tách sắc ký bằng kỹ thuật sắc ký ngược pha sử dụng pha di động bao gồm đệm ammonium acetate và acetonitrile với gradient dung môi trong xấp xỉ 60 phút. Mẫu hỗn hợp của 10 viên nén được hòa tan và pha loãng đến các nồng độ cuối cùng xấp xỉ 0,08 mg/mL RPV, 0,64 mg/mL FTC, và 0,96 mg/mL TDF cùng với dung dịch phosphat buffer:acetonitrile:methanol tỉ lệ 4:3:3 có pH=3. Tính bền và hàm lượng các sản phẩm phân hủy FTC, RPV, và TDF được xác định bằng kỹ thuật HPLC áp dụng kỹ thuật chuẩn hóa vùng và tiêu chuẩn ngoại tham chiếu với bước sóng 262nm. Dữ liệu về tính bền của 30 viên nén được bảo quản ở 40°C/75% RH trong các chai đậy nút bao gồm 3g silica gel chất làm khô được tóm tắt trong Fig.8.

Trong ví dụ so sánh 5 dưới đây, đặc tính sinh khả dụng của Công thức 1 và Công thức 2 được ước định từ Công thức 2 và Công thức 3. Cả hai công thức 1 và 2 thất bại trong việc thể hiện tính cân bằng sinh học đối với Rilpivirin có mức độ C_{max} và vùng dưới đường biểu diễn cao hơn đáng kể so với mức độ thu được từ viên nén Rilpivirin đang được phân tích trong các thử nghiệm lâm sàng. Theo đó, nồng độ Rilpivirin trong huyết thanh được tạo ra bởi Công thức 1 và bởi Công thức 2 là không tương đương với nồng độ Rilpivirin trong huyết thanh được tạo ra trong các thử nghiệm lâm sàng hiện tại. Viên nén đại diện theo sáng chế đã thể hiện được đặc tính có ích trong việc tạo ra nồng độ Rilpivirin tương đương với mức huyết thanh được tạo ra trong các thử nghiệm lâm sàng hiện tại (xem Ví dụ 5 dưới đây)

Ví dụ so sánh 5

Tính sinh khả dụng của Công thức 1 và Công thức 2

Nghiên cứu lâm sàng được tiến hành để xác định tính sinh khả dụng và sự cân bằng sinh học của Công thức 1 và 2 so với việc đồng chỉ định các thành phần riêng lẻ, với tất cả

phương pháp các điều trị được chỉ định ở trạng thái được ăn. Cả hai công thức 1 và 2 thất bại trong việc thể hiện tính cân bằng sinh học đối với Rilpivirin có mức độ C_{max} và vùng dưới đường biểu diễn cao hơn đáng kể so với mức độ thu được từ viên nén Rilpivirin đang được phân tích trong các thử nghiệm lâm sàng phase 3. Ngược lại đối với cả emtricitabin và tenofovir mức độ AUC và C_{max} từ Công thức 1 và 2 là tương đương về mặt sinh học so với các công thức thương phẩm tương ứng EMTRIVA® (Emtracitabine) và VIREAD® (tenofovir DF). Mức độ bộc lộ Rilpivirin cao hơn hẳn được quan sát từ Công thức 1 và 2 trong các khảo cứu về tính tương đương về mặt sinh học có thể là do những tương tác hóa lý giữa Rilpivirin HCl và hoặc emtricitabin hoặc tenofovir DF. Các kết quả này nói lên rằng công thức và quy trình điều chế cần những cải biến quan trọng để thu được các đặc tính mong muốn từ Rilpivirin.

Thông số RPV PK	Thử nghiệm	Tham chiếu	% GMR (90% CI)
Công thức 1			
C _{max}	166 (25%)	109 (28%)	154 (147, 161)
AUC _{cuối cùng}	3685 (22%)	2742 (29%)	136 (130, 143)
AUC _{inf}	4005 (23%)	3021 (32%)	135 (129, 142)
Công thức 2			
C _{max}	163 (24%)	109 (28%)	151 (144, 158)
AUC _{cuối cùng}	3659 (24%)	2742 (29%)	135 (129, 141)
AUC _{inf}	3983 (24%)	3021 (32%)	134 (128, 141)

C_{max}: ng/mL, AUC: ng*hr/mL

Sau đây, sáng chế sẽ được minh họa bởi các ví dụ không bị giới hạn sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tổng hợp viên nén hai lớp đại diện theo sáng chế

Theo một phương án của sáng chế, kỹ thuật điều chế có thể được chia thành nhiều bước: quy trình tạo hạt nền lỏng và làm khan Rilpivirin HCl, quy trình tạo hạt ướt emtricitabin và tenofovir DF biến dạng cao, nghiền và trộn sản phẩm từ quy trình tạo hạt, tạo viên nén hai lớp, phủ màng cho các viên nén, và đóng gói. Các bước cụ thể được mô tả dưới đây để điều chỉnh sức chứa của thiết bị, sản phẩm đang trong quy trình có thể được tạo hạt và làm khô thành rất nhiều phần, sau đó được kết hợp lại trong các bước nghiền và

trộn cuối cùng. Như được minh họa trong Fig.4, viên nén đại diện theo sáng chế có thể được điều chế như sau.

Quy trình tạo hạt Rilpivirin HCl nền lỏng

- 1) Cân Rilpivirin HCl và tá dược (lactozơ monohydrat và natri croscarmellozơ). Điều chỉnh khối lượng của Rilpivirin HCl dựa trên hệ số thành phần dược phẩm, đồng thời với việc giảm thiểu khối lượng của lactozơ monohydrat.
- 2) Cân nước tinh khiết, polysorbat 20, và povidon. Phối trộn hợp chất ở hai bước nêu trên trong bình thép không gỉ để tạo thành chất lỏng liên kết sử dụng cho quy trình tạo hạt. Đầu tiên, thêm povidon sau đó thêm polysorbat 20 và trộn cho đến khi hòa tan hoàn toàn.
- 3) Thêm Rilpivirin HCl, lactose monohydrat, và natri croscarmellozơ vào máy làm khan nền lỏng để phối trộn các thành phần.
- 4) Phun toàn bộ thể tích dung dịch chất liên kết khi duy trì quy trình lỏng hóa bột nền.
- 5) Sau khi thêm dung dịch, làm khan dạng hạt trong máy làm khan nền lỏng đến khi có thành phần ẩm phù hợp được xác bởi giá trị mất nước khi làm khan (loss on drying - LOD).

Nghiền và trộn hỗn hợp Rilpivirin

- 6) Chuyển dạng hạt được làm khan qua bộ phận nghiền để giảm kích thước hạt.
- 7) Thêm dạng hạt đã được nghiền, làm khan cũng như lactozơ monohydrat, xenlulozơ vi tinh thể, và natri croscarmellozơ ngoại hạt và trộn chúng trong thiết bị trộn.
- 8) Thêm magnesium stearat ngoại hạt vào và trộn.

Quy trình tạo hạt ước Emtricitabin/Tenofovir DF

- 9) Cân emtricitabin, tenofovir DF, và tá dược (tinh bột tiền gelatin hóa, natri croscarmellozơ, lactozơ monohydrat, xenlulozơ vi tinh thể, và magie stearat). Điều chỉnh khối lượng của DF và emtricitabin dựa trên hệ số thành phần dược phẩm và điều chỉnh tương ứng khối lượng của lactozơ monohydrat.
- 10) Thêm emtricitabin, tenofovir DF, và tá dược nội hạt (tinh bột tiền gelatin hóa, natri croscarmellozơ, xenlulozơ vi tinh thể, và lactozơ monohydrat) vào máy trộn/chặt

độ có biến dạng cao và trộn trong điều kiện máy trộn được thiết lập với tốc độ thấp.

- 11) Thêm nước vào khối trộn khô khi trộn với máy trộn và máy chặt để tiến hành quy trình tạo hạt ướt. Sau khi thêm nước, vật liệu ướt kết thúc việc tạo công thức hạt.
- 12) Nghiền vật liệu tạo hạt ướt.

Làm khan nền ướt

- 13) Chuyển hỗn hợp tiến hành quá trình tạo hạt ướt vào máy làm khan nền ướt và làm khan hạt đến trạng thái ẩm phù hợp như được xác định bởi giá trị mất nước khi làm khan.

Nghiền và trộn hỗn hợp Emtricitabin/Tenofovir DF

- 14) Chuyển những hạt được làm khan và tá dược ngoại hạt (natri croscarmellozo) đến máy nghiền để làm giảm kích thước hạt.
- 15) Trộn hỗn hợp
- 16) Thêm magie stearat vào hỗn hợp và trộn.

Tạo viên nén

- 17) Nén hỗn hợp bột emtricitabin/tenofovir DF cuối cùng sau đó hỗn hợp bột Rilpivirin cuối cùng được cân trọng lượng và làm cứng trên máy nén viên nén hai lớp.

Phủ màng

- 18) Phủ màng những lõi viên nén chưa được phủ bằng huyền phù nước của padry II Tím 33G100000 để thu được trọng lượng viên nén mong muốn.

Ví dụ 2: Tổng hợp viên nén ba lớp đại diện theo sáng chế

Theo một phương án của sáng chế, kỹ thuật điều chế có thể được chia thành nhiều bước: quy trình tạo hạt nền lỏng và làm khan Rilpivirin HCl, quy trình tạo hạt ướt emtricitabin và tenofovir DF biến dạng cao, nghiền và trộn sản phẩm từ quy trình tạo hạt, tạo viên nén ba lớp, phủ màng cho các viên nén, và đóng gói. Các bước cụ thể được mô tả dưới đây để điều chỉnh sức chứa của thiết bị, sản phẩm đang trong quy trình có thể được tạo hạt và làm khô thành rất nhiều phần, sau đó được kết hợp lại trong các bước nghiền và trộn cuối cùng. Như được minh họa trong Fig.5, viên nén đại diện theo sáng chế có thể được điều chế như sau.

Quy trình tạo hạt Rilpivirin HCl nền lỏng

- 1) Cân Rilpivirin HCl và tá dược (lactozơ monohydrat và natri croscarmellozơ). Điều chỉnh khối lượng của Rilpivirin HCl dựa trên hệ số thành phần dược phẩm, đồng thời với việc giảm thiểu khối lượng của lactozơ monohydrat.
- 2) Cân nước tinh khiết, polysorbat 20, và povidon. Phối trộn hợp chất ở hai bước nêu trên trong bình thép không gỉ để tạo thành chất lỏng liên kết sử dụng cho quy trình tạo hạt. Đầu tiên, thêm povidon sau đó thêm polysorbat 20 và trộn cho đến khi hòa tan hoàn toàn.
- 3) Thêm Rilpivirin HCl, lactose monohydrat, và natri croscarmellozơ vào chất làm khan nền lỏng để phối trộn các thành phần.
- 4) Phun toàn bộ số lượng của dung dịch chất liên kết trong khi đang duy trì tính lỏng bột nền để chắc chắn hạt tăng kích thước đồng đều.
- 5) Sau khi thêm dung dịch, làm khan dạng hạt trong máy làm khan nền lỏng đến khi có thành phần ẩm phù hợp được xác bởi giá trị mất nước khi làm khan (loss on drying - LOD).

Nghiên và trộn hỗn hợp Rilpivirin

- 6) Chuyển hạt được làm khan qua máy nghiền để làm giảm kích thước hạt.
- 7) Thêm dạng hạt đã được nghiền, làm khan cũng như lactozơ monohydrat, xenlulozơ vi tinh thể, và natri croscarmellozơ ngoại hạt và trộn chúng trong thiết bị trộn.
- 8) Thêm magnesium stearat ngoại hạt vào và trộn.

Quy trình tạo hạt ướt Emtricitabin/Tenofovir DF

- 9) Cân emtricitabin, tenofovir DF, và tá dược (tinh bột tiền gelatin hóa, natri croscarmellozơ, lactozơ monohydrat, xenlulozơ vi tinh thể, và magie stearat). Điều chỉnh khối lượng của DF và emtricitabin dựa trên hệ số thành phần dược phẩm và điều chỉnh tương ứng khối lượng của lactozơ monohydrat.

- 10) Thêm emtricitabin, tenofovir DF, và tá dược nội hạt (tinh bột tiền gelatin hóa, natri croscarmellozo, xenlulozo vi tinh thể, và lactozo monohydrat) vào máy trộn/chặt độ có biến dạng cao và trộn trong điều kiện máy trộn được thiết lập với tốc độ thấp.
- 11) Thêm nước vào khối trộn khô khi trộn với máy trộn và máy chặt để tiến hành quy trình tạo hạt ướt. Sau khi thêm nước, vật liệu ướt kết thúc việc tạo công thức hạt.
- 12) Nghiền vật liệu tạo hạt ướt.

Làm khan nền ướt

- 13) Chuyển hỗn hợp tiến hành quá trình tạo hạt ướt vào máy làm khan nền ướt và làm khan hạt đến trạng thái ẩm phù hợp như được xác định bởi giá trị mất nước khi làm khan.

Nghiền và trộn hỗn hợp Emtricitabin/Tenofovir DF

- 14) Chuyển những hạt được làm khan và tá dược ngoại hạt (natri croscarmellozo) đến máy nghiền để làm giảm kích thước hạt.
- 15) Trộn hỗn hợp
- 16) Thêm magie stearat vào hỗn hợp và trộn.

Tạo viên nén

- 17) Nén hỗn hợp bột emtricitabin/tenofovir DF cuối cùng sau đó hỗn hợp bột Rilpivirin cuối cùng được cân trọng lượng và làm cứng trên máy nén viên nén ba lớp với lactozo monohydrat hoặc xenlulozo vi tinh thể làm lớp ở giữa.

Phủ màng

- 18) Phủ màng những lõi viên nén chưa được phủ bằng huyền phù nước của padry II Tím 33G100000 để thu được trọng lượng viên nén mong muốn.

Ví dụ 3: Tổng hợp viên nén hai lớp đại diện theo sáng chế

Để điều chỉnh sức chứa của thiết bị, sản phẩm đang trong quy trình có thể được tạo hạt và làm khô thành rất nhiều phần, sau đó được kết hợp lại trong các bước nghiền và

trộn cuối cùng. Như được minh họa trong Fig.6, viên nén đại diện theo sáng chế có thể được điều chế như sau.

Quy trình tạo hạt ướt Emtricitabin/Tenofovir DF

- 1) Cân emtricitabin, tenofovir DF, và tá dược (tinh bột tiền gelatin hóa, natri croscarmellozo, lactozo monohydrat, xenlulozo vi tinh thể, và magie stearat). Điều chỉnh khối lượng của DF và emtricitabin dựa trên hệ số thành phần dược phẩm và điều chỉnh tương ứng khối lượng của lactozo monohydrat.
- 2) Thêm emtricitabin, tenofovir DF, và tá dược nội hạt (tinh bột tiền gelatin hóa, natri croscarmellozo, xenlulozo vi tinh thể, và lactozo monohydrat) vào máy trộn/chặt độ có biến dạng cao và trộn trong điều kiện máy trộn được thiết lập với tốc độ thấp.
- 3) Thêm nước vào khối trộn khô khi trộn với máy trộn và máy chặt để tiến hành quy trình tạo hạt ướt. Sau khi thêm nước, vật liệu ướt kết thúc việc tạo công thức hạt.
- 4) Nghiền vật liệu tạo hạt ướt.

Làm khan nền ướt

- 5) Chuyển hỗn hợp tiến hành quá trình tạo hạt ướt vào máy làm khan nền ướt và làm khan hạt đến trạng thái ẩm phù hợp như được xác định bởi giá trị mất nước khi làm khan.

Nghiền và trộn hỗn hợp Emtricitabin/Tenofovir DF

- 6) Chuyển những hạt được làm khan và tá dược ngoại hạt (natri croscarmellozo) đến máy nghiền để làm giảm kích thước hạt.
- 7) Trộn hỗn hợp
- 8) Thêm magie stearat vào hỗn hợp và trộn.

Tạo viên nén

- 9) Nén hỗn hợp bột emtricitabin/tenofovir DF cuối cùng đến khối lượng đích và đến khi cứng trên máy nén viên nén một lớp.

Phủ màng RPV

- 10) Điều chế dung dịch hoặc huyền phù RPV trong dung môi hữu cơ hoặc môi trường chứa nước. Dung dịch hoặc huyền phù có thể chứa tá dược bổ sung như polyethylene glycol, hypromellose, lactozơ monohydrat, và/hoặc chất làm ướt để hỗ trợ kết dính lớp màng phủ với bề mặt viên nén.
- 11) Phủ màng những lõi viên nén chưa được phủ bằng dung dịch/huyền phù nước của polymer và Rilpivirin HCl để thu được trọng lượng viên nén mong muốn.

Ví dụ 4: Điều chế viên nén đại diện theo sáng chế

Công thức được phẩm hai lớp được thiết kế trong đó một lớp chứa Rilpivirin HCl (sau đây gọi là lớp rilpivirin) và lớp còn lại chứa emtricitabin và tenofovir DF. Cách tiếp cận này được sử dụng để giảm thiểu bất kỳ tương tác lý hóa tiềm năng nào giữa Rilpivirin HCl và emtricitabin và tenofovir DF. Công thức được phẩm hai lớp được điều chế nhờ hai quy trình tạo hạt riêng rẽ trong đó Rilpivirin HCl được tạo hạt ướt bởi quy trình tạo hạt nền lỏng và emtricitabin và tenofovir DF được đồng tạo hạt trong quy trình tạo hạt ướt biến dạng cao. Hai quy trình tạo hạt được phân tách nhau bằng cách nén hai hỗn hợp vào viên nén hai lớp (Công thức 3 và 4). Hỗn hợp định lượng cho Công thức 3 và 4 được liệt kê trong Bảng 4,1 và Bảng 4,2. Trong khi Công thức 3 và 4 sử dụng quy trình sản xuất tương tự, công thức được phẩm của hạt Rilpivirin HCl trong mỗi công thức khác nhau trong thành phần tương đối của các tá dược được sử dụng.

Bảng 4.1 Hỗn hợp định lượng của viên nén Công thức 3

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén FTC/RPV/TDF (mg/viên)
Lớp RPV	
Rilpivirin HCl	27,5 ^a
Xenlulozơ vi tinh thể	60,0
Lactozơ monohydrat	189,8
Povidon	3,3
Polysorbat 20	0,4
Natri Croscarmellozơ	16,1
Magie stearat	3,0

Trọng lượng viên nén tổng số	300,0
Lớp FTC/TDF	
Emtricitabin	200,0
Tenofovir DF	300,0 ^b
Xenlulozơ vi tinh thể	150,0
Lactozơ monohydrat	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	50,0
Natri Croscarmellozơ	60,0
Magie stearat	10,0
Trọng lượng viên nén tổng số	850,0
Thành phần lớp phủ	
Opadry II Tím 33G100000	34,5
Trọng lượng viên nén tổng số	1184,5

a Tương đương 25,0mg Rilpivirin không chứa bazơ

b Tương đương 245mg tenofovir disoproxil

Bảng 4.2 Hỗn hợp định lượng của viên nén Công thức 4

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén FTC/RPV/TDF (mg/viên)
Lớp RPV	
Rilpivirin HCl	27,5 ^a
Xenlulozơ vi tinh thể	45,0
Lactozơ monohydrat	134,3
Povidon	3,3
Polysorbat 20	0,4
Natri Croscarmellozơ	12,4
Magie stearat	2,3
Trọng lượng viên nén tổng số	225,0
Lớp FTC/TDF	
Emtricitabin	200,0
Tenofovir DF	300,0 ^b
Xenlulozơ vi tinh thể	150,0
Lactozơ monohydrat	80,0
Tinh bột tiền gelatin hóa	50,0
Natri Croscarmellozơ	60,0
Magie stearat	10,0

Trọng lượng viên nén tổng số	850,0
Thành phần lớp phủ	
Opadry II Tím 33G100000	32,3
Trọng lượng viên nén tổng số	1107,3

a Tương đương 25,0mg Rilpivirin không chứa bazơ

b Tương đương 245mg tenofovir disoproxil

Công thức 3 và 4 được thiết kế để giảm thiểu sự khác biệt về công thức thuốc và quy trình sản xuất thuốc giữa viên nén tổ hợp liều cố định và công thức thuốc hiện đang sử dụng trong thử nghiệm lâm sàng bằng cách sử dụng công thức RPV nội hạt sẵn có và quy trình tạo hạt nền lỏng. Ngoài ra, Rilpivirin HCl còn được phân tách khỏi emtricitabin và tenofovir DF. Việc này được tiến hành thông qua quy trình nén hai lớp để tạo viên nén. Hỗn hợp bột Emtricitabin/tenofovir DF được tạo ra nhờ quy trình tương tự và sử dụng giống hỗn hợp nội hạt tương tự cho TRUVADA® (emtricitabin 200 mg/tenofovir DF 300 mg). Sự chênh lệch về trọng lượng giữa lớp Rilpivirin và emtricitabin/tenofovir DF cần công đoạn pha loãng hạt Rilpivirin HCl để đảm bảo quy trình sản xuất viên nén hiệu quả. Trọng lượng các lớp trong Công thức 3 và 4 được điều chỉnh bằng cách điều chỉnh nồng độ của tá dược trong lớp Rilpivirin bằng xenlulozơ vi tinh thể, lactozơ monohydrat, natri croscarmellozơ, và magie stearat.

Ví dụ 5:

Tính sinh khả dụng của Công thức 3 và Công thức 4

Nghiên cứu này giúp đánh giá tính sinh khả dụng của Công thức 3 từ Ví dụ 4 với việc đồng chỉ định của ba dạng liều đơn vị riêng rẽ.

Pha 1 của cuộc nghiên cứu với liều đơn, ngẫu nhiên dấu hiệu mở ở người trưởng thành trong điều kiện cho ăn. Loạt các mẫu máu thu được trong vòng 192 giờ sau khi chỉ định qua đường uống được xử lý và các thông số PK được tính toán. Công thức thuốc tương đương về mặt sinh học được tiếp cận bởi khoảng tin cậy 90% (confidence intervals - CI) đối với tỉ lệ trung bình bình phương hình học nhỏ nhất cho C_{max} , $AUC_{cuối cùng}$ và AUC_{inf} với mỗi được phẩm của Thử nghiệm so với phương pháp điều trị tham chiếu.

Kết quả 36 đối tượng tham gia thử nghiệm và 34 trong số đó hoàn thành nghiên cứu. Tất cả các điều trị nói chung dung nạp tốt; hầu hết các sự kiện có hại được quan sát trong tình trạng nhẹ. Tỉ lệ trung bình đại số và tỉ lệ trung bình hình học (geometric mean

ratio - GMR), cùng với khoảng tin cậy 90%, của các thông số PK được trình bày dưới đây.

Thông số PK	Công thức 3	Tham chiếu	% GMR (khoảng tin cậy 90%)
RPV			
C _{max}	110	95	116 (108,124)
AUC _{cuối cùng}	2855	2467	116 (109,123)
AUC _{inf}	3167	2739	116 (109,124)
FTC			
C _{max}	1714	1625	105 (100, 111)
AUC _{cuối cùng}	9361	9366	100 (98, 102)
AUC _{inf}	9581	9595	100 (98, 102)
TFV			
C _{max}	315	284	111 (104, 118)
AUC _{cuối cùng}	3053	2989	102 (99, 105)
AUC _{inf}	3264	3200	102 (99, 105)

C_{max}: ng/mL, AUC: ng*hr/mL

Thông số PK	Công thức 4	Tham chiếu	% GMR (khoảng tin cậy 90%)
RPV			
C _{max}	115	95	122 (114, 130)
AUC _{cuối cùng}	2889	2467	117 (110, 124)
AUC _{inf}	3211	2739	117 (110, 125)
FTC			
C _{max}	1754	1625	108 (103, 113)
AUC _{cuối cùng}	9433	9366	101 (99, 102)
AUC _{inf}	9646	9595	101 (98, 103)
TFV			
C _{max}	323	284	114 (107, 121)
AUC _{cuối cùng}	3110	2989	104 (101, 107)
AUC _{inf}	3333	3200	104 (101, 107)

C_{max}: ng/mL, AUC: ng*hr/mL

Công thức 3 được phát hiện tạo ra nồng độ huyết thanh người khi được chỉ định ba

chất được tương đương với nồng độ huyết thanh được tạo ra khi chỉ định từng chất được riêng rẽ. Công thức 4 được phát hiện không tạo ra nồng độ huyết thanh người khi được chỉ định ba chất được tương đương với nồng độ huyết thanh được tạo ra khi chỉ định từng chất được riêng rẽ.

Công thức 3 và Công thức 4 khác nhau ở khối lượng tá dược ngoại hạt và khác nhau ở lượng natri croscarmellosoz có mặt. Công thức thuốc tương đương về mặt sinh học (Công thức 3) có lượng tá dược ngoại hạt (xenlulozo vi tinh thể và lactozo monohydrat) cao hơn đáng kể (38%) và natri croscarmellosoz trong lớp Rilpivirin so với Công thức 4. Dữ liệu phòng thí nghiệm chỉ ra rằng tỉ lệ pha loãng thực của rilpivirin được tăng lên với sự có mặt của emtricitabin và/hoặc tenofovir DF chỉ ra rằng tính tan tăng lên có thể đóng góp vào việc làm đặc tính sinh khả dụng cao hơn khi đồng chỉ định với emtricitabin và tenofovir DF. Có thể mặc định rằng với lượng cao hơn chất hòa tan trong lớp Rilpivirin của công thức 3 công thức mà tương đương về mặt sinh học với viên nén tham chiếu đơn thành phần Rilpivirin có thể có tác dụng làm giảm quy mô mỗi tương tác giữa Rilpivirin và emtricitabin và/hoặc tenofovir DF để đạt được sự tương đương về mặt sinh học.

Ngoài ra, lượng cao hơn của natri croscarmellosoz, một chất siêu phân tán, dẫn đến sự phân tán lớp dược phẩm và giúp phân tách lớp Rilpivirin khỏi emtricitabin/tenofovir DF nhanh hơn giảm thiểu bất kỳ tương tác có thể nào giữa Rilpivirin với emtricitabin và/hoặc tenofovir DF. Nồng độ của natri croscarmellosoz, tá dược bazơ hóa, trong lớp Rilpivirin cũng có tác động mong đợi lên tốc độ hòa tan Rilpivirin. Nồng độ cao hơn của chất siêu phân tán này, làm giảm tốc độ hòa tan một cách khoogn dự đoán trước được chỉ ra ở Fig.9. Điều này có thể là do bản chất bazơ hóa của tá dược này.

Ví dụ 6: Tính bền của thành phần của Công thức 3

Tính đồng nhất và sự bền của APIs và các sản phẩm phân hủy được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật HPLC, kỹ thuật mà sử dụng cột C-12 4,6 × 250-mm (kích thước hạt 4- μ m) để phân tách sắc ký bằng kỹ thuật sắc ký ngược pha sử dụng pha di động bao gồm đệm ammonium acetate và acetonitrile với gradient dung môi trong xấp xỉ 60 phút. Mẫu hỗn hợp của 10 viên nén được hòa tan và pha loãng đến các nồng độ cuối cùng xấp xỉ 0,08 mg/mL RPV, 0,64 mg/mL FTC, và 0,96 mg/mL TDF cùng với dung dịch phosphat buffer:acetonitrile:methanol tỉ lệ 4:3:3 có pH=3. Tính bền và hàm lượng các sản phẩm

phân hủy FTC, RPV, và TDF được xác định bằng kỹ thuật HPLC áp dụng kỹ thuật chuẩn hóa vùng và tiêu chuẩn ngoại tham chiếu với bước sóng 262nm. Dữ liệu về tính bền của 30 viên nén được bảo quản ở 40°C/75% RH trong các chai đậy nút bao gồm 3g silica gel chất làm khô được tóm tắt trong bảng dưới đây và thể hiện tính bền hóa học chấp nhận được dưới điều kiện bảo quản được tăng cường.

Điểm thời gian	<u>Số lô</u>		
	1	2	3
Tính bền của Rilpivirin (%) / Tổng hàm lượng phân giải (%)			
0 tháng	100,2:0,0	100,8:0,0	99,5:0,0
1 tháng	100,4:0,0	100,8:0,0	99,6:0,0
3 tháng	100,3:0,0	99,5:0,0	99,2:0,0
Tính bền của Emtricitabin (%) / Tổng hàm lượng phân giải (%)			
0 tháng	99,1:0,0	99,1:0,0	102,6:0,0
1 tháng	99,5:0,0	100,2:0,0	102,6:0,0
3 tháng	98,5:0,0	97,1:0,1	100,5:0,1
Tính bền của Tenofovir Disoproxil Fumarat(%) / Tổng hàm lượng phân giải (%)			
0 tháng	101,0:0,6	102,1:0,7	102,0:0,8
1 tháng	101,1:0,7	102,7:0,9	101,5:1,0
3 tháng	100,5:0,9	99,9:1,2	99,7:1,3

Ví dụ 7: Tính bền của thành phần của Công thức 4

Dữ liệu về tính bền của 30 viên nén được bảo quản ở 40°C/75% RH trong các chai đậy nút bao gồm 3g silica gel chất làm khô được tóm tắt trong bảng dưới đây và thể hiện tính bền hóa học chấp nhận được dưới điều kiện bảo quản được tăng cường có thể so sánh được với Công thức 3.

Điểm thời gian	<u>Số lô</u>		
	1	2	3
Tính bền của Rilpivirin (%) / Tổng hàm lượng phân giải (%)			
0 tháng	100,3:0,2	99,4:0,1	100,7:0,1
1 tháng	100,9:0,2	99,1:0,1	97,6:0,1
Tính bền của Emtricitabin (%) / Tổng hàm lượng phân giải (%)			
0 tháng	98,0:0,0	103,1:0,0	100,3:0,0
1 tháng	99,6:0,0	104,4:0,0	100,8:0,0

Tính bền của Tenofovir Disoproxil Fumarat(%) / Tổng hàm lượng phân giải (%)			
0 tháng	101,7:0,6	99,4:0,7	102,6:0,8
1 tháng	103,2:0,7	100,2:0,9	102,7:0,9

Ví dụ 8: Ảnh hưởng của việc cho ăn

Công thức 3 được đánh giá trong nghiên cứu tính sinh khả dụng so sánh để xác định ảnh hưởng của thức ăn lên tác dụng của Rilpivirin HCl khi được chỉ định trong nhóm tham chiếu ở dạng ba viên nén riêng rẽ chứa emtricitabin, Rilpivirin HCl, và tenofovir DF.

Trạng thái “được ăn” đề cập đến việc chỉ định các dược phẩm nghiên cứu trong vòng 5 phút sau khi kết thúc bữa ăn tiêu chuẩn (ăn sáng). Bệnh nhân được cấm tiêu thụ thức ăn trong xấp xỉ 4 giờ sau khi tạo liều. Bữa ăn (bữa trưa tiêu chuẩn) được cung cấp cho bệnh nhân sau 4 giờ lấy mẫu máu sau khi chỉ định. Tất cả các bữa ăn và/hoặc bữa ăn nhẹ tiêu chuẩn cho tất cả các bệnh nhân là giống nhau về hàm lượng calo và chất béo và được tiêu thụ xấp xỉ cùng thời điểm mỗi ngày. Bữa sáng tiêu chuẩn vào những ngày dùng thuốc chứa xấp xỉ 400 calo và xấp xỉ 13g chất béo.

Trạng thái “nhịn ăn” được đề cập đến khi nghiên cứu tác dụng của thuốc khi không dùng bữa ăn. Bệnh nhân bị bỏ đói qua đêm, được chỉ định thuốc cho nghiên cứu, và sau đó bị giới hạn việc dùng bữa xấp xỉ 4 giờ sau khi uống thuốc. Bữa ăn (bữa trưa tiêu chuẩn) được cung cấp cho bệnh nhân sau 4 giờ lấy mẫu máu sau khi chỉ định.

Việc so sánh các giá trị trung bình của các thông số dược động học được biểu diễn dưới đây cùng với các giá trị trung bình của nhóm Tham chiếu trong điều kiện được cho ăn. Các giá trị AUC với Công thức 3 trong điều kiện bị bỏ đói là giống hệt với nhóm tham chiếu trong điều kiện được cho ăn. Nhóm tham chiếu trong điều kiện bỏ đói biểu hiện sự suy giảm 26% các giá trị AUC khi so sánh với tình trạng được ăn.

PK Thông số	Tham chiếu Được ăn (n=34)	Công thức 3 Bỏ đói (n=15)	Tham chiếu Bỏ đói (n=15)
RPV			
C _{max}	95	77	63

AUC _{cuối cùng}	2467	2510	1960
AUC _{inf}	2739	2730	2170

C_{max}: ng/mL, AUC: ng*hr/mL

Tất cả các công bố, bằng độc quyền sáng chế, và các tài liệu sáng chế được trích dẫn vào đây dưới dạng tài liệu tham khảo, mặc dù được trích dẫn riêng rẽ. Sáng chế đã được mô tả với việc tham chiếu đến nhiều phương án và kỹ thuật cụ thể và được ưu tiên. Tuy nhiên cần phải hiểu rằng các biến thể và cải biến có thể được thực hiện mà vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén bao gồm lớp thứ nhất và lớp thứ hai, trong đó; a) lớp thứ nhất chứa rilpivirin HCl về căn bản là không chứa tenofovir disoproxil fumarat, và trong đó ít hơn khoảng 12,2% khối lượng của lớp thứ nhất là rilpivirin; b) lớp thứ hai chứa tenofovir disoproxil fumarat về căn bản là không chứa rilpivirin HCl; và c) viên nén còn chứa emtricitabin.
2. Viên nén theo điểm 1, trong đó lớp thứ nhất không chứa emtricitabin.
3. Viên nén theo điểm 1, trong đó lớp thứ hai chứa emtricitabin.
4. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 chứa $27,5 \pm 1,4$ mg rilpivirin HCl.
5. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 chứa $200 \pm 10,0$ mg emtricitabin.
6. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 chứa $300 \pm 15,0$ mg tenofovir disoproxil fumarat.
7. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó lớp thứ nhất chứa một hoặc nhiều chất làm loãng, chất phân tán, chất kết dính hoặc chất bôi trơn.
8. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và từ 5 đến 7, trong đó tổng khối lượng của lớp thứ nhất là 275 ± 75 mg.
9. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và từ 5 đến 7, trong đó tổng khối lượng của lớp thứ nhất là lớn hơn 225mg.
10. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và từ 5 đến 8, trong đó tổng khối lượng của lớp thứ nhất là 275 ± 50 mg.
11. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó lớp thứ nhất chứa chất bazơ hóa.
12. Viên nén theo điểm 11, trong đó chất bazơ hóa được chọn từ natri croscarmellozo, canxi carbonat, natri hydroxit, nhôm oxit, hydroxit kim loại kiềm, hydroxit kim loại kiềm thổ, nhôm hydroxit, nhôm dihydro, natri carbonat, amoni hydroxit, magie carbonat, magie stearat, piperazin, natri axetat, natri xitrat, natri tartrat, natri maleat, và natri succinat và hỗn hợp của chúng.

13. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó lớp thứ nhất chứa natri croscarmelloso, và polysorbat 20.

14. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó lớp thứ nhất chứa lactozo monohydrat, povidon, natri croscarmelloso, polysorbat 20, xenlulozo vi tinh thể, và magie stearat.

15. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó lớp thứ hai chứa xenlulozo vi tinh thể và natri croscarmelloso.

16. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó lớp thứ hai chứa lactozo monohydrat, tinh bột đã tiền geletin hóa, xenlulozo vi tinh thể, natri croscarmelloso, và magie stearat.

17. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó lớp thứ nhất tiếp xúc với lớp thứ hai.

18. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16 còn chứa lớp thứ ba nằm giữa và phân tách lớp thứ nhất và lớp thứ hai.

19. Viên nén theo điểm 18, trong đó lớp thứ ba chứa lactozo monohydrat và/hoặc xenlulozo vi tinh thể.

20. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó lớp thứ nhất là lớp màng phủ polyme tiếp xúc với lớp thứ hai.

21. Viên nén theo điểm 20, trong đó lớp thứ nhất là lớp màng phủ polyme bao phủ hoàn toàn lên lớp thứ hai.

22. Viên nén theo điểm 3, trong đó lớp thứ nhất chứa:

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Rilpivirin HCl	$27,5 \pm 1,4$
Xenlulozo vi tinh thể	$60,0 \pm 3$
Polysorbat 20	$0,4 \pm 0,02$
Natri croscarmelloso	$16,1 \pm 0,8$

và lớp thứ hai chứa:

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	200 ± 10
Tenofovir disoproxil fumarat	300 ± 15
Xenlulozơ vi tinh thể	$150 \pm 7,5$
Natri croscarmellozơ	60 ± 3

23. Viên nén theo điểm 3, trong đó lớp thứ nhất chứa:

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Rilpivirin HCl	27,5
Xenlulozơ vi tinh thể	60,0
Lactozơ monohydrat	189,8
Povidon	3,3
Polysorbat 20	0,4
Natri croscarmellozơ	16,1
Magie stearat	3,0

và lớp thứ hai chứa:

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	200,0
Tenofovir disoproxil fumarat	300,0
Xenlulozơ vi tinh thể	150,0
Lactozơ monohydrat	80,0
Tinh bột đã tiền gelatin hóa	50,0
Natri croscarmellozơ	60,0
Magie stearat	10,0

24. Viên nén theo điểm 18, trong đó lớp thứ nhất chứa:

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Rilpivirin HCl	27,5
Xenlulozơ vi tinh thể	60,0
Lactozơ monohydrat	189,8
Povidon	3,3
Polysorbat 20	0,4
Natri croscarmellozơ	16,1
Magie stearat	3,0

lớp thứ hai chứa:

Thành phần	Công thức đơn vị cho viên nén (mg/viên nén)
Emtricitabin	200,0
Tenofovir disoproxil fumarat	300,0
Xenlulozơ vi tinh thể	150,0
Lactozơ monohydrat	80,0
Tinh bột đã tiền gelatin hóa	50,0
Natri croscarmellozơ	60,0
Magie stearat	10,0

và lớp thứ ba chứa $150 \pm 8,0$ mg xenlulozơ vi tinh thể hoặc lactozơ monohydrat, hoặc hỗn hợp của chúng.

25. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và từ 22 đến 24 còn chứa lớp màng bao phủ.

26. Viên nén theo điểm 25, trong đó lớp màng bao phủ chứa 34 ± 12 mg Opadry II Tím 33G100000.

27. Viên nén có lớp thứ nhất chứa:

Thành phần	mg
Rilpivirin HCl	27,5

Thành phần	mg
Xenlulozơ vi tinh thể	60,0
Lactozơ monohydrat	189,8
Povidon	3,3
Polysorbat 20	0,4
Natri croscarmellozơ	16,1
Magie stearat	3,0
Tổng khối lượng lớp	300,0

lớp thứ hai chứa:

Thành phần	mg
Emtricitabin	200,0
Tenofovir DF	300,0 ^b
Xenlulozơ vi tinh thể	150,0
Lactozơ monohydrat	80,0
Tinh bột đã tiền gelatin hóa	50,0
Natri croscarmellozơ	60,0
Magie stearat	10,0
Tổng khối lượng lớp	850,0

và lớp phủ chứa:

Thành phần	mg
Opadry II Tím 33G100000	34,5
Tổng khối lượng viên nén	1184,5

28. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó ít nhất khoảng 5,4% khối lượng của lớp thứ nhất là natri croscarmellozơ và ít nhất khoảng 63,3% khối lượng của lớp thứ nhất là lactozơ monohydrat.

29. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 21, trong đó ít hơn khoảng 12%

khối lượng của lớp thứ nhất là rilpivirin hydroclorua.

30. Viên nén theo điểm 1, trong đó lớp thứ nhất chứa $27,5 \pm 1,4$ mg rilpivirin hydroclorua và trong đó tổng khối lượng của lớp thứ nhất là ít nhất khoảng 230mg.

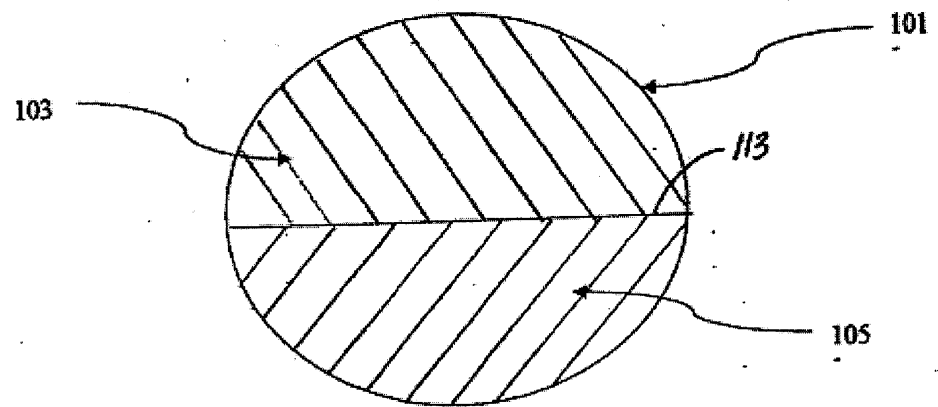


Fig. 1

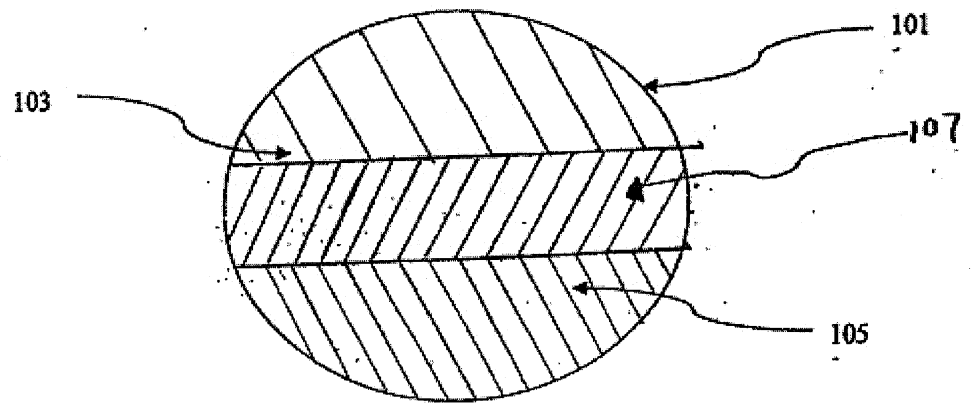


Fig. 2

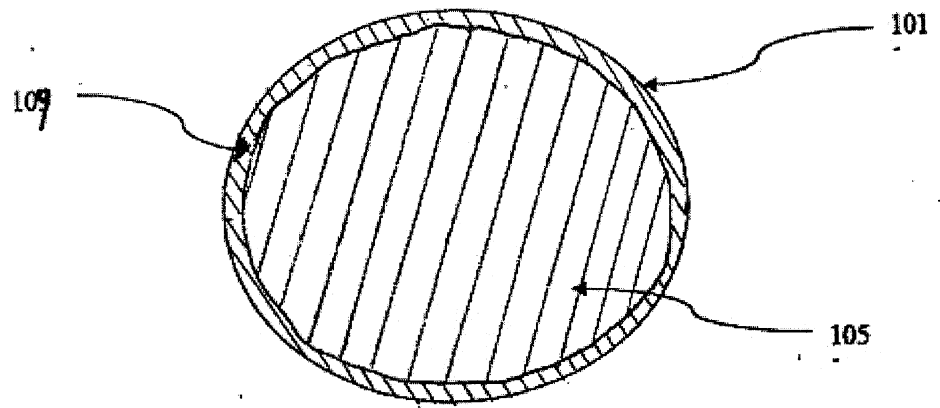


Fig. 3

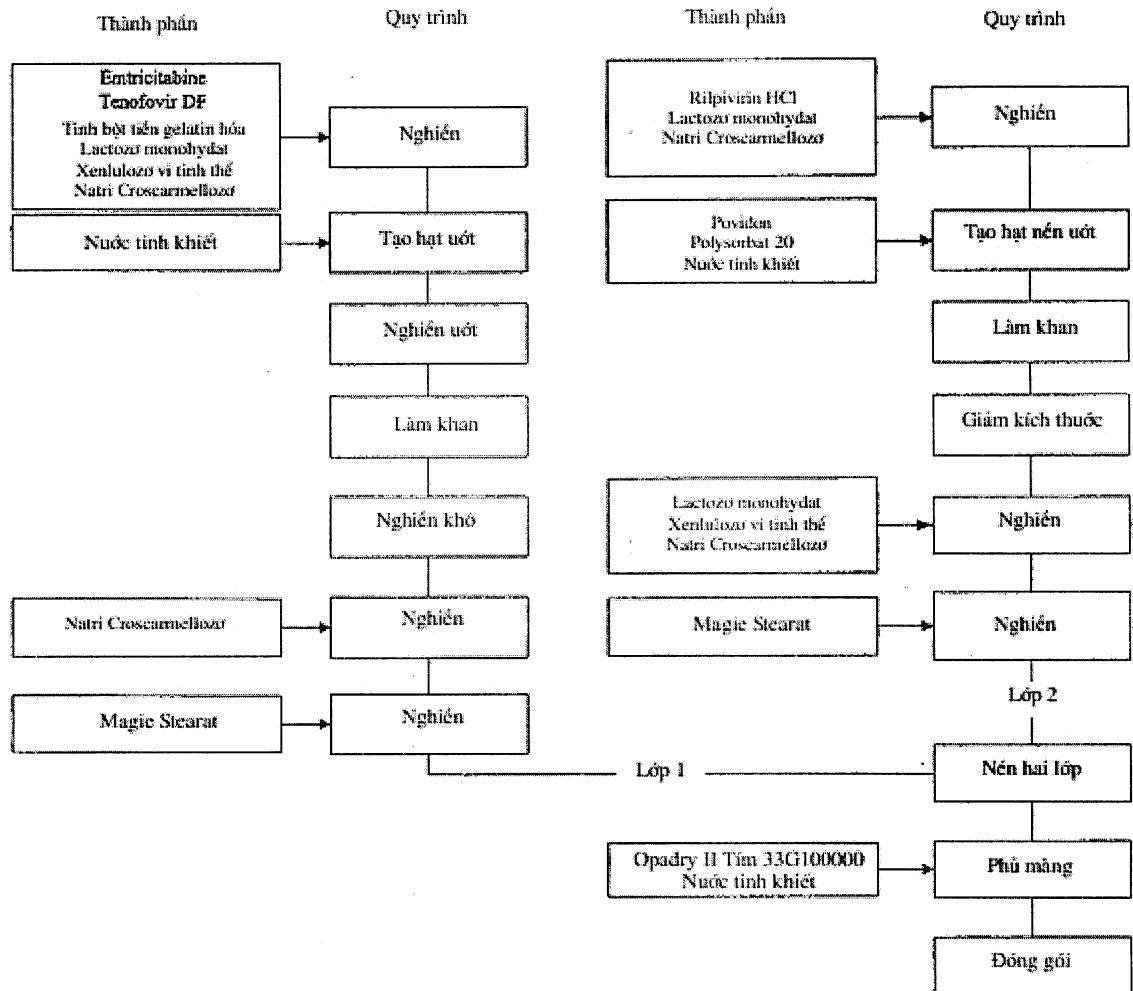


Fig. 4

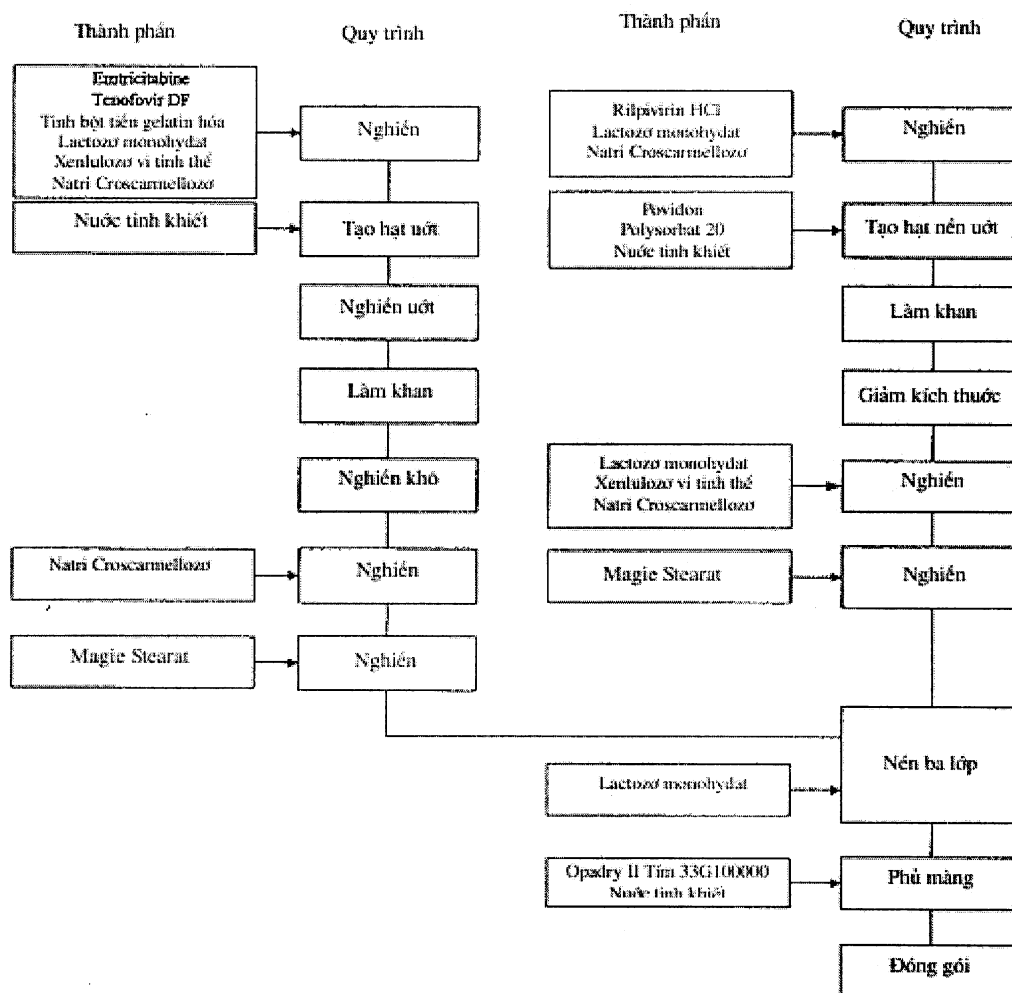


Fig. 5

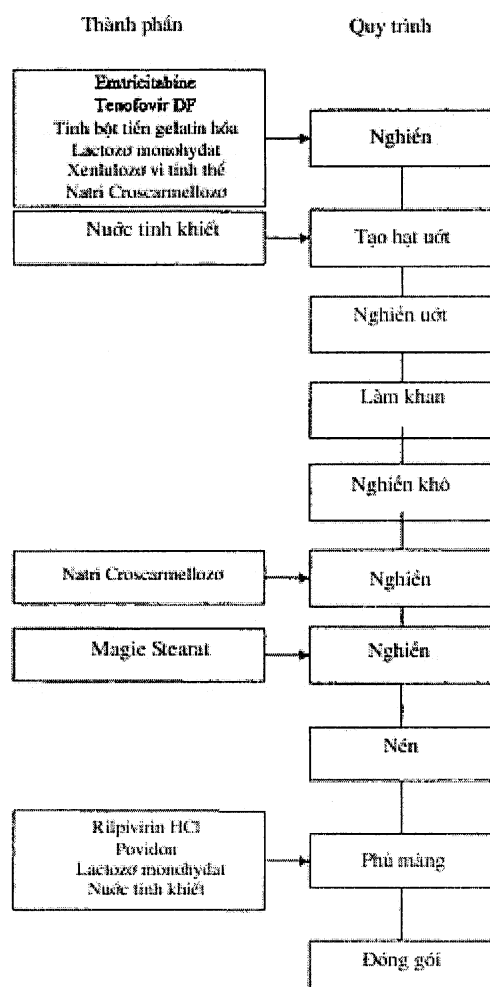


Fig. 6

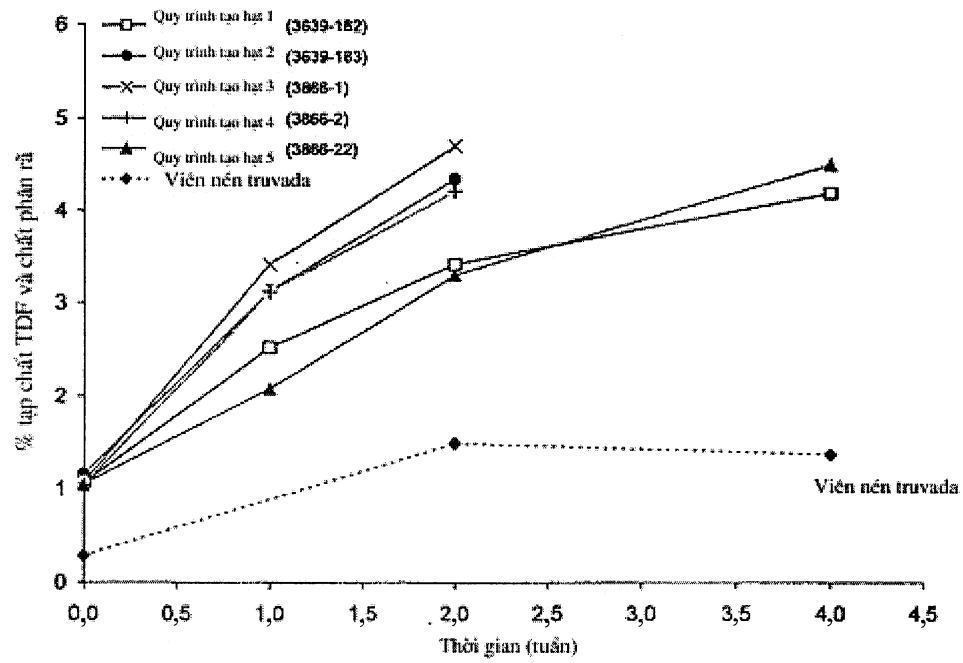


Fig. 7

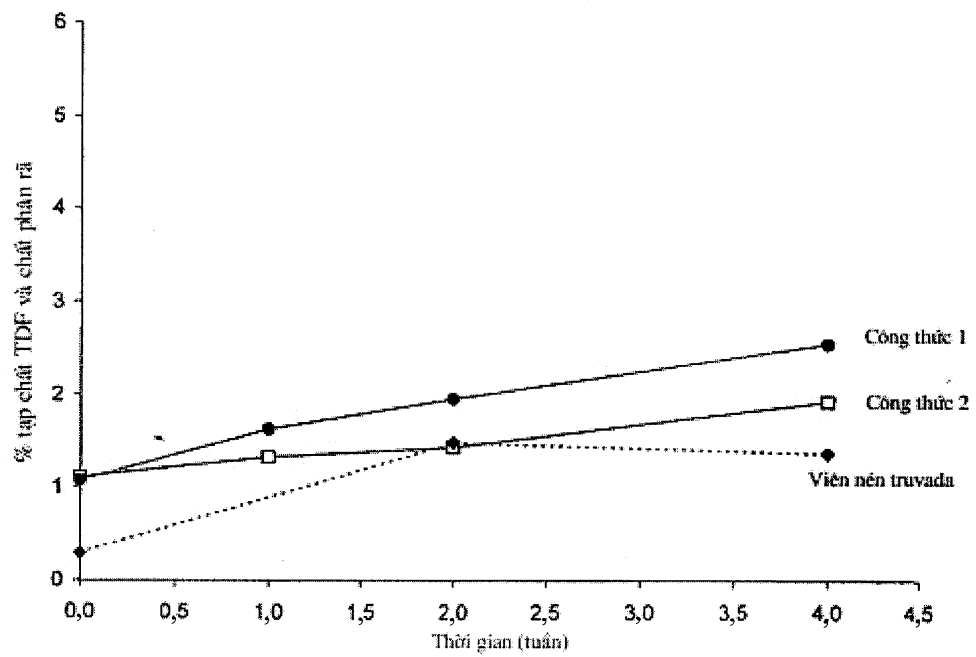


Fig. 8

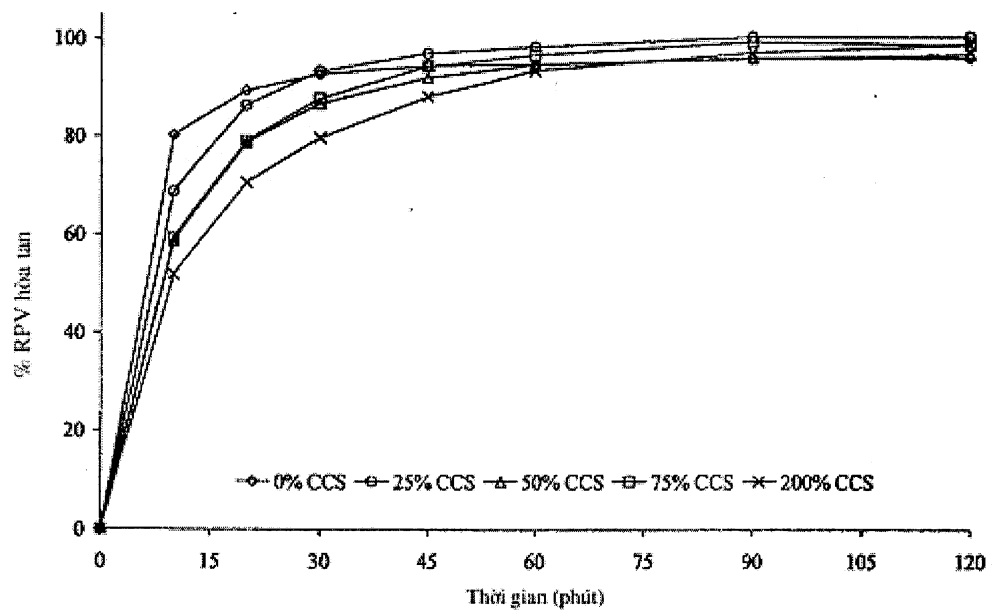


Fig. 9