



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0024782

(51)⁷ A61K 9/16; A61K 9/48; A61K 31/506 (13) B

-
- (21) 1-2016-02022 (22) 11/12/2014
(86) PCT/IB2014/066820 11/12/2014 (87) WO2015/087283 18/06/2015
(30) 61/915,606 13/12/2013 US
(45) 27/07/2020 388 (43) 26/09/2016 342A
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
(72) RIBEIRO, Suzie (GB).
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)
-

(54) VIÊN NANG ĐỀ SỬ DỤNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA DƯỢC CHẤT 3-(2,6-DICLO-3,5-DIMETOXY-PHENYL)-1-{6-[4-(4-ETYL-PIPERAZIN-1-YL)-PHENYLAMINO]-PYRIMIDIN-4-YL}-1-METYL-URE VÀ HỖN HỢP DƯỢC CHỨA DƯỢC CHẤT NÀY

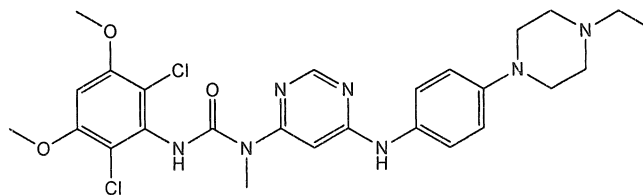
(57) Sáng chế đề cập đến viên nang để sử dụng qua đường miệng chứa dược chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure hoặc muối dược dụng bất kỳ của nó. Sáng chế cũng đề cập đến hỗn hợp dược chứa dược chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nang để sử dụng qua đường miệng chứa được chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure hoặc muối được dụng bất kỳ của nó. Sáng chế cũng đề cập đến hỗn hợp được chứa được chất đã nêu và quy trình bào chế viên nang và hỗn hợp được đã nêu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure (được mô tả trong USSN 11/570983, được nộp vào 23/6/2005) có công thức I:



I

Hợp chất có công thức I (sau đây được gọi là hợp chất theo sáng chế) là chất ức chế protein kinaza và hữu ích trong việc điều trị các bệnh tăng sinh qua trung gian protein kinaza. Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế ức chế FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4.

Một số dạng tinh thể và dạng vô định hình của hợp chất theo sáng chế và phương pháp điều chế các dạng đã nêu đã được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2011/071821, trong đó cũng bộc lộ viên nang hoặc hạt chứa hợp chất có công thức I có mặt dưới dạng muối mono-phosphat khan.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất viên nang để sử dụng qua đường miệng bao gồm hỗn hợp dược chứa

(a) muối phosphat của dược chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure, với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 40% theo trọng lượng dược chất ở dạng bazơ tự do của nó trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang,

(b) một hoặc nhiều chất gây dính được chọn từ đường, gelatin, gôm tự nhiên, sorbitol, maltodextrin, natri alginat, alginat, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, và chất dẫn xuất xenluloza, và

(c) một hoặc nhiều chất gây rã được chọn từ tinh bột, đất sét, xenluloza liên kết ngang, chất dẫn xuất xenluloza liên kết ngang, và polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, trong đó quy trình bào chế viên nang này bao gồm bước quy trình tạo hạt ướt mà bao gồm 1) tạo hạt ướt bằng chất lỏng tạo hạt chứa nước muối phosphat của dược chất với một hoặc nhiều chất gây dính, một hoặc nhiều chất gây rã, và tùy ý, một hoặc nhiều tá dược dược phẩm bổ sung, để thu được hạt, 2) trộn hạt này với tá dược dược phẩm bổ sung để thu được hỗn hợp dược và 3) đóng viên nang hỗn hợp dược vào viên nang bằng máy; trong đó quy trình này là quy trình không đập và nén.

Bởi vì mỗi API có các đặc tính vật lý, hóa học và dược lý của riêng nó, dược phẩm và dạng liều thích hợp phải được thiết kế riêng biệt đối với mỗi API mới.

Việc thiết kế dược phẩm, dạng liều dược cũng như quy trình bào chế dược phẩm sẵn có ngoài thị trường đối với hợp chất theo sáng chế là rất khó (không kể những cái khác) vì các lý do sau:

Tinh thể của hợp chất theo sáng chế ở dạng tự do cũng như ở một số dạng muối của nó có dạng giống hình kim và tạo ra bột kích thước rất lớn và xộp mà khó trộn chảy và khó xử lý trên máy bào chế dược phẩm.

Ngoài ra, liên kết ure của hợp chất theo sáng chế dễ bị thủy phân dẫn đến sự phân cắt của hợp chất theo sáng chế thành “thứ phẩm anilin” và “thứ phẩm aminopyrimidin”. Do đó, nước cần bất kỳ có mặt trong bản thân dược chất hoặc trong các tá dược tạo dược phẩm hoặc môi trường chứa nước bất kỳ mà được sử dụng trong quy trình bào chế thuốc có thể dẫn đến sự thoái biến hóa học của hợp chất theo sáng chế.

Do đó, thật khó để thiết kế được phẩm hoặc dạng liều cho hợp chất theo sáng chế mà bền và có kích thước thích hợp để có thể nuốt một cách dễ dàng. Ngoài ra, khó để thiết kế quy trình bào chế mà có thể được sản xuất một cách đáng tin cậy ở quy mô thương mại.

Do các khó khăn nêu trên, các tác giả đã cố gắng nén hợp chất kích thước lớn theo sáng chế cùng với các tá dược mà không cần sử dụng môi trường chứa nước. Tuy nhiên, nguyên liệu dược chất thu được có mức thứ phẩm lớn. Có thể có các nguyên nhân sâu xa đối với vấn đề thoái biến. Tác giả đã chạy nhiều thử nghiệm thực nghiệm để xác định nguyên nhân. Đáng ngạc nhiên nhận thấy rằng việc sử dụng ứng suất cơ học trong các bước quy trình nén khô (ví dụ nén chặt nhờ trục) dẫn đến sự tạo thành thứ phẩm thủy phân, do đó dẫn đến các vấn đề về độ bền. Ngược lại, các thử nghiệm phản trực giác của tác giả nhằm làm đặc hợp chất theo sáng chế cùng với chất gây dính và các chất gây rã bằng quy trình tạo hạt ướt để tránh ứng suất cơ học hóa ra cải thiện đáng kể đặc trưng độ bền mặc dù thực tế là môi trường chứa nước được sử dụng dưới dạng chất lỏng tạo hạt.

Xem xét các phát hiện đáng ngạc nhiên này, tức là ứng suất cơ học liên quan đến quy trình nén/dập nên được tránh, tạo hạt ướt với môi trường chứa nước, chất gây dính và các chất gây rã cho phép sự cô đặc mà không gây ra các vấn đề về tính ổn định, các tác giả đề xuất ở đây sáng chế theo các khía cạnh sau đây.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất viên nang để sử dụng qua đường miệng bao gồm hỗn hợp dược chứa:

(a) muối dược dụng của dược chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure, với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 40% theo trọng lượng dược chất ở dạng bazơ tự do của nó trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang,

(b) một hoặc nhiều chất gây dính được chọn từ đường, gelatin, gôm tự nhiên, sorbitol, maltodextrin, natri alginat, alginat, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, và chất dẫn xuất xenluloza, và

(c) một hoặc nhiều chất gây rã được chọn từ tinh bột, đất sét, xenluloza liên kết ngang, chất dẫn xuất xenluloza liên kết ngang, và polyvinylpyrrolidon liên kết ngang,

trong đó quy trình bào chế viên nang này bao gồm bước quy trình tạo hạt ướt mà bao gồm 1) tạo hạt ướt bằng chất lỏng tạo hạt chứa nước muối phosphat của dược chất với một hoặc nhiều chất gây dính, một hoặc nhiều chất gây rã, và tùy ý, một hoặc nhiều tá dược dược phẩm bổ sung, để thu được hạt, 2) trộn hạt này với tá dược dược phẩm bổ sung để thu được hỗn hợp dược và 3) đóng viên nang hỗn hợp dược vào viên nang bằng máy; trong đó quy trình này là quy trình không đập và nén.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất hỗn hợp dược chứa:

(a) muối dược dụng của dược chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure, theo trọng lượng dược chất ở dạng bazơ tự do của nó trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang,

(b) một hoặc nhiều chất gây dính được chọn từ đường, gelatin, gôm tự nhiên, sorbitol, maltodextrin, natri alginat, alginat, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, và chất dẫn xuất xenluloza, và

(c) một hoặc nhiều chất gây rã được chọn từ tinh bột, đất sét, xenluloza liên kết ngang, chất dẫn xuất xenluloza liên kết ngang, và polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, trong đó hỗn hợp đã nêu có tỷ trọng biểu kiến tối thiểu 0,4 g/mL và được bào chế bằng quy trình bao gồm bước quy trình tạo hạt ướt mà bao gồm việc tạo hạt ướt sử dụng chất lỏng tạo hạt chứa nước muối dược dụng của dược chất với một hoặc nhiều chất gây dính, một hoặc nhiều chất gây rã, và tùy ý, một hoặc nhiều tá dược dược phẩm bổ sung, để thu được hạt và trộn hạt này với tá dược dược dụng bổ sung để thu được hỗn hợp dược;

trong đó quy trình này là quy trình không đập và nén.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất quy trình bào chế viên nang không có bước đập và nén như được xác định bằng khía cạnh thứ nhất bao gồm bước quy trình tạo hạt ướt.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất viên nang thu được bằng quy trình không đập và nén theo khía cạnh thứ ba.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất quy trình bào chế hỗn hợp dược không đập và nén như được xác định bằng khía cạnh thứ hai và để bào chế viên nang bằng cách đóng viên nang bằng máy hỗn hợp dược đã nêu bao gồm bước quy trình tạo hạt ướt.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất hỗn hợp dược thu được bằng quy trình không dập và nén theo khía cạnh thứ năm và viên nang thu được bằng quy trình không dập và nén đã nêu còn bao gồm bước đóng viên nang bổ sung.

Các khía cạnh nêu trên có các ưu điểm sau đây:

Bằng cách cô đặc dược chất kích thước lớn và các tá dược bằng cách tạo hạt ướt (1) hỗn hợp với lượng tương ứng với liều lên đến 125mg hợp chất theo sáng chế có thể được đóng vào viên nang có cỡ 0 hoặc nhỏ hơn; và (2) nó trở nên khả thi để đóng hỗn hợp vào viên nang bằng máy; và (3) dược chất dễ được bệnh nhân nuốt hơn.

Bằng cách tránh ứng suất cơ học, việc tạo ra thứ phẩm của dược chất được giảm thiểu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết hơn và được minh họa bằng ví dụ.

Theo các khía cạnh của sáng chế dược chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure, ở đây cũng được gọi là hợp chất theo sáng chế, có mặt ở dạng muối dược dụng bất kỳ của nó.

Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có mặt dưới dạng muối phosphat; theo phương án khác nữa dưới dạng muối mono-phosphat; theo phương án khác nữa dưới dạng muối mono-phosphat khan.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có mặt dưới dạng muối mono-phosphat khan ở dạng đa hình được đặc trưng bởi mẫu XRPD (nhiều xạ bột tia X) bao gồm đỉnh đặc trưng (2theta) ở khoảng 15° hoặc $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$; còn bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng (2theta) được chọn từ các đỉnh ở khoảng $13,7^\circ$, khoảng $16,8^\circ$, khoảng $21,3^\circ$ và khoảng $22,4^\circ$; thậm chí còn bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng (2theta) được chọn từ các đỉnh ở khoảng $9,2^\circ$, khoảng $9,6^\circ$, khoảng $18,7^\circ$, khoảng $20,0^\circ$, khoảng $22,9^\circ$ và khoảng $27,2$ như được mô tả trong WO 2011/071821 A1 là "Dạng A". Tài liệu này đề cập quy trình điều chế dạng này (Ví dụ 3) và các chi tiết khác về đặc tính của dạng này (Ví dụ 5 B).

Theo các khía cạnh của sáng chế dược chất, tức là hợp chất theo sáng chế, có mặt trong hỗn hợp dược với lượng tối thiểu 3%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 80%, từ 3 đến 70%, từ 3 đến 60%, từ 3 đến 50%, hoặc từ 3 đến 40%, tốt hơn là từ 3,0 đến 40%, từ 3,5 đến 40%, (khoảng cụ thể này cũng có thể áp dụng được cho hàm lượng của

viên nang), hoặc từ 3,8 đến 40%, (khoảng cụ thể này cũng có thể áp dụng được cho hàm lượng của viên nang), tốt hơn là từ 6 đến 70%, từ 8 đến 70%, từ 10 đến 70%, từ 15 đến 70%, từ 20 đến 70%, tốt hơn là từ 6 đến 60%, từ 8 đến 60%, từ 10 đến 60%, từ 15 đến 60%, từ 20 đến 60%, tốt hơn là $3,9 \pm 1\%$, (khoảng cụ thể này cũng có thể áp dụng được cho hàm lượng của viên nang), $9,7 \pm 2\%$ (khoảng cụ thể này cũng có thể áp dụng được cho hàm lượng của viên nang), hoặc $31,6 \pm 5\%$ (khoảng cụ thể này cũng có thể áp dụng được cho hàm lượng của viên nang) theo trọng lượng dược chất ở dạng bazơ tự do lần lượt trên cơ sở tổng trọng lượng của hỗn hợp này (hoặc của hàm lượng viên nang, trong trường hợp được nêu rõ). Các trị số về lượng nêu trên dùng để chỉ dược chất dưới dạng bazơ tự do, tức là đôi ion tạo muối có thể có bất kỳ không được bao gồm.

Theo sáng chế chất gây dính bao gồm các loại đường (ví dụ glucoza, sucroza), gelatin, các loại gôm tự nhiên (ví dụ acacia, tragacanth), sorbitol, maltodextrin, natri alginat hoặc alginat, polyvinylpyrrolidon (PVP, ví dụ được biết với tên thương mại PVP K 30 PH của hãng ISP Corp. và xenluloza ở các dạng khác nhau (ví dụ xenluloza vi tinh thể) và các chất dẫn xuất (ví dụ metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmethylxenluloza). Tốt hơn nếu chất gây dính là chất dẫn xuất xenluloza (ví dụ metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmethylxenluloza), tốt hơn nữa là hydroxypropylmethylxenluloza (HPMC), thậm chí tốt hơn nữa là Xenluloza HP-M 603 (ví dụ của hãng DOW Chemical Corp).

Thuật ngữ “chất gây dính” được sử dụng ở đây theo nghĩa có trong ngành dược, ví dụ dưới dạng chất xúc tiến nén dính cho phép tạo hạt và đảm bảo rằng hạt có độ bền cơ học theo yêu cầu.

Các tác giả quan sát sự giải phóng dược chất in vitro ban đầu tăng khi chế phẩm này chứa HPMC dưới dạng chất gây dính so với chế phẩm không chứa chất gây dính. Điều này cho thấy rằng HPMC, cụ thể là Xenluloza HP-M 603, là chất gây dính được ưu tiên hơn đối với sáng chế.

Theo các khía cạnh của sáng chế (các) chất gây dính có mặt trong hỗn hợp dược hoặc trong hàm lượng viên nang với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 70%, từ 0,5 đến 70%, từ 0,5 đến 60%, từ 0,5 đến 50%, từ 0,5 đến 40%, từ 0,5 đến 30%, hoặc từ 0,5 đến 20% tốt hơn là từ 0,5 đến 20% hoặc từ 0,5 đến 10%, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% theo trọng lượng lần lượt trên cơ sở tổng trọng lượng của hỗn hợp này hoặc hàm lượng

viên nang. Các khoảng nêu trên áp dụng cho tất cả các chất gây dính như được liệt kê ở trên. Tốt hơn là, chất gây dính là HPMC và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 hoặc từ 0,5 đến 5%, tốt hơn là với lượng $1 \pm 0,5\%$, $2 \pm 1\%$ hoặc $3 \pm 1\%$.

Theo sáng chế chất gây rã bao gồm tinh bột (ví dụ các tinh bột carboxymetyl được thể thấp chẳng hạn như Primogel® của hãng Generichem Corp., Explotab® của hãng Edward Mendell Co., hoặc Tablo® của hãng Blanver), tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ, tinh bột khoai tây, tinh bột ngô, và tinh bột ngũ cốc), đất sét (ví dụ Veegum HV và bentonit), xenluloza liên kết ngang và các chất dẫn xuất của nó (ví dụ dạng liên kết ngang của natri carboxymetylxenluloza (CMC), ví dụ như được biết với các tên thương mại AcDiSol® của hãng FMC Corp., Nymcel ZSX của hãng Nyma, Primellose® của hãng Avebe, Solutab® của hãng Blanver), polyvinylpyrrolidon liên kết ngang (PVP XL) ví dụ được biết với các tên thương mại Crospovidone® của hãng BASF Corp., Kollidon CL® của hãng BASF Corp., Polyplasdone XL® của hãng ISP Chemicals LLC. Tốt hơn là, chất gây rã là polyvinylpyrrolidon liên kết ngang. Tốt hơn là kích thước hạt của PVP liên kết ngang đã nêu được đặc trưng bởi 40 – 90% (m/m) kích thước hạt của phân cận trên rây là 63 μ m, ví dụ 68%, 5 – 80% (m/m) kích thước hạt của phân cận trên rây là 125 μ m, ví dụ 42%, 0 – 30% (m/m) kích thước hạt của phân cận trên rây là 250 μ m, ví dụ 15%.

Thuật ngữ “chất gây rã” được sử dụng ở đây theo nghĩa có trong lĩnh vực dược, ví dụ dưới dạng chất tạo thuận lợi để phân cắt hạt hoặc viên nén thành các mảnh nhỏ hơn khi tiếp xúc với chất lỏng để xúc tiến sự rã dược chất nhanh chóng.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chất gây rã là PVP liên kết ngang (PVP XL). Ngạc nhiên là, người ta đã quan sát được rằng, trong các thử nghiệm khi dược chất được chiết cho các mục đích phân tích, hợp chất A được chiết đến mức hoàn chỉnh nhất trong chế phẩm trong đó chất gây rã là PVP (PVP XL).

Theo các khía cạnh của sáng chế (các) chất gây rã có mặt trong hỗn hợp dược hoặc trong hàm lượng viên nang lần lượt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50%, từ 1 đến 30%, từ 1 đến 25%, từ 1 đến 20%, từ 1 đến 15%, hoặc từ 1 đến 12%, tốt hơn là từ 1 đến 12%, tốt hơn nữa là từ 1 đến 4% theo trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng của hỗn hợp này hoặc hàm lượng viên nang. Các khoảng nêu trên áp dụng cho tất cả các chất gây rã như được liệt kê ở trên. Tốt hơn là, chất gây rã là PVP liên kết ngang (PVP

XL) và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 30%, từ 1 đến 25%, từ 1 đến 20%, từ 1 đến 15%, từ 1 đến 12%, từ 1 đến 10%, từ 1 đến 5%, từ 1 đến 4% hoặc từ 1 đến 3,5%, tốt hơn là từ 1 đến 4%, tốt hơn nữa là $2 \pm 1\%$, $2,5 \pm 1\%$ hoặc $3 \pm 1\%$, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 2,3%, khoảng 2,5% hoặc khoảng 3,3 %.

Tất cả các trị số phần trăm đó là trị số phần trăm theo trọng lượng và trên cơ sở tổng trọng lượng của hỗn hợp này hoặc hàm lượng viên nang.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất viên nang để sử dụng qua đường miệng như được xác định trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ.

Tùy ý, viên nang đã nêu có thể còn chứa

(d) một hoặc nhiều tá dược độn, tốt hơn là được chọn từ nhóm gồm xenluloza vi tinh thể, lactoza và/ hoặc manitol, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 95% theo trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang,

(e) một hoặc nhiều tá dược trơn, tốt hơn là magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3%, tốt hơn là từ 0,2 đến 2% theo trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang, và/ hoặc

(f) một hoặc nhiều tá dược điều hòa sự chảy, tốt hơn là silic dioxit keo (silic dioxit keo), tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là từ 0,1 đến 0,5% theo trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang.

Viên nang có thể là viên nang cứng hoặc viên nang mềm, tốt hơn là được làm từ gelatin và tùy ý chứa tá dược màu, chất hỗ trợ của quy trình (ví dụ natri lauryl sulfat), và/ hoặc chất bảo quản. Tốt hơn là, viên nang là viên nang gelatin cứng.

Cỡ viên nang có thể nằm trong khoảng từ 0 (dung tích thân viên nang 0,69mL), 1, 2, 3 hoặc 4 (dung tích thân viên nang 0,20mL). Tốt hơn là, đối với sáng chế viên nang có cỡ 0 được sử dụng đối với liều lượng 125mg, viên nang cỡ 1 được sử dụng đối với liều lượng 100mg, viên nang cỡ 3 hoặc 4 được sử dụng đối với liều lượng 25mg. Các cỡ của viên nang ở đây dùng để chỉ các cỡ đã được tiêu chuẩn hóa cho viên nang cứng hai mảnh trong thực tiễn ngành dược, ví dụ viên nang cỡ "1" có dung tích khoảng 0,5mL, ví dụ từ 0,48 đến 0,50mL, độ dài đã đóng nắp viên nang từ khoảng 19 đến 20mm ví dụ 19,4mm, và đường kính ngoài khoảng 7mm, ví dụ 6,6 hoặc 6,9mm.

Một trong những ưu điểm của sáng chế đó là cỡ viên nang tương đối nhỏ có thể được sử dụng, trên cơ sở hỗn hợp được được cô đặc như được mô tả chi tiết hơn sau

đây, cho phép phân phối dược chất liều cao theo yêu cầu (ví dụ lên đến 125mg/ đơn vị) qua dạng liều để nuốt.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất hỗn hợp dược theo điểm 7 yêu cầu bảo hộ. Hỗn hợp theo sáng chế có tỷ trọng biểu kiến tối thiểu 0,4g/mL, tốt hơn tối thiểu là 0,5g/mL, tối thiểu 0,6g/mL, hoặc 0,7g/mL.

Tùy ý, hỗn hợp dược đã nêu có thể cũng chứa:

(d) một hoặc nhiều tá dược độn, được chọn từ nhóm gồm xenluloza vi tinh thể, lactoza và/ hoặc manitol, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 95% theo trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang, và/ hoặc

(e) một hoặc nhiều tá dược trơn, tốt hơn là magie stearat, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3%, tốt hơn là, từ 0,2 đến 2% theo trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang, và/ hoặc

(f) một hoặc nhiều tá dược điều hòa sự chảy, tốt hơn là silic dioxit keo (silic dioxit keo), tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2%, tốt hơn là, từ 0,1 đến 0,5% theo trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang.

Do việc sử dụng chất gây dính và chất gây rã thích hợp, dược chất đồ sộ có thể được cô đặc đến mức độ mà tối thiểu 250mg hỗn hợp dược theo sáng chế có thể được đóng vào viên nang cỡ 1 với dung tích thân viên nang là 0,5 mL hoặc viên nang có cỡ nhỏ hơn.

Do đó, tỷ trọng biểu kiến của hỗn hợp dược theo sáng chế là “tỷ trọng biểu kiến đồ” trước khi đóng viên nang và tối thiểu là 0,4g/mL, 0,5g/mL, 0,6g/mL, 0,7g/mL, 0,8 g/mL 0,9g/mL, 1,0g/mL, 1,1g/mL hoặc 1,2g/mL. Theo cách khác, tỷ trọng biểu kiến của hỗn hợp dược theo sáng chế là “tỷ trọng biểu kiến đồ” sau khi đóng viên nang và tối thiểu là 0,4g/mL, 0,5g/mL, 0,6g/mL, 0,7g/mL, 0,8g/mL 0,9g/mL, 1,0g/mL, 1,1g/mL hoặc 1,2g/mL, tốt hơn tối thiểu là 0,4g/mL. Theo cách khác, tỷ trọng biểu kiến của hỗn hợp dược theo sáng chế là “tỷ trọng biểu kiến va đập nhẹ” và tối thiểu là 0,5g/mL, 0,6g/mL, 0,7g/mL, 0,8 g/mL 0,9g/mL, 1,0g/mL, 1,1g/mL hoặc 1,2g/mL, tốt hơn tối thiểu là 0,5g/mL, tối thiểu 0,6g/mL, hoặc tối thiểu 0,7g/mL.

Tốt hơn là, tỷ trọng biểu kiến của hỗn hợp dược theo sáng chế là “tỷ trọng biểu kiến va đập nhẹ” và tối thiểu là 0,5g/mL, 0,6g/mL, 0,7g/mL, 0,8g/mL 0,9g/mL,

1,0g/mL, 1,1g/mL hoặc 1,2g/mL, tốt hơn tối thiểu là 0,5g/mL, tối thiểu 0,6g/mL, hoặc tối thiểu 0,7g/mL, tốt hơn nữa là tối thiểu 0,6g/mL.

Thuật ngữ “tỷ trọng biểu kiến đở” thường được gọi là “tỷ trọng lắng tự do” hoặc “tỷ trọng biểu kiến ban đầu” hoặc “tỷ trọng biểu kiến làm cho mịn”, tức là tỷ trọng bột có do việc đở nó vào vật chứa thu nhận. Thuật ngữ “tỷ trọng biểu kiến va đập nhẹ” thường được gọi là “tỷ trọng biểu kiến lèn chặt”, được xác định theo các phương pháp tiêu chuẩn như được xác định trong Dược điển, ví dụ Dược điển châu Âu, sử dụng thiết bị đã được tiêu chuẩn hóa (ví dụ ống đong chia độ dung tích 250 ml (đọc được đến 2 ml) với khối lượng 220 ± 44 g; và thiết bị cài đặt có khả năng, trong 1 phút, tạo ra trên danh nghĩa 250 ± 15 va đập nhẹ từ độ cao $3 \pm 0,2$ mm, hoặc tạo ra trên danh nghĩa 300 ± 15 va đập nhẹ từ độ cao 14 ± 2 mm. Vật chống cho ống đong chia độ, với tay cầm của nó, có khối lượng 450 ± 10 g. Theo các phương pháp tiêu chuẩn đã nêu, tiến hành 500 và 1250 va đập nhẹ lên cùng một mẫu bột (100g) và xác định các dung tích tương ứng V500 và V1250. Nếu sự khác nhau giữa V500 và V1250 nhỏ hơn hoặc bằng 2mL, V1250 là dung tích va đập nhẹ. Nếu sự khác nhau giữa V500 và V1250 vượt quá 2 ml, một dung tích phải lặp lại với lượng gia tăng chẳng hạn như 1250 va đập nhẹ, cho đến khi sự khác nhau giữa các phép đo tiếp theo nhỏ hơn hoặc bằng 2ml. Lúc đó, tỷ trọng biểu kiến va đập nhẹ là trọng lượng mẫu 100g chia cho dung tích V1250 (cuối cùng).

Ngạc nhiên là, bởi vì các tác giả nhận thấy rằng việc sử dụng ứng suất cơ học (ví dụ trong bước nén chặt nhờ trục) dẫn đến việc tạo ra thứ phẩm đã biết từ phản ứng thủy phân dược chất, điều quan trọng đối với sáng chế là thiết kế quy trình sản xuất tránh đáng kể ứng suất cơ học do bước quy trình đập và/ hoặc nén bất kỳ. Quy trình về cơ bản là không đập và không nén theo sáng chế là quy trình mà theo đó các thành phần của hỗn hợp trong quá trình sản xuất hỗn hợp và bản thân hỗn hợp cuối cùng phải chịu các lực cơ học không trong phạm vi kilo Newton (kN), tốt hơn là không vượt quá 10 kN, tốt hơn là không vượt quá 4 kN, tốt hơn nữa là không vượt quá 1 kN. Theo một phương án quy trình về cơ bản là không đập và không nén này bao gồm bước tạo hạt ướt. Mức ứng suất cơ học thấp có khả năng do thiết bị trộn cắt cao, máy nghiền rây hoặc do nhào trộn thường liên quan đến quy trình tạo hạt ướt được coi là không đáng kể theo sáng chế. Cũng được coi là không đáng kể là lực nén thấp (thường là 10 – 100 N) mà được sử dụng trong quy trình đóng viên nang để nén nhẹ bột hỗn hợp để tạo cái gọi là “bánh

thuốc” bột hoặc “các bánh thuốc”. Ví dụ về sự có mặt của ứng suất cơ học đáng kể là trong bước nén chặt nhờ trục (lực nén cụ thể điển hình từ khoảng 4 đến 80kN/cm, điển hình hơn là từ 10 đến 64kN/cm của trục lăn) và bước dập viên nén (lực dập thông thường từ khoảng 5kN lên đến 100kN hoặc cao hơn).

Quy trình bào chế viên nang không có bước dập và nén như được xác định bằng khía cạnh thứ nhất của sáng chế bao gồm bước quy trình tạo hạt ướt, được thực hiện bằng cách sử dụng chất lỏng tạo hạt chứa nước, tốt hơn là nước.

Cụ thể hơn, quy trình không dập và nén theo khía cạnh thứ nhất được đặc trưng bởi các bước quy trình sau đây:

(1) tạo hạt ướt với chất lỏng tạo hạt chứa nước, tốt hơn là nước, và tùy ý một hoặc nhiều tá dược được phẩm bổ sung, để thu được hạt,

(2) trộn hạt của bước 1 với tá dược được phẩm bổ sung, ví dụ tá dược điều hòa sự chảy (tốt hơn là silic dioxit keo hoặc silic dioxit) và tá dược trơn (tốt hơn là magie stearat) và tùy ý các tá dược độn khác (tốt hơn là manitol hoặc lactoza) hoặc chất gây rã (tốt hơn là PVP XL) để thu được hỗn hợp dược.

(3) đóng viên nang bằng máy hỗn hợp dược của bước 2 vào viên nang, tốt hơn là viên nang gelatin cứng.

Thuật ngữ “đóng viên nang bằng máy” được sử dụng ở đây để đối chiếu quy trình theo sáng chế so với quy trình bất kỳ trong đó viên nang được đóng thủ công hoặc với sự trợ giúp của các phần thiết bị đơn giản (ví dụ đĩa nhựa có lỗ đã được khoan sơ bộ) và dụng cụ nạp đơn giản. Với các quy trình đóng viên nang quy mô phòng thí nghiệm chỉ các số lượng nhỏ viên nang có thể được sản xuất, thường lên đến từ 50 đến 5.000 viên nang/ giờ. Thay vào đó, “đóng viên nang bằng máy” ở đây dùng để chỉ quy trình đóng viên nang quy mô công nghiệp bằng các máy tương tự máy đóng viên nang phễu sử dụng hệ vòng hoặc Zanasi là máy đóng viên nang bằng ống phân liều hoặc máy đóng viên nang kiểu vít phân liều hoặc Höfliger & Karg là máy đóng thuốc bằng đĩa phân liều và máy đóng viên nang lên có chốt. Với các máy bán tự động đến hoàn toàn tự động viên nang có thể được sản xuất với hiệu suất thông thường là 5000 – 150.000 viên nang/ giờ.

Quy trình bào chế hỗn hợp dược không dập và nén như được xác định bằng khía cạnh thứ hai và để bào chế viên nang bằng cách đóng nang bằng máy hỗn hợp dược đã

nêu bao gồm bước quy trình tạo hạt ướt, tốt hơn là bước tạo hạt ướt đã nêu được thực hiện bằng cách sử dụng chất lỏng tạo hạt chứa nước, tốt hơn là nước.

Cụ thể hơn, quy trình không đập và nén theo khía cạnh thứ hai được đặc trưng bởi các bước quy trình sau đây:

(1) tạo hạt ướt với chất lỏng tạo hạt chứa nước, tốt hơn là nước, và tùy ý một hoặc nhiều tá dược được phẩm bổ sung để thu được hạt,

(2) trộn hạt của bước 1 với tá dược được phẩm bổ sung để thu được hỗn hợp được.

Ngoài ra, quy trình bào chế viên nang không có bước đập và nén bao gồm các bước 1 và 2 theo khía cạnh thứ hai như được mô tả ở trên và còn bao gồm bước

(3) đóng viên nang bằng máy hỗn hợp dược của bước 2 vào nang, tốt hơn là viên nang gelatin cứng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất đơn vị liều chứa viên nang theo khía cạnh thứ nhất hoặc hỗn hợp dược theo khía cạnh thứ hai ở dạng viên nang. Cụ thể hơn, đơn vị liều theo khía cạnh này còn chứa dược chất, tức là hợp chất theo sáng chế ở dạng muối dược dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 150mg, tốt hơn là từ 10 đến 125mg, tốt hơn nữa là 10mg, 25mg, 100mg hoặc 125mg được tính toán dưới dạng bazơ tự do.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nang theo khía cạnh thứ nhất trong đó cỡ viên nang là 0 và chứa lên đến 100mg dược chất, hoặc lên đến 125, hoặc lên đến 150mg, tốt hơn là lên đến 125mg, tốt hơn nữa là 100mg đến 150mg dược chất, thậm chí tốt hơn nữa là 100mg hoặc 125mg, thậm chí tốt hơn nữa là 125mg của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối dược dụng bất kỳ của nó, trong đó liều dược chất được tính ở dạng bazơ tự do của hợp chất theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nang theo khía cạnh thứ nhất trong đó cỡ viên nang là 1 và chứa lên đến 100mg, hoặc lên đến 125, hoặc lên đến 150mg, tốt hơn là lên đến 100mg, tốt hơn nữa là 50mg đến 100mg, thậm chí tốt hơn nữa là 100mg của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối dược dụng bất kỳ của nó, trong đó liều dược chất được tính ở dạng bazơ tự do của hợp chất theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nang theo khía cạnh thứ nhất trong đó cỡ viên nang là 2 và chứa lên đến 50mg, hoặc lên đến 75, hoặc lên đến 100mg, tốt hơn

là lên đến 50mg, tốt hơn nữa là 25mg đến 50mg, thậm chí tốt hơn nữa là 50mg của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối được dụng bất kỳ của nó, trong đó liều được chất được tính ở dạng bazơ tự do của hợp chất theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất viên nang theo khía cạnh thứ nhất trong đó cỡ viên nang là 3 hoặc 4 và chứa lên đến 10mg, hoặc lên đến 25, hoặc lên đến 50mg, tốt hơn là lên đến 25mg, tốt hơn là 25mg, của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối được dụng bất kỳ của nó, trong đó liều được chất được tính ở dạng bazơ tự do của hợp chất theo sáng chế.

Sau đây là các phương án được ưu tiên của sáng chế:

Viên nang để sử dụng qua đường miệng chứa:

- (a) được chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure ở dạng bazơ tự do của nó, có mặt dưới dạng muối mono-phosphat với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 40% theo trọng lượng,
- (b) hydroxypropylmetylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% theo trọng lượng, và
- (c) polyvinylpyrrolidon liên kết ngang với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 4% theo trọng lượng,

trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang.

Viên nang để sử dụng qua đường miệng chứa:

- (a) được chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure ở dạng bazơ tự do của nó, có mặt dưới dạng muối mono-phosphat, với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 40% theo trọng lượng
- (b) hydroxypropylmetylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% theo trọng lượng,
- (c) polyvinylpyrrolidon liên kết ngang với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 4% theo trọng lượng,
và tùy ý còn bao gồm,
- (d) xenluloza, lactoza và/ hoặc manitol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 95% theo trọng lượng

trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang.

Theo phương án được ưu tiên, khoảng hàm lượng của được chất là 26,6 – 36,6%.

Theo phương án được ưu tiên, khoảng hàm lượng của hydroxypropylmetylxenluloza là từ 2 đến 4%.

Theo phương án được ưu tiên, khoảng hàm lượng của polyvinylpyrrolidon liên kết ngang là từ 2 đến 4%.

Theo phương án rất được ưu tiên, sáng chế đề xuất

Viên nang để sử dụng qua đường miệng chứa:

(a) dược chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure ở dạng bazơ tự do, có mặt dưới dạng muối mono-phosphat, với lượng nằm trong khoảng từ 26,6 đến 36,6% theo trọng lượng,

(b) hydroxypropylmetylxenluloza, với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 4% theo trọng lượng,

(c) polyvinylpyrrolidon liên kết ngang với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 4% theo trọng lượng,

và tùy ý còn bao gồm,

(d) xenluloza, lactoza và/ hoặc manitol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 95% theo trọng lượng

trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang.

Viên nang để sử dụng qua đường miệng chứa:

(a) dược chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure ở dạng bazơ tự do, có mặt dưới dạng muối mono-phosphat, với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 40% theo trọng lượng

(b) hydroxypropylmetylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% theo trọng lượng,

(c) polyvinylpyrrolidon liên kết ngang với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 4% theo trọng lượng,

và tùy ý còn bao gồm,

(d) xenluloza, lactoza và/ hoặc manitol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 95% theo trọng lượng,

(e) magie stearat, với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% theo trọng lượng và

(f) silic dioxit keo với lượng nằm trong khoảng 0,1 đến 0,5% theo trọng lượng,

trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang.

Viên nang để sử dụng qua đường miệng chứa, về cơ bản bao gồm hoặc bao gồm:

- (a) dược chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure ở dạng bazơ tự do của nó, có mặt dưới dạng muối mono-phosphat, với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 15% theo trọng lượng,
- (b) hydroxypropylmetylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% theo trọng lượng,
- (c) polyvinylpyrrolidon liên kết ngang với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 4% theo trọng lượng của,
- (d) xenluloza, lactoza và/ hoặc manitol với lượng nằm trong khoảng từ 75 đến 95% theo trọng lượng,
- (e) magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% theo trọng lượng, và
- (f) silic dioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% theo trọng lượng,

trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang.

Viên nang để sử dụng qua đường miệng chứa, về cơ bản bao gồm hoặc bao gồm:

- (a) dược chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure ở dạng bazơ tự do của nó, có mặt dưới dạng muối mono-phosphat, với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 45% theo trọng lượng,
- (b) hydroxypropylmetylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% theo trọng lượng,
- (c) polyvinylpyrrolidon liên kết ngang với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 4% theo trọng lượng,
- (d) xenluloza, lactoza và/ hoặc manitol với lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 65% theo trọng lượng,
- (e) magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% theo trọng lượng của, và
- (f) silic dioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% theo trọng lượng,

trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang.

Viên nang để sử dụng qua đường miệng chứa, về cơ bản bao gồm hoặc bao gồm:

- (a) dược chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure ở dạng bazơ tự do, có mặt dưới dạng muối mono-phosphat, với lượng nằm trong khoảng từ 30 – 45% theo trọng lượng,
 - (b) hydroxypropylmetylxenluloza với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% theo trọng lượng,
 - (c) polyvinylpyrrolidon liên kết ngang với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 4% theo trọng lượng,
 - (d) xenluloza, lactoza và/ hoặc manitol với lượng nằm trong khoảng từ 45 đến 65% theo trọng lượng,
 - (e) magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2% theo trọng lượng, và
 - (f) silic dioxit keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5% theo trọng lượng,
- trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả cụ thể hơn và đặc biệt có sự tham chiếu đến các ví dụ, tuy nhiên các ví dụ này không được nhằm giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1: Quy trình sản xuất đối với liều lượng 10, 25, và 100mg

Trong nội dung sau đây, quy trình sản xuất này được nêu ra cho liều lượng được minh họa. Lượng tương ứng của các thành phần được đề xuất trong công thức bào chế trong các ví dụ 1.1, 1.2 và 1.3 sau đây.

Quy trình sản xuất hỗn hợp:

Hợp chất theo sáng chế có mặt dưới dạng monophosphat, xenluloza MK-GR, lactoza đã được nghiền, PVP XL và xenluloza HPM603 được trộn sơ bộ trong thiết bị tạo hạt ướt thẳng đứng tốc độ cắt cao để thu được hỗn hợp khô.

Thêm từ từ nước tinh khiết làm chất lỏng tạo hạt đến lượng bổ sung lên đến khoảng 35 đến 37% của pha nội với tốc độ bổ sung lên đến 600g/ phút.

Trộn hỗn hợp tạo hạt thu được trong từ khoảng 3 đến 4 phút.

Thiết bị thích hợp được sử dụng cho các bước quy trình đó là ví dụ Aeromatic Fielder GP150/Fiedler 65L (cài đặt cánh khuấy từ 60 đến 270 vòng/ phút, tốt hơn là 150

vòng/ phút và cài đặt dao trộn từ 600 đến 3000 vòng/ phút, tốt hơn là 1500 vòng/ phút), hoặc Colette Gral 75L (cài đặt cánh khuấy với tốc độ nằm trong khoảng từ 203 đến 306 vòng/ phút, tốt hơn là 300 vòng/ phút và cài đặt dao trộn với tốc độ nằm trong khoảng từ 1500 đến 3000 vòng/ phút) hoặc tương đương.

Rây khối hạt đã được trộn qua rây cỡ mắt rây 3,0mm trong máy dao động hoặc máy nghiền rây quay, ví dụ Alexander RAN 70, Frewitt hoặc tương đương, với tốc độ từ 90 đến 600 vòng/ phút. Bước quy trình này là tùy ý và có thể được bỏ qua, tốt hơn là bước quy trình này được thực hiện.

Sấy khô hạt trong thiết bị sấy tầng sôi, ví dụ Aeromatic Fiedler MP1, TR02 hoặc Glatt FBD hoặc tương đương, ở nhiệt độ không khí đầu vào nằm trong khoảng từ 55 đến 65°C, tốt hơn là 60°C, nhiệt độ sản phẩm nằm trong khoảng từ 30 đến 40°C và dung tích không khí đầu vào nằm trong khoảng từ 300 đến 1200m³/h. Điểm cuối của quy trình sấy khô mà được thể hiện bằng dữ liệu tổn thất do phương pháp sấy khô đầu ra (loss-of-drying LOD) $\leq 2,2\%$ đạt được sau từ khoảng 30 đến 45 phút.

Theo cách khác, sấy khô hạt trong thùng Fiedler TK65 với nhiệt độ vỏ nằm trong khoảng từ 45 đến 65°C, nhiệt độ vỏ từ 48 đến 68°C, ở tốc độ cánh khuấy khoảng 60 vòng/ phút với chân không ở áp suất nằm trong khoảng từ 30 đến 50mbar (3-5Kpa) để đạt được điểm cuối của quy trình sấy khô $\leq 2,2\%$ trong 7 giờ hoặc nhỏ hơn.

Rây hạt đã được sấy khô qua rây có cỡ mắt rây 1,0mm hoặc theo cách khác 1016 μ m trong máy nghiền rây có thanh dao động hoặc cánh khuấy quay (ví dụ Alexander RAN 70, Frewitt hoặc tương đương) với tốc độ từ khoảng 47 đến 177 vòng/ phút trong khoảng 3 phút. Hạt đã được sấy khô và rây thu được cũng được gọi là pha nội.

Rây các tá dược pha ngoại PVP XL, Manitol (chỉ đối với liều lượng 10 và 25mg), và Aerosil 200 qua rây có cỡ mắt rây 1,0mm hoặc theo cách khác 1016 μ m trong máy nghiền rây có thanh dao động hoặc cánh khuấy quay (ví dụ Alexander RAN 70, Frewitt hoặc tương đương) với tốc độ từ khoảng 47 đến 177 vòng/ phút và tiếp đó kết hợp với pha nội trong vật chứa thích hợp.

Làm trơn các chất rắn đã nêu bằng cách bổ sung magie stearat dưới dạng tá dược pha ngoại bổ sung bằng cách tạo hỗn hợp trong máy trộn khuếch tán (máy trộn) hoặc máy trộn có ngăn (ví dụ Bohle PM400, Turbula hoặc tương đương) trong khoảng 5 phút

ở tốc độ nằm trong khoảng từ 4 đến 25 vòng/ phút, tốt hơn là 15 vòng/ phút, để thu được hỗn hợp cuối cùng sẵn sàng để đóng viên nang.

Quy trình sản xuất viên nang:

Tiếp đó, đóng hỗn hợp cuối cùng vào viên nang cỡ 1 bằng thiết bị đóng viên nang theo nguyên tắc đóng nang bằng đĩa phân liều hoặc bằng ống phân liều (ví dụ Höfliger & Karg GKF 330, Bosch GKF 1500, Zanasi 12 E, Zanasi 40 E) với tốc độ đóng viên nang 10.000 lên đến 100.000 viên nang/ giờ. Trọng lượng viên nang được kiểm soát và viên nang được khử bụi.

Ví dụ 1.1: Công thức bào chế liều lượng 10mg

Thành phần	Thành phần/ đơn vị [%]	Thành phần/ đơn vị [mg/đơn vị]	Lượng/ 100.000 đơn vị [kg/mẻ]
Hợp chất theo sáng chế dưới dạng monophosphat ^a	4,54 ^a	11,75 ^a	1,175 ^a
Xenluloza MK-GR	8,49	22,00	2,200
Lactoza đã được nghiền	9,85	25,50	2,550
Xenluloza HPM603	0,77	2,00	0,200
Polyvinylpyrrolidon XL	0,77	2,00	0,200
Nước tinh khiết ^b			
Tổng pha nội		63,25mg	6,325kg
Polyvinylpyrrolidon XL	1,57	4,070	0,407
Manitol DC	72,22	187,05	18,705
Aerosil 200	0,30	0,78	0,078
Magie stearat	1,49	3,850	0,385
Tổng hỗn hợp cuối cùng	100,0%	259,0mg	25,90kg
Viên nang gelatin cứng, cỡ 1		76,0mg	
Tổng trọng lượng viên nang		335,0mg	

^a Yếu tố muối là 1,175. Lượng dược chất phải được điều chỉnh nếu hàm lượng này $\leq 99,5\%$. Sự bù trừ tương ứng được thực hiện bằng cách điều chỉnh hàm lượng lactoza.

^b Nước được sử dụng trong quá trình tạo hạt được loại bỏ trong quá trình sấy khô.

Ví dụ 1.2: Công thức bào chế đối với liều lượng 25mg

Thành phần	Thành phần/ đơn vị [%]	Thành phần/ đơn vị [mg/ đơn vị]	Lượng/ 100.000 đơn vị [kg/ mẻ]
Hợp chất theo sáng chế dưới dạng monophosphat ^a	11,34 ^a	29,375 ^a	2,9375 ^a
Xenluloza MK-GR	21,24	55,00	5,500
Lactoza đã được nghiền	24,61	63,75	6,375
Xenluloza HPM603	1,93	5,00	0,50
Polyvinylpolypyrrolidon XL	1,93	5,00	0,50
Nước tinh khiết ^b			
Tổng pha nội		158,125mg	158,125kg
Polyvinylpolypyrrolidon XL	0,56	1,46	0,146
Manitol DC	36,60	94,785	9,478
Aerosil 200	0,30	0,780	0,078
Magie stearat	1,49	3,85	0,385
Tổng hỗn hợp cuối cùng	100,0%	259,0mg	25,90kg
Viên nang gelatin cứng, cỡ 1		76,0mg	
Tổng trọng lượng viên nang		335,0mg	

^a Yếu tố muối là 1,175. Lượng dược chất phải được điều chỉnh nếu hàm lượng này $\leq 99,5\%$. Sự bù trừ tương ứng được thực hiện bằng cách điều chỉnh hàm lượng lactoza.

^b Nước được sử dụng trong quá trình tạo hạt được loại bỏ trong quá trình sấy khô.

Ví dụ 1.3: Công thức bào chế đối với liều lượng 100mg

Thành phần	Thành phần/ đơn vị [%]	Thành phần/ đơn vị [mg/ đơn vị]	Lượng/ 100.000 đơn vị [kg/ mẻ]

Hợp chất theo sáng chế dưới dạng monophosphat ^a	37,18 ^a	117,5 ^a	11,75 ^a
Xenluloza MK-GR	25,63	81,0	8,10
Lactoza đã được nghiền	29,43	93,0	9,30
Xenluloza HPM603	3,164	10,0	1,0
Polyvinylpolypyrrolidon XL	3,164	10,0	1,0
Nước tinh khiết ^b			
Tổng pha nội		311,5mg	31,15kg
Polyvinylpolypyrrolidon XL	0,101	0,32	0,032
(Manitol DC)	(n.a.)	(n.a.)	(n.a.)
Aerosil 200	0,130	0,41	0,041
Magie stearat	1,201	3,80	0,380
Tổng hỗn hợp cuối cùng	100,0%	316,03 mg	316,03 kg
Viên nang gelatin cứng, cỡ 1		76,0mg	
Tổng trọng lượng viên nang		392,0mg	

^a Yếu tố muối là 1,175. Lượng dược chất phải được điều chỉnh nếu hàm lượng này $\leq 99,5\%$. Sự bù trừ tương ứng được thực hiện bằng cách điều chỉnh hàm lượng lactoza.

^b Nước được sử dụng trong quá trình tạo hạt được loại bỏ trong quá trình sấy khô.

Ví dụ 2: Quy trình sản xuất đối với liều lượng 25, 100, và 125mg

Trong nội dung sau đây, quy trình sản xuất được nêu ra cho tất cả các liều lượng minh họa. Lượng tương ứng của các thành phần được đề xuất trong công thức bào chế trong các ví dụ 2.1, 2.2 và 2.3 sau đây.

Quy trình sản xuất hỗn hợp:

Lần lượt thêm xenluloza MK-GR, lactoza (đã được nghiền), hợp chất theo sáng chế, xenluloza HPM 603 và polyvinylpyrrolidon liên kết ngang (PVP-XL) vào thiết bị tạo hạt ướt thẳng đứng tốc độ cắt cao (ví dụ TK Fiedler (truyền động đáy, 65 L) có dung tích đóng tạo hạt từ khoảng 45 đến 50%, tiếp đó trộn năm thành phần này ở tốc độ từ 60 đến 270 vòng/ phút, tốt hơn là 150 vòng/ phút (cài đặt cánh khuấy) và từ 600 đến 3000, tốt hơn là 1500 vòng/ phút (cài đặt dao trộn) trong khoảng 5 phút để thu được hỗn hợp khô.

Bổ sung nước tinh khiết làm chất lỏng tạo hạt ở tốc độ khoảng 385g/ phút trong 7 phút (bổ sung lên đến khoảng 2,7kg nước) với áp suất phun cài đặt là 1,5 bar (150Kpa) (cài đặt cánh khuấy tốc độ 60-270 vòng/ phút, tốt hơn là 150 vòng/ phút và cài đặt dao trộn tốc độ từ 600 đến 3000 vòng/ phút, tốt hơn là 1500 vòng/ phút).

Trộn hỗn hợp tạo hạt thu được trong khoảng 3 phút (cài đặt cánh khuấy tốc độ 60-270 vòng/ phút, tốt hơn là 150 vòng/ phút và cài đặt dao trộn tốc độ từ 600 đến 3000 vòng/ phút, tốt hơn là 1500 vòng/ phút).

Rây khối tạo hạt đã được trộn qua rây có cỡ mắt rây 3,0mm bằng cách sử dụng Comil với tốc độ nằm trong khoảng từ 90 đến 600 vòng/ phút. Bước quy trình này là tùy ý và có thể được bỏ qua, tốt hơn nếu bước quy trình này được thực hiện.

Sấy khô hạt trong thiết bị sấy tầng sôi, ví dụ Glatt GPCG 15/30 hoặc tương đương, có nhiệt độ không khí đầu vào nằm trong khoảng từ 55 đến 65°C, tốt hơn là 60°C, nhiệt độ sản phẩm khoảng từ 30 đến 40°C và dung tích không khí đầu vào nằm trong khoảng từ 300 đến 1200m³/h để đạt điểm cuối của quy trình sấy khô $\leq 2,2\%$.

Rây hạt khô qua rây có cỡ mắt rây 800 - 1000µm trong Comil. Hạt đã được sấy khô và rây thu được ở đây cũng được gọi là pha nội.

Rây các tá dược pha ngoại PVP XL và Aerosil 200 qua rây có cỡ mắt rây nằm trong khoảng từ 900 đến 1000µm trong Comil với tốc độ khoảng từ 50 đến 150 vòng/ phút và tiếp đó kết hợp với pha nội trong vật chứa thích hợp (ví dụ máy trộn có ngăn, máy đồng nhất hoặc tương đương) bằng cách trộn với tốc độ 4 – 25 vòng/ phút, tốt hơn là 17 vòng/ phút trong khoảng 5 phút (đóng bột 33 – 66 %).

Làm trơn các chất rắn nêu trên bằng cách bổ sung magie stearat đã được rây với tốc độ 500 vòng/ phút dưới dạng tá dược pha ngoại bổ sung bằng cách trộn trong máy trộn khuếch tán (máy trộn) hoặc máy trộn có ngăn (ví dụ Bohle PM400, Turbula hoặc

tương đương) trong khoảng 3 phút với tốc độ khoảng 17 vòng/ phút, để thu được hỗn hợp cuối cùng sẵn sàng để đóng viên nang.

Quy trình sản xuất viên nang:

Tiếp đó, đóng hỗn hợp cuối cùng vào viên nang gelatin cứng (HGC) có cỡ 0, 1, hoặc 3 bằng thiết bị đóng viên nang với nguyên tắc đóng nang bằng đĩa phân liều hoặc với ống phân liều (ví dụ Höfliger & Karg GKF 330, Bosch GKF 1500, Zanasi 12 E, Zanasi 40 E) với tốc độ đóng viên nang là 10.000 lên đến 100.000 viên nang/ giờ và không cần dập sơ bộ. Kiểm soát trọng lượng viên nang và khử bụi viên nang.

Ví dụ 2.1: Công thức bào chế đối với liều lượng 25mg

Thành phần	Thành phần/ đơn vị [%]	Thành phần/ đơn vị [mg/ đơn vị]	Lượng/173.016 đơn vị [kg/ mẻ]
Hợp chất theo sáng chế dưới dạng monophosphat ^a	37,18 ^a	29,38 ^a	5,084 ^a
Xenluloza MK-GR	25,63	20,25	3,505
Lactoza đã được nghiền	29,43	23,25	4,024
Xenluloza HPM603	3,16	2,50	0,433
Polyvinylpolypyrrolidon XL	3,16	2,50	0,433
Nước tinh khiết ^b			
Tổng pha nội		77,88mg	13,48kg
Polyvinylpolypyrrolidon XL	0,10	0,08	0,0138
Aerosil 200	0,13	0,10	0,0177
Magie stearat	1,20	0,95	0,164
Tổng hỗn hợp cuối cùng	100,0%	79,01mg	13,67kg
Viên nang gelatin cứng, cỡ 3		48,00mg	
Tổng trọng lượng viên		127,01mg	

nang			
------	--	--	--

^a Yếu tố muối là 1,175. Lượng dược chất phải được điều chỉnh nếu hàm lượng này $\leq 99,5\%$. Sự bù trừ tương ứng được thực hiện bằng cách điều chỉnh hàm lượng lactoza.

^b Nước được sử dụng trong quá trình tạo hạt được loại bỏ trong quá trình sấy khô.

Ví dụ 2.2: Công thức bào chế đối với liều lượng 100mg

Thành phần	Thành phần/ đơn vị [%]	Thành phần/ đơn vị [mg/ đơn vị]	Lượng/ 43.255 đơn vị [kg/ mẻ]
Hợp chất theo sáng chế dưới dạng monophosphat ^a	37,18 ^a	117,5 ^a	5,084 ^a
Xenluloza MK-GR	25,63	81,0	3,505
Lactoza đã được nghiền	29,43	93,0	4,024
Xenluloza HPM603	3,16	10,0	0,433
Polyvinylpolypyrrolidon XL	3,16	10,0	0,433
Nước tinh khiết ^b			
Tổng pha nội		311,5mg	13,48kg
Polyvinylpolypyrrolidon XL	0,10	0,32	0,0138
Aerosil 200	0,13	0,41	0,0177
Magie stearat	1,20	3,80	0,164
Tổng hỗn hợp cuối cùng	100,0%	316,03mg	13,67kg
Viên nang gelatin cứng, cỡ 1		76,00mg	
Tổng trọng lượng viên nang		392,0mg	

^a Yếu tố muối là 1,175. Lượng dược chất phải được điều chỉnh nếu hàm lượng này $\leq 99,5\%$. Sự bù trừ tương ứng được thực hiện bằng cách điều chỉnh hàm lượng lactoza.

^b Nước được sử dụng trong quá trình tạo hạt được loại bỏ trong quá trình sấy khô.

Ví dụ 2.3: Công thức bào chế đối với liều lượng 125mg

Thành phần	Thành phần/ đơn vị [%]	Thành phần/ đơn vị [mg/ đơn vị]	Lượng/ 34.605 đơn vị [kg/ mẻ]
Hợp chất theo sáng chế dưới dạng monophosphat ^a	37,18 ^a	146,875 ^a	5,084 ^a
Xenluloza MK-GR	25,63	101,25	3,505
Lactoza đã được nghiền	29,43	116,25	4,024
Xenluloza HPM603	3,16	12,5	0,433
Polyvinylpolypyrrolidon XL	3,16	12,5	0,433
Nước tinh khiết ^b			
Tổng pha nội		389,4mg	13,48kg
Polyvinylpolypyrrolidon XL	0,10	0,40	0,0138
Aerosil 200	0,13	0,513	0,0177
Magie stearat	1,20	4,75	0,164
Tổng hỗn hợp cuối cùng	100,0%	395,03mg	13,67kg
Viên nang gelatin cứng, cỡ 0		96,00mg	
Tổng trọng lượng viên nang		491,0mg	

^a Yếu tố muối là 1,175. Lượng dược chất phải được điều chỉnh nếu hàm lượng này $\leq 99,5\%$. Sự bù trừ tương ứng được thực hiện bằng cách điều chỉnh hàm lượng lactoza.

^b Nước được sử dụng trong quá trình tạo hạt được loại bỏ trong quá trình sấy khô.

Ví dụ 3: Tỷ trọng và đặc tính tron chảy của hỗn hợp

Bào chế viên nang theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 1 nhưng ở quy mô nhỏ hơn (ít hơn 0,5kg) và sử dụng thiết bị tạo hạt truyền động đáy Mi-Pro dung tích 1,7 L, thiết bị sấy tầng sôi của Aeromatic (1,0 L Strea) và thiết bị đóng viên nang thủ công Bonapace.

Bảng 3 đề xuất lượng các thành phần như được sử dụng cũng như kết quả của các phép đo tỷ trọng biểu kiến và tỷ trọng va đập nhẹ (theo Dược điển châu Âu) và kết quả về phân tích độ tron chảy (chỉ số Carr, yếu tố Hausner) của hỗn cuối cùng trước khi đóng viên nang. Bảng 3 cũng đề xuất kết quả đóng viên nang liên quan đến hiệu suất và tỷ lệ bị hỏng.

Bảng 3:

Ví dụ	3.1		3.2		3.3	
Liều lượng	10mg		25mg		100mg	
	mg	%	mg	%	mg	%
Thành phần						
Pha nội (hạt)						
Hợp chất theo sáng chế dưới dạng monophosphat	11,75	3,89	29,38	9,73	117,50	36,72
Xenluloza MK-GR	22,00	7,29	55,00	18,21	81,00	25,31
Lactoza đã được nghiền	25,50	8,45	63,75	21,11	93,00	29,06
Xenluloza HPM 603	2,00	0,66	5,00	1,66	10,00	3,13
PVP-XL	2,00	0,66	5,00	1,66	10,00	3,13
Pha ngoại						
PVP-XL	4,70	1,56	1,70	0,56	0,50	0,16
Manitol DC	228,60	75,71	136,78	45,29	2,35	0,73

Aerosil 200	0,90	0,30	0,90	0,30	0,90	0,28
Mg stearat	4,50	1,49	4,50	1,49	4,75	1,48
Tổng hỗn hợp cuối cùng	302,0	100	302,0	100	320,0	
HGC, cỡ 1	76		76		76	
Tổng trọng lượng viên nang	378,0		378,0		396,0	
Tỷ trọng hỗn hợp cuối cùng						
Tỷ trọng biểu kiến (mL/100g)	216			212		
Tỷ trọng biểu kiến (g/mL)	0,463			0,472		
V500 va đập nhẹ (mL/100g)	174			182		
V1250 va đập nhẹ (mL/100g)	172			180		
Tỷ trọng va đập nhẹ (g/mL)	0,581			0,556		
Độ trơn chảy						
Chỉ số Carr	20,37 tốt			15,10 rất tốt		
Yếu tố Hausner	1,26 qua được			1,18 tốt		
Hiệu suất						
Tổng số viên nang	1761		1784		1479	
Khoảng trọng lượng phân loại (mg)	356-400		356-400		372-420	
Viên nang trong khoảng phân loại (%)	97,0		96,7		97,9	
Tổng số viên nang bị hỏng (%)	3,0		3,3		2,1	

Tất cả các hỗn hợp có tỷ trọng biểu kiến (tỷ trọng đồ) lớn hơn 0,4 g/mL và tỷ trọng va đập nhẹ lớn hơn 0,5g/mL.

Hỗn hợp cuối cùng 100mg có đặc tính trơn chảy tốt có nguy cơ dính thấp như được thể hiện bằng chỉ số Carr và hệ số Hauser. Tuy nhiên, hỗn hợp 10mg và 25mg được phân loại dưới dạng “qua được” cho thấy nguy cơ tiềm tàng cao hơn về vấn đề trơn chảy.

Đối với tất cả các liều lượng hiệu suất phân loại viên nang chấp nhận được lớn hơn 95% được phát hiện. Tuy nhiên, hiệu suất cao hơn và số lượng viên nang bị hỏng ít hơn được quan sát đối với hỗn hợp 100mg.

Các phát hiện này cho thấy tính ưu việt của hỗn hợp 100mg so với hỗn hợp 10mg và hỗn hợp 25mg.

Do đó, hỗn hợp 100mg như được mô tả trong ví dụ 3 này và hỗn hợp 100mg của ví dụ 1, và tất cả các hỗn hợp của ví dụ 2 được coi là các phương án được ưu tiên của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nang để sử dụng qua đường miệng bao gồm hỗn hợp dược chứa:
 - (a) muối phosphat của dược chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure, với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 40% theo trọng lượng dược chất ở dạng bazơ tự do của nó trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang,
 - (b) một hoặc nhiều chất gây dính được chọn từ đường, gelatin, gôm tự nhiên, sorbitol, maltodextrin, natri alginat, alginat, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, và chất dẫn xuất xenluloza, và
 - (c) một hoặc nhiều chất gây rã được chọn từ tinh bột, đất sét, xenluloza liên kết ngang, chất dẫn xuất xenluloza liên kết ngang, và polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, trong đó quy trình bào chế viên nang này bao gồm bước quy trình tạo hạt ướt mà bao gồm: 1) tạo hạt ướt bằng chất lỏng tạo hạt chứa nước muối phosphat của dược chất với một hoặc nhiều chất gây dính, một hoặc nhiều chất gây rã, và tùy ý, một hoặc nhiều tá dược dược phẩm bổ sung, để thu được hạt, 2) trộn hạt này với tá dược dược phẩm bổ sung để thu được hỗn hợp dược và 3) đóng viên nang hỗn hợp dược vào viên nang bằng máy; trong đó quy trình này là quy trình không dập và nén.
2. Viên nang theo điểm 1, trong đó dược chất đã nêu có mặt dưới dạng muối mono-phosphat.
3. Viên nang theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó một chất gây dính đã nêu là chất dẫn xuất xenluloza, tốt hơn là hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC).
4. Viên nang theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó một chất gây rã đã nêu là polyvinylpyrrolidon liên kết ngang.
5. Viên nang theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó viên nang này chứa chất gây dính với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 50%, tốt hơn là từ 0,5% đến 20%, tốt hơn nữa là từ 0,5% đến 5% trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang.

6. Viên nang theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó viên nang này chứa chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 30%, tốt hơn là từ 1% đến 12%, tốt hơn nữa là từ 1% đến 4% trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng của viên nang.

7. Hỗn hợp dược chứa:

(a) muối phosphat của dược chất 3-(2,6-diclo-3,5-dimetoxy-phenyl)-1-{6-[4-(4-etyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-ure,

(b) một hoặc nhiều chất gây dính được chọn từ đường, gelatin, gôm tự nhiên, sorbitol, maltodextrin, natri alginat, alginat, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, chất dẫn xuất xenluloza, và

(c) một hoặc nhiều chất gây rã được chọn từ tinh bột, đất sét, xenluloza liên kết ngang, chất dẫn xuất xenluloza liên kết ngang, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang,

trong đó hỗn hợp dược đã nêu có tỷ trọng biểu kiến tối thiểu là 0,4g/mL và được bào chế bằng quy trình bao gồm bước tạo hạt ướt bằng chất lỏng tạo hạt chứa nước muối phosphat của dược chất với một hoặc nhiều chất gây dính, một hoặc nhiều chất gây rã, và tùy ý, một hoặc nhiều tá dược dược phẩm bổ sung, để thu được hạt và trộn hạt này với tá dược dược dụng bổ sung để thu được hỗn hợp dược; trong đó quy trình này là quy trình không dập và nén.

8. Hỗn hợp dược theo điểm 7, trong đó dược chất đã nêu có mặt dưới dạng muối mono-phosphat.

9. Hỗn hợp dược theo điểm 7 hoặc 8, trong đó một chất gây dính đã nêu là chất dẫn xuất xenluloza, tốt hơn là hydroxymetylpropylxenluloza (HPMC).

10. Hỗn hợp dược theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7 đến 9, trong đó một chất gây rã đã nêu là polyvinylpyrrolidon liên kết ngang.

11. Hỗn hợp dược theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7 đến 10, trong đó hỗn hợp dược này chứa dược chất ở dạng bazơ tự do với lượng tối thiểu 1%, tốt hơn là tối thiểu 2%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3% đến 40% trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng của hỗn hợp dược.

12. Hỗn hợp dược theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7 đến 11, trong đó hỗn hợp dược này chứa chất gây dính với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 50%, tốt hơn là từ 0,5% đến 20%, tốt hơn nữa là từ 0,5% đến 5% trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng của hỗn hợp dược.
13. Hỗn hợp dược theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7 đến 12, trong đó hỗn hợp dược này chứa chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 30%, tốt hơn là từ 1% đến 12%, tốt hơn nữa là từ 1% đến 4% theo trọng lượng trên cơ sở tổng trọng lượng của hỗn hợp dược.
14. Viên nang theo điểm 1, trong đó dược chất đã nêu có mặt dưới dạng muối mono-phosphat khan.
15. Viên nang theo điểm 1, trong đó dược chất đã nêu có mặt dưới dạng muối mono-phosphat khan ở dạng đa hình được đặc trưng bởi đỉnh XRPD (2 theta) ở $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$.
16. Hỗn hợp dược theo điểm 7, trong đó dược chất đã nêu có mặt dưới dạng muối mono-phosphat khan.
17. Hỗn hợp dược theo điểm 7, trong đó dược chất đã nêu có mặt dưới dạng muối mono-phosphat khan ở dạng đa hình được đặc trưng bởi đỉnh XRPD (2 theta) ở $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$.