



(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)



1-0025058

(51)⁷ A61K 9/20; A61K 31/435

(13) B

(21) 1-2016-04748

(22) 27/05/2015

(86) PCT/IB2015/053966 27/05/2015

(87) WO2015/181739 03/12/2015

(30) 62/004,359 29/05/2014 US

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/05/2017 350A

(73) NOVARTIS AG (CH)

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

(72) BREULLES, Sebastien (FR); ENSSLIN, Simon (DE).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

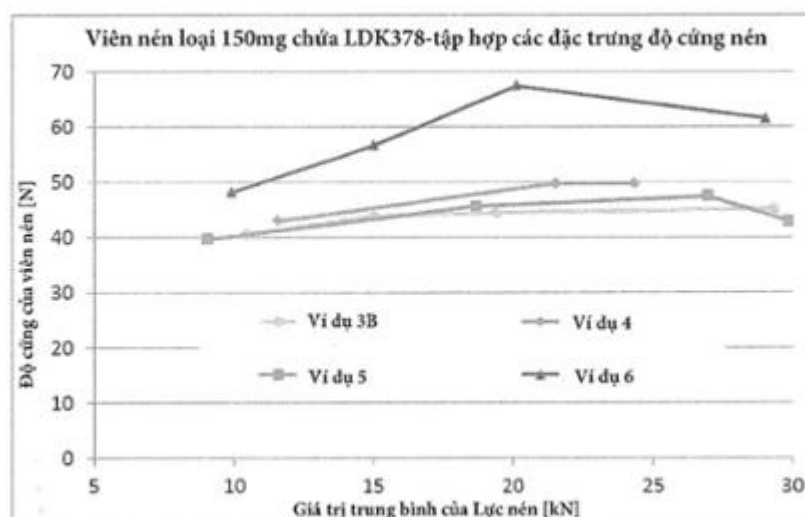
(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CERITINIB VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ VIÊN NÉN
CHỨA CERITINIB

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa ceritinib. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến quy trình bảo chế viên nén chứa ceritinib, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

a) bảo chế các hạt được tạo thành từ hoặc về cơ bản là được tạo thành từ ceritinib và polyvinylpyrrolidon bằng cách tạo hạt ướt, trong đó polyvinylpyrrolidon được bổ sung vào ceritinib ở trạng thái hòa tan,

b) trộn các hạt chứa ít nhất 150mg và lên đến 750mg ceritinib với ít nhất một tá được dụng khác để thu được hỗn hợp, trong đó hỗn hợp này chứa 40 và lên đến 70 phần trăm theo khối lượng ceritinib dựa trên tổng khối lượng của hỗn hợp khô, và

c) nén hỗn hợp để thu được viên nén.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa ceritinib và quy trình bào chế viên nén chứa ceritinib.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Công bố đơn quốc tế số WO2008/073687 A1 đã mô tả ceritinib (còn được gọi là LDK378) là hợp chất 66 trong ví dụ 7. Công thức hóa học của ceritinib là 5-clo-N²-(2-isopropoxy-5-metyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N⁴-[2-(propan-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidin-2,4-di-amin.

Ceritinib là chất ức chế kinaza gây ung thư lympho mất biệt hóa (ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase). ALK là một thành viên thuộc liên họ thụ thể được hoạt hóa bằng insulin (insulin receptor) của các tyrosin kinaza làm thụ thể. Các biến đổi di truyền của ALK đã được cho thấy là có liên quan đến việc phát sinh ung thư trong các bệnh khối u thuộc các tế bào tạo máu và các bệnh khối u không thuộc các tế bào tạo máu. Gen này đã được phát hiện thấy là bị sắp xếp lại, bị đột biến, hoặc bị khuếch đại trong một loạt các loại bệnh khối u, bao gồm bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ. Ceritinib đã được cấp phép bởi FDA Hoa Kỳ với tên Zykadia® để điều trị các bệnh nhân mắc bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer) di căn dương tính với kinaza gây ung thư lympho mất biệt hóa (ALK) mà bệnh đã diễn tiến hoặc bệnh nhân không dung nạp crizotinib. Liều đã được cấp phép làm liều hàng ngày là 750mg được dùng qua đường miệng, với việc giảm liều có thể là trong (các) số gia là 150mg xuống 600mg và 450mg do nhu cầu. Liều điều trị tối thiểu là 300mg. Dạng liều đã được cấp phép là viên nang với kích cỡ 00 chứa ceritinib ở liều lượng 150mg.

Ceritinib là một hợp chất khó để bào chế. Trong nước, nó chỉ thể hiện độ tan là 0,02mg/ml (ở 25°C), và cùng với tính thấm thấp của nó theo Hệ thống phân loại sinh dược học được xếp vào hợp chất nhóm IV. Ngoài ra, các đặc tính vật lý của ceritinib dẫn đến

việc bám dính và bong tróc trong suốt quá trình bào chế viên nén hoặc bào chế viên nang chứa được chất này và khiến nó có khả năng chịu nén kém. Ngoài ra, dược chất này được sử dụng ở liều cao là 750mg, liều này sẽ yêu cầu bệnh nhân dùng mỗi ngày lên đến 5 đơn vị liều 150mg. Nếu liều này được gia tăng trong dạng liều tương ứng, việc tăng lượng tải dược chất thường tác động tiêu cực đến khả năng chịu nén của viên nén. Bản chất bám dính của ceritinib khiến lượng tải dược chất cao còn ảnh hưởng tiêu cực đến việc sản xuất viên nén do việc bám dính/bong tróc tăng lên.

Điều ngạc nhiên là người ta đã phát hiện ra rằng có thể đạt được lượng tải dược chất cao ở lượng cao hơn 40% khối lượng (wt%: weight percent), tốt hơn là cao hơn 45wt%, tốt hơn nữa là cao hơn 50wt%, cụ thể là 60wt% ceritinib trong viên nén thu được bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt ướt được thích ứng cụ thể, theo cách này chỉ thành phần hoạt tính được là ceritinib được tạo hạt với chất kết dính. Quy trình tạo hạt ướt đã nêu cũng dẫn đến khả năng chịu nén cao và độ bám dính và bong tróc giảm mạnh hoặc thậm chí không bám dính và bong tróc trong suốt quá trình sản xuất. Độ bám dính và bong tróc có thể được cải thiện bằng cách bổ sung đủ lượng tá dược trơn, chẳng hạn như, ví dụ, magie stearat. Viên nén thu được bằng cách thực hiện quy trình đã nêu thể hiện độ cứng thích hợp và độ mài mòn giảm.

Cũng quan trọng là có thể đạt được lượng tải dược chất cao của dược phẩm. Ví dụ, viên nén này có thể chứa, ví dụ, 70% khối lượng dược chất. Do đó, viên nén này có thể có kích cỡ khả dụng tiện dụng hơn để bệnh nhân nuốt, ngay cả khi chứa các liều lên đến 375mg hoặc lớn hơn. So sánh với viên nang, đặc trưng hòa tan *in vitro* dự đoán rằng viên nén này cũng có thể hoạt động *in vivo* có thể so sánh được với viên nang. Tuân thủ việc dùng dạng bào chế mới này được mong đợi là được cải thiện nhiều so với dạng bào chế là viên nén mang liều hàng ngày cao mà cần được sử dụng và kích thước viên nang không tiện dụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa ít nhất 150mg và lên đến 750mg ceritinib và nhiều hơn 40 và lên đến 70 phần trăm theo khối lượng dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm này. Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất viên nén chứa ceritinib có

thể thu được bằng cách bào chế các hạt chứa hoặc hầu như chứa ceritinib và chất kết dính là polyvinylpyrrolidon bằng cách tạo hạt ướt, trộn các hạt này với ít nhất một chất kết dính là polyvinylpyrrolidon, và bước nén.

Các thuật ngữ “một” và “này” và các từ có liên quan tương tự dùng trong ngữ cảnh mô tả sáng chế (đặc biệt là ngữ cảnh của bộ Yêu cầu bảo hộ phía sau) được hiểu là bao gồm các số ít và số nhiều, trừ phi điều ngược lại được chỉ ra ở đây hoặc mâu thuẫn rõ ràng với ngữ cảnh. Khi dạng số nhiều được sử dụng với các hợp chất, bệnh nhân, bệnh ung thư và tương tự, nó cũng được dùng với nghĩa là hợp chất đơn, một bệnh nhân, hoặc tương tự.

Thuật ngữ “bao gồm” được sử dụng ở đây theo nghĩa rộng và không giới hạn trừ phi điều ngược lại được lưu ý. Theo phương án bị giới hạn hơn, “bao gồm” có thể được thay thế bằng “được cấu tạo từ”, từ làm nó không có nghĩa rộng nữa. Theo phương án bị giới hạn nhất, nó có thể chỉ bao gồm các đặc điểm, các bước hoặc các giá trị như được liệt kê trong phương án tương ứng.

Thuật ngữ “lượng tải được chất cao” biểu thị nhiều hơn 40% khối lượng và lên đến 70% khối lượng ceritinib dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm hoặc lõi của dạng liều, ví dụ, viên nén chưa được bao ngoài. Theo một phương án, nó biểu thị 50% và lên đến 70% khối lượng ceritinib dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm hoặc lõi của dạng liều, hoặc ít nhất 55% và lên đến 65% khối lượng ceritinib dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm hoặc lõi của dạng liều. Theo một phương án “lượng tải được chất cao” này được sử dụng với nghĩa là khoảng 60% khối lượng, cụ thể là 60% khối lượng được chất dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm hoặc lõi của dạng liều. Tương tự như vậy, tất cả các phần khối lượng được bộc lộ ở đây được tính dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm hoặc lõi của dạng liều, ví dụ, viên nén không được bao ngoài. Việc tăng khối lượng bất kỳ do bao phủ không được tính đến trong tổng khối lượng. Khối lượng của ceritinib trong viên nén có thể là từ 150mg đến 750mg. Các liều lượng ceritinib cụ thể trong các dạng bào chế được lượng tải được chất cao tương ứng và độc lập là từ một trong số 150mg, 300mg và 375mg ceritinib.

Thuật ngữ “điều trị” như được sử dụng ở đây gồm việc điều trị làm dịu, làm giảm hoặc thuyên giảm ít nhất một triệu chứng ở đối tượng, gia tăng thời gian tồn tại không tiến triển bệnh, gia tăng toàn bộ thời gian sống, kéo dài khoảng thời gian đáp ứng hoặc trì hoãn

tiến triển của bệnh. Ví dụ, điều trị có thể là sự giảm bớt một hoặc một số triệu chứng của rối loạn hoặc diệt trừ tận gốc rối loạn, chẳng hạn như bệnh ung thư. Nằm trong ý nghĩa của sáng chế, thuật ngữ “điều trị” cũng biểu thị việc kìm hãm, trì hoãn việc khởi phát (tức là, giai đoạn trước khi có biểu hiện lâm sàng của bệnh) và/hoặc giảm nguy cơ phát triển bệnh hoặc giảm nguy cơ bệnh trở nên tệ hơn ở bệnh nhân, ví dụ, động vật có vú, cụ thể, bệnh nhân là người.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị” của chất có hoạt tính điều trị là lượng đủ để mang lại sự cải thiện có thể quan sát được qua với các dấu hiệu và triệu chứng có thể quan sát được về lâm sàng tại thời điểm ban đầu đã được điều trị bằng chất điều trị này, tức là, ceritinib. Khi cho bệnh nhân có nhu cầu dùng dạng bào chế này, lượng có hiệu quả điều trị này sẽ được sử dụng với bệnh nhân có nhu cầu.

Mô tả tóm tắt các hình vẽ

Fig. 1 Hình này thể hiện độ cứng của viên nén với lực ép chế phẩm được áp dụng được mô tả trong các ví dụ 3B đến 6.

Fig. 2 Tập hợp các đặc trưng hòa tan (pH = 1) của viên nén được mô tả trong các ví dụ 10 và 11 đối với dạng bào chế viên nang (Zykadia®).

Fig. 3 Tập hợp các đặc trưng hòa tan (pH = 2) của viên nén được mô tả trong các ví dụ 10, 11 và 12 đối với dạng bào chế viên nang (Zykadia®).

Fig. 4 Tập hợp các đặc trưng hòa tan (pH = 4,5) của viên nén được mô tả trong các ví dụ 10 và 11 với dạng bào chế viên nang (Zykadia®).

Fig. 5 Tập hợp các đặc trưng hòa tan (pH = 6,8) của viên nén được mô tả trong các ví dụ 10 và 11 đối với dạng bào chế viên nang (Zykadia®).

Mô tả chi tiết sáng chế

Phát hiện rằng viên nén chứa lượng tải được chất cao của ceritinib với độ cứng viên nén phù hợp và không bám dính/bong tróc trong suốt quá trình sản xuất chỉ có thể được sản xuất bằng cách tạo hạt ướt. Nén trực tiếp và cán ép quay không mang lại các kết quả thỏa đáng. Vấn đề gặp phải là với việc sử dụng nén trực tiếp và cán ép quay, và đối với việc tạo hạt ướt ở mức độ thấp hơn quy trình bào chế tạo hạt ướt “tiêu chuẩn, trong đó về hầu như là

tất cả các tá dược được trộn cùng với thành phần có hoạt tính dược và cùng được tạo hạt ướt, các đặc tính vật lý của sản phẩm trộn cuối cùng biểu thị khoảng độ chịu nén rất hạn hẹp và dẫn đến các viên nén có các đặc tính kết dính rất kém, kết quả về độ mài mòn kém và vẫn bám dính và bong mặt ở cả hai bề mặt. Mặt khác, tạo hạt ướt chỉ chứa ceritinib với chất kết dính dễ dàng để xử lý và dược phẩm được đề xuất với độ chịu nén được cải thiện đáng kể và không bám dính và dẫn đến các viên nén có độ mài mòn giảm. Thu được một cách dễ dàng dược phẩm chứa nhiều hơn 40% khối lượng và lên đến 70% khối lượng ceritinib dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm này, hoặc % khối lượng của ceritinib dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm này. Các lượng tá dược chất khác, chẳng hạn như ít nhất 45% và lên đến 70%, 50% và lên đến 70%, ít nhất là 55% và lên đến 65%, hoặc cụ thể là 60% khối lượng ceritinib dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm này, cũng có thể được bào chế. Khi tính toán hàm lượng ceritinib dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm, mà ở dạng viên nang, khối lượng của vỏ viên nang này được tính vào tổng khối lượng của dược phẩm. Trong trường hợp dược phẩm là viên nén được bao phủ, chỉ lõi viên nén được xem xét, tức là, tổng khối lượng của dược phẩm là khối lượng của viên nén chưa được bao ngoài.

Cụ thể là, dược chất ceritinib được tạo hạt ướt với chất kết dính là polyvinylpyrrolidon và thêm vào dược chất này ở trạng thái được hòa tan (ví dụ, trong dung dịch chứa nước). Sự kết hợp nhiều hơn một chất kết dính có thể được sử dụng. Việc tạo hạt ướt có thể được thực hiện bằng cách sử dụng máy tạo hạt dịch chuyển tốc độ cao tiêu chuẩn (standard high shear granulator) để tạo thành các hạt ướt chứa dược chất. Các dung môi được sử dụng để tạo hạt ướt này có thể là, ví dụ, nước, hoặc các rượu alkyl mạch ngắn như etanol, propanol, isopropanol, etc, hoặc các hỗn hợp của nó. Tiếp đó, các hạt ướt chứa ceritinib và chất kết dính được sấy. Vật liệu này có thể được sấy bằng cách sử dụng, ví dụ, máy sấy tầng sôi. Tiếp theo, việc loại bỏ tất cả các dung dịch tạo hạt có thể là thuận lợi về việc giảm bám dính không cần thiết của khối lượng dược tạo hạt do dung dịch tạo hạt tồn dư. Các hạt thu được cũng có thể được hiệu chuẩn, mà có thể đạt được bằng phương pháp sàng hoặc tương tự, ví dụ, bằng cách sử dụng rây rung.

Bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt ướt để tạo hạt chứa ceritinib với chủ yếu là chất kết dính, độ chịu nén và bám dính hết sức được cải thiện. Chất kết dính là povidon. Bằng

cách chọn lọc cụ thể povidon làm chất kết dính, độ mài mòn của viên nén thành phẩm cũng có thể được cải thiện.

Toàn bộ các đặc tính của dược phẩm cũng được tăng cường, nếu các hạt chứa chất kết dính-dược chất tạo ra pha bên trong, và các tá dược được dụng bổ sung được thêm vào hỗn hợp trộn làm pha bên ngoài. Bằng cách này, độ bám dính của dược phẩm cũng có thể được giảm. Dược phẩm này còn có thể chứa các tá dược khác, mà có thể ở pha bên ngoài, hoặc ở chỗ khác, và có thể là tá dược được dụng chẳng hạn như tá dược độn, tá dược rã, tá dược trượt, và/hoặc tá dược trơn, hoặc hỗn hợp của chúng. Các tá dược khác như các chất chống oxi hóa, các chất tạo ngọt, chất tạo hương, các chất nhuộm, và tương tự và các tổ hợp của chúng cũng có thể được bổ sung. Dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều tá dược độn, ví dụ, xenluloza vi tinh thể, xenluloza vi tinh thể silicat hóa, lactoza (khan, monohydrat), tinh bột, manitol, sorbitol, canxi phosphat (điazit khan, điazit hydrat, triazit), isomalt, sucroza, xenluloza được thế ít lần bằng hydroxypropyl; một hoặc nhiều tá dược rã, ví dụ, natri croscarmelloza, CrosPovidon, natri tinh bột glycolat, xenluloza vi tinh thể, xenluloza vi tinh thể silicat hóa, xenluloza được thế ít lần bằng hydroxypropyl, xenluloza được tạo bột; các chất kết dính khác, chẳng hạn như, ví dụ, tinh bột, xenluloza được thế ít lần bằng hydroxypropyl, hypromelloza (Hydroxypropylmetyl xenluloza), hydroxypropyl xenluloza, Hydroxy etyl xenluloza, Povidon (Polyvinylpyrrolidon), CoPovidon (Copolyvidon), Gelatin, polymetacrylat; một hoặc nhiều tá dược trượt, ví dụ, silic oxit, silic oxit keo, bột đá talc, silic oxit keo kỵ nước, magie silicat; hoặc một hoặc nhiều tá dược trơn, ví dụ, magie stearat, canxi stearat, kẽm stearat, glyxeryl mono axit béo, glyxeryl monostearat, glyxeryl dibehenat, glyxeryl este của axit palmito stearic, hoặc polyoxyetylen glycol; hoặc các hỗn hợp của chúng. Chúng có thể được thêm ở dạng bột, như các hạt được tạo hạt tách riêng, hoặc được hòa tan trong chất lỏng, mà sau đó có thể về hầu như là được loại bỏ bằng cách sấy trong suốt quá trình này, hoặc được thêm vào sau khi trải qua quá trình kết hạt hoặc va chạm, và tùy ý là sàng. Tá dược “ở dạng bột khô” hoặc “tá dược khô” ở đây có nghĩa là tá dược về hầu như là không chứa nước hoặc không bị ẩm, tốt hơn nếu tá dược này khô. Việc sử dụng chỉ các tá dược khô trong pha bên ngoài thường không làm ảnh hưởng đến sự bám dính và bong tróc và thậm chí có thể cải thiện nó.

Một số tá dược có thể hoạt động như chất kết dính, tá dược độn và/hoặc tá dược rã, phụ thuộc vào hàm lượng của chúng trong hỗn hợp trộn, các tá dược cùng hiện hữu và cách thức và thời điểm chúng được bào chế trong dạng bào chế này. Hoàn toàn nằm trong tầm hiểu biết của nhà kỹ thuật dược để hiểu vai trò của tá dược trong dược phẩm. Người đó sẽ có khả năng đánh giá vai trò của tá dược trong dược phẩm hoặc dạng liều dựa trên các đặc tính mà người đó muốn đạt được, chẳng hạn như thể tích, độ cứng, tập hợp các đặc trưng hòa tan v.v, của dược phẩm hoặc dạng liều. Pha bên ngoài chứa một hoặc nhiều tá dược được dùng được trộn với pha bên trong (hạt) bằng cách sử dụng, ví dụ, máy trộn kiểu rơi tự do. Theo một phương án, pha bên ngoài chứa xenluloza vi tinh thể làm tá dược độn, xenluloza được thế ít lần bằng hydroxypropyl làm chất kết dính khô và natri croscarmelloza làm tá dược rã. Dạng bào chế này cũng có thể chứa một tá dược trượt, tốt nhất là silic đioxit keo.

Thêm xenluloza được thế ít lần bằng hydroxypropyl vào pha bên ngoài còn giúp giảm độ mài mòn của các viên nén thu được từ dược phẩm. Hàm lượng xenluloza được thế ít lần bằng hydroxypropyl trong pha bên ngoài có thể nằm trong khoảng 5 wt% dựa trên khối lượng tổng cộng của dược phẩm. Xenluloza được thế ít lần bằng hydroxypropyl khác với hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC, hypromelloza) hoặc thậm chí đơn giản là hydroxypropyl xenluloza (HPC). Hai polyme được đề cập đến sau tan được trong nước và có thể được sử dụng làm các chất kết dính để tạo hạt, trong trường hợp này chúng thường được hòa tan trong chất lỏng tạo hạt. Theo cách khác, chúng đơn giản là được thêm vào khối lượng này ở dạng bột và hòa tan và hòa quyện hỗn hợp tạo hạt này trong suốt quá trình tạo hạt. Mặt khác, xenluloza được thế ít lần bằng hydroxypropyl tan trong nước ít hơn nhiều. Độ mài mòn có thể được đo bằng phép kiểm tra độ mài mòn như được mô tả trong bản 8th của Dược điển châu Âu (bản 8,1) bằng cách sử dụng thiết bị độ mài mòn viên nén. Độ mài mòn của các lõi của viên nén chưa được bao ngoài được đo, do các viên nén được bao phủ thường không biểu thị độ mài mòn bất kỳ. Nhìn chung, phương pháp này đo việc mất khối lượng của các viên nén sau khi áp lực cơ học được áp dụng với chúng. Thùng cho các phép đo được định trước được quay 100 lần với 10 viên nén (phụ thuộc vào khối lượng viên nén) đã được loại bụi cách cẩn thận và được cân chính xác trước khi kiểm tra. Sau khi quay, các viên nén được làm sạch hạt bụi bất kỳ bị long ra và được cân lần nữa. Việc mất

tối đa khối lượng không lớn hơn 1% được coi là có thể chấp nhận được. Các phép kiểm tra được quy định về độ mài mòn của các viên nén chưa được bao ngoài của Eu. Ph. Ed. 8 (8.1) xác định các chi tiết cụ thể bổ sung.

Với dược phẩm, tá dược trơn, tốt hơn là magie stearat, có thể được thêm để chống lại sự bám dính của hỗn hợp trộn. Lượng tá dược trơn trong dược phẩm có thể ít nhất là 0,5% và lên đến 3% khối lượng, tốt hơn là chứa ít nhất 1% và lên đến 2% khối lượng, cụ thể là 1,5% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm này. Tá dược trơn này tốt hơn nếu là magie stearat. Theo một phương án khác, thay vì tăng lượng tá dược trơn trong dược phẩm, nó có thể được phun lên và lắng trên vật liệu tiếp xúc các bề mặt của dụng cụ nén, ví dụ, chày và/hoặc cối của máy tạo hạt trước khi nén. Lượng tá dược trơn tác động đến khả năng chịu nén, độ cứng, độ mài mòn và tập hợp các đặc trưng hòa tan của dạng liều dùng cuối cùng, tức là viên nén. Lượng tá dược trơn càng cao, độ cứng và khả năng chịu nén càng thấp, nhưng độ mài mòn tăng. Tá dược trơn giảm độ bám dính của hỗn hợp trộn này, nhưng không ảnh hưởng đến độ hòa tan ở mức độ mà sẽ thay đổi đương lượng sinh học vẫn giữ nguyên.

Dược phẩm sau đó được xử lý để bào chế dạng liều thành phẩm– viên nén. Điều này có thể đạt được bằng cách ép hỗn hợp trộn cuối, ví dụ, trên máy cán ép viên nén quay. Viên nén ở các hình dáng khác nhau có thể được bào chế (hình tròn, hình bầu dục, hoặc các hình dạng thích hợp khác). Dạng bào chế có hoạt tính dược hoặc viên nén này còn có thể chứa các lớp và lớp bao ngoài. Một lớp bao ngoài có thể tồn tại có thể là ví dụ, lớp bao ngoài màu. Hình dạng, khối lượng cuối cùng và lượng tải dược chất chi phối độ mạnh liều dùng của viên nén. Viên nén có chứa, ví dụ, liều lượng ceritinib là 150mg. Với lượng tải dược chất cao, viên nén theo sáng chế có thể chứa ít nhất 150mg và lên đến 750mg, tốt hơn nếu ít nhất 300mg và lên đến 375mg. Viên nén này có thể chứa 300mg ceritinib. Theo một phương án cụ thể, là phương án được ưu tiên, liều lượng ceritinib trong viên nén này là 375mg. Tăng liều lượng trong dạng liều đơn vị giảm gánh nặng về số viên uống hàng ngày so với chế độ liều dùng dạng bào chế viên nang đã được cấp phép.

Theo một phương án, độ mạnh của viên nén 150mg có độ cứng thấp nhất là 45N, nhưng tốt hơn nếu ít nhất là 50N. Các viên nén thể hiện độ cứng nằm trong khoảng 50N

đến 82N, tốt hơn nếu nằm trong khoảng 58N đến 72N, tốt nhất nếu nằm trong khoảng 64N đến 71N, được đo bằng máy kiểm tra độ cứng viên nén như được mô tả trong Dược điển châu Âu Ed. 8 (bản 8,1 trong chương 2,9,8 có tiêu đề là “Resistance to crushing of tablets”). Nói tóm lại, các viên nén được đặt giữa các gọng kìm của thiết bị này. Các gọng kìm này khép lại với nhau và nghiền viên nén. Thiết bị này ghi lại lực cần để nghiền viên nén với độ chính xác là 1 Niu-ton (1N). Đối với các viên nén chứa nhiều hơn 300mg ceritinib, ví dụ, 300mg hoặc 375mg, độ cứng là 100N hoặc lớn hơn được mong muốn, tốt hơn nếu độ cứng là 150N hoặc lớn hơn. Độ cứng của viên nén không tăng vô hạn, nhưng thương chỉ tăng đến một plateau nhất định, và không tăng dù lực ép tăng. Độ cứng và hàm lượng của tá dược tron, ví dụ. magie stearat có liên quan đến tập hợp các đặc trưng hòa tan. Dược phẩm theo sáng chế có thể đạt được tập hợp các đặc trưng hòa tan có thể so sánh với các viên nang đã được FDA cấp phép. Do đó, người ta mong đợi rằng dược phẩm theo sáng chế có thể đạt được ít nhất là tác động điều trị giống với các viên nang chứa ceritinib đã được cấp phép.

Viên nén chứa ceritinib có thể được bào chế bằng cách tạo hạt ướt. Cụ thể là quy trình bào chế viên nén này bao gồm các bước: a) Bào chế các hạt chứa hoặc hầu như chứa ceritinib và polyvinylpyrrolidon bằng cách tạo hạt ướt, b) trộn các hạt này với ít nhất một tá dược khác để thu được hỗn hợp, và c) nén hỗn hợp này thành viên nén. Tuy nhiên, tất cả các tá dược có thể được tạo hạt ướt với thành phần hoạt tính này và được nén thành viên nén. Các bước a), b) và c) của quy trình này có thể được sử dụng như được mô tả trên đây. Việc trộn trong bước b) có thể được thực hiện khi vắng mặt chất lỏng tạo hạt bất kỳ, do đó hỗn hợp trộn thu được về hầu như là khô. Điều này có thể giúp giảm vấn đề bám dính và bong tróc của ceritinib. Quy trình này còn có thể bao gồm các bước hiệu chuẩn kích thước hạt, cho tá dược tron trên các bề mặt của dụng cụ nén, cụ thể là máy nén, và/hoặc bao phủ viên nén. Hiệu chuẩn kích thước hạt có thể đạt được bằng cách rây sàng. Các hạt siêu mịn và các hạt to có thể được loại bỏ để cải thiện khả năng chảy của các hạt này trong khối. Việc bao ngoài có thể là bao phim và có thể thu được bằng cách phun dung dịch hoặc huyền phù chứa polyme bao ngoài lên các lõi của viên nén. Tùy ý dung dịch hoặc huyền phù phủ này chứa các tá dược khác chẳng hạn như chất nhuộm màu hoặc chất dẻo hóa. Việc bao ngoài này có thể diễn ra, ví dụ, trong thùng bao phủ hoặc thiết bị wurster.

Quy trình được điều chỉnh một cách thích hợp để bào chế các viên nén chứa ít nhất 150mg và lên đến 750mg ceritinib. Tốt hơn nếu liều lượng ceritinib ít nhất là 150mg và lên đến 375mg, bao gồm 300mg. Theo một phương án ưu tiên, liều lượng ceritinib là 150mg. Theo một phương án được ưu tiên, liều lượng này là 375mg. Theo phương án khác, liều lượng này là 300mg. Magie stearat cải thiện khả năng gia công và có thể được thêm vào hỗn hợp được để tạo viên nén ở lượng ít nhất là 0,5% khối lượng và lên đến 3% khối lượng dựa trên tổng khối lượng hỗn hợp, ít nhất là 1% khối lượng và lên đến 2% khối lượng, tốt hơn là chứa ít nhất 1,3% khối lượng và lên đến 1,7% khối lượng, cụ thể là 1,5% khối lượng magie stearat dựa trên tổng khối lượng hỗn hợp. Quy trình này thích hợp để tạo ra các viên nén có lượng tải được chất cao. Các viên nén chứa thậm chí là 70% khối lượng thành phần hoạt tính có thể được bào chế. Các khoảng phần trăm khác của thành phần hoạt tính này cũng có thể dễ dàng thu được, ví dụ, viên nén chứa ít nhất là 40% và lên đến 70% khối lượng ceritinib, tốt hơn là chứa ít nhất 45% hoặc 50% và lên đến 70% khối lượng, tốt hơn là chứa ít nhất 55% và lên đến 65% khối lượng, cụ thể là 60% khối lượng ceritinib dựa vào tổng khối lượng của viên nén chưa được bao ngoài. Khi lượng xấp xỉ của tá được tron, ví dụ. magie stearat, được thêm vào, quy trình này dẫn đến viên nén có độ cứng thấp nhất là 45N với viên nén chứa ít nhất 150mg ceritinib và ít hơn 300mg. Độ cứng của viên nén đã nêu có thể nằm trong khoảng 50N đến 82N, tốt hơn là nằm trong khoảng 58N đến 72N, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 64N đến 71N. Các viên nén có liều lượng lớn hơn, ví dụ. có liều lượng là 300mg hoặc lớn hơn, ví dụ, lên đến 750mg, cụ thể là 375mg, nên có độ cứng là 100N hoặc lớn hơn, tốt hơn là 150N hoặc lớn hơn.

Dược phẩm hoặc viên nén theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc. Ceritinib chủ yếu được chỉ định cho việc điều trị các bệnh nhân mắc bệnh tăng sinh. Bệnh tăng sinh theo sáng chế có thể là bệnh ung thư. Bệnh ung thư này bao gồm bệnh ung thư phổi. Theo một phương án, bệnh tăng sinh này là bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, cụ thể là dương tính với ALK. Cụm từ dương tính với ALK đề cập đến kinaza gây ung thư lympho mất biệt hóa (ALK) bị đột biến theo cách dẫn đến hoạt hóa ALK hoặc dẫn đến hoạt tính ALK cao hơn so với ALK kiểu dại hoặc ALK trong mẫu đối chứng khỏe mạnh. Dược phẩm hoặc viên nén này có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ dương tính với ALK, trong đó bệnh ung thư này đã tiến triển hoặc không dung nạp crizotinib.

Theo cách tương tự, dược phẩm hoặc viên nén này có thể được sử dụng để sản xuất thuốc, cụ thể là để điều trị các bệnh nêu trên. Tương đương là, ceritinib để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh nhân có nhu cầu với ceritinib, phương pháp này bao gồm việc dùng dược phẩm hoặc viên nén theo sáng chế cũng được bao gồm ở đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau minh họa sáng chế được mô tả trên đây; tuy nhiên, các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Các tác động có lợi của ceritinib để dùng trong điều trị theo sáng chế, hoặc cerinib để sử dụng trong phương pháp được bộc lộ ở đây cũng có thể được xác định bằng các mô hình kiểm tra khác đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Tất cả các thí nghiệm được mô tả sau đây được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị phòng thí nghiệm hoặc thiết bị sản xuất:

Máy tạo hạt: Máy trộn cắt hạt hiệu năng cao được điều khiển ở đáy hoặc Máy trộn cắt hạt hiệu năng cao được điều khiển ở đỉnh.

Rây sàng: Rây sàng bằng tay, nghiền rây sàng rung lắc và quay

Sấy: Các máy sấy tầng sôi

Máy tạo hạt: Máy kích thích cán ép/máy tạo hạt lệch tâm, máy tạo hạt quay

Máy cán ép quay: thiết kế cuộn dẫn động (cantilevered roll design) và có đặc điểm của hệ thống ốc vít vận hành thuận nhọn theo chiều ngang

Bình chứa hình trụ bao phim: máy bao phủ có bình chứa hình trụ được đục lỗ

Thiết bị hòa tan: Thiết bị hòa tan USP II

Các ví dụ 1 đến 3A: Công nghệ bào chế thích hợp (ví dụ tham chiếu

Người ta đã xác định trong suốt các công trình nghiên cứu trước đó về bào chế rằng tất cả các dạng bào chế được kiểm tra cho thấy vấn đề đáng kể về sự bám dính trong suốt quá trình tạo viên nén. Vấn đề về độ bám dính này đã xảy ra ở cả ba quy trình sản xuất viên nén chung được kiểm tra, trộn trực tiếp/nén, cán ép quay/nén hoặc tạo hạt ướt/nén. Tuy nhiên, vấn đề về độ bám dính đã giảm đáng kể bằng cách sử dụng phương pháp tạo hạt ướt.

Ngoài ra, phương án tạo hạt ướt này cho phép lượng tải được chất cao nhất. Cán ép quay và nén trực tiếp không tạo ra viên nén thích hợp hoặc quy trình sản xuất có thể chất nhận được, dẫn đến kết luận là không thể chọn các công nghệ này.

Đối với công nghệ nén trực tiếp (ví dụ 1), tất cả các tác được được liệt kê ngoại trừ magie stearat đã được trộn, sau đó Mg-stearat được thêm vào và hỗn hợp này được trộn lại và được nén.

Phương án cán ép quay (tạo hạt khô) được biểu thị trong ví dụ 2 đã được tiến hành bằng cách trộn được chất LDK378, manitol, và một phần xenluloza vi tinh thể, CrosPovidon, silic oxit keo và Mg-stearat làm pha bên ngoài và cán ép khô nó, trong khi phần còn lại của xenluloza vi tinh thể, CrosPovidon, silic đioxit keo và Mg-stearat được thêm vào pha bên ngoài hạt, được trộn với các hạt này và nén.

Tạo hạt ướt (ví dụ 3) được thực hiện bằng cách sử dụng được chất LDK378, Manitol, Hypromelloza và một phần của xenluloza vi tinh thể và natri croscarmelloza làm pha bên trong, trong khi sử dụng phần còn lại của xenluloza vi tinh thể, Croscarmelloza-Natri cùng với silic đioxit keo và Mg-stearat làm pha bên ngoài hạt.

Bảng 1. Viên nén LDK378– liều 150mg

	Ví dụ 1 (Nén trực tiếp)	Ví dụ 2 (Cán ép quay)	Ví dụ 3A (Tạo hạt ướt)
Thành phần (Pharm.Eur.)	Lượng [%]/viên nén	Lượng [%]/viên nén	Lượng [%]/viên nén
được chất LDK378	40,0	40,0	60,0
Xenluloza, vi tinh thể	40,0	40,0	13,0
Manitol	-	10,0	15,0
Hypromelloza	-	-	4,0
Xenluloza được thể ít lần bằng			
hydroxypropyl	9,5	-	-

	Ví dụ 1 (Nén trực tiếp)	Ví dụ 2 (Cán ép quay)	Ví dụ 3A (Tạo hạt ướt)
Thành phần (Pharm.Eur.)	Lượng [%]/viên nén	Lượng [%]/viên nén	Lượng [%]/viên nén
Natri Tinh bột			
Glycolat	8,0	-	-
Natri croscarmelloza	-	-	6,0
CrosPovidon	-	8,0	-
Silic Dioxit keo	1,0	0,5	0,5
Magie Stearat	1,5	1,5	1,5
Nước (để tạo hạt)	-	-	qs
Hình dạng/kích thước viên nén		Hình tròn, đường kính 11mm	Hình tròn, đường kính 9mm
Khối lượng viên nén [mg]		375	250
		bong tróc và bám	Có xu hướng bong tróc và bám dính
Quan sát	Không thể nén	dính rất mạnh	nhẹ

Người ta đã kết luận rằng viên nén chứa ít nhất 40 wt% ceritinib chỉ có thể được bào chế bằng cách tạo hạt ướt, sau đó là nén.

Các ví dụ 3B đến 6: Chất kết dính thích hợp (ví dụ 3B, 4 và 5 là các ví dụ tham chiếu)

Theo một bước bổ sung, tác động của việc chọn lựa chất kết dính cho pha tạo hạt ướt đã được xác định. Hypromelloza và Povidon được chọn để kiểm tra một số loại chất kết dính (chất kết dính dựa trên tinh bột, chất kết dính dựa trên Povidon, chất kết dính dựa trên coPovidon, chất kết dính dựa trên hypromelloza, chất kết dính dựa trên hydroxypropylxenluloza và chất kết dính dựa trên hydroxyetylxenluloza) (so sánh với ví dụ 4 và 5 trong bảng 2). Chất kết dính để tạo hạt ướt có thể được thêm ở trạng thái khô vào hỗn hợp được tạo hạt (pha hạt) trước khi bước tạo hạt ướt được thực hiện bằng nước hoặc chất kết dính có thể được hòa tan trong ví dụ, nước để tạo ra chất lỏng tạo hạt, mà sau đó được sử dụng để thực hiện bước tạo hạt ướt hỗn hợp tạo hạt. Hỗn hợp tạo hạt có thể được cấu tạo từ dược chất và một số tá dược (ví dụ, tá dược độn, tá dược rã và/hoặc các tá dược khác) mà được tạo hạt cùng với chất kết dính được sử dụng (ví dụ 4 và 5). Tuy nhiên, theo một cách tiếp cận được thay đổi cụ thể, theo đó chỉ dược chất và chất kết dính được tạo hạt ướt và là kết quả của pha bên trong, trong khi phần còn lại của các tá dược được thêm sau đó làm pha bên ngoài (ví dụ 6). Trong quy trình tạo hạt mới, chỉ dược chất (không có tá dược bổ sung bất kỳ) được tạo hạt bằng cách sử dụng Povidon đã được hòa tan làm chất kết dính. Các hạt chứa dược chất thu được được trộn với pha bên ngoài và được nén thành viên nén.

Bảng 2. Viên nén LDK378– liều lượng 150mg

	Ví dụ 3B (WG tiêu chuẩn, hypromelloza được thêm khô) Lượng [%]/viên nén	Ví dụ 4 – tạo hạt ướt (chất kết dính hypromelloza, được hoà tan, được thêm) Lượng [%]/viên nén	Ví dụ 5 - tạo hạt ướt (chất kết dính Povidon, được hoà tan, được thêm) Lượng [%]/viên nén	Ví dụ 6 – tạo hạt ướt (chất kết dính Povidon, được hoà tan, được thêm, chỉ được thêm dược chất) Lượng [%]/viên nén
Thành phần (Pharm.Eur.)				
LDK378	70,0	60,0	60,0	60,0

Povidon	-	-	4,0	4,0
Hypromelloza	4,0	4,0	-	-
Xenluloza, Vi tinh thể	13,0	13,0	13,0	13,0
Manitol	5,0	15,0	15,0	15,0
Natri croscarmelloza	6,0	6,0	6,0	6,0
Silic Dioxit keo	0,5	0,5	0,5	0,5
Magie Stearat	1,5	1,5	1,5	1,5
Nước (để tạo hạt)	qs	Qs	Qs	Qs
Hình dạng/kích thước viên nén	Hình tròn, đường kính 9mm	Hình tròn, đường kính 9mm	Hình tròn, đường kính 9mm	Hình tròn, đường kính 9mm
Khối lượng viên nén [mg]	250	250	250	250
Độ cứng của viên nén	<45N (ở lực là 29kN)	<50N (ở lực là 25kN)	xấp xỉ 50N (ở lực là 25kN)	xấp xỉ 70N (ở lực là 20kN)
Độ mài mòn của viên nén	1,3%	1,2%	0,9%	0,5%
Quan sát	Tính chịu nén không đủ, không bám dính	Tính chịu nén không đủ, không bám dính	Tính chịu nén vẫn không đủ, không bám dính, độ mài mòn được cải thiện	Tính chịu nén được cải thiện đáng kể, không bám dính, độ mài mòn được cải thiện

Việc lựa chọn loại chất kết dính không cải thiện một cách có ý nghĩa. Tuy nhiên, Povidon đã cải thiện độ mài mòn. Sự cải thiện có ý nghĩa khả năng chịu nén đã đạt được bằng cách tạo hạt trực tiếp được chất LDK378 với Povidon hòa tan. Sau khi sấy các hạt ướt này, tất cả các tá dược khác được thêm làm pha bên ngoài và được nén thành viên nén. Độ cứng của viên nén trong suốt quá trình nén được cải thiện đáng kể, mặc dù lực nén được sử dụng là tương tự hoặc nhỏ hơn, đó là sự cải thiện ngoài mong đợi. Khả năng chịu nén tốt của các viên nén LDK378 được bao phim đã đạt được bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo hạt mới, nhờ đó chỉ được chất và Povidon làm chất kết dính đã được tạo hạt. Các viên nén này bị phân rã trong vòng 15 phút, điều này đáp ứng yêu cầu với các viên nén giải phóng lập tức.

Ngoài ra, tính chịu nén cao hơn đã được chứng minh, có thể quan sát được bằng cách vẽ biểu đồ giữa độ cứng của viên nén với lực nén đã sử dụng (Fig. 1).

Các ví dụ 7 đến 9: Các tá dược để pha bên ngoài được cải thiện

Các viên nén được bào chế bằng quy trình tạo hạt ướt đặc hiệu tương thích với ví dụ 6. Tá dược độn hòa tan manitol trong pha bên ngoài được thay thế bằng lượng xenluloza vi tinh thể cao hơn và chất kết dính khô bổ sung được thêm vào pha bên ngoài. Hai chất kết dính khô khác nhau, Xenluloza được thế ít lần bằng hydroxypropyl và CoPovidon được đánh giá ở nồng độ 5% trong pha bên ngoài (xem ví dụ 8 và 9). Độ mài mòn giảm từ 0,65% xuống 0,11% khi sử dụng xenluloza được thế ít lần bằng hydroxypropyl. Nói chung, các hoạt động phát triển dạng bào chế này khiến cho độ mài mòn của viên nén giảm và còn gia tăng tính chịu nén.

Bảng 3 Viên nén LDK378 – liều 150mg; WG – tạo hạt ướt

Thành phần (Pharm.Eur.)		Ví dụ 7 (WG – 60% DL, tạo hạt mới)	Ví dụ 8 (WG – 60% DL, tạo hạt mới)	Ví dụ 9 (WG – 60% DL, tạo hạt mới)
		Lượng [%]/viên nén	Lượng [%]/viên nén	Lượng [%]/viên nén

Thành phần (Pharm.Eur.)	Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9
	(WG – 60% DL, tạo hạt mới)	(WG – 60% DL, tạo hạt mới)	(WG – 60% DL, tạo hạt mới)
	Lượng [%]/viên nén	Lượng [%]/viên nén	Lượng [%]/viên nén
LDK378*	60,0	60,0	60,0
Povidon*	4,0	4,0	4,0
Xenluloza, Vi tinh thể	20,0	25,0	25,0
Manitol	10,0	-	-
Natri croscarmelloza	4,0	4,0	4,0
CoPovidon	-	-	5,0
Xenluloza được thể ít lần bằng hydroxypropyl	-	5,0	-
Silic Dioxid keo	0,5	0,5	0,5
Magie Stearat	1,5	1,5	1,5
Nước (để tạo hạt)	qs	Qs	qs
Hình dạng/kích thước viên nén	Hình tròn, đường kính 9mm	Hình tròn, đường kính 9mm	Hình tròn, đường kính 9mm
Khối lượng viên nén [mg]	250	250	250
Độ cứng của viên nén	xấp xỉ 75N (ở lực 21kN)	xấp xỉ 78N (ở lực 17kN)	xấp xỉ 82N (ở lực 17kN)
Độ mài mòn	0,7%	0,1%	0,5%
Kết luận	Tính chịu nén đủ, không bám dính	Tính chịu nén đủ, không bám dính, độ mài mòn tối thiểu	Tính chịu nén đủ, không bám dính, độ mài mòn giảm

* chỉ có LDK378 (Ceritinib) và Povidon được tạo hạt, và sau đó được trộn với các tá dược còn lại (pha bên ngoài).

Các ví dụ 10 đến 12: Hàm lượng tá dược tron

Các viên nén được bào chế bằng quy trình tạo hạt ướt đặc hiệu tương thích với ví dụ 6, với chỉ ceritinib (LDK378) và chất kết dính được tạo hạt và tạo pha bên trong. Bản chất bám dính của dược chất LDK378 được quan sát. Các thử nghiệm trên nén trực tiếp và cán ép quay (xem ví dụ 1 và 2) đã thất bại do việc bám dính mạnh trong suốt quá trình sản xuất. Chỉ duy nhất bằng cách thực hiện công nghệ tạo hạt ướt, khuynh hướng bám dính được giảm đến mức tối thiểu (xem các ví dụ 3A và 3B). Việc thực hiện công nghệ tạo hạt mới này, nhờ đó dược chất được tạo hạt trực tiếp với chất kết dính để tạo ra pha bên trong của các hạt, ngoài ra còn giảm độ bám dính được quan sát đến mức tối thiểu. Tuy nhiên lượng tá dược tron có thể giảm hơn nữa độ bám dính trong suốt bước nén.

Bảng 4. Viên nén LDK378– 150mg

Thành phần (Pharm.Eur.)	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12
	(WG – 60% DL, 1,0% tá dược tron)	(WG – 60% DL, 1,3% tá dược tron)	(WG – 60% DL, 1,5% tá dược tron)
	Lượng [%]/viên nén	Lượng [%]/viên nén	Lượng [%]/viên nén
Dược chất LDK378	60,0	60,0	60,0
Povidon	4,0	3,0	4,0
Xenluloza, Vi tinh thể	23,5	24,2	23,0
Natri croscarmelloza	6,0	5,0	6,0
Xenluloza được thể ít lần bằng hydroxypropyl	5,0	6,0	5,0
Silic Dioxit keo	0,5	0,5	0,5
Magie Stearat	1,0	1,3	1,5

		Ví dụ 10		Ví dụ 11		Ví dụ 12	
		(WG – 60% DL, 1,0% tá dược trơn)		(WG – 60% DL, 1,3% tá dược trơn)		(WG – 60% DL, 1,5% tá dược trơn)	
Thành phần	(Pharm.Eur.)	Lượng [%]/viên nén		Lượng [%]/viên nén		Lượng [%]/viên nén	
Nước (để tạo hạt)		Qs		qs		Qs	
Hình dạng/kích thước viên nén		Hình tròn, đường kính 9mm		Hình tròn, đường kính 9mm		Hình tròn, đường kính 9mm	
Khối lượng viên nén [mg]		250		250		250	
Độ cứng của viên nén		70N	69N	64N	67N	58N	72N
		(18kN	(21kN	(20kN	(22kN	(21kN	(26kN
		lực)	lực)	lực)	lực)	lực)	lực)
Độ mài mòn		0,1 %	0%	0,2%	0,2%	0,3%	0,2%
Độ bám dính (rated 0-5*)		4	3	3	0	0	0
Kết luận		Bám dính đã xảy ra		Bám dính tối thiểu		Không bám dính	

* Giải thích: 0 = không bám dính, 5 = bám dính mạnh

WG – tạo hạt ướt, DL – lượng tải dược chất

Các ví dụ 10-12 cho thấy sự cần thiết của dược phẩm này đối với việc sử dụng tá dược trơn thích hợp. Các nồng độ tá dược trơn là 1,3%, độ bám dính được giám đến mức độ tối thiểu và ở nồng độ 1,5%, đã quan sát được sự không bám dính. Tuy nhiên, các ví dụ 10-12 cũng chứng minh tác động lớn của tá dược trơn lên khả năng chịu nén và độ mài mòn, theo đó, tính chịu nén cũng như độ mài mòn có thể bị tác động tiêu cực bởi lượng tá dược trơn cao hơn. Như đã được chứng minh trong ví dụ 12, đã đạt được quy trình sản xuất ổn định bằng công nghệ tạo hạt mới cùng với pha bên ngoài được thay đổi cho thích hợp và nồng độ tá dược trơn được tối ưu, dẫn đến chế phẩm và quy trình tạo ra viên nén có tính chịu nén và độ mài mòn thích hợp, trong khi không bám dính trong suốt quá trình sản xuất.

Ngoài ra, tập hợp các đặc trưng hòa tan tương đối của các dạng bào chế từ các ví dụ 10, 11 và 12 chứng minh rằng hàm lượng tá dược trơn không ảnh hưởng đáng kể đến độ hòa tan (so sánh các Fig. 2 đến 5). Dựa trên các kết quả này, người ta có thể dự đoán rằng các viên nén bao phim và các viên nang bao phim chứa LDK378 biểu thị các kết quả *in-vivo* tương tự nhau trong suốt các nghiên cứu bắc cầu (bridging study) hoặc tương đương sinh học.

Các ví dụ 13 đến 18: Các ví dụ và Tập hợp các đặc trưng hòa tan không giới hạn

Quy trình sản xuất viên nén chứa 150mg LDK378 (tùy ý được bao phim) như sau:

Tạo hạt:

1. Cho dược chất LDK378 vào máy tạo hạt nghiền tốc độ cao và trộn.
2. Hòa tan Povidon trong nước để chuẩn bị chất lỏng tạo hạt.
3. Thêm dung dịch Povidon từ bước 2 vào máy tạo hạt để làm ướt và khuấy trộn để kết thành các hạt.
4. Sấy các hạt thu được ở bước 3 trong máy sấy tầng sôi.
5. Rây các hạt đã được sấy ở bước 4. Theo một biến thể, bước rây có thể dùng lưới có lỗ kích thước 0,8 mm.

Hỗn hợp trộn cuối cùng:

6. Rây và thêm xenluloza vi tinh thể, xenluloza được thể ít lần bằng hydroxypropyl, natri croscarmelloza và colloidal silic đioxit vào các hạt thu được từ bước 5.
7. Trộn hỗn hợp thu được từ 6.
8. Thêm magie stearat đã được rây vào hỗn hợp trộn thu được từ bước 7.
9. Trộn hỗn hợp thu được từ bước 8 để thu hỗn hợp trộn cuối cùng.

Nén:

10. Nén hỗn hợp trộn cuối cùng thu được từ bước 9 thành các lõi viên nén.

Tùy ý là

Bao phủ:

11. Tạo huyền phù hỗn hợp bao phủ được trộn trước (ví dụ, HPMC và bao phủ tạo màu không chức năng) trong nước để điều chế huyền phù bao phủ.

12. Bao phim các viên nén đã được nén thu được từ bước 10 bằng huyền phù bao phủ thu được từ bước 11.

Các chế phẩm sau (ví dụ 13 đến ví dụ 18) không giới hạn và là minh họa sáng chế, bao gồm tất cả các hàm lượng của LDK378, là 150mg, 300mg và 375mg. Đặc biệt là hàm lượng 375mg chứng minh lợi ích của dạng bào chế theo sáng chế đối với bệnh nhân, do gánh nặng về số viên thuốc được giảm từ 5 viên nang kích cỡ 23,3mm (viên nang kích cỡ 00) xuống 2 viên nén kích cỡ 17mm/ngày.

Bảng 5

	Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ 15
Thành phần (Pharm.Eur.)	(WG – 60% DL, hàm lượng 150MG) Lượng [%]/viên nén	(WG – 60% DL, hàm lượng 300MG) Lượng [%]/viên nén	(WG – 60% DL, hàm lượng 375MG) Lượng [%]/viên nén
Dược chất LDK378	60,0	60,0	60,0
Povidon	4,0	4,0	4,0
Xenluloza, Vi tinh thể	25,0	25,0	25,0
Natri croscarmelloza	4,0	4,0	4,0
Xenluloza được thể ít lần bằng hydroxypropyl	5,0	5,0	5,0
Silic Dioxid keo	0,5	0,5	0,5
Magie Stearat	1,5	1,5	1,5

	Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ 15
Thành phần (Pharm.Eur.)	(WG – 60% DL, hàm lượng 150MG) Lượng [%]/viên nén	(WG – 60% DL, hàm lượng 300MG) Lượng [%]/viên nén	(WG – 60% DL, hàm lượng 375MG) Lượng [%]/viên nén
Nước (để tạo hạt)	Qs	qs	Qs
Hình dạng/kích thước viên nén	Hình tròn, đường kính 9mm	Hình bầu dục, 16 x 6,3 mm	Hình bầu dục, 17 x 6,7 mm
Khối lượng viên nén [mg]	250	500	625
Độ cứng của viên nén	70N (22kN lực)	147N (13kN lực)	170N (35kN lực)
Độ mài mòn	0,4%	0,5%	0,5%
Kết luận	Tính chịu nén và độ mài mòn khả dụng	Tính chịu nén và độ mài mòn khả dụng	Tính chịu nén khả dụng, độ mài mòn ở giới hạn trên

WG – tạo hạt ướt, DL – lượng tải được chất

Bảng 6

Thành phần	Ví dụ 16		Ví dụ 17		Ví dụ 18	
	viên nén bao phim 150MG		viên nén bao phim 300MG		viên nén bao phim 375MG	
	Lượng [mg]	Lượng [%]	Lượng [mg]	Lượng [%]	Lượng [mg]	Lượng [%]
	/FCT	/FCT	/FCT	/FCT	/FCT	/FCT
được chất LDK378	150,0	57,7	300,0	58,1	375,0	58,2
Povidon	10,0	3,8	20,0	3,9	25,0	3,9

Thành phần	Ví dụ 16		Ví dụ 17		Ví dụ 18	
	viên nén bao phim		viên nén bao phim		viên nén bao phim	
	150MG		300MG		375MG	
	Lượng [mg] /FCT	Lượng [%] /FCT	Lượng [mg] /FCT	Lượng [%] /FCT	Lượng [mg] /FCT	Lượng [%] /FCT
Nước tinh khiết	qs	-	qs	-	Qs	-
Pha bên trong (kết hạt)	160,0	61,5	320,0	62,0	400,0	62,1
Xenluloza, Vi tinh thể	62,5	24,0	125,0	24,2	156,25	24,3
Natri croscarmelloza	10,0	3,8	20,0	3,9	25,0	3,9
Xenluloza được thể ít lần bằng	12,5	4,8	25,0	4,8	31,25	4,9
hydroxypropyl						
Silic Dioxit keo	1,25	0,5	2,5	0,5	3,12	0,5
Magie Stearat	3,75	1,4	7,5	1,5	9,38	1,5
Tổng khối lượng lõi viên nén	250,0	96,2	500,0	96,8	625,0	97,0
Hỗn hợp bao phủ trộn trước*	10,0	3,8	16,5	3,2	19,0	3,0
Tổng khối lượng viên nén bao phim	260,0	100,0	516,5	100,0	644,0	100,0
Hình dạng/kích thước viên nén	Hình tròn, đường kính 9mm		Hình bầu dục, 16 x 6,3 mm		Hình bầu dục, 17 x 6,7 mm	

Hỗn hợp bao phủ trộn trước là hỗn hợp tá dược có tính bazơ để bao phim không có chức năng gồm hypromelloza (làm polyme bao phim), macrogol (chất dẻo hóa), bột đá talc (chất chống vón) và chất màu (ví dụ. sắt oxit hoặc titan đioxit).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa ít nhất 150mg và lên đến 750mg ceritinib và nhiều hơn 40 và lên đến 70 phần trăm theo khối lượng của ceritinib dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm này, trong đó dược phẩm này chứa các hạt được tạo thành từ hoặc về cơ bản là được tạo thành từ ceritinib và polyvinylpyrrolidon và các hạt này có thể thu được bằng cách tạo hạt ướt.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa tá dược.
3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này còn chứa tá dược trơn.
4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó tá dược trơn này là magie stearat.
5. Dược phẩm theo điểm 4 chứa ít nhất 0,5 và lên đến 3 phần trăm khối lượng của magie stearat dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm này.
6. Dược phẩm theo điểm 4 chứa ít nhất 1 và lên đến 2 phần trăm khối lượng của magie stearat dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm này.
7. Dược phẩm theo điểm 4 chứa ít nhất 1,3 và lên đến 1,7 phần trăm khối lượng của magie stearat dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm này.
8. Dược phẩm theo điểm 4 chứa 1,5 phần trăm khối lượng của magie stearat dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm này.
9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 ở dạng viên nén hoặc viên nang.
10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 ở dạng viên nén.
11. Quy trình bào chế viên nén chứa ceritinib, trong đó quy trình này bao gồm các bước:
 - a) bào chế các hạt được tạo thành từ hoặc về cơ bản là được tạo thành từ ceritinib và polyvinylpyrrolidon bằng cách tạo hạt ướt, trong đó polyvinylpyrrolidon được bổ sung vào ceritinib ở trạng thái hòa tan,
 - b) trộn các hạt chứa ít nhất 150mg và lên đến 750mg ceritinib với ít nhất một tá dược dụng khác để thu được hỗn hợp, trong đó hỗn hợp này chứa 40 và lên đến 70 phần trăm theo khối lượng ceritinib dựa trên tổng khối lượng của hỗn hợp khô, và
 - c) nén hỗn hợp để thu được viên nén.

Fig. 1

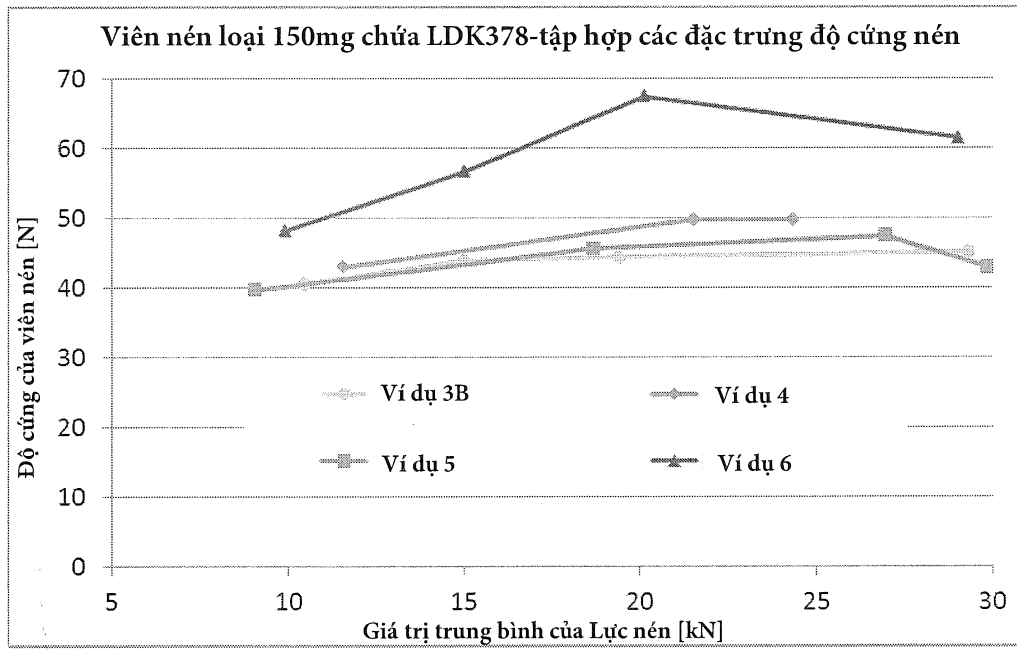


Fig. 2

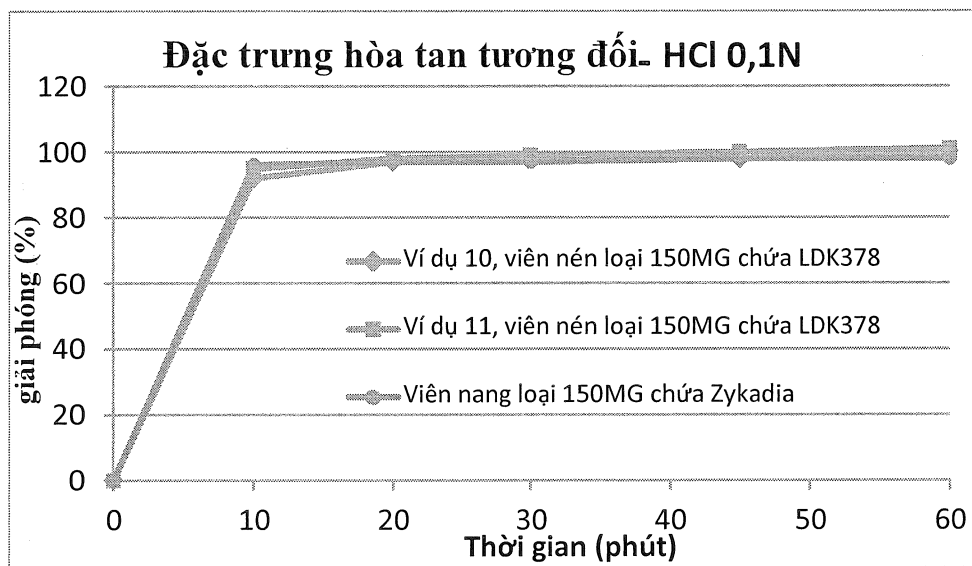


Fig. 3

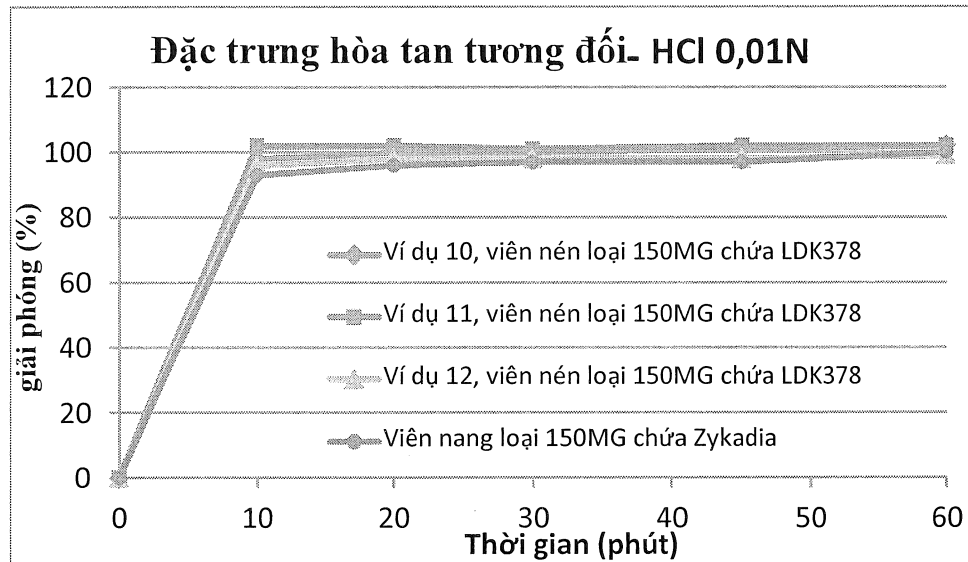


Fig. 4

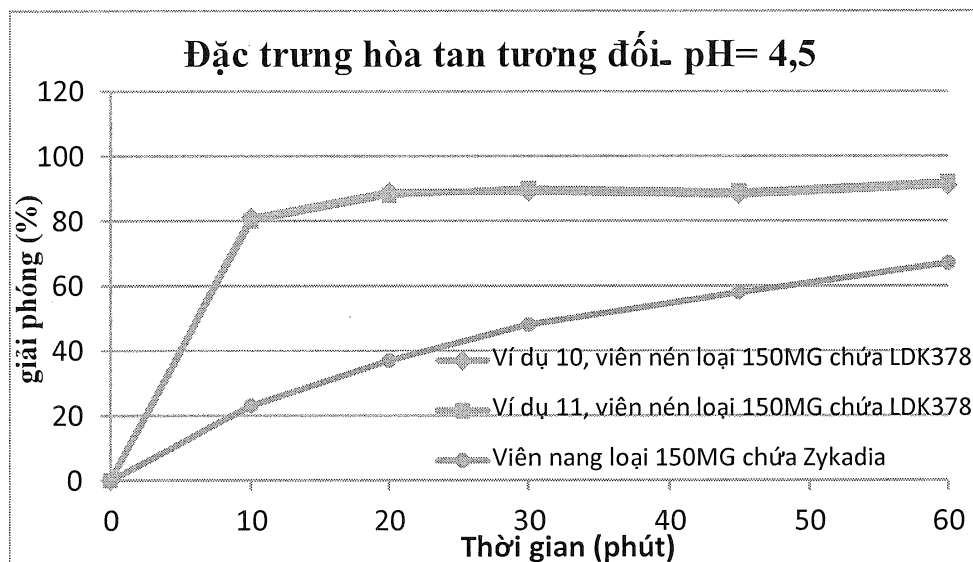


Fig. 5

