



(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)



1-0027617

(51)⁷ A01N 43/02; A61K 31/335

(13) B

(21) 1-2015-01047

(22) 30/09/2013

(86) PCT/US2013/062669 30/09/2013

(87) WO 2014/055426 10/04/2014

(30) 61/708,595 01/10/2012 US; 61/708,586 01/10/2012 US

(45) 25/03/2021 396

(43) 25/09/2015 330A

(73) TEIKOKU PHARMA USA, INC. (US)

1718 Ringwood Avenue, San Jose, CA 95131, United States of America

(72) NABETA, Kiichiro (JP).

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

(54) CHẾ PHẨM PHÂN TÁN NANO LÔNG DOXETAXEL KHÔNG CHỨA NƯỚC,
KHÔNG CHỨA ETANOL VÀ CHẾ PHẨM PHÂN TÁN NANO LÔNG
DOXETAXEL KHÔNG CHỨA ETANOL

(57) Sáng chế đề xuất các chế phẩm phân tán nano taxan không chứa nước, không chứa etanol. Các chế phẩm phân tán nano theo các phương án của sáng chế bao gồm taxan, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và thành phần axit hữu cơ, trong đó thành phần axit hữu cơ hòa tan trong dung môi không chứa nước và lượng tính theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt không ion bằng hoặc cao hơn lượng tính theo trọng lượng của dung môi không chứa nước. Sáng chế cũng đề xuất các chế phẩm phân tán nano doxetaxel không chứa nước, không chứa etanol. Chế phẩm phân tán nano theo các phương án của sáng chế bao gồm doxetaxel, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và axit hữu cơ hòa tan trong dung môi không chứa nước và về cơ bản không lẫn bất kỳ bazơ liên hợp nào.

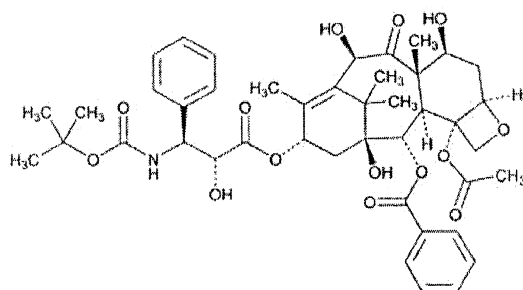
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các chế phẩm phân tán nano taxan và doxetaxel không chứa nước, không chứa etanol.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các taxan lập thành một họ của các hợp chất diterpen tồn tại trong tự nhiên, bao gồm paclitaxel. Paclitaxel, vốn được phân lập từ vỏ cây thông đỏ Thái bình dương (*Taxus brevifolia*), cùng với hợp chất bán tổng hợp tương tự với nó – doxetaxel – là hai ví dụ về các hợp chất taxan. Các taxan là các hoạt chất có tác dụng ngăn chặn sự sinh trưởng tế bào do làm ngừng sự nguyên phân thông qua việc gây trở ngại cho vi quản thoi vô sắc.

Ví dụ, doxetaxel là một tác nhân chống ung thư thuộc họ taxoit. Hợp chất này được bán tổng hợp từ một tiền chất được chiết xuất từ sinh khối lá có thể phục hồi của cây thông đỏ. Tên gọi theo danh pháp hoá học của doxetaxel là (2R,3S)-N-cacboxy-3-phenylisoserin, N-tert-butyl este, 13-este với 5 β -20-epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahydroxytax-11-en-9-on 4-axetat 2-benzoat. Doxetaxel có công thức cấu tạo như sau:



Các taxan có thể được sử dụng có hiệu quả để điều trị các ung thư khác nhau và đã được thông báo có tác dụng điều trị trong một số bệnh viêm. Ví dụ, paclitaxel đã được phát hiện thấy có hoạt tính kháng ung thư buồng trứng và ung thư vú, cũng như kháng u melanin ác tính, ung thư đại tràng, bệnh bạch cầu và ung thư phổi (ví dụ, xem

các tài liệu: Borman, Chemical & Engineering News, Sep. 2, 1991, các trang 11-18; The Pharmacological Basis of Therapeutics (Goodman Gilman và cộng sự, eds.), Pergamon Press, New York (1990), trang 1239; Suffness, Antitumor Alkaloids, trong cuốn "The Alkaloids, Vol. XXV" Academic Press, Inc. (1985), Chapter 1, các trang 6-18; Rizzo và cộng sự, J. Pharm. & Biomed. Anal. 8(2):159-164 (1990); và Biotechnology 9:933-938 (October, 1991).

Việc bào chế các taxan trong các vật liệu mang dược dụng để có thể sử dụng các taxan điều trị cho các động vật là khó do bản chất của phân tử taxan; taxan có thể là kém tan trong chất mang chứa nước và chất mang dạng lỏng. Ví dụ, doxorubicin rất ưa mỡ và thực tế không tan trong nước. Điều đó khiến cho việc bào chế doxorubicin trong các chất mang có thể sử dụng trong điều trị là một thách thức.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các chế phẩm phân tán nano lỏng taxan không chứa etanol, không chứa nước. Các chế phẩm phân tán nano này có thành phần bao gồm taxan, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và thành phần axit hữu cơ, trong đó thành phần axit hữu cơ hòa tan trong dung môi không chứa nước và lượng tính theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt không ion bằng hoặc cao hơn lượng tính theo trọng lượng của dung môi không chứa nước. Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp sử dụng các chế phẩm phân tán nano, cũng như các kit chứa các chế phẩm phân tán nano. Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất chế phẩm phân tán nano lỏng doxorubicin không chứa nước, không chứa etanol, có thành phần bao gồm doxorubicin, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và axit hữu cơ, trong đó axit hữu cơ đã nêu hòa tan trong dung môi không chứa nước và về cơ bản không liên bất kỳ bazơ liên hợp nào. Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp sử dụng các chế phẩm hệ phân tán nano, cũng như các kit chứa các chế phẩm phân tán nano.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các chế phẩm phân tán nano lỏng taxan không chứa nước, không chứa etanol. Các chế phẩm phân tán nano này có thành phần bao gồm taxan, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và thành phần axit

hữu cơ, trong đó thành phần axit hữu cơ tan trong dung môi không chứa nước và lượng tính theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt không ion bằng hoặc cao hơn lượng tính theo trọng lượng của dung môi không chứa nước. Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp sử dụng các chế phẩm phân tán nano, cũng như các kit chứa các chế phẩm phân tán nano. Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất chế phẩm phân tán nano lỏng doxorubicin không chứa nước, không chứa etanol, có thành phần bao gồm doxorubicin, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và axit hữu cơ, trong đó axit hữu cơ đã nêu hòa tan trong dung môi không chứa nước và về cơ bản không liên kết bất kỳ bazơ liên hợp nào. Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp sử dụng các chế phẩm phân tán nano, cũng như các kit chứa các chế phẩm phân tán nano.

Trước khi mô tả sáng chế chi tiết hơn, thì cần hiểu rằng, sáng chế này không bị giới hạn ở các phương án cụ thể được mô tả, do đó, dĩ nhiên, sáng chế có thể thay đổi phương án. Cũng cần hiểu rằng, các thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không nhằm giới hạn sáng chế, bởi vì phạm vi của sáng chế sẽ chỉ bị giới hạn bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Trong trường hợp đưa ra một khoảng giá trị, thì cần hiểu rằng, mỗi giá trị xen giữa (được tính cho tới phần mười đơn vị của giới hạn dưới, trừ khi văn cảnh cho thấy có sự khác đi rõ ràng) nằm giữa giới hạn trên và giới hạn dưới của khoảng đó và bất kỳ giá trị đã nêu hoặc giá trị xen giữa nào khác trong khoảng đó đều thuộc phạm vi của sáng chế. Các giới hạn trên và dưới của các khoảng giá trị nhỏ hơn lại có thể độc lập được bao hàm vào các khoảng giá trị nhỏ hơn và cũng được bao hàm vào sáng chế; có thể có giới hạn nào đó bị loại trừ cụ thể trong khoảng giá trị đã nêu. Trong trường hợp khoảng giá trị đã nêu bao hàm một trong hai giới hạn hoặc cả hai giới hạn, thì các khoảng giá trị loại trừ một trong hai giới hạn hoặc loại trừ cả hai giới hạn trong các giới hạn đã nêu cũng được bao hàm vào sáng chế.

Một số khoảng giá trị được trình bày trong sáng chế bằng các giá trị số với thuật ngữ “khoảng” đi trước giá trị số đó. Thuật ngữ “khoảng” được sử dụng trong sáng chế để làm chỗ dựa thực sự cho con số chính xác mà thuật ngữ này đi trước nó, cũng như để làm chỗ dựa cho con số gần bằng hoặc xấp xỉ với con số mà thuật ngữ này đi trước nó. Để xác định xem một số có gần bằng hoặc xấp xỉ với con số được nêu ra cụ thể hay không, thì con số gần bằng hoặc xấp xỉ không được nêu ra có thể là một số, mà

theo như văn cảnh được trình bày, số đó là tương đương về cơ bản với con số được nêu ra cụ thể.

Trừ khi được xác định khác đi, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật sử dụng trong sáng chế đều có cùng nghĩa như cách hiểu phổ biến của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế. Mặc dù mọi phương pháp và vật liệu tương tự hoặc tương đương với phương pháp và vật liệu mô tả trong sáng chế cũng đều có thể được sử dụng trong việc thực hiện hoặc kiểm tra sáng chế, song các phương pháp và các vật liệu minh họa tiêu biểu vẫn được trình bày dưới đây.

Tất cả các công bố và các patent dẫn ra trong bản mô tả sáng chế này đều được đưa vào theo lối viện dẫn, dường như mỗi công bố hoặc patent riêng biệt đã được chỉ ra cụ thể và riêng biệt là đã được đưa vào sáng chế này theo lối viện dẫn và được đưa vào sáng chế theo lối viện dẫn nhằm trình bày và mô tả các phương pháp và/hoặc các vật liệu mà các công bố được trích dẫn có liên quan với chúng. Việc trích dẫn bất kỳ công bố nào là nhằm để trình bày nó trước ngày nộp đơn sáng chế và không nên hiểu rằng đó là sự thú nhận rằng sáng chế này không có quyền đề ngày trước ngày có công bố đã nêu do đã có sáng chế trước rồi. Hơn nữa, ngày công bố được cung cấp có thể là khác với ngày công bố thực sự, mà có thể cần phải được xác nhận độc lập.

Cần lưu ý là, theo như được sử dụng ở đây, cũng như trong yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít của quán từ "a", "an" và "the" bao hàm ám chỉ cả dạng số nhiều, trừ khi văn cảnh miêu tả rõ ràng khác đi. Cũng cần lưu ý thêm là, các yêu cầu bảo hộ có thể chỉ là dự thảo để loại trừ mọi yếu tố không bắt buộc. Như vậy, ý kiến này là cơ sở tiền đề cho việc sử dụng các thuật ngữ chỉ sự độc nhất như "chỉ có", "chỉ" và thuật ngữ tương tự có liên quan với việc nêu ra các yếu tố trong yêu cầu bảo hộ hoặc cho việc sử dụng sự giới hạn "mang tính chất phủ định".

Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy khi đọc bản mô tả sáng chế này, mỗi phương án riêng biệt được mô tả và minh họa trong sáng chế đều có các thành phần và đặc điểm riêng biệt, có thể dễ dàng được tách riêng ra hoặc được kết hợp với các đặc điểm của bất kỳ phương án nào trong số nhiều phương án khác, mà không đi chệch phạm vi hoặc tinh thần của sáng chế. Bất kỳ phương pháp nào được nêu ra đều có thể được thực hiện theo trình tự các công việc được nêu ra hoặc theo một trình tự khác nào đó khả dĩ hợp lý.

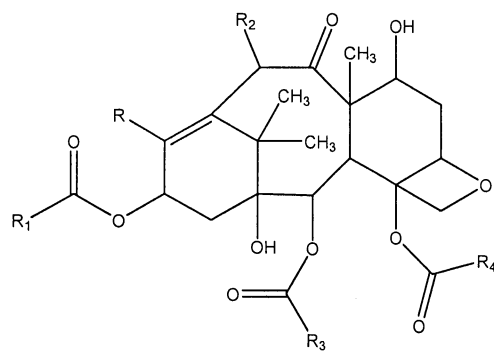
Trong các đoạn dưới đây, các chế phẩm phân tán nano taxan và các dung dịch loãng taxan được pha chế từ chế phẩm đó, cũng như các phương pháp sử dụng chúng, sẽ được mô tả chi tiết hơn; các phương pháp bào chế chế phẩm phân tán nano taxan và bào chế các dung dịch loãng taxan, cũng như các kit chứa các chế phẩm đó, cũng sẽ được mô tả.

Các chế phẩm phân tán nano taxan

Các hướng của sáng chế đề cập đến các chế phẩm phân tán nano taxan. Trong một số trường hợp, các chế phẩm phân tán nano taxan là chất lỏng không chứa nước, các hợp phần không chứa etanol, mà khi phối hợp với môi trường có nước, thì chúng tạo ra dung dịch loãng taxan. Các chế phẩm phân tán nano dạng lỏng taxan không chứa nước và không chứa etanol theo các phương án của sáng chế có thành phần bao gồm taxan, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và thành phần axit hữu cơ, trong đó thành phần axit hữu cơ tan trong dung môi không chứa nước và lượng tính theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt không ion bằng hoặc cao hơn lượng tính theo trọng lượng của dung môi không chứa nước. Theo một số phương án, các chế phẩm phân tán nano lỏng không chứa nước không chứa etanol của taxan theo các phương án của sáng chế về cơ bản có thành phần bao gồm taxan, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và thành phần axit hữu cơ, trong đó thành phần axit hữu cơ tan trong dung môi không chứa nước và lượng tính theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt không ion bằng hoặc cao hơn lượng tính theo trọng lượng của dung môi không chứa nước.

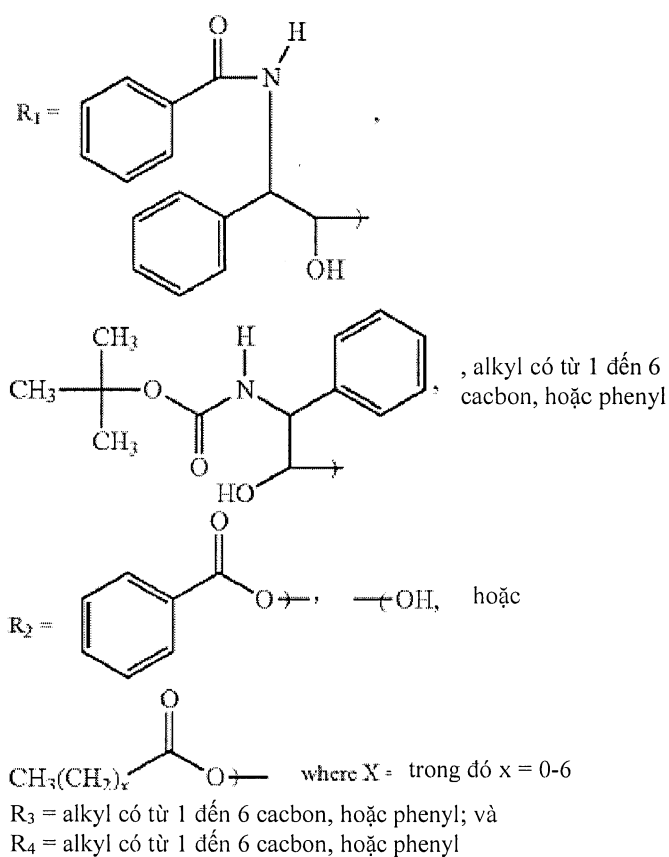
Theo như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “phân tán nano” chỉ dung dịch trong (tức là trong suốt) về cơ bản, chứa các hạt có kích thước cỡ nanomet. Theo một số phương án, cỡ hạt này khoảng từ 3 đến 70nm, khoảng từ 5 đến 50nm, khoảng từ 7 đến 30nm hoặc khoảng từ 8 đến 15nm.

Các taxan được quan tâm là các hợp chất diterpen. Trong một số trường hợp, các taxan là các hợp chất có công thức:



trong đó

R là H hoặc CH₃,



Được chú ý là các taxan khan, cũng như các hydrat của chúng, chẳng hạn như mono, di, tri, tetra và penta hydrat, v.v.. Theo một số phương án, taxan là paclitaxel hoặc doxetaxel, bao gồm dạng khan hoặc dạng hydrat của chúng, chẳng hạn như doxetaxel khan, doxetaxel trihydrat, paclitaxel trihydrat, v.v., có thể được sử dụng trong các chế phẩm. Các taxan được quan tâm cũng bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là: 7-epitaxol, 7-axetyltaxol, 10-deaxetyl-taxol, 10-deaxetyl-7-epitaxol, 7-

xylosyltaxol, 10-deacetyl-7-glutaryl-taxol, 7-N,N-dimethylglyxyltaxol, 7-L-alanyltaxol, SB-T-1011, v.v.. Taxan có thể dưới dạng bazơ tự do hoặc muối.

Các chế phẩm phân tán nano taxan chứa lượng có hiệu quả điều trị của taxan. Nói lượng có hiệu quả có nghĩa là liều lượng đủ để cho kết quả mong muốn, chẳng hạn như ức chế được sự tăng sinh tế bào. Lượng có hiệu quả của taxan có thể thay đổi tùy thuộc vào taxan cụ thể được sử dụng và theo một số phương án, thì từ 0,05 đến 5% trọng lượng, ví dụ như 0,5 đến 5% trọng lượng, bao gồm 0,3 đến 3% trọng lượng. Theo một số phương án, các chế phẩm phân tán nano taxan chứa lượng có hiệu quả của paclitaxel hoặc paclitaxel trihydrat. Theo một số phương án, paclitaxel hoặc paclitaxel trihydrat có mặt trong chế phẩm phân tán nano với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5,0% trọng lượng/trọng lượng, ví dụ như 0,5 đến 5,0% trọng lượng/trọng lượng, và bao gồm 0,3 đến 3,0% trọng lượng/trọng lượng, trong đó trong một số trường hợp lượng này nằm trong phạm vi từ 0,3 đến 5,0% trọng lượng/trọng lượng, ví dụ như 0,3 đến 3,0% trọng lượng/trọng lượng, chẳng hạn như 0,4 đến 2,5% trọng lượng/trọng lượng, chẳng hạn như 0,5 đến 2,0% trọng lượng/trọng lượng, và bao gồm 1,0 đến 1,5% trọng lượng/trọng lượng. Theo một số phương án, các chế phẩm phân tán nano taxan chứa lượng có hiệu quả của doxetaxel hoặc doxetaxel trihydrat. Theo một số phương án, doxetaxel khan hoặc doxetaxel trihydrat có mặt trong chế phẩm phân tán nano với lượng nằm trong phạm vi khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,5 đến 3% trọng lượng, hoặc khoảng từ 1 đến 3% trọng lượng, hoặc khoảng 2% trọng lượng. Nồng độ của taxan trong các chế phẩm này có thể thay đổi, và trong một số phương án là khoảng 30mg/ml hoặc thấp hơn, khoảng 25mg/ml hoặc thấp hơn, khoảng 20mg/ml hoặc thấp hơn, khoảng 10mg/ml hoặc thấp hơn, khoảng 1mg/ml hoặc thấp hơn, hoặc nằm trong phạm vi khoảng từ 0,05 đến 20mg/ml, khoảng từ 0,5 đến 20mg/ml, khoảng từ 1 đến 20mg/ml, khoảng từ 5 đến 20mg/ml, khoảng từ 0,05 đến 25mg/ml, khoảng từ 0,5 đến 25mg/ml, khoảng từ 1 đến 25mg/ml, hoặc khoảng từ 5 đến 25mg/ml. Theo một số phương án, trọng lượng của taxan được tính trên cơ sở phần mang hoạt tính (chẳng hạn như doxetaxel trong doxetaxel trihydrat). Theo một số phương án, taxan là doxetaxel khan hoặc doxetaxel trihydrat.

Theo như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “không chứa nước” ngụ ý chỉ các chế phẩm có hàm lượng nước vào khoảng 3% trọng lượng hoặc thấp hơn. Hàm lượng nước

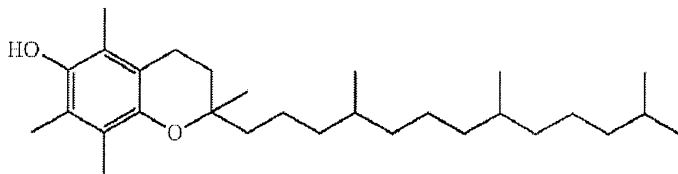
có thể là do nước từ một hoặc vài thành phần nào đó trong chế phẩm, ví dụ như thành phần axit hữu cơ, hoặc do nước gắn liền với doxetaxel trihydrat, nếu thành phần này được sử dụng. Theo một số phương án, các chế phẩm chứa khoảng dưới 3% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 2,5% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 2% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 1,5% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 1% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 0,5% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 0,1% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 0,01% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng 0,005% nước theo trọng lượng.

Cũng có mặt trong các chế phẩm phân tán nano taxan là thành phần dầu gồm một hoặc vài dầu. Không cần phải dựa vào bất kỳ lý thuyết nào, cũng thấy rõ rằng, việc đưa dầu vào chế phẩm phân tán nano giúp làm ổn định dung dịch loãng. Các dầu được quan tâm là các dầu có thể chấp nhận về phương diện sinh lý và bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là, các lipid đơn giản, các lipid dẫn xuất, các lipid phức tạp từ dầu và chất béo thực vật, từ dầu và mỡ động vật, hoặc các hỗn hợp của các lipid nêu trên, trong đó các dầu có thể là dầu có trong thiên nhiên hoặc dầu tổng hợp.

Theo một số phương án, dầu đã nêu bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là, dầu thực vật, ví dụ như dầu đậu tương, dầu oliu, dầu vừng, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu lạc, dầu rum, dầu hạt nho và dầu bạch đàn, các este của axit béo có độ dài mạch trung bình, các este của axit béo có độ dài mạch ngắn, các triglyxerit và các hợp chất tương tự. Các dầu và mỡ động vật được quan tâm bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là, dầu gan cá thu, dầu hải cẩu, dầu cá trích, axit docosahexaenoic và axit eicosapentaenoic. Có thể sử dụng một hoặc một tổ hợp của hơn một kiểu trong các kiểu dầu này. Ví dụ, một số phương án về các chế phẩm đó sử dụng dầu đậu tương, dầu oliu, dầu vừng hoặc các tổ hợp của các dầu này. Các phương án khác sử dụng dầu đậu tương, dầu oliu hoặc các tổ hợp của các dầu này. Các dầu và các mỡ tinh chế kỹ được sử dụng trong một số phương án. Theo một số phương án, dầu được sử dụng là dầu đậu tương. Theo một số phương án, dầu được sử dụng là triglyxerit có độ dài mạch trung bình (tức là các este của axit béo có độ dài mạch trung bình). Theo một số phương án, dầu được sử dụng không phải là triglyxerit có độ dài mạch trung bình (tức là các este của axit béo có độ dài mạch trung bình).

Các dầu được sử dụng trong các chế phẩm trình bày ở đây cũng bao gồm các tocopherol. Các tocopherol là một họ các hợp chất thiên nhiên và tổng hợp, cũng được

gọi theo tên chung loại là các tocol hoặc vitamin E. α -Tocopherol là dạng có hoạt tính và phong phú nhất trong loại các hợp chất này và có cấu trúc hoá học như sau:



Các thành viên khác của loại hợp chất này là α -, β -, γ - và δ -tocotrienol và các dẫn xuất của α -tocopherol, như tocopherol axetat, phosphat, succinat, nitotinat và linoleat. Nếu muốn, bất kỳ tocopherol thích hợp nào cũng có thể được sử dụng, bao gồm các tocopherol cụ thể được liệt kê ở trên.

Các dầu được quan tâm cũng bao gồm các polyol este của các axit béo có độ dài mạch trung bình. Thuật ngữ "các polyol este của các axit béo có độ dài mạch trung bình" ngụ ý bao gồm các este và các este hỗn tạp của glyxerol, propylen glycol hoặc các polyol mạch hở khác, như polyetylen glycol, được cho phản ứng với các axit béo có độ dài mạch trung bình, chẳng hạn như, trong trường hợp axit đó có độ dài mạch từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon. Trong một số trường hợp, các polyol este của các axit béo có độ dài mạch trung bình là các triglyxerit hoặc các điglyxerit của các axit béo có 8 đến 10 C, chẳng hạn như có thể mua trên thương trường các hợp chất đó thu được nhờ cất phân đoạn dầu dừa. Các sản phẩm có thể mua trên thương trường vừa nêu này được bán dưới các thương hiệu "NEOBEE®", "ODO®", "Panacet®", "Miglyol®" và "Captex® 300"; các sản phẩm này chứa đa số là các triglyxerit của axit béo có 8 nguyên tử C (axit caprylic) và các triglyxerit của axit béo có 10 nguyên tử C (axit capric), có lẫn lượng nhỏ các triglyxerit của axit béo có 6 và 14 C. Theo một số phương án, dầu được sử dụng là NEOBEE®.

Theo một số phương án, dầu được chọn từ nhóm gồm các dầu tổng hợp, các dầu thực vật, các tocopherol và các tổ hợp của các dầu này. Theo các phương án khác, dầu được chọn từ nhóm gồm dầu đậu tương, dầu oliu, dầu vừng, dầu ngô, triglyxerit có độ dài mạch trung bình, tocopherol hoặc dẫn xuất của nó và các tổ hợp của các chất vừa nêu.

Theo một số phương án, dầu chiếm khoảng 20% hoặc ít hơn thể tích trong chế phẩm. Trong một số trường hợp, lượng dầu trong chế phẩm phân tán nano chiếm

khoảng từ 0,5 đến 20% trọng lượng, hoặc khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng, hoặc khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng. Theo một số phương án, dầu có mặt với lượng chiếm khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng. Theo các phương án khác, dầu có mặt với lượng chiếm khoảng từ 1 đến 3% trọng lượng, khoảng từ 2 đến 3% trọng lượng, khoảng 2,5% trọng lượng hoặc khoảng 2% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng dầu trong chế phẩm phân tán nano được tính toán dựa trên lượng doxetaxel trong chế phẩm. Ví dụ, theo một số phương án, nếu lượng dầu vượt quá lượng doxetaxel nhiều (theo tỷ lệ trọng lượng/trọng lượng), thì kích thước hạt có thể trở nên lớn hơn, điều đó thường làm cho chế phẩm bị đục. Do đó, theo một số phương án, lượng dầu thấp hơn lượng taxan khoảng ba lần (tính theo trọng lượng/trọng lượng), hay bằng hoặc thấp hơn khoảng 2,5 lần so với lượng taxan (tính theo trọng lượng/trọng lượng), hay bằng hoặc thấp hơn khoảng 2 lần so với lượng taxan (tính theo trọng lượng/trọng lượng), hay bằng hoặc thấp hơn khoảng 1,5 lần so với lượng taxan (tính theo trọng lượng/trọng lượng), hay khoảng bằng lượng taxan (tính theo trọng lượng/trọng lượng), hoặc khoảng bằng một nửa lượng taxan (tính theo trọng lượng/trọng lượng).

Trong các chế phẩm phân tán nano taxan cũng có mặt chất hoạt động bề mặt không ion; có thể gồm một hoặc vài chất hoạt động bề mặt không ion. Các chất hoạt động bề mặt được quan tâm bao gồm kiểu bất kỳ chất hoạt động bề mặt không ion có thể sử dụng cho các chế phẩm. Các chất hoạt động bề mặt không ion được quan tâm bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là, copolyme polyoxyalkylen và các este của axit béo với sorbitan. Theo một số phương án, este của axit béo với sorbitan là este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan (chẳng hạn như polyoxyetylen sorbitan tristearat (Tween® 65); polyoxyetylen sorbitan trioleat (Tween® 85); polyetylen glycol 400 monostearat; polysorbat 60; (Tween® 60); polyoxyetylen monostearat (Myrj® 49); polysorbat 80 (Tween® 80); polysorbat 40 (Tween® 40); và polysorbat 20 (Tween 20)) hoặc các este của axit béo với sorbitan (chẳng hạn như sorbitan trioleat (Span® 85); sorbitan tristearat (Span® 65); sorbitan sesquioleat (Arlacel® 83); glyxeryl monostearat; sorbitan monooleat (Span® 80); sorbitan monostearat (Span® 60); sorbitan monopalmitat (Span® 40); và sorbitan monolaurat (Span® 20)). Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt không ion là polysorbat 80. Theo một số phương án, polysorbat 80 có cấp độ tinh chế.

Lượng chất hoạt động bề mặt không ion trong chế phẩm phân tán nano có thể thay đổi. Trong một số trường hợp, lượng chất hoạt động bề mặt không ion trong chế phẩm phân tán nano là 40% trọng lượng hoặc cao hơn. Trong một số trường hợp, chất hoạt động bề mặt không ion có mặt với lượng khoảng từ 40 đến 75% trọng lượng, hoặc khoảng từ 50 đến 65% trọng lượng, hoặc khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng, hoặc khoảng từ 50 đến 57% trọng lượng, khoảng từ 50 đến 55% trọng lượng, hoặc khoảng từ 57 đến 65% trọng lượng. Tỷ lệ phối hợp tính theo trọng lượng của dầu và chất hoạt động bề mặt trong các chế phẩm phân tán nano đó của taxan có thể thay đổi, và trong một số trường hợp là khoảng 1/100, khoảng 1/50, khoảng 1/40, khoảng 1/30, khoảng 1/20, khoảng 1/10, khoảng 1/8, khoảng 1/6, khoảng 1/4, khoảng 1/2, khoảng 1/1.

Các chế phẩm phân tán nano taxan theo sáng chế còn chứa thêm dung môi không chứa nước, mà có thể gồm một hoặc vài dung môi không chứa nước. Các dung môi không chứa nước được quan tâm bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là, propylen glycol, polypropylen glycol, polyetylen glycol (như PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 800, PEG 1000, v.v.; trong đó, theo một số phương án, các polyetylen glycol, nếu được sử dụng, thì có khối lượng phân tử trung bình là 1.000 hoặc nhỏ hơn), glyxerin, triaxetin, đimetyl isosorbit, glycofurol, propylen cacbonat, đimetyl axetamit hoặc hỗn hợp của các chất vừa nêu. Theo một số phương án, dung môi không chứa nước là polyetylen glycol. Theo một số phương án, dung môi không chứa nước là polyetylen glycol 400. Theo một số phương án, polyetylen glycol có điểm nóng chảy dưới 0°C. Theo một số phương án, dung môi không chứa nước là polyetylen glycol 300.

Dung môi không chứa nước có thể có mặt với lượng khác nhau và trong một số trường hợp có mặt với lượng khoảng từ 20 đến 60% trọng lượng, hoặc khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng, bao gồm các lượng khoảng từ 35 đến 40% trọng lượng, hoặc khoảng từ 40 đến 45% trọng lượng.

Trong các chế phẩm này, lượng chất hoạt động bề mặt không ion (tính theo trọng lượng/trọng lượng) nên khoảng bằng hoặc cao hơn lượng dung môi không chứa nước (tính theo trọng lượng/trọng lượng) trong chế phẩm, hoặc bằng khoảng trên 95% lượng dung môi không chứa nước (tính theo trọng lượng/trọng lượng), hay nói cách khác, tỷ lệ trọng lượng giữa chất hoạt động bề mặt không ion và dung môi không chứa

nước là 0,95 hoặc hơn. Như được trình bày trong các ví dụ thực hiện sáng chế, khi được sử dụng với các lượng như thế thì độ ổn định của chế phẩm tăng lên.

Trong các hệ phân tán nano này, tỉ lệ phối hợp tính theo trọng lượng của dầu và dung môi không chứa nước trong các chế phẩm phân tán nano taxan có thể thay đổi và trong một số trường hợp tỷ lệ đó là 1/100, hoặc 1/50, hoặc 1/40, hoặc 1/30, hoặc 1/20, hoặc 1/10, hoặc 1/7, hoặc 1/5, hoặc 1/3, hoặc 1/1.

Chế phẩm phân tán nano này còn chứa thành phần axit hữu cơ. Thành phần axit hữu cơ có thể gồm axit hữu cơ và/hoặc đệm axit hữu cơ (tức là axit hữu cơ và bazơ liên hợp của nó (hoặc muối của bazơ liên hợp đó)). Vì vậy, trong một số trường hợp, đệm axit hữu cơ chứa axit hữu cơ và muối của bazơ liên hợp của axit hữu cơ đó. Các axit hữu cơ được quan tâm, mà thành phần axit hữu cơ có thể dựa trên đó, bao gồm các axit hữu cơ tan được trong dung môi không chứa nước (với lượng được sử dụng). Các ví dụ cụ thể là axit lactic, axit citric, axit succinic, axit malic, axit tartaric và axit axetic.

Trong một số trường hợp, thành phần axit hữu cơ là thành phần axit lactic/natri lactat, cho nên thành phần này gồm cả axit lactic và natri lactat. Các muối lactat khác muối natri cũng có thể được sử dụng và đều thuộc phạm vi bản mô tả sáng chế này. Bởi vì axit hữu cơ có thể hút ẩm và có thể chứa lượng nhỏ hoặc lượng dấu vết của nước, nên axit lactic và/hoặc natri lactat có thể mua trên thương trường hoặc được dehydrat hoá cơ bản trước khi sử dụng. Trong một số trường hợp, thành phần axit lactic/natri lactat có mặt với lượng khoảng từ 0,3 đến 3% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,3 đến 2% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,3 đến 1,5% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,5 đến 1,5% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,8 đến 1,2% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,8 đến 1% trọng lượng, hoặc khoảng 1% trọng lượng.

Trong các trường hợp khác, thành phần axit hữu cơ – chẳng hạn như axit lactic, axit citric hoặc axit axetic – không chứa bất kỳ lượng đáng kể nào của bazơ liên hợp của nó (hoặc muối của bazơ liên hợp đó). Ngoài ra, theo một số phương án, các chế phẩm phân tán nano taxan trình bày ở đây không chứa đệm hoặc axit vô cơ. Theo một số phương án, thành phần axit hữu cơ là axit lactic. Axit lactic có thể là axit D- hoặc L-lactic, hoặc là hỗn hợp của các đồng phân này. Theo một số phương án, axit hữu cơ là axit citric. Axit citric có thể mua trên thị trường hoặc được dehydrat hoá về cơ bản

trước khi sử dụng. Axit xitric có thể là khan. Axit hữu cơ có thể có mặt với lượng khác nhau và trong một số trường hợp có mặt với lượng khoảng từ 0,3 đến 3% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,3 đến 1% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,3 đến 0,6% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,4 đến 0,5% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,5 đến 1% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,7 đến 1% trọng lượng, hoặc khoảng 0,8% trọng lượng.

Theo một số phương án, phần mô tả sáng chế này đề xuất chế phẩm phân tán nano lỏng của doxetaxel, không chứa nước, không chứa etanol, bao gồm doxetaxel, dầu đậu tương với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng, polysorbat 80 với lượng khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng, polyetylen glycol với lượng khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng, và axit lactic hoặc đệm axit lactic, hoặc axit xitric với lượng từ 0,3 đến 1% trọng lượng, trong đó lượng tính theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt không ion bằng hoặc cao hơn lượng tính theo trọng lượng của dung môi không chứa nước.

Theo một phương án khác, phần mô tả sáng chế này đề xuất chế phẩm phân tán nano lỏng của doxetaxel, không chứa nước, không chứa etanol, bao gồm: doxetaxel, triglyxerit có độ dài mạch trung bình với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng, polysorbat 80 với lượng khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng, polyetylen glycol với lượng khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng, và axit lactic hoặc đệm axit lactic, hoặc axit xitric với lượng từ 0,3 đến 1% trọng lượng, trong đó lượng tính theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt không ion bằng hoặc cao hơn lượng tính theo trọng lượng của dung môi không chứa nước.

Chế phẩm phân tán nano mô tả ở trên thường có độ pH khoảng dưới 4, hoặc khoảng dưới 3,5, hoặc khoảng dưới 3,4, hoặc khoảng dưới 3,3, hoặc khoảng dưới 3,25, hoặc khoảng dưới 3,2, hoặc khoảng dưới 3,1, hoặc khoảng từ 3,0 đến 3,1.

Các chế phẩm phân tán nano doxetaxel

Các hướng của sáng chế đề cập đến các chế phẩm phân tán nano doxetaxel. Trong một số trường hợp, các chế phẩm phân tán nano này là các chế phẩm lỏng không chứa nước, không chứa etanol của doxetaxel mà khi phối hợp với môi trường có nước thì tạo ra dung dịch loãng của doxetaxel. Các chế phẩm phân tán nano lỏng không chứa nước theo các phương án của sáng chế nêu trên chứa doxetaxel, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và axit hữu cơ, trong đó axit

hữu cơ tan trong dung môi không chứa nước và về cơ bản không lẫn bất kỳ bazơ liên hợp nào. Theo một số phương án, thành phần của các chế phẩm phân tán nano dạng lỏng không chứa nước theo các phương án của sáng chế về cơ bản gồm doxetaxel, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và axit hữu cơ, trong đó axit hữu cơ vừa nêu tan trong dung môi không chứa nước và về cơ bản không lẫn bất kỳ bazơ liên hợp nào.

Theo như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “phân tán nano” chỉ dung dịch trong về cơ bản (tức là trong suốt) chứa các hạt có kích thước tính bằng nanomet. Trong một số trường hợp, kích thước hạt nằm trong phạm vi khoảng từ 3 đến 70nm, khoảng từ 5 đến 50nm, khoảng từ 7 đến 30nm, hoặc khoảng từ 8 đến 15nm.

Doxetaxel khan, cũng như các hydrat của nó, chẳng hạn như mono-, di-, tri-, tetra- và penta-hydrat, v.v., có thể được sử dụng trong các chế phẩm phân tán nano doxetaxel. Theo một số phương án, doxetaxel là doxetaxel khan. Theo các phương án khác, doxetaxel là doxetaxel trihydrat.

Các chế phẩm phân tán nano theo sáng chế chứa lượng có hiệu quả của doxetaxel. Nói lượng có hiệu quả có nghĩa là lượng đủ để cho kết quả mong muốn, chẳng hạn như ức chế được sự tăng sinh tế bào. Lượng có hiệu quả của doxetaxel có thể là khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,5 đến 3% trọng lượng, hoặc khoảng từ 1 đến 3% trọng lượng, hoặc khoảng 2% trọng lượng. Vì vậy, theo một số phương án, doxetaxel khan hoặc doxetaxel trihydrat có mặt trong chế phẩm phân tán nano với lượng khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,5 đến 3% trọng lượng, hoặc khoảng từ 1 đến 3% trọng lượng, hoặc khoảng 2% trọng lượng. Nồng độ của taxan trong các chế phẩm có thể thay đổi, và theo một số phương án, là khoảng 30mg/ml hoặc thấp hơn, khoảng 25mg/ml hoặc thấp hơn, khoảng 20mg/ml hoặc thấp hơn, khoảng 10mg/ml hoặc thấp hơn, khoảng 1mg/ml hoặc thấp hơn, hoặc khoảng từ 0,05 đến 20mg/ml, khoảng từ 0,5 đến 20mg/ml, khoảng từ 1 đến 20mg/ml, khoảng từ 5 đến 20mg/ml, khoảng từ 0,05 đến 25mg/ml, khoảng từ 0,5 đến 25mg/ml, khoảng từ 1 đến 25mg/ml, hoặc khoảng từ 5 đến 25mg/ml. Theo một số phương án, trọng lượng taxan được tính dựa trên phần có hoạt tính (chẳng hạn như doxetaxel trong

doxetaxel trihydrat). Theo một số phương án, taxan là doxetaxel khan hoặc doxetaxel trihydrat.

Theo như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “không chứa nước” ngụ ý chỉ các chế phẩm có hàm lượng nước khoảng 3% trọng lượng hoặc thấp hơn. Hàm lượng nước đó có thể là do nước từ một hoặc vài thành phần nào đó trong chế phẩm, ví dụ như thành phần axit hữu cơ, hoặc từ nước gắn liền với doxetaxel trihydrat, nếu được sử dụng. Theo một số phương án, các chế phẩm này chứa khoảng dưới 3% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 2,5% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 2% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 1,5% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 1% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 0,5% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 0,1% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 0,01% nước theo trọng lượng, hoặc khoảng dưới 0,005% nước theo trọng lượng.

Cũng có mặt trong các chế phẩm phân tán nano này là thành phần dầu gồm một hoặc vài dầu. Không cần phải dựa vào bất kỳ lý thuyết nào, cũng có thể thấy rằng, việc đưa dầu vào các chế phẩm phân tán nano đó sẽ giúp làm ổn định dung dịch loãng. Các dầu được quan tâm là các dầu được chấp nhận về sinh lý học và bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là: các lipit đơn giản, các lipit dẫn xuất, các lipit phức tạp lấy từ dầu và mỡ thực vật, dầu và mỡ động vật, dầu khoáng, hoặc các hỗn hợp của các dầu vừa nêu, trong đó các dầu có thể có nguồn gốc tự nhiên hoặc do tổng hợp.

Theo một số phương án, dầu bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là, dầu thực vật như dầu đậu tương, dầu oliu, dầu vừng, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu lạc, dầu rum, dầu hạt nho và dầu bạch đàn, các este của axit béo có độ dài mạch trung bình, các este của axit béo có độ dài mạch ngắn, các triglyxeri và các chất tương tự. Các dầu và mỡ động vật được quan tâm bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là, dầu gan cá thu, dầu hải cẩu, dầu cá trích, axit docosahexaenoic và axit eicosapentaenoic. Có thể sử dụng một kiểu hoặc một tổ hợp của hơn một trong các kiểu dầu như thế. Ví dụ, một số phương án về các chế phẩm này sử dụng dầu đậu tương, dầu oliu, dầu vừng hoặc các tổ hợp của các dầu đó. Các phương án khác sử dụng dầu đậu tương, dầu oliu hoặc các tổ hợp của các dầu đó. Có thể sử dụng các dầu và các mỡ được tinh chế kỹ trong một số phương án. Theo một số phương án, dầu đó là dầu đậu tương.

Các dầu được sử dụng trong các chế phẩm trình bày ở đây cũng có thể bao gồm các polyol este của các axit béo có độ dài mạch trung bình. Thuật ngữ "các polyol este của các axit béo có độ dài mạch trung bình" ngụ ý bao gồm các este và các este hỗn tạp của glyxerol, propylen glycol hoặc các polyol mạch hở khác như polyetylen glycol, được tạo thành do cho phản ứng với các axit béo có độ dài mạch trung bình, chẳng hạn như trong đó axit này có độ dài mạch trong khoảng từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon. Trong một số trường hợp, các polyol este của các axit béo có độ dài mạch trung bình là các triglyxerit hoặc các diglyxerit của các axit béo có từ 8 đến 10 nguyên tử cacbon, chẳng hạn như các axit béo có thể mua trên thương trường, thu được do cất phân đoạn dầu dừa. Các sản phẩm có thể mua trên thương trường theo mô tả này được bán dưới các thương hiệu "NEOBEE[®]", "ODO[®]", "Panacet[®]", "Miglyol[®]" và "Captex[®] 300"; chúng chứa đa số là triglyxerit của axit béo C₈ (axit caprylic) và triglyxerit của axit béo C₁₀ (axit capric) cùng với lượng nhỏ các triglyxerit của axit béo C₆ và C₁₄. Theo một số phương án, dầu được sử dụng là NEOBEE[®].

Theo một số phương án, dầu chiếm khoảng 20% trọng lượng hoặc ít hơn thể tích trong chế phẩm. Trong một số trường hợp, lượng dầu chế phẩm phân tán nano chiếm khoảng từ 0,5 đến 20% trọng lượng, hoặc khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng, hoặc khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng. Theo một số phương án, dầu có mặt với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng. Theo các phương án khác, dầu có mặt với lượng khoảng từ 1 đến 3% trọng lượng hoặc khoảng 2% trọng lượng. Theo một số phương án, lượng dầu trong chế phẩm phân tán nano được tính toán dựa trên lượng doxetaxel trong chế phẩm. Ví dụ, theo một số phương án, nếu lượng dầu vượt xa lượng doxetaxel (tính theo trọng lượng/trọng lượng), thì kích thước hạt chế phẩm có thể trở nên lớn hơn, điều đó thường làm cho chế phẩm trở nên đục. Do đó, theo một số phương án, lượng dầu cần thấp hơn khoảng ba lần so với lượng doxetaxel (tính theo trọng lượng/trọng lượng), hay bằng hoặc thấp hơn khoảng 2,5 lần lượng doxetaxel (tính theo trọng lượng/trọng lượng), hay bằng hoặc thấp hơn khoảng 2 lần so với lượng doxetaxel (tính theo trọng lượng/trọng lượng), hay bằng hoặc thấp hơn khoảng 1,5 lần so với lượng doxetaxel (tính theo trọng lượng/trọng lượng), hay khoảng bằng lượng doxetaxel (tính theo trọng lượng/trọng lượng), hay khoảng bằng một nửa lượng doxetaxel (tính theo trọng lượng/trọng lượng).

Cũng có mặt trong các chế phẩm phân tán nano này là chất hoạt động bề mặt không ion, mà có thể gồm một hoặc vài chất hoạt động bề mặt không ion. Các chất hoạt động bề mặt được quan tâm bao gồm bất kỳ kiểu nào của chất hoạt động bề mặt không ion có thể sử dụng cho dược phẩm bào chế. Các chất hoạt động bề mặt không ion được quan tâm bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là, copolyme polyoxyalkylen và các este của axit béo với sorbitan. Theo một số phương án, este của axit béo với sorbitan là este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan (chẳng hạn như polyoxyetylen sorbitan tristearat (Tween® 65); polyoxyetylen sorbitan trioleat (Tween® 85); polyetylen glycol 400 monostearat; polysorbat 60; (Tween® 60); polyoxyetylen monostearat (Myrj® 49); polysorbat 80 (Tween® 80); polysorbat 40 (Tween® 40); và polysorbat 20 (Tween 20)) hoặc các este của axit béo với sorbitan (chẳng hạn như sorbitan trioleat (Span® 85); sorbitan tristearat (Span® 65); sorbitan sesquioleat (Arlacel® 83); glyxeryl monostearat; sorbitan monooleat (Span® 80); sorbitan monostearat (Span® 60); sorbitan monopalmitat (Span® 40); và sorbitan monolaurat (Span® 20)). Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt không ion là polysorbat 80. Theo một số phương án, polysorbat 80 có cấp độ tinh chế.

Lượng chất hoạt động bề mặt không ion trong chế phẩm phân tán nano có thể thay đổi. Trong một số trường hợp, lượng chất hoạt động bề mặt không ion trong chế phẩm phân tán nano là khoảng 40% trọng lượng hoặc cao hơn. Trong một số trường hợp, chất hoạt động bề mặt không ion có mặt với lượng khoảng từ 40 đến 75% trọng lượng, hoặc khoảng từ 50 đến 65% trọng lượng, hoặc khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng, hoặc khoảng từ 50 đến 57% trọng lượng, hoặc khoảng từ 57 đến 65% trọng lượng. Tỷ lệ phối hợp tính theo trọng lượng dầu và chất hoạt động bề mặt có trong các chế phẩm phân tán nano này có thể thay đổi và trong một số trường hợp là khoảng 1/100, hoặc khoảng 1/50, hoặc khoảng 1/40, hoặc khoảng 1/30, hoặc khoảng 1/20, hoặc khoảng 1/10, hoặc khoảng 1/8, hoặc khoảng 1/6, hoặc khoảng 1/4, hoặc khoảng 1/2, hoặc khoảng 1/1.

Trong một số trường hợp, chế phẩm phân tán nano theo sáng chế còn chứa thêm dung môi không chứa nước, mà có thể gồm một hoặc vài dung môi không chứa nước. Các dung môi không chứa nước được quan tâm bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là, propylen glycol, polypropylen glycol, polyetylen glycol (như PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 800, PEG 1000, v.v., trong đó theo một số phương án, các

polyetylen glycol, nếu được sử dụng, có phân tử lượng trung bình là 1.000 hoặc nhỏ hơn), glyxerin, triaxetin, dimetyl isosorbit, glycofurool, propylen cacbonat, dimetyl axetamit hoặc hỗn hợp của các dung môi vừa nêu. Theo một số phương án, dung môi không chứa nước là polyetylen glycol. Theo một số phương án, dung môi không chứa nước là polyetylen glycol 400. Theo một số phương án, polyetylen glycol có điểm nóng chảy dưới 0°C . Theo một số phương án, dung môi không chứa nước là polyetylen glycol 300.

Dung môi không chứa nước có thể có mặt với các lượng khác nhau và trong một số trường hợp có mặt với lượng khoảng từ 20 đến 60% trọng lượng, hoặc khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng, bao gồm các lượng khoảng từ 35 đến 40% trọng lượng, hoặc khoảng từ 40 đến 45% trọng lượng. Tỷ lệ phối hợp tính theo trọng lượng giữa dầu và dung môi không chứa nước trong các chế phẩm phân tán nano taxan có thể thay đổi, và trong một số trường hợp, tỷ lệ đó là khoảng 1/100, hoặc khoảng 1/50, hoặc khoảng 1/40, hoặc khoảng 1/30, hoặc khoảng 1/20, hoặc khoảng 1/10, hoặc khoảng 1/7, hoặc khoảng 1/5, hoặc khoảng 1/3, hoặc khoảng 1/1.

Trong một số trường hợp, lượng dung môi không chứa nước được xác định dựa trên lượng chất hoạt động bề mặt không ion trong chế phẩm. Trong các trường hợp đó, lượng chất hoạt động bề mặt không ion (tính theo trọng lượng/trọng lượng) cần phải là khoảng bằng hoặc lớn hơn lượng dung môi không chứa nước (tính theo trọng lượng/trọng lượng) trong chế phẩm, hoặc khoảng lớn hơn 95% lượng dung môi không chứa nước (tính theo trọng lượng/trọng lượng), hay nói theo cách khác, tỷ lệ trọng lượng giữa chất hoạt động bề mặt không ion và dung môi không chứa nước là khoảng 0,95 hoặc hơn. Như được chỉ ra ở các ví dụ thực hiện sáng chế, khi được sử dụng với các lượng như vậy, thì độ ổn định của các chế phẩm tăng.

Các chế phẩm phân tán nano trình bày ở đây còn chứa thêm thành phần axit hữu cơ. Axit hữu cơ theo như được sử dụng ở đây thì tan trong chế phẩm không chứa nước, không chứa etanol (với lượng được sử dụng) và không lẫn bất kỳ lượng đáng kể nào của (tức là về cơ bản không lẫn) bazơ liên hợp của axit đó (hoặc muối của bazơ liên hợp đó). Theo một số phương án, axit hữu cơ chứa khoảng dưới 5% bazơ liên hợp của nó (hoặc muối của bazơ liên hợp), hoặc khoảng dưới 4%, hoặc khoảng dưới 3%, hoặc khoảng dưới 2%, hoặc khoảng dưới 1%, hoặc khoảng dưới 0,5%, hoặc khoảng dưới 0,1%, hoặc khoảng dưới 0,05%, hoặc khoảng dưới 0,01%. Các axit hữu cơ được

quan tâm mà thành phần axit hữu cơ có thể dựa trên đó bao gồm axit lactic, axit xitric, axit succinic, axit malic, axit tartaric và axit axetic. Theo một số phương án, các chế phẩm phân tán nano được mô tả ở đây không chứa đệm hoặc axit vô cơ. Theo một số phương án, thành phần axit hữu cơ là axit lactic. Axit lactic có thể là axit D-lactic hoặc L-lactic, hoặc là hỗn hợp của các đồng phân này. Theo các phương án khác, thành phần axit hữu cơ là axit xitric. Axit xitric có thể là axit xitric khan.

Axit hữu cơ đã nêu có thể có mặt với các lượng khác nhau, và trong một số trường hợp có mặt với lượng khoảng từ 0,3 đến 3% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,3 đến 1% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,3 đến 0,6% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,4 đến 0,5% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,5 đến 1% trọng lượng, hoặc khoảng từ 0,7 đến 1% trọng lượng, hoặc khoảng 0,8% trọng lượng.

Theo một số phương án, bản mô tả này đề xuất chế phẩm phân tán nano lỏng của doxetaxel, không chứa nước, không chứa etanol, bao gồm: doxetaxel, dầu đậu tương với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng, polysorbat 80 với lượng khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng, polyetylen glycol với lượng khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng và axit xitric hoặc axit lactic với lượng khoảng từ 0,3 đến 1% trọng lượng/trọng lượng và trong đó axit xitric nêu trên về cơ bản không lẫn xitrat và axit lactic nêu trên về cơ bản không lẫn lactat.

Theo một phương án khác, bản mô tả sáng chế đề xuất chế phẩm phân tán nano doxetaxel dạng lỏng, không chứa nước, không chứa etanol, bao gồm: doxetaxel, triglycerit có độ dài mạch trung bình với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng, polysorbat 80 với lượng khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng, polyetylen glycol với lượng khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng và axit xitric hoặc axit lactic với lượng khoảng từ 0,3 đến 1% trọng lượng/trọng lượng, và trong đó axit xitric nêu trên về cơ bản không lẫn xitrat hoặc axit lactic nêu trên về cơ bản không lẫn lactat.

Chế phẩm phân tán nano này thường có độ pH khoảng dưới 3,5, hoặc khoảng dưới 3,4, hoặc khoảng dưới 3,3, hoặc khoảng dưới 3,25, hoặc khoảng dưới 3,2, hoặc khoảng dưới 3,1, hoặc khoảng từ 3,0 đến 3,1.

Các phương pháp bào chế các chế phẩm phân tán nano taxan

Các chế phẩm phân tán nano có thể được bào chế theo bất kỳ quy trình thích hợp nào. Như vậy, các thành phần của hệ phân tán nano mong muốn có thể được phối

trộn ở các điều kiện đủ để tạo ra hệ phân tán nano mong muốn. Theo đó, một lượng taxan, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và thành phần axit hữu cơ, trong đó thành phần axit hữu cơ tan trong dung môi không chứa nước và lượng tính theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt không ion bằng hoặc cao hơn lượng tính theo trọng lượng của dung môi không chứa nước, có thể được phối trộn ở các điều kiện đủ để tạo ra hệ phân tán nano. Các thành phần nêu trên có thể được phối trộn theo một trình tự thích hợp bất kỳ. Các thành phần đã nêu có thể được phối trộn nhiệt độ thích hợp bất kỳ, chẳng hạn như ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ cao, như ở nhiệt độ trong khoảng từ 30 đến 95°C, hoặc 50 đến 60°C, hoặc 70 đến 80°C. Một số trong các thành phần này có thể được phối trộn với nhau, rồi sau đó các phần thu được sau phối trộn lại được phối trộn tiếp với nhau, hoặc tất cả các thành phần có thể được phối trộn với nhau về cơ bản là đồng thời. Ví dụ, thành phần bất kỳ trong các thành phần doxorubicin; dầu; chất hoạt động bề mặt không ion; dung môi không chứa nước; và axit hữu cơ có thể được phối trộn trước tiên với một số thành phần, hoặc với toàn bộ một thành phần, trong bốn thành phần khác, sau đó một thành phần khác trong các thành phần đó được phối trộn với một số thành phần, hoặc với toàn bộ một thành phần, trong bốn thành phần khác đó, v.v., tiếp sau trộn hai hỗn hợp hoặc các hỗn hợp thu được để cho hỗn hợp cuối cùng. Hay khác đi, tất cả các thành phần được trộn với nhau về cơ bản là đồng thời. Theo một số phương án, doxorubicin được thêm vào một số thành phần hoặc vào tất cả bốn thành phần khác, sau đó phối trộn các hỗn hợp thu được để cho hỗn hợp cuối cùng. Theo một số phương án, dầu được thêm vào một số thành phần hoặc vào tất cả bốn thành phần khác, sau đó phối trộn các hỗn hợp thu được để cho hỗn hợp cuối cùng. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt không ion được thêm vào một số thành phần hoặc vào tất cả bốn thành phần khác, sau đó phối trộn các hỗn hợp thu được để cho hỗn hợp cuối cùng. Theo một số phương án, dung môi không chứa nước được thêm vào một số thành phần hoặc vào tất cả bốn thành phần khác, sau đó phối trộn các hỗn hợp thu được để cho hỗn hợp cuối cùng. Theo một số phương án, axit hữu cơ được thêm vào một số thành phần hoặc vào tất cả bốn thành phần khác, sau đó phối trộn các hỗn hợp thu được để cho hỗn hợp cuối cùng. Ví dụ, axit hữu cơ có thể được hoà tan vào dung môi không chứa nước trước khi được trộn với các thành phần khác. Việc phối trộn có thể gồm các cách lắc hoặc trộn khác nhau, chẳng hạn như khuấy, cho siêu âm chạy qua, v.v., để tạo ra hệ phân tán

nano. Tùy thuộc vào phương pháp bào chế cụ thể, mà dung môi có nước, chẳng hạn như nước, v.v., có thể được sử dụng hoặc có thể không được sử dụng trong quá trình bào chế các dược phẩm dưới dạng hệ phân tán nano.

Theo một phương án, hệ phân tán nano được tạo ra không dùng dung môi có nước. Theo các phương án này, các lượng mong muốn của các thành phần của hệ phân tán nano, chẳng hạn như của taxan, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và thành phần axit hữu cơ được cho phối hợp với nhau. Việc phối chế có thể thực hiện bằng các cách khuấy trộn khác nhau, chẳng hạn như khuấy, cho siêu âm chạy qua, v.v., để tạo ra hệ phân tán nano. Nếu muốn, có thể dùng nhiệt để giúp dễ trộn lẫn, mặc dù, theo một số phương án, việc phối trộn được thực hiện ở nhiệt độ môi trường. Theo một số phương án, hệ phân tán nano thu được thì trong. Ở đây nói trong có nghĩa là hệ phân tán nano này là một chất lỏng trong mờ, nếu như không phải là trong suốt, tức chất lỏng đó khá trong.

Trong một số trường hợp, quy trình bào chế hệ phân tán nano bao gồm việc sử dụng dung môi có nước, chẳng hạn như nước tinh khiết. Trong các trường hợp này, chế phẩm chứa nước được bào chế ra, gồm các thành phần taxan, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước, thành phần axit hữu cơ và dung môi chứa nước, chẳng hạn như nước, v.v.. Theo một số phương án, chế phẩm chứa nước thì trong. Nói trong có nghĩa là hệ phân tán nano này là một chất lỏng trong mờ, nếu như không phải là trong suốt, tức chất lỏng đó khá trong. Như vậy, chế phẩm ban đầu không bị đục. Trong một số trường hợp, kích thước hạt của hỗn hợp ban đầu khoảng từ 3 đến 70nm, ví dụ như khoảng 5 đến 50nm và bao gồm kích thước khoảng 7 đến 30nm, ví dụ như khoảng 8 đến 15nm. Đáng chú ý trong một số phương án là các hỗn hợp ban đầu trong (chẳng hạn như các hỗn hợp nêu trên) và có kích thước hạt khoảng 70nm hoặc nhỏ hơn, ví dụ như khoảng 50nm hoặc nhỏ hơn, bao gồm kích thước hạt khoảng 30nm hoặc nhỏ hơn, bao gồm kích thước hạt khoảng 25nm hoặc nhỏ hơn, kích thước hạt khoảng 20nm hoặc nhỏ hơn và kích thước hạt khoảng 15nm hoặc nhỏ hơn. Theo các phương án này, bước cuối cùng là nước có thể bị tách loại khỏi hỗn hợp để tạo ra hệ phân tán nano cuối cùng không chứa nước. Việc tách loại nước có thể được thực hiện bằng quy trình thích hợp bất kỳ, chẳng hạn như nhờ phối hợp việc thay đổi áp suất và/hoặc nhiệt độ, ví dụ như đun nóng.

Các phương pháp bào chế có thể được tiến hành ở nhiệt độ nhất định, như ở các nhiệt độ khoảng từ 30°C đến 95°C, khoảng từ 50°C đến 60°C, khoảng từ 60°C đến 70°C, hoặc khoảng từ 70°C đến 80°C. Các ví dụ cụ thể được nêu ra trong phần thực nghiệm dưới đây.

Theo một số phương án, phương pháp tạo ra chế phẩm phân tán nano không chứa etanol của taxan được trình bày ở đây không bao gồm việc thêm nước và/hoặc etanol, để rồi sau đó tách loại chúng. Theo đó, bởi vì chế phẩm phân tán nano taxan không chứa nước, không chứa etanol không được cho tiếp xúc với nước hoặc etanol trong quá trình bào chế, nên về cơ bản nó không chứa nước (tức là chứa khoảng dưới 3% nước) và không chứa etanol. Theo một số phương án, chế phẩm này về cơ bản không chứa nước (tức là chứa khoảng dưới 1% nước). Ngoài ra, theo một số phương án, các chế phẩm này không chứa bất kỳ lượng etanol nào có thể phát hiện được. Điều đó làm cho chế phẩm ổn định và có thể thích hợp cho các đối tượng có phản ứng bất lợi với etanol. Theo một số phương án, các chế phẩm này không chứa than hoạt tính.

Nếu muốn thì lượng hệ phân tán nano có thể được nạp vào đồ chứa liều riêng lẻ, chẳng hạn như vào lọ; đồ chứa liều này chứa đựng hệ phân tán nano và giữ cho nó vô khuẩn trong quá trình chuyên chở bằng tàu, trong thời gian bảo quản và giao thương. Trước hoặc trong giai đoạn nạp vào đồ chứa, hệ phân tán nano đó có thể được cho đi qua thiết bị lọc tiệt khuẩn có kích thước lỗ nhỏ hơn micromet (chẳng hạn như thiết bị lọc ura nước có kích thước lỗ 0,2µm) với kích thước lỗ đủ nhỏ để tách loại bất kỳ vi khuẩn hoặc virus nào. Các thiết bị lọc tiệt khuẩn đáng quan tâm bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là, các thiết bị lọc ura nước. Theo một số phương án, thiết bị lọc này có thể là màng lọc CA (xenluloza axetat), màng lọc PTFE (polytetrafluoroetylen), màng lọc PVDF (polyvinyliden florua hoặc polyvinyliden diflorua) hoặc màng lọc PES (polyetesulfon).

Theo như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lọ" chỉ đồ chứa bất kỳ được sử dụng để chứa đựng chế phẩm phân tán nano. Nhiều lọ dùng đựng chế phẩm được làm bằng thủy tinh trong, cho phép có một số lợi ích, bao gồm việc kiểm tra bằng mắt thường thuốc đựng bên trong lọ (để bảo đảm thuốc vẫn ở dạng tinh khiết, không bị chuyển thành caramen, không bị hư hỏng khi nó chuẩn bị được sử dụng) và kiểm tra bằng mắt thường chính đồ chứa đó (để bảo đảm không có vết nứt mảnh đến như sợi tóc ở thành lọ có thể phương hại đến sự vô khuẩn của thuốc đựng bên trong). Đã biết các kiểu lọ

khác nhau dùng để đóng được phẩm. Các lọ có một ngăn có thể được nút kín bằng nút cao-su hoặc bằng nút chất dẻo, cho phép có thể xuyên kim tiêm dưới da qua chỗ bịt cao-su. Các ví dụ về các lọ này là lọ làm bằng thủy tinh bền vững không bị thủy phân, ví dụ như lọ làm bằng thủy tinh bosilicat kiểu I hoặc bằng silic đioxit-vôi-soda kiểu II, có nút thích hợp (ví dụ như nút có lớp tráng Teflon). Hay khác đi, lọ một ngăn có thể được làm bằng vật liệu giòn và dễ vỡ, đựng trong một túi gắn kín, có thể chứa dung dịch pha trong nước (ví dụ như dung dịch NaCl sinh lý hoặc dung dịch dextroza, đựng trong một túi truyền tĩnh mạch); nếu kiểu lọ này bị làm vỡ, thì nó sẽ giải phóng chế phẩm chứa bên trong vào túi đựng vẫn còn kín, làm trộn đều chế phẩm. Lại theo các phương án khác, các lọ hai ngăn hoặc các lọ có cấu tạo tương tự, chẳng hạn như lọ được mô tả trong Công bố đơn patent Hoa Kỳ số 2003/0099674 và trong patent Hoa Kỳ số 4,781,354, có thể được sử dụng. Các phương pháp khác để bào chế các chế phẩm của taxan trình bày ở đây có thể tìm thấy trong Công bố đơn patent Hoa Kỳ số 2011/0269829, mà toàn văn của đơn này được đưa vào đây theo lối viện dẫn.

Nếu muốn, chế phẩm phân tán nano có thể được bảo quản trong một khoảng thời gian trước khi phối trộn với môi trường có nước. Thời gian bảo quản hệ phân tán nano này có thể thay đổi; thời gian bảo quản có thể là 1 năm hoặc hơn, ví dụ như 2 năm hoặc hơn, bao gồm 3 năm hoặc hơn. Mặc dù điều kiện bảo quản có thể thay đổi, nhưng trong một số trường hợp điều kiện bảo quản được đặc trưng bằng nhiệt độ khoảng từ 5 đến 60°C, ví dụ như 5°C, như khoảng từ 8 đến 40°C, ví dụ như khoảng 25°C. Hoạt tính của tác nhân mang hoạt tính taxan về cơ bản vẫn được bảo toàn trong khoảng thời gian bảo quản, cho nên các chế phẩm phân tán nano taxan vẫn ổn định trong quá trình bảo quản. Như vậy, hoạt tính của tác nhân mang hoạt tính taxan trong dung dịch truyền sau khi bảo quản về cơ bản vẫn như hoạt tính trong hệ phân tán nano trước khi được làm khô, trong đó mức độ khác nhau bất kỳ về hoạt tính giữa hệ phân tán nano và dung dịch pha loãng có thể bằng khoảng 15% hoặc thấp hơn, ví dụ như khoảng 10% hoặc thấp hơn, bao gồm khoảng 5% hoặc thấp hơn, như có thể xác định bằng HPLC chẳng hạn.

Như được chỉ ra ở các ví dụ thực hiện sáng chế, chế phẩm phân tán nano theo bản mô tả này ổn định ít nhất là trong thời gian 6 tháng (xem các ví dụ 3 và 6) ở nhiệt độ 40°C. Độ ổn định của các chế phẩm phân tán nano này có thể được xác định bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ như bằng cách xác định tỷ

lệ thu hồi đối với pic taxan (chẳng hạn như doxorubicin) nhờ HPLC. Theo một số phương án, chế phẩm phân tán nano có tỷ lệ thu hồi taxan (ví dụ như doxorubicin) khoảng hơn 95% sau 6 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C, hoặc khoảng 96% hoặc cao hơn, hoặc khoảng hơn 97% hoặc cao hơn, hoặc khoảng hơn 98% hoặc cao hơn, hoặc khoảng 99% hoặc cao hơn. Tỷ lệ thu hồi này được tính toán dựa trên lượng xác định được của doxorubicin trong chế phẩm, mà không nhất thiết phải bằng lượng doxorubicin được phối chế vào chế phẩm (như vậy loại trừ được bất kỳ sai số nào có thể có do tạp chất lẫn vào doxorubicin).

Các phương pháp bào chế các chế phẩm phân tán nano doxorubicin

Các chế phẩm phân tán nano có thể được bào chế theo bất kỳ quy trình nào thích hợp. Như vậy, các thành phần của hệ phân tán nano mong muốn có thể được phối chế ở các điều kiện đủ để tạo ra được hệ phân tán nano mong muốn. Theo đó, các lượng doxorubicin, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và axit hữu cơ (trong đó axit hữu cơ đã nêu tan trong dung môi không chứa nước và về cơ bản không lẫn bất kỳ bazơ liên hợp nào) có thể được phối chế ở các điều kiện đủ để tạo ra được hệ phân tán nano. Các thành phần nêu trên có thể được phối trộn theo bất kỳ trình tự nào thích hợp. Các thành phần nêu trên có thể được phối trộn ở bất kỳ nhiệt độ nào thích hợp, chẳng hạn như ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ cao, như ở các nhiệt độ khoảng từ 30 đến 95°C, khoảng 40 đến 60°C, khoảng 50 đến 60°C, hoặc khoảng 70 đến 80°C. Một số thành phần trong các thành phần đó có thể được phối trộn với nhau và sau đó các hỗn hợp thu được lại được phối trộn với nhau, hoặc tất cả các thành phần có thể được phối trộn về cơ bản là đồng thời. Ví dụ, một thành phần bất kỳ trong các thành phần doxorubicin; dầu; chất hoạt động bề mặt không ion; dung môi không chứa nước; và axit hữu cơ có thể được phối trộn trước hết với một số thành phần hoặc với toàn bộ một thành phần, trong bốn thành phần khác, sau đó một thành phần khác trong các thành phần đó được phối trộn với với một số thành phần hoặc với toàn bộ một thành phần, trong bốn thành phần khác, v.v., tiếp sau trộn hai hỗn hợp hoặc các hỗn hợp thu được để được hỗn hợp cuối cùng. Hay khác đi, tất cả các thành phần có thể được phối trộn với nhau hầu như đồng thời. Theo một số phương án, doxorubicin được thêm vào một số thành phần hoặc vào toàn bộ bốn thành phần khác, sau đó phối trộn các hỗn hợp thu được để cho hỗn hợp cuối cùng. Theo một số phương án, dầu được

thêm vào một số thành phần hoặc vào toàn bộ bốn thành phần khác, sau đó phối trộn các hỗn hợp thu được để cho hỗn hợp cuối cùng. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt không ion được thêm vào một số thành phần hoặc vào toàn bộ bốn thành phần khác, sau đó phối trộn các hỗn hợp thu được để cho hỗn hợp cuối cùng. Theo một số phương án, dung môi không chứa nước được thêm vào một số thành phần hoặc vào toàn bộ bốn thành phần khác, sau đó phối trộn các hỗn hợp thu được để cho hỗn hợp cuối cùng. Theo một số phương án, axit hữu cơ được thêm vào một số thành phần hoặc vào toàn bộ bốn thành phần khác, sau đó phối trộn các hỗn hợp thu được để cho hỗn hợp cuối cùng. Việc phối trộn có thể được thực hiện bằng các cách khuấy hoặc trộn khác nhau, chẳng hạn như khuấy, cho siêu âm đi qua, v.v., để tạo ra hệ phân tán nano mong muốn.

Như được chỉ ra ở trên, hệ phân tán nano ban đầu được bào chế ra, có chứa doxetaxel, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và axit hữu cơ, trong đó axit hữu cơ này tan trong dung môi không chứa nước và về cơ bản không lẫn bất kỳ bazơ liên hợp nào. Theo một số phương án, hệ phân tán nano ban đầu đó thì trong. Ở đây nói trong có nghĩa là hệ phân tán nano đó là một chất lỏng trong mờ, nếu như không phải là trong suốt, tức là chất lỏng đó khá trong. Như vậy, chế phẩm ban đầu không đục. Các chi tiết tiếp về các hệ phân tán nano có thể được bào chế từ các tiền hỗn hợp ban đầu của doxetaxel được nêu ra dưới đây.

Theo một số phương án, bản mô tả này đề xuất phương pháp tạo ra chế phẩm phân tán nano doxetaxel không chứa nước, không chứa etanol như được trình bày ở đây; phương pháp này bao gồm việc phối trộn doxetaxel, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và axit hữu cơ; và tiệt trùng sản phẩm thu được để cho chế phẩm phân tán nano doxetaxel không chứa nước, không chứa etanol.

Các phương pháp bào chế có thể được thực hiện ở nhiệt độ nào đó, ví dụ như các nhiệt độ khoảng từ 30°C đến 95°C, khoảng từ 40 đến 60°C, khoảng từ 50°C đến 60°C, khoảng từ 60°C đến 70°C, hoặc khoảng 70°C đến 80°C. Các ví dụ cụ thể được nêu trong phần thực nghiệm dưới đây.

Theo một số phương án, phương pháp tạo ra chế phẩm phân tán nano doxetaxel không chứa nước, không chứa etanol, như được trình bày ở đây, không bao gồm việc thêm nước và/hoặc etanol, để sau đó phải tách loại các dung môi này. Theo đó, thì do

chế phẩm phân tán nano doxorubicin không chứa nước, không chứa ethanol, đã không được cho tiếp xúc với nước hoặc ethanol trong quá trình bào chế, nên về cơ bản chế phẩm này không chứa nước (tức là chứa khoảng dưới 3% nước) và không chứa ethanol. Theo một số phương án, chế phẩm này về cơ bản không chứa nước (tức là chứa khoảng dưới 1% nước). Ngoài ra, theo một số phương án, các chế phẩm này không chứa bất kỳ lượng nào có thể phát hiện được của ethanol. Điều này làm cho chế phẩm ổn định và có thể thích hợp để sử dụng cho các đối tượng có phản ứng bất lợi với ethanol. Theo một số phương án, các chế phẩm không chứa than hoạt tính.

Trong trường hợp mong muốn, lượng hệ phân tán nano có thể được tải nạp thành liều riêng biệt theo cách tương tự như được mô tả trong phần các phương pháp bào chế các chế phẩm phân tán nano taxan.

Các dung dịch loãng của doxorubicin và taxan, các phương pháp sử dụng

Tiếp sau việc bào chế chế phẩm phân tán nano, chẳng hạn như chế phẩm được mô tả ở trên, thì vào lúc muốn sử dụng cho bệnh nhân, một liều hệ phân tán nano đó có thể được phối hợp với môi trường có nước để pha chế dung dịch loãng thích hợp với việc sử dụng. Liều lượng đó của chế phẩm phân tán nano có thể được phối hợp với bất kỳ môi trường có nước thích hợp nào, trong đó các môi trường có nước được quan tâm là, nhưng không phải chỉ giới hạn là: nước đã loại ion, nước tiệt (WFI) theo Dược điển Hoa Kỳ, các dung dịch NaCl, các dung dịch truyền, các dung dịch sinh lý, v.v.. Theo một số phương án, môi trường có nước gồm dung dịch natri clorua 0,9% trong nước hoặc dung dịch dextroza hay glucoza 5% trong nước. Tỷ lệ giữa các dịch lỏng này và hệ phân tán nano (là chất lỏng có độ nhớt cao) được sử dụng trong pha chế dung dịch loãng có thể thay đổi, và theo một số phương án, tỷ lệ này khoảng từ 0,5 đến 300, ví dụ như khoảng 1 đến 100, khoảng 2 đến 50 hoặc khoảng 2 đến 20, và bao gồm khoảng 2 đến 10. Trong một số trường hợp, liều lượng chế phẩm phân tán nano được phối hợp với môi trường có nước là khoảng từ 100 đến 1.200g, ví dụ như khoảng 300 đến 600g, và lượng môi trường có nước được phối hợp với liều lượng nêu trên là khoảng từ 100 đến 1.200ml, ví dụ như khoảng 250 đến 600ml. Tỷ lệ giữa dịch lỏng chứa doxorubicin và hệ phân tán nano (là chất lỏng có độ nhớt cao) được sử dụng trong pha chế dung dịch loãng có thể thay đổi, và theo một số phương án tỷ lệ này là từ 0,5 đến 300, ví dụ như 1 đến 100, 2 đến 50 hoặc 2 đến 20, bao gồm 2 đến 10. Trong một số trường hợp, liều lượng chế phẩm phân tán nano được phối hợp với môi trường có

nước là từ 100 đến 1.200g, ví dụ như 300 đến 600g và lượng môi trường có nước được phối hợp với liều lượng đó là từ 100 đến 1.200ml, ví dụ như 250 đến 600ml.

Dung dịch loãng được pha chế từ các chế phẩm phân tán nano taxan là các chế phẩm lỏng, đó là dạng huyền phù chứa các hạt nhỏ (tức các hạt nhỏ hình cầu) của một chất lỏng trong chất lỏng thứ hai mà chất lỏng thứ nhất không trộn lẫn với nó. Nước có trong các dung dịch loãng của taxan có thể là nước bất kỳ thích hợp, bao gồm nước đã loại ion, nước tiệt (WFI) theo dược điển Hoa Kỳ, v.v..

Quy trình phối hợp các thành phần có thể thay đổi, trong trường hợp này có thể sử dụng cách khuấy đảo, chẳng hạn như khuấy, đảo lộn túi chứa cả hệ phân tán nano lẫn môi trường có nước, v.v..

Các dung dịch loãng đó chứa taxan, chất thành phần dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và môi trường có nước. Theo một số phương án, các dung dịch loãng đó thì trong. Ở đây nói trong có nghĩa là dung dịch loãng đó là dịch lỏng trong mờ, nếu như không phải là trong suốt, tức là dịch lỏng đó khá trong. Như vậy, dung dịch loãng đó không đục, chẳng hạn có thể có dạng huyền phù. Các chi tiết thêm về các dung dịch loãng đã nêu, mà có thể pha chế từ các tiền hệ phân tán nano của taxan, được trình bày dưới đây. Trong một số trường hợp, kích thước hạt của dung dịch loãng cuối cùng khoảng từ 3 đến 70nm, như khoảng từ 5 đến 50nm và bao gồm khoảng từ 7 đến 30nm, như khoảng từ 8 đến 15nm. Đáng chú ý theo một số phương án là các dung dịch loãng trong (chẳng hạn như các dung dịch loãng nêu trên) và có kích thước hạt khoảng 70nm hoặc nhỏ hơn, như khoảng 50 hoặc nhỏ hơn, bao gồm khoảng 30nm hoặc nhỏ hơn, bao gồm khoảng 25nm hoặc nhỏ hơn, khoảng 20nm hoặc nhỏ hơn và khoảng 15nm hoặc nhỏ hơn. Trong một số trường hợp, bất kỳ sự khác nhau nào về kích thước hạt giữa hệ phân tán nano và các dung dịch loãng đều là tối thiểu, đến mức các kích thước hạt trong hệ phân tán nano và các dung dịch loãng về cơ bản vẫn là như nhau. Trong một số trường hợp, bất kỳ sự khác nhau nào về kích thước hạt giữa hệ phân tán nano và các dung dịch loãng là khoảng 30nm hoặc ít hơn, như khoảng 20nm hoặc ít hơn, khoảng 15nm hoặc ít hơn, khoảng 10nm hoặc ít hơn, hoặc khoảng 5nm hoặc ít hơn. Không cần phải dựa vào bất kỳ lý thuyết nào, thì cũng thấy rằng, việc đưa dầu vào các chế phẩm phân tán nano taxan sẽ giúp làm ổn định dung dịch loãng thu được.

Các dung dịch loãng của doxorubicin pha chế từ các chế phẩm phân tán nano taxan là các chế phẩm lỏng, dưới dạng huyền phù gồm các hạt nhỏ (tức là các hạt nhỏ hình cầu) của một chất lỏng trong chất lỏng thứ hai mà chất lỏng thứ nhất không trộn lẫn với nó. Nước có trong các dung dịch loãng của doxorubicin có thể là nước thích hợp bất kỳ, bao gồm nước đã loại ion, nước để tiệt trùng (WFI) theo được điển Hoa Kỳ, v.v. .

Các dung dịch loãng của doxorubicin chứa doxorubicin, chất dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và axit hữu cơ (trong đó axit hữu cơ tan trong dung môi không chứa nước và về cơ bản không lẫn bất kỳ bazơ liên hợp nào) và môi trường có nước. Theo một số phương án, các dung dịch loãng của doxorubicin thì trong. Ở đây nói trong có nghĩa là dung dịch loãng đó là chất lỏng trong mờ, nếu như không phải là trong suốt, tức là chất lỏng đó khá trong. Như vậy, dung dịch loãng đó không đục, chẳng hạn như có thể là một huyền phù. Các chi tiết tiếp về các dung dịch loãng của doxorubicin có thể pha chế từ các tiền hệ phân tán nano của doxorubicin được nêu ra dưới đây. Trong một số trường hợp, kích thước hạt của các dung dịch loãng cuối cùng của doxorubicin nằm trong phạm vi khoảng từ 3 đến 70nm, như khoảng từ 5 đến 50nm và bao gồm khoảng từ 7 đến 30nm, như khoảng từ 8 đến 15nm. Trong một số trường hợp, bất kỳ sự khác nhau nào về kích thước hạt giữa chế phẩm không chứa nước và dung dịch loãng của doxorubicin đều là tối thiểu, tới mức các kích thước hạt trong chế phẩm không chứa nước và dung dịch loãng của doxorubicin về cơ bản đều là như nhau. Trong một số trường hợp, bất kỳ sự khác nhau nào về kích thước hạt giữa chế phẩm không chứa nước và dung dịch loãng của doxorubicin là khoảng 30nm hoặc ít hơn, như khoảng 20nm hoặc ít hơn, khoảng 15nm hoặc ít hơn, khoảng 10nm hoặc ít hơn, hoặc khoảng 5nm hoặc ít hơn. Không cần phải dựa vào bất kỳ lý thuyết nào, thì cũng thấy rằng, việc đưa dầu vào các chế phẩm phân tán nano taxan sẽ giúp làm ổn định dung dịch loãng thu được.

Trong trường hợp mong muốn, chế phẩm phân tán nano có thể được bảo quản trong một khoảng thời gian trước khi phối trộn với môi trường có nước. Thời gian bảo quản đó đối với hỗn hợp dưới dạng hệ phân tán nano có thể thay đổi, trong đó các thời gian bảo quản có thể là khoảng 1 năm hoặc lâu hơn, như khoảng 2 năm hoặc lâu hơn, bao gồm 3 năm hoặc lâu hơn. Mặc dù các điều kiện bảo quản có thể thay đổi, nhưng trong một số trường hợp, các điều kiện bảo quản được đặc trưng bằng nhiệt độ khoảng từ 5 đến 60°C, ví dụ như khoảng 5°C, như khoảng từ 8 đến 40°C, ví dụ như khoảng

25°C. Hoạt tính của doxetaxel về cơ bản vẫn được bảo toàn trong thời kỳ bảo quản, cho nên các chế phẩm phân tán nano taxan là bền vững trong bảo quản. Như vậy, hoạt tính của doxetaxel trong dung dịch loãng của doxetaxel sau khi bảo quản về cơ bản vẫn như hoạt tính đó trong hệ phân tán nano trước khi được phối trộn với môi trường có nước, trong đó mức độ của bất kỳ sự khác nhau nào về hoạt tính giữa chế phẩm không chứa nước và dung dịch loãng của doxetaxel có thể là khoảng 15% hoặc thấp hơn, như khoảng từ 10% hoặc thấp hơn, bao gồm khoảng 5% hoặc thấp hơn.

Như được chỉ ra trong ví dụ 2a, chế phẩm phân tán nano theo bản mô tả này ổn định trong thời gian khoảng hơn 2 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C, trong thời gian khoảng hơn 3 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C, hoặc trong thời gian khoảng hơn 6 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C (xem ví dụ 3a). Trái lại, các chế phẩm chứa đệm axit lactic (tức axit lactic cùng với natri lactat), mà không phải chỉ chứa mỗi mình axit lactic, thể hiện dấu hiệu bị hư hỏng trong cùng thời gian như thế. Các chế phẩm chứa axit xitric ổn định tương tự trong thời gian khoảng hơn 2 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C (xem ví dụ 4a). Do đó, theo một số phương án, chế phẩm phân tán nano theo bản mô tả này chứa axit xitric và ổn định trong thời gian khoảng hơn 2 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C, ổn định trong thời gian khoảng hơn 3 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C, hoặc ổn định trong thời gian khoảng hơn 6 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C. Độ ổn định của các chế phẩm phân tán nano nêu trên có thể được xác định bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ như bằng cách xác định tỷ lệ phần trăm bị hao tổn của pic doxetaxel theo HPLC (sắc ký lỏng cao áp) hoặc bằng cách xác định tỷ lệ thu hồi doxetaxel theo HPLC. Theo một số phương án, chế phẩm phân tán nano nêu trên thể hiện tỷ lệ thu hồi doxetaxel khoảng cao hơn 95% sau 6 tháng ở nhiệt độ khoảng 40°C, hoặc khoảng 96% hay cao hơn, hoặc khoảng hơn 97% hay cao hơn, hoặc khoảng hơn 98% hay cao hơn, hoặc khoảng 99% hay cao hơn. Tỷ lệ thu hồi được tính toán dựa trên lượng doxetaxel xác định được trong chế phẩm, mà lượng đó không nhất thiết phải là lượng doxetaxel được đưa vào chế phẩm này (như vậy, loại trừ được bất kỳ sai số nào có thể xảy ra do tạp chất trong doxetaxel).

Các dung dịch loãng đã nêu có độ pH có thể chấp nhận về phương diện sinh lý. Theo một số phương án, độ pH của các dung dịch loãng nêu trên khoảng từ 2,5 đến 8, ví dụ như khoảng từ 3 đến 7, bao gồm khoảng từ 3,5 đến 6. Các dung dịch loãng này về cơ bản là các chế phẩm trong (tức trong suốt). Nồng độ của taxan trong các dung

dịch loãng đó có thể là khác nhau, theo một số phương án là khoảng từ 0,05 đến 10mg/ml, như khoảng từ 0,2 đến 3mg/ml. Các phương pháp sử dụng các dung dịch loãng này bao gồm sử dụng lượng có hiệu lực của các dung dịch loãng đó cho một đối tượng để điều trị bệnh đích được quan tâm cho đối tượng đó. Ở đây nói "điều trị" hoặc "việc điều trị" có nghĩa là ít nhất đạt được sự ức chế hoặc sự cải thiện các triệu chứng có liên quan với bệnh gây ra cho đối tượng, trong đó các từ ngữ "sự ức chế" hoặc "sự cải thiện" được sử dụng theo nghĩa rộng để chỉ ít nhất là sự giảm trị số của một thông số bệnh, chẳng hạn như triệu chứng có liên quan với bệnh được điều trị, như cảm giác đau. Như vậy, việc điều trị cũng bao hàm các tình trạng mà trong đó bệnh bị ức chế hoàn toàn, chẳng hạn như bị ngăn chặn xảy ra, hoặc bị làm ngừng tiến triển, chẳng hạn như bị làm kết thúc, đến mức đối tượng đó không còn cảm thấy bị bệnh nữa. Như vậy, việc điều trị bao gồm cả sự phòng ngừa và sự kiểm chế bệnh.

Trong việc thực hiện các phương pháp của sáng chế, các dung dịch loãng nêu trong sáng chế có thể được sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hoá cho đối tượng nghiên cứu. Ở đây nói "sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hoá" có nghĩa là sử dụng theo phương thức truyền một lượng dung dịch loãng cho đối tượng, chẳng hạn như cho bệnh nhân bị bệnh tăng sinh tế bào, theo đường khác với đường tiêu hoá. Các ví dụ về việc sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hoá là, nhưng không phải chỉ giới hạn là, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch và đường tương tự. Theo một số phương án, sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hoá là theo đường tiêm nhờ sử dụng thiết bị truyền dẫn thuốc để tiêm.

Lượng dung dịch loãng được sử dụng cho đối tượng có thể là khác nhau, tùy thuộc một số yếu tố, như đặc điểm riêng có của bệnh nhân, bản chất của bệnh, bản chất của tác nhân taxan mang hoạt tính, v.v. Theo một số phương án, thể tích của dung dịch loãng được sử dụng cho đối tượng có thể là khoảng từ 100 đến 1.000ml, như khoảng từ 200 đến 600ml. Khoảng thời gian mà trong đó thể tích này được sử dụng có thể là khác nhau, khoảng từ 0,5 đến 6 giờ, ví dụ như khoảng từ 1 đến 3 giờ. Các liều lượng được sử dụng cho bệnh nhân theo quy cách này cũng có thể khác nhau; trong một số trường hợp là khoảng từ 20 đến 500mg/m² cơ thể, ví dụ như khoảng từ 50 đến 300mg/m² cơ thể.

Theo đó, sáng chế đề xuất các phương pháp sử dụng chế phẩm phân tán nano taxan lỏng không chứa nước, không chứa etanol, cho đối tượng nghiên cứu; phương

pháp này bao gồm: a) phối trộn chế phẩm phân tán nano của taxan lỏng không chứa nước, không chứa etanol theo bản mô tả sáng chế với môi trường có nước để tạo ra dung dịch loãng; và b) sử dụng dung dịch loãng này cho đối tượng nghiên cứu.

Theo một số phương án, phương pháp sử dụng chế phẩm phân tán nano trình bày trong sáng chế bao gồm các bước: a) lấy theo cách vô khuẩn vào bơm tiêm có chia độ lượng mong muốn của chế phẩm phân tán nano (như chế phẩm chứa khoảng 20mg taxan/ml), b) tiêm chế phẩm nêu trên vào một túi tiêm truyền hoặc chai tiêm truyền có dung tích 250ml, chứa dung dịch natri clorua 0,9% hoặc chứa dung dịch dextroza 5%, để thu được dung dịch loãng có nồng độ cuối cùng của taxan là khoảng từ 0,3mg/ml đến 0,74mg/ml, và c) tiêm dung dịch loãng nêu trên cho bệnh nhân. Nếu cần liều cao hơn 200mg taxan, thì có thể sử dụng thể tích lớn hơn của tá dược tiêm truyền để không vượt quá nồng độ của taxan 0,74mg/ml.

Theo một số phương án, các phương pháp này bao gồm bước chẩn đoán. Các cá nhân có thể được chẩn đoán tùy theo yêu cầu của các phương pháp đã nêu nhờ sử dụng bất kỳ phương thức nào thích hợp. Ngoài ra, các cá nhân có thể được tìm hiểu tùy theo yêu cầu của các phương pháp đã nêu, chẳng hạn như họ bị bệnh đích mà sáng chế chú ý (chẳng hạn như bệnh tăng sinh tế bào) trước khi thực hiện các phương pháp đó. Việc chẩn đoán hoặc đánh giá bệnh đích có thể được tiến hành nhờ sử dụng bất kỳ phương thức chẩn đoán nào thích hợp.

Các phương pháp theo sáng chế có thể còn gồm thêm việc đánh giá hiệu quả của phương thức điều trị, bao gồm việc sử dụng dịch loãng của taxan trong điều trị. Việc đánh giá hiệu quả của điều trị có thể được thực hiện nhờ bất kỳ phương pháp nào thích hợp.

Các dung dịch loãng của taxan theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho các kiểu đối tượng khác nhau. Các đối tượng được quan tâm là, nhưng không phải chỉ giới hạn là: các động vật có vú, gồm cả người và động vật không phải người, bao gồm các động vật thuộc Bộ ăn thịt (chẳng hạn như chó và mèo), động vật loài gặm nhấm (chẳng hạn như chuột nhắt, chuột lang và chuột thân lớn), động vật gặm nhấm (chẳng hạn như thỏ) và các động vật linh trưởng (chẳng hạn như người, tinh tinh và khỉ). Theo một số phương án, các đối tượng nghiên cứu, chẳng hạn như các bệnh nhân, là người.

Trong việc xác định xem có sử dụng được không dung dịch loãng này cho một đối tượng cụ thể nhất định, thì cần cẩn thận để đảm bảo chế phẩm đã nêu không phải là chống chỉ định cho đối tượng đó. Như vậy, có thể đánh giá các triệu chứng ở đối tượng để đảm bảo việc sử dụng dung dịch loãng đó sẽ không có tác dụng có hại mạnh hơn bất kỳ tác dụng có lợi nào mà dung dịch này có thể đem lại.

Ích lợi

Các chế phẩm, các dung dịch loãng và/hoặc các phương pháp nêu trên được sử dụng trong các ứng dụng khác nhau, bao gồm việc điều trị cho các đối tượng mắc các tình trạng bệnh tăng sinh tế bào. Các bệnh tăng sinh tế bào có thể được điều trị bằng các chế phẩm theo sáng chế gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là: các caxinoma, các u tuỷ, các u nguyên bào thần kinh hoặc các sacom của não, vú, phổi, đại tràng, tuyến tiền liệt hoặc buồng trứng, cũng như bệnh bạch cầu hoặc u limpho. Các tình trạng bệnh cụ thể được quan tâm bao gồm, nhưng không phải chỉ giới hạn là, ung thư buồng trứng ở người, ung thư vú, u limpho ác tính, ung thư phổi, u hắc sắc tố và sacom Kaposi.

Các kit chuyên dụng

Sáng chế cũng đề xuất các kit chuyên dụng được dùng trong việc thực hiện các phương pháp như đã nêu ở trên. Ví dụ, các kit chuyên dụng để thực hiện các phương pháp đó có thể bao gồm một lượng chế phẩm phân tán nano, trình bày theo các dạng liều đơn vị, chẳng hạn như dạng lọ, hoặc dạng đa liều. Như vậy, theo một số phương án, các kit chuyên dụng có thể bao gồm một hoặc vài liều đơn vị (chẳng hạn như một hoặc vài lọ) chế phẩm phân tán nano. Thuật ngữ "liều đơn vị", theo như được sử dụng ở đây, chỉ các đơn vị rời rạc về mặt vật lý, thích hợp để sử dụng làm các liều đơn nhất cho đối tượng là người và động vật, mà mỗi đơn vị chứa một lượng định trước của chế phẩm phân tán nano đã nêu, được tính toán với lượng đủ để tạo ra hiệu quả mong muốn. Lượng của liều đơn vị chế phẩm này phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau, ví dụ như tác nhân cụ thể mang hoạt tính được sử dụng, hiệu quả cần đạt được và được động có liên quan với tác nhân mang hoạt tính ở đối tượng được điều trị. Theo các phương án khác, các kit chuyên dụng có thể chứa một lượng đa liều duy nhất của chế phẩm này.

Theo một số phương án, các kit chuyên dụng còn có thể chứa một lượng môi trường có nước thích hợp để sử dụng trong việc pha chế dung dịch loãng. Môi trường

có nước này có thể là môi trường có nước thích hợp bất kỳ, ví dụ như môi trường đã nêu ở trên, đựng trong đồ chứa thích hợp bất kỳ, chẳng hạn như túi để tiêm truyền tĩnh mạch.

Theo một số phương án, các kit chuyên dụng có thể gồm bơm tiêm thích hợp để pha chế dung dịch loãng của doxorubicin. Bơm tiêm có chia độ được ưu tiên sử dụng để xác định một lượng nhất định hệ phân tán nano của doxorubicin.

Ngoài các thành phần nêu trên, các kit đã nêu còn có thể chứa thêm các chỉ dẫn thực hiện các phương pháp đã nêu. Các chỉ dẫn này có thể có trong các kit chuyên dụng dưới các dạng khác nhau, mà một hoặc vài tờ chỉ dẫn đó có thể có trong kit. Một dạng có thể có của chỉ dẫn này là bản in thông tin về môi trường hoặc chất nền thích hợp, chẳng hạn như một hoặc vài đơn trên đó có in thông tin đựng trong bao bì kit, đơn đi kèm kit, v.v.. Các chỉ dẫn có thể được ghi trên phương tiện đọc được bằng máy tính, chẳng hạn như trên đĩa mềm, đĩa CD, đĩa DVD, v.v.. Các chỉ dẫn này có thể có trên các trang web, mà có thể được sử dụng thông qua internet để truy cập thông tin tại trang web được tải xuống. Các phương tiện thích hợp khác đều có thể sử dụng và có thể đưa vào các kit chuyên dụng.

Các ví dụ dưới đây được đưa ra để cung cấp cho các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bản mô tả đầy đủ cách tạo ra và sử dụng sáng chế này, và không nhằm giới hạn phạm vi của những cái mà các tác giả sáng chế xem là sáng chế của họ, cũng như không nhằm chỉ ra rằng các thực nghiệm dưới đây là tất cả chỉ có thể hoặc là các thực nghiệm tốt nhất đã được thực hiện. Các tác giả sáng chế đã cố gắng đảm bảo tính chính xác của các con số được sử dụng (chẳng hạn như các con số về lượng, nhiệt độ, v.v.), tuy nhiên một số sai số và độ lệch thực nghiệm sẽ được tính đến. Trừ khi có chỉ dẫn khác đi, thì theo cách dùng ở đây, phần là phần tính theo trọng lượng, phần tử lượng là phần tử lượng trung bình, nhiệt độ tính bằng °C và áp suất là áp suất khí quyển hoặc gần với áp suất khí quyển.

Các phương án phụ

Phương án 1: Chế phẩm phân tán nano taxan lỏng không chứa nước, không chứa etanol, có chứa: taxan; dầu; chất hoạt động bề mặt không ion; dung môi không chứa nước; và thành phần axit hữu cơ; trong đó, thành phần axit hữu cơ tan trong dung

môi không chứa nước và lượng tính theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt không ion bằng hoặc cao hơn lượng tính theo trọng lượng của dung môi không chứa nước.

Phương án 2: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 1, trong đó taxan có mặt với lượng khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng.

Phương án 3: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 1, trong đó taxan có mặt với lượng khoảng 2% trọng lượng.

Phương án 4: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1-3, trong đó taxan là paclitaxel.

Phương án 5: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1-3, trong đó taxan là doxetaxel.

Phương án 6: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 3, trong đó taxan là doxetaxel khan.

Phương án 7: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 3, trong đó taxan là doxetaxel trihydrat.

Phương án 8: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1-7, trong đó dầu được chọn từ nhóm gồm: các dầu tổng hợp hoá học, các dầu thực vật, các tocopherol và các tổ hợp của các dầu vừa nêu.

Phương án 9: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 8, trong đó dầu được chọn từ nhóm gồm: dầu đậu tương, dầu oliu, dầu vừng, dầu ngô, triglyxerit có độ dài mạch trung bình, tocopherol hoặc dẫn xuất của nó và các tổ hợp của các dầu vừa nêu.

Phương án 10: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1-9, trong đó dầu có mặt với lượng khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng.

Phương án 11: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 10, trong đó dầu là dầu đậu tương.

Phương án 12: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 11, trong đó dầu đậu tương có mặt với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng.

Phương án 13: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 10, trong đó dầu là triglyxerit có độ dài mạch trung bình.

Phương án 14: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 13, trong đó triglycerit có độ dài mạch trung bình có mặt với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng.

Phương án 15: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1-14, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion có mặt với lượng khoảng từ 40 đến 75% trọng lượng.

Phương án 16: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 15, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion có mặt với lượng khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng.

Phương án 17: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1-16, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion là polysorbat 80.

Phương án 18: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1-17, trong đó dung môi không chứa nước có mặt với lượng khoảng từ 20 đến 60% trọng lượng.

Phương án 19: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 18, trong đó dung môi không chứa nước có mặt với lượng khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng.

Phương án 20: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1-19, trong đó dung môi không chứa nước là polyetylen glycol.

Phương án 21: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 20, trong đó polyetylen glycol có điểm nóng chảy dưới 0°C.

Phương án 22: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1-21, trong đó thành phần axit hữu cơ có mặt với lượng từ 0,3 đến 3% trọng lượng.

Phương án 23: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 22, trong đó thành phần axit hữu cơ có mặt với lượng từ 0,5 đến 1% trọng lượng.

Phương án 24: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1-23, trong đó thành phần axit hữu cơ là một axit hữu cơ.

Phương án 25: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 24, trong đó axit hữu cơ được chọn từ nhóm gồm axit lactic và axit axetic.

Phương án 26: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 25, trong đó axit hữu cơ là axit lactic.

Phương án 27: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 26, trong đó axit lactic có mặt với lượng khoảng 0,8% trọng lượng.

Phương án 28: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1-23, trong đó thành phần axit hữu cơ là đệm axit hữu cơ.

Phương án 29: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 28, trong đó đệm axit hữu cơ là đệm axit lactic.

Phương án 30: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 29, trong đó đệm axit lactic có mặt với lượng khoảng 1% trọng lượng.

Phương án 31: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên, trong đó lượng tính theo trọng lượng của dầu bằng hoặc thấp hơn khoảng 2,5 lần lượng taxan.

Phương án 32: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên, trong đó tỷ lệ trọng lượng của taxan so với dầu là khoảng từ 1:0,5 đến 1:2,5.

Phương án 33: Chế phẩm phân tán nano lỏng doxorubicin không chứa nước, không chứa etanol, bao gồm: doxorubicin; dầu đậu tương với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng; polysorbat 80 với lượng khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng; polyetylen glycol với lượng khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng; và axit lactic hoặc đệm axit lactic với lượng từ 0,3 đến 1% trọng lượng; trong đó lượng tính theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt không ion khoảng bằng hoặc lớn hơn lượng tính theo trọng lượng của dung môi không chứa nước.

Phương án 34: Chế phẩm phân tán nano lỏng doxorubicin không chứa nước, không chứa etanol, bao gồm: doxorubicin; triglycerit có độ dài mạch trung bình với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng; polysorbat 80 với lượng khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng; polyetylen glycol với lượng khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng; và axit lactic hoặc đệm axit lactic với lượng trong khoảng từ 0,3 đến 1% trọng lượng; trong đó lượng tính theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt không ion khoảng bằng hoặc lớn hơn lượng tính theo trọng lượng của dung môi không chứa nước.

Phương án 35: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 33 hoặc 34, trong đó doxorubicin là doxorubicin khan.

Phương án 36: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 33 hoặc 34, trong đó doxetaxel là doxetaxel trihydrat.

Phương án 37: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 33-36, trong đó doxetaxel có mặt với lượng khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng.

Phương án 38: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 37, trong đó doxetaxel có mặt với lượng khoảng 2% trọng lượng.

Phương án 39: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 33-38, trong đó polyetylen glycol có điểm nóng chảy dưới 0°C.

Phương án 40: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 33-39, trong đó tỷ lệ tính theo trọng lượng của doxetaxel so với dầu là từ 1:0,5 đến 1:2,5.

Phương án 41: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm phân tán nano dạng lỏng của taxan không chứa etanol có độ pH vào khoảng dưới 3,5.

Phương án 42: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm ổn định trong thời gian hơn 6 tháng ở nhiệt độ 40°C.

Phương án 43: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm có tỷ lệ thu hồi taxan cao hơn 95% sau 6 tháng ở nhiệt độ 40°C.

Phương án 44: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên, trong đó chế phẩm tạo các hạt có kích thước khoảng dưới 20nm khi được phối trộn với môi trường có nước.

Phương án 45: Phương pháp sử dụng chế phẩm phân tán nano taxan dạng lỏng không chứa etanol cho một đối tượng; phương pháp này gồm:

a) phối trộn chế phẩm phân tán nano taxan không chứa etanol, theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên, với môi trường có nước để cho dung dịch loãng của taxan, không chứa etanol; và b) sử dụng dung dịch loãng đó của taxan không chứa etanol cho đối tượng nghiên cứu.

Phương án 46: Kit chuyên dụng gồm: a) lọ chứa chế phẩm phân tán nano taxan không chứa etanol, theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên; và b) các hướng dẫn sử dụng chế phẩm phân tán nano taxan không chứa etanol.

Phương án 47: Kit chuyên dụng theo phương án 46, còn gồm thêm c) môi trường có nước.

Phương án 48: Phương án bất kỳ trong các phương án 1-47, trong đó axit hữu cơ là axit xitric.

Các phương án phụ “a”

Phương án 1a: Chế phẩm phân tán nano doxetaxel dạng lỏng không chứa nước, không chứa etanol, có chứa: doxetaxel; dầu; chất hoạt động bề mặt không ion; dung môi không chứa nước; và axit hữu cơ, trong đó axit hữu cơ đã nêu tan trong dung môi không chứa nước và về cơ bản không lẫn bất kỳ bazơ liên hợp nào.

Phương án 2a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 1a, trong đó doxetaxel là doxetaxel khan.

Phương án 3a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 1a, trong đó doxetaxel là doxetaxel trihydrat.

Phương án 4a: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1a-3a, trong đó doxetaxel có mặt với lượng khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng.

Phương án 5a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 4a, trong đó doxetaxel có mặt với lượng khoảng 2% trọng lượng.

Phương án 6a: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1a-5a, trong đó dầu được chọn từ nhóm gồm: các dầu tổng hợp hoá học, các dầu thực vật, các tocopherol và các tổ hợp của các dầu vừa nêu.

Phương án 7a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 6a, trong đó dầu được chọn từ nhóm gồm: dầu đậu tương, dầu oliu, dầu vừng, dầu ngô, triglyxerit có độ dài mạch trung bình, tocopherol hoặc dẫn xuất của nó và các tổ hợp của các dầu vừa nêu.

Phương án 8a: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1a-7a, trong đó dầu có mặt với lượng khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng.

Phương án 9a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 8a, trong đó dầu có mặt với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng.

Phương án 10a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 8a, trong đó dầu có mặt với lượng khoảng 2% trọng lượng.

Phương án 11a: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1a-10a, trong đó dầu là dầu đậu tương.

Phương án 12a: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1a-10a, trong đó dầu là triglycerit có độ dài mạch trung bình.

Phương án 13a: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1a-12a, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion là polysorbat 80.

Phương án 14a: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1a-13a, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion có mặt với lượng khoảng từ 40 đến 75% trọng lượng.

Phương án 15a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 14a, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion có mặt với lượng khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng.

Phương án 16a: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1a-13a, trong đó dung môi không chứa nước được chọn từ nhóm gồm: propylen glycol, glycerin, polyetylen glycol và các tổ hợp của các dung môi vừa nêu.

Phương án 17a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 14a, trong đó dung môi không chứa nước là polyetylen glycol.

Phương án 18a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 17a, trong đó polyetylen glycol có điểm nóng chảy dưới 0°C.

Phương án 19a: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1a-18a, trong đó dung môi không chứa nước có mặt với lượng khoảng từ 20 đến 60% trọng lượng.

Phương án 20a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 19a, trong đó dung môi không chứa nước có mặt với lượng khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng.

Phương án 21a: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1a-20a, trong đó axit hữu cơ được chọn từ nhóm gồm axit lactic và axit axetic.

Phương án 22a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 21a, trong đó axit hữu cơ là axit lactic.

Phương án 23a: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 1a-22a, trong đó axit hữu cơ có mặt với lượng khoảng từ 0,3 đến 1% trọng lượng.

Phương án 24a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 23a, trong đó axit hữu cơ có mặt với lượng khoảng 0,8% trọng lượng.

Phương án 25a: Chế phẩm phân tán nano doxorubicin lỏng không chứa nước, không chứa etanol, có chứa: doxorubicin; dầu đậu tương với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng; polysorbat 80 với lượng khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng; polyetylen glycol với lượng khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng; và axit lactic với lượng khoảng từ 0,3 đến 1% trọng lượng, trong đó axit lactic vừa nêu về cơ bản không lẫn lactat.

Phương án 26a: Chế phẩm phân tán nano doxorubicin lỏng không chứa nước, không chứa etanol, có chứa: doxorubicin; triglycerit có độ dài mạch trung bình với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng; polysorbat 80 với lượng khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng; polyetylen glycol với lượng khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng; và axit lactic với lượng khoảng từ 0,3 đến 1% trọng lượng, trong đó axit lactic vừa nêu về cơ bản không lẫn lactat.

Phương án 27a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 25a hoặc 26a, trong đó doxorubicin là doxorubicin khan.

Phương án 28a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 25a hoặc 26a, trong đó doxorubicin là doxorubicin trihydrat.

Phương án 29a: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 25a-28a, trong đó doxorubicin có mặt với lượng khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng.

Phương án 30a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án 29a, trong đó doxorubicin có mặt với lượng khoảng 2% trọng lượng.

Phương án 31a: Chế phẩm phân tán nano theo bất kỳ phương án nào trong các phương án 25a-30a, trong đó polyetylen glycol có điểm nóng chảy dưới 0°C.

Phương án 32a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án “a” nêu trên, trong đó chế phẩm phân tán nano doxorubicin lỏng không chứa ethanol có độ pH khoảng dưới 3,3.

Phương án 33a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án “a” nêu trên, trong đó chế phẩm phân tán nano doxorubicin lỏng không chứa ethanol có độ pH khoảng dưới 3,2.

Phương án 34a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án “a” nêu trên, trong đó lượng chất hoạt động bề mặt không ion cao hơn hoặc bằng lượng dung môi không chứa nước.

Phương án 35a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án “a” nêu trên, trong đó lượng thành phần dầu thấp hơn lượng doxorubicin khoảng ba lần.

Phương án 36a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án “a” nêu trên, trong đó chế phẩm ổn định trong thời gian hơn 3 tháng ở nhiệt độ 40°C.

Phương án 37a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án “a” nêu trên, trong đó chế phẩm ổn định trong thời gian hơn 6 tháng ở nhiệt độ 40°C.

Phương án 38a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án “a” nêu trên, trong đó chế phẩm có tỷ lệ thu hồi doxorubicin hơn 95% sau 3 tháng ở nhiệt độ 40°C.

Phương án 39a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án “a” nêu trên, trong đó chế phẩm có tỷ lệ thu hồi doxorubicin hơn 95% sau 6 tháng ở nhiệt độ 40°C.

Phương án 40a: Chế phẩm phân tán nano theo phương án bất kỳ trong các phương án “a” nêu trên, trong đó chế phẩm tạo các hạt có kích thước khoảng dưới 15nm khi được phối trộn với môi trường có nước.

Phương án 41a: Phương pháp sử dụng chế phẩm phân tán nano lỏng doxorubicin không chứa etanol, để điều trị cho một đối tượng, phương pháp này bao gồm: a) phối trộn chế phẩm phân tán nano doxorubicin không chứa etanol theo điểm bất kỳ trong các điểm nêu trên với môi trường có nước để tạo ra dung dịch loãng của doxorubicin không chứa etanol; và b) sử dụng dung dịch loãng của doxorubicin không chứa etanol này để điều trị cho một đối tượng.

Phương án 42a: Kit chuyên dụng đựng: a) một lọ chứa chế phẩm phân tán nano doxorubicin không chứa etanol, theo điểm bất kỳ trong các điểm nêu trên; và b) tờ hướng dẫn sử dụng chế phẩm phân tán nano doxorubicin không chứa etanol.

Phương án 43a: Phương án bất kỳ trong các phương án 1a-42a, trong đó axit hữu cơ là axit citric.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Chế phẩm chung

Chế phẩm phân tán nano

Taxan (ví dụ như doxorubicin khan hoặc doxorubicin trihydrat), dầu (ví dụ như dầu đậu tương), chất hoạt động bề mặt (ví dụ như polysorbate 80), dung môi không chứa nước (ví dụ như polyetylen glycol 300, phân tử lượng trung bình = 300) và thành phần axit hữu cơ (ví dụ như axit citric, axit lactic hoặc hỗn hợp axit lactic/natri lactat có tỷ lệ 4:1 tính theo trọng lượng) được cho vào một cốc có mỏ. Đun nóng cốc này đến nhiệt độ 70-80°C và trộn phân tán các thành phần trong cốc bằng siêu âm.

Nạp dung dịch tạo thành vào lọ qua một phễu lọc có kích thước lỗ 0,2 micron trong khi áp khí nitơ, rồi bịt kín lọ đựng. Tùy ý, sau đó có thể xử lý bằng hơi nước (95°C, 30 phút).

Dung dịch loãng

Sau đó, chế phẩm phân tán nano tạo thành được cho vào một ống nghiệm. Thêm nước tinh khiết và lắc ống nghiệm bằng tay trong thời gian khoảng 20 giây để thu được dung dịch trong. Tiếp sau, kích thước hạt được xác định thông qua sự phân bố kích thước hạt theo phương thức đo sự tán xạ ánh sáng động.

Trong các ví dụ dưới đây sẽ trình bày các nghiên cứu khác nhau được tiến hành có sử dụng các chế phẩm phân tán nano taxan và các dung dịch loãng được pha chế như đã nêu ở trên.

Ví dụ 2: Các nghiên cứu với dầu

Các mẫu hệ phân tán nano đã được pha chế theo ví dụ 1 và 0,5ml mẫu được thêm vào 25ml dung dịch glucoza 5% đựng trong một ống ly tâm bằng thủy tinh. Lắc ống ly tâm bằng tay trong thời gian khoảng 20 giây. Mẫu đã pha loãng được đánh giá qua quan sát bằng mắt thường về sự tách pha, màu sắc, độ trong, độ quánh đặc và trạng thái hạt trong ống nghiệm bằng thủy tinh trong.

Nghiên cứu 1 đối với dầu

Trong ví dụ dưới đây, tất cả các thành phần được trộn lẫn, thêm nước và xử lý chế phẩm thu được trong nồi hấp, sau đó để ở nhiệt độ phòng trong thời gian bốn ngày. Như được chỉ ra ở bảng 1, khi tỷ lệ dầu đậu tương so với doxetaxel (tính theo trọng lượng) là 1 (Mục (1)) hoặc 2,5 (Mục (2)), thì không quan sát thấy sự tách pha xảy ra sau 4 ngày.

Bảng 1:

Chế phẩm A	(1)	(2)
Doxetaxel	4	4
Dầu đậu tương	4	10
Polysorbat 80 (GS)	100	100
Polyglycol (PG)	90	90
Glyxerin	10	10
Đệm AL (8:2)	1	1
Hình thái vật lý của mẫu hệ phân tán (4 ngày sau)	○	○

○ Trong và không có hạt Δ: Đục rất nhẹ x : Đục nhẹ/ đục/ tách pha/ kết tủa

Nghiên cứu 2 đối với dầu

Như được chỉ ra ở bảng 2, khi tỷ lệ dầu đậu tương so với doxetaxel (tính theo trọng lượng) là 3 (Mục (2)), thì chất lượng của hệ phân tán nano giảm.

Bảng 2:

Chế phẩm B	(1)	(2)
Doxetaxel trihydrat	4	4
MCT (NEOBEE 1053)	8	12
Polysorbat 80 (TO-10MV)	95	95
Đệm axit lactic (AL:ALNa70%=8:2)	1	1
PEG 300 (MG300)	70	70
Hình thái vật lý của hệ phân tán	○	×*

○ Trong và không có hạt Δ: Đục rất nhẹ x: Đục nhẹ/ đục/ tách pha/ kết tủa

* dạng gel

Nghiên cứu 3 đối với dầu

Các dung dịch hệ phân tán nano của doxetaxel dưới đây đã được đánh giá theo quan sát bằng mắt thường về sự tách pha, màu sắc, độ trong, độ quánh đặc và trạng thái hạt trong các ống nghiệm trong bằng thủy tinh, khi được pha chế. Ngoài ra, 5,25ml của mỗi mẫu hệ phân tán này đã được phối trộn với 250ml dung dịch natri clorua 0,9% hoặc dung dịch glucoza 5%. Sau đó, sau 6 giờ và sau 24 giờ, dung dịch loãng thu được được kiểm tra bằng mắt thường. Các kết quả quan sát được trình bày ở các bảng 3 và 4. Độ ổn định của dung dịch loãng của doxetaxel được tăng cường bằng cách thêm dầu.

Bảng 3:

Chế phẩm C	(1)	(2)	(3)	(4)
Doxetaxel	4	4	4	4
MCT (NEOBEE 1053)	0	0	4	4
Polysorbat 80 (TO-10MV)	100	100	100	100
PEG 300 (MG300)	40	40	40	40
PEG 400 (MG400)	10	60	10	60
Đệm axit lactic	1	1	1	1
Hình thái vật lý của hệ phân tán (0 ngày)	○	○	○	○
Hình thái vật lý của dung dịch loãng (6 giờ sau)	○~Δ	○~Δ	○	○
Hình thái vật lý của dung dịch loãng (24 giờ sau)	×	×	Δ	Δ

○ Trong và không có hạt Δ: Đục rất nhẹ x : Đục nhẹ/ đục/ tách pha/ kết tủa

Bảng 4:

Chế phẩm D	(1)	(4)
Doxetaxel trihyrat	4	4
Dầu đậu tương	0	4
Polysorbat 80 (TO-10MV)	95	95
Đệm axit lactic AL:ALNa70% = 8:2)	1	1
PEG 300 (MG300)	70	70
Hình thái vật lý của dung dịch loãng (6 giờ sau)	× ×	○ Δ

○ Trong và không có hạt Δ: Đục rất nhẹ x : Đục nhẹ/ đục/ tách pha/ kết tủa

Nghiên cứu 4 đối với dầu: Ví dụ so sánh

Bảng 5 cho thấy tính ổn định của các chế phẩm được đề xuất khi sử dụng nước trong quy trình bào chế (xem US2011/0269829, Phần II: Các chế phẩm doxorubicin, A. Ví dụ thực hiện 1.). Kích thước hạt đã được xác định trước khi tiến hành quá trình loại nước.

Bảng 5:

	Chế phẩm E (1)	Chế phẩm E (3)	Chế phẩm F (1)	Chế phẩm F (3)
Doxetaxel	4 (200mg)	4 (200mg)	4 (200mg)	4 (200mg)
Dầu đậu tương	10 (500mg)	4 (200mg)	-	-
MCT*	-	-	10 (500mg)	4 (200mg)
Polysorbat 80	100 (5g)	100 (5g)	100 (5g)	100 (5g)
PG	100 (5g)	100 (5g)	100 (5g)	100 (5g)
Đệm axit lactic (AL 155mg, ALNa70% 95mg)	5	5	5	5
Kích thước hạt (nm)	17,5 (lớn)	12,8	14,7 (lớn)	12,1
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau khi loại nước (0 ngày)	Đục, tách pha	Trong suốt, trong	Trong suốt, trong	Trong suốt, trong

*MCT: Nisshin O.D.O

Ví dụ 3: PEG (Polyetylen glycol)

Các mẫu hệ phân tán nano đã được pha chế theo ví dụ 1 và được đánh giá theo quan sát bằng mắt thường về sự tách pha, màu sắc, độ trong, độ quánh đặc và trạng thái hạt trong các lọ trong băng thủy tinh.

Nghiên cứu 1 đối với PEG: Độ ổn định

Các chế phẩm nêu trong bảng 6 đã được bảo quản ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% trong thời gian 6 tháng (Chế phẩm G, các mục (1), (2) và (3)) và ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 6 tháng (Chế phẩm H, các mục (1), (2) và (3)). Bảng 6 cho thấy các chế phẩm có sử dụng PEG 300, mà chúng có điểm nóng chảy từ -15°C đến -8°C, vẫn giữ được độ trong suốt.

Bảng 6:

	Chế phẩm G (1)(2)(3)	Chế phẩm H (1)(2)(3)
Doxetaxel trihydrat	4mg	4mg
MCT (NEOBEE 1053)	4	4
Polysorbat 80 (TO-10MV)	95	95
PEG 300 (MG300)	70	—
PEG 400 (MG400)	—	70
Đệm AL (AL:ALNa70%=8:2)	1	1
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 6 tháng ở nhiệt độ 40°C	(1)(2)(3) Vàng/trong suốt/trong	(1) Vàng/trong suốt/trong (2)(3) Vàng/trong suốt/hơi đục
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 6 tháng ở nhiệt độ 5°C	(1)(2)(3) Vàng và đục. Có các vật nổi quan sát thấy khi nhiệt độ vẫn còn thấp. Khi nhiệt độ trở về nhiệt độ phòng, thì hệ phân tán có màu vàng/trong suốt/trong.	(1)(2)(3) Vàng và đục. Có các vật nổi quan sát thấy khi nhiệt độ vẫn còn thấp. Khi nhiệt độ trở về nhiệt độ phòng, thì hệ phân tán có màu vàng, nhưng vẫn còn đục và không đồng nhất.

Nghiên cứu 2 đối với PEG: Độ tan

Các chế phẩm của doxetaxel khan với PEG 400 hoặc với PEG 300 đã được bào chế và được trộn phân tán bằng siêu âm trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ 70 - 80°C. 1g

PEG 400 hoà tan được 25mg doxorubicin khan. 1g PEG 400 không hoà tan được hoàn toàn 50mg doxorubicin khan. 1g PEG 300 hoà tan được 100mg doxorubicin khan. Do đó, PEG 300 có khả năng hoà tan doxorubicin khan tốt hơn.

Nghiên cứu 3 đối với PEG: Tỷ lệ Polysorbate/PEG

Như được trình bày ở bảng 7, khi tỷ lệ polysorbate so với PEG cao hơn hoặc bằng 1 (tức là lượng polysorbate cao hơn hoặc bằng lượng PEG), thì các chế phẩm thể hiện sự bền vững hơn các chế phẩm chứa ít PEG hơn so với polysorbate.

Bảng 7:

	Chế phẩm C (4)	Chế phẩm C (5)	Chế phẩm C (6)	Chế phẩm I (4)	Chế phẩm I (5)	Chế phẩm I (6)
Doxetaxel	4	4	4			
Doxetaxel trihydrat				4	4	4
MCT (NEOBEE 1053)	4	4	4	4	4	4
Polysorbate 80 (TO-10MV)	100	100	100	95	95	95
PEG300 (MG300)	40	40	20	100	50	0
PEG400 (MG400)	10	60	80	0	50	100
Đệm AL	1	1	1	1	1	1
Tổng cộng	159	209	209	204	204	204
Tỷ lệ Polysorbate/PEG	2	1	1	0,95	0,95	0.95
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 0 ngày	○	○	○	× Hơi đục	× Hơi đục	○
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 1 ngày	○	× tách pha	× tách pha	× tách pha	× tách pha	× hơi tách pha
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 6 ngày				×	×	× tách pha

○ Trong và không có hạt Δ: Đục rất nhẹ × : Đục nhẹ/ đục/ tách pha/ kết tủa

Nghiên cứu 4 đối với PEG: Tỷ lệ Polysorbat/PEG (không có API)

Theo các bảng 8, 9 và 10, thấy rằng khi tỷ lệ polysorbat so với PEG cao hơn hoặc bằng 0,95 hoặc bằng 1 (tức là lượng polysorbat lớn hơn hoặc khoảng bằng lượng PEG), thì các chế phẩm thể hiện sự ổn định so với các chế phẩm chứa PEG nhiều hơn so với polysorbat (không có taxan được thêm vào theo các bảng 8 và 9).

Bảng 8:

Chế phẩm J	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Tỷ lệ Poly-sorbat/PEG	2	1		0,95			0,8	0,33	1,33	4
Polysorbat 80 (TO-10MV)	100	100	100	95	95	95	8	8	80	80
PEG 300 (MG300)	40	40	20	100	50	0	10	24	0	0
PEG 400 (MG400)	10	60	80	0	50	100	0	0	60	20
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 0 ngày	○	○	○	○	○	Δ	x	x	○	○
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 5 ngày	○	○	○	x	x	x	x	x	○	○

○ Trong và không có hạt Δ: Đục rất nhẹ x : Đục nhẹ/ đục/ tách pha/ kết tủa

Bảng 9:

Chế phẩm K	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Tỷ lệ Polysorbat/PEG	0,33					0,67					1
PEG 300/400 (MG300/400)	0/100	25/75	50/50	75/25	100/0	0/100	25/75	50/50	75/25	100/0	75/25
Polysorbat 80 (TO-10MV)	8	8	8	8	8	16	16	16	16	16	16
PEG 300 (MG300)	0	6	12	18	24	0	6	12	18	24	12
PEG 400 (MG400)	24	18	12	6	0	24	18	12	6	0	4
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 0 ngày	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○

○ Trong và không có hạt Δ: Đục rất nhẹ x : Đục nhẹ/ đục/ tách pha/ kết tủa

Bảng 10:

Chế phẩm L	(1)	(2)	(3)	(4)
Doxetaxel trihydrat	4	4	4	4
MCT (NEOBEE 1053)	0	0	4	4
Polysorbat 80 (TO-10MV)	95	95	95	95
PEG 300 (MG300)	40	85	40	85
PEG 400 (MG400)	10	0	10	0
Đệm axit lactic	1	1	1	1
Tổng cộng	150	185	154	189
Tỷ lệ Polysorbat/PEG	1,9	1,12	1,9	1,12
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 0 ngày	○	○	○	○
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 7 ngày	○	○	○	○

○ Trong và không có hạt Δ: Đục rất nhẹ x : Đục nhẹ/ đục/ tách pha/ kết tủa

Nghiên cứu 5 đối với PEG: Tỷ lệ Polysorbat/PEG

Các bảng 11 và 12 cho thấy dầu có đóng góp vào tính ổn định của hệ phân tán nano của doxorubicin.

Bảng 11:

Chế phẩm M	(1)
Doxetaxel trihydrat	4
MCT (NEOBEE 1053)	4
Polysorbat 80 (TO-10MV)	95
PEG 300 (MG300)	70
Đệm axit lactic	1
Tổng cộng	174
Tỷ lệ Polysorbat/PEG	1,36
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 5 ngày	○

○ Trong và không có hạt Δ: Đục rất nhẹ x : Đục nhẹ/ đục/ tách pha/ kết tủa
Bảng 12:

Chế phẩm N	(4)	(6)
Doxetaxel trihydrat	4	4
MCT (NEOBEE 1053)	0	0
Polysorbat 80 (TO-10MV)	95	95
PEG 300 (MG300)	70	85
Đệm axit lactic	1	1
Tỷ lệ Polysorbat/PEG	1,36	1,12
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 0 ngày	○	Δ
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 1 ngày	○	○

○ Trong và không có hạt Δ: Đục rất nhẹ x : Đục nhẹ/ đục/ tách pha/ kết tủa

Nghiên cứu 6 đối với PEG: So sánh PEG và PG (Polyglycol)

Bảng 13 cho thấy ngay cả khi tỷ lệ polysorbat/PG lớn hơn 1, thì chế phẩm này cũng không thỏa mãn chất lượng mong muốn.

Bảng 13:

Chế phẩm O	(1)
Doxetaxel trihydrat	4 (120mg)
MCT (NEOBEE 1053)	4 (120mg)
Polysorbat 80 (TO-10MV)	95 (2,85g)
Đệm axit lactic (AL:ALNa70%=8:2)	1 (30mg)
Polyglycol 70	70 (2,1g)
Tỷ lệ Polysorbat/ Polyglycol	1,36
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 0 ngày	Δ
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 1 ngày	×

○ Trong và không có hạt Δ: Đục rất nhẹ x : Đục nhẹ/ đục/ tách pha/ kết tủa

Bảng 14 cho thấy ngay cả khi tỷ lệ polysorbat/polyglycol&PEG vượt quá 1, thì khi thêm polyglycol, chất lượng của hệ phân tán nano bị giảm xuống.

Bảng 14:

Chế phẩm P	(1)	(2)
Doxetaxel trihydrat	4 (120mg)	4 (120mg)

MCT (NEOBEE 1053)	4 (120mg)	4 (120mg)
Polysorbat 80 (TO-10MV)	95 (2,85g)	95 (2,85g)
Đệm axit lactic (AL:70% ALNa=8:2)	1 (30mg)	1 (30mg)
PEG 300 (MG300)	40 (1,2g)	30 (900mg)
Polyglycol	0	40 (1,2g)
Tỷ lệ Polysorbat/Polygly- col&PEG	0,42	1,36
Hình thái vật lý của hệ phân tán sau 2 ngày	Đục nhẹ	Đục, có hạt
Hình thái vật lý của dung dịch loãng (3 giờ sau)	○, Δ (2 mẫu)	Không phân tích

○ Trong và không có hạt Δ: Đục rất nhẹ x : Đục nhẹ/ đục/ tách pha/ kết tủa

Ví dụ 5: Tác nhân đệm

Nghiên cứu 1 về axit lactic: Axit lactic và đệm axit lactic

Axit lactic làm giảm độ pH sâu hơn so với đệm axit lactic (doxetaxel bền vững ở độ pH 3,0 – 4,0) (Bảng 15).

Bảng 15:

Chế phẩm Q	(1)	(2)	(3)	(4)
Doxetaxel	-	4 (120mg)	-	-
Doxetaxel trihydrat	4 (120mg)	-	-	-
MCT (NEOBEE 1053)	4 (120mg)	4 (120mg)	4 (200mg)	4 (200mg)
Polysorbat 80 (TO-10MV)	95 (2,85g)	95 (2,85g)	95 (4,75g)	95 (4,75g)
PEG 300 (MG300)	70 (2,1g)	70 (2,1g)	70 (3,5g)	70 (3,5g)

Đệm axit lactic (AL:ALNa90%=8:2)	-	-	-	1 (50mg)
Axit lactic	0,8 (24mg)	0,8 (24mg)	0,8 (40mg)	-
Hình thái vật lý của hệ phân tán	○ thấy có sủi lên hai bọt	○ thấy có sủi lên hai bọt	○	○
pH của dung dịch loãng	3,19	3,16	3,15	3,43

○ Trong và không có hạt Δ: Đục rất nhẹ x : Đục nhẹ/ đục/ tách pha/ kết tủa

Ví dụ 6: Chế phẩm không chứa nước

Nghiên cứu 1 về axit xitric và axit lactic: AX, AL và đệm AL

Các chế phẩm nêu trong các bảng 16 và 17 thể hiện sự ổn định trong khoảng thời gian hơn 6 tháng. Theo các bảng này, các chế phẩm chứa axit lactic thể hiện độ ổn định tăng so với các chế phẩm chứa đệm axit lactic (đối chiếu bảng 16 với bảng 17). Các tỷ lệ thu hồi đối với các chế phẩm chứa axit xitric có thành phần gồm doxetaxel trihydrat (1,91%), dầu đậu tương (2,46%), polysorbat 80 (54,52%), PEG 300 (40,22%) và axit xitric khan (0,89%) thể hiện độ ổn định tương tự (ví dụ, xem bảng 18).

Bảng 16:

	Chế phẩm R	Chế phẩm S (1)(2)	Chế phẩm G (1)-(3)	Chế phẩm T	Chế phẩm U (2)	Chế phẩm V
Doxetaxel	-	-	-	-	-	4
Doxetaxel trihydrat	4	4	4	4	4	-
NEOBEE 1053	4	4	4	4	4	4
Polysorbat 80 (TO-10MV)	95	95	95	95	-	-
Polysorbat 80 (GS)	-	-	-	-	95	95

PEG 300 (MG300)	70	70	35+35	35+35	70	70
Đệm axit lactic (AL:ALNa70%=8:2)	1	1 (100mg)	1 (100mg)	-	-	-
Đệm axit lactic (AL:ALNa90%=8:2)	-	-	-	1	-	-
Đệm axit lactic đã được loại nước (AL:ALNa90%=8,4:1,6)	-	-	-	-	0,8	0,8
Tỷ lệ thu hồi doxorubicin sau 6 tháng	86,7-89,3%	86,7-89,3%	86,4-88,2%	(sau 1 tháng) 95,8%	94,5%	91,1%
Pic thoái biến sau 6 tháng	3,3-3,6%	3,3-3,6%	2,6-2,9%	(sau 1 tháng) 1,7%	1,9%	3,9%
Độ pH của hệ phân tán nano của doxorubicin	3,50	3,50	3,61-3,62	(sau 1 tháng) 3,53	3,55	3,54
Độ pH của dung dịch loãng	3,69-3,70	3,69-3,70	3,77-3,80	-	-	-

Bảng 17:

	Chế phẩm W (1)-(3)	Chế phẩm X (1)-(3)	Chế phẩm Y (1)-(3)	Chế phẩm Z (1)-(3)
Doxorubicin	4	-	4	-
Doxorubicin trihydrat	-	4	-	4,27
NEOBEE 1053	4	4	-	-
Dầu đậu tương	-	-	4	4
Polysorbat 80 (GS)	95	95	95	95
PEG 300 (MG300)	70	70	70	70

Axit lactic	0,8	0,8	0,8	0,8
Tỷ lệ thu hồi doxorubicin sau 6 tháng	96,9-98,0%	99,3-100,7%	101,6-102,3%	101,4-102,4%
Pic thoái biến sau 6 tháng	1,0-1,4%	0,8%	0,1%	0,1%
Độ pH của hệ phân tán nano của doxorubicin	3,07-3,10	3,01-3,02	3,02-3,06	3,05-3,11
Độ pH của dung dịch loãng	-	3,54-3,57	3,54-3,57	3,54-3,57

Bảng 18:

	Thời gian	10-De-acetyl	2-Deben-zoxyl	Crotonal-dehyt	6-oxo	4-epi	4-epi-6-oxo	Tạp chất không xác định	Độ pH của dung dịch mẫu doxorubicin tri-hydrat	Độ pH của dịch truyền đã pha xong	Phân tích định lượng (%)
A	Ban đầu*			DGĐL	DGĐL	DGĐL		<0,1 (0,09)	3,00	3,33	102,0
	Ban đầu			DGĐL	DGĐL	DGĐL		<0,1 (0,09)	2,99	3,33	101,8
	2 tuần sau			DGĐL	DGĐL	DGĐL		DGĐL	3,01	NA	104,6
	1 tháng sau			DGĐL	<0,1 (0,05)	DGĐL		DGĐL	3,01	3,32	104,1
	2 tháng sau			DGĐL	DGĐL	<0,1 (0,04)		DGĐL	3,03	NA	103,4
B	Ban đầu*			DGĐL	DGĐL	DGĐL		0,1	2,98	3,31	102,8
	Ban đầu			DGĐL	DGĐL	DGĐL		DGĐL	2,98	3,31	102,3
	2 tuần sau			DGĐL	<0,1 (0,04)	DGĐL		DGĐL	3,01	NA	104,5
	1 tháng sau			DGĐL	<0,1 (0,05)	DGĐL		DGĐL	3,01	3,32	104,7
	2 tháng sau			DGĐL	<0,1 (0,09)	DGĐL		DGĐL	3,03	NA	103,9

* Trước khi lọc

** DGĐL = dưới giới hạn định lượng

Ví dụ 1a: Các chế phẩm phân tán nano doxorubicin có sử dụng axit lactic

Doxorubicin, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và axit lactic được cho vào cốc có mỏ. Đun nóng cốc đến nhiệt độ 70 - 80°C, trộn phân tán các thành phần trong cốc bằng siêu âm; lọc dung dịch tạo thành qua phễu lọc có kích thước lỗ 0,2µm, cho chảy vào một ống đựng trong khí áp khí nitơ, rồi bịt kín ống đựng dung dịch.

Để xác định kích thước hạt, hỗn hợp không chứa nước (như đã được điều chế bằng quy trình chung nêu ra ở trên) được cho vào một ống nghiệm. Nước đã tinh chế được thêm vào và lắc ống nghiệm bằng tay trong thời gian khoảng 20 giây để thu được dung dịch trong. Khi kích thước hạt được xác định thông qua sự phân bố kích thước hạt theo phương thức đo sự tán xạ ánh sáng động, thì kích thước hạt trung bình được quan sát trong phạm vi khoảng 8 đến 13nm.

Các công thức bào chế cụ thể của các chế phẩm (thành phần tính bằng miligam), như được bào chế theo phương pháp chung trình bày ở trên, được tổng hợp trong Bảng 1a dưới đây.

Bảng 1a:

Chế phẩm số	Doxorubicin		Dầu			Chất hoạt động bề mặt	Dung môi	Axit lactic
	Khan	Trihydrat	MCT (NEOBE® #1053)	MCT (Pana-cet®)	Dầu đậu tương	Polysorbat 80	PEG 300 (MG-300)	
1A		4	4			95	70	0,8
1B		4	4			95	70	0,8
1C		4	4			95	70	0,8
2A	4		4			95	70	0,8
2B	4		4			95	70	0,8
2C	4		4			95	70	0,8
3A	4		4			95	70	0,8
3B		4	4			95	70	0,8
4A		4,27*			4	95	70	0,8
4B		4,27*			4	95	70	0,8
4C		4,27*			4	95	70	0,8
5A	4				4	95	70	0,8
5B	4				4	95	70	0,8
5C	4				4	95	70	0,8
6	4			4		95	70	0,8

*4,27mg doxorubicin trihydrat tương đương với 4mg doxorubicin.

Ví dụ 2a: Các chế phẩm phân tán nano doxorubicin có sử dụng đệm axit lactic

Các chế phẩm của doxorubicin được bào chế theo quy trình chung nêu ở ví dụ 1 nhờ sử dụng 1mg đệm axit lactic (0,80mg axit lactic và 0,20mg natri lactat 90%) mà không sử dụng axit lactic. Các chế phẩm này được tổng hợp trong bảng 2a dưới đây.

Bảng 2a:

Chế phẩm số	Doxorubicin		Dầu	Chất hoạt động bề mặt		Dung môi	
	Khan	Trihydrat	MCT (NEOBEE® #1053)	Polysorbat 80 (cấp độ tinh chế)	Polysorbat 80 (TO-10MV)	PEG 300 (MG-300) ***	PEG 400 (MG-400) ****
7*	4		4	95		70	
8*		4	4	95		70	
9A#	4		4		95	70	
9B #	4		4	95		70	
9C**		4	4		95	70	
9D**#		4	4	95		70	
10A†		4	4		95		70
10B †		4	4		95		70
10C †		4	4		95		70
11A†		4	4		95	70	
11B†		4	4		95	70	
11C†		4	4		95	70	
12A†		4	4		95	70	
12B†		4	4		95	70	
12C†		4	4		95	70	
13 †		4	4		95	70	

* Natri lactat 90% loại nước bằng bức xạ hồng ngoại

** Xử lý bằng hơi nước (95°C x 30 phút)

*** Phân tử lượng trung bình = 300

**** Phân tử lượng trung bình = 400

† 0,80mg axit lactic và 0,20mg natri lactat 70%

0,80mg axit lactic và 0,20mg natri lactat 90%

Ví dụ 3a: Nghiên cứu độ ổn định

Tỷ lệ thu hồi doxetaxel, phần trăm pic thoái biến (như được xác định bằng HPLC) và độ pH của chế phẩm được xác định sau một tháng, ba tháng và sáu tháng ở nhiệt độ 40°C. Độ pH đã được xác định bằng cách trộn 3ml nước với 750ml mẫu hệ phân tán nano của doxetaxel. Các kết quả nghiên cứu độ ổn định này được trình bày ở bảng 3a dưới đây. Mỗi chế phẩm chứa axit lactic mà không chứa đệm axit lactic hoặc không chứa đệm axit lactic tạo thành từ natri lactat đã loại nước thể hiện sự tăng đáng kể về độ ổn định.

Bảng 3a:

Chế phẩm số	0 tháng			1 tháng			3 tháng			6 tháng		
	Doxetaxel (mg)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH
6	3,722	Không	3,12	98,3	Không	3,10						
1A	3,570	Không	3,06	100,8	Không	3,04	98,0	0,20	3,03	99,3	0,8	3,01
1B	3,550	Không	3,09	102,1	Không	3,03	98,1	0,30	3,05	100,7	0,8	3,01 (3,57*)
1C	3,570	Không	3,08	101,6	Không	3,03	97,9	0,30	3,04	100,5	0,8	3,02 (3,54*)
7	3,750	Không	3,27	97,3	1,1	3,41	94,7	2,40	3,47	91,1	3,9	3,54
8	3,542	0,20	3,32	96,5	1,9	3,45	92,7	2,20	3,49	94,5	1,9	3,55

Chế phẩm số	0 tháng			1 tháng			3 tháng			6 tháng		
	Doxetaxel (mg)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH
2A	3,800	Không	3,04	97,4	Không	3,04 (3,63*)	97,3	0,40	3,03 (3,55*)	96,9	1,4	3,07
2B	3,784	Không	3,05	99,4	Không	3,03 (3,59*)	97,6	0,30	3,06 (3,56*)	97,0	1,0	3,10
2C	3,810	Không	3,04	98,1	Không	3,03 (3,57*)	98,1	0,40	3,02 (3,55*)	98,0	1,1	3,07
3A	3,805	Không	3,04	97,5	Không	3,05	96,8	Không	3,07			
3B	3,635	Không	3,08	97,4	Không	3,05	96,8	Không	3,07			
9A	3,840	Không	3,44	95,3	2,1	3,57	90,2	2,50	3,60			

Chế phẩm số	0 tháng			1 tháng			3 tháng			6 tháng		
	Doxetaxel (mg)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH
9B	3,640	Không	3,38	96,5	1,9	3,43	91,8	1,90	3,46			
9C	3,670	Không	3,44	95,5	1,6	3,56	88,4	3,40	3,57			
9D	3,650	Không	3,38	96,2	1,4	3,41	87,6	4,70	3,44			
10A	3,766	0,20		96,3	2,4	3,54	90,2	2,90	3,53	88,7	2,1	3,60 (3,77*)
10B	3,722	0,20		96,7	2,1	3,57	90,9	2,80	3,57	87,4	2,2	3,63 (3,78*)
10C	3,750	0,20		96,4	2,5	3,56	91,3	2,80	3,56	88,2	2,2	3,62 (3,76*)

Chế phẩm số	0 tháng			1 tháng			3 tháng			6 tháng		
	Doxetaxel (mg)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH
11A	3,740	0,20		96,9	2,0	3,52	91,2	3,40	3,55	86,4	2,9	3,61 (3,77*)
11B	3,654	0,20		97,9	1,9	3,55	91,6	3,10	3,55	88,0	2,7	3,61 (3,78*)
11C	3,732	0,20		97,0	2,2	3,55	90,7	3,30	3,55	88,2	2,6	3,62 (3,80*)
12A	3,615	0,10	3,64*	95,4	2,8	3,39	95,6	4,00	3,39	87,5	3,5	3,50 (3,70)
12B	3,627	0,20	3,62*	95,6	2,8	3,38	96,4	4,00	3,37	89,3	3,3	3,50 (3,69*)

Chế phẩm số	0 tháng			1 tháng			3 tháng			6 tháng		
	Doxetaxel (mg)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH
12C	3,078	15,00	3,61*	95,6	18,4	3,38	96,5	20,30	3,37	87,2	20,3	3,50 (3,69*)
13	3,660	0,10		94,7	2,6	3,41	93,8	4,00	3,42	86,7	3,6	3,50 (3,70*)
4A	3,676	Không	3,03	100,4	Không	3,03	101,0	0,1	3,07 (3,54*)			
4B	3,618	0,10	3,02	101,4	Không	3,02	101,4	0,1	3,05 (3,56*)			
4C	3,632	0,10	3,01	100,4	Không	3,01	102,4	0,1	3,11 (3,57*)			

Chế phẩm số	0 tháng			1 tháng			3 tháng			6 tháng		
	Doxetaxel (mg)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH	Tỷ lệ thu hồi, % (so với 0 tháng)	Pic thoái biến, %	Độ pH
5A	3,746	Không	3,04	101,9	Không	3,04	102,2	0,1	3,06 (3,57*)			
5B	3,770	Không	3,04	101,7	Không	3,02	102,3	0,1	3,05 (3,54*)			
5C	3,732	Không	3,02	102,3	Không	3,01	101,6	0,1	3,02 (3,54*)			

* pH dung dịch loãng của doxetaxel.

Ví dụ 4a: Các chế phẩm phân tán nano doxorubicin có sử dụng axit xitric

Doxorubicin, dầu, chất hoạt động bề mặt không ion, dung môi không chứa nước và axit xitric được cho vào một cốc có mỏ. Đun nóng cốc đến nhiệt độ 40 - 60°C, khuấy trộn các thành phần trong cốc; cho dung dịch tạo thành đi qua phễu lọc có kích thước lỗ 0,2µm, chảy vào bình chứa trong khí áp khí nitơ, rồi bịt kín bình chứa. Các thành phần của chế phẩm này như sau:

Thành phần	mg	% (trọng lượng)
Doxorubicin Trihydrat	21,34	1,91%
Dầu đậu tương	27,50	2,46%
Polysorbate 80	610,00	54,52%
Polyetylen glycol 300	450,00	40,22%
Axit xitric khan	10,00	0,89%

Chế phẩm này được nghiên cứu về tính ổn định theo cùng cách như trình bày ở ví dụ 3a, nhưng tỷ lệ thu hồi doxorubicin, phần trăm pic thoái biến (như được xác định bằng HPLC) và độ pH của chế phẩm độ pH thì được xác định sau hai tuần, một tháng và hai tháng ở nhiệt độ 40°C. Các kết quả thu được từ nghiên cứu tính ổn định này được trình bày ở bảng 4a dưới đây.

Bảng 4a:

	Thời gian	10-De-axetyl	2-Deben-zoxyl	Crotonal-dehyt	6-oxo	4-epi	4-epi-6-oxo	Tạp chất không xác định	Độ pH của dung dịch mẫu doxetaxel tri-hydrat	Độ pH của dịch truyền đã pha xong	Phân tích định lượng (%)
A	Ban đầu*			DGĐL	DGĐL	DGĐL		<0,1(0,09)	3,00	3,33	102,0
	Ban đầu			DGĐL	DGĐL	DGĐL		<0,1(0,09)	2,99	3,33	101,8
	2 tuần			DGĐL	DGĐL	DGĐL		DGĐL	3,01	NA	104,6
	1 tháng			DGĐL	<0,1(0,05)	DGĐL		DGĐL	3,01	3,32	104,1
	2 tháng			DGĐL	DGĐL	<0,1(0,04)		DGĐL	3,03	Không phân tích	103,4
	Ban đầu*			DGĐL	DGĐL	DGĐL		0,1	2,98	3,31	102,8
B	Ban đầu			DGĐL	DGĐL	DGĐL		DGĐL	2,98	3,31	102,3
	2 tuần			DGĐL	<0,1(0,04)	DGĐL		DGĐL	3,01	Không phân tích	104,5
	1 tháng			DGĐL	<0,1(0,05)	DGĐL		DGĐL	3,01	3,32	104,7
	2 tháng			DGĐL	<0,1(0,09)	DGĐL		DGĐL	3,03	Không phân tích	

* Trước khi lọc

** DGĐL = dưới giới hạn định lượng

Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết đến mức độ nhất định thông qua sự minh họa và ví dụ nhằm làm cho dễ hiểu, song người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng dễ thấy rằng, trên cơ sở các chỉ dẫn của sáng chế có thể thực hiện một số thay đổi và cải biến mà không đi chệch phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Do đó, phần trình bày ở trên chỉ nhằm minh họa các nguyên lý của sáng chế. Các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ rằng, có thể nghĩ ra các cải biến khác nhau, mà mặc dù các cải biến đó không được mô tả hoặc chỉ ra rõ ràng ở đây, song các cải biến đó vẫn biểu hiện các nguyên lý của sáng chế và vẫn thuộc phạm vi của sáng chế. Hơn nữa, tất cả các ví dụ thực hiện sáng chế và từ vựng có điều kiện trình bày trong sáng chế này về nguyên tắc vẫn nhằm giúp cho người đọc hiểu được các nguyên lý của sáng chế và hiểu được các quan niệm do các tác giả sáng chế đóng góp để phát triển xa hơn lĩnh vực kỹ thuật này, và cần phải được xem là không bị giới hạn chỉ ở các ví dụ và các điều kiện cụ thể đó. Và lại, tất cả những điều trình bày ở đây về các nguyên lý, các hướng và các phương án của sáng chế cũng như các ví dụ cụ thể về chúng, đều nhằm bao quát các tương đương cả về cấu trúc lẫn chức năng của các vấn đề này. Ngoài ra, cũng ngụ ý là, các tương đương đó bao gồm cả các tương đương hiện tại đang biết, lẫn các tương đương được phát triển trong tương lai, tức là mọi yếu tố phát sinh có cùng chức năng, không kể cấu trúc. Vì vậy, phạm vi của sáng chế này không nhằm giới hạn ở các phương án tiêu biểu đã được trình bày và mô tả trong sáng chế. Mà đúng hơn, phạm vi của sáng chế được thể hiện bằng yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm phân tán nano lỏng doxetaxel không chứa nước, không chứa etanol bao gồm:

doxetaxel có lượng trong khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng;

dầu có lượng trong khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng;

chất hoạt động bề mặt không ion có lượng trong khoảng từ 40 đến 75% trọng lượng;

dung môi không chứa nước có lượng trong khoảng từ 20 đến 60% trọng lượng;

và

thành phần axit hữu cơ có lượng trong khoảng từ 0,3 đến 3% trọng lượng;

trong đó thành phần axit hữu cơ hòa tan trong dung môi không chứa nước và lượng tính theo trọng lượng của chất hoạt động bề mặt không ion bằng hoặc cao hơn lượng tính theo trọng lượng của dung môi không chứa nước và trong đó axit hữu cơ chứa ít hơn 5% bazơ liên hợp.

2. Chế phẩm phân tán nano theo điểm 1, trong đó doxetaxel có mặt với lượng khoảng 2% trọng lượng.

3. Chế phẩm phân tán nano theo điểm 1 hoặc 2, trong đó doxetaxel là doxetaxel khan hoặc doxetaxel trihydrat.

4. Chế phẩm phân tán nano theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 3, trong đó dầu được chọn từ nhóm bao gồm các dầu tổng hợp hoá học, các dầu thực vật, các tocopherol và các tổ hợp của các dầu vừa nêu, tốt hơn là trong đó dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu đậu tương, dầu oliu, dầu vừng, dầu ngô, triglyxerit có độ dài mạch trung bình, tocopherol hoặc dẫn xuất của nó và các tổ hợp của các dầu vừa nêu.

5. Chế phẩm phân tán nano theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4, trong đó dầu được chọn từ dầu đậu tương có mặt với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng và triglyxerit chuỗi trung bình có mặt với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng.

6. Chế phẩm phân tán nano theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 5, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion có mặt với lượng khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng.

7. Chế phẩm phân tán nano theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion là polysorbat 80.

8. Chế phẩm phân tán nano theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 7, trong đó dung môi không chứa nước có mặt với lượng khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng.
9. Chế phẩm phân tán nano theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 8, trong đó dung môi không chứa nước là polyetylen glycol, tốt hơn là trong đó polyetylen glycol có điểm nóng chảy dưới 0°C.
10. Chế phẩm phân tán nano theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 9, trong đó thành phần axit hữu cơ có mặt với lượng từ 0,5 đến 1% trọng lượng.
11. Chế phẩm phân tán nano theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 10, trong đó thành phần axit hữu cơ là axit hữu cơ được chọn từ nhóm gồm: axit xitric, axit lactic và axit axetic, tốt hơn là trong đó axit hữu cơ là axit xitric hoặc axit lactic.
12. Chế phẩm phân tán nano theo điểm bất kỳ trong các điểm nêu trên, trong đó lượng tính theo trọng lượng của dầu bằng hoặc ít hơn 2,5 lần lượng doxorubicin, tốt hơn là trong đó tỷ lệ tính theo trọng lượng của doxorubicin so với dầu là khoảng từ 1:0,5 đến 1:2,5.
13. Chế phẩm phân tán nano theo điểm 1 bao gồm:
 - doxorubicin với lượng khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng;
 - dầu đậu tương với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng;
 - polysorbat 80 với lượng khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng;
 - polyetylen glycol với lượng khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng; và
 - axit xitric hoặc axit lactic, với lượng từ 0,3 đến 1% trọng lượng;
14. Chế phẩm phân tán nano theo điểm 13, trong đó polyetylen glycol có trọng lượng phân tử trung bình là nhỏ hơn hoặc bằng 1000.
15. Chế phẩm phân tán nano theo điểm 1 bao gồm:
 - doxorubicin với lượng khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng;
 - triglycerit chuỗi trung bình với lượng khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng;
 - polysorbat 80 với lượng khoảng từ 50 đến 60% trọng lượng;
 - polyetylen glycol với lượng khoảng từ 35 đến 45% trọng lượng; và
 - axit xitric hoặc axit lactic, với lượng từ 0,3 đến 1% trọng lượng.
16. Chế phẩm phân tán nano lỏng doxorubicin không chứa etanol bao gồm:

(a) chế phẩm phân tán nano lỏng doxorubicin không chứa ethanol theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên; và

(b) môi trường nước;
để sử dụng trong điều trị bệnh tăng sinh tế bào.