



(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)



1-0029114

(51)⁷ A61K 9/20; A61P 39/04; A61K 9/50; (13) B
A61K 31/4196; A61K 9/28

(21) 1-2015-03748

(22) 06/03/2014

(86) PCT/IB2014/059494 06/03/2014

(87) WO 2014/136079 12/09/2014

(30) 61/774,893 08/03/2013 US; 61/824,435 17/05/2013 US

(45) 25/08/2021 401

(43) 25/03/2016 336A

(73) NOVARTIS AG (CH)

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

(72) GHOSH, Indrajit (IN); ZHANG, Jia-Ai (US).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) VIÊN NÉN BAO PHIM DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA DEFERASIROX

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén bao phim dùng qua đường miệng chứa deferasirox.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến viên nén bao phim dùng qua đường miệng chứa deferasirox.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Exjade™ (deferasirox) là một sản phẩm được bán trên thị trường của Novartis được bào chế dưới dạng viên nén phân tán có liều lượng 125mg, 250mg và 500mg. Exjade™ (deferasirox) dùng một lần hằng ngày cho việc điều trị bệnh nhân bị dư thừa sắt trong máu mạn tính, nó được đề cập đến bởi các chuyên viên y tế và các bác sĩ lâm sàng đối với bệnh quá sắt do truyền máu, ở bệnh nhân từ hai tuổi trở lên.

Do độ tan kém của Exjade™ (deferasirox), một liều cao là cần thiết để đạt hiệu quả trị liệu mong muốn, điều đó dẫn đến các tác dụng phụ không mong muốn, như sự kích ứng đường tiêu hóa (GI) và gây độc thận. Độ hòa tan kém của Exjade™ (deferasirox) cũng đưa ra những khó khăn về mặt kỹ thuật trong việc phát triển các chế phẩm dược, như đã thấy thông số độ hòa tan được tổng hợp trong bảng 1. Để đáp ứng yêu cầu về liều cao và giảm gánh nặng thuốc Exjade™ (deferasirox) đã được phát triển dưới dạng viên nén phân tán với lượng dược chất khoảng 29,4%. Điều bất tiện của dạng chế phẩm này là những viên thuốc nén này phải được phân tán trong nước hoặc một dịch lỏng thích hợp, chẳng hạn nước cam hoặc nước táo và khuấy cho đến khi thu được huyền phù mịn trước khi dùng. Hơn nữa, viên nén phân tán phải được dùng ít nhất 30 phút trước khi ăn.

Bảng 1. Thông số độ hòa tan của Exjade™ (deferasirox)

pH	Độ hòa tan (mg/ml) ở 37°C
Nước	0,02
1	< 0,01
2	< 0,01
3	< 0,01
4	< 0,01

5	< 0,01
7,5	0,167

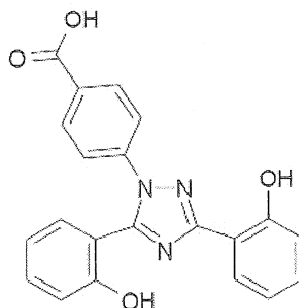
Sự kích ứng hệ tiêu hóa (GI) đã được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng viên nén phân tán hiện nay. Viêm loét và xuất huyết đường tiêu hóa trên đã được ghi nhận ở các bệnh nhân, bao gồm trẻ nhỏ và thanh thiếu niên. Nhiều dạng viêm loét đã được quan sát ở một số bệnh nhân. Xuất huyết dạ dày là tác dụng phụ nghiêm trọng nó xảy ra với các bệnh nhân hiện đang được điều trị bằng Exjade bởi tính axit của ExjadeTM (deferasirox), sự tích lũy cục bộ của hàm lượng thuốc. Do đó, người ta mong muốn tái bào chế chế phẩm viên nén phân tán ExjadeTM (deferasirox) để hạn chế sự tiếp xúc trực tiếp của hợp chất thuốc với niêm mạc dạ dày. Người ta cũng mong muốn, đề xuất chế phẩm chứa deferasirox tỷ lệ lớn không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Chẳng hạn như, dạng được bao tan trong ruột hoặc dạng đa hạt dạng liều đó sẽ được đào thải nhanh hơn khỏi dạ dày. Ngoài ra dữ liệu nghiên cứu từ nhóm giả dược, THALASSA (NTDT) nhằm (chứa tất cả các thành phần trong viên nén phân tán ExjadeTM (ngoại trừ API) đề xuất rằng các tá dược trong chế phẩm phân tán đang bán trên thị trường có thể mang đến đặc trưng về ảnh hưởng xấu đến GI của ExjadeTM.

Sáng chế mô tả chế phẩm được bào chế và công nghệ bào chế viên nén ExjadeTM (deferasirox) tương ứng để ngăn chặn sự kích ứng tiêu hóa không bị ảnh hưởng bởi thức ăn và cải thiện sự tuân thủ với bệnh nhân.

Với sự rườm rà nói trên trong việc sử dụng thuốc, người ta mong muốn tái bào chế viên nén phân tán ExjadeTM (deferasirox) hiện nay thành viên nén, thuốc gói dễ nuốt (dễ tiêu hóa, dễ dùng qua đường miệng), điều này tăng cường lượng dược chất lên cao và lớn hơn 100% đối với viên nén và thuốc gói phân tán hiện nay liệu trên yêu cầu ít hơn gánh nặng thuốc trong khi duy trì các thông số dược động học tương ứng, và kết quả trị liệu đã vượt qua với những so sánh với viên nén phân tán ExjadeTM (deferasirox) đang bán trên thị trường.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một khía cạnh của sáng chế đề xuất viên nén để điều trị các bệnh là nguyên nhân của sự quá mức kim loại, chẳng hạn sắt trong cơ thể người hoặc động vật hoặc nguyên nhân bởi quá mức kim loại trong cơ thể người chứa Exjade™ (deferasirox) có công thức I:



hoặc có mặt muối được dụng của nó với lượng từ 45% đến 60% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén, như viên nén đã nêu sự giải phóng giảm trong các điều kiện của dạ dày và sự giải phóng nhanh ở độ pH gần trung tính hoặc độ pH trung tính.

Diễn hình, sản phẩm thuốc cho thấy sự hòa tan nhanh hơn sẽ có mức độ tiếp xúc cao hơn nhiều khi được thử nghiệm ở người. Đáng ngạc nhiên là trong trường hợp này viên nén Exjade™ (deferasirox) được bào chế để giải phóng chậm hơn đã cho thấy sinh khả dụng cao hơn nhiều và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn khi so sánh với các viên nén phân tán có bán trên thị trường khác, chế phẩm này có tốc độ hòa tan nhanh hơn nhưng nó thể hiện mức độ tiếp xúc thấp hơn đáng kể. Các đặc điểm đặc trưng của viên nén và thuốc gói dễ uống mới (dễ tiêu hóa, dễ dùng qua đường miệng), chẳng hạn như thời gian phân rã và sự hòa tan là đặc biệt cần thiết để đạt đến được mức độ tiếp xúc dự tính.

Khía cạnh của sáng chế đề xuất viên nén được bao theo điểm 1 chứa (a) deferasirox hoặc muối được dụng của nó, và (b) ít nhất một tá được dụng thích hợp cho việc bào chế viên nén, trong đó deferasirox hoặc muối được dụng của nó có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 45% đến 60% khối lượng dựa trên khối lượng tổng số của viên nén. Viên nén tùy ý được bao tan trong ruột.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất thuốc gói chứa (a) deferasirox hoặc muối được dụng của nó, và (b) ít nhất một tá được dụng thích hợp cho việc bào chế

thuốc gói, trong đó deferasirox hoặc muối được dụng của nó có mặt với lượng từ 45% đến 60% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của thuốc gói.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất viên nén chứa deferasirox được bao theo điểm 1, chứa:

(i) ít nhất một tá được độn với lượng khoảng 10% đến 40% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén;

(ii) ít nhất một tá được rã với lượng khoảng 1% đến 10% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén;

(iii) ít nhất một tá được dính với lượng khoảng 1% đến 5% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén;

(iv) ít nhất một chất hoạt động bề mặt với lượng khoảng 0,0% đến 2% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén;

(v) ít nhất một tá được điều hòa sự chảy với lượng khoảng 0,1% đến 1% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén;

(vi) ít nhất một tá được trơn với lượng khoảng 0,1% đến 2% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén; và

(vii) lớp bao.

Khía cạnh khác của sáng chế bộc lộ quy trình bào chế viên nén chứa deferasirox được bao theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, quy trình này bao gồm:

(i) trộn deferasirox hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một tá được dụng dụng;

(ii) tạo hạt ướt hỗn hợp thu được trong bước (i) trong máy cắt tạo hạt tốc độ cao tiếp theo là sấy khô và rây để tạo hạt;

(iii) trộn các hạt thu được từ bước (ii) với ít nhất một tá được dụng dụng để tạo thành hỗn hợp;

- (iv) dập hỗn hợp thu được từ bước (iii) để tạo thành viên nén; và
- (v) bao viên nén.

Cũng theo một khía cạnh khác, sáng chế bộc lộ quy trình bào chế viên nén chứa deferasirox được bao, bao gồm các bước sau:

- (i) trộn deferasirox hoặc muối được dụng và ít nhất một tá dược được dụng;
- (ii) tạo hạt ướt hỗn hợp thu được từ bước (i) trong máy cắt tạo hạt tốc độ cao;
- (iii) đùn và tạo cầu các hạt ướt thu được từ bước (ii);
- (iv) sấy khô các vi hạt được đùn và được tạo cầu; và
- (v) bao vi hạt.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 mô tả sơ đồ biểu diễn quy trình bào chế viên nén chứa deferasirox được bao được bào chế bằng phương pháp tạo hạt ướt.

Fig. 2 tóm tắt thông số hòa tan của deferasirox từ viên nén được bào chế bằng phương pháp tạo hạt ướt.

Fig. 3 tóm tắt thông số hòa tan của viên nén được bao tan trong ruột được bào chế bằng phương pháp tạo hạt ướt.

Fig. 4 tóm tắt thông số nồng độ trung bình của deferasirox theo thời gian đối với các chế phẩm theo sáng chế.

Fig. 5 tóm tắt sự biến thiên thông số dược động học AUC_{last} , AUC_{inf} , và C_{max} giữa các đối tượng đối với chế phẩm theo sáng chế.

Fig. 6 tóm tắt sự so sánh C_{max} deferasirox trong chế phẩm theo sáng chế so với các chế phẩm có bán trên thị trường ở các tình nguyện viên khỏe mạnh

Fig. 7 tóm tắt các trị số C_{2h} của deferasirox trạng thái bền so với C_{max} đối với chế phẩm theo sáng chế so với chế phẩm đang có trên thị trường.

Fig. 8 tóm tắt biểu đồ tán xạ về C_{2h} của deferasirox đối với chế phẩm theo sáng chế vào ngày một so với sự thay đổi creatinin huyết thanh theo phần trăm so với cơ bản ở tuần thứ 4.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chế phẩm hiện nay có bán trên thị trường của Exjade™ (deferasirox) là viên nén phân tán. Chế phẩm này được phân liều trong tình trạng bị đói do các vấn đề kích ứng GI. Viên nén chứa deferasirox mới dễ uống (dễ tiêu hóa, dễ dùng qua đường miệng) nhằm tăng cường kích ứng GI thông số AE do đặc trưng giải phóng chậm và sự loại bỏ natri lauryl sulfat và lactoza ra khỏi chế phẩm phân tán. Chế phẩm theo sáng chế cho phép sự tuân thủ đối với bệnh nhân, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn và giảm kích ứng GI khi so sánh với sản phẩm Exjade™ (deferasirox) đang có trên thị trường.

Sáng chế bộc lộ chế phẩm Exjade™ (deferasirox) có sự kết hợp độc nhất của các tá dược và chất hoạt động bề mặt (ví dụ: poloxame) tương thích với deferasirox tại môi trường pH sinh lý. Chế phẩm này cũng được cải thiện có một số đặc tính in vitro.

Quy trình này cho phép và góp phần vào lượng deferasirox cao. Sự tạo hạt ướt của deferasirox hoạt tính có thể được thực hiện với lượng dược chất cao (40-80% khối lượng) và dập thành các viên nén được bao tan trong ruột để đạt tới lượng nạp deferasirox cuối cùng khoảng 45-60% khối lượng, tốt hơn là 56% khối lượng.

Liều thích hợp của deferasirox nằm trong phạm vi từ 90 đến 360mg, đặc biệt, 90mg, 180mg, 360mg liều đơn vị đối với viên nén bao phim và 100 đến 400mg, đặc biệt, 100mg, 200mg, 400mg liều đơn vị cho chế phẩm thuốc dạng hạt được nạp vào các túi hình que. Liều deferasirox được sử dụng cho bệnh nhân phụ thuộc nhiều yếu tố chẳng hạn như khối lượng cơ thể của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của triệu chứng và tính chất của các loại thuốc khác đang được sử dụng. Sản phẩm hiện nay của deferasirox đang được đưa ra trên thị trường với ba dạng liều lượng, 125mg, 250mg và 500mg. Sáng chế đề xuất các phương án tiêu biểu để bào chế viên nén

chứa deferasirox dễ uống (dễ tiêu hóa, dễ dùng qua đường miệng) với thông số độ hòa tan khác nhau tương ứng với sản phẩm Exjade™ (deferasirox) có bán trên thị trường. Từ nghiên cứu lâm sàng ở người, chế phẩm chứa deferasirox theo sáng chế đã được chứng minh có sinh khả dụng cao hơn, khi so sánh với các chế phẩm Exjade™ (deferasirox) có bán trên thị trường trước đó. Do đó liệu điều trị đã được điều chỉnh phù hợp để đạt được đặc trưng về dược động học tương đương, và hiệu quả điều trị tương tự. Tóm lại, chế phẩm theo sáng chế được phát triển với lượng nạp deferasirox cao hơn và sinh khả dụng cao. Giảm liều cuối cùng sẽ cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân.

Theo sự bộc lộ, một hoặc nhiều tá dược được dụng có trong viên nén phân tán deferasirox, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các tá dược thông dụng được sử dụng: ít nhất một tá dược độn, ví dụ: lactoza, etylxenluloza, xenluloza vi tinh thể; ít nhất một tá dược rã, ví dụ: polyvinylpyrrolidinon liên kết ngang, ví dụ: Crospovidone®; ít nhất một tá dược dính, ví dụ: polyvinylpyrrolidinon, hydroxypropylmetyl xenluloza; ít nhất một chất hoạt động bề mặt, ví dụ: natri laurysulfat, poloxame; ít nhất một tá dược điều hòa sự chảy, ví dụ: silic dioxit keo; và ít nhất một tá dược trơn, ví dụ: magie stearat.

Theo một phương án, viên nén bao phim chứa deferasirox sẽ bao gồm các tá dược chính sau: xenluloza vi tinh thể, povidon, crospovidon, poloxame 188, silic dioxit keo, và magie stearat. Vật liệu bao Opadry (hypromelozơ, titan dioxit, polyetylen glycol, Macrogol, bột talc và FD&C xanh #2/Indigo carminine aluminum lake (C.I. 7305, E132)) được sử dụng cho viên nén bao phim. Trong số các tá dược trên, chỉ có poloxame 188 và vật liệu bao thể hiện các tá dược mới đối với Exjade; lactoza và natri lauryl sulphat sẽ không còn được sử dụng nữa.

Tài liệu tham khảo được tạo ra bởi rất nhiều các tài liệu trên đối tượng này và các tá dược được dụng khác và quy trình được đề cập ở đây, xem cụ thể Handbook of Pharmaceutical Excipients, xuất bản lần thứ 3, được biên tập bởi Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA và Pharmaceutical Press, London; và Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik

và angrenzende Gebiete được biên tập bởi H.P. Fiedler, biên tập lần thứ 4, người biên tập là Cantor, Aulendorf và các ấn phẩm trước đó.

Tá dược độn bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở xenluloza vi tinh thể, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở Avicel™ PH 102, PH 101.

Tá dược rã bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: tinh bột ngô, CMC-Ca, CMC-Na, xenluloza vi tinh thể, polyvinyl pyzolidion liên kết ngang (PVP), ví dụ: như đã được biết đến và tồn tại trên thị trường với tên Crospovidone®, Polyplasdon®, được bán ra thị trường từ công ty ISP, hoặc Kollidon® XL, axit alginic, natri alginat và gôm guar. Theo một phương án, PVP liên kết ngang, ví dụ: Crospovidone® được sử dụng.

Tá dược dính bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: tinh bột, ví dụ: khoai tây, lúa mì hoặc tinh bột ngô, xenluloza vi tinh thể, ví dụ: các sản phẩm chẳng hạn như Avicel®, Filtrak®, Heweten® hoặc Pharmacel®; hydroxypropyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, ví dụ: hydroxypropylmetyl xenluloza-Type 2910 USP, hypromeloza, and Polyvinylpyrrolidone, ví dụ: Povidone® K30 từ BASF. Theo một phương án, polyvinylpyrrolidon được sử dụng, PVP K 30™ là tốt nhất.

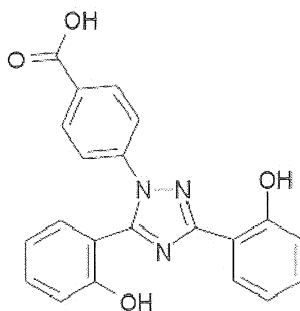
Chất hoạt động bề mặt bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: natri lauryl sulfat, betain, muối amoni bậc bốn, polysorbat, este sorbitan và poloxame. Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt là poloxame, tốt hơn là loại Pluronic™ F68.

Tá dược điều hòa sự chảy bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: silic oxit; silic oxit keo, ví dụ: dạng khan của silic oxit keo, ví dụ: Aerosil® 200, magie trisilicat, bột xenluloza, tinh bột và bột talc. Tốt hơn là, silic dioxit keo được sử dụng.

Tá dược trơn bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: Mg-, Al- or Ca-stearat, PEG 4000 – 8000, bột talc, natri benzoat, axit béo mono glyxeryl, ví dụ: có khối lượng phân tử từ 200 đến 800 Dalton, ví dụ: glyxeryl monostearat (ví dụ: Danisco, UK), glyxeryl dibehenat (ví dụ: CompritolATO888™, Gattefossé France), este

glyxeryl palmito-stearic (ví dụ: PrecirolTM, Gattefossé France), polyoxyetylen glycol (PEG, BASF), dầu hạt bông hydrogenat (LubitrabTM, Edward Mendell Co Inc), dầu hạt thầu dầu (CutinaTM HR, Henkel). Theo một phương án, magie stearat được sử dụng.

Theo đó, sáng chế bộc lộ viên nén để điều trị các bệnh mà nguyên nhân là quá mức kim loại, chẳng hạn như sắt, ở người hoặc cơ thể động vật hoặc là nguyên nhân bởi quá mức kim loại ở người chứa ExjadeTM (deferasirox) có công thức I:



I

hoặc muối được dụng của nó với lượng từ 45% đến 60% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén, viên nén được nói đến này giải phóng giảm trong các điều kiện của dạ dày và giải phóng nhanh ở độ pH gần trung tính hoặc độ pH trung tính.

Đặc biệt, sản phẩm thuốc cho thấy độ hòa tan nhanh hơn sẽ có mức độ tiếp xúc cao hơn khi được thử nghiệm ở người. Đáng ngạc nhiên là, trong trường hợp này, viên nén ExjadeTM (deferasirox) được bào chế để có sự giải phóng chậm hơn đã cho thấy sinh khả dụng cao hơn nhiều khi so sánh với viên nén phân tán có bán trên thị trường, mà có tốc độ hòa tan nhanh hơn nhưng lại có mức độ tiếp xúc thấp hơn đáng kể. Đặc điểm đặc trưng của viên nén dễ nuốt mới (dễ tiêu hóa, dễ dùng qua đường miệng), chẳng hạn như thời gian phân rã và độ hòa tan của nó là đặc biệt cần thiết để đạt tới mức độ tiếp xúc như dự tính.

Theo phương án riêng biệt, sáng chế đề xuất viên nén được bao theo điểm 1 chứa (a) deferasirox hoặc muối được dụng của nó, và (b) ít nhất một tá dược được dụng thích hợp cho việc bào chế viên nén, trong đó deferasirox hoặc muối được dụng của nó có

với lượng từ 45% đến 60% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén, trong đó viên nén này tùy ý được bao tan trong ruột.

Theo phương án riêng biệt, sáng chế đề xuất viên nén chứa deferasirox được bao theo điểm 1 chứa:

(i) ít nhất một tá được độn với lượng khoảng 10% đến 40% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén;

(ii) ít nhất một tá được rã với lượng khoảng 1% đến 10% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén;

(iii) ít nhất một tá được dính với lượng khoảng 1% đến 5% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén;

(iv) ít nhất một chất hoạt động bề mặt với lượng khoảng 0,0% đến 2% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén;

(v) ít nhất một tá được điều hòa sự chảy với lượng khoảng 0,1% đến 1% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén;

(vi) ít nhất một tá được trơn với lượng ít hơn khoảng 0,1% đến 2% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén; và

(vii) lớp bao, trong đó lớp bao này chứa polyme có chức năng hoặc polyme không có chức năng.

A. Bào chế viên nén bằng quy trình tạo hạt ướt

Sáng chế bộc lộ quy trình bào chế viên nén chứa deferasirox được bao theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, quy trình này bao gồm:

(i) trộn deferasirox hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một tá được dụng;

(ii) tạo hạt ướt hỗn hợp có được từ bước (i) trong máy cắt tạo hạt tốc độ cao sau đó sấy khô và rây để tạo hạt;

(iii) trộn các hạt có được từ bước (ii) với ít nhất một tá dược được dụng để tạo thành hỗn hợp;

(iv) dập hỗn hợp thu được từ bước (iii) để tạo thành viên nén; và

(v) bao viên nén, trong đó lớp bao chứa polyme có chức năng hoặc polyme không có chức năng.

Sơ đồ khối cho thấy quy trình bào chế viên nén chứa deferasirox được bao được bào chế bằng kỹ thuật tạo hạt ướt được tổng hợp trong Fig. 1

Bước tạo hạt ướt được thực hiện sử dụng 40-80% lượng deferasirox, thuốc hòa tan kém với PVP K-30TM là tá dược dính, AvicelTM PH 101 là tá dược độn, crospovidon là tá dược rã và SLS hoặc Poloxame là chất hòa tan. Nước đã được sử dụng làm môi trường tạo hạt. Các hạt được trộn với tá dược ngoài, ví dụ: AvicelTM PH102, crospovidon, AerosilTM là tá dược điều hòa sự chảy và magie stearat là chất chống dính. Các hạt cuối cùng được dập thành viên nén và được bao tan trong ruột sử dụng Acryl-EZETM 93F, polyme EudragitTM. Viên nén đã cho thấy độ cứng, tính dễ nghiền và thời gian phân rã tối ưu. Thông số độ hòa tan của viên nén chứa deferasirox được bao là tương đương sinh học với các viên nén Exjade (deferasirox) có bán trên thị trường, như được thể hiện ở Fig. 2.

Sáng chế bộc lộ chế phẩm với lớp bao tan hoàn toàn trong ruột. Lớp bao tan trong ruột chứa Opydry[®] 03K19229 và Acryl-EZETM được đưa vào lõi của viên nén chứa deferasirox với lượng tăng thêm 5-15% khối lượng. Thêm một lớp bao phụ, chẳng hạn OpydryTM 03K19229, hiệu quả của lớp bao tan trong ruột được tăng cường. Sự bảo vệ ruột hoàn toàn đã đạt được sau khi lượng tăng thêm lớn hơn 5% khối lượng. Không có tác động nghiêm trọng nào về giải phóng thuốc deferasirox được quan sát thấy từ viên nén chứa deferasirox được bao tan trong ruột sau hai giờ xử lý axit. Ngoại trừ 10 phút chậm trễ ban đầu, thông số giải phóng thuốc deferasirox có thể so sánh với sản phẩm ExjadeTM (deferasirox) có bán trên thị trường, như được thể hiện ở Fig. 3.

Nhìn chung, sau khi đến ruột non, viên nén được bao tan trong ruột giải phóng thuốc chậm. Tuy nhiên, theo sáng chế, việc sử dụng một polyme độc nhất,

ví dụ như PVP, là tá dược dính tạo ra sự giải phóng thuốc nhanh mà không có thời gian tiềm tàng đáng kể bất kỳ. Điều này sẽ hữu dụng để đạt tương đương sinh học của chế phẩm khi được so sánh với các sản phẩm tham khảo, là dạng viên nén phân tán không tan trong ruột.

Theo sự bộc lộ khác, sáng chế bộc lộ được phẩm chứa deferasirox được đóng gói để sử dụng cho các bệnh nhân hoặc điều dưỡng viên. Ví dụ, dược phẩm có thể được đóng gói trong giấy bạc hoặc gói khác thích hợp và thích hợp cho việc trộn lẫn vào sản phẩm thức ăn (ví dụ: nước táo và chất dẫn thức ăn khác) hoặc trộn vào đồ uống sử dụng cho bệnh nhân.

B. Sản xuất đa hạt sử dụng kỹ thuật đùn tạo cầu

Sáng chế bộc lộ quy trình bào chế viên nén chứa deferasirox được bao, bao gồm các bước:

- (i) trộn deferasirox hoặc muối được dụng và ít nhất một tá dược được dụng;
- (ii) tạo hạt ướt hỗn hợp có được trong bước (i) trong máy cắt tạo hạt tốc độ cao;
- (iii) đùn và tạo cầu các hạt ướt có được từ bước (ii);
- (iv) sấy khô các vi hạt được đùn và tạo cầu; và
- (v) bao các vi hạt.

Theo đó, việc sản xuất thuốc dạng đa hạt chứa deferasirox sử dụng quy trình kỹ thuật tăng sôi hoặc kỹ thuật vi hạt hóa khác bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các điều sau:

- a) Làm ướt trước: Nước được cung cấp một cách đồng đều vào hỗn hợp khô của dược chất và Avicel™ PH105 trong máy cắt tạo hạt tốc độ cao.
- b) Vi hạt hóa: Hỗn hợp làm ướt trước được vi hạt hóa bởi tác động cơ học và tác động của lực trọng trường lên hỗn hợp trong khi được xử lý. Độ ẩm (nước) được đưa vào là không đổi. Một khi các vi hạt đạt đến kích thước hạt mong muốn, một phần trăm nhỏ

của hỗn hợp khô (hoặc chỉ tá dược) được kết hợp với vi hạt để ngừng sự phát triển và làm nhẵn bề mặt các vi hạt.

c) Sấy khô: Sấy khô các vi hạt được thực hiện trong bộ xử lý tầng sôi. Vi hạt được sấy khô đến độ ẩm dưới 3% khối lượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau minh họa các khía cạnh của sáng chế và không làm giới hạn phạm vi sáng chế. Sự bào chế viên nén được thể hiện dưới đây. Theo một khía cạnh, viên nén được bào chế sử dụng lớp bao tan trong ruột.

Ví dụ 1: Viên nén chứa deferasirox tạo hạt ướt được bao tan trong ruột chứa chất hoạt động bề mặt, natri lauryl sulfat (SLS)

Tạo hạt	
Pha nội	
Thành phần	Khối lượng % (khoảng)
Deferasirox	55,97 %
Avicel™ PH 101 / 105	14,4% (5-25)
PVP K-30™	2,25% (1-5)
Crospovidon	2% (1-5)
SLS	0,375 % (0-1)
Pha ngoại	
Thành phần	Khối lượng % (khoảng)
Hạt khô	75%
Avicel™ PH 102	18,5% (5-25)
Crospovidon	5% (2-10)
Aerosil™	0,5 % khoảng (0,1-1)
Magie stearat	1% (0,1-2)

Lớp bao phụ	
Opadry™ 03K19229	1% (0-2)
Lớp bao tan trong ruột	
Eudragit™ (Acryl EZE 93F)	7% (5-20)

Ví dụ 2: Viên nén chứa deferasirox tạo hạt ướt được bao tan trong ruột chứa poloxame (loại Pluronic™ F68)

Tạo hạt	
Pha nội	
Thành phần	Khối lượng % (khoảng)
Deferasirox	55,97 %
Avicel™ PH 101 / 105	14,4% (5-25)
HPMc™ 3 cps	2,25% (1-5)
Crospovidon	2% (1-5)
Pluronic™	0,375 % (0-1)
Pha ngoại	
Thành phần	Khối lượng % (khoảng)
hạt khô	75%
Avicel™ PH 102	18,5% (5-25)
Crospovidon	5% (2-10)
Aerosil™	0,5% khoảng (0,1-1)
Magie stearat	1% (0,1-2)
Lớp bao phụ	

Opadry™ 03K19229	1% (0-2)
Lớp bao tan trong ruột	
Eudragit™ (Acryl EZE™ 93F)	7% (5-20)

Ví dụ 3: Chế phẩm vi hạt chứa deferasirox được sản xuất bằng kỹ thuật tạo hạt đùn - tạo cầu

Thành phần	Khối lượng % (khoảng)
Deferasirox	60-80 %
Avicel™ PH 101 / 105	8-32%
PVP K-30™ hoặc HPMC™ 3cps hoặc HPC EXF™	2-5%
Crosspovidon	5%
SLS / Poloxame™	1-2%

Lớp bao tan trong ruột	
Eudragit™ (Acryl EZE™ 93F)	5-20%

Ví dụ 4: Chế phẩm vi hạt của deferasirox được sản xuất bằng kỹ thuật tăng sôi

Tạo hạt	
Thành phần	Khối lượng %
ICL670™	70-80%
Avicel™ PH 105	20-30%

Chế phẩm và quy trình sản xuất theo sáng chế tạo ra viên nén Exjade (deferasirox) được bao và bằng cách đó làm giảm kích ứng GI cục bộ. Khi so sánh với các viên nén Exjade (deferasirox) phân tán có lượng dược chất 29,4%, phương pháp theo sáng chế và chế phẩm chứa deferasirox theo sáng chế làm tăng lượng

được chất để bào chế viên nén chứa deferasirox dễ uống (dễ tiêu hóa) điều này làm tăng cường sự tuân thủ của bệnh nhân.

Ví dụ 5: Viên nén được bao chứa deferasirox được bào chế bằng kỹ thuật tạo hạt ướt sử dụng lớp bao không chức năng

Viên nén chứa deferasirox: liều theo sáng chế

Loại A				
Thành phần	% (khối lượng) (khoảng)	mg/viên nén	mg/viên nén	mg/viên nén
Deferasirox	55,56	360,00	180,00	90,00
Xenluloza vi tinh thể PH101 TM	15,09	97,81	48,91	24,45
Xenluloza vi tinh thể PH102 TM	18,00	116,64	58,32	29,16
Poly Vinyl Pyrrolidone K-30 TM	2,25	14,58	7,29	3,65
Crospovidon	7,00	45,36	22,68	11,34
Pluronic TM F68	0,10	0,65	0,32	0,16
Aerosil TM	0,50	3,24	1,62	0,81
Magie stearat	1,50	9,72	4,86	2,43
Tổng	100,00	648,00	324,00	162,00
Lớp bao				
Opadry TM xanh	3,00	19,44	9,72	4,86
Khối lượng viên nén thành phẩm	103,00	667,44	333,72	166,86

Liều dạng hạt dùng cho trẻ nhỏ chứa deferasirox theo sáng chế

Loại A				
Thành phần	% (khối lượng)	mg/viên nén	mg/viên nén	mg/viên nén
Deferasirox	55,56	400,00	200,00	100,00

Xenluloza vi tinh thể PH101 TM	15,09	108,68	54,34	27,17
Xenluloza vi tinh thể PH102 TM	18,00	129,60	64,80	32,40
PolyVinyl Pyrrolidone K-30 TM	2,25	16,20	8,10	4,05
Crospovidon	7,00	50,40	25,20	12,60
Pluronic TM F68	0,10	0,72	0,36	0,18
Aerosil TM	0,50	3,60	1,80	0,90
Magie stearat	1,50	10,80	5,40	2,70
Tổng	100,00	720,00	360,00	180,00

Tổng kết các loại deferasirox trong nghiên cứu động dược học lâm sàng (PK)

	Loại A	Loại B	Loại C
Nguyên liệu	Qty (%)	Qty (%)	Qty (%)
Deferasirox	55,56	55,56	54,08
Xenluloza vi tinh thể	15,09	14,19	13,82
Crospovidon	7,00	7,0	6,81
Polyvinylpyrrolidon K30 TM	2,25	2,25	2,19
Poloxame TM 188	0,10	1,00	0,97
Cellulose MKR TM GRN	18,00	18,00	17,52
Aerosil TM	0,50	0,50	0,49
Magie stearat	1,50	1,50	1,46
Eudragit TM L 100-55	-	-	2,17
Hypromeloza 5cps	-	-	0,11
Natri hydroxit	-	-	0,03

Trietyl xitrat	-	-	0,28
Polysorbate TM 80	-	-	0,002
Glyxerol monostearat	-	-	0,06
Tổng khối lượng(mg)	100,00	100,00	100,00
Đặc tính viên nén			
Công cụ tính	19x7,5	19x7,5	19x7,5
	Ovaloid	Ovaloid	Ovaloid
Khối lượng trung bình (mg)	910,24	916,22	903,62
Lực dập viên nén (kN)	25,00	25,00	25,00
Độ cứng trung bình (N)	267,60	231,70	236,70
% tính bờ	0,00	0,02	0,11
Thời gian hòa tan (DT, phút)			
có đĩa	3,42	5.45	6.45
Độ dày trung bình (mm)	6,96	6,86	6,92

Kích thước hạt chế phẩm loại A chứa deferasirox tương ứng với lô mẫu ở quy mô thí nghiệm

Khối lượng của các hạt trên rây (g) Kích thước rây (mm)																
		Nước (%)	Thời gian thêm nước (phút)	LOD (%)	Ti trọng khối (g/ml)	Ti trọng viên nén (g/ml)	1,4	1,0	0,71	0,5	0,25	0,18	0.125	0,09	khuôn	Tổng số (g hoặc %)
Lô x Deferasirox lâm sàng	5 Kg	26	7		0,49	0,65	0	7,4	17,1	10,9	14,3	7,1	10,6	9,4	23,3	100,1
							0,00%	7,39%	17,08%	10,89%	14,29%	7,09%	10,59%	9,39%	23,28%	100,00%
Lô DoE pha thí nghiệm	20Kg	26	7		0,47	0,66	0	0	3,7	7,6	9,2	5,2	6,3	5,1	12,7	49,8
							0,00%	0,00%	7,43%	15,26%	18,47%	10,44%	12,65%	10,24%	25,50%	100,00%

Dữ liệu về bệnh nhân từ nghiên cứu lâm sàng được tổng hợp ở bảng 2.

Bảng 2. Các kết quả PK từ các viên nén chứa deferasirox bào chế bằng kỹ thuật tạo hạt ướn với lớp bao không chức năng

	Cmax			AUC		
	A	B	C	A	B	C
0501_00001	0,906	1,239	0,112	0,891	1,339	0,276
0501_00008	1,576	1,897	1,554	1,624	1,449	1,475
0501_00013	1,347	1,516	1,046	1,433	1,785	1,305
0501_00020	0,952	1,153	1,202	0,943	1,087	1,154
0501_00023	1,727	1,225	1,765	1,567	0,974	1,574
0501_00026	0,981	1,133	1,420	0,963	0,998	1,018
0501_00027		2,293	1,122		2,477	1,015
0501_00031	1,820	2,482	1,664	2,031	3,152	2,060
0501_00035	1,778	1,517	1,672	1,246	1,015	1,249
0501_00038	1,412	1,858	1,350	1,673	2,233	1,126
0501_00049	1,714	2,233	1,467	1,929	1,525	1,752
0501_00052	1,176	1,244	1,538	1,774	1,564	1,538
0501_00053	1,057	1,340	1,091	0,894	1,269	1,138
0501_00054	0,781	0,769	0,369	0,791	0,789	0,380
0501_00055	1,652	1,326	1,380	2,039	1,094	2,672
0501_00075	1,317	1,268	1,380	1,010	1,388	1,318
0501_00088	1,604	1,580	0,921	1,552	1,452	1,075
0501_00093	1,689	1,713	1,976	1,767	1,924	1,472
0501_00104	1,827	1,556	1,519	1,489	1,360	1,495
0501_00107	1,352	1,060	0,725	1,370	1,357	0,614

Thông số độ hòa tan đối với các loại A, B, và C (500MG) deferasirox lâm sàng được làm nổi bật ở bảng 3.

Bảng 3. Dữ liệu về độ hòa tan đối với các loại lâm sàng A, B, và C (500mg).

		CI 90%	
Xử lý	Tỉ lệ trung bình-Geo	Thấp hơn	Cao hơn
A: viên nén 500mg có 0,1% Pluronic™	1,38	1,18	1,62
B: viên nén 500mg	1,43	1,22	1,67

có 1,0% Pluronic TM			
C: viên nén 500mg có 1,0% Pluronic TM + lớp bao tan trong ruột giải phóng biến đổi	1,15	0,99	1,35

- Dữ liệu $C_{\max}$ là tương đương với dữ liệu AUC.
- $T_{\max}$ (3-4 giờ) trung bình hiện ra tương đương với tất cả các chế phẩm.
- PK của Deferasirox ít biến đổi với các loại A, và B (CV 23-38%), và biến đổi ít hơn với loại C (CV 54-61%) khi được so sánh với các chế phẩm thông thường có bán trên thị trường (CV 31-49%).
- Dữ liệu PK với chế phẩm trong nghiên cứu này phù hợp với dữ liệu từ các nghiên cứu trước đó.

Ví dụ 6: Các nghiên cứu về chế phẩm chứa deferasirox tỷ lệ lớn không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Sáu nghiên cứu lâm sàng đã được tiến hành với các nghiên cứu được lý tương ứng ở những tình nguyện viên trưởng thành khỏe mạnh. Bốn nghiên cứu đã được hoàn thành và hai nghiên cứu vẫn đang tiếp tục. Sự lựa chọn loại (nghiên cứu 1) trong các nghiên cứu được lý lâm sàng ban đầu, loại viên nén được chọn để biểu diễn sự phát triển sinh khả dụng vượt trội: cả AUC và $C_{\max}$ đối với chế phẩm chứa deferasirox theo sáng chế đều cao hơn xấp xỉ 40% so với các viên nén phân tán hiện nay (DT) ở liều đơn 1500mg. Do đó, các nghiên cứu được lý lâm sàng sau đó đã sử dụng các chế phẩm được điều chỉnh liều lượng (hạt 400mg và FCT 360mg để phù hợp với DT 500mg), tương ứng với EMA/618604/2008 Rev. 7, mà khẳng định rằng “nếu tính siêu sinh khả dụng được nhận thấy, thì sự phát triển của liều thuốc có liều lượng thấp hơn cần được xem xét”.

Nghiên cứu 2 (nghiên cứu bản lẻ với FCT) và nghiên cứu 3 (nghiên cứu thử nghiệm với các hạt) cả hai đã chứng minh sự tiếp xúc hoàn toàn tương đương với tỉ lệ AUC_{last} là 100%. Tuy nhiên, $C_{\max}$ không đáp ứng đủ tiêu chí tiêu chuẩn tương đương

sinh học (như đã được thống kê ở bảng 4): các giá trị cao hơn so với cả các chế phẩm được điều chỉnh liều lượng.

Nghiên cứu 4 (các hạt) ảnh hưởng bởi thức ăn đã cho thấy sự tương đương tổng thể của việc dùng thức ăn nhẹ (nước táo hoặc sữa chua) hoặc với bữa ăn ít chất béo khi so sánh với dùng thuốc lúc đói với nước. Sự tiếp xúc sau khi dùng với bữa ăn giàu chất béo gần với giới hạn tương đương 80% đến 125% đối với AUC_{last} .

Bảng 4 .Tổng kết các so sánh thông số dược động học đối với chế phẩm chứa deferasirox theo sáng chế

Nghiên cứu số.	N	Liều deferasirox [mg] (dạng)	Thức ăn	tỉ lệ AUC_{last} (CI 90%)	tỉ lệ C_{max} (CI90%)
Nghiên cứu được hoàn thành					
1	2	1500(F) /	đói/ đói	1,38 (1,179-	1,39 (1,164-
	0	1500(DT)		1,620)	1,661)
2	3	1080(F) /	đói/ đói	1,00 (0,932-	1,30 (1,203-
	2	1500(DT)		1,078)	1,400)
3	2	1200(G) /	đói/ đói	1,00 (0,915-	1,18 (1,050-
	0	1500(DT)		1,099)	1,323)
4	2	1200(G) /	Nước táo/nước	0,996 (0,934-	0,972 (0,891-
	4	1200(G)		1,063)	1,061)
		1200(G) /	Sữa chua/nước	0,986 (0,924-	0,988 (0,905-
		1200(G)		1,052)	1,077)
	2	1200(G) /	Bữa sáng/nước	0,917 (0,845-	0,887 (0,789-
	4	1200(G)		0,995)	0,997)
		1200(G) /	Bữa sáng nhiều	1,194 (1,099-	0,949 (0,843-
		1200(G)	chất béo/ nước	1,298)	1,069)
Nghiên cứu đang tiếp tục (kết quả được mong đợi trước tháng 12/2013)					
5		1080(F) /	ăn/đói	TBD	TBD

Nghiên cứu số.	N Liều deferasirox [mg] (dạng)	Thức ăn	tỉ lệ AUC _{last} (CI 90%)	tỉ lệ C _{max} (CI90%)
	1080(F)			
6	1200(G) / 1500(DT)	đôi/ đôi	TBD	TBD

DT: viên nén phân tán (chế phẩm hiện nay); F: viên nén bao phim; G: hạt; N= số đối tượng. Nghiên cứu 3 cũng kiểm tra liều tuyến tính đối với các hạt (tại 400mg/800mg/1200mg).

Giá trị nằm ngoài giới hạn tương đương [0,8-1,25] được làm nổi bật bằng in đậm

Hai nghiên cứu được lý lâm sàng còn lại (được thực hiện trong 2H2013) nhằm mục đích củng cố kết quả so sánh sinh khả dụng tương đương đối với các hạt, và kiểm tra sự ảnh hưởng thức ăn đối với FCT.

Chế phẩm Exjade mới thể hiện sự cải thiện đáng kể trong việc chăm sóc sức khỏe người bệnh và hỗ trợ sự tuân thủ với liệu pháp loại bỏ kim loại độc hại bởi vì các đặc tính được phẩm được cải thiện và bởi vì những thay đổi trong thành phần. Sự cải thiện này được mong đợi là tạo ra lợi ích rõ ràng do sự quan trọng của việc tuân thủ/sự tôn trọng liệu pháp loại bỏ kim loại độc hại ở các bệnh nhân quá tải sắt mạn tính từ hai tuổi trở lên:

- sự thay đổi ít hơn giữa các đối tượng về mặt tiếp xúc (CV% ý nghĩa hình học trong nghiên cứu F2102 đối với FCT và DT: AUC_{last} 39,2% so với 49,7%, C_{max} 27,5% so với 33,4%, một cách tương ứng) và sự vắng mặt của chất bị ảnh hưởng bởi thức ăn (nghiên cứu 4) đề xuất rằng chế phẩm mới đạt đến mức hơn dự kiến về mối quan hệ liều tiếp xúc trong thực nghiệm lâm sàng.
- việc không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn (nghiên cứu 4) mà điều này tránh được yêu cầu uống thuốc trong lúc đói ít nhất 30 phút trước khi ăn và do đó cho phép bệnh nhân cảm thấy thuận tiện và linh hoạt hơn trong việc lập kế hoạch và việc dùng thuốc hằng ngày của họ.
- một lựa chọn dễ được chấp nhận hơn đối với dạng phân tán đã được cấp phép lưu hành, đặc biệt đối với các bệnh nhân cao tuổi và trẻ em (khía cạnh đã được nghiên

cứu theo một trong số các tiêu chuẩn để đánh giá Exjade EU PIP đang được lưu hành trên thị trường).

- Viên nén Exjade đang được lưu hành được bào chế bằng natri lauryl sulphat, nó có lẽ liên quan đến sự kích ứng đường tiêu hóa. Exjade cũng chứa lactoza và vì thế nó không được khuyến khích cho các bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp do không dung nạp galactoza, sự thiếu hụt Lapp lactaza, sự kém hấp thụ glucoza-galactoza hoặc sự thiếu hụt lactaza nghiêm trọng. Novartis cho rằng sự loại bỏ lactoza và natri lauryl sulfat trong chế phẩm này sẽ cải thiện khả năng dung nạp sản phẩm của đường tiêu hóa. Điều này đã được chứng minh bởi nghiên cứu 2209 được hoàn thành trong một năm gần đây, ở các bệnh nhân NTDT dùng giả dược, chế phẩm chứa cùng các tá dược như chế phẩm Exjade đang được bán trên thị trường, ghi nhận về tỉ lệ tác dụng phụ GI mà có thể so sánh với sự điều trị bằng dược chất (42,9% đối với giả dược so với 36,4% với Exjade 10mg/kg).

Trong CI 90% với C_{max} với cả FCT (trong nghiên cứu bản lẻ 2) và thuốc dạng hạt (trong nghiên cứu thí điểm) không hoàn toàn nằm trong giới hạn tương đương là 80% đến 125%, sự khác biệt được quan sát ở C_{max} không có ý nghĩa lâm sàng đối với chế phẩm mới của dược chất cải tiến này dựa trên các lý do sau đây:

- tổng lượng thuốc tiếp xúc (AUC) là thông số quan trọng cho việc dự đoán độ an toàn và hiệu quả của deferasirox; hiệu quả loại bỏ kim loại độc hại đối với chất có khả năng loại bỏ sắt thường được chấp nhận là có liên quan đến AUC. Trong nghiên cứu PK 24 giờ theo liều đơn 35mg/kg deferasirox dùng qua đường miệng đã được công bố bởi Chironomas và các cộng sự (2009), các bệnh nhân đáp ứng không đủ với deferasirox có hệ thống tiếp xúc thuốc thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân đối chứng ($P < 0,00001$). C_{max} , thể tích phân bố/sinh khả dụng (V_d/F), và thời gian bán thải ($t(1/2)$) không khác biệt giữa các nhóm này.
- không có ảnh hưởng trên khoảng QT (độ độc liên quan đến C_{max} đặc trưng) được quan sát thấy rõ trong nghiên cứu QT toàn diện (được nộp cùng với đơn gốc vào năm 2005); trong nghiên cứu đó, các tình nguyện viên khỏe mạnh (sự tiếp xúc của họ là cao hơn so với các bệnh nhân nạp sắt quá tải) được kê đơn lên tới 40mg/kg để đạt mức độ C_{max} cao.

- khoảng các giá trị C_{max} được quan sát thấy ở trong các nghiên cứu các tình nguyện viên khỏe mạnh trước đó với hơn 200 đối tượng là phù hợp với khoảng các giá trị C_{max} được quan sát thấy ở chế phẩm mới (xem dưới đây)
- một lượng lớn dữ liệu về độ an toàn, hiệu quả và sự tiếp xúc tồn tại đối với chế phẩm này (xem sau đây)
- trong các nghiên cứu bệnh nhân đã được đưa ra trước đó, chỉ các phát hiện về tính an toàn không đáng kể như nôn mửa hoặc đau đầu được chú ý tại T_{max} (xem sau đây)
- Phân tích thống kê các thông số dược động học tương quan (C_{trough} thay mặt cho AUC, C_{2h} thay mặt cho C_{max}) với các tác động đến thận trong nghiên cứu lớn ở bệnh nhân kéo dài một năm, bệnh nhân A2409 cho thấy rằng sự thay đổi creatinin có mối tương quan mạnh với AUC hơn với C_{max} (xem sau đây)
- ExjadeTM (deferasirox) được chuẩn độ dựa trên tính hiệu quả và khả năng dung nạp: liều đầu được đề nghị là 20mg/kg/ngày, với sự chuẩn độ lên 5-10mg/kg được đề nghị theo các bước mỗi 3-6 tháng. Do đó, các bệnh nhân chỉ được tiếp xúc với liều cao nhất được đề xuất (40mg/kg/ngày đối với chế phẩm này) sau một khoảng thời gian kéo dài chỉnh liều lên cao với khả năng dung nạp được xác nhận.
- không có sự ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn dẫn đến sự giảm nguy cơ về tăng tiếp xúc khi thuốc được dùng trong bữa ăn. Với chế phẩm DT đã được chấp nhận này, sự tiêu hóa 20mg/kg cùng với thức ăn giàu chất béo (nghiên cứu trước đối với các chế phẩm đang được bán trên thị trường) dẫn đến C_{max} trung bình bằng 138 μ M trong những tình nguyện viên khỏe mạnh, trong đó sự phân tán trong nước (nghiên cứu 2120) dẫn đến C_{max} thấp hơn 71 μ M đối với những tình nguyện viên khỏe mạnh. Trong nghiên cứu bệnh nhân A0105F, sự tiếp xúc gần gấp đôi (với sự biến đổi kéo dài) khi Exjade được dùng sau bữa sáng giàu chất béo. Không có ảnh hưởng nào được quan sát thấy đối với chế phẩm hạt mới (bảng 4).

Fig. 4 tổng kết đặc trưng nồng độ trung bình (μ mol/L) theo thời gian của kết quả động dược học quan trọng trong nghiên cứu 1 (sự so sánh giữa viên nén không được điều chỉnh liều lượng), nghiên cứu 2 (nghiên cứu bản lẻ FCT được điều chỉnh liều

lượng), nghiên cứu 3 (nghiên cứu thử nghiệm thuốc dạng hạt được điều chỉnh liều lượng), và nghiên cứu 4 (nghiên cứu ảnh hưởng của thức ăn đối với thuốc dạng hạt).

Giá trị $C_{\max}$ riêng biệt từ nghiên cứu 2 và nghiên cứu 3 thuộc vùng giá trị $C_{\max}$ gốc được quan sát thấy đối với chế phẩm DT đang được bán trên thị trường: Fig. 5 bao gồm dữ liệu $C_{\max}$ từ (1) các nghiên cứu CP trước đó trong các đối tượng khỏe mạnh được cho dùng 20mg/kg DT deferasirox, (2) điều trị FCT trong nghiên cứu 2, và (3) điều trị bằng hạt thuốc trong nghiên cứu 3.

Dữ liệu lâm sàng đã được tạo ra và phân tích từ thử nghiệm một năm, mở nhãn, đơn mục đích, nhiều trung tâm đánh giá hiệu quả và độ an toàn của chế phẩm chứa deferasirox (20mg/kg/ngày) dùng qua đường miệng ở 1744 bệnh nhân với bệnh quá tải sắt phụ thuộc do truyền máu; bệnh thiếu máu, MDS, SCD, và những bệnh thiếu máu hiếm gặp (nghiên cứu 7). Nghiên cứu 7 đã sử dụng mẫu PK rải rác: ngoài dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn, dữ liệu PK của deferasirox đã thu được trong một nhóm phụ lớn của các bệnh nhân (~600) ở tiền liều (C_{trough} , một đại diện cho AUC) và 2 giờ sau khi dùng (C_{2h} ; một đại diện cho $C_{\max}$) vào ngày thứ nhất 1, tuần thứ 12 và tuần thứ 28. Như đã thấy ở Fig. 6, giá trị $C_{\max}$ cho chế phẩm chứa deferasirox tỷ lệ cao mới ở trạng thái bền (được dự đoán bởi phương pháp chồng chất phi tham số) trong nghiên cứu 2 và 3 nằm trong khoảng các giá trị C_{2h} của deferasirox trạng thái bền quan sát được với chế phẩm DT này. Chú ý, sự tiếp xúc deferasirox trong các đối tượng khỏe mạnh nhìn chung cao hơn so với sự tiếp xúc của deferasirox ở các bệnh nhân bị quá tải sắt; hơn nữa, thời điểm lấy mẫu trong nghiên cứu 7 (C_{2h}) đánh giá thấp $C_{\max}$ (bởi vì khi $T_{\max}$ của deferasirox thường xảy ra giữa 2 và 4 giờ sau khi dùng thuốc). Bởi vì dữ liệu về tính an toàn lâm sàng được đánh giá trong khoảng này của $C_{\max}$, không chắc rằng $C_{\max}$ được quan sát thấy ở chế phẩm mới có thể dẫn tới các vấn đề về tính an toàn bổ sung.

Giá trị $C_{\max}$ của deferasirox trong các tình nguyện viên khỏe mạnh nhìn chung cao hơn so với giá trị $C_{\max}$ của deferasirox ở các bệnh nhân. Do đó, hai nghiên cứu về tình nguyện viên khỏe mạnh trong các gói đăng kí đầu tiên vào năm 2005 xem xét về khả năng tác dụng phụ liên quan đến $C_{\max}$. Trong nghiên cứu QT ở những tình nguyện viên khỏe mạnh (không có ảnh hưởng nào của Exjade được tìm thấy trên khoảng QT), 44 tình nguyện viên đã nhận được ExjadeTM (deferasirox 40mg/kg ngay sau khi họ ăn

sáng với hàm lượng chất béo cao để tối đa hóa $C_{\max}$. $C_{\max}$ trung bình $256\mu\text{M}$ (khoảng $134\text{-}472\mu\text{M}$). Những kết quả nghiên cứu về tính an toàn trong các đối tượng này đã bị hạn chế bởi các triệu chứng GI (tiêu chảy/phân lỏng, bụng đầy hơi, và buồn nôn) trong 18% bệnh nhân, và đau đầu và chóng mặt ở một bệnh nhân (2%). Trong nghiên cứu (nghiên cứu bắt chéo ngẫu nhiên ở 28 tình nguyện viên khỏe mạnh để đánh giá sự tương đương sinh học của liều đơn 20mg/kg của ExjadeTM được phân tán trong nước ép trái cây hoặc nước uống), ba đối tượng HV đã được ghi nhận bị lỏng phân sau 2,5 đến 5 giờ sau khi hấp thụ Exjade, mỗi trường hợp trong hai trường hợp riêng biệt, kéo dài trong 5-30 phút.

Ngoài ra, phân tích mới về sự thay đổi về creatinin và sự thay đổi về độ thanh thải creatinin được thực hiện để tìm hiểu liệu sự thay đổi trong thận có liên quan đến deferasirox là chức năng của tiếp xúc đỉnh ($C_{\max}$) hay của tiếp xúc tổng thể (AUC). Sự phân tích đã sử dụng dữ liệu từ nghiên cứu 7 với nhiều trung tâm lớn, trong đó C_{trough} (một đại diện cho AUC) và deferasirox C2h (một đại diện cho $C_{\max}$) thu được tại nhiều thời điểm. Mặc dù cả các thông số PK tương quan với liều, những phân tích được tóm tắt dưới đây chứng tỏ rằng sự biến đổi chức năng thận liên quan chặt chẽ với AUC hơn với $C_{\max}$.

Dựa trên dữ liệu nghiên cứu 7, mối quan hệ giữa thông số PK ở trạng thái bền (C_{trough} và C2h) và creatinin huyết thanh đã được khảo sát bằng cách sử dụng mô hình hỗn hợp tuyến tính của giá trị creatinin biến đổi log (1990 quan sát ở tuần thứ 12 và 28) với các bệnh nhân được đưa vào mô hình dưới dạng ảnh hưởng ngẫu nhiên. Sau biến đổi log, các mức độ creatinin cơ bản, C2h và C_{trough} được đưa vào dưới dạng biến độc lập trong mô hình này. Như đã thấy ở bảng 5, độ dốc cao hơn (đánh giá) đã được quan sát đối với log (C_{trough}) so với log (C2h), chứng tỏ mối tương quan với C_{trough} (một đại diện của AUC) cao hơn so với C2h (một đại diện của $C_{\max}$). Sự tăng 30% trong $C_{\max}$ (như đối với FCT đã được quan sát), tỉ lệ creatinin huyết thanh sẽ là 1,0087 ($=1,3^{0,03287}$) với giới hạn trên là 95% CI của 1,0127 (tất cả các yếu tố khác giữ không đổi). Tiềm năng về vấn đề đa cộng tuyến đối với log(C2h) và log(C_{trough}) được đánh giá trong mô hình thống kê được mô tả trên và không cho thấy bất kỳ vấn đề đa cộng tuyến nào (hệ số phóng đại phương sai (VIF)=1,56 và chỉ số trạng thái <30).

Bảng 5. Mô hình tác động hỗn hợp tuyến tính của sự thay đổi creatinin huyết thanh theo phần trăm đối với chế phẩm chứa deferasirox

Thông số	Đánh giá	Sai số tiêu chuẩn	Giá trị T	Pr > t	Thấp hơn	Cao hơn
Log(creatinin cơ bản)	0,9593	0,01226	78,22	<0,0001	0,9391	0,9795
Log(C _{2h})	0,03287	0,007786	4,22	<0,0001	0,02005	0,04569
Log(C _{trough})	0,06504	0,004803	13,54	<0,0001	0,05713	0,07295

Giá trị C_{2h} ở ngày 1 không dự đoán được mức độ thay đổi creatinin ở tuần thứ 4 (N=682): độ dốc của hồi quy tuyến tính giữa C_{2h} ở ngày 1 và sự thay đổi về creatinin huyết thanh theo phần trăm tại tuần thứ 4 là 0,03 (-0,01; 0,08), với giá trị p là 0,22, và R-square < 0,01, như đã được tóm tắt trong Fig. 8.

Không có sự khác biệt về mặt thống kê về tỉ lệ tăng creatinin huyết thanh (hoặc lớn hơn >33% so với cơ bản, hoặc >33% so với cơ bản và >ULN) giữa các bệnh nhân, người có giá trị C_{2h} dưới mức trung bình (56,5µmol/L trong phân tích này) và những người có giá trị C_{2h} tại hoặc trên mức trung bình, dựa vào sự kiểm tra Chi-square trong một quần thể được tiếp xúc với liều xấp xỉ 20mg/kg (N=528; bảng 6). Phân tích tương tự được thực hiện xem xét sự khác nhau đối với C_{2h} ở ngày 1 sử dụng tứ phân vị (< Q1; Q1 - < trung bình; trung bình - < Q3; ≥ Q3) và các kết quả dẫn đến kết luận tương tự.

Bảng 6. Phân tích về mặt thống kê C_{2h} ở ngày 1 so với các giá trị đáng chú ý của creatinin huyết thanh tại tuần thứ 4 (khoảng liều 17,5 – 22,5 mg/kg) cho chế phẩm chứa deferasirox

	C _{2h} ở ngày 1 <trung bình (N=264); % (N)	C _{2h} ở ngày 1 ≥trung bình (N=264); % (N)	kiểm tra Chi-square giá trị p
tăng S _{Cr} >33% so với cơ bản tại tuần 4	14,39% (38)	18,56% (49)	0,197 (NS)
tăng S _{Cr} >33% so với cơ bản và >ULN tại tuần thứ 4	5,68% (15)	7,58% (20)	0,382 (NS)

Sự phân tích đa biến bởi một mô hình hồi quy logistic thứ tự được thực hiện để làm sáng tỏ nhiều hơn về tác động của mỗi thông số PK trong chức năng thận, như đã

tóm tắt ở bảng 7. C_{trough} có sự tác động mạnh đến sự thay đổi về độ thanh thải creatin (CRCL) trong danh mục, nhưng C_{2h} hầu như không có tác động (giá trị $p=0,994$), sau khi điều chỉnh C_{trough} . Sự tăng C_{2h} lên 1,3 lần có thể tạo ra một hệ số chênh (OR) là 0,999 (0,872; 1,146). Điều này đề nghị rằng chế phẩm chứa deferasirox được theo sáng chế (AUC so sánh được nhưng C_{max} cao hơn so với những chế phẩm đang được bán) có thể dẫn tới ảnh hưởng chênh lệch trong chức năng thận.

Tất cả các phân tích được tổng kết trong phần này sẽ được mô tả đầy đủ trong hồ sơ đăng ký đối với FCT và các thuốc dạng hạt.

Bảng 7. Dữ liệu kết quả tổng kết phân tích mô hình hồi quy logistic ở tuần 12

Thông số	Đánh giá	Lỗi nghiên cứu	Pr > ChiSq	OR* tăng 2-lần đối với thông số PK (95% CI)	OR* tăng 30% đối với thông số PK (95% CI)
Log(độ thanh thải creatinin cơ bản)	-	0,64 05	<0,0001		
Log(C_{2h})	-	0,26 63	0,9939	0,999 (0,695, 1,434)	0,999 (0,872; 1,146)
Log(C_{trough})	0,9346	0,16 53	<0,0001	1,911 (1,527, 2,393)	1,278 (1,174; 1,391)

Giá trị đáp ứng đại diện dựa trên các nhóm CrCl sau (với các giá trị được sắp xếp):

1: 90 ml/phút hoặc nhiều hơn (N=766); 2: 60 đến <90 ml/phút (N=193); 3: 15 đến <60 ml/phút (N=77);

*OR : hệ số chênh

Tài liệu tham khảo

Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al (2007). Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. Clin Ther 29:909–917.

Chirmomas D, Smith AL, Braunstein J et al (2009): Deferasirox pharmacokinetics in patients with adequate versus inadequate response. Blood 114(19): 4009-13

Mednick LM, Braunstein J, Neufeld E (2010) Oral chelation: Should it be used with young children. *Pediatr Blood Cancer* 55:603–605

Osborne RH, Lourenco RD, Dalton A, et al (2007). Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: A time trade-off study. *Value Health* 10:451–456.

Cần được hiểu rằng sáng chế đã được mô tả kết hợp với phần mô tả trên bản mô tả trên nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế, phạm vi của sáng chế được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây. Các khía cạnh, thuận lợi và những sửa đổi khác nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén bao phim dùng qua đường miệng chứa deferasirox hoặc muối được dụng của nó có mặt với lượng từ 45% đến 60% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của viên nén, trong đó viên nén không chứa natri lauryl sulfat và lactoza, và chứa:
 - (i) xenluloza vi tinh thể;
 - (ii) crospovidon;
 - (iii) povidon;
 - (iv) poloxame 188;
 - (v) silic dioxit keo;
 - (vi) magie stearat.

2. Viên nén bao phim dùng qua đường miệng theo điểm 1 trong đó:
 - (i) xenluloza vi tinh thể có mặt với tổng lượng từ 10% đến 40 % khối lượng dựa trên tổng khối lượng viên nén;
 - (ii) crospovidon có mặt với tổng lượng từ 1% đến 10 % khối lượng dựa trên tổng khối lượng viên nén;
 - (iii) povidon có mặt với tổng lượng từ 1% đến 5 % khối lượng dựa trên tổng khối lượng viên nén;
 - (iv) poloxame 188 có mặt với tổng lượng lên đến 2% khối lượng dựa trên tổng khối lượng viên nén;
 - (v) silic dioxit keo có mặt với tổng lượng từ 0,1% đến 1% khối lượng dựa trên tổng khối lượng viên nén;
 - (vi) magie stearat có mặt với tổng lượng từ 0,1% đến 2% khối lượng dựa trên tổng khối lượng viên nén;
 - (vii) lớp bao chứa polyme có chức năng hoặc không có chức năng.

3. Viên nén bao phim dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó viên nén này chứa 90mg deferasirox hoặc muối được dùng của nó.
4. Viên nén bao phim dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó viên nén này chứa 180mg deferasirox hoặc muối được dùng của nó.
5. Viên nén bao phim dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó viên nén này chứa 360mg deferasirox hoặc muối được dùng của nó.

Fig.1: Quy trình sản xuất viên nén chứa deferasirox được bao bằng kỹ thuật tạo hạt ướt

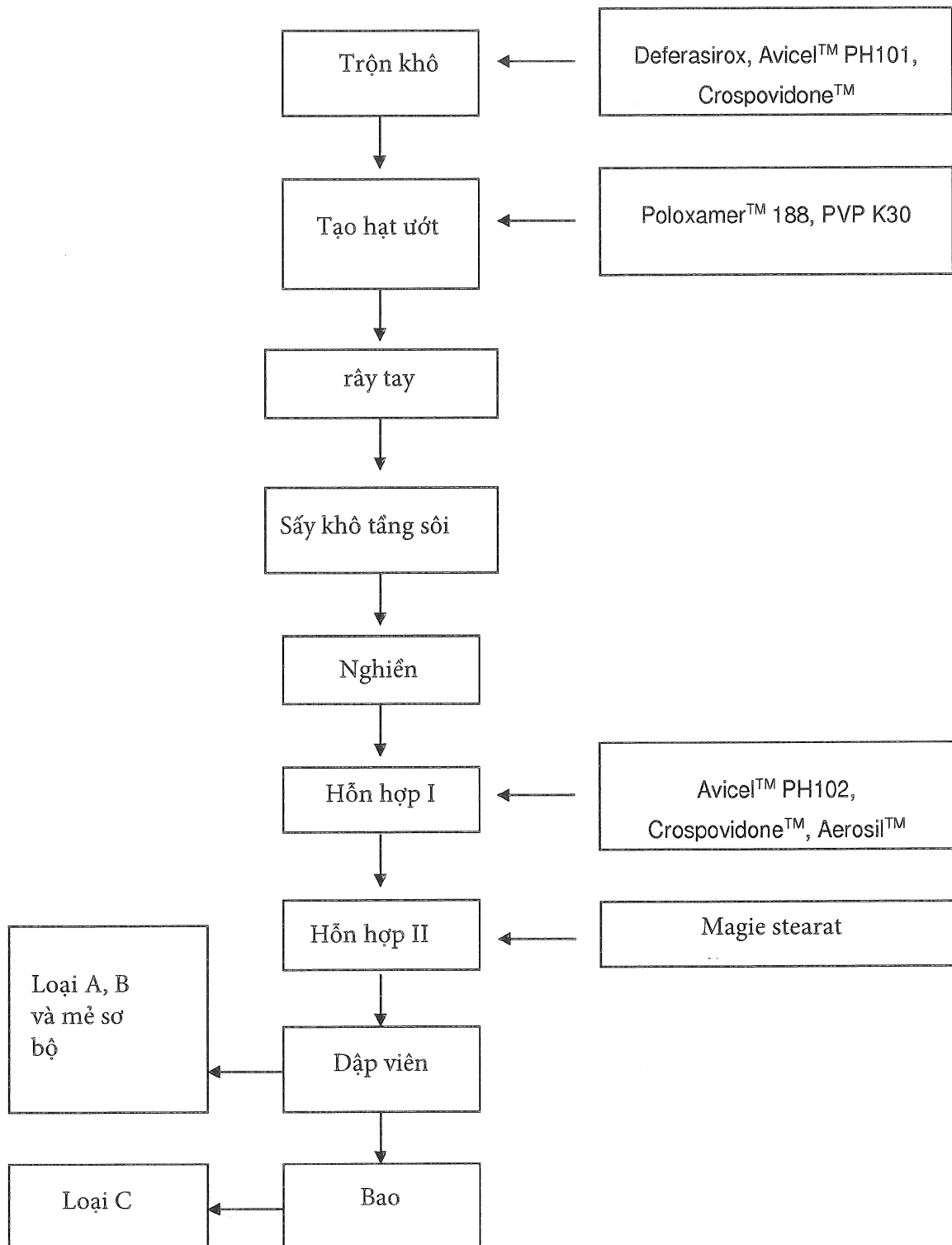


Fig.2:

Thông số độ hòa tan của deferasirox từ viên nén được bào chế bằng kỹ thuật tạo hạt ướt

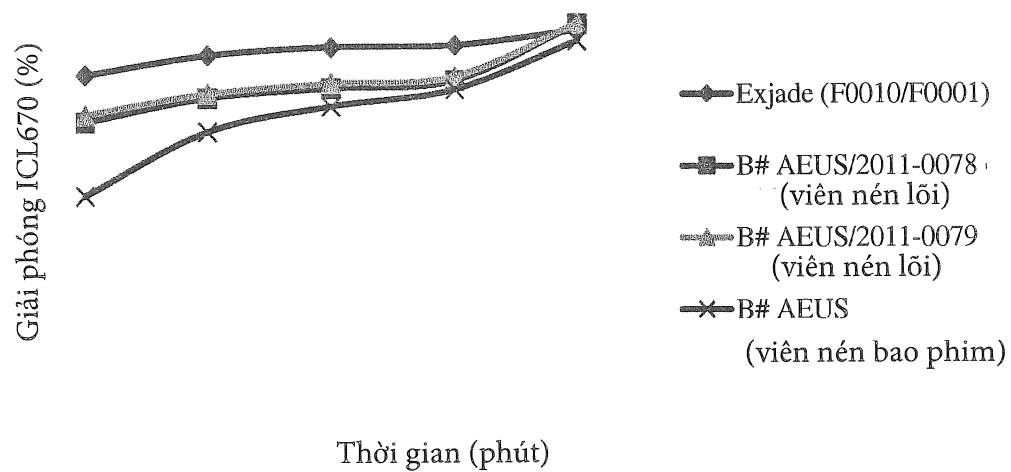
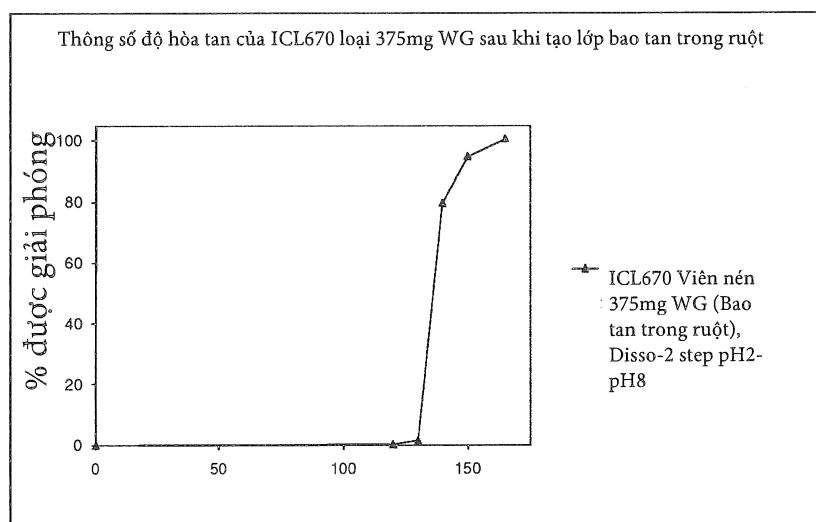


Fig.3: Thông số độ hòa tan của ICL670 từ viên nén được bao tan trong ruột được bào chế bằng kỹ thuật tạo hạt ướt (WG)



Thời gian (phút)

Fig.4:

Thông số nồng độ trung bình của deferasirox theo thời gian trong các nghiên cứu lâm sàng 1-4

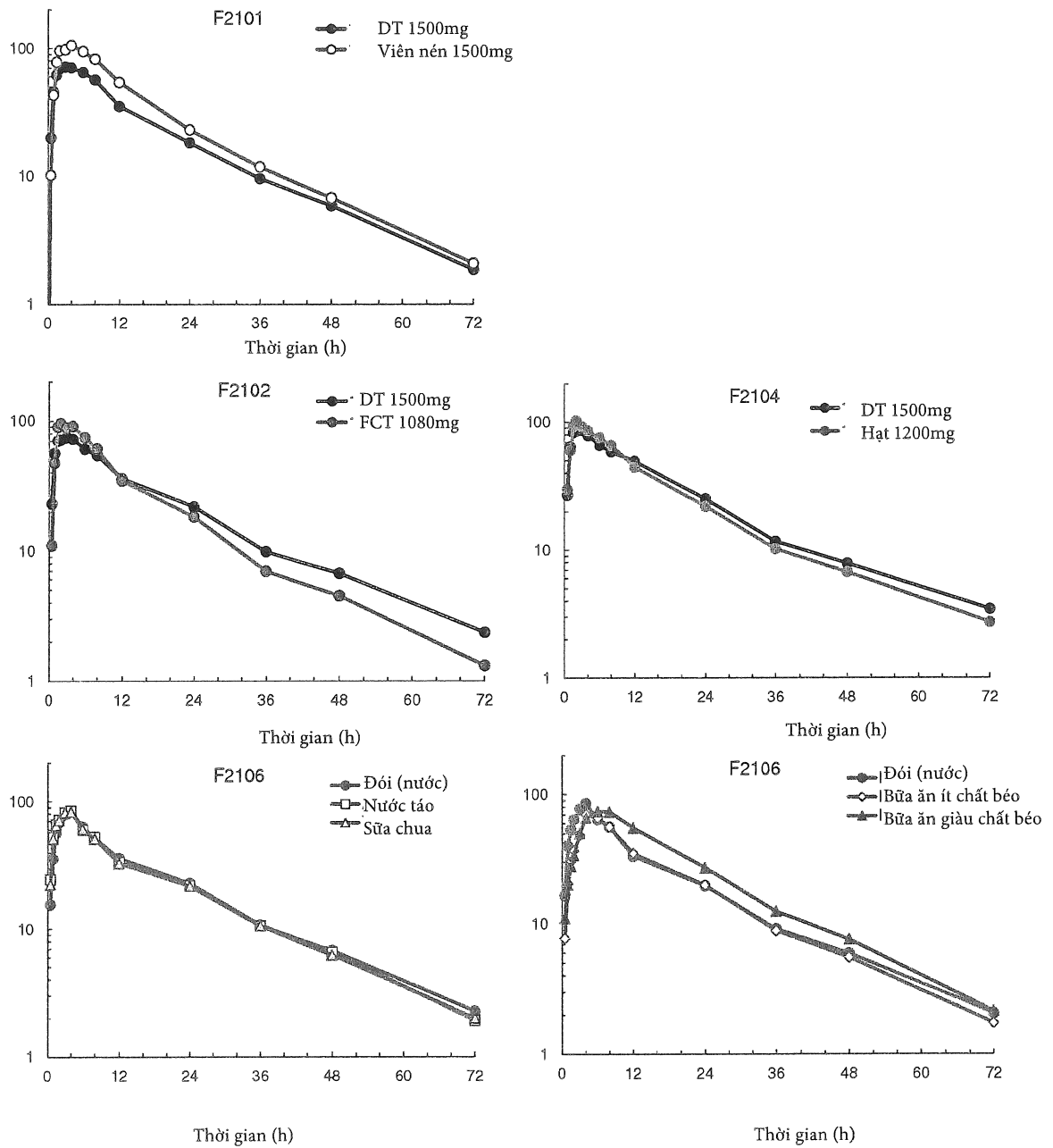


Fig.5

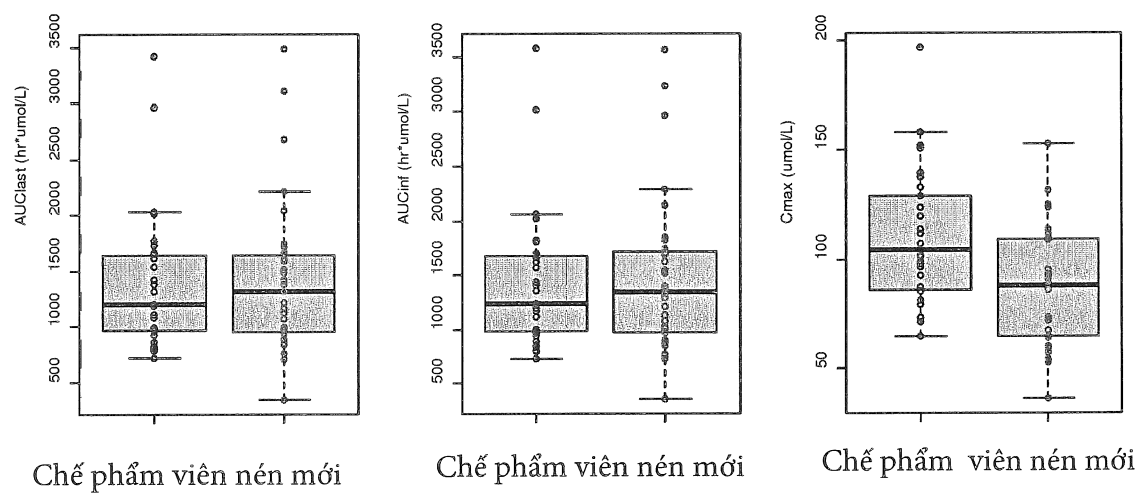


Fig.6

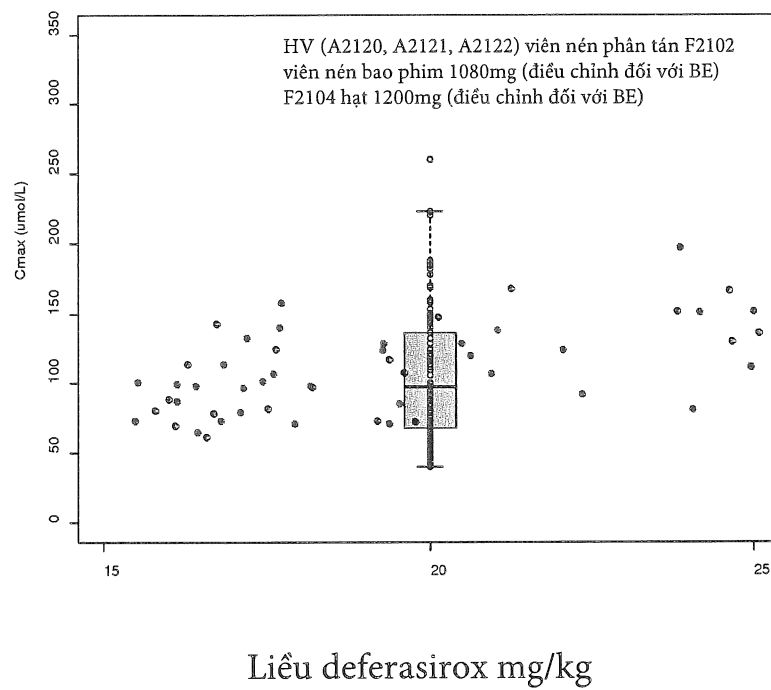


Fig.7

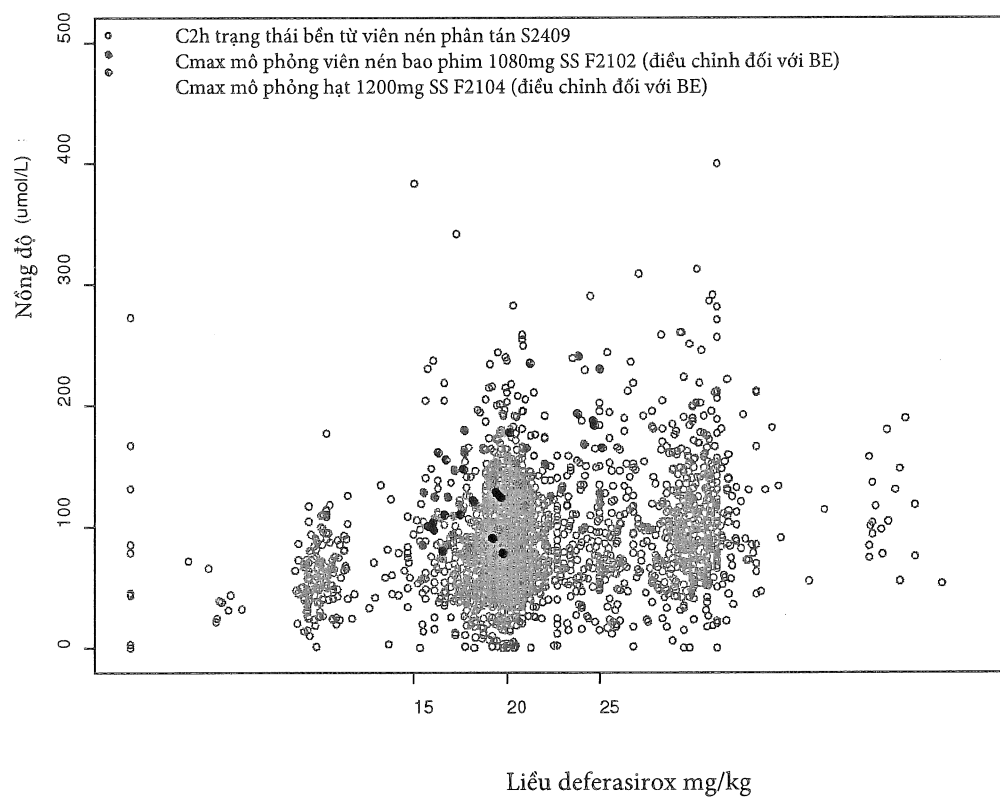


Fig.8

