



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

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



1-0029318

(51)⁷ A61K 9/10; A61K 47/42; A61K 31/337; (13) B
A61K 47/14

(21) 1-2017-01340

(22) 30/07/2015

(86) PCT/KR2015/007987 30/07/2015

(87) WO/2016/068457 06/05/2016

(30) 10-2014-0150173 31/10/2014 KR

(45) 25/08/2021 401

(43) 25/07/2017 352A

(73) DAE HWA PHARMA. CO., LTD. (KR)

495, Hanu-ro, Hoengseong-eup, Hoengseong-gun, Gangwon-do 225-804, Republic of Korea

(72) LEE, In-Hyun (KR); SON, Min-Hee (KR); PARK, Yeong-Taek (KR); LEE, Seul-Ae (KR); LEE, Han-Koo (KR).

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

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA TAXAN

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng qua đường miệng chứa (a) taxan, (b) triglycerit mạch trung bình, (c) oleoyl glyxerol dạng phức chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 50% trọng lượng, và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 20% trọng lượng, (d) chất hoạt động bề mặt, và tùy ý (e) polyoxyl glyxeryl este của axit béo và quy trình bào chế dược phẩm này.

Ví dụ so
sánh 1

Ví dụ 1

Ví dụ 2

0 phút



0,5 phút



2 phút



6 giờ



72 giờ



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng qua đường miệng có chứa taxan như một chất chống ung thư. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa taxan dùng qua đường miệng, dược phẩm này có chứa oleoyl glyxerol dạng phức và tùy ý polyoxyl glyxeryl este của axit béo.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Taxan, là một chất chống ung thư thể hiện hiệu quả chống tăng sinh của nó bằng cách ức chế sự hình thành các vi ống trong hệ thống bộ khung xương tế bào (Huizing M. T. et al., Cancer Inv., 1995, 13: 381-404), được biết đến là có khả năng gây độc tế bào vượt trội chống lại nhiều loại ung thư khác nhau như ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư thực quản, khối u ác tính, bệnh bạch cầu. Dược phẩm dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa của paclitaxel và docetaxel đã được bán trên thị trường với các nhãn hiệu thương mại lần lượt là TaxolTM và TaxotereTM. Do taxan được biết đến là tan rất ít trong nước, nên dược phẩm chứa paclitaxel bán trên thị trường hiện nay, chẳng hạn như TaxolTM, được bào chế ở dạng nhũ tương cô đặc sơ bộ, được pha loãng trước khi sử dụng để tiêm. Tuy nhiên, để giải quyết được các vấn đề liên quan đến sự tuân thủ của bệnh nhân do sử dụng dược phẩm dạng tiêm, độ ổn định của dược phẩm, và độ an toàn đối với cơ thể người, v.v., vẫn cần phải tiến hành thêm các nghiên cứu về dược phẩm dùng qua đường miệng.

Trong khi đó, đã từng có báo cáo ghi nhận rằng việc cung cấp taxan chẳng hạn như paclitaxel qua đường miệng có khả dụng sinh học khả dụng sinh học theo đường miệng rất thấp do hoạt động của một bơm thoát trực tiếp ra bên ngoài (Walle et al, Drug Metabo. Disp. 26 (4) 343346 (1998). Cũng từng có báo cáo ghi nhận rằng paclitaxel dùng qua đường miệng được hấp thu rất ít (dưới 1%) (Eiseman et al, Second NCI Workshop on Taxol and Taxus (sept. 1992), Suffness (ed.) et al, TaxolTM Science and Applications, CRC Press (1995)). Để cải thiện khả dụng sinh học rất thấp theo đường miệng đã nêu, đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2004-0009015 đã đề cập đến dược phẩm chứa taxan hòa tan dùng qua đường miệng, dược phẩm này được bào chế bằng cách sử dụng triglycerit chuỗi trung bình chẳng hạn triaxetin,

monoglyxerit chẳng hạn monoolein, chất hoạt động bề mặt chẳng hạn Tween. Dược phẩm đã nêu là dược phẩm chứa taxan hòa tan dùng qua đường miệng, có khả dụng sinh học tăng lên nhờ đặc tính bám dính niêm mạc cao trong ruột của monoglyxerit chẳng hạn monoolein. Và đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2007-0058776 cũng đề cập đến một quy trình bào chế dược phẩm chứa taxan hòa tan đã cải tiến, quy trình này bao gồm hòa tan paclitaxel, cùng với triglyxerit chuỗi trung bình, monoglyxerit, và chất hoạt động bề mặt trong dung môi hữu cơ.

Dược phẩm dạng rắn chẳng hạn viên nang mềm có ưu điểm là dễ sử dụng, so với dạng dung dịch lipit. Xét về mức độ hài lòng của bệnh nhân, cần phải điều chỉnh kích thước của viên nang mềm về kích thước phù hợp. Vì vậy, để bào chế viên nang mềm chứa lượng hiệu quả điều trị của taxan, cần phải điều chế dung dịch lipit có chứa taxan ở nồng độ cao. Tuy nhiên, khi chứa taxan ở nồng độ cao (ví dụ, 4% trọng lượng hoặc nhiều hơn) theo như các phương pháp bào chế thông thường (ví dụ, theo đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2004-0009015 và 10-2007-0058776), taxan bị kết tủa từ dung dịch lipit và do đó không thể thu được dung dịch lipit hòa tan hoàn toàn, dẫn đến vấn đề là khả dụng sinh học bị giảm đi.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Dược phẩm chứa paclitaxel hòa tan dùng qua đường miệng thông thường, ví dụ, dược phẩm được bào chế theo các đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2004-0009015 và 10-2007-0058776, được bảo quản trong điều kiện lạnh, ở dạng bán rắn, được chuyển thành dạng dung dịch khi sử dụng và sau đó được cung cấp qua đường miệng cho bệnh nhân. Tuy nhiên, dược phẩm được bảo quản trong điều kiện lạnh ở dạng bán rắn không được chuyển thành dạng dung dịch tại nhiệt độ phòng, và vẫn tồn tại ở dạng bán rắn ngay cả khi nó được để trong thời gian dài. Vì vậy, để chuyển thành dạng dung dịch có thể dùng cho bệnh, có một vấn đề gặp phải là cần thực hiện thêm bước gia nhiệt.

Các tác giả sáng chế hiện đang tiến hành nhiều nghiên cứu khác nhau để giải quyết vấn đề này. Đáng ngạc nhiên là các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, khi tiến hành bào chế bằng cách sử dụng oleoyl glyxerol dạng phức cụ thể thay cho monoglyxerit, thu được dược phẩm ở dạng dung dịch tại nhiệt độ phòng và do đó có thể cung cấp trực tiếp cho bệnh nhân và không cần thêm bước gia nhiệt. Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng dược phẩm được bào chế bằng cách sử dụng

hiệu quả oleoyl glyxerol dạng phức làm tăng tỷ lệ hấp thu in vivo, so với dược phẩm thông thường thu được bằng cách sử dụng monoglyxerit chẳng hạn như monoolein.

Tương tự, các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng, khi tiến hành bào chế dược phẩm bằng cách bổ sung thêm polyoxyl glyxeryl este của axit béo, có thể thu được dung dịch trong suốt chứa taxan ở nồng độ cao, do đó có thể bào chế thành dạng viên nang mềm mà không phải tạo ra kết tủa. Ngoài ra, cũng phát hiện ra rằng các viên nang mềm thu được được hấp thu nhanh ngay từ khi bắt đầu và đặc trưng ở tỷ lệ hấp thu in vivo tăng lên đáng kể.

Vì vậy, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa taxan dùng qua đường miệng, dược phẩm này được bào chế bằng cách sử dụng oleoyl glyxerol dạng phức và tùy ý polyoxyl glyxeryl este của axit béo.

Tương tự, mục đích khác của sáng chế là đề xuất một quy trình bào chế dược phẩm dùng qua đường miệng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường miệng, có chứa (a) taxan, (b) triglyxerit chuỗi trung bình, (c) oleoyl glyxerol dạng phức chứa monooleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng; và trioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, và (d) chất hoạt động bề mặt.

Theo một phương án, oleoyl glyxerol dạng phức có chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 32 đến 50% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 50% trọng lượng và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 20% trọng lượng. Theo một phương án khác, oleoyl glyxerol dạng phức có chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 55 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 35% trọng lượng và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 10% trọng lượng. Theo một phương án khác nữa, dược phẩm dùng qua đường miệng còn có thể chứa polyoxyl glyxeryl este của axit béo, cùng với taxan ở nồng độ cao.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế dược phẩm dùng qua đường miệng, quy trình này bao gồm các bước (i) hòa tan taxan và triglyxerit

chuỗi trung bình trong dung môi hữu cơ, và (ii) loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi dung dịch thu được ở bước (i), sau đó trộn với oleoyl glyxerol dạng phức có chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng; và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, và chất hoạt động bề mặt vào.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình bào chế được phẩm dùng qua đường miệng, quy trình này bao gồm các bước (i') hòa tan taxan, triglyxerit chuỗi trung bình, oleoyl glyxerol dạng phức có chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng; và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, và chất hoạt động bề mặt trong dung môi hữu cơ, và (ii') loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi dung dịch thu được ở bước (i').

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình bào chế được phẩm dùng qua đường miệng, quy trình này bao gồm các bước (i'') hòa tan taxan và polyoxyl glyxeryl este của axit béo trong dung môi hữu cơ, và (ii'') loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi dung dịch thu được ở bước (i''), sau đó trộn triglyxerit chuỗi trung bình, phức hợp polyoxyl glyxeryl có chứa monooleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng; và trioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, và chất hoạt động bề mặt vào để thu được dung dịch, và (iii'') tùy ý, đổ dung dịch thu được trong bước (ii'') vào viên nang mềm.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình bào chế được phẩm dùng qua đường miệng, quy trình này bao gồm các bước (i''') hòa tan taxan, triglyxerit chuỗi trung bình, oleoyl glyxerol dạng phức có chứa monooleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng; và trioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, và chất hoạt động bề mặt trong dung môi hữu cơ, và (ii''') loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi dung dịch thu được trong bước (i'''), và (iii''') tùy ý, đổ dung dịch thu được trong bước (ii''') vào viên nang mềm.

Trong sáng chế này, phát hiện ra rằng, được phẩm chứa taxan hòa tan dùng qua

đường miệng khác nhau đáng kể về dạng và/hoặc bề ngoài của nó theo các loại và/hoặc các đặc tính của lipit được sử dụng. Đặc biệt, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng, khi tiến hành quy trình bào chế bằng cách sử dụng oleoyl glyxerol dạng phức cụ thể thay cho monoglyxerit, thu được được phẩm ở dạng dung dịch tại nhiệt độ phòng và do đó có thể cung cấp trực tiếp cho bệnh nhân và không cần thêm quá trình khác chẳng hạn như gia nhiệt. Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng, được phẩm được bào chế bằng cách sử dụng hiệu quả oleoyl glyxerol dạng phức làm tăng tỷ lệ hấp thu in vivo, so với được phẩm thông thường thu được bằng cách sử dụng monoglyxerit chẳng hạn như monoolein. Tương tự, các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng, khi tiến hành quy trình bào chế được phẩm bằng cách bổ sung thêm glyxeryl este của axit béo, có thể thu được dung dịch trong suốt chứa taxan ở nồng độ cao, do đó có thể bào chế dưới dạng viên nang mềm mà không cần phải tạo ra kết tủa. Ngoài ra, cũng phát hiện ra rằng các viên nang mềm thu được được hấp thu nhanh ngay từ khi bắt đầu và đặc trưng ở tỷ lệ hấp thu in vivo tăng lên đáng kể. Vì vậy, được phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể giải quyết vấn đề của được phẩm thông thường đó là thực hiện thêm một quá trình hòa tan khi cần sử dụng được phẩm; và tăng đáng kể tỷ lệ hấp thu in vivo của taxan.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là hình ảnh bề ngoài thu được khi bảo quản được phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế trong ví dụ 1, ví dụ 2 và ví dụ so sánh 1 tại nhiệt độ 4°C trong 8 giờ, sau đó giữ nguyên tại nhiệt độ 25°C trong 72 giờ.

FIG. 2 là hình ảnh bề ngoài thu được khi bảo quản được phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế trong ví dụ 1, ví dụ 2 và ví dụ so sánh 1 tại nhiệt độ 4°C trong 8 giờ, sau đó nấu chảy được phẩm ở nhiệt độ 50°C và giữ nguyên tại nhiệt độ 15°C trong 1 giờ.

FIG. 3 là hình ảnh bề ngoài thu được khi bào chế dung dịch lipit có chứa docetaxel trong ví dụ 27 và ví dụ so sánh 2. A: bào chế dung dịch lipit chứa docetaxel trong ví dụ 27, B: bào chế dung dịch lipit có chứa docetaxel trong ví dụ so sánh 2.

FIG. 4 là hình ảnh bề ngoài thu được khi bào chế dung dịch lipit có chứa paclitaxel trong ví dụ 48 và ví dụ so sánh 3. A: bào chế dung dịch lipit có chứa

paclitaxel trong ví dụ 48, B: bào chế dung dịch lipid có chứa paclitaxel trong ví dụ so sánh 3.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất được phẩm dùng qua đường miệng, có chứa (a) taxan, (b) triglycerit chuỗi trung bình, (c) oleoyl glyxerol dạng phức chứa monooleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng; và trioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, và (d) chất hoạt động bề mặt.

Sáng chế phát hiện ra rằng, dược phẩm chứa taxan hòa tan dùng qua đường miệng khác nhau đáng kể về dạng và/hoặc bề ngoài của nó theo các loại và/hoặc các đặc tính lipid được sử dụng. Đặc biệt là các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng, khi tiến hành quy trình bào chế bằng cách sử dụng oleoyl glyxerol dạng phức cụ thể thay cho monoglycerit, thu được dược phẩm ở dạng dung dịch tại nhiệt độ phòng và do đó có thể cung cấp trực tiếp cho bệnh nhân mà không cần thêm quá trình khác chẳng hạn như gia nhiệt. Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng, dược phẩm được bào chế bằng cách sử dụng hiệu quả oleoyl glyxerol dạng phức làm tăng tỷ lệ hấp thu in vivo, so với dược phẩm thông thường thu được bằng cách sử dụng monoglycerit chẳng hạn như monoolein.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "oleoyl glyxerol dạng phức" dùng để chỉ hỗn hợp thu được bằng cách phân hủy từng phần bằng glyxerol dầu thực vật chứa chủ yếu là triacylglycerol của axit oleic hoặc bằng cách este hóa glyxerol bằng axit oleic. Hàm lượng của monooleoyl glyxerol, dioleoyl glyxerol và trioleoyl glyxerol ở đây thay đổi theo quá trình phân hủy từng phần bằng glyxerol hoặc este hóa glyxerol bằng axit oleic. Oleoyl glyxerol dạng phức được sử dụng theo tỷ lệ hàm lượng nhất định trong sáng chế. Nghĩa là, oleoyl glyxerol dạng phức được sử dụng trong sáng chế chứa monooleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng và trioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng. Theo một phương án, oleoyl glyxerol dạng phức chứa monooleoyl glyxerol có mặt với

lượng nằm trong khoảng từ 32 đến 52% trọng lượng; dioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 50% trọng lượng và trioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 20% trọng lượng. Theo một phương án, oleoyl glyxerol dạng phức chứa monooleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 55 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 35% trọng lượng và trioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 10% trọng lượng. Ngoài ra, có thể sử dụng oleoyl glyxerol dạng phức có sẵn trên thị trường có tỷ lệ hàm lượng đã nêu, ví dụ PECEOLTM (Gattefosse) hoặc CAPMULTTM (Abitec).

Theo dược phẩm dùng qua đường miệng trong sáng chế, taxan có thể là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm paclitaxel, docetaxel, 7-epipaclitaxel, t-axetylpaclitaxel, 10-desaxetylpaclitaxel, 10-desaxetyl-7-epipaclitaxel, 7-xylosylpaclitaxel, 10-desaxetyl-7-glutarylpaclitaxel, 7-N,N-dimethylglycylpaclitaxel, 7-L-alanylpaclitaxel, và tương tự. Ví dụ, taxan có thể là paclitaxel và/hoặc docetaxel.

Triglyxerit chuỗi trung bình có nghĩa là cơ chất trong đó ba phân tử axit béo C₂-C₂₀ no hoặc không no và một phân tử glyxerol được liên kết bằng liên kết este. Ví dụ, triglyxerit chuỗi trung bình bao gồm triaxetin, tripropionin, tributyrin, trivalerin, tricaproin, tricaprylin (ví dụ, CaptexTM 8000 v.v.), tricaprin, triheptanoin, trinonanoin, triundecanoin, trilaurin, tritridecanoin, trimyristin, tripentadecanoin, tripalmitin, glyxeryl triheptadecanoat, triolein, và các chất tương tự.

Chất hoạt động bề mặt bao gồm chất đồng trùng hợp khối polyoxyetylen-polyoxypropylen (ví dụ, PoloxamerTM), sorbitan este (ví dụ, SpanTM), polyoxyetylen sorbitan (ví dụ, TweenTM), polyoxyetylen ete (ví dụ, BrijTM), và các chất tương tự.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm theo sáng chế chứa taxan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5% trọng lượng, triglyxerit chuỗi trung bình chiếm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 35% trọng lượng, oleoyl glyxerol dạng phức chiếm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 45 đến 60% trọng lượng, và chất hoạt động bề mặt chiếm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 25% trọng lượng. Tốt hơn nữa, dược phẩm theo sáng chế chứa taxan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,2% trọng lượng, triglyxerit chuỗi trung bình có mặt với lượng

nằm trong khoảng từ 25 đến 30% trọng lượng, oleoyl glyxerol dạng phức có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 55% trọng lượng, và các chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 20% trọng lượng.

Sáng chế phát hiện ra rằng, khi tiến hành quy trình bào chế được phẩm bằng cách bổ sung thêm polyoxyl glyxeryl este của axit béo, thu được dung dịch trong suốt có chứa taxan nồng độ cao, nhờ đó có thể bào chế được phẩm ở dạng viên nang mềm mà không cần phải tạo kết tủa. Đặc biệt là, sáng chế đã phát hiện ra rằng các viên nang mềm thu được được hấp thu nhanh ngay từ khi bắt đầu và đặc trưng ở tỷ lệ hấp thu in vivo tăng lên đáng kể.

Vì vậy, được phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế còn chứa thêm polyoxyl glyxeryl este của axit béo. Polyoxyl glyxeryl este của axit béo có thể là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm caprylocaproyl polyoxyl glyxerit, lauroyl polyoxyl glyxerit, và stearoyl polyoxyl glyxerit. Tốt hơn nếu, polyoxyl glyxeryl este của axit béo là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm caprylocaproyl polyoxyl-32 glyxerit (ví dụ, LABRASOLTM, v.v.), lauroyl polyoxyl-32 glyxerit (ví dụ, GelucireTM 44/14, v.v.), và stearoyl polyoxyl-32 glyxerit (ví dụ, GelucireTM 50/13, v.v.). Theo một phương án, được phẩm dùng qua đường miệng trong sáng chế chứa taxan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 4 đến 40% trọng lượng, triglyxerit chuỗi trung bình có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng, oleoyl glyxerol dạng phức có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 70% trọng lượng, chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 30% trọng lượng, và polyoxyl glyxeryl este của axit béo có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng. Theo một phương án, được phẩm dùng qua đường miệng trong sáng chế chứa taxan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 4 đến 25% trọng lượng, triglyxerit chuỗi trung bình có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 20% trọng lượng, oleoyl glyxerol dạng phức có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 60% trọng lượng, chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 25% trọng lượng, và polyoxyl glyxeryl este của axit béo có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 20% trọng lượng. Tốt hơn nếu được phẩm dùng qua đường miệng trong sáng chế được bào chế dưới dạng chứa trong viên nang mềm.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình bào chế được phẩm dùng qua đường miệng, quy trình này bao gồm các bước (i) hòa tan taxan và triglyxerit chuỗi trung bình trong dung môi hữu cơ, và (ii) loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi dung dịch thu được ở bước (i), sau đó trộn oleoyl glyxerol dạng phức chứa monooleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng; và trioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, và chất hoạt động bề mặt vào.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình bào chế được phẩm dùng theo đường, quy trình này bao gồm các bước (i') hòa tan taxan, triglyxerit chuỗi trung bình, oleoyl glyxerol dạng phức chứa có mặt với lượng nằm trong khoảng từ monooleoyl glyxerol 30 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng; và trioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, và chất hoạt động bề mặt trong dung môi hữu cơ, và (ii') loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi dung dịch thu được trong bước (i').

Theo một khía cạnh khác trong sáng chế, đề xuất quy trình bào chế được phẩm dùng qua đường miệng, quy trình này bao gồm các bước (i'') hòa tan taxan và polyoxyl glyxeryl este của axit béo trong dung môi hữu cơ, và (ii'') loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi dung dịch thu được từ bước (i''), sau đó trộn với triglyxerit chuỗi trung bình chứa monooleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng ; và trioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, và chất hoạt động bề mặt để thu được dung dịch, và (iii'') tùy ý, đổ dung dịch thu được trong bước (ii'') vào viên nang mềm.

Theo một khía cạnh khác nữa trong sáng chế, đề xuất quy trình bào chế được phẩm dùng qua đường miệng, quy trình này bao gồm các bước (i''') hòa tan taxan, triglyxerit chuỗi trung bình, oleoyl glyxerol dạng phức chứa monooleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng; và trioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, và chất hoạt động bề mặt trong

dung môi hữu cơ, và (i''') loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi dung dịch thu được trong bước (i'''), và (iii''') tùy ý, đổ dung dịch thu được trong bước (ii''') vào viên nang mềm.

Theo quy trình bào chế được phẩm trong sáng chế, oleoyl glyxerol dạng phức, taxan, triglyxerit chuỗi trung bình, chất hoạt động bề mặt, và polyoxyl glyxeryl este của axit béo là những chất đã được mô tả ở trên.

Theo quy trình bào chế được phẩm trong sáng chế, dung môi hữu cơ có thể là một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất alkyl đã halogen hóa, rượu, và xeton. Hợp chất đã alkyl đã halogen hóa có thể là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất alkyl từ C₁ đến C₅ đã halogen hóa, tốt hơn nếu là metylen clorit hoặc clorofom, tốt hơn nữa nếu là metylen clorit. Rượu có thể là một hoặc nhiều rượu được chọn từ nhóm bao gồm rượu mạch ngắn C₁ đến C₅, tốt hơn nếu là metanol, etanol hoặc rượu isopropyl, tốt nhất là etanol. Xeton có thể là axeton.

Hợp chất hữu cơ được sử dụng với một lượng đủ để hòa tan taxan và triglyxerit chuỗi trung bình, tốt hơn nếu lượng hợp chất hữu cơ gấp 0,4 đến 20 lần thể tích của triglyxerit chuỗi trung bình, tốt hơn nữa nếu thể tích hợp chất hữu cơ bằng với thể tích của triglyxerit chuỗi trung bình, nhưng không chỉ giới hạn ở đó. Việc sử dụng vừa đủ lượng hợp chất hữu cơ đã nêu để hòa tan taxan chẳng hạn như paclitaxel và docetaxel, có thể làm giảm lượng chất thải do sử dụng quá nhiều dung môi và không mất nhiều công sức để loại bỏ dung môi. Trong quy trình bào chế được phẩm theo sáng chế, bước loại bỏ dung môi hữu cơ có thể được tiến hành theo các phương pháp sấy thông thường, bằng cách sấy dưới điều kiện áp suất rút gọn tại nhiệt độ từ 15 đến 50°C, tốt hơn nếu sấy tại nhiệt độ phòng. Nhờ việc thực hiện các bước hòa tan trong dung môi hữu cơ và loại bỏ dung môi hữu cơ đã mô tả ở trên, có thể trộn đồng nhất các thành phần tương ứng trong được phẩm thu được.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết cùng với các tham chiếu tới các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm sau đây. Các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm này chỉ nhằm mục đích minh họa và không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ 1

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong bảng 1. Hòa tan paclitaxel (0,174 g) và tricaprylin (4,75 g) trong metylen clorit (2,18 mL). Dung dịch thu được được sấy dưới điều kiện áp suất rút gọn tại nhiệt độ 40°C để loại bỏ metylen clorit. Bổ sung thêm PECEOLTM (Gattefosse) (9,42 g) và TweenTM 80 (3,225 g) vào hỗn hợp thu được. Khuấy đều hỗn hợp thu được tại nhiệt độ 40°C để thu được dược phẩm ở dạng dung dịch sền sệt trong suốt.

Bảng 1.

	L/I	Thành phần	Hàm lượng (g)	Tỉ lệ (% trọng lượng)
1	Taxan	Paclitaxel	0,174	0,99
2	Triglycerit chuỗi trung bình	Tricaprylin	4,75	27,03
3	Oleoyl glyxerol dạng phức	PECEOLTM	9,42	53,62
4	Chất hoạt động bề mặt	TweenTM 80	3,225	18,36
	Tổng cộng		17,569	100,00

Ví dụ 2

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng etanol khan (3,49 mL) thay cho metylen clorit.

Ví dụ 3

Hòa tan paclitaxel (0,174 g), tricaprylin (4,75 g), PECEOLTM (9,42 g) và TweenTM 80 (3,225 g) trong metylen clorit (2,18 mL). Dung dịch thu được được sấy dưới điều kiện áp suất rút gọn tại nhiệt độ 40°C để loại bỏ metylen clorit. Khuấy đều hỗn hợp thu được tại nhiệt độ 40°C để thu được dược phẩm ở dạng dung dịch sền sệt trong suốt.

Ví dụ 4

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 3, sử dụng etanol khan (3,49 mL) thay cho metylen clorit.

Ví dụ 5

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng docetaxel (0,174 g) thay cho paclitaxel.

Ví dụ 6

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 5, sử dụng etanol khan (3,49 mL) thay cho metylen clorit.

Ví dụ 7

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 3, sử dụng docetaxel (0,174 g) thay cho paclitaxel.

Ví dụ 8

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 7, sử dụng etanol khan (3,49 mL) thay cho metylen clorit.

Ví dụ 9

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng CapmulTM GMO-50 EP/NF (Abitec) (9,42 g) thay cho PECEOLTM.

Ví dụ 10

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 9, sử dụng etanol khan (3,49 mL) thay cho metylen clorit.

Ví dụ 11

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng triaxetin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 12

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng tripropionin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 13

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng tributyrin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 14

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng trivalerin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 15

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng tricaproin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 16

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng triheptanoin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 17

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng trinonanoin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 18

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng tricaprin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 19

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng triundecanoin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 20

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng trilaurin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 21

Được phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng tritridecanoin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 22

Được phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng trimyristin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 23

Được phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng tripentadecanoin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 24

Được phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng tripalmitin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 25

Được phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng glyxeryl triheptadecanoat (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 26

Được phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 1, sử dụng triolein (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ so sánh 1: Bào chế được phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng có chứa monoolein

Theo đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2007-0058776, được phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế sử dụng monoolein làm lipit. Tức là, hòa tan paclitaxel (0,174 g) và tricaprylin (4,75 g) trong metylen clorit (2,18 mL). Dung dịch thu được được sấy dưới điều kiện áp suất rút gọn tại nhiệt độ 40°C để loại bỏ metylen clorit. Bổ sung thêm monoolein (9,4 g) và TweenTM 80 (3,225 g) vào hỗn hợp thu được. Khuấy đều hỗn hợp thu được tại nhiệt độ 40°C để thu được được phẩm ở dạng

dung dịch sền sệt trong suốt. Monoolein chứa 96,12% trọng lượng là hàm lượng monooleoyl glyxerol và 3,88% trọng lượng là hàm lượng dioleoyl glyxerol

Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá bề ngoài của dược phẩm theo các điều kiện nhiệt độ

(1) Đánh giá tại nhiệt độ 25°C sau khi bảo quản lạnh

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế trong ví dụ 1, ví dụ 2 và ví dụ so sánh 1 được bảo quản tại nhiệt độ 4°C trong 8 giờ và sau đó giữ nguyên ở nhiệt độ 25°C trong 72 giờ. Hình ảnh bề ngoài thu được của chúng được thể hiện trên Fig. 1. Trong Fig. 1, dược phẩm trong cả hai ví dụ 1 và ví dụ 2 đều bị chuyển thành dung dịch trong suốt, dạng này có thể cung cấp cho bệnh nhân, tại 25°C trong 2 phút. Ngược lại, dược phẩm trong ví dụ so sánh 1 không chuyển thành dạng dung dịch tại nhiệt độ phòng (khoảng 25°C). Kể cả khi dược phẩm trong ví dụ so sánh 1 được giữ nguyên trong 72 giờ, vẫn chỉ có bề ngoài là dạng bán rắn.

(2) Đánh giá tại nhiệt độ 15°C sau khi nóng chảy

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế trong ví dụ 1, ví dụ 2 và ví dụ so sánh 1 được bảo quản tại nhiệt độ 4°C trong 8 giờ và sau khi nóng chảy hoàn toàn tại nhiệt độ 50°C. Khi các dược phẩm lần lượt được giữ nguyên tại nhiệt độ 15°C trong 1 giờ, bề ngoài thu được được thể hiện trên Fig. 2. Trong Fig. 2, dược phẩm trong ví dụ 1 và ví dụ 2 vẫn giữ được dạng dung dịch trong suốt, có thể cung cấp cho bệnh nhân, thậm chí sau 1 giờ tại nhiệt độ 15°C. Ngược lại, dược phẩm trong ví dụ so sánh 1 bị hóa rắn.

Ví dụ thử nghiệm 2: Đánh giá tỷ lệ hấp thu *in vivo*

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế trong ví dụ 1, ví dụ 2 và ví dụ so sánh 1 được dùng qua đường miệng với liều lượng 50 mg/kg cho chuột ICR (chuột cái, 6 tuần tuổi, Orient Bio, Hàn Quốc), lần lượt sử dụng ống thông dạ dày. Dược phẩm trong ví dụ so sánh 1 nóng chảy hoàn toàn tại nhiệt độ 50°C sau khi bào chế và sau đó được cung cấp ngay lập tức. Tại các thời điểm 0 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 8 giờ sau khi cung cấp thuốc, các mẫu máu được lấy từ tĩnh mạch ổ mắt của chuột, sau đó tiến hành ly tâm tại vận tốc 8.000 vòng/phút trong thời

gian 20 phút để thu được các mẫu huyết tương, bảo quản mẫu huyết tương này tại nhiệt độ -70°C .

Giữ các mẫu huyết tương tại nhiệt độ phòng để chúng nóng chảy và sau đó khuấy đều bằng máy trộn vortex trong 1 phút. Bổ sung thêm dung dịch chuẩn nội (paclitaxel-d5 2.50 $\mu\text{g/mL}$, trong metanol) (10,0 μL) vào các mẫu huyết tương (50,0 μL), khuấy đều trong 3 phút và ly tâm tại vận tốc 4.000 vòng/phút trong 1 phút. Bổ sung thêm Axetonitrin (200 μL) vào các mẫu, khuấy đều trong 3 phút và ly tâm tại vận tốc 4.000 vòng/phút trong 1 phút. Mỗi chất hoạt động bề mặt (100 μL) được lấy ra từ các mẫu và sau đó thêm nhỏ giọt (100 μL) nước có chứa 0,1% (thể tích/thể tích) axit fomic vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 3 phút và ly tâm tại vận tốc 4.000 vòng/phút ở nhiệt độ phòng trong khoảng 1 phút. Mỗi chất hoạt động bề mặt (20,0 μL) được lấy ra và sau đó tiến hành phân tích UPLC-MS/MS.

Các điều kiện để tiến hành phân tích UPLC-MS/MS như sau.

UPLC: UPLC, nước ACQUITY UPLCTM, nước

Đầu dò: nước XevoTMTQMS, nước

Cột: nước ACQUITY UPLCTMBEHC18, 1,7 μm (2,1mmID $\times$ 50mmL)

Xử lý dữ liệu: MassLynx V4.1, nước

Pha động: 0,1% (thể tích/thể tích) FA trong DW : 0,1% (thể tích/thể tích) FA trong ACN (50 : 50, thể tích/thể tích)

(FA: axit fomic, DW: nước cất, ACN: axetonitrin)

Tốc độ dòng chảy: 0,4 mL/phút

Điều kiện đầu dò ESI+, MRM

L/I	Hợp chất	Sự chuyển hóa quan sát được (m/z)	Điện áp vol (V)	Năng lượng va chạm
Chất đang được phân tích	Paclitaxel	854,67 $\rightarrow$ 286,21	20	20
Chất chuẩn nội	Paclitaxel-d5	859,63 $\rightarrow$ 291,26	20	20

Các tham số được động học tính toán từ nồng độ paclitaxel trong máu đo được ở trên được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2.

	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ 1
$C_{\text{lớn nhất}}$ (ng/ml)	2945,25	5443,075
$T_{\text{lớn nhất}}$ (giờ)	2	2
AUC0-8giờ (ng·giờ/ml)	15023,98	20208,83
AUC0-inf (ng·giờ/ml)	17357,07	21195,84

Từ các kết quả thu được trong bảng 2, có thể thấy rằng, dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng theo sáng chế làm tăng đáng kể tỷ lệ hấp thu *in vivo*, so với dược phẩm thông thường.

Ví dụ 27: Viên nang mềm chứa Docetaxel

Dược phẩm chứa Docetaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo thành phần và hàm lượng được trình bày trong bảng 3. Hòa tan hoàn toàn docetaxel và LABRASOLTM (Gattefosse) trong etanol (khoảng 14 lần thể tích của tricaprylin). Dung dịch thu được được đem sấy khô tại áp suất rút gọn ở nhiệt độ 40°C để loại bỏ etanol. Bổ sung thêm tricaprylin (CaptexTM 8000, ABITEC), PECEOLTM (Gattefosse), và TweenTM 80 vào hỗn hợp thu được. Khuấy hỗn hợp thu được tại nhiệt độ 40°C để thu được dung dịch dầu trong suốt. Dung dịch dầu trong suốt thu được được đổ vào viên nang mềm. Bề ngoài của dung dịch dạng dầu trong suốt được trình bày trong Fig. 3 (bên trái, A)

Bảng 3.

	L/I	Thành phần	Hàm lượng/mỗi viên nang	Tỷ lệ (% trọng lượng)
1	Taxan	Docetaxel	50 mg	4,84
2	Triglyxerit chuỗi trung bình	Tricaprylin	0,14 ml	12,77
3	Oleoyl glyxerol dạng phức	PECEOLTM	0,56 ml	50,65
4	Chất hoạt động bề mặt	TweenTM 80	0,16 ml	17,42
5	Polyoxyl glyxeryl este của axit béo	LABRASOLT M	0,14 ml	14,32
	Tổng cộng			100,00

Ví dụ 28

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm

được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng Gelucire™ 44/14 (Gettafosse) thay cho LABRASOL™.

Ví dụ 29

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng sử dụng Gelucire™ 50/13 (Gettafosse) thay cho LABRASOL™.

Ví dụ 30

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng triaxetin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 31

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng tripropionin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 32

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng tributyrin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 33

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng trivalerin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 34

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng tricaproin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 35

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm

được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng triheptanoin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 36

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng trionanoin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 37

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng tricaprin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 38

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng triundecanoin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 39

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng trilaurin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 40

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng tritridecanoin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 41

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng trimyristin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 42

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm

được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng tripentadecanoin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 43

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng tripalmitin (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 44

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng triheptadecanoate (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 45

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng triolein (Sigma) thay chotricaprylin.

Ví dụ 46

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng Capmul™ GMO-50 EP/NF (Abitec) thay cho PECEOL™.

Ví dụ 47

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự như quy trình trong ví dụ 27, sử dụng metylen clorit thay cho etanol khan.

Ví dụ 48: Viên nang mềm chứa Paclitaxel

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong bảng 4. Hòa tan hoàn toàn paclitaxel và LABRASOL™ (Gattefosse) trong metylen clorit (có thể tích gấp 14 lần thể tích của tricaprylin). Dung dịch thu được được sấy dưới điều kiện áp suất rút gọn tại nhiệt độ 40°C để loại bỏ metylen clorit. Bổ sung thêm tricaprylin (Captex™ 8000, ABITEC), PECEOL™ (Gattefosse), và Tween™ 80 vào hỗn hợp thu được. Khuấy hỗn hợp thu

được tại nhiệt độ 40°C để thu được dung dịch dầu trong suốt. Dung dịch dầu trong suốt thu được được đựng trong viên nang mềm. Sự xuất hiện của dung dịch dạng dầu trong suốt được trình bày trong Fig. 4 (bên trái, A)

Bảng 4.

	L/I	Thành phần	Hàm lượng/mỗi viên nang	Tỷ lệ (% trọng lượng)
1	Taxan	Paclitaxel	50 mg	4,84
2	Triglyxerit chuỗi trung bình	Tricaprylin	0,14 ml	12,77
3	Oleoyl glyxerol dạng phức	PECEOLTM	0,56 ml	50,65
4	Chất hoạt động bề mặt	TweenTM 80	0,16 ml	17,42
5	Polyoxyl glyxeryl este của axit béo	LABRASOLT M	0,14 ml	14,32
	Tổng cộng			100,00

Ví dụ 49

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng using GelucireTM 44/14 (Gettafosse) thay cho LABRASOLTM.

Ví dụ 50

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng using GelucireTM 50/13 (Gettafosse) thay cho LABRASOLTM.

Ví dụ 51

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng CapmulTM GMO-50 EP/NF (Abitec) thay cho PECEOLTM.

Ví dụ 52

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng etanol khan thay cho metylen clorit.

Ví dụ 53

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng triaxetin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 54

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng tripropionin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 55

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng tributyrin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 56

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng trivalerin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 57

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng tricaproin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 58

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng triheptanoin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 59

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng trinonanoïn (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 60

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng tricaprin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 61

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng triundecanoïn (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 62

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng trilaurin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 63

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng tritridecanoïn (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 64

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng trimyristin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 65

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng tripentadecanoïn (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 66

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng tripalmitin (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 67

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng triheptadecanoate (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 68

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang mềm được bào chế theo quy trình tương tự quy trình bào chế trong ví dụ 48, sử dụng triolein (Sigma) thay cho tricaprylin.

Ví dụ 69: Dược phẩm chứa Paclitaxel dùng qua đường miệng

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong bảng 5. Hòa tan hoàn toàn paclitaxel và LABRASOLTTM (Gattefosse) trong dung dịch metylen clorit (có thể tích gấp 14 lần thể tích của tricaprylin). Dung dịch thu được được sấy dưới điều kiện áp suất rút gọn tại nhiệt độ 40°C để loại bỏ metylen clorit. Bổ sung thêm tricaprylin (CaptexTM 8000, ABITEC), PECEOLTTM (Gattefosse), và TweenTM 80 vào hỗn hợp thu được. Khuấy hỗn hợp thu được tại nhiệt độ 40°C để thu được dung dịch dầu trong suốt. Dung dịch dầu trong suốt thu được được đựng trong viên nang mềm.

Bảng 5.

	L/I	Thành phần	Hàm lượng/ mỗi viên nang	Tỷ lệ (% trọng lượng)
1	Taxan	Paclitaxel	250 mg	20,55
2	Triglyxerit chuỗi trung bình	Tricaprylin	0,14 ml	10,11
3	Oleoyl glyxerol dạng phức	PECEOLT TM	0,56 ml	43,72
4	Chất hoạt động bề mặt	Tween TM 80	0,16 ml	14,05
5	Polyoxyl glyxeryl este của axit béo	LABRASOLT M	0,14 ml	11,57
	Tổng cộng			100,00

Ví dụ so sánh 2

Dược phẩm chứa docetaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong bảng 6. Hòa tan hoàn toàn (Captex™ 8000, ABITEC) trong dung dịch metylen clorit (có thể tích gấp 14 lần thể tích của tricaprylin). Dung dịch thu được được đem sấy khô tại áp suất rút gọn ở nhiệt độ 40°C để loại bỏ etanol. Bổ sung thêm PECEOL™ (Gattefosse) và Tween™ 80 vào hỗn hợp thu được. Khuấy hỗn hợp thu được tại nhiệt độ 40°C để thu được dung dịch dầu trong suốt. Dung dịch dầu thu được là một hệ phân tán đục có các kết tủa trắng. Sự xuất hiện của nó được trình bày trong Fig. 3 (bên phải, B)

Bảng 6.

	L/I	Thành phần	Hàm lượng 1 viên nang	Tỷ lệ (% trọng lượng)
1	Taxan	Docetaxel	30 mg	3,01
2	Triglyxerit chuỗi trung bình	Tricaprylin	0,28 ml	26,30
3	Oleoyl glyxerol dạng phức	PECEOL™	0,55 ml	52,49
4	Chất hoạt động bề mặt	Tween™ 80	0,16 ml	18,20
	Tổng cộng			100,00

Ví dụ so sánh 3

Dược phẩm chứa paclitaxel dùng qua đường miệng được bào chế theo các thành phần và hàm lượng được liệt kê trong bảng 7. Hòa tan hoàn toàn (Captex™ 8000, ABITEC) trong dung dịch metylen clorit (có thể tích gấp 14 lần thể tích của tricaprylin). Dung dịch thu được được sấy dưới điều kiện áp suất rút gọn tại nhiệt độ 40°C để loại bỏ metylen clorit. Bổ sung thêm PECEOL™ (Gattefosse) và Tween™ 80 vào hỗn hợp thu được. Khuấy hỗn hợp thu được tại nhiệt độ 40°C để thu được dung dịch dầu trong suốt. Dung dịch dầu thu được là một hệ phân tán đục có các kết tủa trắng. Sự xuất hiện của nó được trình bày trong Fig. 4 (bên phải, B)

Bảng 7.

	L/I	Thành phần	Hàm lượng/mỗi viên nang	Tỷ lệ (% trọng lượng)
--	-----	------------	----------------------------	--------------------------

1	Taxan	Paclitaxel	30 mg	3,01
2	Triglyxerit chuỗi trung bình	Tricaprylin	0,28 ml	26,30
3	Oleoyl glyxerol dạng phức	PECEOLT M	0,55 ml	52,49
4	Chất hoạt động bề mặt	Tween TM 80	0,16 ml	18,20
	Tổng cộng			100,00

Ví dụ thử nghiệm 3: Đánh giá độ ổn định của các viên nang mềm

Các viên nang mềm được bào chế trong ví dụ 27 và ví dụ 48 được đặt vào trong chai HDPE, sau đó bảo quản trong điều kiện 25°C và độ ẩm 60% trong 6 tháng để đánh giá độ ổn định của các viên nang mềm. Độ ổn định của các viên nang mềm này được đánh giá bằng cách quan sát bề ngoài của nó và quan sát độ rò rỉ từ viên nang. Các kết quả thu được được trình bày trong bảng 8 sau đây.

Bảng 8.

		Ví dụ 27	Ví dụ 48
1 tháng	Độ rò rỉ	Không xuất hiện hiện tượng rò rỉ	Không xuất hiện hiện tượng rò rỉ
	Bề ngoài	Bề ngoài không thay đổi	Bề ngoài không thay đổi
3 tháng	Độ rò rỉ	Không xuất hiện hiện tượng rò rỉ	Không xuất hiện hiện tượng rò rỉ
	Bề ngoài	Bề ngoài không thay đổi	Bề ngoài không thay đổi
6 tháng	Độ rò rỉ	Không xuất hiện hiện tượng rò rỉ	Không xuất hiện hiện tượng rò rỉ
	Bề ngoài	Bề ngoài không thay đổi	Bề ngoài không thay đổi

Từ các kết quả thu được ở bảng 8, có thể thấy rằng các viên nang được điều chế theo sáng chế có độ ổn định rất cao.

Ví dụ thử nghiệm 4: Đánh giá tỷ lệ hấp thu *in vivo*

Dung dịch dầu chứa docetaxel được điều chế trong ví dụ 7 được cung cấp theo đường miệng với liều lượng 125 mg/kg cho chuột ICR (chuột cái, 6 tuần tuổi, Orient

Bio, Hàn Quốc), sử dụng ống thông dạ dày. Tại các thời điểm 0 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 8 giờ sau khi cung cấp thuốc, các mẫu máu được lấy từ tĩnh mạch ổ mắt của chuột, sau đó tiến hành ly tâm tại vận tốc 8.000 vòng/phút trong thời gian 20 phút để thu được các mẫu huyết tương, bảo quản mẫu huyết tương này tại nhiệt độ -70°C .

Giữ các mẫu huyết tương tại nhiệt độ phòng để chúng nóng chảy và sau đó khuấy đều bằng máy trộn vortex trong 1 phút. Bổ sung thêm chất chuẩn nội (paclitaxel $10\text{ }\mu\text{g/mL}$, trong axetonitrin) ($200,0\text{ }\mu\text{L}$) và axetonitrin ($400,0\text{ }\mu\text{L}$) vào các mẫu huyết tương ($50,0\text{ }\mu\text{L}$), khuấy đều trong tại 3.000 vòng/phút trong 5 phút. Mỗi mẫu được ly tâm tại vận tốc 14.000 vòng/phút tại nhiệt độ 8°C trong 20 phút. Mỗi chất hoạt động bề mặt ($300\text{ }\mu\text{L}$) được lấy ra khỏi mẫu và sau đó được lọc qua bộ lọc kim tiêm (PTFE, chromdisc, 13 mm, kích thước lỗ $0,20\text{ }\mu\text{m}$). Lấy ra ($200,0\text{ }\mu\text{L}$) dịch lọc và tiến hành phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC.

Các điều kiện tiến hành phân tích HPLC bao gồm

HPLC: Shimadzu LC-20AD

Đầu dò: Shimadzu SPD-20A

Cột: Shim-pack GIS, $5\text{ }\mu\text{m}$ ODS, $250 \times 4,6\text{ mm id.}$

Xử lý dữ liệu: Labsolutions, Shimadzu

Thể tích tiêm: $100,0\text{ }\mu\text{L}$

Tốc độ dòng chảy: $1,0\text{ mL/phút}$

Nhiệt độ cột: 40°C

Chiều dài sóng phát hiện: 227 nm

Pha động: (A) ACN, (B) DW (ACN: axetonitrin, DW: nước cất)

Thời gian (phút)	Pha động (A)	Pha động (B)
0	30	70
30	60	40
35	100	0
40	0	100

45	30	70
----	----	----

Các tham số dược động học được tính toán từ nồng độ docetaxel trong máu đo được ở trên được trình bày trong bảng 9.

Bảng 9

C _{lớn nhất} (µg/mL)	6,162
T _{lớn nhất} (giờ)	0,25
AUC _{0-6giờ} (µg·giờ/mL)	5,635
AUC _{0-∞} (µg·giờ/mL)	5,928

Từ các kết quả thu được trong bảng 9, có thể thấy rằng, được phẩm theo sáng chế hấp thu rất nhanh ngay từ khi bắt đầu và làm tăng đáng kể tỷ lệ hấp thu *in vivo*.

Ví dụ thử nghiệm 5: Đánh giá tỷ lệ hấp thu *in vivo*

Dung dịch dầu chứa docetaxel được điều chế trong ví dụ 48 được cung cấp theo đường miệng với liều lượng 250 mg/kg cho chuột ICR (chuột cái, 6 tuần tuổi, Orient Bio, Hàn Quốc), sử dụng ống thông dạ dày. Tại các thời điểm 0 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 8 giờ sau khi cung cấp thuốc, các mẫu máu được lấy từ tĩnh mạch ổ mắt của chuột, sau đó tiến hành ly tâm tại vận tốc 8.000 vòng/phút trong thời gian 20 phút để thu được các mẫu huyết tương, bảo quản mẫu huyết tương này tại nhiệt độ -70°C.

Giữ các mẫu huyết tương tại nhiệt độ phòng để chúng nóng chảy và sau đó khuấy đều bằng máy trộn vortex trong 1 phút. Chất chuẩn nội (docetaxel 10 µg/mL, trong axetonitrin) (200,0 µL) và axetonitrin (400,0 µL) được thêm vào các mẫu huyết tương (200,0 µL), sau đó khuấy bằng máy trộn vortex tại vận tốc 3.000 rpm trong 5 phút. Mỗi mẫu được ly tâm tại vận tốc 14.000 vòng/phút tại nhiệt độ 8°C trong 20 phút. Mỗi chất hoạt động bề mặt (300 µL) được lấy ra khỏi mẫu và sau đó được lọc qua bộ lọc kim tiêm (PTFE, chromdisc, 13 mm, kích thước lỗ 0,20 mm). Lấy ra (200,0 µL) dịch lọc và tiến hành phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC với các điều kiện phân tích HPLC tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1.

Các tham số dược động học tính toán từ nồng độ paclitaxel trong máu đo được ở trên được trình bày trong bảng 10.

Bảng 10.

C _{lớn nhất} (µg/mL)	4,207
T _{lớn nhất} (giờ)	0,5
AUC _{0-6giờ} (µg·giờ/mL)	7,698
AUC _{0-∞} (µg·giờ/mL)	7,800

Từ các kết quả thu được trong bảng 10, có thể thấy rằng, dược phẩm theo sáng chế hấp thu rất nhanh ngay từ khi bắt đầu và làm tăng đáng kể tỷ lệ hấp thu *in vivo*.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng qua đường miệng chứa:

(a) taxan với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5% trọng lượng, trong đó taxan là paclitaxel hoặc docetaxel,

(b) triglyxerit chuỗi trung bình với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 35% trọng lượng,

(c) oleoyl glyxerol dạng phức với lượng nằm trong khoảng từ 45 đến 60% trọng lượng, trong đó oleoyl glyxerol dạng phức này chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 50% trọng lượng, và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 20% trọng lượng, và

(d) chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 25% trọng lượng.

2. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó oleoyl glyxerol dạng phức chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 32% đến 52% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 50% trọng lượng, và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 20% trọng lượng.

3. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó oleoyl glyxerol dạng phức chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 55% đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 35% trọng lượng, và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 10% trọng lượng.

4. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó triglyxerit chuỗi trung bình là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm triaxetin, tripropionin, tributyrin, trivalerin, tricaproin, tricapylin, tricaprin, triheptanoin, trionanoin, triundecanoin, trilaurin, tritridecanoin, trimyristin, tripentadecanoin, tripalmitin, glyxeryl triheptadecanoat, và triolein.

5. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất hoạt động bề mặt là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất đồng trùng hợp khối polyoxyetylen-polyoxypropylen, sorbitan este,

polyoxyetylen sorbitan, và polyoxyetylen ete.

6. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 1, trong đó taxan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,8% đến 1,2% trọng lượng, triglyxerit chuỗi trung bình có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 30% trọng lượng, oleoyl glyxerol dạng phức có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 55% trọng lượng, chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 20% trọng lượng.

7. Dược phẩm dùng qua đường miệng chứa:

(a') taxan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 40% trọng lượng, trong đó taxan là paclitaxel hoặc docetaxel,

(b') triglyxerit chuỗi trung bình có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% trọng lượng,

(c') oleoyl glyxerol dạng phức có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 70% trọng lượng,

(d') chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 30% trọng lượng, và

(e') polyoxyl glyxeryl este của axit béo có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 30% trọng lượng.

8. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 7, trong đó oleoyl glyxerol dạng phức chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 32% đến 52% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 50% trọng lượng, và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20% trọng lượng.

9. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 7, trong đó oleoyl glyxerol dạng phức chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 55% đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 35% trọng lượng, và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 10% trọng lượng.

10. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 7, trong đó polyoxyl glyxeryl este của axit béo là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm caprylocaproyl polyoxyl glyxerit, lauroyl polyoxyl glyxerit, và stearyl polyoxyl glyxerit.

11. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 10, trong đó polyoxyl

glyxeryl este của axit béo là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm caprylocaproyl polyoxyl-32 glyxerit, lauroyl polyoxyl-32 glyxerit, và stearyl polyoxyl-32 glyxerit.

12. Dược phẩm dùng qua đường miệng theo điểm 7, trong đó taxan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 4 đến 25% trọng lượng, triglyxerit chuỗi trung bình có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 20% trọng lượng, oleoyl glyxerol dạng phức có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 60% trọng lượng, chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 25% trọng lượng và polyoxyl glyxeryl este của axit béo có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 20% trọng lượng.

13. Quy trình bào chế dược phẩm dùng qua đường miệng, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

(i) hòa tan taxan với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5% trọng lượng và triglyxerit chuỗi trung bình với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 35% trọng lượng trong dung môi hữu cơ, trong đó taxan là paclitaxel hoặc docetaxel, và

(ii) loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi dung dịch thu được trong bước (i), sau đó trộn thêm oleoyl glyxerol dạng phức với lượng nằm trong khoảng từ 45 đến 60% trọng lượng có chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng ; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng , và trioleoyl glyxerol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, và chất hoạt động bề mặt vào với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 25% trọng lượng vào.

14. Quy trình bào chế dược phẩm dùng qua đường miệng, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

(i') hòa tan taxan với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5% trọng lượng và triglyxerit chuỗi trung bình với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 35% trọng lượng và oleoyl glyxerol dạng phức với lượng nằm trong khoảng từ 45 đến 60% trọng lượng có chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng ; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng , và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng , và chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 25% trọng lượng vào trong dung

môi hữu cơ, trong đó taxan là paclitaxel hoặc docetaxel, và

(ii') loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi dung dịch thu được trong bước (i').

15. Quy trình bào chế được phẩm dùng qua đường miệng, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

(i'') hòa tan taxan với lượng nằm trong khoảng từ 4 đến 40% trọng lượng và polyoxyl glyxeryl este của axit béo với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng trong dung môi hữu cơ, trong đó taxan là paclitaxel hoặc docetaxel,

(ii'') loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi dung dịch thu được trong bước (i''), sau đó bổ sung thêm triglyxerit chuỗi trung bình với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng và oleoyl glyxerol dạng phức với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 70% trọng lượng có chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng, và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, và chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 30% trọng lượng vào để tạo thành dung dịch, và

(iii'') tùy ý, đổ dung dịch thu được trong bước (ii'') vào trong viên nang mềm.

16. Quy trình bào chế được phẩm dùng qua đường miệng, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

(i''') hòa tan taxan với lượng nằm trong khoảng từ 4 đến 40% trọng lượng, triglyxerit chuỗi trung bình với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng và oleoyl glyxerol dạng phức với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 70% trọng lượng có chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trọng lượng, và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng, chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 30% trọng lượng, và polyoxyl glyxeryl este của axit béo với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30% trọng lượng trong dung môi hữu cơ, trong đó taxan là paclitaxel hoặc docetaxel,

(ii''') loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi dung dịch thu được trong bước (i''').

(iii''') tùy ý, đổ dung dịch thu được trong bước (ii''') vào trong viên nang mềm.

17. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 16, trong đó oleoyl glyxerol dạng phức chứa monooleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 32 đến 52% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 50% trọng lượng, và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 20% trọng lượng.

18. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 16, trong đó oleoyl glyxerol dạng phức chứa với lượng nằm trong khoảng từ monooleoyl glyxerol 55 đến 65% trọng lượng; dioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 35% trọng lượng, và trioleoyl glyxerol với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 10% trọng lượng.

19. Quy trình theo điểm 15 hoặc 16, trong đó polyoxyl glyxeryl este của axit béo là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm caprylocaproyl polyoxyl glyxerit, lauroyl polyoxyl glyxerit, và stearyl polyoxyl glyxerit.

20. Quy trình theo điểm 19, trong đó polyoxyl glyxeryl este của axit béo là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm caprylocaproyl polyoxyl-32 glyxerit, lauroyl polyoxyl-32 glyxerit, và stearyl polyoxyl-32 glyxerit.

21. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 16, trong đó dung môi hữu cơ là một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất alkyl được halogen hóa, rượu, và xeton.

22. Quy trình theo điểm 21, trong đó dung môi hữu cơ là một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metylen clorit và etanol.

FIG. 1

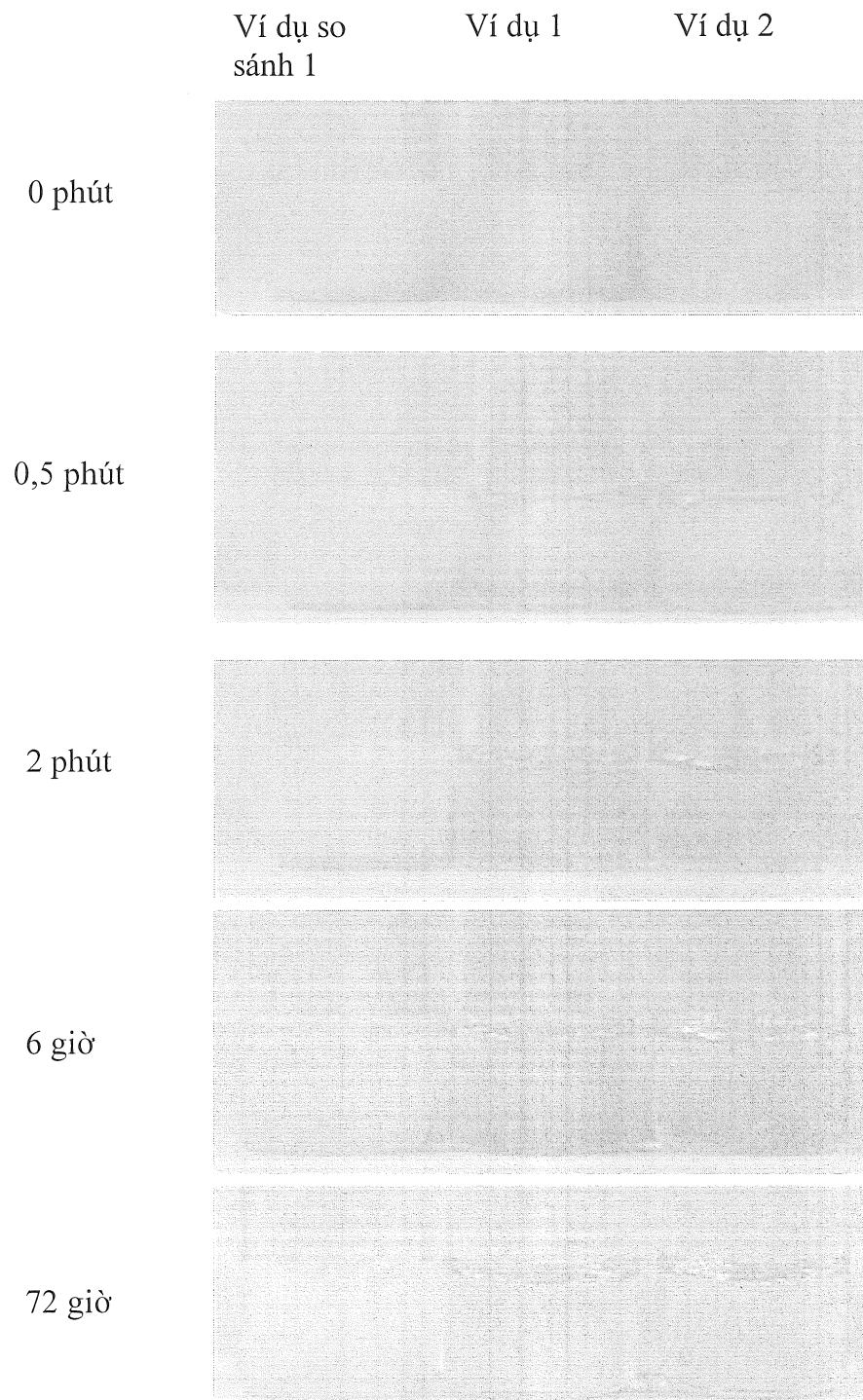


Fig. 2

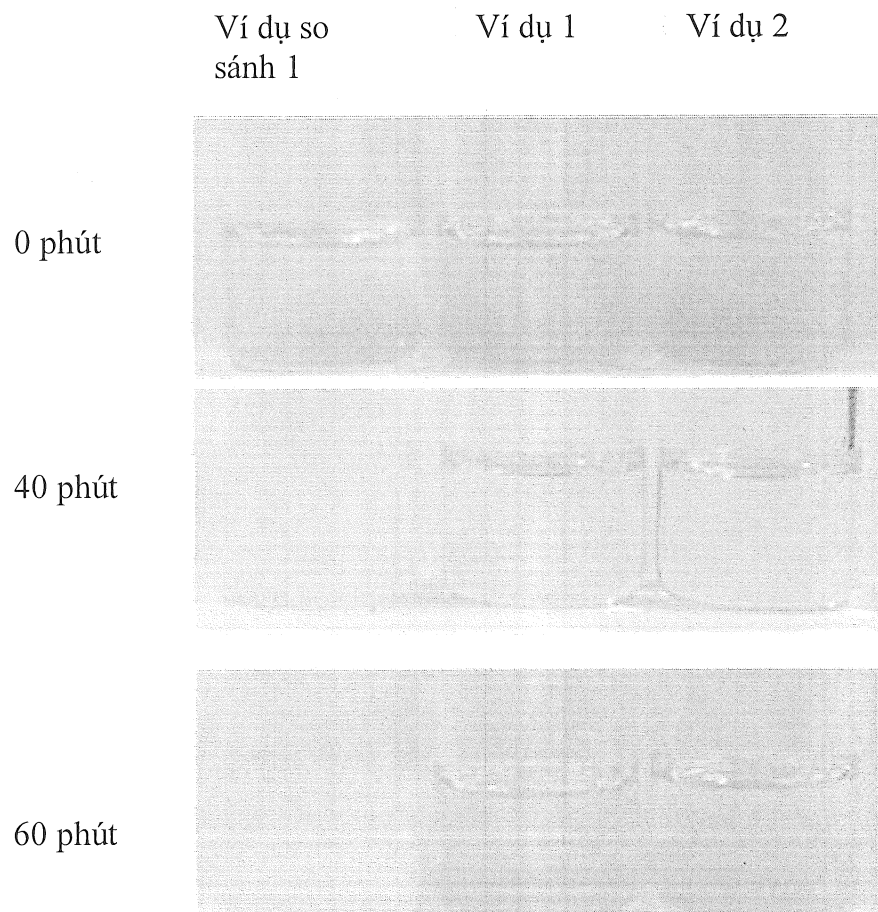
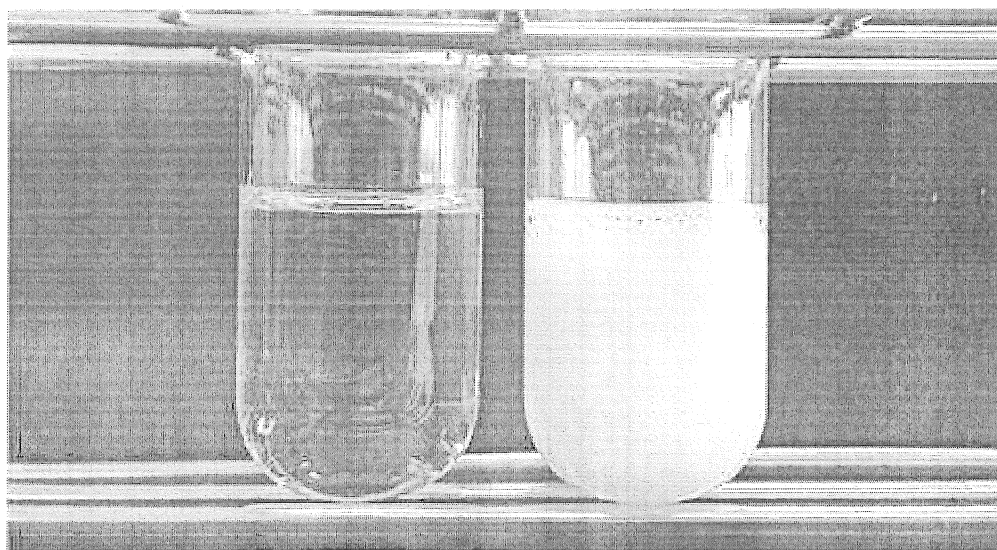


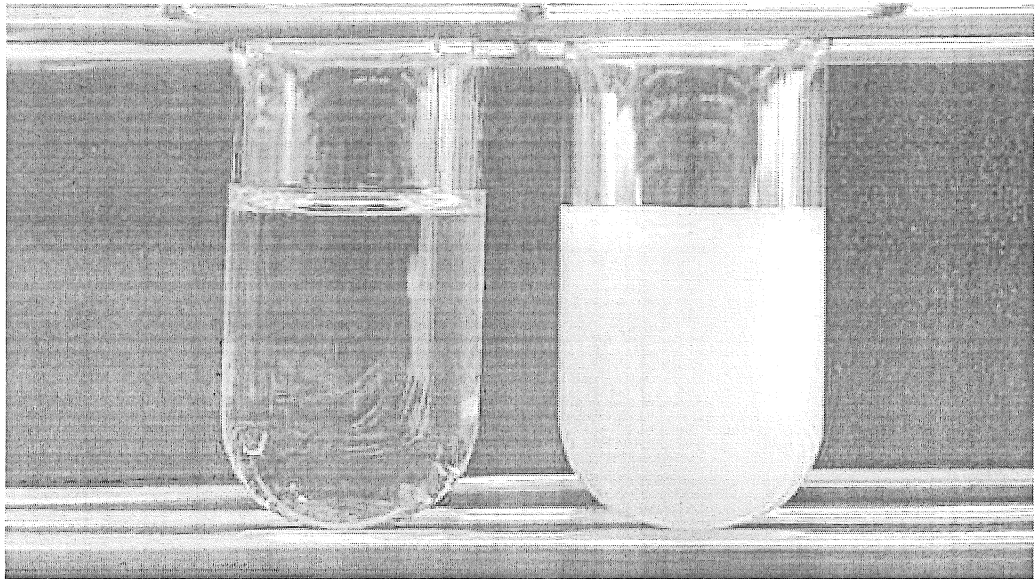
Fig. 3



(A)

(B)

Fig. 4



(A)

(B)