



(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)



1-0030853

(51)<sup>7</sup> A61K 31/444; A61K 47/12; A61K 47/18; A61P 9/12; A61K 47/32; A61K 9/08; A61P 27/02; A61P 27/06; A61K 47/04; A61K 47/22 (13) B

(21) 1-2016-02920

(22) 08/01/2015

(86) PCT/JP2015/050334 08/01/2015

(87) WO2015/105135 16/07/2015

(30) 2014-002810 10/01/2014 JP

(45) 25/01/2022 406

(43) 25/11/2016 344A

(73) SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 5338651, Japan

(72) ENDO, Yoko (JP).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT AXIT PYRIDYLAMINOAXETIC, PHƯƠNG PHÁP LÀM ỔN ĐỊNH HỢP CHẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP CẢI THIẾN HIỆU QUẢ BẢO QUẢN DƯỢC PHẨM NÀY

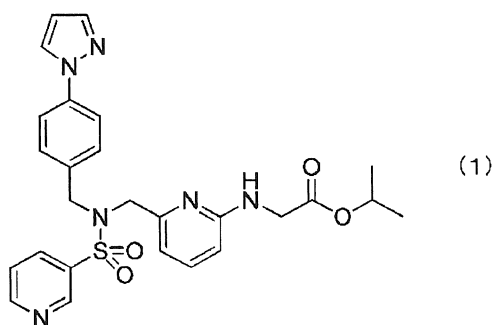
(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất đặc hiệu và có hiệu quả bảo quản tốt, trong đó hợp chất đặc hiệu này là ổn định trong dược phẩm, phương pháp làm ổn định hợp chất đặc hiệu trong dược phẩm và phương pháp cải thiện hiệu quả bảo quản dược phẩm. Dược phẩm theo sáng chế chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó, và còn chứa axit edetic hoặc muối của nó.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó, và phương pháp làm ổn định hợp chất này hoặc muối của nó.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat là hợp chất được biểu thị bằng công thức sau (1):



Tư liệu sáng chế 1 và Tư liệu sáng chế 2 đề cập đến hợp chất axit pyridylamino-axetic như isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat, và Tư liệu sáng chế 1 đề cập đến, ở dạng thuốc nhỏ mắt chứa hợp chất axit pyridylaminoaxetic, dược phẩm điển hình chứa glyxerol đậm đặc và Polysorbat 80.

Tuy nhiên, các tư liệu sáng chế này không đề cập đến dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)-axetat hoặc muối của nó, mà còn chứa axit edetic hoặc muối của nó, và cũng tuyệt đối không đề cập đến độ bền vững của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó trong dược phẩm, và hiệu quả bảo quản của dược phẩm này được cải thiện.

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ Số 2012/0190852, Bản mô tả

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ Số 2011/0054172, Bản mô tả

## Bản chất kỹ thuật của sáng chế

### Vấn đề cần sáng chế giải quyết

Trong giai đoạn phát triển dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó (sau đây được gọi là “hợp chất theo sáng chế”), các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, trong sản phẩm trong nước chứa hợp chất theo sáng chế hòa tan trong đó, độ bền vững của hợp chất theo sáng chế là kém hơn.

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, trong đó hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm bền vững, dược phẩm có hiệu quả bảo quản vượt trội. Sáng chế còn đề xuất phương pháp cải thiện độ bền vững của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm, và hiệu quả bảo quản của dược phẩm.

### Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu sâu rộng về các chất phụ gia trong dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế nhằm đạt được mục tiêu nêu trên, và phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có tỷ lệ còn lại cao ngay cả trong điều kiện bảo quản lâu dài khi bổ sung axit edetic hoặc muối của nó vào dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, và dược phẩm này có hiệu quả bảo quản vượt trội, nhờ đó mà hoàn thành sáng chế.

Bằng cách nêu tên, sáng chế đề cập đến các đối tượng sau.

(1) Dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó, mà còn chứa axit edetic hoặc muối của nó.

(2) Dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó và chất hoạt động bề mặt không ion, mà còn chứa axit edetic hoặc muối của nó.

(3) Dược phẩm theo (2), trong đó chất hoạt động bề mặt không ion chứa dầu thầu dầu polyoxy etylen, dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen, este của axit béo polyoxy etylen sorbitan, hoặc vitamin E TPGS.

(4) Dược phẩm theo (3), trong đó dầu thầu dầu polyoxy etylen chứa dầu thầu

dầu polyoxy etylen được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 5, dầu thầu dầu polyoxyl 9, dầu thầu dầu polyoxyl 15, dầu thầu dầu polyoxyl 35, và dầu thầu dầu polyoxyl 40.

(5) Dược phẩm theo (3), trong đó dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen chứa dầu thầu dầu polyoxy etylen được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 10, dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 40, dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 50, và dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 60.

(6) Dược phẩm theo (3), trong đó este của axit béo polyoxy etylen sorbitan chứa dầu thầu dầu polyoxy etylen được chọn từ nhóm bao gồm Polysorbat 80, Polysorbat 60, Polysorbat 40, polyoxy etylen sorbitan monolaurat, polyoxy etylen sorbitan trioleat, và Polysorbat 65.

(7) Dược phẩm theo bất kỳ trong số các đối tượng từ (2) đến (6), trong đó hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% (khối lượng/thể tích).

(8) Dược phẩm theo (7), trong đó hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion nằm trong khoảng từ 0,8 đến 2% (khối lượng/thể tích).

(9) Dược phẩm theo bất kỳ trong số các đối tượng từ (2) đến (8), trong đó hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion nằm trong khoảng từ 1 đến 20000 phần khối lượng so với 1 phần khối lượng của 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)-aminometyl}pyridin-2-ylamino)isopropyl axetat hoặc muối của nó.

(10) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (9), trong đó hàm lượng 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)isopropyl axetat hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,10% (khối lượng/thể tích).

(11) Dược phẩm theo (10), trong đó hàm lượng 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)isopropyl axetat hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,003% (khối lượng/thể tích).

(12) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (11), trong đó hàm lượng axit edetic hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% (khối lượng/thể tích).

(13) Dược phẩm theo (12), trong đó hàm lượng axit edetic hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1% (khối lượng/thể tích).

(14) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (13), trong đó hàm lượng axit edetic hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,000 phần khối lượng so với 1 phần khối lượng của 6-{{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]}(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)isopropyl axetat hoặc muối của nó.

(15) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (14), mà còn chứa axit boric hoặc muối của nó, axit xitric hoặc muối của nó, hoặc axit axetic hoặc muối của nó.

(16) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (15), mà không chứa axit sorbic.

(17) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (16), mà được nạp vào vật chứa được làm bằng polyetylen.

(18) Dược phẩm theo bất kỳ trong số dược phẩm nêu trong mục từ (1) đến (17), để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh glaucom hoặc bệnh tăng nhãn áp, hoặc giảm áp lực nội nhãn.

(19) Phương pháp làm bền vững isopropyl (6-{{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]}(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó bằng cách cho phép dược phẩm chứa isopropyl (6-{{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]}(pyridin-3-ylsulfonyl)-aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó chứa axit edetic hoặc muối của nó.

(20) Phương pháp cải thiện hiệu quả bảo quản của dược phẩm chứa isopropyl (6-{{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]}(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó bằng cách cho phép dược phẩm chứa axit edetic hoặc muối của nó.

Các cấu trúc tương ứng trong các đối tượng nêu trong mục từ (1) đến nêu trên (20) có thể được phối hợp bằng cách tùy ý lựa chọn hai hoặc nhiều cấu trúc trong đó.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, có thể đề xuất dược phẩm trong đó hợp chất theo sáng chế trong

được phẩm bền vững trong một thời gian dài, được phẩm having hiệu quả bảo quản vượt trội. Được phẩm theo sáng chế có đủ an toàn để làm một sản phẩm thuốc. Sáng chế có thể đề xuất phương pháp làm bền vững hợp chất theo sáng chế trong được phẩm trong một thời gian dài mà qua đó cải thiện hiệu quả bảo quản của được phẩm. Theo sáng chế, có thể đề xuất phương pháp sử dụng axit edetic hoặc muối của nó để tạo ra được phẩm trong đó hợp chất theo sáng chế trong được phẩm bền vững trong một thời gian dài, được phẩm có hiệu quả bảo quản vượt trội.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Các phương án theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

Có thể tạo ra isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)-aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó có chứa trong được phẩm theo sáng chế theo phương pháp thông thường trong tài liệu kỹ thuật, như phương pháp được nêu trong Công bố đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ, Số 2012/0190852, Bản mô tả.

Trong được phẩm theo sáng chế, muối của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat không bị giới hạn cụ thể miễn nó là muối được dụng. Cụ thể là, các muối của axit vô cơ điển hình như hydroclorua, hydrobromat, hydroiodua, nitrat, sulfat, hoặc phosphat; hoặc các muối của axit hữu cơ như axetat, trifloroaxetat, benzoat, oxalat, malonat, succinat, maleat, fumarat, tartrat, xitrat, metansulfonat, etansulfonat, triflorometansulfonat, benzen-sulfonat, p-toluensulfonat, glutamat, hoặc aspartat. Tốt hơn là, hydroclorua hoặc trifloroaxetat là ví dụ điển hình.

Trong được phẩm theo sáng chế, hàm lượng isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó không bị giới hạn cụ thể. Cụ thể là, ngưỡng dưới là tốt hơn là 0,0001% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là 0,0003% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,0005% (khối lượng/thể tích), và còn tốt hơn nữa là 0,001% (khối lượng/thể tích). Tốt hơn nếu ngưỡng trên là 0,1% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là 0,03% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,01% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,008% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,005% (khối lượng/thể tích), và đặc biệt tốt hơn là 0,003% (khối lượng/thể tích). Cụ thể hơn là, tốt hơn nếu hàm lượng của

được phẩm nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,1% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là 0,0003 đến 0,03% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,0005 đến 0,01% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,001 đến 0,008% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,001 đến 0,005% (khối lượng/thể tích), và tốt nhất là 0,001 đến 0,003% (khối lượng/thể tích). Hàm lượng tương đối nhỏ của dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể cho phép giảm lượng chất hoạt động bề mặt (thường là dầu thầu dầu polyoxy etylen), mà cần thiết để hòa tan hợp chất theo sáng chế, vì vậy tốt hơn là hàm lượng hợp chất theo sáng chế nhỏ hơn 0,01% (khối lượng/thể tích). Khi chứa muối của isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)-axetat, thì có nghĩa là hàm lượng isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)axetat nằm trong khoảng nêu trên ở trạng thái mà muối bị phân tách.

Trong dược phẩm theo sáng chế, cần phối trộn chất hoạt động bề mặt nhằm để hòa tan hợp chất theo sáng chế. Có thể phối trộn thích hợp chất hoạt động bề mặt cation, chất hoạt động bề mặt anion, và chất hoạt động bề mặt không ion, mà có thể sử dụng làm các chất phụ gia cho dược phẩm, trong dược phẩm theo sáng chế làm chất hoạt động bề mặt. Trong số các chất hoạt động bề mặt, chất hoạt động bề mặt không ion có thể được ưu tiên.

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt cation chứa muối alkylamin, sản phẩm cộng alkylaminpolyoxy etylen, muối của tri etanolamin monoeste axit béo, muối axylamino etyldi etylamin, dịch ngưng tụ axit béo polyamin, muối alkyltrimetylamoni, muối dialkyldimetylamoni, muối alkylmetylbenzylamoni, muối alkylpyridini, muối amoni kiểu axylaminoalkyl, muối axylaminoalkylpyridini, muối diaxyloxy etylamoni, alkylimidazolin, 1-axylamino etyl-2-alkylimidazolin, 1-hydroxyl etyl-2-alkylimidazolin, và tương tự. Ví dụ về muối alkylmetylbenzylamoni chứa benzalkoni clorua, xetalkonium clorua, và tương tự. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt anion gồm phospholipit, và tương tự; và ví dụ về phospholipit gồm lecithin, và các chất tương tự.

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt không ion chứa dầu thầu dầu polyoxy etylen, dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen, este của axit béo polyoxy etylen sorbitan, Vitamin E TPGS, este của axit béo polyoxy etylen, polyoxy etylen polyoxypropylen glycol, este của axit béo sucroza, và tương tự. Trong số các chất hoạt động bề mặt, dầu

thầu dầu polyoxy etylen có thể được ưu tiên nếu xét về khả năng cải thiện tiếp độ bền vững.

Có thể sử dụng, ở dạng dầu thầu dầu polyoxy etylen, nhiều dầu thầu dầu polyoxy etylens mà mỗi dầu thầu dầu có chỉ số trùng hợp etylen oxit khác nhau. Tốt hơn nếu chỉ số trùng hợp etylen oxit nằm trong khoảng từ 5 đến 100, còn tốt hơn là từ 20 đến 50, đặc biệt tốt hơn là từ 30 đến 40, và tốt nhất là 35. Các ví dụ đặc hiệu về dầu thầu dầu polyoxy etylen bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 5, dầu thầu dầu polyoxyl 9, dầu thầu dầu polyoxyl 15, dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu polyoxyl 40, và tương tự, và dầu thầu dầu polyoxyl 35 có thể được ưu tiên nhất.

Có thể sử dụng, ở dạng dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen, nhiều dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen mà mỗi dầu thầu dầu có chỉ số trùng hợp etylen oxit khác nhau. Tốt hơn là chỉ số trùng hợp etylen oxit nằm trong khoảng từ 10 đến 100, còn tốt hơn là 20 đến 80, đặc biệt tốt hơn là 40 đến 70, và tốt nhất là 60. Các ví dụ đặc hiệu về dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen chứa dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 10, dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 40, dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 50, dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 60, và tương tự, và dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 60 có thể được ưu tiên nhất.

Ví dụ về polyoxy etylen sorbitan este của axit béo bao gồm Polysorbat 80, Polysorbat 60, Polysorbat 40, polyoxy etylen sorbitan monolaurat, polyoxy etylen sorbitan trioleat, Polysorbat 65, và tương tự, và Polysorbat 80 có thể được ưu tiên nhất.

Vitamin E TPGS còn được gọi là este tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat.

Ví dụ về polyoxy etylen este của axit béo chứa polyoxyl 40 stearat, và tương tự.

Ví dụ về polyoxy etylen polyoxypropylen glycol bao gồm polyoxy etylen (160) polyoxypropylen (30) glycol, polyoxy etylen (42) polyoxypropylen (67) glycol, polyoxy etylen (54) polyoxypropylen (39) glycol, polyoxy etylen (196) polyoxypropylen (67) glycol, polyoxy etylen (20) polyoxypropylen (20) glycol, và tương tự. Ví dụ về sucroza este của axit béo bao gồm este của axit sucroza stearic, và tương tự.

Trong dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng chất hoạt động bề mặt không bị giới hạn cụ thể. Cụ thể là, ngưỡng dưới là tốt hơn là 0,001% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là 0,01% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,1% (khối lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn là 0,5% (khối lượng/thể tích), và tốt nhất là 0,8% (khối lượng/thể tích). Tốt hơn nếu ngưỡng trên là 10% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là 5% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 4% (khối lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn là 3% (khối lượng/thể tích), và tốt nhất là 2% (khối lượng/thể tích). Cụ thể hơn là, tốt hơn nếu hàm lượng của dược phẩm nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,01 đến 5% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 4% (khối lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn là từ 0,5 đến 3% (khối lượng/thể tích), và tốt nhất là từ 0,8 đến 2% (khối lượng/thể tích). Hàm lượng nêu trên của dược phẩm được áp dụng cho chất hoạt động bề mặt bất kỳ, và đặc biệt tốt hơn là cho chất hoạt động bề mặt không ion.

Trong dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion so với 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)-isopropyl axetat hoặc muối của nó không bị giới hạn cụ thể. Cụ thể là, tốt hơn nếu ngưỡng dưới của hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion là 1 phần khối lượng, còn tốt hơn là 10 phần khối lượng, còn tốt hơn nữa là 50 phần khối lượng, còn tốt hơn nữa là 100 phần khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là 200 phần khối lượng, so với 1 phần khối lượng của 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)-isopropyl axetat hoặc muối của nó. Tốt hơn nếu ngưỡng trên là 20000 phần khối lượng, còn tốt hơn là 10000 phần khối lượng, còn tốt hơn nữa là 5000 phần khối lượng, còn tốt hơn nữa là 3000 phần khối lượng, và đặc biệt tốt hơn là 2000 phần khối lượng. Cụ thể hơn là, tốt hơn nếu hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion nằm trong khoảng từ 1 đến 20000 phần khối lượng, còn tốt hơn là từ 10 đến 10000 phần khối lượng, còn tốt hơn nữa là từ 50 đến 5000 phần khối lượng, đặc biệt tốt hơn là từ 100 đến 3000 phần khối lượng, và tốt nhất là từ 200 đến 2000 phần khối lượng, so với 1 phần khối lượng của 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)-aminometyl}-pyridin-2-ylamino)isopropyl axetat hoặc muối của nó.

Trong dược phẩm theo sáng chế, ví dụ về muối của axit edetic bao gồm mononatri edetat, dinatri edetat, tetranatri edetat, và tương tự.

Trong dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng axit edetic hoặc muối của nó không bị giới hạn cụ thể. Cụ thể là, tốt hơn nếu ngưỡng dưới của hàm lượng của dược phẩm là 0,001% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là 0,005% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,01% (khối lượng/thể tích), và tốt nhất là 0,02% (khối lượng/thể tích). Tốt hơn nếu ngưỡng trên của hàm lượng của dược phẩm là 1,0% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là 0,5% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là 0,1% (khối lượng/thể tích), và tốt nhất là 0,05% (khối lượng/thể tích). Cụ thể hơn là, tốt hơn nếu hàm lượng axit edetic hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,005 đến 0,5% (khối lượng/thể tích), và tốt nhất là từ 0,01 đến 0,1% (khối lượng/thể tích).

Trong dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng axit edetic hoặc muối của nó so với 1 phần khối lượng của 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)isopropyl axetat hoặc muối của nó không bị giới hạn cụ thể. Cụ thể là, tốt hơn nếu ngưỡng dưới của hàm lượng axit edetic hoặc muối của nó là 0,1 phần khối lượng, còn tốt hơn là 0,2 phần khối lượng, còn tốt hơn nữa là 0,5 phần khối lượng, đặc biệt tốt hơn là 1 phần khối lượng, và tốt nhất là 3 phần khối lượng, so với 1 phần khối lượng của 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-yl-amino)isopropyl axetat hoặc muối của nó. ngưỡng trên là tốt hơn là 1,000 phần khối lượng, còn tốt hơn là 500 phần khối lượng, còn tốt hơn nữa là 200 phần khối lượng, đặc biệt tốt hơn là 100 phần khối lượng, và tốt nhất là 50 phần khối lượng. Cụ thể hơn là, tốt hơn nếu hàm lượng axit edetic hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,000 phần khối lượng, còn tốt hơn là từ 0,2 đến 500 phần khối lượng, còn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 200 phần khối lượng, đặc biệt tốt hơn là từ 1 đến 100 phần khối lượng, và tốt nhất là từ 3 đến 50 phần khối lượng, so với 1 phần khối lượng của 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)isopropyl axetat hoặc muối của nó.

Các chất phụ gia có thể được sử dụng tùy ý trong dược phẩm theo sáng chế, và có thể bổ sung, để làm các chất phụ gia, tác nhân đệm, tác nhân đẳng trương, tác nhân làm bền vững, tác nhân bảo quản, tác nhân chống oxy hóa, polyme khối lượng phân tử cao, và tương tự.

Có thể phối trộn tác nhân đệm, mà có thể được sử dụng làm các chất phụ gia

cho dược phẩm, trong dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ về tác nhân đệm chứa axit phosphoric hoặc muối của nó, axit boric hoặc muối của nó, axit xitric hoặc muối của nó, axit axetic hoặc muối của nó, axit carbonic hoặc muối của nó, axit tartaric hoặc muối của nó, axit  $\epsilon$ -aminocaproic, trometamol, và tương tự. Xét về khả năng đệm ở vùng axit yếu, tốt hơn nếu tác nhân đệm là axit boric hoặc muối của nó, axit xitric hoặc muối của nó, hoặc axit axetic hoặc muối của nó, và đặc biệt tốt hơn là axit xitric hoặc muối của nó. Ví dụ về phosphat bao gồm natri phosphat, natri dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat, kali phosphat, kali dihydro phosphat, dikali hydro phosphat, và tương tự; ví dụ về borat bao gồm borax, natri borat, kali borat, và tương tự; ví dụ về xitrat bao gồm natri axetat, dinatri xitrat, trinatri xitrat, và tương tự; ví dụ về axetat bao gồm natri axetat, kali axetat, và tương tự; ví dụ về cacbonat bao gồm natri cacbonat, natri hydro cacbonat, và tương tự; và ví dụ về tartrat bao gồm natri tartrat, kali tartrat, và tương tự. Khi phối trộn tác nhân đệm vào dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng tác nhân đệm có thể được điều chỉnh thích hợp theo kiểu tác nhân đệm, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,01 đến 5% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 3% (khối lượng/thể tích), và tốt nhất là từ 0,2 đến 2% (khối lượng/thể tích).

Có thể phối trộn thích hợp tác nhân đẳng trương, mà có thể được sử dụng làm các chất phụ gia cho dược phẩm, trong dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ về tác nhân đẳng trương chứa tác nhân đẳng trương ion, tác nhân đẳng trương không ion, và tương tự. Ví dụ về tác nhân đẳng trương ion bao gồm natri clorua, kali clorua, canxi clorua, magie clorua, và tương tự; và ví dụ về tác nhân đẳng trương không ion bao gồm glyxerol, propylen glycol, sorbitol, mannitol, và tương tự. Khi phối trộn tác nhân đẳng trương vào dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng tác nhân đẳng trương có thể được điều chỉnh thích hợp theo kiểu tác nhân đẳng trương, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,02 đến 7% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 5% (khối lượng/thể tích), đặc biệt tốt hơn là từ 0,5 đến 4% (khối lượng/thể tích), và tốt nhất là từ 0,8 đến 3% (khối lượng/thể tích).

Có thể phối trộn thích hợp tác nhân làm bền vững, mà có thể được sử dụng làm các chất phụ gia cho dược phẩm, trong dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ về tác nhân làm bền vững bao gồm natri xitrat, và tương tự. Khi phối trộn tác nhân làm bền vững vào dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng tác nhân làm bền vững có thể được điều

chỉnh thích hợp theo kiểu tác nhân làm bền vững.

Có thể phối trộn thích hợp tác nhân bảo quản, mà có thể được sử dụng làm các chất phụ gia cho dược phẩm, vào dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ về tác nhân bảo quản bao gồm benzalkoni clorua, benzalkoni bromua, benzetonium clorua, axit sorbic, kali sorbat, metyl paraoxybenzoat, propyl paraoxybenzoat, chlorobutanol, và tương tự. Xét về độ bền vững của 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}-pyridin-2-ylamino)isopropyl axetat hoặc muối của nó, thấy rằng không cần chứa axit sorbic. Khi phối trộn tác nhân bảo quản vào dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng tác nhân bảo quản có thể được điều chỉnh thích hợp theo kiểu tác nhân bảo quản, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,0005 đến 0,1% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là từ 0,001 đến 0,05% (khối lượng/thể tích), và tốt nhất là từ 0,002 đến 0,01% (khối lượng/thể tích).

Có thể phối trộn thích hợp tác nhân chống oxy hóa, mà có thể được sử dụng làm các chất phụ gia cho dược phẩm, vào dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ về tác nhân chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic, tocopherol, dibutylhydroxytoluen, butylhydroxyanisole, natri erythorbat, propyl gallat, natri sulfit, và tương tự. Nếu phối trộn tác nhân chống oxy hóa vào dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng tác nhân chống oxy hóa có thể được điều chỉnh thích hợp theo kiểu tác nhân chống oxy hóa, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,0005 đến 0,1% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn nữa là từ 0,001 đến 0,02% (khối lượng/thể tích), và tốt nhất là từ 0,005 đến 0,010% (khối lượng/thể tích).

Có thể phối trộn thích hợp polyme khối lượng phân tử cao, mà có thể được sử dụng làm các chất phụ gia cho dược phẩm, vào dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ về polyme khối lượng phân tử cao bao gồm metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxy etyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxy etylmetyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza axetat succinat, hydroxypropylmetyl-xenluloza phthalat, carboxymetyl etyl xenluloza, xenluloza axetat phthalat, polyvinyl-pyrolidon, rượu polyvinyllic, carboxyvinyl polyme, polyetylen glycol, và tương tự. Khi phối trộn polyme khối lượng phân tử cao vào dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng polyme khối lượng phân tử cao có thể được điều

chính thích hợp theo kiểu polyme khối lượng phân tử cao, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% (khối lượng/thể tích), còn tốt hơn là từ 0,01 đến 1% (khối lượng/thể tích), và còn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 0,5% (khối lượng/thể tích).

Tốt hơn là độ pH của dược phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 4,0 đến 8,0, còn tốt hơn là 4,5 đến 7,5, còn tốt hơn nữa là 5,0 đến 7,0, và tốt nhất là 5,5 đến 6,5.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bảo quản trong vật chứa được làm bằng nhiều nguyên liệu thô khác nhau. Ví dụ, có thể sử dụng vật chứa được làm bằng polyetylen, polypropylen, và tương tự. Xét về việc dễ nhỏ giọt thuốc (độ cứng của vật chứa) và độ bền vững của hợp chất theo sáng chế, được ưu tiên nếu bảo quản trong vật chứa được làm bằng polyetylen.

Dược phẩm dạng liều của dược phẩm theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là có thể sử dụng như một sản phẩm dược phẩm. Ví dụ về dược phẩm dạng liều chứa thuốc nhỏ mắt, thuốc tiêm vào mắt, và tương tự, và thuốc nhỏ mắt là được đặc biệt ưu tiên. Chúng có thể được tạo ra theo phương pháp thông thường trong tài liệu kỹ thuật. Dược phẩm theo sáng chế về cơ bản là dung dịch, và tốt hơn nếu dung môi hoặc môi trường phân tán của nó là nước.

Dược phẩm theo sáng chế là hữu dụng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh glaucom hoặc bệnh tăng nhãn áp, hoặc giảm áp lực nội nhãn. Ví dụ về bệnh glaucom theo sáng chế bao gồm bệnh glaucom góc mở nguyên phát, bệnh glaucom góc mở thứ phát, bệnh glaucom áp lực bình thường, bệnh glaucom tăng tiết quá mức, bệnh glaucom góc đóng nguyên phát, bệnh glaucom góc đóng thứ phát, bệnh glaucom mỏng mắt phẳng, bệnh glaucom hỗn hợp, bệnh glaucom tiến triển, bệnh glaucom do steroid, bệnh glaucom tróc vảy, bệnh glaucom thể tinh bột, bệnh glaucom sinh mạch, bệnh glaucom ác tính, bệnh glaucom lớp bao, hội chứng mỏng mắt phẳng, và tương tự.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều, tốt hơn là từ 1 đến 3, và còn tốt hơn là một hoặc hai tác nhân điều trị bệnh glaucom hoặc bệnh tăng nhãn áp hoặc chất làm giảm áp lực nội nhãn khác. Tác nhân điều trị bệnh glaucom không bị giới hạn cụ thể. Cụ thể là, tốt hơn nếu tác nhân điều trị bệnh glaucom khác là tác nhân điều trị bệnh glaucom có bán trên thị trường hoặc tác nhân điều trị bệnh glaucom đang

trong giai đoạn phát triển, còn tốt hơn là tác nhân điều trị bệnh glaucom có bán trên thị trường, và đặc biệt tốt hơn là tác nhân điều trị bệnh glaucom có bán trên thị trường mà cơ chế tác dụng khác với cơ chế của hợp chất theo sáng chế. Cụ thể hơn là, ví dụ điển hình là chất giống thần kinh giao cảm không chọn lọc, chất chủ vận thụ thể  $\alpha_2$ , chất đối kháng thụ thể  $\alpha_1$ , chất đối kháng thụ thể  $\beta$ , chất hủy phó giao cảm, chất ức chế cacbonatdehydrataza, prostaglandin, chất ức chế Rho kinaza, và tương tự.

Các ví dụ đặc hiệu về chất giống thần kinh giao cảm không chọn lọc chứa dipivefrin; các ví dụ đặc hiệu về chất chủ vận thụ thể  $\alpha_2$  chứa brimonidin và apraclonidin; các ví dụ đặc hiệu về chất đối kháng thụ thể  $\alpha_1$  chứa bunazosin; các ví dụ đặc hiệu về chất đối kháng thụ thể  $\beta$  bao gồm timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol, và metipranolol; các ví dụ đặc hiệu về chất hủy phó giao cảm bao gồm pilocarpin; các ví dụ đặc hiệu về chất ức chế cacbonat dehydrataza bao gồm dorzolamit, brinzolamit, và axetazolamit; ví dụ đặc hiệu về prostaglandin bao gồm latanoprost, isopropyl unoproston, bimatoprost, và travoprost; và các ví dụ đặc hiệu về chất ức chế Rho kinaza bao gồm ripasudil.

#### Ví dụ thực hiện sáng chế

Dược phẩm điển hình và kết quả thử nghiệm sẽ được thể hiện dưới đây, nhưng chỉ để nhằm hiểu rõ hơn sáng chế và không làm giới hạn phạm vi sáng chế.

Dược phẩm điển hình

Dược phẩm điển hình điển hình sử dụng hợp chất theo sáng chế sẽ được thể hiện dưới đây. Trong dược phẩm điển hình dưới đây, lượng phối trộn của mỗi thành phần là hàm lượng của dược phẩm trong 100 ml dược phẩm.

Ví dụ bào chế 1

Thuốc nhỏ mắt (trong 100 ml)

|                        |         |
|------------------------|---------|
| Hợp chất theo sáng chế | 0,001 g |
| Axit boric             | 0,2 g   |
| Glyxerol               | 2,0 g   |
| Polysorbat 80          | 0,5 g   |
| Dinatri edetat         | 0,05 g  |

|                        |         |
|------------------------|---------|
| Benzalkoni clorua      | 0,005 g |
| Axit hydrocloric loãng | vừa đủ  |
| Natri hydroxit         | vừa đủ  |
| Nước tinh khiết        | vừa đủ  |

## Ví dụ bào chế 2

## Thuốc nhỏ mắt (trong 100 ml)

|                        |         |
|------------------------|---------|
| Hộp chất theo sáng chế | 0,001 g |
| Natri dihydro phosphat | 0,2 g   |
| Glyxerol               | 2,0 g   |
| Vitamin E TPGS         | 0,8 g   |
| Dinatri edetat         | 0,05 g  |
| Benzalkoni clorua      | 0,005 g |
| Axit hydrocloric loãng | vừa đủ  |
| Natri hydroxit         | vừa đủ  |
| Nước tinh khiết        | vừa đủ  |

## Ví dụ bào chế 3

## Thuốc nhỏ mắt (trong 100 ml)

|                                            |         |
|--------------------------------------------|---------|
| Hộp chất theo sáng chế                     | 0,001 g |
| Trinatri xitrat                            | 0,2 g   |
| Glyxerol                                   | 2,0 g   |
| Dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 60 | 0,3 g   |
| Dinatri edetat                             | 0,05 g  |
| Benzalkoni clorua                          | 0,005 g |
| Axit hydrocloric loãng                     | vừa đủ  |
| Natri hydroxit                             | vừa đủ  |

Nước tinh khiết

vừa đủ

Kiểu và các lượng phối trộn của hợp chất theo sáng chế, chất hoạt động bề mặt không ion, axit edetic, và các chất phụ gia trong được phẩm điển hình từ 1 đến 3 có thể được điều chỉnh thích hợp để thu được chế phẩm mong muốn.

#### 1. Thử nghiệm đánh giá độ bền vững (1)

Ảnh hưởng của axit edetic đến độ bền vững của hợp chất theo sáng chế được nghiên cứu.

##### 1-1. Bào chế được phẩm thử nghiệm

Bổ sung và hòa tan 20 ml dung dịch natri dihydro phosphat 10%, 10 ml dung dịch dinatri edetat dihydrat 5%, và 900 ml nước tinh khiết vào 5 g dầu thầu dầu polyoxyl 35. Sau khi điều chỉnh độ pH đến khoảng 6 bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit hoặc axit hydrochloric loãng (vừa đủ), 0,003 g isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat (sau đây được gọi là hợp chất A) được bổ sung và hòa tan. Bổ sung nước tinh khiết (vừa đủ) vào phần thu được ở trên để thu được tổng số 1000 ml, bằng cách đó thu được được phẩm theo ví dụ 1.

Bằng cùng phương pháp bào chế nêu trong ví dụ 1, các được phẩm theo ví dụ 2 và Ví dụ so sánh từ 1 đến 2 nêu trong bảng 1 được bào chế.

##### 1-2. Quy trình thử nghiệm

Sau khi nạp 5 ml được phẩm thử nghiệm vào ống thủy tinh và bảo quản ở nhiệt độ 60°C trong thời gian tùy ý, hàm lượng isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat được xác định bằng cách sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao, và sau đó, tính toán tỷ lệ còn lại (%) của nó.

##### 1-3. Kết quả thử nghiệm và đánh giá

Kết quả thử nghiệm được nêu trong bảng 1.

Bảng 1

| % (khối lượng/thể tích)                    |             | Ví dụ 1 | Ví dụ 2 | Ví dụ so sánh 1 | Ví dụ so sánh 2 |
|--------------------------------------------|-------------|---------|---------|-----------------|-----------------|
| Hợp chất theo sáng chế A                   |             | 0,0003  | 0,0003  | 0,0003          | 0,0003          |
| Dinatri edetat dihydrat                    |             | 0,05    | 0,05    | -               | -               |
| Dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 60 |             | 0,5     | -       | 0,5             | -               |
| Polysorbat 80                              |             | -       | 0,5     | -               | 0,5             |
| Natri dihydro phosphat                     |             | 0,2     | 0,2     | 0,2             | 0,2             |
| HCl/NaOH                                   |             | vừa đủ  | vừa đủ  | vừa đủ          | vừa đủ          |
| Nước tinh khiết                            |             | vừa đủ  | vừa đủ  | vừa đủ          | vừa đủ          |
| Độ pH                                      |             | 6,0     | 6,0     | 6,0             | 6,0             |
| Tỷ lệ còn lại (%)                          | 60°C/1 tuần | 96,9    | 93,6    | 24,2            | 69,5            |

Như được nêu rõ trong Bảng 1, dược phẩm theo ví dụ từ 1 đến 2 vẫn duy trì được tỷ lệ còn lại cao đáng kể ở nhiệt độ 60°C trong một tuần, so với các dược phẩm trong ví dụ so sánh 1 và 2. Kết quả này cho thấy dược phẩm theo sáng chế có độ bền vững tuyệt vời.

## 2. Thử nghiệm đánh giá độ bền vững (2)

Ảnh hưởng của các chất phụ gia và pH trong dược phẩm theo sáng chế được nghiên cứu.

### 2-1. Bào chế dược phẩm thử nghiệm

Bằng cùng phương pháp bào chế nêu trong ví dụ 1, dược phẩm theo ví dụ từ 3 đến 34 nêu trong các bảng từ 2 đến 8 được bào chế.

### 2-2. Quy trình thử nghiệm

Sau khi nạp 5 ml dược phẩm thử nghiệm vào ống thủy tinh và bảo quản ở nhiệt

độ 60°C trong thời gian tùy ý, hàm lượng isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl]-(pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat được xác định bằng cách sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao, và sau đó, tính toán tỷ lệ còn lại (%) của nó.

Bảng 2

| % (khối lượng/thể tích)  |        | Ví dụ 3 | Ví dụ 4 | Ví dụ 5 | Ví dụ 6 | Ví dụ 7 |
|--------------------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Hợp chất theo sáng chế A |        | 0,01    | 0,0003  | 0,001   | 0,01    | 0,03    |
| Dầu thầu dầu polyoxyl 35 |        | 0,8     | 0,5     | 0,8     | 2       | 2       |
| Natri dihydro phosphat   |        | 0,2     | 0,2     | 0,2     | 0,2     | 0,2     |
| Dinatri edetat dihydrat  |        | 0,01    | 0,05    | 0,05    | 0,05    | 0,05    |
| Glyxerol                 |        | 2,3     | -       | 2,3     | 2,3     | 2,3     |
| Benzalkoni clorua        |        | 0,004   | -       | 0,004   | 0,004   | 0,004   |
| HCl/NaOH                 |        | vừa đủ  | vừa đủ  | vừa đủ  | vừa đủ  | vừa đủ  |
| Nước tinh khiết          |        | vừa đủ  | vừa đủ  | vừa đủ  | vừa đủ  | vừa đủ  |
| Độ pH                    |        | 5,8     | 6,0     | 5,8     | 5,8     | 5,8     |
| Tỷ lệ còn lại (%)        | 60°C/  |         |         |         |         |         |
|                          | 1 tuần | 94,5    | ND      | 93,02   | 94,0    | 94,1    |
|                          | 60°C/  | 86,2    | 83,2    | 82,2    | 87,1    | 90,9    |
| 4 tuần                   |        |         |         |         |         |         |

Bảng 3

| % (khối lượng/thể tích)  |                 | Ví dụ 8 | Ví dụ 9 | Ví dụ 10 | Ví dụ 11 | Ví dụ 12 | Ví dụ 13 | Ví dụ 14 |
|--------------------------|-----------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Hợp chất theo sáng chế A |                 | 0,003   | 0,003   | 0,003    | 0,003    | 0,003    | 0,01     | 0,01     |
| Dầu thầu dầu polyoxyl 35 |                 | 0,8     | 0,8     | 0,8      | 0,8      | 0,8      | 0,8      | 0,8      |
| Natri dihydrophosphat    |                 | 0,2     | -       | -        | -        | -        | -        | -        |
| Axit boric               |                 | -       | 1       | -        | -        | -        | 1        | -        |
| Trinatri xitratdihydrat  |                 | -       | -       | 0,2      | -        | -        | -        | -        |
| Natri axetattrihiydrat   |                 | -       | -       | -        | 0,2      | -        | -        | -        |
| Axit ε-aminocaproic      |                 | -       | -       | -        | -        | 0,2      | -        | -        |
| Trometamol               |                 | -       | -       | -        | -        | -        | -        | 0,9      |
| Dinatri edetat dihydrat  |                 | 0,02    | 0,02    | 0,02     | 0,02     | 0,02     | 0,05     | 0,05     |
| Glyxerol                 |                 | 2,2     | 1,0     | 2,2      | 2,2      | 2,2      | 1,4      | 0,8      |
| Benzalkoni clorua        |                 | 0,004   | 0,004   | 0,004    | 0,004    | 0,004    | 0,004    | 0,004    |
| HCl/NaOH                 |                 | vừa đủ  | vừa đủ  | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Nước tinh khiết          |                 | vừa đủ  | vừa đủ  | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Độ pH                    |                 | 6,0     | 6,0     | 6,0      | 6,0      | 6,0      | 5,8      | 5,8      |
| Tỷ lệ còn lại (%)        | 60°C/<br>2 tuần | 94,6    | 94,0    | 95,1     | 94,3     | 94,4     | 93,1     | 92,6     |

Bảng 4

| % (khối lượng/thể tích)  |                 | Ví dụ 15 | Ví dụ 16 | Ví dụ 17 | Ví dụ 18 |
|--------------------------|-----------------|----------|----------|----------|----------|
| Hợp chất theo sáng chế A |                 | 0,01     | 0,01     | 0,01     | 0,01     |
| Dầu thầu dầu polyoxyl 35 |                 | 0,8      | 0,8      | 0,8      | 0,8      |
| Natri dihydro phosphat   |                 | 0,2      | 0,2      | 0,2      | 0,2      |
| Dinatri edetat dihydrat  |                 | 0,05     | 0,05     | 0,05     | 0,05     |
| Glyxerol                 |                 | 2,3      | 2,3      | 2,3      | 2,3      |
| Benzalkoni clorua        |                 | 0,002    | 0,008    | 0,004    | 0,004    |
| HCl/NaOH                 |                 | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Nước tinh khiết          |                 | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Độ pH                    |                 | 5,8      | 5,8      | 5,0      | 6,5      |
| Tỷ lệ còn lại (%)        | 60°C/<br>2 tuần | 95,3     | 94,1     | 94,8     | 92,6     |

Bảng 5

| % (khối lượng/thể tích)       |                 | Ví dụ 19 | Ví dụ 20 | Ví dụ 21 | Ví dụ 22 |
|-------------------------------|-----------------|----------|----------|----------|----------|
| Hợp chất theo sáng chế A      |                 | 0,003    | 0,003    | 0,003    | 0,003    |
| Dầu thầu dầu polyoxyl 35      |                 | 0,8      | 0,8      | 0,8      | 0,8      |
| Axit boric                    |                 | 1        | 1        | -        | -        |
| Axit $\epsilon$ -aminocaproic |                 | -        | -        | 0,2      | 0,2      |
| Dinatri edetat dihydrat       |                 | 0,02     | 0,02     | 0,02     | 0,02     |
| Glyxerol                      |                 | 1        | -        | 2,3      | -        |
| Mannitol                      |                 | -        | 2,0      | -        | 4,5      |
| Benzalkoni clorua             |                 | 0,0013   | 0,0013   | 0,0013   | 0,0013   |
| HCl/NaOH                      |                 | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Nước tinh khiết               |                 | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Độ pH                         |                 | 6,0      | 6,0      | 6,0      | 6,0      |
| Tỷ lệ còn lại (%)             | 60°C/<br>2 tuần | 93,3     | 93,0     | 93,4     | 93,6     |

Bảng 6

| % (khối lượng/thể tích)  |                 | Ví dụ<br>23 | Ví dụ<br>24 | Ví dụ<br>25 | Ví dụ<br>26 | Ví dụ<br>27 | Ví dụ<br>28 | Ví dụ<br>29 |
|--------------------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Hợp chất theo sáng chế A |                 | 0,0003      | 0,0003      | 0,0003      | 0,0003      | 0,0003      | 0,003       | 0,0003      |
| Polysorbat 80            |                 | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,8         | -           |
| Vitamin E TPGS           |                 | -           | -           | -           | -           | -           | -           | 0,5         |
| Natri dihydrophosphat    |                 | 0,2         | 0,2         | -           | -           | -           | -           | -           |
| Boric axit               |                 | -           | -           | 1           | -           | -           | -           | 1           |
| Natri xitratdihydrat     |                 | -           | -           | -           | 1           | -           | -           | -           |
| Trometamol               |                 | -           | -           | -           | -           | 1           | -           | -           |
| Trinatri xitratdihydrat  |                 |             |             |             |             |             | 0,2         |             |
| Dinatri edetat dihydrat  |                 | 0,05        | 0,05        | 0,05        | 0,05        | 0,05        | 0,02        | 0,01        |
| Natri clorua             |                 | 0,8         | -           | -           | -           | -           | -           | -           |
| Glyxerol                 |                 | -           | 2,2         | -           | -           | -           | 2,2         | 1,0         |
| Benzalkoni clorua        |                 | -           | -           | -           | -           | -           | 0,004       | 0,01        |
| HCl/NaOH                 |                 | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      |
| Nước tinh khiết          |                 | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      | vừa đủ      |
| pH                       |                 | 6,0         | 6,0         | 6,0         | 6,0         | 6,0         | 6,0         | 6,0         |
| Tỷ lệ còn lại (%)        | 60°C/<br>2 tuần | 93,8        | 95,3        | 96,0        | 93,7        | 96,1        | 94,0        | 86,0        |

Bảng 7

| % (khối lượng/thể tích)       |                 | Ví dụ 30 | Ví dụ 31 | Ví dụ 32 |
|-------------------------------|-----------------|----------|----------|----------|
| Hợp chất theo sáng chế A      |                 | 0,0003   | 0,0003   | 0,0003   |
| Polysorbat 80                 |                 | 0,5      | 0,8      | 0,8      |
| Axit $\epsilon$ -Aminocaproic |                 | 0,2      | 0,2      | 0,2      |
| Dinatri edetat dihydrat       |                 | 0,02     | 0,02     | 0,02     |
| Glyxerol                      |                 | -        | 2,3      | -        |
| Mannitol                      |                 | 4,5      | -        | 4,5      |
| Benzalkoni clorua             |                 | 0,0013   | 0,0013   | 0,0013   |
| HCl/NaOH                      |                 | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Nước tinh khiết               |                 | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Độ pH                         |                 | 6,0      | 6,0      | 6,0      |
| Tỷ lệ còn lại (%)             | 60°C/<br>2 tuần | 90,2     | 93,2     | 93,9     |

Bảng 8

| % (khối lượng/thể tích)  |             | Ví dụ 33 | Ví dụ 34 |
|--------------------------|-------------|----------|----------|
| Hợp chất theo sáng chế A |             | 0,0003   | 0,0003   |
| Dầu thầu dầu polyoxyl 35 |             | 0,8      | 0,8      |
| Axit boric               |             | 1        | 1        |
| Axit sorbic              |             | 0,1      | —        |
| Dinatri edetat dihydrat  |             | 0,05     | 0,05     |
| Glyxerol                 |             | 1        | 1        |
| Benzalkoni clorua        |             | 0,01     | 0,01     |
| HCl/NaOH                 |             | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Nước tinh khiết          |             | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Độ pH                    |             | 6,5      | 6,5      |
| Tỷ lệ còn lại (%)        | 60°C/2 tuần | 89,1     | 92,5     |

Như được nêu rõ trong các bảng từ 2 đến 8, dược phẩm theo ví dụ từ 3 đến 34 vẫn duy trì được tỷ lệ còn lại cao ở nhiệt độ 60°C trong 2 hoặc 4 tuần.

### 3. Thử nghiệm đánh giá hiệu quả bảo quản

Hiệu quả bảo quản của dược phẩm theo sáng chế được nghiên cứu.

#### 3-1. Bào chế dược phẩm thử nghiệm

Bằng cùng phương pháp bào chế nêu trong ví dụ 1, dược phẩm theo ví dụ từ 35 đến 43 và Ví dụ so sánh 3 được nêu trong các Bảng 9 và 10 được bào chế.

Bảng 9

| % (khối lượng/thể tích)  | Ví dụ 35 | Ví dụ 36 | Ví dụ 37 | Ví dụ 38 | Ví dụ 39 |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Hợp chất theo sáng chế A | 0,003    | 0,0003   | 0,003    | 0,003    | 0,003    |
| Dầu thầu dầu polyoxyl 35 | 0,8      | 0,8      | 0,8      | 0,2      | 0,8      |
| Axit boric               | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      |
| Dinatri edetat dihydrat  | 0,005    | 0,02     | 0,05     | 0,01     | 0,01     |
| Glyxerol                 | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      | 1,0      |
| Benzalkoni clorua        | 0,0085   | 0,0085   | 0,0085   | 0,004    | 0,0085   |
| HCl/NaOH                 | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Nước tinh khiết          | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   |
| Độ pH                    | 5,5      | 5,5      | 5,5      | 5,0      | 6,5      |

Bảng 10

| % (khối lượng/thể tích)  | Ví dụ 40 | Ví dụ 41 | Ví dụ 42 | Ví dụ 43 | Ví dụ so sánh 3 |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------------|
| Hợp chất theo sáng chế A | 0,003    | 0,0003   | 0,001    | 0,003    | 0,003           |
| Dầu thầu dầu polyoxyl 35 | 0,8      | 0,8      | 1,4      | -        | 0,8             |
| Polysorbat 80            | -        | -        | -        | 0,8      | -               |
| Trinatri xitratdihidrat  | 0,2      | 0,2      | 0,14     | 0,2      | -               |
| Axit xitric monohidrat   | -        | -        | 0,03     | -        | -               |
| Axit boric               | -        | -        | -        | -        | 1,0             |
| Dinatri edetat dihidrat  | 0,02     | 0,02     | 0,02     | 0,02     | -               |
| Glyxerol                 | 2,2      | 2,2      | 2,3      | 2,2      | 1,0             |
| Benzalkoni clorua        | 0,0085   | 0,004    | 0,0085   | 0,004    | 0,0085          |
| HCl/NaOH                 | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ          |
| Nước tinh khiết          | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ   | vừa đủ          |
| Độ pH                    | 6,0      | 6,0      | 5,6      | 6,0      | 5,5             |

### 3-2. Quy trình thử nghiệm

#### Chủng vi khuẩn

Các chủng sau đây được sử dụng làm chất để tiêm chủng.

#### Vi khuẩn:

*Escherichia coli*, *Escherichia Coli* ATCC 8739

*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027

*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538

#### Nấm men và nấm mốc:

*Candida albicans*, *Candida albicans* ATCC 10231

*Aspergillus niger*, *Aspergillus niger* ATCC16404

#### Quy trình thử nghiệm

Thử nghiệm được thực hiện theo thử nghiệm hiệu quả bảo quản được nêu trong Dược điển Nhật được chỉnh sửa lần thứ 16. Cụ thể, dung dịch tiêm chủng được chuẩn bị sao cho nồng độ nằm trong khoảng từ  $10^7$  đến  $10^8$  cfu/ml và mỗi dược phẩm theo ví dụ từ 35 đến 43 và Ví dụ so sánh 3 được chủng theo cách vô khuẩn bằng mỗi dung dịch tiêm chủng sao cho nồng độ nằm trong khoảng từ  $10^5$  đến  $10^6$  cfu/ml, tiếp theo là phối trộn đồng đều để thu được mẫu. Các mẫu này được bảo trong điều kiện chắn sáng ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C và, sau 14 và 28 ngày, 1 ml mỗi mẫu được thu lấy và đo số vi khuẩn sống được.

Số vi khuẩn sống được gồm vi khuẩn, nấm men, và nấm mốc được đo theo phương pháp lấy số lượng chắc chắn nhất có thể được xác định theo thử nghiệm giới hạn vi sinh vật trong Dược điển Nhật được chỉnh sửa lần thứ 16.

Từ số vi khuẩn sống được được xác định theo phương pháp lấy số lượng chắc chắn nhất có thể được, tỷ lệ còn lại được xác định dựa trên giả định rằng số vi khuẩn ban đầu xác định được từ dung dịch tiêm chủng là 100.

#### Phương pháp đánh giá

Trường hợp mà số vi khuẩn sống được sau 14 và 28 ngày đáp ứng các tiêu chuẩn nêu trong Bảng 11 đối với tất cả các chủng vi khuẩn được đánh giá là “Qua”. Khi tất cả kết quả trong mỗi lần lấy mẫu đều “qua”, thì được cho là “có hiệu quả bảo quản”.

Bảng 11

| Thời gian lấy mẫu | Vi khuẩn                                          | Nấm men và nấm mốc                    |
|-------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Sau 14 ngày       | 0,1% hoặc ít hơn so với số tiêm chủng             | Cùng mức độ hoặc ít hơn số tiêm chủng |
| Sau 28 ngày       | Cùng mức độ hoặc ít hơn số tiêm chủng sau 14 ngày | Cùng mức độ hoặc ít hơn số tiêm chủng |

### 3-3. Kết quả thử nghiệm và đánh giá

Kết quả thử nghiệm và đánh giá nêu trong bảng 12.

Bảng 12

| Kết quả và đánh giá về thử nghiệm hiệu quả bảo quản | Chủng vi khuẩn     | Sau 14 ngày | Sau 28 ngày | Đánh giá             |
|-----------------------------------------------------|--------------------|-------------|-------------|----------------------|
| Ví dụ 35                                            | Vi khuẩn           | Qua         | Qua         | Có hiệu quả bảo quản |
|                                                     | Nấm men và nấm mốc | Qua         | Qua         |                      |
| Ví dụ 36                                            | Vi khuẩn           | Qua         | Qua         | Có hiệu quả bảo quản |
|                                                     | Nấm men và nấm mốc | Qua         | Qua         |                      |
| Ví dụ 37                                            | Vi khuẩn           | Qua         | Qua         | Có hiệu quả bảo quản |
|                                                     | Nấm men và nấm mốc | Qua         | Qua         |                      |
| Ví dụ 38                                            | Vi khuẩn           | Qua         | Qua         | Có hiệu quả bảo quản |
|                                                     | Nấm men và nấm mốc | Qua         | Qua         |                      |
| Ví dụ 39                                            | Vi khuẩn           | Qua         | Qua         | Có hiệu quả bảo quản |
|                                                     | Nấm men và nấm mốc | Qua         | Qua         |                      |
| Ví dụ 40                                            | Vi khuẩn           | Qua         | Qua         | Có hiệu quả bảo quản |
|                                                     | Nấm men và nấm mốc | Qua         | Qua         |                      |
| Ví dụ 41                                            | Vi khuẩn           | Qua         | Qua         | Có hiệu quả bảo quản |
|                                                     | Nấm men và         | Qua         | Qua         |                      |

|                 |                    |           |     |                            |
|-----------------|--------------------|-----------|-----|----------------------------|
|                 | nấm mốc            |           |     |                            |
| Ví dụ 42        | Vi khuẩn           | Qua       | Qua | Có hiệu quả bảo quản       |
|                 | Nấm men và nấm mốc | Qua       | Qua |                            |
| Ví dụ 43        | Vi khuẩn           | Qua       | Qua | Có hiệu quả bảo quản       |
|                 | Nấm men và nấm mốc | Qua       | Qua |                            |
| Ví dụ so sánh 3 | Vi khuẩn           | Không qua | Qua | Không có hiệu quả bảo quản |
|                 | Nấm men và nấm mốc | Qua       | Qua |                            |

Như được nêu rõ trong Bảng 12, dược phẩm theo ví dụ từ 35 đến 43 có hiệu quả bảo quản mà tương thích với hiệu quả bảo quản thử nghiệm chuẩn được nêu trong Dược điển Nhật được chỉnh sửa lần thứ 16. Các kết quả này cho thấy dược phẩm theo sáng chế có hiệu quả bảo quản vượt trội.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)-aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó và chất hoạt động bề mặt không ion, trong đó dược phẩm này còn chứa axit edetic hoặc muối của nó.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất hoạt động bề mặt không ion chứa dầu thầu dầu polyoxy etylen, dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen, polyoxy etylen sorbitan este của axit béo, hoặc vitamin E TPGS.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dầu thầu dầu polyoxy etylen chứa dầu thầu dầu polyoxy etylen được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 5, dầu thầu dầu polyoxyl 9, dầu thầu dầu polyoxyl 15, dầu thầu dầu polyoxyl 35, và dầu thầu dầu polyoxyl 40.
4. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen chứa dầu thầu dầu hóa cứng polyoxy etylen được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 10, dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 40, dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 50, và dầu thầu dầu hóa cứng do polyoxy etylen 60.
5. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó polyoxy etylen sorbitan este của axit béo bao gồm polyoxy etylen sorbitan este của axit béo được chọn từ nhóm bao gồm Polysorbat 80, Polysorbat 60, Polysorbat 40, polyoxy etylen sorbitan monolaurat, polyoxy etylen sorbitan trioleat, và Polysorbat 65.
6. Dược phẩm theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% (khối lượng/thể tích).
7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% (khối lượng/thể tích).
8. Dược phẩm theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion nằm trong khoảng từ 1 đến 20000 phần khối lượng so với 1 phần khối lượng của isopropyl 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)-amino-metyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó.
9. Dược phẩm theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hàm lượng isopropyl 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,1% (khối lượng/thể tích).

tích).

10. Được phẩm theo điểm 9, trong đó hàm lượng isopropyl 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,003% (khối lượng/thể tích).

11. Được phẩm theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó hàm lượng axit edetic hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1% (khối lượng/thể tích).

12. Được phẩm theo điểm 11, trong đó hàm lượng axit edetic hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1% (khối lượng/thể tích).

13. Được phẩm theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó hàm lượng axit edetic hoặc muối của nó nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000 phần khối lượng so với 1 phần khối lượng của isopropyl 6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)amino-metyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó.

14. Được phẩm theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó dược phẩm này còn chứa axit boric hoặc muối của nó, axit xitric hoặc muối của nó, hoặc axit axetic hoặc muối của nó.

15. Được phẩm theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó dược phẩm này không chứa axit sorbic.

16. Được phẩm theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó dược phẩm này được nạp vào vật chứa được làm bằng polyetylen.

17. Phương pháp làm ổn định hợp chất isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó bằng cách tạo ra dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)amino-metyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó và chất hoạt động bề mặt không ion chứa axit edetic hoặc muối của nó.

18. Phương pháp cải thiện hiệu quả bảo quản dược phẩm chứa isopropyl (6-{[4-(pyrazol-1-yl)benzyl](pyridin-3-ylsulfonyl)aminometyl}pyridin-2-ylamino)axetat hoặc muối của nó và chất hoạt động bề mặt không ion bằng cách tạo ra dược phẩm chứa axit edetic hoặc muối của nó.