



(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)



1-0030870

(51)⁷ A61K 9/20; A61K 9/08; A61K 47/30; (13) B
A61K 9/06

(21) 1-2015-01738

(22) 27/12/2013

(86) PCT/KR2013/012269 27/12/2013

(87) WO 2014/104791 03/07/2014

(30) 10-2012-0157583 28/12/2012 KR

(45) 25/01/2022 406

(43) 25/11/2015 332A

(73) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)

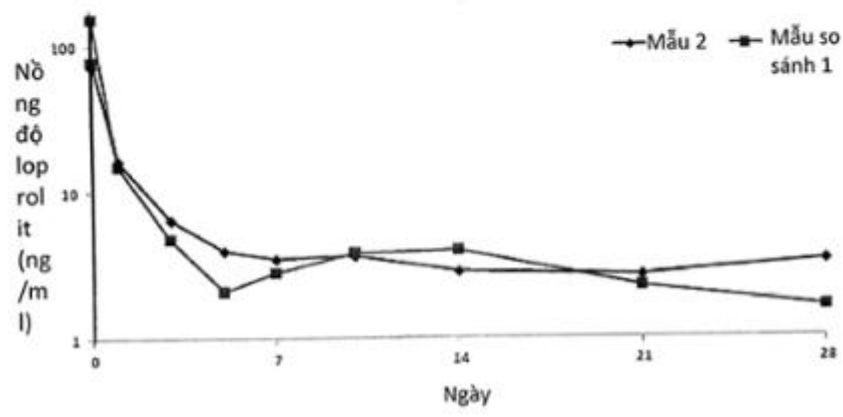
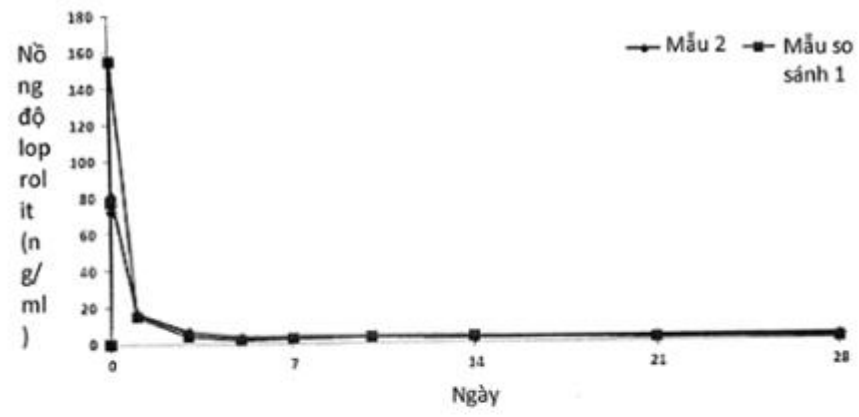
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-756, Republic of Korea

(72) YOON, Sang Phil (KR); KO, Ki Seong (KR); YU, Ha Na (KR); BAIK, Hye Jung (KR); YANG, Won Kyu (KR); KO, Jin Young (KR); PARK, So Hyun (KR); JUNG, Sung Bum (KR); AN, Sung Won (KR); Ki, Min Hyo (KR).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT TƯƠNG TỰ HORMON GIẢI PHÓNG
GONADOTROPIN (GNRH)

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa: a) ít nhất một sorbitan este của axit béo không no với đầu phân cực gồm hai hoặc nhiều nhóm -OH (hydroxyl); b) ít nhất một phospholipit; c) ít nhất một thành phần làm cứng tinh thể lỏng, thành phần này không có nhóm ion hóa và có nhóm triaxyl có 15 đến 40 nguyên tử cacbon hoặc cấu trúc vòng cacbon trong gốc kỵ nước; và d) ít nhất một chất tương tự hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) với vai trò là chất có hoạt tính dược lý, trong đó chế phẩm tiền đậm đặc lipit (a, b và c) tồn tại dưới dạng pha lỏng khi không có dung dịch nước và chuyển thành dạng tinh thể lỏng trong dung dịch nước. Dược phẩm được điều chế để cải thiện khả năng giải phóng kéo dài của thành phần tương tự GnRH có hoạt tính dược lý.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm tiền đậm đặc lipit giải phóng kéo dài dùng cho chất tương tự hormon giải phóng gonadotropin (GnRH - Gonadotropin Releasing Hormone) với vai trò là thành phần có hoạt tính dược lý, và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Công thức giải phóng kéo dài được thiết kế để giải phóng một liều đơn các chất có hoạt tính dược lý ở tốc độ đã được xác định trước nhằm duy trì nồng độ hữu hiệu của thuốc trong huyết tương trong suốt khoảng thời gian nhất định, và giảm thiểu tác dụng phụ gây ra bởi liều đa.

Khi xem xét cơ chế điều trị cũng như tính chất vật lý và hóa học, các dẫn xuất của hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) là đại diện cho chất có hoạt tính dược lý được thiết kế dưới dạng công thức giải phóng kéo dài.

GnRH hay hormon giải phóng hormon kích thích thể vàng (LHRH - luteinizing hormone-releasing hormone) là một peptit thần kinh nội tiết được tổng hợp và giải phóng từ đầu cuối của tế bào thần kinh vùng dưới đồi. Khi được giải phóng từ vùng dưới đồi, GnRH gắn có chọn lọc với thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào hướng sinh dục (gonadotroph cell) thùy trước tuyến yên để kích thích sự sinh tổng hợp và giải phóng hormon kích thích nang trứng (FSH - follicle-stimulating hormone) và hormon kích thích thể vàng (LH - luteinizing hormone). FSH và LH điều chỉnh quá trình tiết các steroid sinh dục từ các tuyến sinh dục ở nam giới và nữ giới. Do chức năng sinh học của GnRH, các chất tương tự của nó có thể hữu ích cho việc điều trị các bệnh phụ thuộc vào hormon sinh dục như ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư buồng trứng, lạc nội mạc tử cung, u xơ tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, rụng lông, dậy thì sớm, u tuyến yên gonadotroph, hội chứng ngưng thở khi ngủ, hội chứng ruột kích thích, hội chứng tiền kinh nguyệt, u xơ tuyến tiền liệt, và vô sinh.

Lupron[®] Depot là loại thuốc tiêm bắp hoặc tiêm dưới da có sẵn trên thị trường, thuốc này giải phóng kéo dài axetatloprolitol tương tự GnRH, với các vi hạt poly(lactic-co-glycolic) (PLGA) có thể phân hủy sinh học phân phối dưới dạng chất nền giải phóng kéo dài. Nói chung, các vi hạt PLGA phân hủy thành axit lactic và axit glycolic trong một khoảng thời gian cụ thể trong cơ thể, giải phóng kéo dài chất có hoạt tính được lý được nạp vào vi hạt đó (sáng chế Mỹ số 5.480.656). Tuy nhiên, quá trình sản xuất vi hạt PLGA không những phức tạp và khó khăn, mà hiệu quả nạp chất có hoạt tính được lý vào vi hạt này còn rất thấp. Thêm vào đó, vì các vi hạt PLGA nóng chảy ở 40°C trở lên và khó khử trùng bằng cách lọc, nên không thể khử trùng các vi hạt này bằng quy trình thông thường, mà yêu cầu điều kiện vô trùng cao. Biên dạng giải phóng kéo dài lý tưởng thu được bằng cách sử dụng hai hay nhiều vi hạt PLGA khác nhau, tuy nhiên, việc sử dụng hai hay nhiều vi hạt PLGA khác nhau càng gây khó khăn hơn cho quá trình sản xuất và phối trộn (WO 2005/074896), làm tăng chi phí sản xuất. Ngoài ra, tạp chất axitaxetic và sản phẩm phân hủy có tính axit từ các vi hạt PLGA gây viêm và làm giảm sự sinh trưởng của tế bào (theo K. Athanasiou, G. G. Niederauer và C. M. Agrawal, *Biomaterials*, 17, 93 (1996)). Để giải phóng kéo dài, người bệnh cần được tiêm một lượng 10~100 μ m dịch huyền phù các vi hạt PLGA trong dung dịch nước, tuy nhiên điều này gây đau đớn hoặc tổn thương mô tại vị trí tiêm.

Eligard[®] đã được giới thiệu như là công thức dạng tiêm giải phóng kéo dài cho thành phần tương tự GnRH (axetatloprolitol), công thức này khắc phục những hạn chế của công thức giải phóng kéo dài dựa vào vi hạt PLGA. Eligard[®] được bán rộng rãi dưới dạng thuốc tiêm dưới da, thuốc này được sản xuất bằng cách hòa tan PLGA [poly(DL-lactic-co-glycolic) có nhóm tận cùng cacboxyl được bảo vệ và thành phần tương tự GnRH (loprolitolaxetat) trong N-metyl-2-pyrrolidone (NMP). Eligard[®] tồn tại dưới dạng thành phần có thể chảy được được sản xuất bằng cách hòa tan một polyme có thể phân hủy sinh học trong dung môi không proton phân cực, và được thiết kế dưới dạng thuốc tiêm dưới da, được phẩm này khắc phục một phần hạn chế của công thức vi hạt PLGA rắn (sáng chế Mỹ số 6.773.714). Sản phẩm thương mại này có mức khả dụng thấp vì không có thiết bị bơm tiêm được đóng sẵn hoàn toàn, và tính ổn định của thuốc trong dung dịch hỗn hợp thấp. Thiết bị được cung cấp trong sản phẩm

bao gồm hai ống tiêm có thể được kết nối với nhau, và dụng cụ phối trộn, dụng cụ chuẩn bị và dụng cụ tiêm. Dung dịch hỗn hợp cuối cùng chỉ thu nhận được sau khoảng hơn 10 bước được thực hiện, và chỉ có 30 phút để thực hiện toàn bộ quá trình từ khi chuẩn bị đến khi tiêm. Ngoài ra, sản phẩm phải được bảo quản trong tủ lạnh, nếu không được bảo quản trong tủ lạnh thì dung dịch hỗn hợp cuối cùng không thể sử dụng được sau 5 ngày. Hơn nữa, ở sản phẩm này, nồng độ khởi phát cao vốn là hạn chế điển hình của công thức vi hạt PLGA không được cải thiện. Thay vào đó, sản phẩm cho thấy nồng độ khởi phát cao so với công thức vi hạt PLGA Lupron® Depot (sáng chế Mỹ số 6,773,714). Nồng độ khởi phát ban đầu quá cao đến mức mà thuốc có thể hoạt động không như mong muốn cả về mặt chức năng và về mặt độc học. Cụ thể là, khi xem xét cơ chế của thành phần tương tự GnRH mà trong đó sự giải phóng hormone sinh dục tạm thời tăng lên ở giai đoạn ban đầu sử dụng thuốc và sau đó điều chỉnh giảm (down-regulating) từ một thời điểm nhất định, thì cần tránh tình trạng nồng độ khởi phát quá cao.

Để khắc phục hạn chế của công thức vi hạt PLGA, đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO2005/117830 đề xuất tiền chất công thức bao gồm ít nhất một lipid diacyl trung tính và/hoặc tocopherol, ít nhất một phospholipid, và ít nhất một dung môi hữu cơ có tính tương thích sinh học, chứa oxy, có độ nhớt thấp. Đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO2006/075124 đề cập đến các tiền chất công thức chứa ít nhất một diacylglycerol, ít nhất một phosphatidylcolin, ít nhất một dung môi hữu cơ chứa oxy, và ít nhất một thành phần tương tự GnRH. Tất cả các tiền chất công thức trên đều giải phóng kéo dài các chất có hoạt tính được lý trong cơ thể trong 4 tuần, và không tạo thành axit lactic hoặc axit glycolic từ sự phân hủy hệ polyme của chúng, do đó không gây đau hoặc viêm. Tuy nhiên, các tiền chất công thức trên có hạn chế là tá dụng lipid diacyl thiết yếu của chúng gây không thể dùng được và phải được chứng minh về độ an toàn, và dung môi hữu cơ thiết yếu của tiền chất công thức gây ra sự suy giảm hoạt tính của một số thành phần có hoạt tính được lý (theo H. Ljusberg-Wahre, F. S. Nielsen, 298, 328-332 (2005); H. Sah, Y. Bahl, *Jour. of Controlled Release* 106, 51-61 (2005)).

Nhờ sự nỗ lực nghiên cứu, các tác giả sáng chế đã đề xuất chế phẩm tiền đậm đặc lipid giải phóng kéo dài bao gồm: a) sorbitan este của axit béo không no; b)

phospholipit; và c) thành phần làm cứng tinh thể lỏng, và dược phẩm chứa chế phẩm tiền đậm đặc trên (đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2012-0093677). Chế phẩm tiền đậm đặc lipitgiải phóng kéo dài này cho thấy độ an toàn và khả năng phân hủy sinh học trong cơ thể bằng hoặc cao hơn so với các chế phẩm tiền đậm đặc thông thường hiện có, và dược phẩm cho phép giải phóng kéo dài chất có hoạt tính dược lý được kết hợp trong đó.

Hơn nữa, dựa trên kết quả nghiên cứu chuyên sâu cho giải pháp theo sáng chế, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng khi được gắn vào chế phẩm tiền đậm đặc lipitgiải phóng kéo dài, thành phần tương tự GnRH có thể được giải phóng kéo dài ở nồng độ đủ để hoạt động như là chất có hoạt tính dược lý trong cơ thể.

Sau đây, sáng chế sẽ được bộc lộ rõ hơn thông qua phần mô tả chi tiết các đặc điểm kỹ thuật có liên quan.

Sáng chế Mỹ số 7.731.947 mô tả hỗn hợp bao gồm: cấu trúc hạt gồm interferon, saccaroza, methionin, và đệm xitrat, và dung dịch huyền phù chứa dung môi hữu cơ như benzyl benzoat, trong đó cấu trúc hạt được phân tán trong dung dịch huyền phù, làm sáng tỏ khả năng gắn thành phần tương tự GnRH vào đó. Cụ thể là, phosphatidyl colin được hòa tan với vitamin E (tocopherol) trong dung môi hữu cơ và được sử dụng để phân tán cấu trúc hạt trong đó. Tuy nhiên, hỗn hợp này khác với hỗn hợp theo sáng chế ở chỗ hỗn hợp được sử dụng để phân tán các hạt rắn và không cho phép tạo thành tinh thể lỏng.

Sáng chế Mỹ số 7.871.642 mô tả phương pháp điều chế chất làm phân tán để vận chuyển thành phần có hoạt tính dược lý bao gồm công thức hormon, thành phần làm phân tán hỗn hợp đồng nhất của phospholipit, chất đồng nhũ hóa chứa poly-oxyetylen, triglyxerit và etanol trong nước, trong đó chất hoạt động bề mặt chứa poly-oxyetylen được chọn từ nhóm gồm: estepoly-oxyetylen sorbitan của axit béo (poly-sorbat) và dẫn xuất vitamin E poly-oxyetylát. Este poly-oxyetylen sorbitan của axit béo và dẫn xuất vitamin E poly-oxyetylát được tạo thành bằng cách kết hợp poly-oxyetylen của polyme ưa nước với este của axit béo sorbitan và vitamin E tương ứng, khác biệt về mặt cấu trúc so với este của axit béo sorbitan và vitamin E. Chúng thường được sử dụng làm các chất hoạt động bề mặt ưa nước nhờ đặc tính của poly-

oxyetylen, chất này khác với thành phần theo sáng chế.

Sáng chế Mỹ số 5.888.533 mô tả hỗn hợp có thể chảy được để tạo thành nang cấy ghép rắn có thể phân hủy sinh học tại chỗ trong cơ thể, bao gồm: vật liệu phi polyme không tan trong nước, có khả năng phân hủy sinh học; và dung môi hữu cơ có khả năng tương thích sinh học mà có thể hòa tan vật liệu ở mức tối thiểu hoặc có thể phân tán trong nước hoặc dịch cơ thể, và có khả năng khuếch tán hoặc thẩm chiết từ hỗn hợp vào trong dịch cơ thể khi được đưa vào cơ thể, nơi vật liệu phi polyme đông lại hoặc kết tủa để hình thành nang cấy ghép rắn. Trong hỗn hợp này, sterol, colesteryl este, axit béo, glyxerit của axit béo, este saccaroza của axit béo, este của axit béo sorbitan, rượu béo, este của rượu béo với axit béo, anhydrit của axit béo, phospholipit, lanolin, rượu lanolin, và tổ hợp của chúng được mô tả như vật liệu phi polyme, và etanol được sử dụng làm dung môi. Tuy nhiên, sự khác biệt so với sáng chế ở chỗ hỗn hợp này không thể tạo thành các tinh thể lỏng và nó được thiết kế để tạo thành nang cấy ghép rắn bằng cách đông cứng hoặc kết tủa đơn giản của vật liệu không tan trong nước, và cần dùng rất nhiều dung môi hữu cơ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục tiêu của sáng chế là đề xuất dược phẩm dựa trên sorbitan este của axit béo không no có đầu phân cực với ít nhất hai nhóm -OH (hydroxyl) và có độ an toàn cao cũng như có thể phân hủy sinh học, dược phẩm này tồn tại ở dạng lỏng thuận tiện cho việc tiêm và tạo thành tinh thể lỏng khi tiếp xúc với dung dịch nước, do vậy tăng cường khả năng giải phóng kéo dài của thành phần tương tự GnRH trong cơ thể.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm có thể được tiêm vào cơ thể mà không gây đau, gây viêm và không gây ra nồng độ khởi phát quá cao, từ đó khắc phục những hạn chế của dược phẩm công thức thông thường.

Trên cơ sở các mục tiêu đó, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm: a) ít nhất một sorbitan este của axit béo không no; b) ít nhất một phospholipit; c) ít nhất một thành phần làm cứng tinh thể lỏng; và d) ít nhất một thành phần tương tự GnRH với vai trò là chất có hoạt tính dược lý, trong đó dược phẩm tồn tại dưới dạng pha lỏng

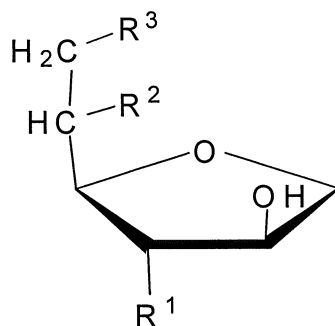
khí không có dung dịch nước và chuyển thành dạng tinh thể lỏng trong dung dịch nước.

Sau đây, từng thành phần của dược phẩm sẽ được mô tả chi tiết.

a) Este sorbitan của axit béo không no

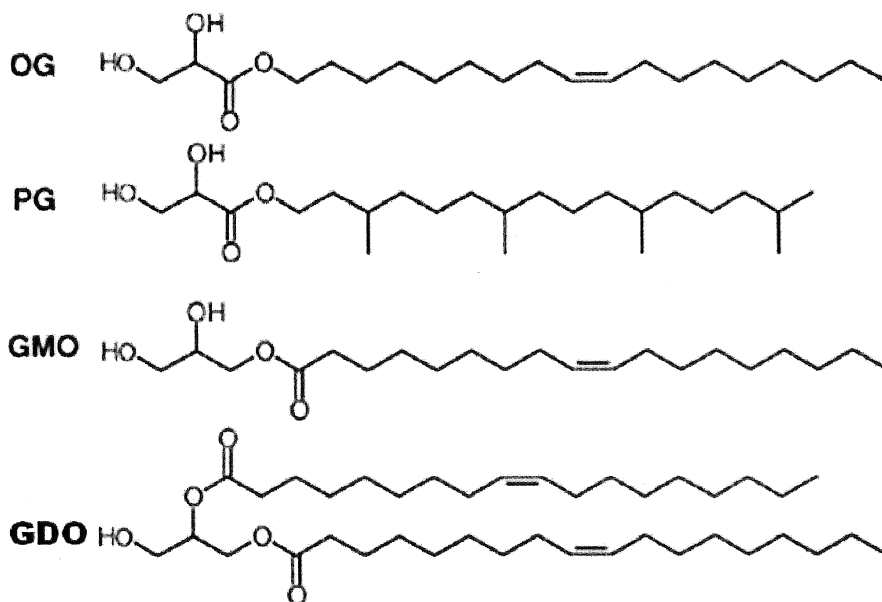
Để sử dụng làm thành phần tạo tinh thể lỏng theo sáng chế, este sorbitan axit béo không no nên có hai nhóm -OH (hydroxyl) trở lên ở đầu phân cực. Este sorbitan axit béo không no có thể được biểu diễn bởi công thức hóa học 1 sau đây. Hợp chất của công thức hóa học 1 là sorbitan monoeste trong đó $R^1 = R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{R}$, và sorbitan dieste trong đó $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = R^3 = \text{R}$, R là nhóm ankyl este gồm 4 đến 30 nguyên tử cacbon với ít nhất một liên kết không no.

Công thức hóa học 1



Este sorbitan axit béo là nguyên nhân hình thành tinh thể lỏng theo sáng chế khác với các chất có cùng chức năng thông thường như olein glyxerat (OG), phytanin glyxerat (PG), và glyxerin monooleat (GMO), glyxerin dioleat (GDO) của công thức hóa học 2 dưới đây. Cụ thể, các phân tử thông thường chịu trách nhiệm cho pha tinh thể lỏng có chung cấu trúc bao gồm đầu phân cực có nguồn gốc từ glyxerin hoặc axit glyxeric và đuôi không phân cực có nguồn gốc từ rượu lipid hoặc axit béo.

Công thức hóa học 2



Tuy nhiên, các phân tử thông thường chịu trách nhiệm cho pha tinh thể lỏng khó có thể được sử dụng để phát triển các loại thuốc do các nhược điểm sau. Mặc dù oleinglyxerat vàphytaninglyxeratcó khả năng tạo thành tinh thể lỏng dễ dàng, nhưng chúng hiếm khi được sử dụng làm tá dược cho thuốc dùng cho người do độc tính của chúng khá cao. Mặt khác, glycerinmonooleatlà tá dược có thể chấp nhận được, nhưng yếu kém trong việc tạo thành tinh thể lỏng cần thiết cho thuốc giải phóng kéo dài.

Glyxeroldioleat, chất được sử dụng trong đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2005/117830 như được mô tả ở trên, là lipiddiacyl với glyxerin là đầu phân cực. Phân tử này thường không được sử dụng làm tá dược bởi vì độ an toàn của nó vẫn chưa được chứng minh.

Sau khi nghiên cứu chuyên sâu và kỹ lưỡng, các nhà phát minh đã phát hiện ra rằng, so với phân tử tinh thể lỏng được sử dụng thông thường như glyxerin hoặc dẫn xuất axit glyxeric, sorbitan este của axit béo không no có nhiều ưu điểm hơn. Cụ thể, sorbitan este của axit béo không no tạo thành tinh thể lỏng rất hiệu quả cho việc giải phóng kéo dài chất có hoạt tính dược lý với ưu thế về độ an toàn cũng như khả năng phân hủy sinh học, và có thể được sử dụng để phát triển các sản phẩm thuốc khác phục các vấn đề gặp phải trong kỹ thuật trước đó. Để sử dụng hỗn hợp trong bào chế thuốc, nguyên liệu phải đảm bảo an toàn và có thể phân hủy sinh học. Hơn nữa, khả năng phân hủy sinh học là yếu tố rất quan trọng đối với nguyên liệu phụ trách giải

phóng kéo dài trong cơ thể. Nếu thuốc tiêm giải phóng kéo dài sử dụng PLGA được thiết kế để giải phóng chất có hoạt tính được lý trong một tuần, điều đó có nghĩa là PLGA được phân hủy trong cơ thể trong một tuần sau tiêm. Tuy nhiên, trong thực tế, PLGA vẫn còn nguyên vẹn sau một đến một vài tháng, thậm chí là sau khi hoạt động giải phóng kéo dài đã kết thúc. Vì vậy, do là chất có đặc tính giải phóng kéo dài, độ an toàn và khả năng phân hủy sinh học xuất sắc, nên sorbitan este của axit béo không no của sáng chế có thể ứng dụng làm nguyên liệu tạo tinh thể lỏng mới lạ có giá trị cao trong công nghiệp dược phẩm.

Cụ thể, este sorbitan axit béo không no theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm sorbitan monoeste, sorbitan sesquieste, sorbitan dieste và tổ hợp của chúng, các este này có nguồn gốc từ axit béo thu nhận từ dầu cá voi, dầu cá, hoặc dầu thực vật (cụ thể, dầu dừa, dầu thầu dầu, dầu ô liu, dầu lạc, dầu hạt cải, dầu ngô, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu đậu tương, dầu hạt hướng dương, dầu rum, dầu hạt lanh, v.v...), dầu, mỡ động vật (cụ thể: mỡ sữa, mỡ lợn, mỡ bò, v.v...).

Sorbitanmonoeste là hợp chất mà trong đó một nhóm axit béo liên kết với sorbitan nhờ liên kết este, và có thể được chọn từ một nhóm gồm: sorbitan monooleat, sorbitan monolinoleat, sorbitan monopanmitoleat, sorbitan monomyristoleat, và tổ hợp của chúng.

Sorbitan sesquieste là hợp chất mà trong đó trung bình 1,5 nhóm axit béo được liên kết với sorbitan nhờ liên kết este, và có thể được chọn từ nhóm gồm: sorbitan sesquioleat, sorbitan sesquilinoleat, sorbitan sesquipanmitoleat, sorbitan sesquimyristoleat, và tổ hợp của chúng.

Sorbitan dieste là hợp chất mà trong đó hai nhóm axit béo được liên kết với sorbitan nhờ liên kết este, và có thể được chọn từ nhóm gồm: sorbitan dioleat, sorbitan dilinoleat, sorbitan dipanmitoleat, sorbitan dimyristoleat, và tổ hợp của chúng.

Để sử dụng trong sáng chế, tốt nhất là sorbitan este của axit béo không no được chọn từ một nhóm gồm: sorbitan mono-oleat, sorbitan monolinoleat, sorbitan

monopanmitoleat, sorbitan monomyristoleat, sorbitan sesquioleat, và tổ hợp của chúng.

b) Phospholipit

Phospholipit là thành phần thiết yếu đối với sự tạo thành cấu trúc phân lớp (cụ thể như hạt mỡ) trong kỹ thuật thông thường, nhưng tự chúng không thể tạo thành cấu trúc pha không phân lớp (cụ thể là tinh thể lỏng). Tuy nhiên, phospholipit có thể tham gia vào thành phần tạo tinh thể lỏng định hướng sự tạo thành cấu trúc pha không phân lớp, với vai trò làm ổn định tinh thể lỏng được hình thành.

Theo sáng chế, phospholipit hữu ích là phospholipit có nguồn gốc từ thực vật hoặc động vật, và bao gồm nhóm alkyl este no hoặc không no có 4 đến 30 nguyên tử cacbon với đầu phân cực. Phospholipit có thể được chọn từ một nhóm gồm: phosphatidylcolin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylglycerin, phosphatidylinositol, sphingomyelin, và tổ hợp của chúng trong cấu trúc đầu phân cực.

Phospholipit được tìm thấy trong thực vật và động vật như đậu tương và trứng. Trong phospholipit, nhóm alkyl este dài chính là đuôi kỵ nước bao gồm chuỗi axit béo no như mono- và dipanmitoin, mono- và dimyristoin, mono- và dilauryl, mono- và distearyl, và chuỗi axit béo không no như mono- và dilinolein, mono- và diolein, mono- và dipanmitolein, mono- và dimyristolein. Các este của axit béo no và không no có thể tồn tại đồng thời trong phospholipit.

c) Thành phần làm cứng tinh thể lỏng

Theo sáng chế, thành phần làm cứng tinh thể lỏng không thể tự hình thành cấu trúc không phân lớp như thành phần tạo thành tinh thể lỏng, cũng không thể tự hình thành cấu trúc phân lớp (hạt mỡ) như phospholipit. Tuy nhiên, thành phần làm cứng tinh thể lỏng đóng góp vào sự hình thành cấu trúc pha không phân lớp được điều khiển bởi thành phần tinh thể lỏng bằng cách làm tăng độ cong của cấu trúc không phân lớp để tăng cường sự tồn tại cùng nhau theo trật tự của dầu và nước. Để thực hiện chức năng này, chất làm cứng tinh thể lỏng cần phải có gốc phân cực rất hạn chế và gốc không phân cực lớn ở bên trong cấu trúc phân tử của nó.

Tuy nhiên, trong thực tế, chất tương thích sinh học có thể tiêm được vào trong cơ thể được lựa chọn làm chất làm cứng tinh thể lỏng theo sáng chế chỉ thông qua thí nghiệm lặp đi lặp lại. Kết quả là, các chất làm cứng tinh thể lỏng thích hợp cho hợp chất theo sáng chế có cấu trúc phân tử khác nhau và vì vậy không thể được làm sáng tỏ dưới dạng một cấu trúc phân tử. Nhờ việc quan sát tất cả các chất làm cứng tinh thể lỏng được đã lựa chọn, đặc điểm cấu trúc chung rút ra là chúng không có nhóm ion hóa, cụ thể là các nhóm cacboxyl và amin, và có gốc kỵ nước chứa nhóm triaxyl lớn với 15-40 nguyên tử cacbon hoặc cấu trúc vòng cacbon lớn. Theo sáng chế, mô hình tốt nhất của thành phần làm cứng tinh thể lỏng là không có nhóm ion hóa (cụ thể là nhóm cacboxyl và nhóm amin), và có nhiều nhất một nhóm hydroxyl và nhóm este là đầu phân cực yếu, với gốc kỵ nước chứa nhóm triaxyl lớn có 20-40 nguyên tử cacbon hoặc cấu trúc vòng cacbon lớn. Mặc dù không bị giới hạn, thành phần làm cứng tinh thể lỏng theo sáng chế có thể là: triglycerit, retinyl panmitat, tocopherol axetat, cholesterol, benzyl benzoat, ubiquinon, và tổ hợp của chúng. Tốt nhất là, thành phần làm cứng tinh thể lỏng có thể được chọn từ một nhóm gồm: tocopherol axetat, cholesterol, và tổ hợp của chúng.

d) Thành phần tương tự GnRH

Thành phần tương tự GnRH là các chất có cấu trúc tương tự như GnRH nhưng có cách hoạt động khác nhau trong cơ thể. Về tổng thể, sau khi được tiết theo nhịp, GnRH thực hiện chức năng sinh học để kích thích sự sản xuất các steroid sinh dục trong khi thành phần tương tự GnRH được sử dụng để ức chế một cách hiệu quả sự sản xuất steroid sinh dục trong khoảng thời gian nhất định trong cơ thể.

Dựa vào cơ chế hoạt động, thành phần tương tự GnRH có thể được phân loại thành chất chủ vận và chất đối kháng. Khi được sử dụng với liều điều trị cho cơ thể, chất chủ vận GnRH lúc đầu liên kết với thụ thể GnRH của tuyến yên để kích thích sự sinh tổng hợp và tiết ra FSH và LH. Tuy nhiên, việc sử dụng liên tục chất chủ vận GnRH dẫn đến sự suy giảm gonadotropin và ức chế sự sinh tổng hợp và tiết ra FSH và LH, đồng thời lượng thụ thể GnRH được điều chỉnh giảm. Dựa vào chức năng sinh học của GnRH, thành phần tương tự GnRH có thể được sử dụng để điều trị các bệnh phụ thuộc hormon sinh dục như ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư buồng

trứng, lạc nội mạc tử cung, u xơ tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang, rậm lông, dậy thì sớm, u tuyến yên gonadotroph, hội chứng ngưng thở khi ngủ, hội chứng ruột kích thích, hội chứng tiền kinh nguyệt, u xơ tuyến tiền liệt, và vô sinh, và có thể được sử dụng làm chất chống thụ thai.

Theo sáng chế, chất chủ vận GnRH làm chất có hoạt tính dược lý có thể được chọn từ nhóm gồm: loproliit, goserelin, triptorelin, nafarelin, buserelin, histrelin, deslorelin, meterelin, gonadorelin, và muối dược dụng của chúng. Tốt nhất là, chất có hoạt tính dược lý có thể được chọn từ nhóm gồm: loproliit, goserelin và muối dược dụng của chúng.

Mặt khác, chất đối kháng GnRH cạnh tranh với GnRH về thụ thể GnRH của tuyến yên để phong tỏa vị trí liên kết của GnRH với thụ thể của nó, vì vậy ức chế quá trình sinh tổng hợp và tiết ra FSH và LH. Theo sáng chế, chất đối kháng GnRH cụ thể là chất có hoạt tính dược lý bao gồm: degarelix, abarelix, ganirelix, cetrorelix, và muối dược dụng của chúng. Tốt nhất là, chất có hoạt tính dược lý có thể được chọn từ nhóm gồm: loproliit, goserelin và muối dược dụng của chúng.

Trong dược phẩm của sáng chế, tỉ lệ khối lượng giữa các thành phần a) và b) thích hợp cho việc tạo thành tinh thể lỏng nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 5:1 đến 1:5. Tỉ lệ khối lượng của a) + b) so với c) nằm trong khoảng từ 100:1 đến 1:1 (đã kiểm tra bản gốc, tỉ lệ này và ở yêu cầu bảo hộ 16 không khớp nhau), và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 50:1 đến 2:1. Với các tỉ lệ khối lượng như trên, cách thành phần đảm bảo hiệu quả việc giải phóng kéo dài tinh thể lỏng và quá trình giải phóng kéo dài có thể được kiểm soát bằng cách điều chỉnh tỉ lệ khối lượng giữa các thành phần. Tỉ lệ khối lượng phù hợp của a) + b) + c) so với d) để tạo ra sự giải phóng kéo dài của thành phần tương tự GnRH nằm trong khoảng từ 10.000:1 đến 1:1, và tốt nhất là từ 1000:1 đến 1:1.

Tốt nhất là dược phẩm theo sáng chế bao gồm a) chiếm 9~90% khối lượng; b) chiếm 9~90% khối lượng; c) chiếm 0,1~50% khối lượng; và d) chiếm 0,01~50% khối lượng.

Theo phương án thực hiện tiếp theo trong đó chất có hoạt tính được lý là loprolit, được phẩm bao gồm a) chiếm 9~64% khối lượng; b) chiếm 18~76% khối lượng; c) chiếm 1~36% khối lượng; và d) là loprolit, hoặc muối được dụng của nó chiếm 0,1~50% khối lượng, nhưng khối lượng các chất không bị giới hạn bởi các tỉ lệ trên.

Theo phương án thực hiện tiếp theo, trong đó chất có hoạt tính được lý là goserelin, được phẩm bao gồm a) chiếm 9~64% khối lượng; b) chiếm 18~76% khối lượng; c) chiếm 1~36% khối lượng; và d) là goserelin hoặc muối được dụng của nó chiếm 0,1~50% khối lượng, nhưng khối lượng các chất không bị giới hạn bởi các tỉ lệ trên.

Theo phương án thực hiện khác trong đó chất có hoạt tính được lý là degarelix, được phẩm bao gồm a) chiếm 9~64% khối lượng; b) chiếm 18~76% khối lượng; c) chiếm 1~36% khối lượng; và d) là degarelix hoặc muối được dụng của nó chiếm 2~50% khối lượng, nhưng khối lượng các chất không bị giới hạn bởi các tỉ lệ trên.

Với phạm vi hàm lượng các thành phần a) đến d) như trên, được phẩm theo sáng chế thể hiện khả năng giải phóng kéo dài xuất sắc.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dung dịch nước” dùng để chỉ nước và dịch cơ thể như dịch niêm mạc, nước mắt, mồ hôi, nước bọt, dịch dạ dày, dịch ngoại mạch máu, dịch ngoại bào, dịch kẽ, và huyết tương. Khi được đưa vào tiếp xúc với bề mặt cơ thể, các vùng hoặc các khoang (bên trong cơ thể) mà môi trường xung quanh nó là dung dịch nước, được phẩm theo sáng chế trải qua sự chuyển hóa từ pha lỏng sang pha tinh thể lỏng với dạng nửa rắn. Có nghĩa là, được phẩm theo sáng chế tồn tại ở trạng thái lỏng trước khi được đưa vào cơ thể người và chuyển thành pha tinh thể lỏng giải phóng kéo dài trong cơ thể.

Dạng tinh thể lỏng được hình thành bởi được phẩm theo sáng chế có cấu trúc pha không phân lớp trong đó dầu và nước ở trong một hỗn hợp được sắp xếp theo trật tự mà không có sự tách biệt giữa các pha trong và pha ngoài. Sự sắp xếp trật tự của

dầu và nước làm cho cấu trúc pha không phân lớp ở dạng pha trung gian, đó là một trạng thái giữa lỏng và rắn.

Dược phẩm theo sáng chế khác với các hỗn hợp thông thường được sử dụng rộng rãi trong thiết kế công thức dược phẩm vốn hình thành các cấu trúc phân lớp dưới dạng mixen (vi hạt), nhũ tương, vi nhũ tương, hạt mỡ, và lớp lipit kép. Các cấu trúc phân lớp như vậy ở dạng dầu trong nước (o/w) hoặc nước trong dầu (w/o) trong đó có sự tách biệt rõ ràng giữa pha trong và pha ngoài.

Thuật ngữ “sự tạo thành tinh thể lỏng” được sử dụng ở đây đề cập đến sự hình thành của tinh thể lỏng có cấu trúc pha không phân lớp từ chế phẩm tiền đậm đặc khi tiếp xúc với dung dịch nước.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế ở nhiệt độ phòng từ: a) ít nhất một thành phần tạo thành tinh thể lỏng, b) ít nhất một phospholipit, c) ít nhất một thành phần làm cứng tinh thể lỏng, và d) ít nhất một thành phần tương tự GnRH, và khi cần thiết có thể điều chế bằng cách gia nhiệt hoặc sử dụng thiết bị làm đồng nhất. Thiết bị làm đồng nhất có thể là máy làm đồng nhất cao áp, máy làm đồng nhất siêu âm, máy làm đồng nhất nghiền hạt, v.v...

Như được mô tả ở trên, chế phẩm tiền đậm đặc lipitgiải phóng kéo dài theo sáng chế có thể là dược phẩm tồn tại ở pha lỏng khi không có dung dịch nước, và tạo thành tinh thể lỏng trong dung dịch nước. Khi dược phẩm được sử dụng, nó có thể được đưa vào cơ thể bằng cách sử dụng phương pháp được chọn từ nhóm gồm: tiêm, phủ, nhỏ giọt, sử dụng miếng dán, uống và phun xịt. Tốt hơn là chế phẩm tiền đậm đặc theo sáng chế có thể được công thức hóa thành các dạng bào chế khác nhau bao gồm: thuốc tiêm, thuốc mỡ, gel, kem, viên nang, viên nén, dịch lỏng, dịch huyền phù, thuốc xịt, thuốc hít, thuốc nhỏ mắt, miếng dán, cao dán, miếng dán nhạy áp, và tốt nhất là dạng thuốc tiêm.

Cụ thể, khi được đưa vào cơ thể bằng đường tiêm, dược phẩm theo sáng chế có thể được tiêm dưới da hoặc tiêm bắp hoặc các đường tiêm khác tùy thuộc vào đặc tính của chất có hoạt tính dược lý.

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế được công thức hóa thành dạng bào chế được chọn từ nhóm gồm: thuốc tiêm, thuốc mỡ, gel, kem, viên nang, viên nén, dịch lỏng, huyền phù, thuốc xịt, thuốc hít, thuốc nhỏ mắt, miếng dán, cao dán, miếng dán nhạy áp, và tốt nhất là dạng thuốc tiêm.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách bổ sung thành phần có hoạt tính dược lý vào chế phẩm tiền đậm đặc của sáng chế. Khi cần thiết, nhiệt độ hoặc thiết bị làm đồng nhất có thể được sử dụng trong quá trình điều chế dược phẩm của sáng chế, nhưng chúng không phải là những yếu tố giới hạn sáng chế.

Liều lượng dược phẩm theo sáng chế tuân thủ liều lượng đã biết rõ của các thành phần có hoạt tính dược lý được sử dụng, và có thể thay đổi tùy thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm tình trạng, tuổi và giới tính của bệnh nhân. Dược phẩm có thể được sử dụng theo đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa tùy thuộc vào đặc tính của thành phần có hoạt tính dược lý.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp duy trì tác dụng dược lý thông qua việc giải phóng kéo dài chất có hoạt tính dược lý bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế cho động vật có vú bao gồm cả con người, và việc sử dụng dược phẩm giúp giải phóng kéo dài thành phần có hoạt tính dược lý.

Như được mô tả trên đây, dược phẩm theo sáng chế dựa trên sorbitan este của axit béo không no có độ an toàn cao và tồn tại ở dạng pha lỏng khi không có dung dịch nước nhưng nhanh chóng chuyển thành dạng tinh thể lỏng khi tiếp xúc với dung dịch nước trong cơ thể. Do đó, dược phẩm có thể được sử dụng dễ dàng, dược phẩm cũng cho thấy hiệu quả giải phóng kéo dài xuất sắc thành phần tương tự GnRH mà không có tác dụng phụ như gây đau hoặc viêm. Dược phẩm theo sáng chế có ưu thế vượt trội so với dược phẩm công thức giải phóng kéo dài thông thường ở dạng pha hạt rắn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa quá trình chuyển pha của hỗn hợp của các mẫu 2, 6, 9 và 12 khi tiếp xúc với dung dịch nước.

Fig.2 minh họa cấu trúc tinh thể lỏng của hỗn hợp của các mẫu 2 và 6, được hình thành trong dung dịch nước.

Fig.3 minh họa quá trình giải phóng thuốc của hỗn hợp của mẫu 2 và mẫu so sánh 1 trong cơ thể.

Fig.4 minh họa quá trình giải phóng thuốc của hỗn hợp của mẫu 6 và mẫu so sánh 2 trong cơ thể.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thí nghiệm mẫu được thực hiện dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa phương án thực hiện của sáng chế và không giới hạn phạm vi của sáng chế. Rõ ràng, người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực có thể thực hiện các thay đổi về tỉ lệ hay lựa chọn các thành phần thay thế khác trong hỗn hợp đã được đề cập trong bản mô tả này, những thay đổi hay cải biến này vẫn nằm trong phạm vi phương án thực hiện của sáng chế.

Các thành phần phụ gia và tá dược được sử dụng trong sáng chế đáp ứng các yêu cầu của dược điển và được mua từ các hãng hóa chất Aldrich, Lipoid, Croda, và Seppic.

Mẫu 1-12: Điều chế dược phẩm

Este sorbitan của axit béo không no, phospholipit, thành phần làm cứng tinh thể lỏng, và chất có hoạt tính dược lý được thêm vào theo tỉ lệ khối lượng như trên bảng 1 dưới đây.

Trong các mẫu 1-12, các chất được trộn và làm đồng nhất trong bể nước được duy trì ở nhiệt độ 20~75°C bằng cách sử dụng thiết bị đồng nhất hóa (PowerGen model 125. Fisher) trong 0,5~3 giờ ở 1000~3000 vòng/phút. Dung dịch lipid nhận được được để ở nhiệt độ phòng để đạt đến trạng thái cân bằng nhiệt ở 25°C, sau đó bổ sung từng chất có hoạt tính dược lý loprolitaxetat, goserelinaxetat, và degarelixaxetat vào. Tiếp đó, các chất được đồng nhất hóa bằng cách sử dụng thiết bị làm đồng nhất trong 5~30 phút ở 1000~3000 vòng/phút để điều chế dược phẩm trong pha lipid.

Bảng 1

(Đơn vị: mg)	Mẫu											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Loprolit axetat	3,75	3,75	3,75	3,75	11,25	11,25	22,5	22,5				
Goserelin axetat									3,78	3,78		
Degarelix axetat											80	80
Sorbitan monooleat		32		35		75		150	36		51,0	25
Sorbitan sesquioleat	43,4		45,8		68		120			35,0		
Phosphatidyl colin		40		45	95	101,3	156	202,6	40	50		35
Phosphatidyl etanolamin	36,6		40,7				10				38,2	
Tocopherol axetat	6	9		15	45	30	65	60	15	10,0	5,8	12
Colesterol	10	4	13,5		15	11,3	22	22,6	4			4
Ubiquinon	4									5		
DMSO		5				15		5	5			
Etanol		10		5		28,1		30				10
Hình thành trong pha nước	Tinh thể lỏng											

Mẫu so sánh 1 và 2

Đối với công thức của mẫu so sánh 1, Leuplin DPS (CJ) chứa chất có hoạt tính được lý loprolitaxetat được sử dụng với lượng 3,75 mg.

Đối với công thức của mẫu so sánh 2, Leuplin DPS (CJ) chứa chất có hoạt tính được lý loprolitaxetat được sử dụng với lượng 11,25 mg.

Mẫu thí nghiệm 1: Hàm lượng chất có hoạt tính được lý trong dược phẩm.

Để kiểm tra nồng độ trị liệu hữu hiệu của chất có hoạt tính được lý của dược phẩm được điều chế, hàm lượng loprolitaxetat đã được định lượng bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) như sau.

Từng dược phẩm được hòa tan với lượng tương ứng 2,5 mg loprolitaxetat trong pha di động (đệm trietylamin : axetonitrin : n-propanol = 85 : 9 : 6), và được li tâm trong 10 phút ở 1500 vòng/phút, tiếp đó lọc dịch nổi của mẫu kiểm tra bằng màng lọc 0,2 µm. Để so sánh, mẫu chuẩn với nồng độ giống như mẫu kiểm tra đã được chuẩn bị từ loprolitaxetat chuẩn. Mẫu chuẩn và mẫu kiểm tra được nạp với lượng tiêm 20 µl ở tốc độ dòng chảy 1,0~1,5 ml/phút vào cột L1 kích thước 4,6×100 mm, hạt nhồi kích thước 3 µm hoặc tương tự, và được phân tích định lượng ở bước sóng 220 nm bằng cách sử dụng quang phổ kế tia cực tím. Hàm lượng trung bình của loprolitaxetat trong dược phẩm nhận được sau ba lần đo (xem bảng 2).

Bảng 2

(Đơn vị: %)	Mẫu							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Hàm lượng	100,3	101,2	99,8	98,9	102,9	99,4	100,5	99,1

Như trình bày trên bảng 2, tất cả dược phẩm được điều chế trong các mẫu 1-8 đều chứa lượng loprolitaxetat lí tưởng trong phạm vi hàm lượng tiêu chuẩn (100% ± 3%).

Mẫu thí nghiệm 2: Sự hình thành tinh thể lỏng trong dung dịch nước

Thử nghiệm đã được thực hiện để xác nhận rằng dược phẩm được điều chế trong các mẫu có hình thành tinh thể lỏng lí tưởng trong dung dịch nước hay không. Theo đó, hỗn hợp của các mẫu 2, 6, 9 và 12 ở dạng pha lỏng đã được nạp vào ống

tiêm rồi được tiêm vào 2g dung dịch muối đệm phosphat (PBS) (pH 7,4). Kết quả được mô tả trên Fig.1.

Dược phẩm được điều chế trong các mẫu 1-12 tồn tại ở dạng pha lỏng khi không có dung dịch nước. Khi được tiêm vào dung dịch nước (PBS), dược phẩm ở dạng pha lỏng chuyển thành tinh thể lỏng hình cầu, điều đó chỉ ra rằng thành phần tương tự GnRH có hoạt tính dược lý không ảnh hưởng đến sự chuyển pha của dược phẩm thành tinh thể lỏng.

Mẫu thí nghiệm 3: Xác định cấu trúc của tinh thể lỏng trong dung dịch nước

Cấu trúc tinh thể lỏng của dược phẩm của các mẫu 2 và 6 được hình thành trong dung dịch nước đã được quan sát dưới kính hiển vi phân cực (Motic, BA 300 Pol), cấu trúc được trình bày trên Fig.2.

Kính trượt được phủ một lớp rất mỏng dược phẩm của các mẫu 2 và 6, và được ngâm 4 giờ trong bể nước khử ion để hình thành tinh thể lỏng. Sau khi được phủ bằng kính che để ngăn chặn sự tiếp xúc với không khí, mẫu kiểm tra trên kính trượt được quan sát ở độ phóng đại 200x nhờ kính hiển vi phân cực (Motic, BA 300 Pol). Như quan sát thấy trên Fig.2, dược phẩm của các mẫu 2 và 6 được tạo thành tinh thể lỏng với cấu trúc tinh thể lục giác điển hình, cấu trúc này đảm bảo khả năng giải phóng kéo dài xuất sắc.

Theo đánh giá kết quả thu được từ các mẫu thí nghiệm 1-3, dược phẩm theo sáng chế có thể hình thành tinh thể lỏng lý tưởng, ổn định về mặt sinh lý sinh hóa trong dung dịch nước ngay cả khi dược phẩm chứa chất có hoạt tính dược lý có khối lượng phân tử lớn và độ kỵ nước tương đối cao.

Mẫu thí nghiệm 4: Biên dạng dược động học của dược phẩm trong cơ thể

Quá trình dược phẩm theo sáng chế giải phóng thuốc trong cơ thể đã được kiểm tra trong thí nghiệm sau đây.

Bằng cách sử dụng ống tiêm một lần, từng dược phẩm của các mẫu 2 và 6 được tiêm dưới da với liều tiêm loprolitaxetat 12,5 mg/kg (tương ứng với liều 28 ngày cho người) ở lưng 6 con chuột SD (đực) 9 tuần tuổi có khối lượng trung bình

300 g/con. Để so sánh với biên dạng dược động học (biên dạng PK) của công thức vi hạt PLGA, dược phẩm của các mẫu so sánh 1 và 2 cũng được tiêm dưới da với liều tiêm loprolitaxetat 12,5 mg/kg (tương ứng với liều tiêm 28 ngày cho người) vào lưng 6 con chuột SD (đực) 9 ngày tuổi với khối lượng trung bình 300 g/con.

Nồng độ axetatloprolit trong các mẫu huyết tương lấy từ chuột SD đã được theo dõi trong 28 ngày bằng cách sử dụng sắc ký lỏng khối phổ (LC-MS/MS) để vẽ biên dạng PK. Nồng độ loprolitaxetat trung bình lấy từ 6 con chuột SD được vẽ thành đồ thị từng Fig.3 và 4 để kiểm tra sự khác biệt về nồng độ thuốc trong huyết tương chuột ở giai đoạn muộn.

Biên dạng PK của dược phẩm của mẫu so sánh 1 và mẫu 2 trong các chuột SD được minh họa trên Fig.3. Mẫu so sánh 1 có 3,75 mg Leuplin DPS (CJ) (được sử dụng rộng rãi dưới dạng công thức giải phóng kéo dài 1 tháng của loprolitaxetat) đã được sử dụng làm đối chứng (thuốc tham chiếu) cho mẫu 2. Khi được so sánh với đối chứng (thuốc tham chiếu) của mẫu so sánh 1, dược phẩm của mẫu 2 đã thể hiện trạng thái dược động học lí tưởng và khả năng giải phóng kéo dài xuất sắc. Dược phẩm của mẫu 2 có nồng độ khởi phát 81 ng/ml, nồng độ này giảm một nửa so với nồng độ khởi phát 155 ng/ml của mẫu so sánh 1, do đó cải thiện vượt trội về nồng độ khởi phát vốn là hạn chế điển hình của công thức vi hạt PLGA. Trái ngược với dược phẩm của mẫu so sánh 1, dược phẩm mà có trạng thái dược động học không ổn định từ 5 ngày sau khi được sử dụng, dược phẩm của mẫu 2 đã duy trì rất ổn định nồng độ hữu hiệu của loprolitaxetat trong huyết tương.

Fig.4 minh họa biên dạng PK của dược phẩm của mẫu so sánh 2 và mẫu 6 trong các chuột SD. Mẫu so sánh 2 có 11,25 mg Leuplin DPS (CJ) (được sử dụng rộng rãi dưới dạng công thức giải phóng kéo dài 3 tháng của loprolitaxetat) đã được sử dụng làm đối chứng (thuốc tham chiếu) cho mẫu 6. Khi được so sánh với đối chứng (thuốc tham chiếu) của mẫu so sánh 2, dược phẩm của mẫu 6 đã thể hiện trạng thái dược động học lí tưởng cần thiết cho công thức giải phóng kéo dài, cụ thể là khả năng giải phóng kéo dài xuất sắc trong thời gian dài. Dược phẩm của mẫu so sánh 2 đã cho thấy nồng độ khởi phát của thuốc cao gấp 3 lần nồng độ khởi phát của thuốc ở mẫu so sánh 1, sự khác biệt về nồng độ khởi phát này được cho là do sự khác biệt về

hàm lượng thuốc giữa dược phẩm của hai mẫu. Mặc dù dược phẩm của mẫu 6 có hàm lượng thuốc cao gấp 3 lần so với dược phẩm của mẫu 2, nhưng dược phẩm của mẫu 6 không cho thấy sự gia tăng nhanh chóng nồng độ khởi phát, không giống như dược phẩm của mẫu so sánh 2. Nồng độ khởi phát đo được của dược phẩm của mẫu 6 là 114 ng/ml, nồng độ này thấp hơn 4 lần so với nồng độ khởi phát 484 ng/ml đo được của dược phẩm của mẫu so sánh 2. Ngoài ra, dược phẩm của mẫu so sánh 2 có mức loprolitaxetat trong máu từ 10 ngày sau khi được sử dụng thấp hơn đáng kể so với dược phẩm của mẫu so sánh 1 trong pha giữa đến muộn, do đó vẽ nên biên dạng PK không ổn định. Mặt khác, dược phẩm của mẫu 6 cho phép đường cong về mức loprolitaxetat trong máu tương tự như đường cong ở mẫu 2 trong pha giữa đến muộn, điều đó chứng minh rằng dược phẩm theo sáng chế duy trì khả năng giải phóng kéo dài trong thời gian dài xuất sắc ngay cả khi hàm lượng thuốc cao gấp 3 lần.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa:

a) ít nhất một sorbitan este của axit béo không no với đầu phân cực gồm hai hoặc nhiều nhóm -OH (hydroxyl);

b) ít nhất một phospholipit;

c) ít nhất một thành phần làm cứng tinh thể lỏng, thành phần này không có nhóm ion hóa, có gốc kị nước có 15 đến 40 nguyên tử cacbon với nhóm triaxyl hoặc cấu trúc vòng cacbon; và

d) ít nhất một chất tương tự hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) với vai trò là chất có hoạt tính dược lý, trong đó chế phẩm tiền đậm đặc lipit nêu trên (a, b và c) tồn tại dưới dạng pha lỏng khi không có dung dịch nước và chuyển thành dạng tinh thể lỏng trong dung dịch nước,

trong đó thành phần tương tự GnRH là chất đối kháng GnRH được chọn từ nhóm gồm: loprolit, goserelin, triptorelin, nafarelin, buserelin, histrelin, deslorelin, meterelin, gonadorelin, và muối dược dụng của chúng, và tổ hợp của chúng hoặc trong đó thành phần tương tự GnRH là chất đối kháng GnRH được chọn từ nhóm gồm degarelix, abarelix, ganirelix, cetrorelix, và muối dược dụng của chúng, và tổ hợp của chúng.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó sorbitan este của axit béo không no được lựa chọn từ nhóm gồm: sorbitan mono-oleat, sorbitanmonolinoleat, sorbitanmonopanmitoleat, sorbitanmonomyristoleat, sorbitansesquioleat, sorbitansesquilinoleat, sorbitansesquipanmitoleat, sorbitansesquimyristoleat, sorbitandioleat, sorbitandilinoleat, sorbitandipanmitoleat, sorbitandimyristoleat, và tổ hợp của chúng.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó sorbitan este của axit béo không no được lựa chọn từ nhóm gồm: sorbitan mono-oleat, sorbitanmonolinoleat,

sorbitanmonopanmitoleat, sorbitanmonomyristoleat, sorbitansesquioleat, và tổ hợp của chúng.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó phospholipit chứa nhóm alkyl este no hoặc không no có 4 đến 30 nguyên tử cacbon và phospholipit có thể được lựa chọn từ nhóm gồm: phosphatidylcolin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylglycerin, phosphatidylinositol, sphingomyelin, và tổ hợp của chúng.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần làm cứng tinh thể lỏng được lựa chọn từ nhóm gồm: triglycerit, retinyl panmitat, tocopherol axetat, cholesterol, benzyl benzoat, ubiquinon, và tổ hợp của chúng.

6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần làm cứng tinh thể lỏng được lựa chọn trong nhóm bao gồm tocopherol axetat, cholesterol, và tổ hợp của chúng.

7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

a) ít nhất một sorbitan este của axit béo không no với lượng nằm trong khoảng từ 9% đến 90% khối lượng với đầu phân cực gồm hai hay nhiều nhóm -OH (hydroxyl);

b) ít nhất một phospholipit với lượng nằm trong khoảng từ 9% đến 90% khối lượng;

c) ít nhất một thành phần làm cứng tinh thể lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 50% khối lượng, thành phần này không có nhóm ion hóa và có nhóm triaxyl có 15 đến 40 nguyên tử cacbon hoặc cấu trúc vòng cacbon trong gốc kỵ nước; và

d) ít nhất một chất tương tự hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) chiếm 0,001~50% khối lượng.

8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

a) ít nhất một sorbitan este của axit béo không no với lượng nằm trong khoảng từ 9% đến 64% khối lượng với đầu phân cực gồm hai hay nhiều nhóm -OH (hydroxyl);

b) ít nhất một phospholipit với lượng nằm trong khoảng từ 18% đến 76% khối lượng;

c) ít nhất một thành phần làm cứng tinh thể lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 36% khối lượng, thành phần này không có nhóm ion hóa và có nhóm triaxyl có 15 đến 40 nguyên tử cacbon hoặc cấu trúc vòng cacbon trong gốc kỵ nước; và

d) loprolit hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 50% khối lượng.

9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

a) ít nhất một sorbitan este của axit béo không no với lượng nằm trong khoảng từ 9% đến 64% khối lượng với đầu phân cực gồm hai hay nhiều nhóm -OH (hydroxyl);

b) ít nhất một phospholipit với lượng nằm trong khoảng từ 18% đến 76% khối lượng;

c) ít nhất một thành phần làm cứng tinh thể lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 36% khối lượng, thành phần này không có nhóm ion hóa và có nhóm triaxyl có 15 đến 40 nguyên tử cacbon hoặc cấu trúc vòng cacbon trong gốc kỵ nước; và

d) goserelin hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 50% khối lượng.

10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa:

a) ít nhất một sorbitan este của axit béo không no với lượng nằm trong khoảng từ 9% đến 64% khối lượng với đầu phân cực gồm hai hay nhiều nhóm -OH (hydroxyl);

b) ít nhất một phospholipit với lượng nằm trong khoảng từ 18% đến 76% khối lượng;

c) ít nhất một thành phần làm cứng tinh thể lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 36% khối lượng, thành phần này không có nhóm ion hóa và có nhóm triaxyl có 15 đến 40 nguyên tử cacbon hoặc cấu trúc vòng cacbon trong gốc kỵ nước; và

d) degarelix hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 50% khối lượng.

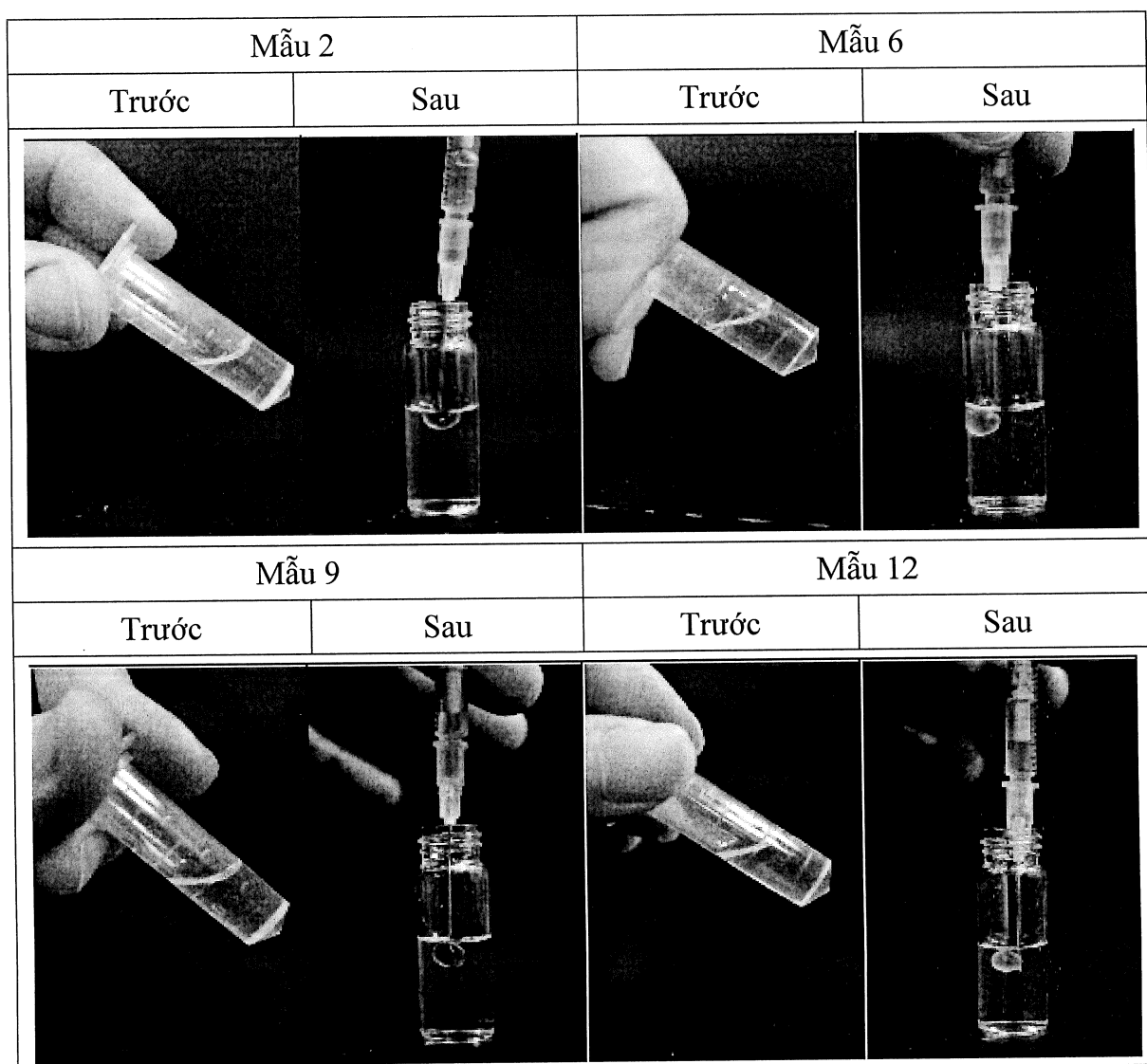


FIG.1

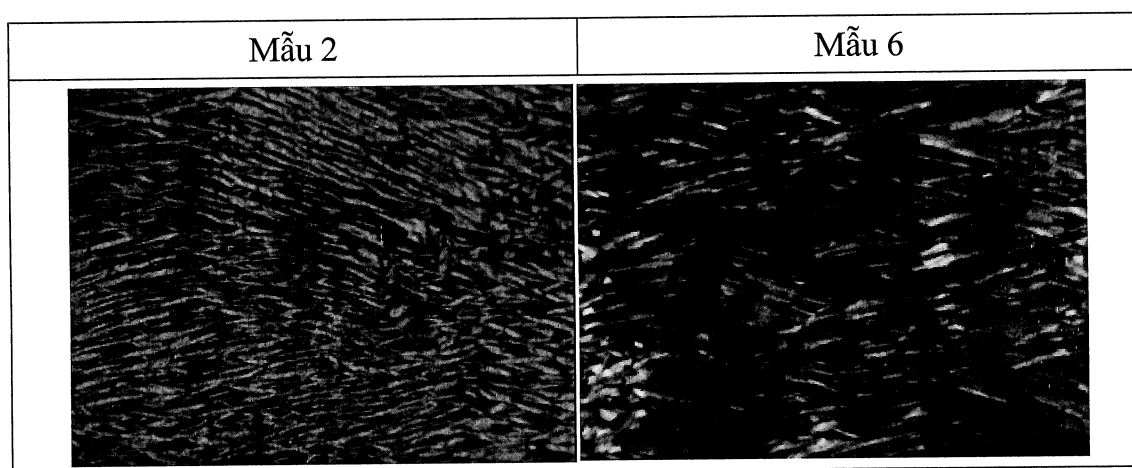


FIG.2

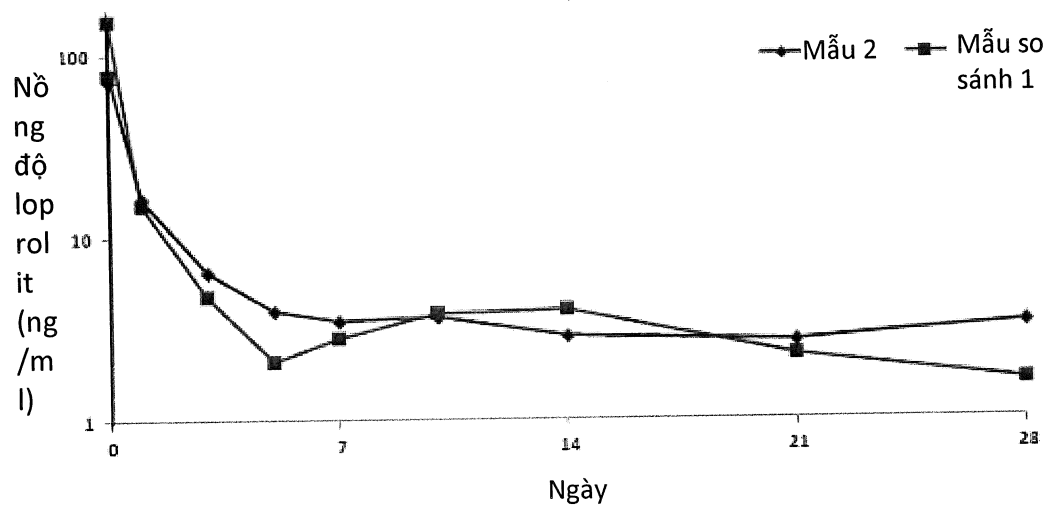
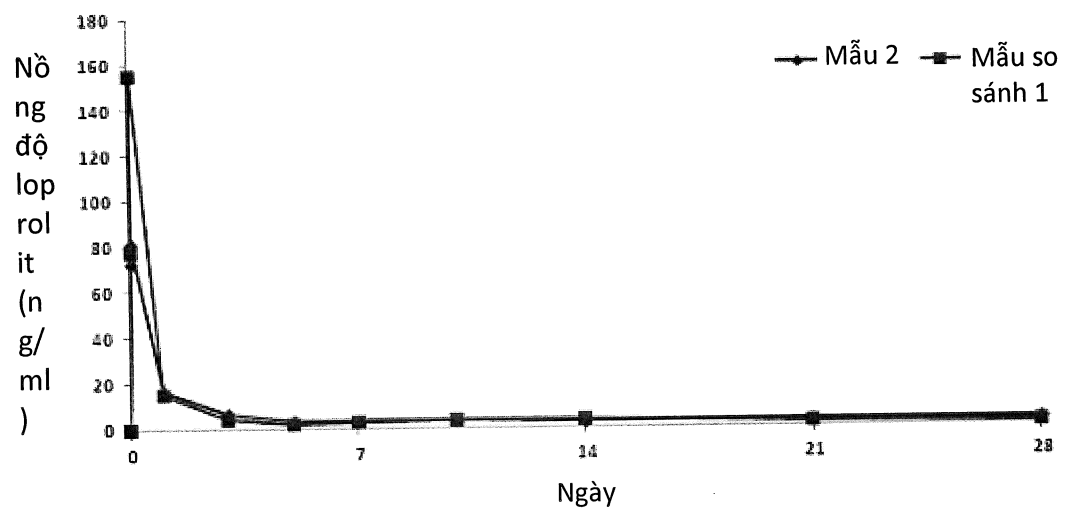


FIG.3

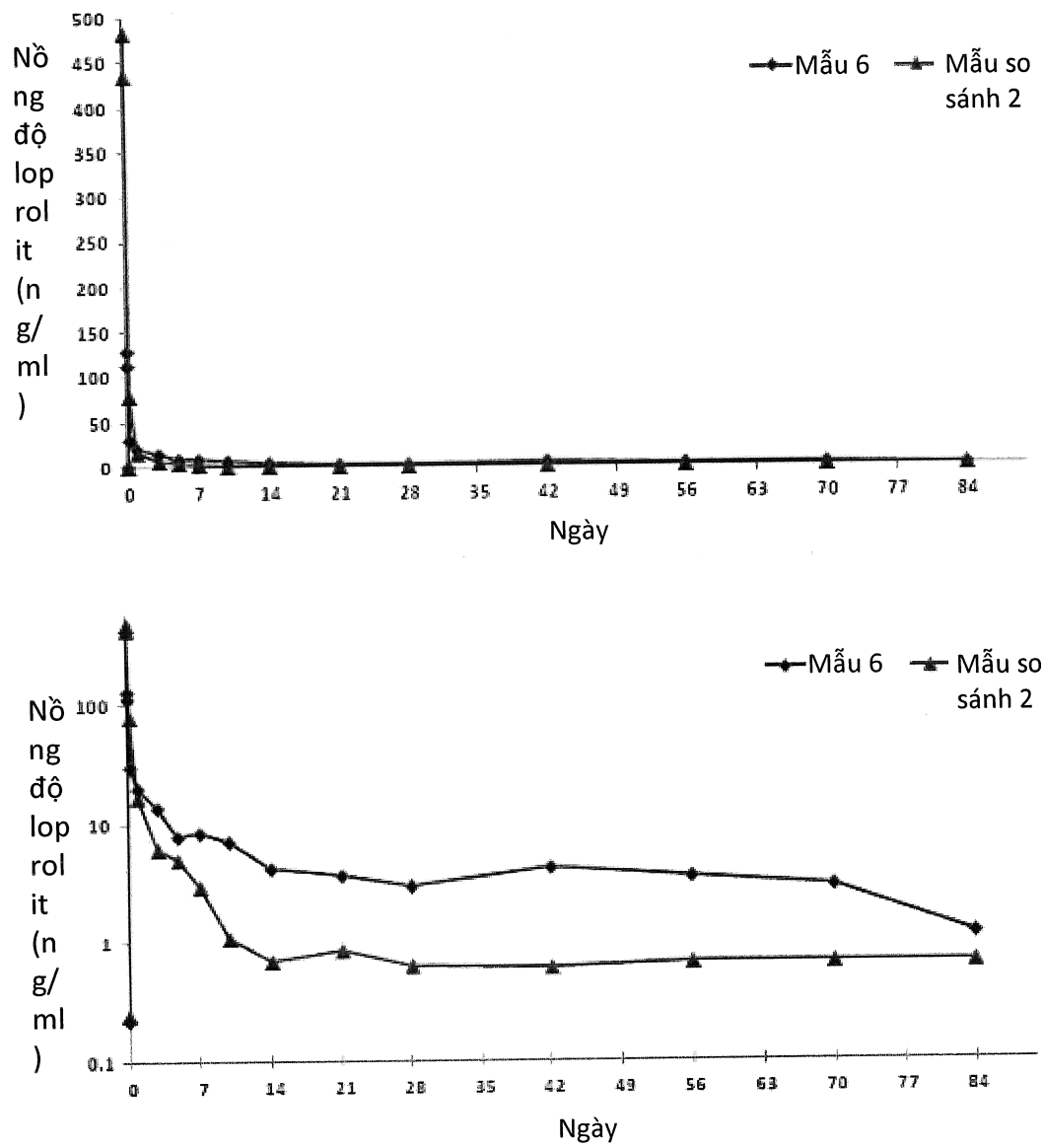


FIG.4