



(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)



1-0031640

(51)⁸ A61K 31/485; A61P 25/36; A61K 9/08; (13) B
A61P 25/04; A61K 47/10; A61K 47/22

(21) 1-2019-01258

(22) 12/09/2017

(86) PCT/CN2017/101327 12/09/2017

(87) WO/2018/050043 22/03/2018

(30) 62/394,168 13/09/2016 US

(45) 25/04/2022 409

(43) 26/08/2019 377A

(73) ALAR PHARMACEUTICALS INC. (CN)

Rm. 312, 3F., No. 19, Keyuan Rd. Xitun Dist. Taichung City 40763 Taiwan

(72) LIN, Tong-Ho (CN); WEN, Yung-Shun (CN); LIANG, Jui-Wei (CN).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG ĐỂ TIÊM CHỨA BUPRENORPHIN GIẢI PHÓNG KÉO DÀI

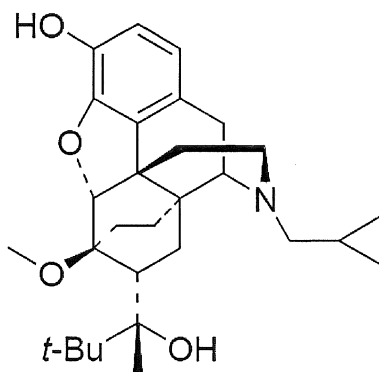
(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để tiêm chứa dung dịch 3-axyl-buprenorphin, hoặc muối dược dụng của nó, trong dung môi hữu cơ tương hợp sinh học, trong đó dược phẩm này thể hiện biên độ giải phóng ổn định kéo dài hơn một tuần khi được tiêm vào bệnh nhân. Nhóm axyl là nhóm alkylcacbonyl, và phần alkyl của nhóm alkylcacbonyl là chuỗi thẳng, chuỗi phân nhánh, có 1-20 nguyên tử cacbon. Dung môi hữu cơ tương hợp sinh học là N-metyl-2-pyrrolidon, etyl axetat, etanol, butanol, 2-butanol, isobutanol, isopropanol, glyxerin, benzyl benzoat, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylacetamit, propylen glycol, dimetyl glycol, rượu benzyl, hoặc sự kết hợp của hai hoặc nhiều chất trên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế liên quan đến hệ thống phân phối thuốc buprenorphin. Cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để tiêm chứa buprenorphin, tiền chất, hoặc chất chuyển hóa của chúng để điều trị sự phụ thuộc opioid, đau, và trầm cảm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Buprenorphin, (5 α ,7 α (s))-17-xyclopropylmetyl)- α -(1,1-dimetyletyl)-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3-hydroxy-6-methoxy- α -metyl-6,14-ethenomocphinan-7-metanol, là dẫn xuất của thebain, mà thuộc họ các ankaloit opioid. Cấu trúc của buprenorphin được thể hiện như công thức sau (Công thức I) với trọng lượng phân tử là 467,64:



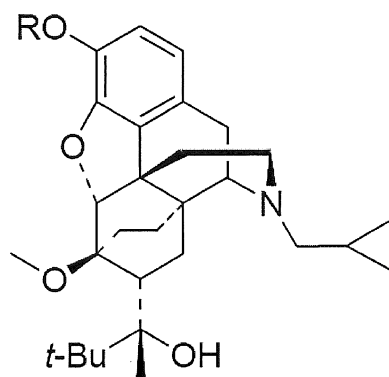
Công thức I (buprenorphin)

Là chất chủ vận thụ thể μ mạnh và một phần, buprenorphin có ái lực cao hơn để cạnh tranh với các chất chủ vận toàn phần khác, như mocphin, metadon, v.v. Với hiệu lực 25~40 lần cao hơn hiệu lực của mocphin, buprenorphin được chỉ ra để điều trị đau mãn tính trung bình đến nặng, và giảm đau trước phẫu thuật ở một số dạng liều lượng, ví dụ Buprenex[®] (tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp), Norspan[®], Butrans[®] (miếng dán), Temgesic[®] (viên nén đặt dưới lưỡi), và Belbuca[®] (màng ngậm). Các nồng độ điều trị (Cmax) của Butrans ở những người khỏe mạnh dao động từ 0,1 đến 0,5 ng/mL, tương ứng với liều lượng là 5-20 μ g/giờ. Ngoài ra, các sản phẩm khác nhau của buprenorphin hydroclorua được chấp thuận để điều trị nghiện opioid với

các liều lượng cao hơn, ví dụ Subutex[®] (viên nén đặt dưới lưỡi), và một số là các sản phẩm kết hợp của buprenorphin hydroclorua và naloxon hydroclorua ví dụ Suboxone[®] (màng đặt dưới lưỡi, theo tỷ lệ 4:1 giữa buprenorphin hydroclorua và naloxon hydroclorua), Zubsolv[®] (viên nén đặt dưới lưỡi), và Bunavail[®] (màng ngậm). Các nồng độ điều trị (C_{max}) của Suboxone dao động từ 1 đến 6 ng/mL, tương ứng với liều lượng là các màng đặt dưới lưỡi 2-16 mg. Hơn nữa, buprenorphin đồng thời là chất đối kháng mạnh của thụ thể opioid κ , và đặc tính này có thể dẫn đến giảm dung nạp và tác dụng chống trầm cảm.

Gần đây, buprenorphin được sử dụng để tạo ra sản phẩm kết hợp, ALK-5461, mà bao gồm buprenorphin (chất đối kháng thụ thể κ) và samidophan (chất chủ vận thụ thể μ) và đã được công bố về tác dụng chống trầm cảm.

Trong các nghiên cứu trước đây, các dẫn xuất buprenorphin khác nhau được bộc lộ. Trong số này, các biến thể của nhóm phenon bằng cách tạo ra các liên kết este thì phổ biến hơn. Các dẫn xuất este này được tổng hợp và so sánh với buprenorphin và muối hydroclorua của nó. Năm 1995, Stinchcomb và cộng sự xuất bản bài báo về các chất dẫn xuất este 3-alkyl của buprenorphin trong Pharm. Res (1995), 12, 1526-1529 (Công thức II, R = axetyl, propanoyl, butanoyl, pentanoyl, hexanoyl, heptanoyl). Các dẫn xuất này được xem như các tiền chất và có mục đích nâng cao các đặc tính hóa lý của hợp chất gốc để làm tăng tính thấm tương đối qua da trong các bài báo sau: Biol. Pharm. Bull. (1996), 19, 263-267 và Pharm. Res. (1996), 13, 1519-1523.



Công thức II

Sau đó, một số dẫn xuất buprenorphin được este hóa C3 và các ứng dụng của

nó được bộc lộ trong các bằng sáng chế khác nhau. Ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 7084150, được cấp cho Euro-Celtique S.A., mô tả họ lớn các tiền chất và các chất tương tự buprenorphin, mà bao gồm các liên kết este hoặc các chất dẫn xuất biến đổi liên kết ete. Bằng sáng chế châu Âu số 1422230, được cấp cho Jhi-Joung Wang, bộc lộ các chất dẫn xuất được dime hóa của buprenorphin và các dẫn xuất alkylcacbonyl tương tự. Chiến lược sử dụng tiền chất và chất mang dầu được giới thiệu bằng cách tiêm bắp hoặc tiêm dưới da mà thể hiện các tác dụng giảm đau kéo dài từ 5 giờ đến 96 giờ.

Các dãy các chất dẫn xuất este buprenorphin đồng thời được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 7964610, được cấp cho Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited. Buprenorphin được biến đổi với các axit dicarboxylic hoặc các este. Sau đó, các chất dẫn xuất này được sử dụng để điều trị sự lạm dụng/phụ thuộc opiat và để điều trị đau trung bình đến nặng.

Có nhiều dạng giải phóng liên tục cho buprenorphin được chỉ ra để điều trị sự phụ thuộc vào opioid và đau mãn tính. Ví dụ, Titan pharmaceuticals, Inc. đã phát triển sản phẩm cấy ghép dưới da của buprenorphin hydroclorua, Probuphine[®], sử dụng hệ thống phân phối thuốc mới của họ, ProNeura[™], mà được làm từ hỗn hợp etylen vinyl axetat (EVA) và chất ma túy. Probuphine[®] được sử dụng sáu tháng một lần qua cấy ghép phẫu thuật và loại bỏ khỏi các bệnh nhân sau khi điều trị bằng các thủ tục phẫu thuật.

Camurus đã thiết lập kỹ thuật mới về các hệ thống phân phối thuốc, FluidCrystal[®], mà dựa trên các tinh thể lỏng lipid mà được bao gồm photphatidyl colin và glyxerol dioleat. Dạng bào chế được bộc lộ trong Công bố Hoa Kỳ số 2013/0190341 được thiết kế là sản phẩm buprenorphin có tác dụng kéo dài để điều trị sự phụ thuộc opioid và đau mãn tính, và được sử dụng bằng cách tiêm dưới da hàng tuần hoặc hàng tháng.

Công bố ứng dụng sáng chế Hoa Kỳ số 2003/0152638, bởi Brookwood Pharmaceuticals, Inc., bộc lộ dạng bào chế vi cầu giải phóng chậm có thể tiêm mà bao gồm buprenorphin và poly(D,L-lactit). Dạng bào chế này có thể điều trị sự lạm dụng heroin và rượu trong thời gian ít nhất là 28 ngày ở động vật có vú.

Công bố ứng dụng sáng chế Hoa Kỳ số 2014/0271869 (Oakwood Laboratories

LLC) được bọc lộ dạng bào chế thoái biến sinh học, mà sử dụng kỹ thuật độc quyền của họ, Chroniject™. Nền tảng là hệ thống các vi cầu có thể tiêm gốc polyme để phân phối thuốc. Các vi cầu buprenorphin có thể được tạo ra ở tải lượng thuốc cao hơn và được yêu cầu để thu được việc giải phóng liên tục trong ít nhất một tháng đến vài tháng.

Indivior PLC (WO 2011/154724) đã phát triển chỗ chứa hàng tháng, mà sử dụng hệ thống Atrigel để sản xuất dạng bào chế có thể chảy và có thể tiêm để điều trị sự phụ thuộc opioid. Chế phẩm bao gồm polyme thoái biến sinh học, buprenorphin gốc tự do, và dung môi tương hợp sinh học. Chất lỏng được hòa tan có thể được tiêm và biến đổi in situ thành mô cấy rắn, tạo ra các biên dạng giải phóng 1 tháng và 3-tháng. Ngoài ra, huyền phù và các thiết kế dung dịch được bọc lộ trong WO 2011/154725 và WO 2015/136253, tương ứng. Huyền phù gồm có buprenorphin và polyme polyetylen glycol ở các điều kiện chứa nước, tạo ra thời gian điều trị giữa 7 và 30 ngày ở chỗ sau khi tiêm riêng bắp hoặc tiêm dưới da. Đối với giải pháp được bọc lộ, chế phẩm bao gồm buprenorphin hoặc dạng muối của nó và dung môi hữu cơ tương hợp sinh học mà không có polyme thoái biến sinh học. Sau tiêm riêng dưới da ở chỗ sẵn thỏ, dạng bào chế có thể tạo ra thời gian điều trị ít nhất là một tháng.

Theo mô tả trên, các hệ thống lĩnh vực kỹ thuật liên quan có thể thực hiện các giải phóng liên tục. Tuy nhiên, vẫn cần phát triển dạng bào chế với các đặc tính tốt hơn, như quy trình sản xuất đơn giản hơn, quy trình quản trị dễ tiếp cận, biên độ giải phóng mượt hơn mà không bị tình trạng sốc ban đầu nghiêm trọng hoặc thời gian hiệu dụng điều trị dài hơn sau tiêm riêng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm giải phóng liên tục của buprenorphin, tiền chất hoặc chất chuyển hóa của nó, tạo ra chỗ chứa in situ trong thời gian hiệu dụng điều trị ít nhất là một tuần đến vài tháng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các dược phẩm dùng để tiêm. Dược phẩm dùng để tiêm theo phương án của sáng chế bao gồm dung dịch 3-axyl-buprenorphin, hoặc muối dược dụng của nó, trong dung môi hữu cơ tương hợp sinh học, trong đó dược phẩm dùng để tiêm thể hiện biên độ giải phóng ổn định kéo dài hơn một tuần khi được tiêm vào bệnh nhân hoặc động vật.

Theo các phương án của sáng chế, nhóm axyl là nhóm alkylcacbonyl hoặc nhóm arylcacbonyl. Phần alkyl của nhóm alkylcacbonyl là chuỗi thẳng, chuỗi phân nhánh, có 1-20 nguyên tử cacbon. Nhóm aryl trong nhóm arylcacbonyl chứa vòng thơm có 6-18 cacbon.

Theo các phương án của sáng chế, dung môi hữu cơ tương hợp sinh học là N-metyl-2-pyrrolidon, etyl axetat, etanol, butanol, 2-butanol, isobutanol, isopropanol, glyxerin, benzyl benzoat, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylacetamit, propylen glycol, dimetyl glycol, rượu benzyl, este, ete, amit, cacbonat, lactam, sulfonyl, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo các phương án của sáng chế, 3-axyl buprenorphin, hoặc muối được dùng của nó, có nồng độ 1-99% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là 5-90% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là 10-80% trọng lượng/thể tích, tốt nhất là 10-60% trọng lượng/thể tích.

Theo các phương án của sáng chế, dược phẩm dùng để tiêm có thể còn bao gồm chất bảo quản. Theo các phương án của sáng chế, chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm metylparaben, propylparaben và rượu benzyl.

Theo các phương án của sáng chế, dược phẩm dùng để tiêm được bào chế để tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm trong da.

Khía cạnh khác của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị nghiện opioid, đau, hoặc trầm cảm. Phương pháp theo phương án của sáng chế bao gồm sử dụng cho đối tượng theo nhu cầu của đối tượng với lượng hiệu dụng điều trị của dược phẩm dùng để tiêm theo phương án bất kỳ được mô tả ở trên.

Theo các phương án của sáng chế, việc sử dụng được thực hiện với tần suất mỗi tuần một lần, mỗi tháng một lần, tốt hơn là ba tháng một lần, và tốt hơn nữa là sáu tháng một lần.

Các khía cạnh khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng với các hình vẽ đính kèm và mô tả chi tiết sau đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện các biên dạng hòa tan in vitro của các dạng bào chế chứa các chất dẫn xuất buprenorphin khác nhau, theo các phương án của sáng chế.

Fig.2 thể hiện các biên dạng hòa tan in vitro của các dạng bào chế chứa buprenorphin decanoat theo tỷ lệ trọng lượng và các sự kết hợp dung môi khác nhau, theo các phương án của sáng chế.

Fig.3 thể hiện các biên dạng hòa tan in vitro của các dạng bào chế chứa buprenorphin hexanoat và dodecanoat trong các dung môi khác nhau, theo các phương án của sáng chế.

Fig.4 thể hiện các mức huyết tương trung bình của buprenorphin sau khi tiêm dưới da SL006 với liều lượng là 30, 60, và 90 mg buprenorphin/kg ở chuột, theo các phương án của sáng chế.

Fig.5 thể hiện các mức huyết tương trung bình của buprenorphin sau khi tiêm dưới da SL031 với liều lượng là 60 mg buprenorphin/kg ở chuột, theo các phương án của sáng chế.

Fig.6 thể hiện các mức huyết tương trung bình của buprenorphin sau khi tiêm dưới da SL035 với liều lượng là 60 mg buprenorphin/kg ở chuột, theo các phương án của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án của sáng chế đề xuất các dạng bào chế của các chất dẫn xuất buprenorphin mà thể hiện không có hoặc trạng thái sốc ban đầu rất nhỏ và có các biên dạng giải phóng kéo dài sau tiêm riêng vào đối tượng theo yêu cầu của các điều trị. Các điều trị có thể bao gồm các điều trị nghiện opioid, đau, hoặc trầm cảm. Theo các phương án của sáng chế, các chất dẫn xuất buprenorphin are các chất dẫn xuất este 3-alkyl, ví dụ, các este được tạo ra giữa nhóm 3-hydroxy (phenon) của buprenorphin và các chất phản ứng alkylcarbonyl hoá hoặc arylcarbonyl hoá (sự axyl hoá).

Theo các phương án của sáng chế, chất phản ứng alkylcarbonyl hoặc arylcarbonyl (ví dụ, axyl) ($R-CO-X$), trong đó R là dư lượng alkyl hoặc aryl, có thể là axyl clorua, axyl anhydrit, hoặc este hoạt tính axyl. Phần alkyl của nhóm alkylcarbonyl có thể là chuỗi thẳng hoặc nhóm alkyl phân nhánh. Phần alkyl có thể chứa số các cacbon phù hợp bất kỳ, như 1-20 (C_1-C_{20}), 1-18 (C_1-C_{18}), 1-16 (C_1-C_{16}), 1-12 (C_1-C_{12}), 1-10 (C_1-C_{10}), 1-5 (C_1-C_5), hoặc 1-3 (C_1-C_3). Các ví dụ của các nhóm

alkylcarbonyl (axyl) có thể bao gồm axetyl, propionyl butyryl, stearyl, và palmityl. Aryl trong nhóm arylcarbonyl được sử dụng ở đây theo nghĩa rộng bao gồm không chỉ nhóm aryl, mà đồng thời nhóm aryl-alkyl, trong đó phần alkyl như được định ra ở trên. Phần aryl của nhóm arylcarbonyl có thể là vòng thơm C_6-C_{18} , như phenyl hoặc naphthyl.

Theo các phương án của sáng chế, các chất dẫn xuất buprenorphin có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường. Buprenorphin hoặc muối của nó có thể được mua từ một số nguồn thương mại, như Sigma-Aldrich. Để chuẩn bị chất dẫn xuất buprenorphin, buprenorphin (hoặc muối của nó) có thể được phản ứng với axyl clorua với sự có mặt của gốc không nucleophilic (ví dụ, triethylamin) để tạo ra liên kết este. Sản phẩm (3-axyl-buprenorphin hoặc 3-alkylcarbonyl-buprenorphin) có thể được tinh sạch với các phương pháp thông thường (ví dụ, sắc ký cột).

Như được sử dụng trong mô tả này, chất dẫn xuất buprenorphin tham chiếu đến 3-axyl-buprenorphin (3-alkylcarbonyl-buprenorphin hoặc 3-arylcabonyl-buprenorphin) hoặc muối của nó. Chất dẫn xuất buprenorphin của sáng chế có thể có chức năng như tiền chất, mà có thể được biến đổi thành hợp chất gốc, buprenorphin.

Dạng bào chế của sáng chế có thể bao gồm chất dẫn xuất buprenorphin được hòa tan trong một hoặc nhiều dung môi tương hợp sinh học. Chất dẫn xuất buprenorphin có thể ở dạng gốc tự do hoặc muối được dùng của nó, như muối của HCL, focmat, axetat, hoặc các muối tương tự. Các dung môi tương hợp sinh học có thể là các dung môi hữu cơ, như N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), etyl axetat (EtOAc), etanol (EtOH), butanol, 2-butanol, isobutanol, glyxerin, benzyl benzoat (BnBzO), dimetyl sulfoxit, propylen glycol, dimetyl glycol, và rượu benzyl.

Các dạng bào chế của sáng chế có thể chứa chất dẫn xuất buprenorphin hoặc muối của nó ở nồng độ thích hợp bất kỳ, như 1-99 % trọng lượng/thể tích, tốt hơn là 1-90% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là 5-90% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là 5-80% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là 10-70% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là 10-60% trọng lượng/thể tích. Xin lưu ý là khi phạm vi số được bộc lộ trong mô tả này, nó được dự định bao gồm tất cả các số trong phạm vi, như thể mỗi số này đã được bộc lộ riêng lẻ.

Dạng bào chế của sáng chế có thể còn bao gồm tá dược, chất mang, chất pha loãng, hoặc chất bảo quản dược dụng khác. Theo các phương án của sáng chế, chất bảo quản tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm metylparaben, propylparaben và benzylalcohol.

Các dạng bào chế của sáng chế không có trạng thái sốc ban đầu không mong muốn. Tuy nhiên, do sự kết hợp độc đáo của các chất dẫn xuất buprenorphin và các dung môi tương hợp sinh học, các dạng bào chế này có thể tạo ra các chỗ chứa ở các vị trí sử dụng để duy trì các giải phóng ổn định lâu dài của chất dẫn xuất buprenorphin, buprenorphin, hoặc chất chuyển hóa của buprenorphin. Do đó, dạng bào chế của sáng chế có thể thu được không có hoặc trạng thái sốc ban đầu thấp (tránh các tác dụng phụ không mong muốn) và vẫn có thể duy trì các mức tác dụng điều trị của buprenorphin trong thời gian dài. Thời gian dài (hoặc biên độ giải phóng ổn định) theo các phương án của sáng chế có thể kéo dài hơn 1 tuần, tốt hơn là hơn 2 tuần, tốt hơn nữa là hơn 1 tháng, và tốt nhất là hơn 2 tháng (ví dụ, 3 tháng, 4 tháng, 5 tháng, 6 tháng, hoặc lâu hơn nữa).

Do các dạng bào chế này không có trạng thái sốc ban đầu thấy rõ, chúng có thể được đưa ra ở liều lượng cao hơn, như lên đến 800 mg/Kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là 120 mg/Kg, tốt hơn nữa là 60 mg/Kg, tốt nhất là 40 mg/kg. Liều lượng hiệu dụng điều trị là liều lượng mà sẽ thu được các tác dụng điều trị như mong muốn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rõ rằng liều lượng hiệu dụng điều trị sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, như các tình trạng của bệnh nhân, tuổi tác, giới tính, cân nặng, phác đồ sử dụng, v.v. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ có thể xác định liều lượng hiệu dụng điều trị mà không nỗ lực sáng tạo.

Do sự kết hợp duy nhất của các chất dẫn xuất buprenorphin và các dung môi tương hợp sinh học, các dạng bào chế của sáng chế có các ưu điểm là cần tiêm ít thường xuyên hơn và sự tuân thủ của bệnh nhân sẽ được cải thiện.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các phương án của sáng chế sẽ được minh họa kỹ hơn với các ví dụ cụ thể sau. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng các ví dụ này chỉ cho mục đích minh họa và các biến thể và thay đổi khác có thể xảy ra mà không rời xa phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1- Sự điều chế các chất dẫn xuất buprenorphin

Các chất dẫn xuất buprenorphin được tổng hợp bằng các phương pháp điển hình được nêu trong mô tả sau. Với bình thót cổ đáy tròn có ba cổ, buprenorphin HCl và diclometan được bổ sung để tạo ra huyền phù, mà sau đó được đặt trong bể đá để làm mát. Sau đó, triethylamin được bổ sung từ từ và khuấy đều. Axyl clorua sau đó được bổ sung nhỏ giọt vào trong bình thót cổ. Axyl clorua phù hợp bất kỳ của axit béo có thể được sử dụng, như axyl clorua C₁-C₂₀, tốt hơn là axyl clorua C₂-C₁₈, tốt hơn nữa là axyl clorua C₂-C₁₂. Bỏ bể đá ra, phản ứng este hóa được thực hiện trong môi trường nitơ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa với dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm sạch với nước muối và sau đó được làm khô với natri sulfat. Sau khi cô đặc dưới áp suất được giảm, chất dẫn xuất buprenorphin thô được tinh sạch với sắc ký cột gen silic đioxit.

Ví dụ 2- Sự điều chế các dạng bào chế

Chất dẫn xuất buprenorphin (10 wt%- 60 wt%) được bổ sung vào trong lọ thủy tinh và được hòa tan với một hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi hữu cơ tương hợp sinh học (ví dụ N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), etyl axetat (EtOAc), etanol (EtOH), butanol, 2-butanol, isobutanol, glycerin, benzyl benzoat (BnBzO), dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, propylen glycol, dimetyl glycol, rượu benzyl). Hỗn hợp được khuấy liên tục ở nhiệt độ môi trường hoặc được nung nóng nhẹ cho đến khi tất cả các thành phần được hòa tan. Các chế phẩm bào chế mẫu được liệt kê trong Bảng 1.

Bảng 1

Dạng bào chế	API, wt%	Dung môi 1, wt%	Dung môi 2, wt%
SL001	Buprenorphin gốc tự do, 30%	NMP, 70%	—
SL002	Buprenorphin axetat, 30%	NMP, 70%	—
SL003	Buprenorphin pentanoat, 30%	NMP, 70%	—
SL004	Buprenorphin hexanoat, 30%	NMP, 70%	—
SL005	Buprenorphin pivalat, 30%	NMP, 70%	—
SL006	Buprenorphin decanoat, 30%	NMP, 70%	—

30%			
SL007	Buprenorphin dodecanoat, 30%	NMP, 70%	—
SL008	Buprenorphin palmitat, 30%	NMP, 70%	—
SL009	Buprenorphin stearat, 30%	NMP, 70%	—
SL010	Buprenorphin benzonat, 15%	NMP, 85%	—
SL011	Buprenorphin decanoat, 15%	NMP, 85%	—
SL012	Buprenorphin decanoat, 20%	NMP, 80%	—
SL013	Buprenorphin decanoat, 25%	NMP, 75%	—
SL014	Buprenorphin decanoat, 30%	EtOAc, 40%	EtOH, 30%
SL015	Buprenorphin decanoat, 50%	EtOAc, 50%	—
SL016	Buprenorphin decanoat, 45%	EtOAc, 55%	—
SL017	Buprenorphin decanoat, 50%	EtOAc, 40%	EtOH, 10%
SL018	Buprenorphin decanoat, 50%	EtOAc, 45%	EtOH, 5%
SL019	Buprenorphin decanoat, 35%	EtOAc, 58,5%	EtOH, 6,5%
SL020	Buprenorphin decanoat, 35%	EtOAc, 52%	EtOH, 13%
SL021	Buprenorphin decanoat, 40%	EtOAc, 54%	EtOH, 6%
SL022	Buprenorphin decanoat, 40%	EtOAc, 48%	EtOH, 12%
SL023	Buprenorphin decanoat, 45%	EtOAc, 49,5%	EtOH, 5,5%
SL024	Buprenorphin decanoat, 45%	EtOAc, 44%	EtOH, 11%
SL025	Buprenorphin decanoat, 40%	BnBzO, 60%	—
SL026	Buprenorphin decanoat, 80%	BnBzO, 20%	—

SL027	Buprenorphin decanoat, 90%	BnBzO, 10%	—
SL028	Buprenorphin hexanoat, 50%	NMP, 50%	—
SL029	Buprenorphin hexanoat, 50%	EtOAc, 50%	—
SL030	Buprenorphin hexanoat, 50%	EtOAc, 45%	EtOH, 5%
SL031	Buprenorphin hexanoat, 50%	EtOAc, 40%	EtOH, 10%
SL032	Buprenorphin dodecanoat, 50%	EtOAc, 50%	—
SL033	Buprenorphin dodecanoat, 30%	EtOAc, 63%	EtOH, 7%
SL034	Buprenorphin dodecanoat, 30%	EtOAc, 56%	EtOH, 14%
SL035	Buprenorphin dodecanoat, 35%	NMP, 65%	—

Ví dụ 3- Thí nghiệm hòa tan in vitro của các dạng bào chế

Các dạng bào chế trong Ví dụ 2 được đánh giá cho các biên dạng hòa tan in vitro của chúng. Môi trường hòa tan bao gồm 1% natri dodecyl sulfat và 0,02% natri azit trong dung dịch muối đệm photphat. Môi trường hòa tan cho dạng bào chế SL028 và S032 bao gồm 0,2% natri dodecyl sulfat và 0,02% natri azit trong dung dịch muối đệm photphat. Các ống được ủ trong máy lắc đối ứng với vận tốc 60 vòng/phút trong bể

nước 55°C .

Các ống được kéo, các mẫu của dung dịch 1 mL bị loại bỏ, và các ống được nạp lại với môi trường sạch 1 mL tại các thời điểm quy định. Các mẫu bị loại bỏ được phân tích với HPLC cho các chất dẫn xuất buprenorphin và hợp chất gốc của chúng, buprenorphin gốc tự do. Các biên dạng hòa tan được thể hiện trên các Fig.1-3 và Bảng 2-4.

Bảng 2

Thời gian (ngày)	% Giải phóng					
	SL002	SL005	SL004	SL006	SL007	SL010
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,042	29,4	42,9	8,2	4,3	7,4	62,4
0,083	34,3	42,9	9,0	5,6	7,6	64,4
0,167	41,4	46,3	10,3	7,6	8,8	65,6
1	73,6	51,3	17,7	8,9	8,6	64,9
2	94,4	57,8	24,9	10,5	10,7	69,3
3	102,4	—	32,0	12,9	10,7	—
4	—	—	—	14,7	—	—
5	—	68,1	—	16,6	—	71,0
6	—	69,7	44,5	18,6	11,9	79,2
7	—	71,6	48,6	20,0	11,8	89,7
8	—	72,0	52,4	—	12,2	90,9
9	—	73,8	55,1	—	12,4	90,8
10	—	—	57,9	—	12,7	—
12	—	77,2	—	27,3	—	92,0
13	—	—	65,1	—	15,6	—
15	—	79,7	—	30,7	—	96,0
16	—	—	73,7	—	16,7	—
19	—	82,5	—	35,6	—	97,2
20	—	—	79,8	—	20,8	—
22	—	—	—	38,6	—	—
23	—	84,9	84,1	—	19,5	100,6
26	—	88,4	—	41,8	—	—
27	—	—	86,5	—	20,6	—
29	—	—	—	48,4	—	—
33	—	91,8	—	51,5	—	—
34	—	—	87,3	—	22,1	—
36	—	—	—	52,5	—	—
40	—	—	—	54,1	—	—
41	—	—	86,8	—	24,5	—
43	—	—	—	53,4	—	—
47	—	—	—	56,0	—	—
48	—	—	86,4	—	26,0	—

54	—	—	—	58,6	—	—
56	—	—	81,9	—	28,7	—
61	—	—	—	62,1	—	—
62	—	—	—	—	31,0	—
68	—	—	—	64,1	—	—
69	—	—	—	—	30,7	—
75	—	—	—	64,9	—	—
76	—	—	—	—	32,5	—
82	—	—	—	69,6	—	—
83	—	—	—	—	35,9	—
90	—	—	—	72,9	36,7	—
96	—	—	—	74,6	—	—
98	—	—	—	—	40,0	—
103	—	—	—	78,0	—	—
110	—	—	—	79,3	—	—
117	—	—	—	81,5	—	—
119	—	—	—	—	43,3	—
124	—	—	—	83,5	—	—
131	—	—	—	—	—	—
139	—	—	—	—	46,2	—
145	—	—	—	100,8	—	—
146	—	—	—	—	47,2	—
152	—	—	—	—	—	—
154	—	—	—	—	58,3	—
162	—	—	—	—	59,9	—
188	—	—	—	—	64,5	—

Bảng 3

Thời gian (ngày)	% Giải phóng				
	SL011	SL015	SL017	SL018	SL026
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,042	16,6	0,4	0,3	0,7	8,2
0,083	18,8	0,2	0,1	0,6	8,3
0,167	21,8	1,6	0,2	0,7	5,4
1	25,2	12,3	0,9	2,2	8,7
2	24,8	10,7	2,5	4,2	9,1
3	26,0	10,2	3,7	6,5	6,0
4	26,7	—	—	—	—
5	28,3	10,5	6,3	—	6,9
6	—	11,8	7,3	—	—
7	28,3	12,8	7,5	15,8	7,5
8	—	14,3	8,7	17,9	—
9	—	—	—	—	7,4
10	—	—	—	24,4	—
11	31,2	—	—	—	—
12	—	18,5	12,5	—	—
13	—	20,6	13,3	29,9	9,3
14	32,6	21,9	14,3	—	—
15	—	22,8	14,9	—	11,7
17	—	—	—	35,5	—
18	35,0	—	—	—	—
19	—	25,9	17,7	—	17,5
20	—	—	—	38,8	—
25	36,2	—	—	—	—
27	—	32,6	24,4	45,2	30,6
32	36,3	—	—	—	—
33	—	37,8	31,6	—	—
34	—	—	—	52,1	—
39	37,6	—	—	—	—

31640

40	—	39,8	31,6	—	—
41	—	—	—	57,1	—
42	—	—	—	—	—
47	41,5	43,6	33,8	—	—
49	—	—	—	59,9	—
53	43,7	—	—	—	—
54	—	46,6	36,2	—	—
55	—	—	—	59,8	—
60	46,6	—	—	—	—
61	—	53,1	40,0	—	—
62	—	—	—	64,0	—
67	48,0	—	—	—	—
69	—	51,4	42,0	—	—
70	—	—	—	69,7	—
74	50,6	—	—	—	—
76	—	—	—	65,8	—
81	53,7	—	—	—	—
82	—	52,6	45,1	—	—
83	—	—	—	67,0	—
89	53,8	—	—	—	—
90	—	58,8	51,9	70,7	—
95	53,7	—	—	—	—
96	—	54,2	49,0	—	—
97	—	—	—	71,3	—
102	56,4	—	—	—	—
103	—	55,5	53,2	—	—
105	—	—	—	73,0	—
110	61,8	64,4	55,1	—	—
113	—	—	—	71,9	—
116	55,9	—	—	—	—
118	—	—	—	69,8	—
123	56,9	—	—	—	—
125	—	72,5	60,9	—	—
126	—	—	—	83,7	—

130	62,9	—	—	—	—
133	—	65,6	63,1	72,6	—
137	65,6	—	—	—	—
138	—	62,9	60,9	—	—
139	—	—	—	84,9	—
145	66,7	—	—	—	—
146	—	67,2	78,1	—	—
153	66,8	81,6	68,4	—	—
158	63,4	—	—	—	—
159	—	82,9	83,1	—	—
166	78,7	—	—	—	—
173	67,4	—	—	—	—
179	81,1	—	—	—	—

Bảng 4

Thời gian (ngày)	% Giải phóng		
	SL02 8	SL032	SL035
0	0,0	0,0	0,0
0,042	0,0	1,3	0,6
0,083	0,0	1,3	0,6
0,167	0,0	—	—
1	0,0	1,7	1,5
2	0,0	2,1	2,0
3	14,1	2,8	2,4
4	—	3,3	—
5	20,5	—	—
7	23,8	5,4	4,2
8	—	6,2	4,5
9	27,1	6,6	4,9
10	—	6,8	5,2
11	—	7,3	—

13	38,6	—	6,2
14	—	8,4	—
15	46,9	—	—
17	—	9,3	—
19	51,7	—	—
20	—	—	7,2
21	—	10,5	—
24	—	12,3	—
27	—	—	—
28	—	—	11,9
29	—	14,4	—
34	—	—	—
35	—	14,7	—
41	—	—	12,0
42	—	16,1	—
48	—	—	14,4
49	—	—	—
50	—	21,1	—
55	—	—	17,0
63	—	21,8	19,3
70	—	25,1	—
71	—	—	21,2
76	—	—	22,6
77	—	28,3	—
84	—	—	25,5
85	—	32,6	—
91	—	—	27,5
93	—	36,0	—
97	—	—	28,9
98	—	37,1	—
106	—	41,1	—
113	—	44,1	—

Ví dụ 4- Các biên dạng được động học của các dạng bào chế ở chuột

Các dạng bào chế từ Ví dụ 2 được tiêm dưới da vào trong chuột đực CD[®] (SD) IGS với liều lượng là 30-90 mg buprenorphin/kg. Các mẫu máu được thu thập từ các tĩnh mạch đuôi tại các thời điểm cụ thể. Các mẫu huyết tương được tách bằng ly tâm và được lưu trữ trong các điều kiện đông đá cho các phân tích sau này. LC-MS/MS được sử dụng để phân tích các nồng độ buprenorphin trong các mẫu huyết tương. Các kết quả được thể hiện trên các Bảng 5-7 và các Fig.4-6.

Bảng 5

Thời gian (ngày)	SL006					
	30 mg/kg		60 mg/kg		90 mg/kg	
	TB (ng/mL)	S.D.(n=3)	TB (ng/mL)	S.D.(n=3)	TB (ng/mL)	S.D.(n=3)
Trước	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,021	0,00	0,00	3,06	1,61	0,35	0,44
0,042	0,17	0,15	4,78	2,16	1,38	1,13
0,083	0,73	0,42	3,35	2,22	2,29	0,79
0,17	1,32	0,63	3,71	2,03	3,93	0,42
0,25	1,66	0,49	3,25	1,47	4,42	0,74
1	0,93	0,21	3,11	0,60	3,38	0,45
3	0,55	0,24	1,96	0,22	3,24	0,9
7	0,85	0,14	2,5	0,88	3,92	0,71
10	1,06	0,6	3,7	0,99	6,23	0,82
14	0,74	0,22	5,55	3,67	6,43	0,29
21	1,34	0,56	4,87	3,16	8,79	1,86
28	0,58	0,41	2,05	0,93	6,07	1,05
35	0,25	0,29	6,43	4,57	5,39	1,31
42	0,18	0,28	2,67	0,67	4,21	0,65
49	—	—	1,96	0,65	5,39	0,24
56	—	—	1,92	0,48	4,08	0,13
63	—	—	1,75	0,28	4,51	0,48
70	—	—	1,73	0,48	4,16	0,50

77	—	—	1,40	0,65	4,02	0,35
84	—	—	0,72	0,16	3,61	0,46
91	—	—	1,25	0,76	3,36	0,22
98	—	—	0,62	0,57	3,01	0,25
105	—	—	1,09	0,05	3,05	1,21
112	—	—	1,06	0,19	—	—
119	—	—	1,06	0,15	—	—
126	—	—	0,91	0,14	—	—
133	—	—	0,86	0,06	—	—

Bảng 6

Thời gian (ngày)	SL031 (60 mg/kg)	
	TB (ng/mL)	S.D.(n=3)
0	0,95	1,9
0,042	6,5	4,87
0,083	14,7	8,3
0,25	28,08	21,56
1	13,5	5,31
3	16,5	6,03
7	20,5	7,48
10	16,43	5,34
14	11,59	3,52
21	8,02	3,44
28	5,12	2,54
35	4,38	2,02
42	3,7	2,43
49	2,41	1,37
56	2,84	1,78
63	4,11	1,97
70	3,85	1,94
77	2,98	1,42
84	2,09	1,43

Bảng 7

Thời gian (ngày)	SL035 (60 mg/kg)	
	TB (ng/mL)	S.D.(n=3)
0	0	0
0,042	0,23	0,25
0,083	0,39	0,43
0,25	1,12	0,79
1	1,18	0,82
3	1,06	0,78
7	3,81	1,55
10	4,64	1,77
14	5,93	3,11
17	—	—
21	4,42	2,28
24	—	—
28	3,50	1,45
35	3,18	1,29
42	2,37	0,94
49	2,18	0,89
56	1,91	0,78
63	1,88	0,70
70	1,59	0,38
77	1,45	0,38
84	1,45	0,46
98	1,21	0,34
115	0,91	0,06
126	0,85	0,13
140	0,97	0,23
154	0,73	0,17
168	1,04	0,18

Đáng ngạc nhiên, các dạng bào chế của sáng chế mà sử dụng chiến lược sử dụng tiền chất và các đường cong giải phóng bắt đầu từ 0 thể hiện sự tạo thành chỗ chứa in situ mà không có trạng thái sốc ban đầu. Xem các Fig.4-6. Ngược lại, các dạng bào chế lĩnh vực liên quan thường thể hiện trạng thái sốc ban đầu đáng kể, sau đó là giải phóng/hấp thụ thuốc giảm dần. Các trạng thái sốc ban đầu hạn chế các liều lượng cao nhất mà có thể được sử dụng trong một lần sử dụng; mặt khác, các tác dụng phụ có thể xảy ra do liều lượng cao không thể chấp nhận trong quá trình sốc ban đầu.

Ngược lại, không có trạng thái sốc ban đầu, các dạng bào chế của sáng chế có thể được đưa ra với liều lượng cao hơn trong một lần sử dụng mà không gây ra các tác dụng phụ. Liều lượng cao hơn trong mỗi lần sử dụng sẽ cho phép liều đơn kéo dài hơn, mà có thể mong muốn cho các dạng bào chế giải phóng chậm. Hơn nữa, các biên dạng giải phóng bắt đầu từ 0 của các dạng bào chế của sáng chế đảm bảo liều lượng hiệu dụng sẽ được giải phóng trong thời gian dài, kéo dài khoảng thời gian hiệu dụng điều trị đến vài tháng. Các đặc tính rất mong muốn này của các sự tạo thành của sáng chế có thể là do việc sử dụng các tiền chất (các C3-axyl-buprenorphin, ví dụ, sự tạo thành các este axyl với phenon của buprenorphin) cũng như các dạng bào chế cho sự tạo thành chỗ chứa in situ.

Trong khi sáng chế được mô tả tương ứng với số lượng có hạn các phương án, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực liên quan, có lợi ích của sự bộc lộ này, sẽ hiểu rõ là các phương án khác có thể được đưa ra mà không rời xa phạm vi của sáng chế như được bộc lộ ở đây. Theo đó, phạm vi của sáng chế nên bị giới hạn chỉ bởi các điểm đính kèm.

YÊU CẦU BẢO HỘ**1. Dược phẩm dùng để tiêm chứa:**

dung dịch 3-axyl-buprenorphin, hoặc muối được dụng của nó, trong dung môi hữu cơ tương hợp sinh học, trong đó dược phẩm dùng để tiêm thể hiện biên độ giải phóng ổn định kéo dài hơn một tuần khi được tiêm vào bệnh nhân hoặc động vật,

trong đó, nhóm axyl bao gồm nhóm alkylcacbonyl, và trong đó phần alkyl của nhóm alkylcacbonyl là chuỗi thẳng, chuỗi phân nhánh, có từ 5-12 nguyên tử cacbon,

trong đó, dung môi hữu cơ tương hợp sinh học là N-metyl-2-pyrrolidon; và

trong đó, 3-axyl buprenorphin, hoặc muối được dụng của nó có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 30% đến 60% trọng lượng/thể tích.

2. Dược phẩm dùng để tiêm theo điểm 1, trong đó nhóm axyl bao gồm nhóm arylcacbonyl, trong đó phần aryl của nhóm arylcacbonyl là nhóm thơm có 6-18 cacbon.

3. Dược phẩm dùng để tiêm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn bao gồm chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm metylparaben, propylparaben và rượu benzyl.

4. Dược phẩm dùng để tiêm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này được bào chế để tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm trong da.

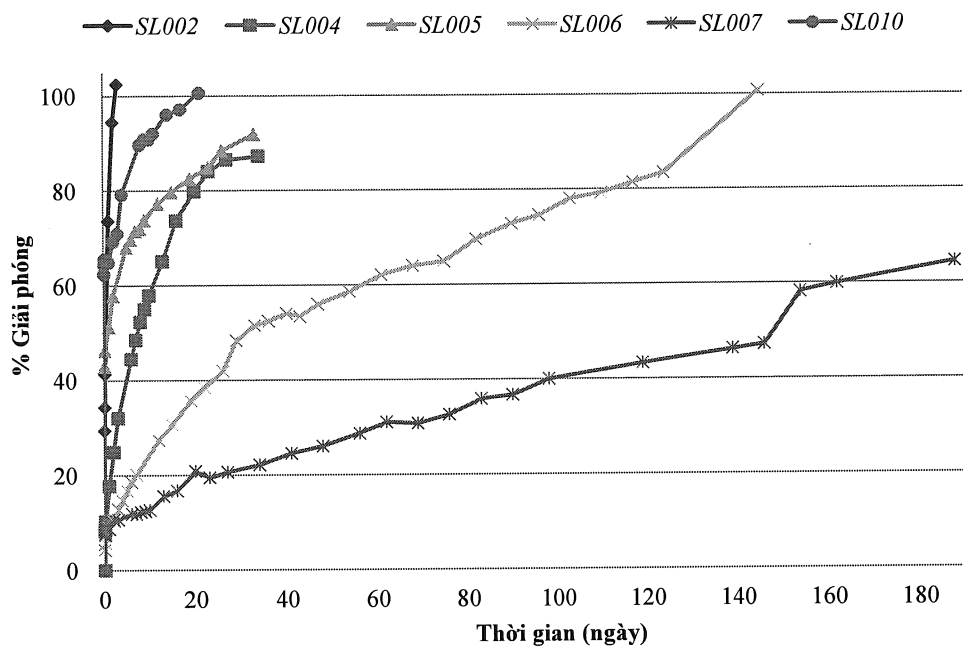


Fig.1

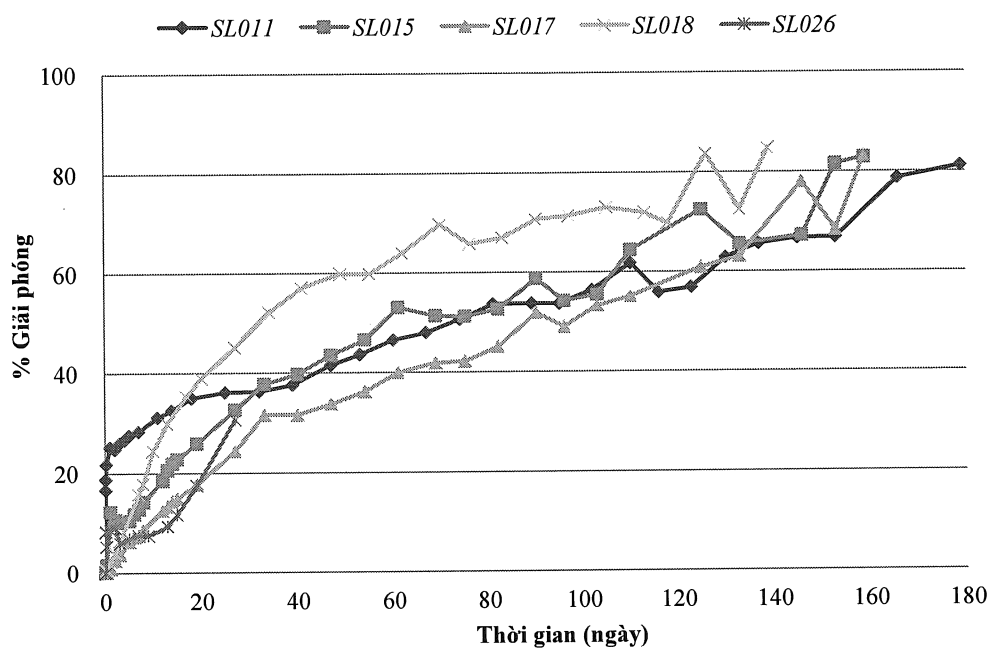


Fig.2

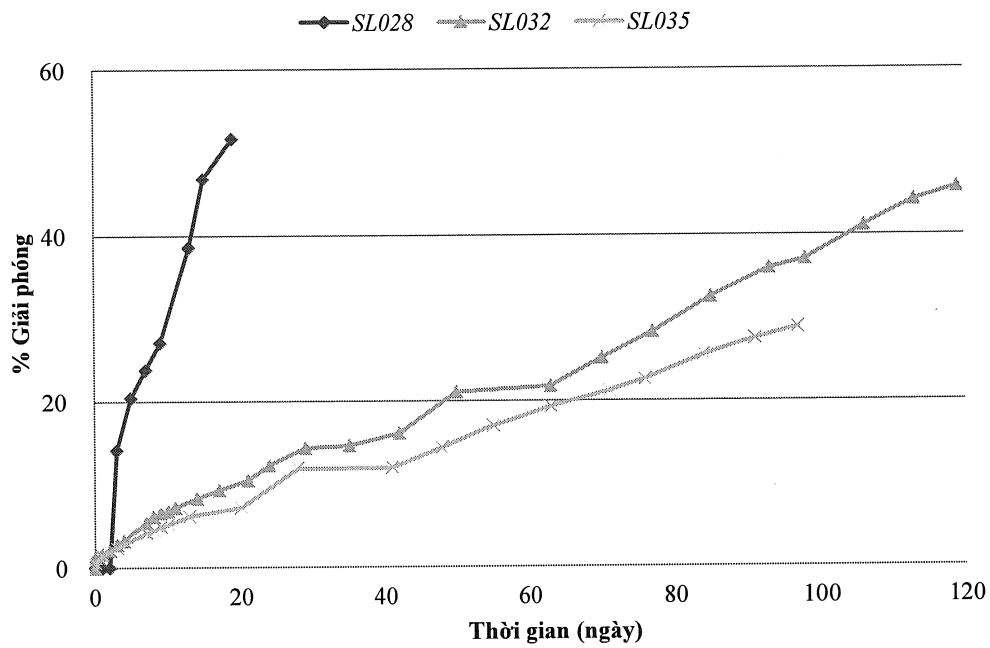


Fig.3

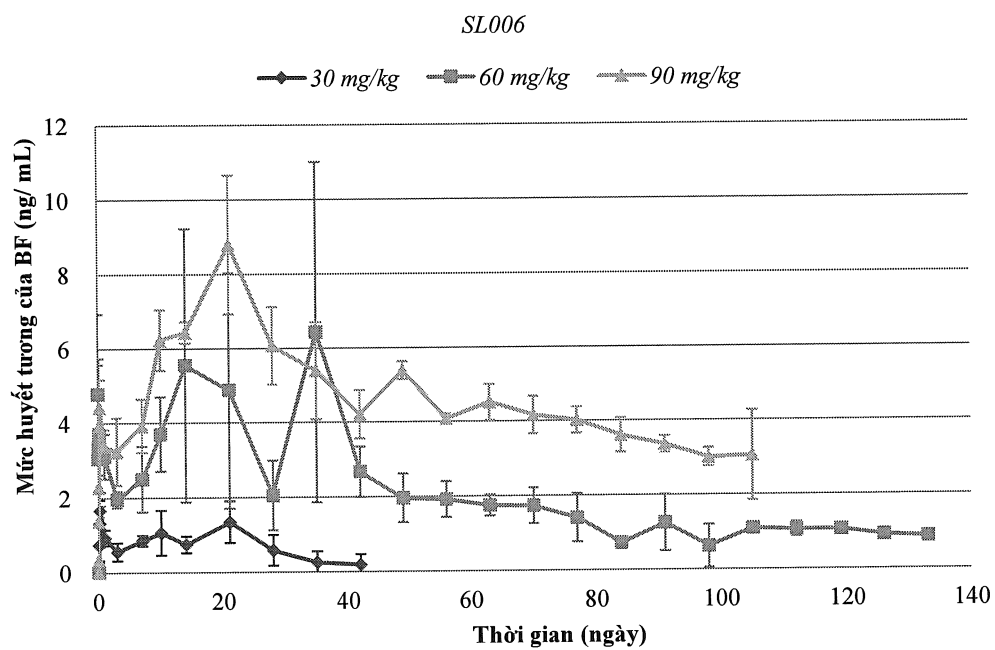


Fig.4

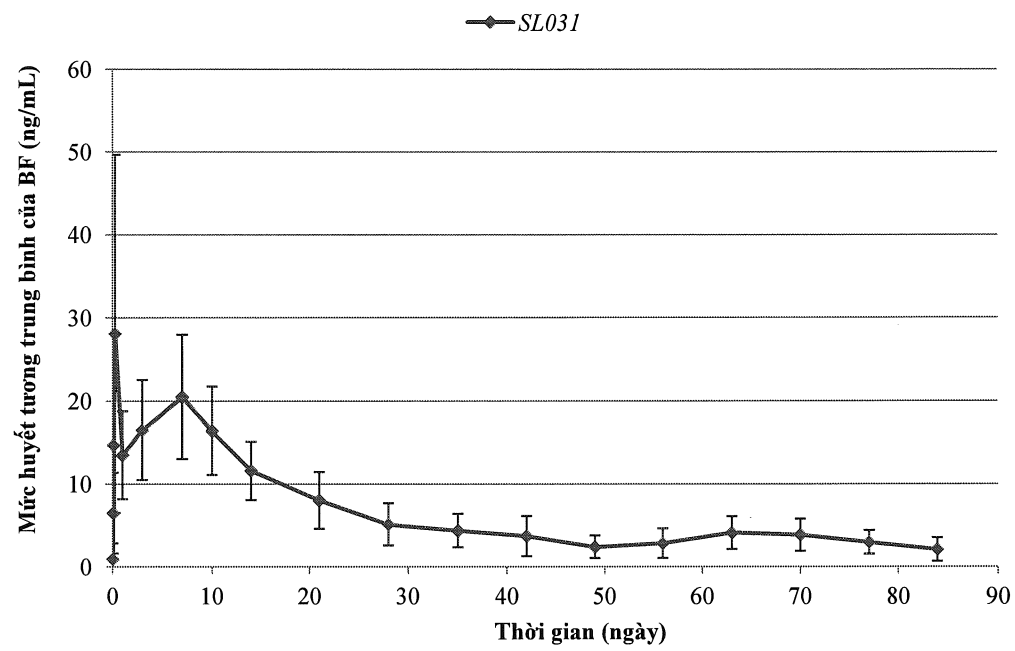


Fig.5

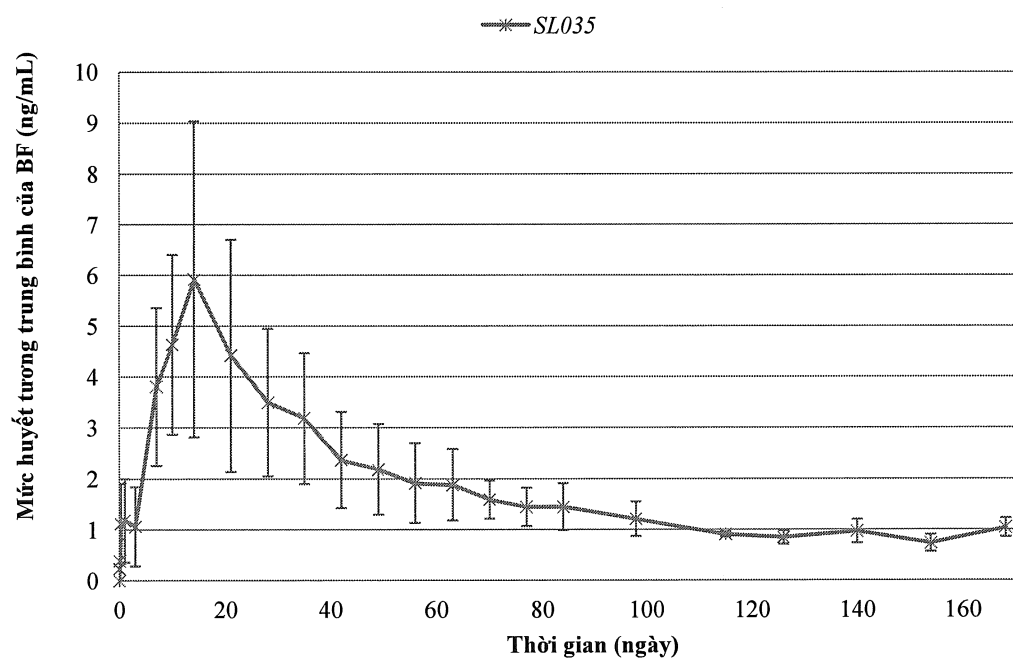


Fig.6