



(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)



1-0032990

(51)<sup>8</sup> A61K 9/00; A61K 9/10; A61K 31/00;  
A61K 47/26

(13) B

(21) 1-2018-02377

(22) 28/10/2016

(86) PCT/IB2016/056496 28/10/2016

(87) WO 2017/077436 11/05/2017

(30) 102015000068150 03/11/2015 IT

(45) 25/08/2022 413

(43) 25/09/2018 366A

(73) ITALFARMACO SPA (IT)

Viale Fulvio Testi, 330, 20126 Milano, Italy

(72) COLOMBO, Giuseppe (IT); ARTICO, Roberta (IT); MASCAGNI, Paolo (IT);  
MONZANI, Maria Valmen (IT); PUCCianti, Silvia (IT).

(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) HỖN DỊCH TRONG NƯỚC CHỨA GIVINOSTAT VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO  
CHẾ HỖN DỊCH NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng ổn định về mặt vật lý và hoá học chứa givinostat (diethyl-[6-(4-hydroxycarbamoyl-phenylcarbamoxyloxymethyl)-naphthalen-2-yl-methyl]-amoni clorua), và phương pháp bào chế chúng. Các chế phẩm dùng qua đường miệng này ở dạng hỗn dịch trong nước và chứa givinostat và/hoặc muối được dùng của nó, ít nhất một chất thẩm ướt và/hoặc ít nhất một chất làm đặc. Các chế phẩm này thích hợp để sử dụng qua đường miệng để có tác dụng điều trị toàn thân. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế hỗn dịch nêu trên.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm ổn định về mặt vật lý và hoá học chứa givinostat và/hoặc các muối được dụng của nó thích hợp để sử dụng qua đường miệng.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Histon deacetylaza (HDAC) là nhóm các enzym có tác dụng loại bỏ nhóm axetyl ra khỏi axit amin  $\epsilon$ -N-axetyl lysin trên histon. Điều này là quan trọng do ADN được bao bọc quanh histon, và sự biểu hiện ADN được điều hòa bởi quá trình axetyl hoá và loại nhóm axetyl.

Chất ức chế HDAC (HDACi) có tác dụng đối với các protein không phải histon có liên quan đến quá trình axetyl hoá. HDACi có thể làm thay đổi mức độ axetyl hoá của các phân tử này và do đó làm tăng hoặc ức chế hoạt tính của chúng. HDACi có lịch sử dụng lâu dài trong ngành tâm thần học và thần kinh học để làm chất ổn định khí sắc và thuốc chống động kinh, ví dụ, axit valproic. Trong thời gian gần đây hơn, chúng đang được nghiên cứu làm thuốc kháng u và kháng viêm.

Trong các tế bào khối u, HDACi ức chế sự tăng sinh tế bào và gây chết và biệt hoá tế bào [*Gaofeng Bi and Guosheng Jiang in Cellular & Molecular Immunology 3, 285-290 (2006)*].

Chất ức chế histon deacetylaza cũng có thể điều biến quá trình sản sinh cytokin và các yếu tố tiền viêm khác trên phần các tế bào cạnh tranh miễn dịch và đã được chứng minh là có đặc tính kháng viêm *in vivo* [*Frederic Blanchard and Celine Chipoy in Drug Discovery Today 10, 197-204 (2005); IM Adcock in British Journal of Pharmacology 150, 829-831(2007)*].

Một số chất ức chế histon deacetylaza hiện đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng được mô tả cùng với các chất tương tự khác của nó trong các tài liệu sau đây: WO 2004/092115, WO 2005/019174, WO 2003/076422, WO 2006/010750, WO 2006/003068, WO 2002/030879, WO 2002/022577, WO 1993/007148, WO 2008/033747, WO 2004/069823, EP 0847992 và WO 2004/071400, nội dung của các tài liệu này được viện dẫn toàn bộ ở đây.

Gần đây, chất ức chế histon deacetylaza (Zolinza, Vorinostat) đã được chấp thuận để điều trị u lymphô tế bào T ở da. Zolinza có dạng viên nang và được sử dụng qua đường miệng.

Givinostat (lúc đầu được gọi là hợp chất ITF2357) được mô tả trong tài liệu WO 97/43251 (dạng khan) và trong tài liệu WO 2004/065355 (dạng tinh thể monohydrat), cả hai tài liệu này được viện dẫn ở đây. Tài liệu WO 2013/114413 mô tả việc sử dụng givinostat để điều trị bệnh loạn dưỡng cơ. Givinostat là chất ức chế histon deacetylaza có hoạt tính qua đường miệng.

Trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cell: PBMC) được nuôi cấy của người được kích thích bằng lipopolysaccharit (LPS), ITF2357 làm giảm 50% mức độ giải phóng yếu tố hoại tử khối u- $\alpha$  (the (tumor necrosis factor  $\alpha$ : TNF $\alpha$ ) ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 22nM, mức độ giải phóng interleukin nội bào IL-1 $\beta$  ở nồng độ 12nM, mức độ tiết IL-1 $\beta$  ở nồng độ nằm trong khoảng từ 12,5 đến 25nM, và mức độ sản sinh interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) ở nồng độ 25nM. Việc sử dụng ITF2357 qua đường miệng cho chuột với liều nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10 mg/kg làm giảm trên 50% mức TNF $\alpha$  và IFN $\gamma$  trong huyết thanh được cảm ứng bởi LPS [*Flavio Leoni et al. in Molecular Medicine 11, 1-15 (2005)*].

Givinostat được thử nghiệm trong nhiều thử nghiệm lâm sàng pha II (bao gồm cả thử nghiệm đối với bệnh bạch cầu tái phát và bệnh u tủy), và đã được Liên minh châu Âu chọn làm thuốc điều trị bệnh hiếm gặp để điều trị bệnh viêm khớp tự phát tuổi thiếu niên toàn thân và bệnh tăng hồng cầu vô căn và gần đây hơn là để điều trị bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne. Chất này được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các dược chất khác.

Dược phẩm dạng liều rắn là dạng phổ biến nhất để sử dụng dược chất qua đường miệng. Mặc dù chúng có nhiều ưu điểm, nhiều bệnh nhân phản nản rằng họ gặp khó khăn khi uống một số dạng liều được sử dụng hiện nay như viên nén, viên nang, hoặc bột do khó nuốt. Điều này đặc biệt đúng đối với bệnh nhân là người già và trẻ em. Ngoài ra, bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp hoá trị liệu có thể buồn nôn và nôn, điều này gây phức tạp cho việc sử dụng viên nén và viên nang thông thường.

Các tài liệu WO 2004/092115, WO 2005/019174, và WO 2003/076422 mô tả chất ức chế histon deacetylaza có thể được sử dụng dưới dạng dược phẩm dùng qua đường bất kỳ trong số các đường sau: đường miệng, đường toàn thân (ví dụ, qua chân

bì, trong mũi hoặc đường trực tràng), hoặc sử dụng ngoài đường tiêu hoá, tốt hơn là sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hoá. Tuy nhiên, không tài liệu nào đề cập đến các khía cạnh bào chế cụ thể của chế phẩm dạng hỗn dịch dùng qua đường miệng, thông tin mô tả bất kỳ về quy trình bào chế chế phẩm này cũng không được đưa ra.

Cụ thể, theo giải pháp đã biết, các khía cạnh bào chế cụ thể của chế phẩm givinostat dạng hỗn dịch dùng qua đường miệng không được thông báo, thông tin mô tả bất kỳ về quy trình bào chế chế phẩm này cũng không được đưa ra.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng bằng cách sử dụng một số tá dược cụ thể, thu được hỗn dịch trong nước chứa givinostat có thể dùng qua đường miệng, hỗn dịch này có độ ổn định về mặt vật lý và hoá học. Đây là một yêu cầu thiết yếu đối với việc bào chế trong công nghiệp và phân phối dược phẩm.

Cụ thể hơn, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hỗn dịch trong nước chứa givinostat và/hoặc các muối dược dụng của nó, ít nhất một chất thấm ướt và/hoặc ít nhất một chất làm đặc.

Có lợi nếu được phẩm theo sáng chế ổn định về mặt hoá học và có vị ngon. So với viên nén hoặc viên nang, dược phẩm này làm tăng mức độ tuân thủ của bệnh nhân khi gặp khó khăn trong việc uống thuốc.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến hỗn dịch chứa givinostat và/hoặc các muối dược dụng của nó nêu trên dùng để điều trị bệnh bất kỳ đáp ứng với chất ức chế histon deacetylaza.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế hỗn dịch chứa givinostat và/hoặc các muối dược dụng của nó nêu trên.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

#### **Định nghĩa**

Nếu không được định nghĩa theo cách khác, các thuật ngữ, chú thích và thuật ngữ khoa học khác sử dụng ở đây được dự định có nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Trong một số trường hợp, các thuật ngữ có nghĩa được hiểu theo cách thông thường được định nghĩa ở đây cho rõ ràng

và/hoặc để dễ tham khảo; do đó, việc đưa ra các định nghĩa này ở đây không được hiểu là để thể hiện sự khác biệt đáng kể với định nghĩa thường được hiểu trong lĩnh vực này.

Trong phạm vi bản mô tả và phần yêu cầu bảo hộ sau đây, trừ khi được chỉ ra theo các khác, tất cả các chữ số thể hiện lượng, số lượng, tỷ lệ phần trăm v.v. được hiểu là đều có thuật ngữ "khoảng" ở đằng trước nó trong tất cả các trường hợp. Ngoài ra, tất cả các khoảng giá trị bằng số bao gồm tất cả các tổ hợp có thể có của các giá trị nhỏ nhất và lớn nhất và tất cả các khoảng giá trị trung gian có thể có trong đó, ngoài các giá trị được chỉ ra cụ thể dưới đây.

Thuật ngữ “tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý” ở đây để chỉ chất mà chính nó không có tác dụng dược lý bất kỳ và không tạo ra phản ứng có hại khi sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn là người. Tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý là đã biết rõ trong lĩnh vực này và được bộc lộ, ví dụ, trong tài liệu: *Handbook of Pharmaceutical Excipients, tái bản lần thứ sáu (2009)* được viện dẫn ở đây.

Thuật ngữ “muối dược dụng” ở đây để chỉ các muối có hiệu quả sinh học và tính chất của hợp chất dược tạo muối và không tạo ra phản ứng có hại khi được sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn là người. Muối dược dụng có thể là muối vô cơ hoặc hữu cơ; ví dụ về các muối dược dụng bao gồm: cacbonat, hydroclorua, hydrobromua, sulfat, hydro sulfat, xitrat, maleat, fumarat, trifloaxetat, 2-naphtalensulfonat, và paratoluensulfonat. Thông tin thêm về các muối dược dụng có thể được tìm thấy trong tài liệu: *Handbook of pharmaceutical salts, P. Stahl, C. Wermuth, WILEY-VCH, 127-133, 2008*, được viện dẫn ở đây.

Các thuật ngữ “bao gồm”, “có”, “có chứa” và “chứa” cần được hiểu là thuật ngữ mở (tức là có nghĩa “bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở”) và còn được cho là cơ sở cho các thuật ngữ như “chủ yếu bao gồm”, “bao gồm chủ yếu” hoặc “gồm” hoặc “gồm có”.

Thuật ngữ “chủ yếu bao gồm”, “bao gồm chủ yếu” cần được hiểu là thuật ngữ nửa đóng, có nghĩa là không chứa các thành phần khác làm ảnh hưởng đáng kể đến đặc trưng cơ bản và mới của sáng chế (do đó, tá dược tùy ý có thể được đưa vào).

Thuật ngữ “gồm”, “gồm có” cần được hiểu là thuật ngữ đóng.

Nhằm mục đích của sáng chế, thuật ngữ “trọng lượng/thể tích” được dự định để chỉ trọng lượng của hợp chất đã nêu (tính theo g) so với thể tích của toàn bộ hỗn dịch

(cho mỗi 100ml).

Nhằm mục đích của sáng chế, thuật ngữ "chất thấm ướt" để chỉ chất làm tăng khả năng thấm ướt thích hợp của chất kỵ nước, ví dụ, bằng cách làm giảm sức căng bề mặt và góc tiếp xúc giữa các hạt chất rắn và chất mang dạng lỏng, ví dụ như được bộc lộ trong tài liệu: "Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems", Volume 1, được hiệu chỉnh bởi H. A. Lieberman, M. M. Rieger, and G. S. Banker, 1988 Marcel Dekker, New York and Basel.

Nhằm mục đích của sáng chế, thuật ngữ "chất tạo hỗn dịch" để chỉ chất tạo độ nhớt và/hoặc tác dụng làm keo bảo vệ, do đó tạo ra thể phân tán ổn định ở chỗ chúng làm chậm hiện tượng sa lắng và kết khối của các hạt như được bộc lộ trong tài liệu: Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems, Volume 1, được hiệu chỉnh bởi H. A. Lieberman, M. M. Rieger, and G. S. Banker, 1988, Marcel Dekker, New York and Basel.

Tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng bằng cách sử dụng một số tá dược cụ thể, thu được hỗn dịch dạng lỏng dùng qua đường miệng chứa hợp chất ITF2357, hỗn dịch này ổn định về mặt vật lý, ổn định về mặt hoá học và có thể dùng được trong miệng, do đó cải thiện mức độ tuân thủ của bệnh nhân.

Hỗn dịch là hệ phân tán hai pha, trong đó một pha (pha "trong") như hạt chất rắn được phân tán trong pha thứ hai (pha "liên tục" hoặc "pha ngoài") như chất dẫn thuốc dạng lỏng. Do đó, theo định nghĩa, chúng không ổn định về mặt nhiệt động học và có xu hướng quay về trạng thái ổn định hơn về mặt năng lượng, ví dụ, bằng cách kết tụ, sa lắng, phát triển tinh thể và đóng bánh. Hỗn dịch chứa các hạt chất rắn phân tán trong môi trường lỏng hoặc bán rắn. Khi hỗn dịch không ổn định về mặt nhiệt động, các hạt đã phân tán có xu hướng kết tụ và/hoặc sa lắng để làm giảm diện tích bề mặt.

Cỡ hạt của các hạt được tạo hỗn dịch ảnh hưởng đến tốc độ sa lắng, cụ thể là: sự giảm cỡ hạt dẫn đến sự giảm tốc độ sa lắng của các hạt được tạo hỗn dịch, như được giải thích bằng định luật Stokes:

$$V = \frac{d^2(\rho_1 - \rho_2)g}{18\eta}$$

trong đó V là tốc độ sa lắng (cm/giây), d là đường kính của hạt (cm),  $\rho_1$  và  $\rho_2$  là tỷ trọng của các hạt được tạo hỗn dịch và môi trường hoặc chất dẫn thuốc, g là gia tốc

trọng trường, và  $\eta$  là độ nhớt của môi trường hoặc chất dẫn thuốc. Các phương pháp như nghiền và rây có thể cho phép làm giảm cỡ hạt.

Để làm giảm đến mức tối thiểu hiện tượng sa lắng của các hạt đã phân tán và để ngăn ngừa hiện tượng đóng bánh các hạt sa lắng, phương pháp được gọi là “keo tụ có kiểm soát” thường được sử dụng nhất. Trong hỗn dịch đã được keo tụ, các hạt được liên kết lỏng lẻo với nhau để tạo thành hạt keo tụ (hoặc chất kết tủa keo tụ), chúng được liên kết với nhau theo cấu trúc giống mạng lưới. Do đó, các hạt đã keo tụ được liên kết yếu. Vì vậy, chúng không tạo bánh và dễ dàng được tái tạo hỗn dịch. “Các chất keo tụ” như chất điện phân, chất hoạt động bề mặt, và polyme, có thể gây ra hiện tượng keo tụ.

Các yếu tố chính khác cần được xem xét khi bào chế được phẩm dạng hỗn dịch là như sau:

- Các hạt phải có sức căng bề mặt thấp và phải dễ thấm ướt bằng pha ngoài. Điều này thường đạt được bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.
- Độ nhớt của môi trường càng lớn, tốc độ sa lắng càng chậm (theo định luật Stokes).

Tuy nhiên, không đoán trước được tá dược nào sẽ làm ổn định thành công hỗn dịch và việc chọn chúng là quan trọng đối với độ ổn định về mặt vật lý và hoá học của hỗn dịch.

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng bằng cách sử dụng một số tá dược cụ thể, thu được hỗn dịch trong nước chứa givinostat có thể dùng qua đường miệng, hỗn dịch này có độ ổn định về mặt vật lý và hoá học. Đây là một yêu cầu thiết yếu đối với việc bào chế trong công nghiệp và phân phối dược phẩm.

Cụ thể hơn, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hỗn dịch trong nước chứa givinostat và/hoặc các muối dược dụng của nó, ít nhất một chất thấm ướt và/hoặc ít nhất một chất làm đặc.

Có lợi nếu được phẩm theo sáng chế ổn định về mặt hoá học và có vị ngon. So với viên nén hoặc viên nang, dược phẩm này làm tăng mức độ tuân thủ của bệnh nhân khi gặp khó khăn trong việc uống thuốc.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến hỗn dịch chứa givinostat và/hoặc các muối dược dụng của nó nêu trên dùng để điều trị bệnh bất kỳ đáp ứng với chất ức chế histon deacetylaza.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế hỗn dịch chứa givinostat và/hoặc các muối được dụng của nó nêu trên.

Độ tan của hợp chất ITF2357 trong nước tinh khiết là khoảng 2,5 mg/ml. Theo dự kiến, ITF2357 có profin độ tan phụ thuộc độ pH, với độ tan thấp nhất ở điều kiện kiềm. Ví dụ, độ tan của ITF2357 trong chất đệm phosphat ở độ pH=2, 4,5, 6 và 8 tương ứng bằng khoảng 1,13 – 2,88 – 0,77 và 0,05 mg/ml. Do đó, về mặt kỹ thuật, có thể điều chế dung dịch nước chứa ITF2357 có nồng độ nằm trong khoảng 0,02 đến 0,3% trọng lượng/thể tích chẳng hạn, để dùng qua đường miệng. Tuy nhiên, do givinostat có độ tan kém, một lượng lớn dung dịch này cần được sử dụng qua đường miệng để đạt được liều được chất hữu hiệu và điều này đặt ra vấn đề tuân thủ của bệnh nhân. Ngoài ra, mặc dù có độ ổn định rất tốt ở trạng thái rắn, độ ổn định về mặt hoá học của ITF2357 giảm đáng kể khi nó ở trong dung dịch. Ví dụ, dung dịch chứa ITF2357 trong nước và trong chất đệm phosphat ở độ pH bằng 2, 4,5, 6 và 8 có tỷ lệ phân huỷ khoảng 6,3%, 0,8%, 0,5% và 2,1% khi được bảo quản chỉ trong 6 ngày ở nhiệt độ 40°C.

Theo một phương án được ưu tiên, hỗn dịch theo sáng chế còn chứa ít nhất một chất đệm.

Tốt hơn, nếu lượng givinostat và/hoặc các muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng/thể tích đến 20% trọng lượng/thể tích. Theo một phương án được ưu tiên, givinostat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,3% đến 5% trọng lượng/thể tích.

Có lợi nếu có thể thu được hỗn dịch theo sáng chế với khoảng nồng độ của givinostat rộng. Điều này cho phép bác sĩ sử dụng chế độ và liều lượng khác nhau để cá nhân hoá việc điều trị và do đó cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân.

Tốt hơn, nếu cỡ hạt trung bình của givinostat và/hoặc các muối được dụng của nó nhỏ hơn 200µm (micron). Theo một phương án được ưu tiên hơn, cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 100µm đến 1µm, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50µm đến 5µm.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, chất thấm ướt là ít nhất một chất hoạt động bề mặt, tốt hơn là được chọn từ: chất hoạt động bề mặt anion, chất hoạt động bề mặt không ion và hỗn hợp của chúng.

Lượng chất hoạt động bề mặt là quan trọng đối với chất lượng của hỗn dịch:

nếu có quá nhiều chất hoạt động bề mặt, có thể tạo ra hệ bọt hoặc khử keo tụ, cả hai hệ này đều là không mong muốn; nếu có quá ít chất hoạt động bề mặt, có thể không làm thấm ướt các hạt chất rắn một cách thích hợp, điều này dẫn đến sự tạo khối kết tụ hoặc tạo cục.

Tốt hơn, nếu chất thấm ướt có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,00025% đến 2% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,0005% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,001% đến 0,2% trọng lượng/thể tích.

Các chất hoạt động bề mặt thích hợp cho sáng chế có thể được chọn từ carboxylat, chất nhũ hoá tự nhiên (ví dụ, phospholipit), este của axit sulfuric (ví dụ, alkyl sulfat), sulfonat, ete không ion (ví dụ, sản phẩm etoxy hoá của rượu béo, rượu propoxy hoá, polyme khối etoxy hoá/propoxy hoá).

Tốt hơn, nếu chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion thuộc nhóm este của axit béo polyoxyetylen sorbitan (ví dụ, polysorbat), các axit béo polyoxyetylen (ví dụ, polyoxyetylen stearat), polyoxyetylen alkyl ete (hoặc rượu béo etoxy hoá), hoặc poloxame.

Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt không ion được chọn từ nhóm các este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, tốt hơn nếu chất hoạt động bề mặt không ion này được chọn từ:

- polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat, còn được gọi là Polysorbate 20, PEG(20) sorbitan monolaurat, hoặc Tween 20, với lượng nằm trong khoảng từ 0,00025% đến 2% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,0005% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,001% đến 0,2% trọng lượng/thể tích;
- polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat, còn được gọi là Polysorbate 80, hoặc PEG(20) sorbitan monooleat, hoặc Tween 80, với lượng nằm trong khoảng từ 0,00025% đến 2% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,0005% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,001% đến 0,2% trọng lượng/thể tích.

Tốt hơn, nếu hỗn dịch theo sáng chế còn chứa chất tạo hỗn dịch.

Chất tạo hỗn dịch có thể là chất tạo độ nhớt được dụng bất kỳ như đã biết trong tài liệu khoa học. Chúng có thể có nguồn gốc tự nhiên, bán tổng hợp hoặc tổng hợp. Các chất tạo hỗn dịch được ưu tiên được chọn từ nhóm bao gồm đất sét vô cơ, gồm xanthan, aga-aga, alginat, gồm tragacan, gồm guar, và các gồm tự nhiên khác, dẫn xuất xenluloza (ví dụ, metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hypromeloza,

carboxymethylxenluloza, natri carboxymethylxenluloza), carbome, maltodextrin, povidon, xenluloza vi tinh thể, và hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn, nếu gồm tragacan được sử dụng.

Các chất tạo hỗn dịch này, một mình hoặc kết hợp, được bổ sung với lượng đủ để thu được độ nhớt đủ cao để làm chậm hiện tượng sa lắng của các hạt được tạo hỗn dịch nhưng đồng thời không quá cao làm cho khó phân phát liều chất lỏng. Tốt hơn nếu chất tạo hỗn dịch có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,05% đến 2,0% trọng lượng/thể tích.

Chất tạo hỗn dịch thường có hiện tượng chảy dẻo, hoặc giả dẻo, hoặc sol-gel thuận nghịch hoặc tổ hợp của chúng. Điều này tạo ra độ ổn định vật lý do chúng có độ nhớt tương đối cao trong điều kiện tĩnh và do đó hiện tượng sa lắng được làm chậm lại, và chảy dễ dàng ở tốc độ cắt tương đối cao (ví dụ, khi khuấy), do đó cho phép dễ dàng phân phát hỗn dịch từ đồ chứa dạng chai hoặc lọ. Độ nhớt của các hệ này có thể thường thay đổi trong khoảng từ 10 miliPascal x giây (mPa·s) đến khoảng 3000 mPa x giây, tùy thuộc vào lượng và loại chất tạo hỗn dịch và tốc độ cắt được sử dụng. Tuy nhiên, khả năng dễ tái tạo hỗn dịch của hệ này khi khuấy nhẹ bằng tay và tác dụng không gây đông bánh ngay cả sau thời gian bảo quản dài là quan trọng hơn độ nhớt tuyệt đối.

Hỗn dịch theo sáng chế có thể còn bao gồm chất bảo quản.

Chất bảo quản có thể là chất kháng vi sinh vật được dùng bất kỳ. Tốt hơn, nếu chất này được chọn từ nhóm bao gồm metylparaben, etylparaben, propylparaben, butylparaben và/hoặc muối natri của chúng, axit benzoic, natri benzoat, axit sorbic, kali sorbat, rượu benzylic, phenyletanol, và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, chất bảo quản là natri benzoat. Chất bảo quản được bổ sung với lượng đủ để thu được khả năng kháng vi sinh vật chấp nhận được. Tốt hơn, nếu lượng này nằm trong khoảng từ 0,05% đến 2% trọng lượng/thể tích.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, hỗn dịch theo sáng chế bao gồm ít nhất một chất làm đặc/chất tạo ngọt. Chất làm đặc này được chọn từ đường (ví dụ, sucroza, fructoza, maltoza) và rượu đa chức (ví dụ, manitol, sorbitol, xylitol, dulxitol), còn được gọi là polyol hoặc rượu đường.

Tốt hơn, nếu sucroza, sorbitol hoặc hỗn hợp của chúng được sử dụng. Tốt hơn

nữa nếu sorbitol được sử dụng.

Các tá dược này có tác dụng kép. Tác dụng thứ nhất là chúng làm gia tăng tỷ trọng của môi trường (tức là pha ngoài hoặc pha liên tục của huyền phù), nhờ đó làm chậm tốc độ sa lắng của các hạt được tạo hỗn dịch theo định luật Stokes:

$$V = \frac{d^2(\rho_1 - \rho_2)g}{18\eta}$$

Các hạt chất rắn thường có tỷ trọng thực cao hơn tỷ trọng của nước tinh khiết (1 g/ml). Theo công thức nêu trên, tỷ trọng của môi trường của hệ chất ( $\rho_2$ ) càng cao, tốc độ sa lắng (V) càng thấp. Tác dụng thứ hai là chúng làm gia tăng cảm giác ngon miệng, do chúng có vị ngọt và cảm giác dễ chịu trong miệng.

Có lợi nếu chế phẩm theo sáng chế chứa sorbitol với lượng 40% trọng lượng/thể tích hoặc sucroza với lượng 40% trọng lượng/thể tích (ví dụ 2) có độ ổn định hoá học của givinostat cao bất ngờ.

Tốt hơn, nếu trong hỗn dịch theo sáng chế, chất làm đặc có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% trọng lượng/thể tích đến 70% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 10% trọng lượng/thể tích đến 60% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 20% trọng lượng/thể tích đến 50% trọng lượng/thể tích.

Theo phương án được ưu tiên hơn, hỗn dịch theo sáng chế còn bao gồm ít nhất một chất đệm để sử dụng trong dược phẩm, loại vô cơ hoặc hữu cơ, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm chất đệm phosphat, chất đệm xitrat, chất đệm tartrat và chất đệm axetat, thích hợp làm chất đệm độ pH của hỗn dịch ở độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 7, trong đó givinostat có độ tan tối thiểu và/hoặc độ ổn định tối đa; tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4 đến 6,5, tốt hơn nữa là từ 4,5 đến 6.

Tốt hơn, nếu chất đệm được sử dụng trong hỗn dịch theo sáng chế là chất đệm tartrat hoặc xitrat, tốt hơn nữa là chất đệm tartrat. Chất đệm tartrat hoặc xitrat có thể được kết hợp tại chỗ, bắt đầu từ axit tartric hoặc xitric và natri hydroxit hoặc kali hydroxit hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc được bổ sung trực tiếp dưới dạng natri tartrat hoặc xitrat hoặc kali tartrat hoặc xitrat hoặc hỗn hợp của chúng.

Trên thực tế, các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng độ tan của givinostat ở cùng độ pH bị ảnh hưởng nhiều bởi loại chất đệm được sử dụng như được thể hiện trong ví dụ 3 trong đó ở cùng độ pH, givinostat có khả năng hoà tan trong chất đệm tartrat thấp hơn. Có lợi nếu độ tan của dược chất thấp hơn thường liên quan đến

độ ổn định hoá học và vị ngon cao hơn.

Tốt hơn, nếu trong hỗn dịch theo sáng chế, chất đệm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% trọng lượng/thể tích đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,1% trọng lượng/thể tích đến 2,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,5% trọng lượng/thể tích đến 2% trọng lượng/thể tích.

Theo phương án được ưu tiên hơn, sáng chế đề cập đến hỗn dịch ổn định chứa givinostat bao gồm ít nhất một chất làm đặc và hệ chất đệm, tốt hơn là sorbitol hoặc sucroza và chất đệm tartrat với loại và lượng được mô tả ở trên.

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng khi một số tá được cụ thể như chất làm đặc (ví dụ, sorbitol hoặc sucroza) được đưa vào chế phẩm, chúng không chỉ ảnh hưởng đến độ tan của hoạt chất mà còn có ảnh hưởng tích cực đến độ ổn định hoá học.

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng khi các tá được cụ thể, như chất đệm (ví dụ, chất đệm phosphat, xitrat, tartrat hoặc axetat), được đưa vào chế phẩm, ở cùng độ pH của chế phẩm, độ tan của givinostat bị ảnh hưởng đáng kể. Bất ngờ là givinostat có độ tan giảm đáng kể khi chất đệm tartrat được đưa vào chế phẩm.

Các ví dụ 1, 6 và 9 thể hiện dưới đây cho thấy hỗn dịch của givinostat chứa sorbitol và chất đệm tartrat đều ổn định và có vị ngon.

Hỗn dịch theo sáng chế cũng có thể bao gồm ít nhất một trong số các tá được sau đây với lượng mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết:

- chất điều vị;
- chất tạo ngọt “nhân tạo” (ví dụ, sacarin, aspartam);
- chất tạo ẩm/chất làm ẩm, như glyxerol, polyetylen glycol, hoặc propylen glycol;
- chất chống tạo bọt (ví dụ, nhũ tương Simethicone).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hỗn dịch trong nước như được mô tả trên đây dùng để điều trị các bệnh đáp ứng với chất ức chế histon deaxetylaza, tốt hơn là bệnh thần kinh và tâm thần (như rối loạn khí sắc, bệnh động kinh, bệnh Alzheimer), bệnh ung thư (như u lymphô tế bào T ở da, bệnh u lympho dạng Hodgkin, bệnh ung thư tụy, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư cổ tử cung và buồng trứng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu, bệnh u tủy, bệnh u lymphô), bệnh viêm, bệnh HIV/AIDS, bệnh teo cơ tủy.

Tốt hơn, nếu hỗn dịch theo sáng chế dùng để điều trị các bệnh đáp ứng với givinostat, tốt hơn nữa là được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm khớp tự phát tuổi thiếu niên toàn thân, bệnh tăng hồng cầu vô căn, bệnh tăng tiểu cầu vô căn, bệnh bạch cầu, bệnh u tủy, bệnh xơ hoá tủy, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, bệnh loạn dưỡng cơ Becker và các dạng khác của bệnh loạn dưỡng cơ.

Theo một phương án được ưu tiên, hỗn dịch theo sáng chế được sử dụng cho động vật có vú, cụ thể là người, dùng cho cả đối tượng người lớn và "trẻ em". Thuật ngữ "trẻ em" ở đây để chỉ trẻ em từ khi sinh ra đến khi 18 tuổi.

Tốt hơn, nếu hỗn dịch theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng.

Hỗn dịch theo sáng chế có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Do đó, sáng chế bao gồm phương pháp bất kỳ để bào chế hỗn dịch chứa givinostat theo sáng chế. Theo một phương án cụ thể, hỗn dịch theo sáng chế có thể được bào chế theo các bước sau:

#### A) Điều chế chất dẫn thuốc phân tán

(a) Trong bình thích hợp (ví dụ, bình làm bằng thép không gỉ có vỏ và máy khuấy), bổ sung khoảng 50-90% tổng lượng nước tinh khiết

(b) Bổ sung lượng định trước của chất làm đặc, ở dạng chất rắn hoặc ở dạng dung dịch nước được điều chế từ trước ở nồng độ thích hợp). Duy trì khuấy đủ để đảm bảo thu được dung dịch đồng nhất.

(c) Bổ sung lượng định trước của chất tạo hỗn dịch (nếu có) và khuấy trong thời gian cần thiết để chất này hydrat hoá, tức là để phân tán/hoà tan đều để tạo ra thể phân tán/dung dịch keo có độ nhớt cần thiết. Tốt hơn nếu bước này được thực hiện trong điều kiện gia nhiệt (ví dụ, 40 – 90°C) để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình hydrat hoá. Ngoài ra, chất làm ẩm (ví dụ, glyxerol) có thể được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho sự phân tán chất tạo hỗn dịch: trước tiên, hỗn hợp trộn kỹ và đồng nhất của chất làm ẩm và chất tạo hỗn dịch được tạo ra, sau đó, hỗn hợp này được bổ sung vào chất dẫn thuốc trong nước. Điều này sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình hydrat hoá, do hỗn hợp trộn kỹ của polyme có trọng lượng phân tử cao, “cứng”, với chất làm ẩm (chất này có tính ưa nước cao và tan trong nước) sẽ làm cho bề mặt ưa nước tiếp xúc với chất dẫn thuốc trong nước.

(d) làm nguội chất dẫn thuốc tới nhiệt độ trong phòng (nếu cần).

Theo một phương án khác, thứ tự bổ sung của bước (b) và (c) có thể được đảo

ngược (tức là quá trình hydrat hoá chất tạo hỗn dịch có thể chỉ được thực hiện trong nước tinh khiết và sau đó, chất làm đặc được bổ sung vào dung dịch thể phân tán dạng keo của chất tạo hỗn dịch đã hydrat hoá).

(e) Bổ sung lượng định trước của hệ chất bảo quản (nếu có) và tiếp tục khuấy cho đến khi hoà tan hết.

(f) Bổ sung lượng định trước của chất tạo ngọt và chất điều vị (nếu có) và tiếp tục khuấy cho đến khi hoà tan hết.

(g) Bổ sung dung dịch nước đã được điều chế từ trước chứa hệ chất đệm (nếu có) và tiếp tục khuấy cho đến khi hoà tan hết.

Theo một phương án khác:

- thứ tự bổ sung của bước (e), (f), và (g) có thể được thay đổi;
- từng thành phần của hệ chất đệm có thể được bổ sung dưới dạng chất rắn và sau đó được hoà tan trong khi khuấy;
- hệ chất bảo quản (nếu có) có thể được hoà tan trong bước (a), (b), hoặc (c);
- chất tạo ngọt và chất điều vị (nếu có) có thể được bổ sung sau bước (i) được mô tả dưới đây.

#### B) Phân tán (thấm ướt) sơ bộ givinostat

(h) Trong đồ chứa thích hợp, bổ sung khoảng 3 – 20% tổng lượng nước tinh khiết và phân tán chất chống tạo bọt (nếu có) trong khi khuấy, sau đó bổ sung chất thấm ướt trong khi khuấy và tiếp tục khuấy cho đến khi hoà tan hoặc phân tán hoàn toàn; sau đó bổ sung lượng định trước của givinostat và/hoặc các muối được dụng của nó và khuấy cho đến khi thu được hỗn dịch đặc đồng nhất không có cục vón.

#### C) Điều chế khối hỗn dịch thành phẩm

(i) Bổ sung thể phân tán sơ bộ chứa givinostat vào chất dẫn thuốc phân tán trong khi khuấy mạnh, và tiếp tục khuấy cho đến khi thu được thể phân tán đồng nhất;

(j) Kiểm tra độ pH và nếu cần, điều chỉnh độ pH tới khoảng 4 – 7 bằng axit tartaric hoặc natri hydroxit; tốt hơn là tới độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 6,5, tốt hơn nữa là từ 4,5 đến 6.

(k) Bổ sung nước tinh khiết với lượng vừa đủ tới thể tích cuối và khuấy;

(l) Làm đồng nhất hỗn dịch này bằng thiết bị làm đồng nhất thích hợp (ví dụ, máy nghiền keo, máy nghiền loại pit tông, loại Ultraturrax, v.v.);

(m) Phân phối thể tích định trước của hỗn dịch này vào từng đồ chứa chính (ví

dụ, lọ bằng thủy tinh hoặc chất dẻo) và đậy nắp.

Theo một phương án khác, toàn bộ chất dẫn thuốc có thể được điều chế (tức là chất dẫn thuốc trong nước chứa tất cả các thành phần trừ givinostat) và sau đó hoạt chất được bổ sung từ từ vào chất dẫn thuốc trong khi khuấy.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hỗn dịch có thể được bào chế theo sáng chế được nêu trong các ví dụ sau đây, tuy nhiên, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Hỗn dịch theo sáng chế được bào chế như nêu trên bằng cách sử dụng thiết bị làm đồng nhất loại Ultraturrax.

Độ ổn định vật lý của hỗn dịch được kiểm tra bằng các kỹ thuật sau: hình thức bên ngoài (kiểm tra bằng mắt thường); soi kính hiển vi quang học (để xác định sự phân bố cỡ hạt và kiểm tra xem có xảy ra hiện tượng phát triển tinh thể hay không); khả năng tái tạo hỗn dịch (bằng cách lắc bằng tay). Độ ổn định hoá học của hỗn dịch chứa givinostat được đánh giá bằng phương pháp HPLC chỉ ra độ ổn định cụ thể.

Ví dụ 1: Hỗn dịch dùng qua đường miệng – Givinostat 10 mg/ml hoặc 1% trọng lượng/thể tích, độ pH=6

| Thành phần      | Lượng (mg)       | Lượng (% trọng lượng/thể tích) |
|-----------------|------------------|--------------------------------|
| Givinostat      | 10               | 1                              |
| Natri benzoat   | 4,4              | 0,44                           |
| Chất điều vị    | 2                | 0,2                            |
| Natri sacarin   | 1                | 0,1                            |
| Sorbitol        | 400              | 40                             |
| Glyxerol        | 25               | 2,5                            |
| Gôm tragacan    | 3,0              | 0,3                            |
| Polysorbate 20  | 0,016            | 0,0016                         |
| Axit tartric    | 6,5 (*)          | 0,65 (*)                       |
| Natri hydroxit  | 3,5 (*)          | 0,35 (*)                       |
| Nước tinh khiết | Lượng cho đủ 1ml | Lượng cho đủ 100ml             |

(\*) chất đệm tartrat. Độ pH được điều chỉnh tới 6 trong quá trình bào chế bằng axit

tartric và/hoặc natri hydroxit bổ sung, nếu cần.

Phương pháp bào chế:

(a) Cho khoảng 50-90% tổng lượng nước tinh khiết vào bình thích hợp làm bằng thép không gỉ có vỏ cùng với máy khuấy và gia nhiệt đến khoảng  $70^{\circ}\div 90^{\circ}\text{C}$ . Bổ sung lượng định trước của sorbitol dưới dạng “sorbitol lỏng” (dung dịch 70% có bán trên thị trường) và duy trì khuấy đủ cho đến khi dung dịch đạt tới nhiệt độ khoảng  $70^{\circ}\div 90^{\circ}\text{C}$ .

(b) Trong khi duy trì nhiệt độ khoảng  $70^{\circ}\div 90^{\circ}\text{C}$ , bổ sung gồm tragacan trong khi khuấy đã được phân tán đều từ trước trong lượng định trước của glyxerol. Hydrat hoá gồm này cho đến khi thu được hệ đồng nhất.

(c) Làm nguội chất dẫn thuốc đã hydrat hoá tới nhiệt độ trong phòng ( $20\div 30^{\circ}\text{C}$ ) trong khi khuấy.

(d) Bổ sung lượng định trước của natri benzoat vào bình trong khi khuấy, sau đó bổ sung lượng định trước của natri sacarin và duy trì khuấy.

(e) Trong một đồ chứa thích hợp riêng, điều chế dung dịch chứa lượng định trước của axit tartric và natri hydroxit trong nước tinh khiết, và sau đó bổ sung dung dịch này vào bình trong khi khuấy.

(f) Cuối cùng, bổ sung lượng định trước của chất điều vị trong khi khuấy. Kiểm tra và điều chỉnh độ pH của chất dẫn thuốc, nếu cần, bằng axit tartric và/hoặc natri hydroxit bổ sung đã được hoà tan trước trong nước tinh khiết.

(g) Trong một đồ chứa thích hợp riêng, điều chế thể phân tán sơ bộ của givinostat: trong khi khuấy, bổ sung lượng định trước của Polysorbate 20 vào khoảng 3 – 20% tổng lượng nước tinh khiết cho đến khi hoà tan, và sau đó bổ sung lượng định trước của givinostat trong khi khuấy. Tiếp tục khuấy cho đến khi thu được hỗn dịch đặc đồng nhất không có cục vón.

(h) Bổ sung thể phân tán givinostat sơ bộ vào chất dẫn thuốc trong khi khuấy mạnh, và tiếp tục khuấy cho đến khi thu được thể phân tán đồng nhất.

(i) Kiểm tra và điều chỉnh độ pH của hỗn dịch nếu cần bằng axit tartric và/hoặc natri hydroxit bổ sung đã được hoà tan trước trong nước tinh khiết.

(j) Bổ sung nước tinh khiết với lượng vừa đủ tới thể tích cuối và khuấy.

(k) Làm đồng nhất hỗn dịch này bằng thiết bị làm đồng nhất kiểu trộn cắt ở tốc độ cao, cuối cùng tái tuần hoàn hỗn dịch và/hoặc chuyển nó vào đồ chứa bảo quản

thích hợp, cho toàn bộ hỗn dịch này đi qua thiết bị làm đồng nhất.

(1) Bằng cách duy trì khối hỗn dịch thành phẩm trong khi khuấy, phân phối vào chai thủy tinh hoặc chất dẻo, ví dụ, chai polyetylen terephthalat (PET) màu hổ phách có dung tích danh định 150ml, bằng máy nạp thích hợp (ví dụ, thể tích nạp 120 ml/chai) và bịt kín chai bằng nút vặn để ngăn trẻ em mở nắp, ví dụ, trong nắp polyetylen tỷ trọng cao (HDPE) hoặc polyetylen (PP) cùng với polyetylen tỷ trọng thấp (LDPE).

#### Độ ổn định

Chế phẩm thu được này được chứng minh là rất ổn định về mặt vật lý và hoá học, ngay cả sau khi bảo quản trong 6 tháng ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%: Kết quả phân tích HPLC không thay đổi đáng kể và vẫn nằm trong khoảng  $\pm 5\%$  so với giá trị lý thuyết, các chất liên quan tăng lên không đáng kể và vẫn thấp hơn giá trị giới hạn là 1%, độ pH giảm đi không đáng kể và vẫn nằm trong khoảng  $\pm 0,5$  đơn vị so với giá trị lý thuyết, hình thức bên ngoài và khả năng tái tạo hỗn dịch thực tế không thay đổi, và việc đánh giá bằng cách soi kính hiển vi quang học không cho thấy sự phát triển hạt bất kỳ như được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

|                                                           | Thời điểm 0                                                          | 1 tháng                                                              | 3 tháng | 6 tháng |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------|---------|
| Hình thức bên ngoài/khả năng tái tạo hỗn dịch             | Màu trắng đến trắng nhạt hoặc hồng nhạt, hỗn dịch đồng nhất khi trộn | Màu trắng đến trắng nhạt hoặc hồng nhạt, hỗn dịch đồng nhất khi trộn |         |         |
| Phân tích givinostat (HPLC, tỷ lệ % so với nhãn sản phẩm) | 101,3                                                                | 100,6                                                                | 100,4   | 99,2    |
| Tổng lượng chất liên quan (HPLC, tỷ lệ % diện tích)       | 0,4                                                                  | 0,6                                                                  | 0,6     | 0,7     |
| Độ pH                                                     | 5,9                                                                  | 5,8                                                                  | 5,7     | 5,6     |
| Cỡ hạt Tỷ lệ % < 100µm (soi kính hiển vi quang học)       | 98                                                                   | 100                                                                  | 97      | 99      |
| Tỷ lệ % < 100µm                                           | 91                                                                   | 91                                                                   | 92      | 98      |

|      |  |  |  |  |
|------|--|--|--|--|
| 50µm |  |  |  |  |
|------|--|--|--|--|

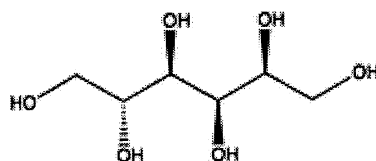
Chế phẩm này có thể được bào chế cả ở quy mô phòng thí nghiệm (quy mô  $\leq 5$  lít) và quy mô công nghiệp (quy mô  $> 100$  lít), do đó cho thấy rằng hỗn dịch theo sáng chế có thể sản xuất công nghiệp.

Hỗn dịch givinostat ổn định về mặt vật lý và hoá học có thể được bào chế theo thành phần và phương pháp bào chế được mô tả trong ví dụ 1 và chứa givinostat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% trọng lượng/thể tích. Lượng Polysorbate 20 có thể tăng lên hoặc giảm đi trong khoảng từ 0,00025% đến 2% trọng lượng/thể tích, nếu cần, để thu được sự thấm ướt hoàn toàn hoạt chất.

#### Ví dụ 2

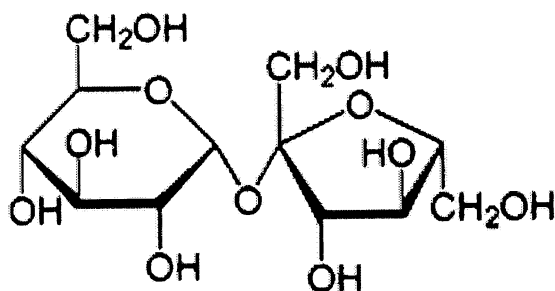
Trong các thử nghiệm bào chế, các chất làm đặc khác nhau được sử dụng, chúng được chọn từ nhóm “rượu đường” và sacarit, như sorbitol và sucroza.

Sorbitol cũng là rượu đường. Tên theo IUPAC của nó là (2S,3R,4R,5R)-hexan-1,2,3,4,5,6-hexol. Công thức phân tử là  $C_6H_{14}O_6$ . Cấu trúc hoá học của nó được nêu dưới đây.



Sorbitol rất dễ tan trong nước (độ tan của nó là khoảng 2,2 g/ml).

Sucroza, còn được gọi là sacaroza, là bột kết tinh màu trắng không mùi có vị ngọt. Đây là một disacarit có một phân tử glucoza và một phân tử fructoza được liên kết bằng liên kết glycosit. Công thức phân tử của nó là  $C_{12}H_{22}O_{11}$ . Cấu trúc hoá học của nó được nêu dưới đây.



Chất này rất dễ tan trong nước (1 phần chất này hoà tan trong 0,5 phần nước ở

nhiệt độ 20°C).

Do đó, chúng thường được sử dụng trong xirô và hỗn dịch dùng qua đường miệng làm chất tạo ngọt và chất làm đặc.

Độ tan của givinostat được thử nghiệm trong chất dẫn thuốc trong nước ở độ pH = 6, chứa chất đệm phosphat, Tween 20 làm chất thấm ướt và sorbitol hoặc sucroza (40% trọng lượng/thể tích). Nhằm mục đích này, một lượng givinostat đủ để đảm bảo độ bão hoà được trộn với 15ml mỗi chất dẫn thuốc trong các lọ riêng biệt. Các lọ này được lắc ở nhiệt độ 25°C ± 1°C trong thời gian ít nhất 24 giờ để thu được trạng thái cân bằng. Sau đó, dung dịch bão hoà được tách ra khỏi chất rắn dư bằng cách lọc và givinostat (ITF2357) được định lượng trong dịch lọc bằng phương pháp phổ quang kế UV-Vis. Độ tan được nêu tóm tắt trong bảng 2.

Bảng 2

| Chất dẫn thuốc trong nước                                                 | Độ tan của ITF2357 (mg/ml) |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Chất đệm phosphat, độ pH=6, Tween 20, sorbitol 10% (trọng lượng/thể tích) | 2,341                      |
| Chất đệm phosphat, độ pH=6, Tween 20, sorbitol 20% (trọng lượng/thể tích) | 2,106                      |
| Chất đệm phosphat, độ pH=6, Tween 20, sorbitol 30% (trọng lượng/thể tích) | 2,018                      |
| Chất đệm phosphat, độ pH=6, Tween 20, sorbitol 40% (trọng lượng/thể tích) | 1,929                      |
| Chất đệm phosphat độ pH=6, Tween 20, sucroza 40% (trọng lượng/thể tích)   | 3,875                      |

Bất ngờ là độ tan của ITF2357 giảm đi khi nồng độ sorbitol tăng lên. Điều này là bất ngờ do rượu đa chức có thể thường được sử dụng để làm tăng độ tan của dược chất và tác dụng này phụ thuộc vào nồng độ, tức là lượng rượu đa chức càng cao thì tác dụng hoà tan càng cao.

Cũng bất ngờ là sucroza tạo ra tác dụng hoà tan đáng kể hơn so với sorbitol.

Thử nghiệm về sự tăng độ ổn định hoá học được thực hiện đối với các hỗn dịch ITF2357 1% (trọng lượng/thể tích) chứa sorbitol hoặc sucroza (40% trọng lượng/thể

tích). Kết quả được thể hiện dưới dạng tổng lượng tạp chất theo phân tích HPLC (%) cũng là bất ngờ như nêu trong bảng 3.

Bảng 3

| Hỗn dịch ITF2357 1% (trọng lượng/thể tích) chứa | Tổng lượng tạp chất, tỷ lệ % (HPLC) |                   |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
|                                                 | sau 4 ngày ở 5°C (*)                | sau 4 ngày ở 80°C |
| sorbitol 40% (trọng lượng/thể tích)             | 0,48                                | 1,71              |
| sucroza 40% (trọng lượng/thể tích)              | 0,46                                | 2,21              |

(\*) được lấy làm kết quả ở thời điểm ban đầu

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng khi một số tá được cụ thể như chất làm đặc (ví dụ, sorbitol hoặc sucroza) được đưa vào chế phẩm, chúng không chỉ ảnh hưởng đến độ tan của hoạt chất, mà còn có tác dụng tích cực đối với độ ổn định hoá học.

### Ví dụ 3

Trong các thử nghiệm bào chế, độ tan của ITF2357 được xác định trong các chất đệm khác nhau được chọn từ nhóm chất đệm vô cơ (phosphat) và hữu cơ (axetat và tartrat).

Trong bảng 4, độ tan xác định được đối với dung dịch bão hoà ITF 2357 trong các chất đệm khác nhau ở độ pH 4,5 được đưa ra.

Bảng 4

| Chất dẫn thuốc trong nước      | Độ tan của ITF2357 (mg/ml) (*) |
|--------------------------------|--------------------------------|
| Chất đệm phosphat, độ pH = 4,5 | 2,88                           |
| Chất đệm axetat, độ pH = 4,5   | 5,10                           |
| Chất đệm tartrat, độ pH = 4,5  | 0,23                           |

(\*) giá trị được làm tròn tới chữ số thập phân thứ hai

Bất ngờ là ở cùng độ pH, độ tan bị ảnh hưởng nhiều bởi loại chất đệm. Givinostat có khả năng hoà tan kém hơn trong chất đệm tartrat. Điều này thực sự là bất ngờ do nói chung, chất đệm hữu cơ có thể tạo ra tác dụng đồng hoà tan tạo phức trong khi trong trường hợp cụ thể này, chất đệm tartrat không chỉ không có tác dụng này mà ngược lại còn làm hạn chế khả năng hoà tan của ITF2357.

Độ tan của ITF2357 được xác định trong các chất dẫn thuốc của hỗn dịch có thành phần như được mô tả trong ví dụ 1, do vậy chứa sorbitol với lượng 40% trọng lượng/thể tích và chất đệm tartrat, ở độ pH khác nhau (độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 7 được điều chỉnh bằng bằng axit tartric hoặc natri hydroxit) được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5

| Chất dẫn thuốc                                                            | Độ tan của ITF2357 (mg/ml) |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Chất đệm tartrat, độ pH=4,0 , Tween 20, sorbitol 40% trọng lượng/thể tích | 0,21                       |
| Chất đệm tartrat, độ pH=5,0 , Tween 20, sorbitol 40% trọng lượng/thể tích | 0,15                       |
| Chất đệm tartrat, độ pH=5,5 , Tween 20, sorbitol 40% trọng lượng/thể tích | 0,16                       |
| Chất đệm tartrat, độ pH=6,0 , Tween 20, sorbitol 40% trọng lượng/thể tích | 0,15                       |
| Chất đệm tartrat, độ pH=6,5 , Tween 20, sorbitol 40% trọng lượng/thể tích | 0,16                       |
| Chất đệm tartrat, độ pH=7,0 , Tween 20, sorbitol 40% trọng lượng/thể tích | 0,15                       |

Bất ngờ là việc sử dụng các tá dược cụ thể, như chất đệm (cụ thể là chất đệm tartrat), chất thẩm ướt và chất làm đặc (cụ thể là sorbitol) trong chế phẩm theo sáng chế làm giảm độ tan của givinostat.

Đây là ưu điểm đáng kể do độ tan của dược chất thấp hơn thường liên quan đến độ ổn định hoá học tốt hơn và cảm giác ngon miệng hơn.

Ví dụ 4: Hỗn dịch dùng qua đường miệng – givinostat 10mg/ml hoặc 1,0% (trọng lượng/thể tích)

| Thành phần     | Lượng (mg) |
|----------------|------------|
| Givinostat     | 10         |
| Metyl paraben  | 1,35       |
| Propyl paraben | 0,15       |

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Sucroza         | 400              |
| Glyxerol        | 25               |
| Gôm tragacan    | 3,0              |
| Polysorbate 80  | 0,063            |
| Nước tinh khiết | lượng cho đủ 1ml |

Độ ổn định: chế phẩm này đã được chứng minh là ổn định trong ít nhất 1 tuần ở nhiệt độ 40°C.

Hỗn dịch givinostat ổn định về mặt vật lý và hoá học có thể được bào chế có thành phần được mô tả trong ví dụ 4 và chứa givinostat với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 10% trọng lượng/thể tích. Lượng Polysorbate 80 có thể tăng lên hoặc giảm đi trong khoảng từ 0,0005% đến khoảng 1% trọng lượng/thể tích nếu cần để đạt được sự thấm ướt hoàn toàn hoạt chất.

Ví dụ 5: Hỗn dịch dùng qua đường miệng – givinostat 10mg/ml hoặc 1,0% (trọng lượng/thể tích)

| Thành phần      | Lượng (mg)       |
|-----------------|------------------|
| Givinostat      | 10               |
| Metyl paraben   | 1,35             |
| Propyl paraben  | 0,15             |
| Sucroza         | 400              |
| Glyxerol        | 25               |
| Gôm tragacan    | 3,0              |
| Polysorbate 20  | 0,063            |
| Nước tinh khiết | lượng cho đủ 1ml |

Độ ổn định: chế phẩm này đã được chứng minh là ổn định trong ít nhất 1 tuần ở nhiệt độ 40°C.

Hỗn dịch givinostat ổn định về mặt vật lý và hoá học có thể được bào chế có thành phần được mô tả trong ví dụ 4 và chứa givinostat với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 10% trọng lượng/thể tích. Lượng Polysorbate 20 có thể tăng lên hoặc giảm đi trong khoảng từ 0,0005% đến 1% trọng lượng/thể tích nếu cần để đạt được sự thấm ướt hoàn toàn hoạt chất.

Ví dụ 6: Hỗn dịch dùng qua đường miệng – givinostat 10 mg/ml hoặc 1% trọng lượng/thể tích, độ pH=5

| Thành phần      | Lượng (mg)       | Lượng (% trọng lượng/thể tích) |
|-----------------|------------------|--------------------------------|
| Givinostat      | 10               | 1                              |
| Natri benzoat   | 4,4              | 0,44                           |
| Chất điều vị    | 2                | 0,2                            |
| Natri sacarin   | 1                | 0,1                            |
| Sorbitol        | 400              | 40                             |
| Glyxerol        | 25               | 2,5                            |
| Gôm tragacan    | 3,0              | 0,3                            |
| Polysorbate 20  | 0,016            | 0,0016                         |
| Axit tartric    | 6,5 (*)          | 0,65 (*)                       |
| Natri hydroxit  | 3,25 (*)         | 0,325 (*)                      |
| Nước tinh khiết | lượng cho đủ 1ml | lượng cho đủ 100ml             |

(\*) chất đệm tartrat. Độ pH được điều chỉnh tới 5 trong quá trình bào chế bằng axit tartric và/hoặc natri hydroxit bổ sung nếu cần.

Phương pháp bào chế: được mô tả trong ví dụ 1.

Độ ổn định: chế phẩm này đã được chứng minh là rất ổn định về mặt vật lý và hoá học, ngay cả sau khi bảo quản trong 6 tháng ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%: kết quả phân tích HPLC không thay đổi đáng kể và vẫn nằm trong khoảng  $\pm 5\%$  so với giá trị lý thuyết, các chất liên quan tăng lên không đáng kể và vẫn thấp hơn giá trị giới hạn là 1%, độ pH giảm đi không đáng kể và vẫn nằm trong khoảng  $\pm 0,5$  đơn vị so với giá trị lý thuyết, hình thức bên ngoài và khả năng tái tạo hỗn dịch thực tế không thay đổi, và việc đánh giá bằng cách soi kính hiển vi quang học không cho thấy sự phát triển hạt bất kỳ, như được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6

|                                               | Thời điểm 0                                                 | 1 tháng                                                              | 3 tháng | 6 tháng |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------|---------|
| Hình thức bên ngoài/khả năng tái tạo hỗn dịch | Màu trắng đến trắng nhạt hoặc hồng nhạt, hỗn dịch đồng nhất | Màu trắng đến trắng nhạt hoặc hồng nhạt, hỗn dịch đồng nhất khi trộn |         |         |

|                                                                 | khí trộn        |      |      |       |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------|------|------|-------|
| Phân tích lượng givinostat (HPLC, tỷ lệ % so với nhãn sản phẩm) | 98,1            | 98,7 | 99,1 | 102,4 |
| Tổng lượng chất liên quan (HPLC, tỷ lệ % diện tích)             | 0,23            | 0,29 | 0,32 | 0,38  |
| Độ pH                                                           | 4,99            | 4,89 | 5,02 | 4,85  |
| Cỡ hạt                                                          |                 |      |      |       |
| (soi kính hiển vi                                               | tỷ lệ % < 100µm | 100  | 100  | 100   |
| quang học)                                                      | tỷ lệ % < 50µm  | 99   | 100  | 99    |
|                                                                 |                 |      | 99   | 98    |

Chế phẩm này có thể được bào chế cả ở quy mô phòng thí nghiệm (quy mô  $\leq 5$  lít) và quy mô công nghiệp (quy mô  $>100$  lít), do đó cho thấy rằng hỗn dịch theo sáng chế có thể sản xuất công nghiệp.

Hỗn dịch givinostat ổn định về mặt vật lý và hoá học có thể được bào chế theo thành phần và phương pháp bào chế được mô tả trong ví dụ 6 và chứa givinostat với lượng nằm trong khoảng từ 0,3 đến 5% trọng lượng/thể tích. Lượng Polysorbate 20 có thể tăng lên hoặc giảm đi trong khoảng từ 0,0005% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, nếu cần, để đạt được sự thấm ướt hoàn toàn hoạt chất.

Ví dụ 7: Hỗn dịch dùng qua đường miệng – givinostat 10 mg/ml hoặc 1% trọng lượng/thể tích, độ pH=4,5

| Thành phần      | Lượng (mg)       | Lượng (% trọng lượng/thể tích) |
|-----------------|------------------|--------------------------------|
| Givinostat      | 10               | 1                              |
| Natri benzoat   | 4,4              | 0,44                           |
| Chất điều vị    | 2                | 0,2                            |
| Natri sacarin   | 1                | 0,1                            |
| Sorbitol        | 400              | 40                             |
| Glyxerol        | 25               | 2,5                            |
| Gôm tragacan    | 3,0              | 0,3                            |
| Polysorbate 20  | 0,016            | 0,0016                         |
| Axit tartric    | 6,5 (*)          | 0,65 (*)                       |
| Natri hydroxit  | 3,25 (*)         | 0,325 (*)                      |
| Nước tinh khiết | lượng cho đủ 1ml | lượng cho đủ 100ml             |

(\*) chất đệm tartrat. Độ pH được điều chỉnh tới 4,5 trong quá trình bào chế bằng axit tartric và/hoặc natri hydroxit bổ sung nếu cần

Phương pháp bào chế: được mô tả trong ví dụ 1.

Độ ổn định: chế phẩm này đã được chứng minh là rất ổn định về mặt vật lý và hoá học, ngay cả sau khi bảo quản trong 1 tháng ở nhiệt độ 55°C: kết quả phân tích HPLC không thay đổi đáng kể, độ pH không thay đổi đáng kể, hình thức bên ngoài và khả năng tái tạo hỗn dịch thực tế không thay đổi.

Ví dụ 8: Hỗn dịch dùng qua đường miệng – givinostat 10 mg/ml hoặc 1% trọng lượng/thể tích, độ pH 5,5

| Thành phần      | Lượng (mg)       | Lượng (% trọng lượng/thể tích) |
|-----------------|------------------|--------------------------------|
| Givinostat      | 10               | 1                              |
| Natri benzoat   | 4,4              | 0,44                           |
| Chất điều vị    | 2                | 0,2                            |
| Natri sacarin   | 1                | 0,1                            |
| Sorbitol        | 400              | 40                             |
| Glyxerol        | 25               | 2,5                            |
| Gôm tragacan    | 3,0              | 0,3                            |
| Polysorbate 20  | 0,016            | 0,0016                         |
| Axit tartric    | 6,5 (*)          | 0,65 (*)                       |
| Natri hydroxit  | 3,25 (*)         | 0,325 (*)                      |
| Nước tinh khiết | lượng cho đủ 1ml | lượng cho đủ 100ml             |

(\*) chất đệm tartrat. Độ pH được điều chỉnh tới 5,5 trong quá trình bào chế bằng axit tartric và/hoặc natri hydroxit bổ sung nếu cần

Phương pháp bào chế: được mô tả trong ví dụ 1.

Độ ổn định: chế phẩm này được chứng minh là rất ổn định về mặt vật lý và hoá học, ngay cả sau khi bảo quản trong 1 tháng ở 55°C: kết quả phân tích HPLC không thay đổi đáng kể, độ pH không thay đổi đáng kể, hình thức bên ngoài và khả năng tái tạo hỗn dịch thực tế không thay đổi.

Ví dụ 9: Đánh giá vị ngon của hỗn dịch chứa givinostat theo sáng chế so với dung dịch givinostat

Vị ngon của hỗn dịch chứa givinostat theo sáng chế (chế phẩm nêu trong ví dụ 1 và ví dụ 6) và được gọi là chế phẩm A và B đối với mục đích của thử nghiệm vị ngon này, được đánh giá so với:

- các hỗn dịch theo sáng chế có thành phần tương tự với chế phẩm A và B nhưng trong đó chất đệm tartrat được thay thế bằng chất đệm phosphat, đối với mục đích của thử nghiệm vị ngon này được gọi là chế phẩm C và D,

- các hỗn dịch theo sáng chế có thành phần tương tự với chế phẩm A và B nhưng trong đó sorbitol được thay thế bằng lượng bổ sung của natri sacarin để bù lại độ ngọt của nó (sorbitol có độ ngọt bằng khoảng 0,6 lần độ ngọt của sucroza, natri sacarin có độ ngọt bằng khoảng 450 lần độ ngọt của sucroza, do đó độ ngọt của 40% trọng lượng/thể tích nồng độ sorbitol được bù lại bằng sự tăng nồng độ natri sacarin bằng 0,055% trọng lượng/thể tích), đối với mục đích của thử nghiệm vị ngon này, các hỗn dịch này được gọi là chế phẩm E và F.

- dung dịch givinostat so sánh trong chất đệm phosphat ở độ pH=5 và 6 và chứa nồng độ giống hệt của natri sacarin trong chế phẩm E và F (do đó có độ ngọt tương đương với các chế phẩm nêu trên), được bào chế ở nồng độ givinostat tối đa có thể bào chế được ở dạng dung dịch khoảng 2 mg/ml (0,2% trọng lượng/thể tích), đối với mục đích của thử nghiệm vị ngon này, các hỗn dịch này được gọi là chế phẩm G và H.

Các mẫu của mỗi chế phẩm được đánh giá theo kiểu mù bởi ba người nghiên cứu (ở đây được gọi là "thành viên nghiên cứu") theo quy trình sau:

- Các mẫu được điều chế bởi người nghiên cứu độc lập, trong các chai thủy tinh tối màu giống nhau và không dán nhãn (chai chỉ được xác định bằng chữ cái tương ứng với chế phẩm bào chế được, do đó nhóm nghiên cứu không thể biết mẫu nào họ cần thử vị);

- Mỗi thành viên nghiên cứu được nhận ngẫu nhiên 5ml mỗi chế phẩm. Lượng chế phẩm này được ngậm và cảm nhận trong miệng trong thời gian khoảng 5 giây, sau đó nhổ ra khỏi miệng. Các thành viên không được súc miệng bằng nước suối trong thời gian ít nhất 5 phút sau khi nhổ mẫu ra;

- thời gian súc miệng ít nhất là 2 giờ giữa thử nghiệm về vị này với thử nghiệm về vị tiếp theo;

- mỗi ngày không có quá bốn mẫu được thử vị và đánh giá bởi mỗi thành viên;

- thành viên cần đưa ra đánh giá ban đầu ngay sau khi sử dụng chế phẩm, dựa trên "cảm giác trong miệng" nói chung, cụ thể các thành viên được yêu cầu đưa ra ý kiến của mình về:

- sự cảm nhận vị ngọt/đắng (bằng cách sử dụng thang tùy ý sau đây: 0=rất ngọt, 1=ngọt, 2=hơi ngọt, 3=không thể phân biệt giữa hơi ngọt và hơi đắng, 4=hơi đắng, 5=đắng, 6=rất đắng)
- cảm giác dễ chịu (bằng cách sử dụng thang tùy ý sau đây: 0=rất dễ chịu, 1=dễ chịu, 2=chấp nhận được, 3= không thể phân biệt giữa chấp nhận được và không dễ chịu, 4=không dễ chịu, 5=cảm giác tệ, 6= cảm giác rất tệ)

- thành viên cần đưa ra ý kiến đánh giá thứ hai sau khi sử dụng chế phẩm 5 giây, dựa trên "cảm giác trong miệng" nói chung, liên quan đến dư vị (bằng cách sử dụng thang tùy ý sau đây: 0=rất ngọt, 1=ngọt, 2=hơi ngọt, 3=không thể phân biệt giữa hơi ngọt và hơi đắng, 4=hơi đắng, 5=đắng, 6=rất đắng)

Kết quả có thể được tổng kết như sau:

Hỗn dịch givinostat 1% trọng lượng/thể tích có thành phần như nêu trong ví dụ 1 và 6 (tức là chế phẩm A và B)

- sự cảm nhận vị ngọt/đắng: thang đánh giá từ 1 đến 2 (ngọt hoặc hơi ngọt)
- cảm giác dễ chịu: thang đánh giá từ 1 đến 2 (dễ chịu hoặc chấp nhận được)
- dư vị: thang đánh giá từ 2 đến 3 (hơi ngọt hoặc không thể phân biệt giữa hơi ngọt và hơi đắng)

Hỗn dịch givinostat 1% trọng lượng/thể tích có thành phần như nêu trong ví dụ 1 và 6 trong đó chất đệm tartrat được thay thế bằng chất đệm phosphat (tức là chế phẩm C và D)

- sự cảm nhận vị ngọt/đắng: thang đánh giá từ 2 đến 3 (hơi ngọt hoặc không thể phân biệt giữa hơi ngọt và hơi đắng)
- cảm giác dễ chịu: thang đánh giá từ 2 đến 3 (chấp nhận được hoặc không thể phân biệt giữa chấp nhận được và không dễ chịu)
- dư vị: thang đánh giá từ 3 đến 4 (không thể phân biệt giữa hơi ngọt và hơi đắng hoặc hơi đắng)

Hỗn dịch givinostat 1% trọng lượng/thể tích có thành phần như nêu trong ví dụ 1 và 6 trong đó sorbitol được thay thế bằng lượng bổ sung của natri sacarin để bù lại độ ngọt của nó (tức là chế phẩm E và F)

- sự cảm nhận vị ngọt/đắng: thang đánh giá từ 2 đến 3 (hơi ngọt hoặc không thể phân biệt giữa hơi ngọt và hơi đắng)
- cảm giác dễ chịu: thang đánh giá từ 2 đến 3 (chấp nhận được hoặc không thể phân biệt giữa chấp nhận được và không dễ chịu)
- dư vị: thang đánh giá từ 3 đến 4 (không thể phân biệt giữa hơi ngọt và hơi đắng hoặc hơi đắng)
- Dung dịch givinostat 0,2% trọng lượng/thể tích (tức là chế phẩm G và H)
- sự cảm nhận vị ngọt/đắng: đánh giá theo thang từ 4 đến 5 (hơi đắng hoặc đắng)
- cảm giác dễ chịu: đánh giá theo thang từ 4 đến 5 (không dễ chịu hoặc cảm giác tệ)
- dư vị: thang đánh giá từ 5 đến 6 (đắng hoặc rất đắng)

Trong tất cả các trường hợp, kết quả nêu trên chứng tỏ profin vị ngon có lợi của hỗn dịch theo sáng chế so với dung dịch (chế phẩm G và H) mặc dù thực tế là các dung dịch này có cùng độ ngọt, chứa nồng độ hoạt chất thấp hơn.

Cụ thể, hỗn dịch chứa cả sorbitol và chất đệm tartrat (hỗn dịch A và B) có profin vị ngon đặc biệt có lợi, cũng như độ ổn định rất tốt như được mô tả ở trên.

Do đó, hỗn dịch theo sáng chế ổn định về mặt vật lý và hoá học và có vị ngon, đây là một cải tiến quan trọng trong lĩnh vực này, cụ thể là cho phép sử dụng givinostatin qua đường miệng ở dạng liều lỏng để điều trị bệnh bất kỳ đáp ứng với chất ức chế histon deacetylaza, và cụ thể là đáp ứng với givinostat, ở tất cả các bệnh nhân có vấn đề về nuốt được phẩm dạng rắn như viên nang hoặc viên nén, ví dụ như bệnh nhân là người già hoặc trẻ em hoặc bệnh nhân được điều trị hoá trị liệu.

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Hỗn dịch trong nước chứa givinostat và/hoặc các muối được dụng của nó, ít nhất một chất thấm ướt và/hoặc ít nhất một chất làm đặc.
2. Hỗn dịch theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, hỗn dịch này còn chứa ít nhất một chất đệm.
3. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, givinostat và/hoặc các muối được dụng của nó có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng/thể tích đến 20% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,2% đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,3% đến 5% trọng lượng/thể tích.
4. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, givinostat và/hoặc các muối được dụng của nó có mặt ở dạng hạt có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn 200 $\mu$ m, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 100 $\mu$ m đến 1 $\mu$ m, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50 $\mu$ m đến 5 $\mu$ m.
5. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, ít nhất một chất thấm ướt nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt anion, chất hoạt động bề mặt không ion và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất carboxylat, chất nhũ hoá tự nhiên, este của axit sulfuric, hợp chất sulfonat và ete không ion.
6. Hỗn dịch theo điểm 5, khác biệt ở chỗ, ít nhất một chất thấm ướt nêu trên là chất hoạt động bề mặt không ion được chọn từ nhóm bao gồm este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, axit béo polyoxyetylen, polyoxyetylen alkyl ete, rượu béo etoxy hoá và poloxame, tốt hơn nếu là este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, tốt hơn nữa là được chọn từ Polysorbate 20 và Polysorbate 80.
7. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, ít nhất một chất thấm ướt nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,00025% trọng lượng/thể tích đến 2% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ

- 0,0005% đến 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,2% trọng lượng/thể tích.
8. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, ít nhất một chất làm đặc nêu trên được chọn từ đường và polyol hoặc hỗn hợp của chúng, tốt hơn là sucroza, sorbitol hoặc hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là sorbitol.
  9. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, ít nhất một chất làm đặc nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% trọng lượng/thể tích đến 70% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 10% đến 60% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 20% đến 50% trọng lượng/thể tích.
  10. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 9, khác biệt ở chỗ, ít nhất một chất đệm nêu trên thuộc loại vô cơ hoặc hữu cơ, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm chất đệm phosphat, chất đệm xitrat, chất đệm tartrat và chất đệm axetat, tốt hơn nữa là chất đệm tartrat.
  11. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 10, khác biệt ở chỗ, ít nhất một chất đệm nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% trọng lượng/thể tích đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,1% đến 2,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,5% đến 2% trọng lượng/thể tích.
  12. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, hỗn dịch này còn chứa ít nhất một chất tạo hỗn dịch.
  13. Hỗn dịch theo điểm 12, khác biệt ở chỗ, ít nhất một chất tạo hỗn dịch nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng/thể tích đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là từ 0,05% trọng lượng/thể tích đến 2% trọng lượng/thể tích.
  14. Hỗn dịch theo điểm 12 hoặc 13, khác biệt ở chỗ, ít nhất một chất tạo hỗn dịch nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm đất sét vô cơ, gôm xanthan, aga-aga, alginat,

gôm tragacan, gôm guar, dẫn xuất xenluloza, carbome, maltodextrin, povidon và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là gôm tragacan.

15. Phương pháp bào chế hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, bao gồm các bước:
- a) điều chế chất dẫn thuốc phân tán;
  - b) phân tán sơ bộ givinostat vào dung dịch nước chứa ít nhất một chất thấm ướt;
  - c) bổ sung thể phân tán sơ bộ này vào chất dẫn thuốc phân tán nêu trên để thu được hỗn dịch.