



(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)



1-0033327

(51)⁷ A61K 31/28; C07F 15/00

(13) B

(21) 1-2018-04846

(22) 05/04/2017

(86) PCT/US2017/026139 05/04/2017

(87) WO2017/176880 12/10/2017

(30) 62/319,047 06/04/2016 US

(45) 25/09/2022 414

(43) 25/01/2019 370A

(73) PHOSPLATIN THERAPEUTICS INC. (US)

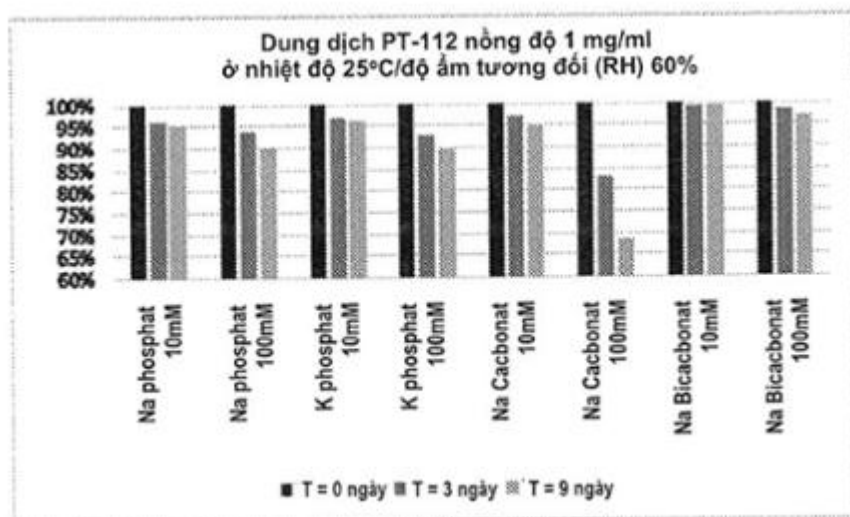
1350 Avenue of the Americas, New York, NY 10019, United States of America

(72) LUKE, Wayne, D. (US); AMES, Tyler (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LÔNG CHỨA HỢP CHẤT PHOSPHAPLATIN VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất phosphaplatin, cụ thể là chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất pyrodach-2 được đệm, có độ ổn định, ở dạng dùng được ngay, để điều trị nhiều bệnh ung thư khác nhau, và phương pháp bảo chế dược phẩm này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất phosphaplatin hữu ích làm chất kháng bệnh ung thư, cụ thể là chế phẩm dạng lỏng ổn định, dùng được ngay để điều trị nhiều bệnh ung thư khác nhau.

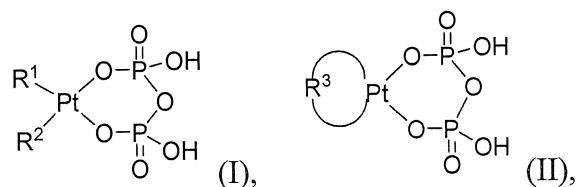
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các phức chất phosphaplatin monome đã được chứng minh là có tiềm năng lớn để điều trị nhiều bệnh, bao gồm cả phổ rộng các bệnh ung thư. Ví dụ, xem các công bố đơn quốc tế số WO 2009/021082, WO 2011/153365, và WO 2012/096722. Giống như nhiều hợp chất platin hữu ích về mặt điều trị, các phức chất phosphaplatin thường được sử dụng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, tiêm qua đường trong tĩnh mạch (“i.v.” hoặc “iv”). Các dược chất để sử dụng ngoài đường tiêu hóa thường được bào chế dưới dạng lỏng hoặc dưới dạng chất rắn đông khô nhanh, chất này cần được hoàn nguyên bằng chất dẫn thuốc vô khuẩn trước khi sử dụng. Các chế phẩm dạng lỏng được ưu tiên hơn nhiều so với các chế phẩm dạng đông khô nhanh do a) chúng kinh tế hơn và đơn giản hơn khi sản xuất, và b) chúng dễ sử dụng hơn nhiều do không cần hoàn nguyên bằng chất dẫn thuốc vô khuẩn trước khi sử dụng. Độ pH của chế phẩm dược chất dạng lỏng để sử dụng qua đường tĩnh mạch thường được bào chế ở độ pH gần bằng khoảng độ pH sinh lý của máu (từ 7,3 đến 7,4) để tránh các thử thách lâm sàng liên quan đến việc sử dụng chế phẩm dược chất có độ pH khác biệt đáng kể so với độ pH của máu. Các chế phẩm dạng lỏng có độ ổn định và được bảo quản dễ dàng ở nhiệt độ môi trường thường được ưu tiên hơn so với chế phẩm dạng lỏng hoặc đông khô nhanh là các chế phẩm phải được bảo quản ở điều kiện lạnh hoặc đông lạnh. Do các phức chất phosphaplatin monome có thể thoái biến trong dung dịch nước, đặc biệt là trong điều kiện axit, việc bào chế chế phẩm dạng lỏng chứa các hợp chất này để dùng được ngay vẫn là một thách thức.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

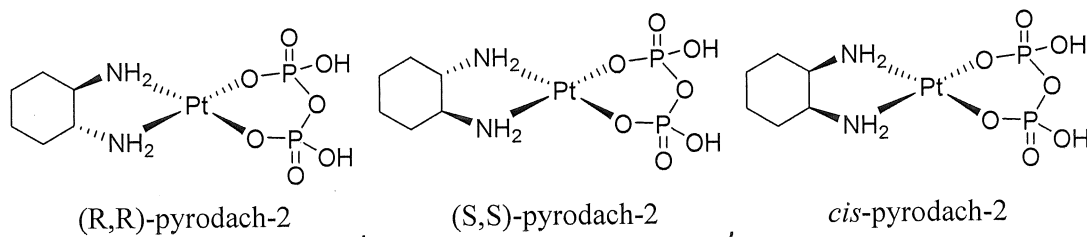
Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm dạng lỏng chứa hợp chất phosphaplatin và dung dịch đệm hệ nước có độ pH lớn hơn hoặc bằng 7, với độ pH được ưu tiên nằm trong khoảng từ 7 đến 9. Dung dịch đệm hệ nước này là dung dịch nước chứa muối phosphat, muối cacbonat/bicacbonat, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất phosphaplatin là phức chất pyrophosphatoplatin (II) có công thức (I) hoặc (II):



hoặc muối của nó, trong đó mỗi nhóm R¹ và R² độc lập được chọn từ nhóm NH₃, các amin béo được thể hoặc không được thể, và các amin thơm được thể hoặc không được thể; và trong đó R³ được chọn từ nhóm 1,2-diamin béo hoặc thơm được thể hoặc không được thể.

Theo một số phương án được ưu tiên hơn, hợp chất phosphaplatin được chọn từ nhóm bao gồm trans-1,2-xyclohexandiamin-(dihydro pyrophosphato)platin(II) (“trans-pyrodach-2”), một trong hai chất đồng phân đối ảnh (R,R)-pyrodach-2 và (S,S)-pyrodach-2, và cis-1,2-xyclohexandiamin-(dihydro pyrophosphato)platin(II) (“cis-pyrodach-2”).



Các phương án được ưu tiên nhất của chế phẩm chứng minh khả năng về độ ổn định trong nhiều năm ở nhiệt độ môi trường. Các chế phẩm này cung cấp dung dịch chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 đậm đặc vô khuẩn được pha loãng dễ dàng trong chất lỏng chuẩn dùng qua đường i.v. khi sử dụng các dược chất điều trị bệnh ung thư hoặc dung dịch vô khuẩn qua đường i.v. với nồng độ thích hợp trong lọ dùng được ngay cho bệnh nhân.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế dược phẩm dạng lỏng, cụ thể là chế phẩm dùng được ngay, chứa hợp chất phosphaplatin trong dung dịch

đệm như được mô tả ở đây, quy trình này bao gồm các bước: a) hòa tan hợp chất phosphaplatin trong dung dịch đệm chứa lượng đủ của hydroxit bazơ sao cho độ pH duy trì ở mức 7 hoặc cao hơn; b) tùy ý, cho thêm hydroxit bazơ để điều chỉnh độ pH đến khoảng mong muốn, và c) lọc dung dịch để thu được chế phẩm dạng lỏng.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng chế phẩm dạng lỏng có độ ổn định theo phương án bất kỳ được bộc lộ ở đây để điều trị bệnh ung thư.

Các khía cạnh này và khía cạnh khác của sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn bằng cách tham khảo hình vẽ, phần mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện hiệu lực của các dung dịch (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 1 mg/ml trong các chất đệm khác nhau được bịt kín nắp và được bảo quản trong buồng ổn định được kiểm soát ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối (RH) 60%, khi theo dõi bằng phương pháp HPLC.

Fig.2 thể hiện hiệu lực của các dung dịch (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 1 mg/ml trong các chất đệm khác nhau được bịt kín nắp và được bảo quản trong buồng ổn định được kiểm soát ở nhiệt độ 40°C/RH 75%, khi theo dõi bằng phương pháp HPLC.

Fig.3 thể hiện hiệu lực của các dung dịch (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 1 mg/ml trong chất đệm kali phosphat 10mM ở độ pH khác nhau được bịt kín nắp và được bảo quản trong buồng ổn định được kiểm soát ở nhiệt độ 25°C/RH 60%, khi theo dõi bằng phương pháp HPLC.

Fig.4 thể hiện hiệu lực của các dung dịch (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 1 mg/ml trong chất đệm kali phosphat 10mM ở độ pH khác nhau được bịt kín nắp và được bảo quản trong buồng ổn định được kiểm soát ở nhiệt độ 40°C/RH 75%, khi được theo dõi bằng phương pháp HPLC.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất phosphaplatin và dung dịch đệm hệ nước có độ pH lớn hơn hoặc bằng 7.

Theo một phương án của khía cạnh này, đôi khi được ưu tiên, được phẩm này là chế phẩm dạng lỏng dùng được ngay, thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa.

Theo một số phương án của khía cạnh này, nồng độ hợp chất phosphaplatin nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 20 mg/ml.

Theo một số phương án của khía cạnh này, nồng độ hợp chất phosphaplatin nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mg/ml.

Theo một số phương án của khía cạnh này, nồng độ hợp chất phosphaplatin nằm trong khoảng từ 1 đến 6 mg/ml.

Theo phương án khác của khía cạnh này, nồng độ hợp chất phosphaplatin bằng khoảng 5 mg/ml.

Theo phương án khác của khía cạnh này, chất đệm chứa muối phosphat hoặc bicarbonat/carbonat.

Theo một số phương án, chất đệm chứa các ion họ phosphat, nghĩa là phosphat (PO_4^{3-}), hydrophosphat (HPO_4^{2-}), và/hoặc dihydrophosphat (H_2PO_4^-).

Theo một số phương án, chất đệm chứa các ion họ carbonat, nghĩa là bicarbonat (HCO_3^-) và carbonat (CO_3^{2-}).

Theo một số phương án, chất đệm chứa cả ion họ phosphat (ion PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} , và/hoặc H_2PO_4^-) và ion họ carbonat (nghĩa là HCO_3^- và CO_3^{2-}).

Theo một số phương án của khía cạnh này, nồng độ muối đệm nằm trong khoảng từ 1mM đến 100mM.

Theo một số phương án của khía cạnh này, nồng độ muối đệm nằm trong khoảng từ 5mM đến 50mM.

Theo một số phương án của khía cạnh này, nồng độ muối đệm bằng khoảng 10mM.

Theo một số phương án của khía cạnh này, độ pH của dược phẩm dạng lỏng nằm trong khoảng từ 7,0 đến 9,0.

Theo một số phương án của khía cạnh này, độ pH của dược phẩm dạng lỏng nằm trong khoảng từ 7,0 đến 8,0.

Theo một số phương án của khía cạnh này, chất đệm chứa muối natri phosphat hoặc kali phosphat, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án của khía cạnh này, chất đệm chứa kali phosphat; nồng độ hợp chất phosphaplatin bằng 5 mg/ml và độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 8,0.

Theo một số phương án của khía cạnh này, nồng độ chất đệm bằng khoảng

10mM.

Theo một số phương án của khía cạnh này, chất đệm chứa muối pyrophosphat.

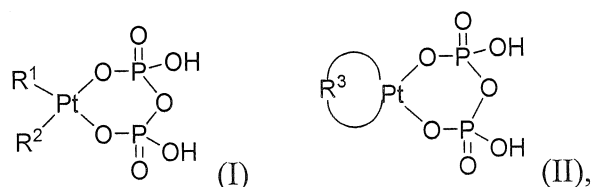
Theo một số phương án của khía cạnh này, tỷ lệ mol của anion pyrophosphat với hợp chất phosphaplatin ít nhất nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1.

Theo một số phương án của khía cạnh này, tỷ lệ mol của ion pyrophosphat với hợp chất phosphaplatin nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1.

Theo một số phương án của khía cạnh này, tỷ lệ mol của ion pyrophosphat với hợp chất phosphaplatin nằm trong khoảng từ 0,4 đến 1.

Theo một số phương án của khía cạnh này, nồng độ hợp chất phosphaplatin bằng khoảng 5 mg/ml, nồng độ pyrophosphat bằng khoảng 5,2mM, và độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 8,0.

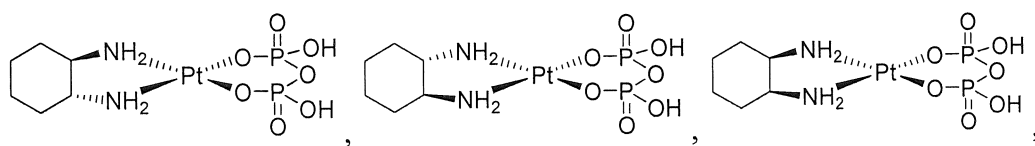
Theo một số phương án của khía cạnh này, hợp chất phosphaplatin là phức chất pyrophosphato-platin (II) có công thức (I) hoặc (II):



hoặc muối của nó, trong đó mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ nhóm NH_3 , các amin béo được thế hoặc không được thế, và các amin thơm được thế hoặc không được thế; và trong đó R^3 được chọn từ nhóm 1,2-diamin béo hoặc thơm được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án được ưu tiên, mỗi nhóm R^1 và R^2 trong công thức (I) độc lập được chọn từ NH_3 , metyl amin, etyl amin, propyl amin, isopropyl amin, butyl amin, xyclohexan amin, anilin, pyridin, và pyridin được thế; và nhóm R^3 trong công thức (II) được chọn từ etylendiamin và xyclohexandiamin.

Theo một số phương án được ưu tiên hơn của khía cạnh này, hợp chất phosphaplatin là phức chất 1,2-xyclohexandiamin-(dihydro pyrophosphato)platin(II) (“pyrodach-2”) được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức:



(R,R)-trans-pyrodach-2 (S,S)-trans-pyrodach-2 cis-pyrodach-2

Theo một phương án được ưu tiên của khía cạnh này, hợp chất phosphaplatin là phức chất trans-1,2-xyclohexandiamin-(dihydro pyrophosphato)platin(II) (“trans-pyrodach-2”).

Theo phương án được ưu tiên khác của khía cạnh này, hợp chất phosphaplatin là (R,R)-trans-1,2-xyclohexandiamin-(dihydro pyrophosphato)platin(II) (“(R,R)-trans-pyrodach-2”).

Theo phương án được ưu tiên khác của khía cạnh này, hợp chất phosphaplatin là (S,S)-trans-1,2-xyclohexandiamin-(dihydro pyrophosphato)platin(II) (“(S,S)-trans-pyrodach-2”).

Theo phương án được ưu tiên khác của khía cạnh này, hợp chất phosphaplatin là cis-1,2-xyclohexandiamin-(dihydro pyrophosphato)-platin(II) (“cis-pyrodach-2”).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm dạng lỏng chứa hợp chất phosphaplatin theo tổ hợp hợp lý bất kỳ của các phương án được mô tả ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm dạng lỏng theo phương án bất kỳ được bộc lộ ở đây, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là bệnh ung thư.

Theo một số phương án, bệnh ung thư bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh được chọn từ bệnh ung thư phụ khoa, bệnh ung thư cơ quan sinh dục-niệu, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vùng đầu và cổ, bệnh ung thư da, bệnh ung thư dạ dày-ruột, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư xương và sụn, và bệnh ung thư huyết học.

Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư vùng đầu và cổ, bệnh ung thư da, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư u nguyên bào xốp, và bệnh ung thư u ruột kết.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả sáng chế bộc lộ việc sử dụng được phẩm dạng lỏng theo phương án bất kỳ được bộc lộ ở đây, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng, để sử dụng trong việc sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn. Bệnh hoặc rối loạn này là bệnh ung thư, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh bất kỳ trong số

bệnh ung thư phụ khoa, bệnh ung thư cơ quan sinh dục-niệu, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vùng đầu và cổ, bệnh ung thư da, bệnh ung thư dạ dày-ruột, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư xương và sụn, và bệnh ung thư huyết học. Các ví dụ cụ thể hơn không làm giới hạn bao gồm bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư vùng đầu và cổ, bệnh ung thư da, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư u nguyên bào xốp, và bệnh ung thư u ruột kết.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế được phẩm dạng lỏng chứa hợp chất phosphaplatin theo các phương án bất kỳ được bộc lộ ở đây, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng, quy trình này bao gồm các bước: a) hòa tan hợp chất phosphaplatin trong dung dịch đệm chứa lượng đủ của hydroxit bazơ sao cho độ pH duy trì ở mức 7 hoặc cao hơn; b) tùy ý, cho thêm hydroxit bazơ để điều chỉnh độ pH đến khoảng mong muốn, và c) lọc dung dịch để thu được chế phẩm dạng lỏng.

Theo một phương án của khía cạnh này, dung dịch đệm là dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm cacbonat/biocacbonat, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác của khía cạnh này, độ pH của được phẩm dạng lỏng nằm trong khoảng từ 7,0 đến 9,0.

Theo phương án khác của khía cạnh này, quy trình nêu trên còn bao gồm bước cho thêm lượng đủ của muối pyrophosphat để làm ổn định hợp chất phosphaplatin trong chế phẩm dạng lỏng.

Theo phương án khác của khía cạnh này, bước lọc nêu trên được tiến hành trong điều kiện vô khuẩn.

Theo phương án khác của khía cạnh này, quy trình nêu trên còn bao gồm bước d) nạp dung dịch vào lọ, đậy và bịt kín nắp lọ trong môi trường vô khuẩn sao cho chế phẩm này ở dạng dùng được ngay.

Theo phương án khác của khía cạnh này, chế phẩm dạng lỏng thu được là được phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

Khi thuật ngữ “khoảng” được sử dụng với thông số, như độ pH, nồng độ, hoặc thông số tương tự, thuật ngữ này thể hiện rằng thông số có thể thay đổi trong khoảng

$\pm 10\%$, tốt hơn là trong khoảng $\pm 5\%$, và tốt hơn nữa là trong khoảng $\pm 5\%$. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng nếu một thông số không quan trọng, giá trị được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa, chứ không phải theo nghĩa giới hạn.

Việc sử dụng các mạo từ “a”, “an”, hoặc “the” trong bản mô tả tiếng Anh bao gồm cả dạng số ít và dạng số nhiều. Nói chung, khi dạng số ít hoặc dạng số nhiều của một danh từ được sử dụng, nó bao hàm cả dạng số ít và dạng số nhiều của danh từ này.

Sáng chế cũng có thể áp dụng cho tất cả các chất đồng phân lập thể của phức chất pyrodach-2, như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, mặc dù phần mô tả chi tiết sau đây chỉ sử dụng chất đồng phân (R,R)-pyrodach-2 (hoặc “PT-112”) làm ví dụ không giới hạn để minh họa một số khía cạnh của sáng chế.

(R,R)-Pyrodach-2 là diaxit, nó có độ tan thấp trong nước. Giá trị pKa của hai nhóm axit trong hợp chất (R,R)-pyrodach-2 bằng khoảng 2,6 và 4,4 (*Inorg. Chem.* **47**, 7942 (2008)). Do đó, sự hòa tan bình thường hợp chất (R,R)-pyrodach-2 tạo ra dung dịch axit. Trong điều kiện dung dịch có tính axit, hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nhanh chóng bị thoái biến do thủy phân. Ở độ pH cao hơn, khi các nhóm axit của hợp chất (R,R)-pyrodach-2 được ion hóa, độ tan của hợp chất (R,R)-pyrodach-2 tăng lên. Ngoài ra, sự loại proton trong các nhóm axit của hợp chất (R,R)-pyrodach-2 làm giảm đáng kể tốc độ thoái biến do thủy phân. Hai giá trị pKa của hợp chất (R,R)-pyrodach-2 cho thấy rằng dung dịch nước chứa (R,R)-pyrodach-2 trong khoảng độ pH sinh lý nằm trong khoảng từ 7,0 đến 7,5 sẽ không có khả năng đệm. Do đó, việc kiểm soát độ pH của dung dịch nước trong khoảng độ pH sinh lý là kém chính xác và việc điều chế theo cách lặp lại các dung dịch chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 trong nước trong khoảng độ pH này bằng cách điều chỉnh độ pH của dung dịch nước chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 bằng hydroxit bazơ là rất khó. Do đó, việc phát triển chế phẩm chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 trong nước có tính ổn định của độ pH được kiểm soát trong khoảng độ pH sinh lý nằm trong khoảng từ 7 đến 7,5 tốt hơn là cần sử dụng chất đệm. Đây là thách thức rất lớn do phối tử pyrophosphat trong hợp chất (R,R)-pyrodach-2 không ổn định về mặt động học trong dung dịch và có thể có khả năng tham gia phản ứng với các anion có mặt trong chất đệm bất kỳ. Bảng 1 thể hiện tóm

tất mức độ giảm hiệu lực của dung dịch chứa (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 1 mg/ml trong các chất đệm khác nhau ở nhiệt độ môi trường, được xác định bằng phương pháp HPLC. Hệ sắc ký HPLC và các điều kiện được sử dụng để theo dõi độ ổn định được tóm tắt trong Bảng 2.

Bảng 1

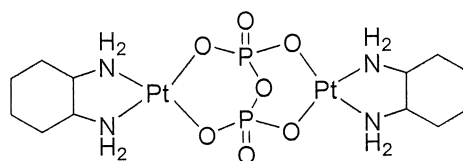
Chất đệm	Nồng độ chất đệm (mM)	Độ pH	Sự giảm hiệu lực			
			4 ngày	7 ngày	11 ngày	14 ngày
Axetat	20mM	5,32	-	13,5%	-	-
Axit xitric	20mM	6,51	1,9%	-	3,9%	-
Trietanolamin	20mM	7,97	1,9%	-	5,7%	-
L-arginin	20mM	7,72	4,0%	-	10%	-
NH ₄ HCO ₃	100mM	7,94	-	-	-	47,1%
NH ₄ HCO ₃	50mM	7,83	-	-	-	18,0%
NH ₄ HCO ₃	20mM	7,68				8,0%

Bảng 2

Cột	Waters Symmetry C18, 4,6 x 250mm, cỡ hạt 5µm
Nhiệt độ cột	không khí
Tốc độ dòng	1 mg/ml
Thể tích bơm mẫu	25µl
Pha động M	15% axetonitril/85% tetrabutylamoni hydrosulfat 5mM + Na ₂ HPO ₄ 10mM
Phát hiện	UV

Để phát triển chế phẩm dạng lỏng có độ ổn định dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 với độ pH được kiểm soát trong khoảng từ 7,0 đến 8,0, việc sàng lọc các chất đệm về khả năng không phản ứng của chúng đối với hợp chất (R,R)-pyrodach-2 trong dung dịch nước tạo ra sự nhận biết các chất đệm phosphat và

bicacbonat/cacbonat là được ưu tiên nhất. Quan sát mức độ tác động của nhiệt độ đến độ ổn định, quan sát được độ ổn định kém hơn ở nhiệt độ cao hơn. Cũng phát hiện được nồng độ chất đệm có ảnh hưởng đến độ ổn định của dung dịch (R,R)-pyrodach-2, với việc quan sát được độ ổn định kém hơn khi nồng độ chất đệm cao hơn; trong khi phát hiện được sự tác động của cation liên quan đến chất đệm (ví dụ, kali so với natri, v.v.) là rất nhỏ, nếu có. Trong hệ chất đệm bicacbonat/cacbonat, độ pH được phát hiện là có tác động đáng kể đến độ ổn định của hợp chất (R,R)-pyrodach-2, với việc quan sát được độ ổn định giảm đi ở độ pH cao hơn, trong đó tỷ lệ nồng độ của ion cacbonat với ion bicacbonat tăng lên. Trái lại, trong các chất đệm phosphat, đã phát hiện được rằng độ pH có ảnh hưởng không đáng kể đối với độ ổn định của hợp chất (R,R)-pyrodach-2 khi độ pH cao hơn 7. Khi độ pH thấp hơn 7, quan sát được sự thoái biến dẫn đến việc tạo ra các hợp chất dime ((R,R)-pyrodach-2 dime), là hợp chất rất ít tan và kết tủa ra khỏi dung dịch. Do khả năng thoái biến khi có mặt ion cacbonat trong hệ chất đệm bicacbonat/cacbonat và sự mất đi khả năng đệm do sự cân bằng với CO₂ trong không khí hoặc khoảng không phía trên của đồ chứa, phosphat tạo ra hệ đệm rất tốt để sản xuất chế phẩm (R,R)-pyrodach-2 dạng lỏng được đệm, dùng được ngay, có độ pH được kiểm soát trong khoảng sinh lý nằm trong khoảng từ 7 đến 7,5, cụ thể là trong việc bố trí sản xuất với quy mô lớn.



“Pyrodach-2 Dime”

Phương pháp đông lạnh chế phẩm dạng lỏng là một cách để làm chậm tốc độ thoái biến và cải thiện độ ổn định của dược chất được bào chế trong môi trường nước. Mức độ tác động của chu trình đông lạnh-rã đông đối với độ ổn định của hợp chất (R,R)-pyrodach-2 trong nhiều loại chất đệm được đánh giá. Số liệu được tóm tắt trong Bảng 3 thể hiện mức độ thoái biến cao hơn khi nồng độ chất đệm cao hơn. Ngoài ra, quan sát được mức độ thoái biến với muối natri là cao hơn so với muối kali trong hệ chất đệm phosphat, khi quan sát hiện tượng kết tủa chọn lọc của dinatri phosphat trong khi đông lạnh, điều này làm giảm đáng kể độ pH trong khi đông lạnh, không

quan sát thấy hiện tượng này đối với chất đệm kali phosphat (Archives of Biochemistry and Biophysics 384, 398, 2000). Do đó, việc sử dụng các muối kali được ưu tiên hơn so với việc sử dụng các muối natri trong các chế phẩm (R,R)-pyrodach-2 được đệm phosphat.

Bảng 3

Dung dịch (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 1 mg/ml trong	Độ pH của dung dịch	Sự thay đổi về độ tinh khiết sau chu trình đông lạnh-rã đông
Na Phosphat 10mM	7,02	99,5%
Na Phosphat 100mM	6,98	96,3%
K Phosphat 10mM	7,01	99,7%
K Phosphat 100mM	7,02	99,1%
Na Cacbonat 10mM	10,84	99,1%
Na Cacbonat 100mM	11,39	93,7%
Na Bicacbonat 10mM	8,18	99,5%
Na Bicacbonat 100mM	8,06	98,8%

Độ tan của hợp chất (R,R)-pyrodach-2 trong dung dịch đệm hệ nước ở độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 7,5 cho thấy rằng có thể thu được một cách dễ dàng các dung dịch với nồng độ ít nhất 20 mg/ml. Tuy nhiên, việc sử dụng các chất hủy khối u chứa platin trong lâm sàng như (R,R)-pyrodach-2 cho thấy rằng nồng độ 5 mg/ml được mong muốn hơn đối với các chế phẩm chứa nước dùng được ngay. Việc lập mô hình về khả năng đệm cho thấy rằng nồng độ 10mM của phosphat hoặc bicacbonat tạo ra khả năng đệm đủ và sự kiểm soát độ pH chấp nhận được đối với dung dịch nước chứa (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml.

Sự thoái biến nhanh do thủy phân của hợp chất (R,R)-pyrodach-2, cụ thể là sự tạo ra tạp chất dime rất ít tan đối cả sự hòa tan hợp chất (R,R)-pyrodach-2 trong nước hoặc trong môi trường đệm như chất đệm phosphat khi độ pH thấp hơn độ pH trung tính, ngăn cản sự sản xuất trên quy mô lớn của chế phẩm dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 trong nước, được điều chỉnh đến độ pH sinh lý nằm trong khoảng từ 7 đến 7,5, chỉ bằng cách cho thêm bazơ vào huyền phù đặc chứa hợp chất

(R,R)-pyrodach-2 trong nước hoặc cho thêm dung dịch đệm để tạo ra sự hòa tan, sau đó điều chỉnh đến khoảng độ pH mong muốn. Hơn nữa, việc kiểm soát hữu hiệu mức độ thoái biến và sự tạo tạp chất cản sự hòa tan hợp chất (R,R)-pyrodach-2 trong điều kiện độ pH gần bằng độ pH trung tính hoặc độ pH bazơ. Các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng điều này có thể đạt được bằng cách cho hợp chất (R,R)-pyrodach-2 vào dung dịch chứa chất đệm và cho thêm hydroxit bazơ với lượng đủ để làm trung hòa toàn bộ lượng (R,R)-pyrodach-2 đã thêm vào. Khi tất cả các chất rắn đã được hòa tan, độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến khoảng mong muốn cuối bằng cách cho thêm một lượng nhỏ hydroxit. Theo cách này, sự hòa tan được chất được tiến hành trong điều kiện độ pH gần bằng độ pH trung tính hoặc độ pH bazơ.

Quy trình có thể thực hiện về mặt thương mại và có thể mở rộng để sản xuất chế phẩm dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 trong chất đệm 10mM được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 7,5 bao gồm các bước: a) điều chế dung dịch đệm hệ nước nồng độ 10mM; b) cho thêm hydroxit bazơ với lượng đủ để làm trung hòa lượng (R,R)-pyrodach-2 đã thêm vào để đạt được độ pH bằng khoảng 7; c) cho thêm (R,R)-pyrodach-2 vào và để cho hợp chất này hòa tan; d) nếu cần, cho thêm hydroxit bổ sung để điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 7,5; và e) lọc dung dịch trong điều kiện vô khuẩn, nạp dung dịch này vào các lọ thủy tinh, và đậy lọ này bằng nắp đậy và/hoặc nút bịt kín. Số liệu về độ ổn định đối với hai mẻ lớn của dung dịch (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong chất đệm kali phosphat 10mM được tạo ra. Một mẻ ở độ pH=7,2 được đánh giá ở cả điều kiện nhiệt độ 25°C/RH 60% và điều kiện lạnh (2-8°C), với các số liệu được tóm tắt trong Bảng 4 và Bảng 5 tương ứng. Trong khi quan sát được mức độ thoái biến chậm trong 24 tháng ở nhiệt độ 25°C/RH 60%, trong điều kiện lạnh, các chế phẩm có độ ổn định rất tốt trong khoảng thời gian tương đương hoặc thậm chí dài hơn (36 tháng) (xem Bảng 5). Tiến hành quan sát tương tự đối với chế phẩm dạng lỏng dùng được ngay ở độ pH = 7,4, như được thể hiện trong Bảng 6 và Bảng 7.

Bảng 4

Độ ổn định của chế phẩm dạng lỏng dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-Pyrodach-2 ở nhiệt độ 25°C/RH 60% (hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong chất

đệm kali phosphat 10mM ở độ pH = 7,2) được nạp vào các lọ có thể tích 10ml

Thông số	Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	4 tháng	6 tháng
Vẻ bề ngoài	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt
Thử nghiệm (hiệu lực)	99,8%	96,5%	99,5%	98,2%	97,9%	97,5%
Tổng lượng chất liên quan	2%	2%	2%	2%	2%	3%
(DACH) Pt-diaquo (~RRT 0,3)	0,16%	0,15%	0,09%	0,19%	0,13%	0,15%
(DACH) Pt-monoaquo (~RRT 0,7)	0,98%	0,75%	0,96%	0,73%	1,05%	1,03%
(DACH) Pt-diclorua (RRT 1,3-1,6)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 3,1-3,2	ND	0,22%	0,32%	0,37%	0,38%	0,40%
PT-112 Dime (~RRT 4,0)	0,19%	0,33%	0,36%	0,37%	0,36%	0,37%
RRT 0,41	ND	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 0,46	ND	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 0,50	ND	ND	0,05%	0,08%	0,09%	0,15%
RRT 0,58	0,13%	0,13%	0,15%	0,18%	0,20%	0,21%
RRT 0,67	0,05%	0,06%	0,09%	0,06%	0,07%	0,07%
RRT 0,86	ND	ND	ND	ND	ND	0,05%
RRT 3,46	ND	ND	ND	ND	0,05%	ND
RRT 3,65	ND	ND	0,08%	0,11%	0,13%	0,24%
RRT 4,97	ND	ND	ND	ND	ND	0,05%

Thông số	Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	4 tháng	6 tháng
Độ pH	7,2	7,2	7,2	7,3	7,1	7,2
Độ vô khuẩn	Vô khuẩn	NT	NT	NT	NT	Vô khuẩn
Chất dạng hạt (Hiện tượng tắc nhẹ) ¹	219 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	NT	NT	20 hạt trong một đồ chứa
	11 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	NT	NT	3 hạt trong một đồ chứa
Nội độc tố của vi khuẩn (Độ đục động học)	< 0,35 EU/ml	NT	NT	NT	NT	< 0,35 EU/ml

Bảng 4 (tiếp theo)

Thông số	Ban đầu	9 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng	24 tháng
Vẻ bề ngoài	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt
Thử nghiệm (hiệu lực)	99,8%	96,8%	96,8%	98,1%	99,0%	97,5%
Tổng lượng chất liên quan	2%	3%	3%	3%	4%	5%
(DACH) Pt- diaquo (~RRT 0,3)	0,16%	0,16%	0,18%	0,14%	0,14%	0,15%
(DACH) Pt-	0,98%	1,10%	0,91%	0,84%	1,04%	0,83%

Thông số	Ban đầu	9 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng	24 tháng
monoaquo (~RRT 0,7)						
(DACH) Pt- diclorua (RRT 1,3- 1,6)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 3,1-3,2	ND	0,30%	0,44%	0,41%	0,40%	0,41%
PT-112 Dime (~RRT 4,0)	0,19%	0,39%	0,33%	0,29%	0,30%	0,36%
RRT 0,41	ND	ND	0,05%	0,07%	0,06%	0,12%
RRT 0,46	ND	ND	ND	ND	ND	0,10%
RRT 0,50	ND	0,19%	0,26%	0,37%	0,36%	0,70%
RRT 0,58	0,13%	0,27%	0,26%	0,26%	0,29%	0,17%
RRT 0,67	0,05%	0,10%	0,13%	0,07%	0,11%	0,07%
RRT 0,86	ND	0,05%	0,05%	ND	0,14%	ND
RRT 3,46	ND	ND	ND	ND	ND	0,07%
RRT 3,65	ND	0,39%	0,52%	0,63%	0,75%	1,24%
RRT 4,97	ND	0,08%	0,20%	0,28%	0,43%	0,73%
độ pH	7,2	7,2	7,2	7,3	7,2	7,2
Độ vô khuẩn	Vô khuẩn	NT	Vô khuẩn	NT	NT	Vô khuẩn
Chất dạng hạt (Hiện tượng tắc nhẹ)	219 hạt trong một đồ chứa	NT	36 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	81 hạt trong một đồ chứa
	11 hạt trong một đồ chứa	NT	2 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	4 hạt trong một đồ chứa
Nội độc tố của vi khuẩn (Độ đục	< 0,35 EU/ml	NT	< 0,35 EU/ml	NT	NT	< 0,35 EU/ml

Thông số	Ban đầu	9 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng	24 tháng
động học)						

ND = không phát hiện được; NT = không được thử nghiệm

Bảng 5

Độ ổn định của chế phẩm dạng lỏng dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-Pyrodach-2 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C (hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong chất đệm kali phosphat 10mM ở độ pH = 7,2) được nạp vào các lọ có thể tích 10ml

Thông số	Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	4 tháng	6 tháng	9 tháng
Vẻ bề ngoài	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt
Thử nghiệm (hiệu lực)	99,8%	97,7%	100,1%	98,2%	98,6%	98,4%	97,8%
Tổng lượng chất liên quan	2%	1%	1%	2%	2%	2%	2%
(DACH) Pt-diaquo (~RRT 0,3)	0,16%	0,17%	0,09%	0,18%	0,13%	0,18%	0,14%
(DACH) Pt-monoaquo (~RRT 0,7)	0,98%	0,84%	0,91%	0,82%	0,88%	0,91%	1,05%
(DACH) Pt-diclorua (RRT 1,3-1,6)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 3,1-3,2	ND	ND	ND	0,08%	0,07%	0,10%	0,10%
PT-112 Dime (~RRT 4,0)	0,19%	0,21%	0,25%	0,31%	0,27%	0,28%	0,29%

Thông số	Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	4 tháng	6 tháng	9 tháng
RRT 0,46	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 0,50	ND	ND	ND	ND	0,05%	ND	ND
RRT 0,56	0,13%	0,11%	0,10%	0,12%	0,13%	0,12%	0,16%
RRT 0,68	0,05%	ND	0,06%	0,05%	ND	0,05%	0,06%
RRT 3,54	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Độ pH	7,2	7,2	7,2	7,2	7,3	7,3	7,2
Độ vô khuẩn	Vô khuẩn	NT	NT	NT	NT	Vô khuẩn	NT
Chất dạng hạt (Hiện tượng tắc nhẹ)	219 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	NT	NT	150 hạt trong một đồ chứa	NT
	11 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	NT	NT	8 hạt trong một đồ chứa	NT
Nội độc tố của vi khuẩn (Độ đục động học)	< 0,35 EU/ml	NT	NT	NT	NT	< 0,35 EU/ml	NT

Bảng 5 (tiếp theo)

Thông số	Ban đầu	12 tháng	15 tháng	18 tháng	24 tháng	30 tháng	36 tháng
Vẻ bề ngoài	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt
Thử nghiệm (hiệu lực)	99,8%	97,8%	98,7%	100,3%	97,1%	98,2%	97,8%
Tổng lượng chất liên quan	2%	2%	2%	2%	2%	2%	3%
(DACH) Pt-diaquo (~RRT 0,3)	0,16%	0,20%	0,15%	0,15%	0,17%	0,14%	0,12%
(DACH) Pt-monoaquo (~RRT 0,7)	0,98%	1,02%	0,92%	0,93%	0,82%	0,96%	1,16%
(DACH) Pt-diclorua (RRT 1,3-1,6)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 3,1-3,2	ND	0,16%	0,22%	0,19%	0,22%	0,31%	0,30%
PT-112 Dime (~RRT 4,0)	0,19%	0,29%	0,29%	0,31%	0,31%	0,33%	0,36%
RRT 0,46	ND	ND	ND	ND	0,06%	ND	0,07%
RRT 0,50	ND	0,06%	0,07%	0,07%	0,22%	0,17%	0,23%
RRT 0,56	0,13%	0,16%	0,19%	0,19%	0,09%	0,19%	0,11%
RRT 0,68	0,05%	0,10%	0,06%	0,07%	0,05%	0,08%	0,09%
RRT 3,54	ND	ND	ND	0,05%	0,11%	0,10%	0,14%
Độ pH	7,2	7,2	7,2	7,3	7,2	7,2	7,2
Độ vô khuẩn	Vô khuẩn	Vô khuẩn	NT	NT	Vô khuẩn	Vô khuẩn	NT

Thông số	Ban đầu	12 tháng	15 tháng	18 tháng	24 tháng	30 tháng	36 tháng
Chất dạng hạt (Hiện tượng tắc nhẹ)	219 hạt trong một đồ chứa	236 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	41 hạt trong một đồ chứa	62 hạt trong một đồ chứa	NT
	11 hạt trong một đồ chứa	4 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	12 hạt trong một đồ chứa	6 hạt trong một đồ chứa	NT
Nội độc tố của vi khuẩn (Độ đục động học)	< 0,35 EU/ml	< 0,35 EU/ml	NT	NT	< 0,35 EU/ml	< 0,35 EU/ml	NT

ND = không phát hiện được; NT = không được thử nghiệm

Bảng 6

Độ ổn định của chế phẩm dạng lỏng dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-Pyrodach-2 ở nhiệt độ 25°C/RH 60% (hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong chất đệm kali phosphat ở độ pH = 7,4) được nạp vào các lọ có dung tích 10ml

Thông số	Ban đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
Vẻ bề ngoài	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt
Thử nghiệm (hiệu lực)	98,1%	98,4%	99,2%	96,7%	98,2%	98,0%
Tổng lượng chất liên quan	2%	3%	3%	3%	4%	4%
(DACH) Pt- diaquo (~RRT 0,3)	0,16%	0,16%	0,15%	0,19%	0,14%	0,11%

Thông số	Ban đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
(DACH) Pt-monoaquo (~RRT 0,7)	0,84%	1,12%	0,92%	0,30%	0,79%	0,92%
(DACH) Pt-díclorua (RRT 1,3-1,6)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 3,1-3,2	0,11%	0,56%	0,77%	0,86%	0,84%	0,82%
PT-112 Dime (~RRT 4,0)	0,34%	0,35%	0,33%	0,36%	0,34%	0,30%
RRT 0,42	ND	ND	ND	0,06%	0,08%	0,10%
RRT 0,46	ND	ND	ND	0,09%	0,08%	0,07%
RRT 0,50	0,06%	0,07%	0,11%	0,31%	0,39%	0,38%
RRT 0,56	0,08%	0,15%	0,20%	0,09%	0,11%	0,19%
RRT 0,68	0,09%	0,21%	0,11%	0,16%	0,11%	0,11%
RRT 0,86	ND	0,06%	0,05%	0,07%	0,06%	0,05%
RRT 3,29	ND	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 3,41	ND	ND	ND	ND	0,08%	ND
RRT 3,44	ND	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 3,58	ND	ND	0,14%	0,37%	0,65%	0,70%
RRT 4,95	ND	ND	ND	0,06%	0,21%	0,34%
độ pH	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,5
Độ vô khuẩn	Vô khuẩn	NT	NT	Vô khuẩn	NT	Vô khuẩn
Chất dạng hạt (Hiện tượng tắc nhẹ) ¹	30 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	87 hạt trong một đồ chứa	NT	118 hạt trong một đồ chứa
	11 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	3 hạt trong một đồ chứa	NT	7 hạt trong một đồ chứa

Thông số	Ban đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
Nội độc tố của vi khuẩn (Độ đục động học) ¹	< 0,35 EU/ml	NT	NT	< 0,35 EU/ml	NT	< 0,35 EU/ml

Bảng 6 (tiếp theo)

Thông số	Ban đầu	15 tháng	18 tháng	21 tháng	24 tháng
Số tham chiếu	1245-6-46	1245-14-36	1245-14-49	1245-14-59	1245-14-76
Vẻ bề ngoài	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt
Thử nghiệm (hiệu lực)	98,1%	96,8%	96,9%	96,3%	94,6%
Tổng lượng chất liên quan	2%	4%	5%	6%	6%
Các chất liên quan riêng biệt					
(DACH) Pt-diaquo (~RRT 0,3)	0,16%	0,13%	0,12%	0,11%	0,11%
(DACH) Pt-monoaquo (~RRT 0,7)	0,84%	0,92%	0,78%	1,13%	0,85%
(DACH) Pt-diclorua (RRT 1,3-1,6)	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 3,1-3,2	0,11%	0,78%	0,73%	0,75%	0,72%

Thông số	Ban đầu	15 tháng	18 tháng	21 tháng	24 tháng
PT-112 Dime (~RRT 4,0)	0,34%	0,28%	0,29%	0,28%	0,28%
RRT 0,42	ND	0,12%	0,15%	0,16%	0,18%
RRT 0,46	ND	0,08%	0,13%	0,12%	0,12%
RRT 0,50	0,06%	0,44%	0,59%	0,60%	0,70%
RRT 0,56	0,08%	0,20%	0,09%	0,17%	0,17%
RRT 0,68	0,09%	0,11%	0,08%	0,12%	0,13%
RRT 0,86	ND	0,05%	0,05%	ND	0,05%
RRT 3,29	ND	ND	ND	ND	0,06%
RRT 3,41	ND	ND	ND	0,07%	ND
RRT 3,44	ND	ND	0,12%	0,05%	0,05%
RRT 3,58	ND	0,78%	1,06%	1,12%	1,07%
RRT 4,95	ND	0,51%	0,69%	0,89%	1,12%
độ pH	7,4	7,5	7,5	7,4	7,4
Độ vô khuẩn	Vô khuẩn	NT	NT	NT	TBD
Chất dạng hạt (Hiện tượng tắc nhẹ)	30 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	NT	TBD
	11 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	NT	TBD
Nội độc tố của vi khuẩn (Độ đục động học)	< 0,35 EU/ml	NT	NT	NT	TBD

Bảng 7

Độ ổn định của chế phẩm dạng lỏng dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-Pyrodach-2 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C (hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong chất đệm kali phosphat ở độ pH = 7,4) được nạp vào các lọ có dung tích 10ml

Thông số	Ban đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
Về bề ngoài	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt
Thử nghiệm (hiệu lực)	98,1%	98,7%	99,7%	98,2%	100,2%	98,7%
Tổng lượng chất liên quan	2%	2%	2%	2%	2%	2%
(DACH) Pt-diaquo (~RRT 0,3)	0,16%	0,15%	0,14%	0,17%	0,14%	0,12%
(DACH) Pt-monoaquo (~RRT 0,7)	0,84%	1,04%	0,92%	0,28%	0,81%	0,96%
(DACH) Pt-diclorua (RRT 1,3-1,6)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 3,1-3,2	0,11%	0,13%	0,25%	0,38%	0,39%	0,48%
PT-112 Dime (~RRT 4,0)	0,34%	0,33%	0,37%	0,36%	0,33%	0,34%
RRT 0,46	ND	ND	ND	0,06%	0,05%	ND
RRT 0,50	0,06%	0,06%	0,06%	0,18%	0,18%	0,15%
RRT 0,56	0,08%	0,10%	0,12%	0,06%	0,07%	0,16%
RRT 0,68	0,09%	0,19%	0,11%	0,16%	0,08%	0,11%
RRT 0,86	ND	0,05%	ND	0,05%	0,05%	0,05%
RRT 3,58	ND	ND	ND	ND	0,07%	ND

Thông số	Ban đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
Độ pH	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Độ vô khuẩn	Vô khuẩn	NT	NT	Vô khuẩn	NT	Vô khuẩn
Chất dạng hạt (Hiện tượng tắc nhẹ)	30 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	83 hạt trong một đồ chứa	NT	124 hạt trong một đồ chứa
	11 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	1 hạt trong một đồ chứa	NT	6 hạt trong một đồ chứa
Nội độc tố của vi khuẩn (Độ đục động học) ¹	< 0,35 EU/ml	NT	NT	< 0,35 EU/ml	NT	< 0,35 EU/ml

ND = không phát hiện được, hoặc <0,05% diện tích

NT = không được thử nghiệm

Bảng 7 (tiếp theo)

Thông số	Ban đầu	15 tháng	18 tháng	21 tháng	24 tháng
Về bề ngoài	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu, trong suốt, không chứa các hạt
Thử nghiệm (hiệu lực)	98,1%	98,0%	97,5%	97,4%	96,5%
Tổng lượng chất liên quan	2%	3%	2%	3%	3%
(DACH) Pt- diaquo (~RRT 0,3)	0,16%	0,14%	0,13%	0,12%	0,11%
(DACH) Pt- monoaquo (~RRT 0,7)	0,84%	0,94%	0,76%	1,07%	0,93%

Thông số	Ban đầu	15 tháng	18 tháng	21 tháng	24 tháng
(DACH) Pt-diclorua (RRT 1,3-1,6)	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 3,1-3,2	0,11%	0,59%	0,58%	0,67%	0,65%
PT-112 Dime (~RRT 4,0)	0,34%	0,34%	0,33%	0,35%	0,33%
RRT 0,46	ND	ND	0,09%	0,07%	0,08%
RRT 0,50	0,06%	0,16%	0,26%	0,23%	0,25%
RRT 0,56	0,08%	0,17%	0,06%	0,12%	0,12%
RRT 0,68	0,09%	0,12%	0,08%	0,14%	0,11%
RRT 0,86	ND	0,06%	0,05%	0,05%	0,06%
RRT 3,58	ND	0,07%	0,10%	0,10%	0,14%
Độ pH	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Độ vô khuẩn	Vô khuẩn	NT	NT	NT	TBD
Chất dạng hạt (Hiện tượng tắc nhẹ)	30 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	NT	TBD
	11 hạt trong một đồ chứa	NT	NT	NT	TBD
Nội độc tố của vi khuẩn (Độ đục động học)	< 0,35 EU/ml	NT	NT	NT	TBD

ND = không phát hiện được, hoặc <0,05% diện tích

NT = không được thử nghiệm

Số liệu về độ ổn định đối với mẻ hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong chất đệm bicarbonat 10mM (độ pH = 8,6) ở nhiệt độ 25°C/RH 60%, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C và -20°C được tóm tắt trong Bảng 8, Bảng 9, và Bảng 10 tương ứng.

Bất ngờ là đã phát hiện được rằng việc cho thêm một lượng nhỏ ion

pyrophosphat cải thiện đáng kể độ ổn định nhiệt của các chế phẩm dạng lỏng dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2. Việc cho thêm này không chỉ làm chậm tốc độ thoái biến theo hàm số của nhiệt độ mà còn dùng để làm giảm nồng độ của một số tạp chất, bao gồm cả (DACH)Pt-Cl₂, tạp chất có thể có mặt trong (R,R)-pyrodach-2 tùy theo quy trình sản xuất (công bố đơn quốc tế số WO2013176764 A1), (R,R)-pyrodach-2 dime, và tạp chất này tạo ra trong (R,R)-pyrodach-2 được bào chế trong chất đệm phosphat và rửa giải với RRT ~ 3,1-3,2 trong hệ HPLC được mô tả trong Ví dụ 3.

Khả năng làm giảm nồng độ (R,R)-pyrodach-2 dime của pyrophosphat được thêm vào là đặc biệt có lợi do tạp chất này được tạo ra dễ dàng trong dung dịch nước chứa (R,R)-pyrodach-2 thấp hơn 7, rất ít tan, và có thể ở nồng độ rất thấp, kết tủa ra khỏi dung dịch chứa (R,R)-pyrodach-2 trong nước. Ví dụ, trong chế phẩm dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml được sản xuất theo Ví dụ 6, trong đó nồng độ ban đầu của (R,R)-pyrodach-2 dime bằng ~0,6% diện tích, quan sát được dime này khi bắt đầu kết tủa dưới dạng tinh thể chất rắn khi bảo quản trong thời gian từ 6 đến 9 tháng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C, với việc quan sát được sự kết tinh ở tất cả các lọ mẫu khi bảo quản trong 12 tháng.

Bảng 8

Độ ổn định của chế phẩm dạng lỏng dùng dung môi ngay chứa hợp chất (R,R)-Pyrodach-2 ở nhiệt độ 25°C/RH 60%

(hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong chất đệm bicarbonat 10mM ở độ pH = 8,6) được nạp vào lọ có dung tích 10ml

Thông số	Ban đầu	1 tuần	2 tuần	3 tuần	1 tháng	2 tháng	3 tháng	4 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
Về bề ngoài	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt
Hiệu lực (thử nghiệm)	100,3%	101,7%	99,9%	100,3%	98,9%	100,4%	101,6%	103,0%	99,2%	100,3%	98,4%
Độ tinh khiết (% diện tích)	98,04%	97,74%	97,77%	97,33%	97,44%	96,45%	96,08%	95,98%	95,03%	93,82%	92,23%
Các tạp chất không xác định											
RRT ~ 0,29	0,11%	0,11%	0,12%	0,16%	0,16%	0,19%	0,27%	0,16%	0,22%	0,15%	0,14%
RRT ~ 0,42	ND	0,05%	0,10%	0,15%	0,21%	0,56%	0,76%	0,96%	1,29%	1,88%	2,20%
RRT ~ 0,49	0,62%	0,78%	0,77%	0,76%	0,75%	0,79%	0,78%	0,94%	0,80%	0,84%	0,86%
RRT ~ 0,59	ND	0,06%	ND	0,12%	0,15%	0,26%	0,25%	0,17%	0,32%	0,32%	0,32%

RRT ~ 0,73	1,05%	1,12%	1,17%	1,26%	1,03%	0,97%	0,92%	0,73%	0,82%	0,43%	0,97%
RRT ~ 1,82	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,05%	0,06%
RRT ~ 2,85	ND	ND	ND	ND	ND	0,12%	0,17%	0,17%	0,15%	0,32%	0,37%
RRT ~ 3,00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,07%	ND	0,06%
RRT ~ 3,15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,07%	0,06%
RRT ~ 3,30	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,05%	0,10%	0,12%
RRT ~ 3,45	ND	ND	ND	ND	ND	0,05%	ND	ND	ND	0,06%	0,05%
RRT ~ 3,74	ND	ND	ND	0,06%	0,08%	0,31%	0,40%	0,58%	0,69%	0,88%	1,07%
RRT ~ 4,27	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,06%	0,06%	0,08%	0,13%	0,15%
RRT ~ 4,99	ND	ND	ND	ND	ND	0,07%	0,14%	0,20%	0,36%	0,66%	1,02%
Độ pH	8,60	8,57	8,64	8,67	8,68	8,73	9,01	8,90	8,93	9,08	9,07

ND = không phát hiện được, hoặc < 0,05%; NT – không được thử nghiệm; RRT – thời gian lưu tương đối

Bảng 9

Độ ổn định của chế phẩm dạng lỏng dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-Pyrodach-2 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C (hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong chất đệm bicarbonat 10mM ở độ pH = 8,6) được nạp vào lọ có dung tích 10ml

Thông số	Ban đầu	1 tuần	2 tuần	3 tuần	1 tháng	2 tháng	3 tháng	4 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
Về bề ngoài	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt
Hiệu lực (thử nghiệm)	100,3%	101,9%	100,5%	100,0%	99,1%	102,4%	102,3%	103,5%	100,4%	102,2%	100,3%
Độ tinh khiết (% diện tích)	98,04%	98,02%	97,99%	97,91%	97,85%	97,58%	97,76%	98,07%	97,56%	97,73%	96,64%
Các tạp chất không xác định											
RRT~0,29	0,11%	0,10%	0,12%	0,14%	0,14%	0,21%	0,29%	0,15%	0,23%	0,15%	0,13%
RRT~0,35	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,05%
RRT~0,41	ND	ND	ND	ND	0,05%	0,11%	0,13%	0,16%	0,23%	0,33%	0,47%

RRT~0,49	0,62%	0,60%	0,63%	0,56%	0,55%	0,62%	0,53%	0,68%	0,65%	0,58%	0,64%
RRT~0,59	ND	ND	0,06%	0,07%	0,08%	0,15%	0,15%	0,09%	0,21%	0,24%	0,27%
RRT~0,73	1,05%	1,11%	1,14%	1,11%	1,14%	1,03%	0,89%	0,72%	0,90%	0,43%	0,98%
RRT~1,51	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,06%	0,05%	ND	0,05%	ND
RRT~2,82	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,05%	0,05%	ND	0,13%	0,19%
RRT~3,44	ND	ND	ND	ND	ND	0,06%	ND	ND	0,09%	0,16%	0,28%
Độ pH	8,60	8,57	8,65	8,67	8,73	8,76	8,95	8,83	8,84	9,07	8,97

ND = không phát hiện được, hoặc < 0,05%; NT = không được thử nghiệm; RRT = thời gian lưu tương đối

Bảng 10

Độ ổn định của chế phẩm dạng lỏng dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-Pyrodach-2 ở nhiệt độ -20°C

(hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong chất đệm bicarbonat 10mM ở độ pH = 8,6) được nạp vào lọ có dung tích 10ml

Thông số	Ban đầu	1 tuần	2 tuần	3 tuần	1 tháng	2 tháng	3 tháng	4 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng
Về bề ngoài	Dung dịch trong suốt, không quan sát thấy các hạt	NT	NT	NT	Dung dịch màu vàng nhạt, không quan sát thấy các hạt	NT	NT	NT	Dung dịch trong suốt có sự kết tủa màu vàng khi làm cân bằng ¹	NT	Dung dịch trong suốt có sự kết tủa màu nâu vàng khi làm cân bằng ²
Hiệu lực (thử nghiệm)	100,3%	NT	NT	NT	97,5%	NT	NT	NT	98,4%	NT	86,1%
Độ tinh khiết (% diện tích)	98,04%	NT	NT	NT	97,08%	NT	NT	NT	96,36%	NT	90,94%
Các tạp chất không xác định											
RRT ~ 0,29	0,11%	NT	NT	NT	0,16%	NT	NT	NT	0,23%	NT	0,13%
RRT ~ 0,41	ND	NT	NT	NT	0,07%	NT	NT	NT	0,45%	NT	5,26%
RRT ~ 0,44	ND	NT	NT	NT	0,09%	NT	NT	NT	ND	NT	ND
RRT ~ 0,49	0,62%	NT	NT	NT	0,94%	NT	NT	NT	1,41%	NT	1,19%
RRT ~ 0,59	ND	NT	NT	NT	0,09%	NT	NT	NT	0,15%	NT	0,27%

RRT ~ 0,62	ND	NT	NT	NT	0,12%	NT	NT	NT	NT	NT	ND	NT	0,43%
RRT ~ 0,73	1,05%	NT	NT	NT	1,12%	NT	NT	NT	NT	NT	0,84%	NT	0,88%
RRT ~ 1,69	ND	NT	NT	NT	ND	NT	NT	NT	NT	NT	0,22%	NT	0,25%
RRT ~ 2,96	ND	NT	NT	NT	ND	NT	NT	NT	NT	NT	ND	NT	0,08%
RRT ~ 3,02	ND	NT	NT	NT	ND	NT	NT	NT	NT	NT	ND	NT	0,09%
RRT ~ 3,12	ND	NT	NT	NT	0,05%	NT	NT	NT	NT	NT	0,08%	NT	0,05%
RRT ~ 3,24	ND	NT	NT	NT	ND	NT	NT	NT	NT	NT	ND	NT	0,06%
RRT ~ 3,30	ND	NT	NT	NT	0,05%	NT	NT	NT	NT	NT	0,06%	NT	0,13%
RRT ~ 3,33	ND	NT	NT	NT	0,06%	NT	NT	NT	NT	NT	0,05%	NT	0,06%
RRT ~ 3,70	ND	NT	NT	NT	ND	NT	NT	NT	NT	NT	ND	NT	0,09%
RRT ~ 4,02	ND	NT	NT	NT	0,08%	NT	NT	NT	NT	NT	0,09%	NT	0,14%
Độ pH	8,60	NT	NT	NT	8,77	NT	NT	NT	NT	NT	8,72	NT	8,83

ND = không phát hiện được hoặc < 0,05%; NT = không được thử nghiệm; RRT = thời gian lưu tương đối

¹ Đường như không hòa tan lại được bằng cách khuấy bằng tay và siêu âm nhanh

² Không thể hòa tan lại được bằng cách khuấy bằng tay và siêu âm nhanh

So sánh số liệu về độ ổn định đối với dung dịch chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong chất đệm kali phosphat 10mM được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 7,5 ở nhiệt độ 25°C/RH 60% trong Bảng 4 với độ ổn định của chế phẩm có cùng nồng độ chứa ~0,5 đương lượng mol của pyrophosphat được thêm vào trong Bảng 11, cho thấy việc cho thêm ion pyrophosphat làm chậm đáng kể tốc độ thoái biến của (R,R)-pyrodach-2 làm cho độ ổn định của chế phẩm chứa pyrophosphat ở nhiệt độ 25°C là tương đương/tốt hơn so với độ ổn định của chế phẩm không cho thêm pyrophosphat được bảo quản ở điều kiện lạnh. Số liệu về độ ổn định đối với chế phẩm được cho thêm pyrophosphat ở nhiệt độ 40°C/RH 75% trong Bảng 12 còn tốt hơn nữa. Mô hình động học của các nghiên cứu thử nghiệm được sử dụng để chứng minh hiệu quả của pyrophosphat đối với chế phẩm dạng lỏng dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 được đệm (Ví dụ 9).

Số liệu này chứng minh thêm rằng việc cho thêm muối đệm như phosphat hoặc cacbonat/bicacbonat là không cần thiết để đạt được sự kiểm soát độ pH mà đúng hơn là khả năng đệm của pyrophosphat trong khoảng độ pH sinh lý là đủ để kiểm soát độ pH trong chế phẩm chứa (R,R)-pyrodach-2 trong nước. Theo góc độ lâm sàng, việc duy trì lượng ion pyrophosphat ở mức tối thiểu trong chế phẩm chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 trong nước là điều mong muốn. Tỷ lệ của 1 đương lượng mol ion pyrophosphat với (R,R)-pyrodach-2 được phát hiện là tạo ra độ ổn định đủ cho dung dịch (R,R)-pyrodach-2 trong nước ở độ pH sinh lý làm cho chế phẩm dùng được ngay thu được sẽ có thời hạn sử dụng về mặt thương mại là vài năm khi bảo quản trong điều kiện bảo quản tiêu chuẩn trong thời gian dài của Hội nghị quốc tế về sự hài hoà của các yêu cầu kỹ thuật đối với đăng ký dược phẩm sử dụng trên người (International Committee on Harmonization: ICH) ở nhiệt độ 25°C/RH 60% (nghĩa là nhiệt độ môi trường). Tối ưu hơn nếu tỷ lệ mol của ~0,5 mol ion pyrophosphat với hợp chất (R,R)-pyrodach-2 được phát hiện là tạo ra độ ổn định chấp nhận được cho chế phẩm dùng được ngay chứa (R,R)-pyrodach-2 trong nước. Tốt nhất nếu chế phẩm này gồm dung dịch nước chứa (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong pyrophosphat được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 7,5. Ngoài ra, việc cho thêm ion pyrophosphat vào chế phẩm, hoặc dưới dạng chất đệm duy nhất, loại trừ khả năng kết tủa của các tạp chất và cụ thể là tạp chất (R,R)-pyrodach-2 dime rất ít tan ra khỏi các

chế phẩm dùng được ngay chứa (R,R)-pyrodach-2 trong nước.

Bảng 11

Độ ổn định của chế phẩm dạng lỏng dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-Pyrodach-2

ở nhiệt độ 25°C/RH 60%

(hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong chất đệm natri phosphat 10mM, natri pyrophosphat 5,2mM ở độ pH = 7,5) được nạp vào các lọ có dung tích 10ml

Thông số	Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng
Vẻ bề ngoài	Dung dịch không màu trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu trong suốt, không chứa các hạt
Hiệu lực (thử nghiệm)	102,0%	102,2%	103,8%	101,4%	102,8%	101,7%
Các chất liên quan riêng biệt						
RRT 0,28-0,29	0,14%	0,10%	0,20%	0,17%	0,17%	0,18%
RRT 0,50-0,51	0,08%	0,08%	0,15%	0,11%	0,12%	0,21%
RRT 0,58	0,34%	0,39%	0,38%	0,43%	0,44%	0,42%
RRT 0,73-0,74	0,83%	0,71%	0,92%	0,88%	0,81%	0,27%
RRT 0,92	0,05%	ND	ND	ND	ND	ND
RRT 1,57	0,12%	ND	ND	ND	ND	ND
PT-112 Dime	0,16%	ND	ND	ND	ND	ND
Toàn bộ các chất liên quan	1,7%	1,3%	1,6%	1,6%	1,5%	1,20%
Độ pH	7,5	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6

Bảng 12

Độ ổn định của chế phẩm dạng lỏng dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-Pyrodach-2

ở nhiệt độ 40°C/RH 75%

(hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong chất đệm natri phosphat 10mM,

natri pyrophosphat 5,2mM ở độ pH = 7,5) được nạp vào các lọ có dung tích 10ml

Thông số	Ban đầu	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
Về bề ngoài	Dung dịch không màu trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu trong suốt, không chứa các hạt	Dung dịch không màu trong suốt, không chứa các hạt
Hiệu lực (thử nghiệm)	102,0%	101,6%	103,8%	101,5%	102,8%
Các chất liên quan riêng biệt					
RRT 0,28-0,29	0,14%	0,10%	0,19%	0,16%	0,17%
RRT 0,50-0,51	0,08%	0,10%	0,19%	0,16%	0,22%
RRT 0,58	0,34%	0,41%	0,41%	0,48%	0,47%
RRT 0,73-0,74	0,83%	0,68%	0,88%	0,86%	0,81%
RRT 0,92	0,05%	ND	ND	ND	ND
RRT 1,57	0,12%	ND	ND	ND	ND
RRT 3,66-3,71	ND	ND	0,07%	0,11%	0,18%
PT-112 Dime	0,16%	ND	ND	ND	ND
Toàn bộ các chất liên quan	1,7%	1,3%	1,7%	1,8%	1,9%
Độ pH	7,5	7,6	7,6	7,5	7,5

Bằng chứng về việc pyrophosphat thêm vào làm đảo ngược sự tạo ra PT-112 dime trong chế phẩm chứa PT-112 trong nước được thể hiện trong thử nghiệm sau. Dung dịch chứa PT-112 nồng độ 5 mg/ml trong nước được điều chế bằng cách hòa tan PT-112 trong chất đệm kali phosphat 10mM chứa kali hydroxit được thêm vào sao cho độ pH cuối của dung dịch bằng ~6,5. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 24 giờ, trong thời gian này, nồng độ PT-112 dime tăng lên từ khoảng 0,33% trong thành phần có hoạt tính được (API) đến khoảng 1,02% trong dung dịch thu được. Sau đó, khi điều chỉnh độ pH của một phần dung dịch đến độ pH = ~7,5 bằng kali hydroxit, quan sát được nồng độ dime giảm dần trong thời gian 7

ngày ở nhiệt độ môi trường, đồng thời có sự tăng lượng tạp chất tương ứng với RRT nằm trong khoảng từ 3,1 đến 3,2. Tuy nhiên, khi điều chỉnh độ pH của một phần dung dịch bằng kali hydroxit đến độ pH = ~7,5 và cho thêm 0,5 đương lượng pyrophosphat, quan sát được nồng độ dime giảm dần đến mức thực sự không phát hiện được sau 9 ngày ở nhiệt độ môi trường. Sự giảm nồng độ này không kèm theo sự tạo ra tạp chất với RRT nằm trong khoảng từ 3,1 đến 3,2; cũng như không tạo ra tạp chất mới bất kỳ, đúng hơn là quan sát được sự tăng nồng độ PT-112.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Mức độ ảnh hưởng của nồng độ chất đệm

Điều chế dung dịch đệm

Natri phosphat 10mM, độ pH = 7

- 200ml natri phosphat, dibazơ 10mM được điều chỉnh bằng ~177ml natri phosphat, monobazơ 10mM
- Độ pH cuối = 7,02

Natri phosphat 100mM, độ pH = 7

- 200ml natri phosphat, dibazơ 100mM và được điều chỉnh bằng ~138ml natri phosphat, monobazơ 100mM
- Độ pH cuối = 6,98

Kali phosphat 10mM, độ pH = 7

- 200ml kali phosphat, dibazơ 10mM được điều chỉnh bằng ~126ml kali phosphat, monobazơ 10mM
- Độ pH cuối = 7,01

Kali phosphat 100mM, độ pH = 7

- 200ml kali phosphat, dibazơ 100mM được điều chỉnh bằng ~125ml kali phosphat, monobazơ 10mM
- Độ pH cuối = 7,02

Natri cacbonat 10mM

- Không thực hiện việc điều chỉnh độ pH
- Độ pH cuối = 10,84

Natri cacbonat 100mM

- Không thực hiện việc điều chỉnh độ pH
- Độ pH cuối = 11,39

Natri bicarbonat 10mM

- Không thực hiện việc điều chỉnh độ pH
- Độ pH cuối = 8,18

Natri bicarbonat 100mM

- Không thực hiện việc điều chỉnh độ pH
- Độ pH cuối = 8,06

Hợp chất (R,R)-Pyrodach-2 được hòa tan trong mỗi chất đệm trong số các chất đệm này để điều chế dung dịch với nồng độ 1 mg/ml. Hiệu lực của dung dịch được bịt kín nắp được bảo quản trong các buồng ổn định được kiểm soát ở nhiệt độ 25°C/RH 60% và nhiệt độ 40°C/RH 75% được theo dõi bằng phương pháp HPLC. Xem Fig.1 và Fig.2.

Ví dụ 2

Mức độ ảnh hưởng của độ pH đối với độ ổn định của dung dịch đệm phosphat
Điều chế dung dịch đệm

Kali phosphat 10mM, độ pH = 6,5

- 50ml kali phosphat, dibazơ 10mM được điều chỉnh bằng ~145ml kali phosphat, monobazơ 10mM
- Độ pH cuối = 6,50

Kali phosphat 10mM, độ pH = 7

- 200ml kali phosphat, dibazơ 10mM được điều chỉnh bằng ~126ml kali phosphat, monobazơ 10mM

- Độ pH cuối = 7,01

Kali phosphat 10mM, độ pH = 7,5

- 50ml kali phosphat, dibazơ 10mM được điều chỉnh bằng ~14ml kali phosphat, monobazơ 10mM

- Độ pH cuối = 7,50

Kali phosphat 10mM, độ pH = 8,0

- 50ml kali phosphat, dibazơ 10mM được điều chỉnh bằng ~4ml kali phosphat, monobazơ 10mM

- Độ pH cuối = 8,00

Kali phosphat 10mM, độ pH = 8,5

- 50ml kali phosphat, dibazơ 10mM được điều chỉnh bằng ~1ml kali phosphat, monobazơ 10mM

- Độ pH cuối = 8,49

Kali phosphat 10mM, độ pH = 9,0

- 90ml kali phosphat, dibazơ 10mM được điều chỉnh bằng < 1ml kali phosphat, monobazơ 10mM

- Độ pH cuối = 9,02

Hợp chất (R,R)-pyrodach-2 được hòa tan trong mỗi chất đệm trong số các chất đệm này để điều chế dung dịch với nồng độ 1 mg/ml. Hiệu lực của các dung dịch được bịt kín nắp được bảo quản trong buồng ổn định được kiểm soát ở nhiệt độ 25°C/RH 60% và nhiệt độ 40°C/RH 75% được theo dõi bằng phương pháp HPLC, số liệu thu được từ quá trình này ở thời điểm T=3 ngày đối với dung dịch được đệm có độ pH = 7,0 được thể hiện tương ứng trên Fig.3 và Fig.4.

Ví dụ 3
Hệ HPLC

Thông số	Điều kiện
Cột	Waters XSelect HSS T3, 4,6mm x 100mm, 3,5 μ m
Thể tích hành trình	100 μ l
Nhiệt độ cột	10,0°C $\pm$ 2,0°C
Nhiệt độ mẫu	nhiệt độ môi trường
Pha động A	Natri phosphat 50mM, độ pH = 2,0
Pha động B	Axetonitril 100%
Chất pha loãng	Natri pyrophosphat 20mM
Thể tích bơm	6 μ l
Thời gian tiến hành	24 phút
Chiều dài bước sóng phát hiện	205nm

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng (ml/phút)	Pha động A (%)	Pha động B (%)
0,00	1,5	100,0	0,0
4,93	1,5	100,0	0,0
14,53	1,5	90,0	10,0
16,53	1,5	100,0	0,0
24,00	1,5	100,0	0,0

Ví dụ 4

Chế phẩm dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong natri bicacbonat 10mM ở độ pH nằm trong khoảng từ 9,0 đến 9,5 (Pharmatek (R,R)-pyrodach-2 Prototype Stability Protocol)

- Chuyển 1680,0mg $\pm$ 0,5mg natri bicacbonat vào bình có thể tích 2 lít.
- Nạp nước vào bình này với lượng khoảng 75% thể tích, lắc, nếu cần, để hòa tan tất cả các chất rắn.
- Chuyển 32,0ml NaOH 1N vào bình.
- Pha loãng thể tích bằng nước và trộn đều.

- Ghi lại giá trị độ pH của dung dịch cuối. Dung dịch này là chất pha loãng.
- Chuyển 7653,1mg $\pm$ 0,5mg (R,R)-pyrodach-2 vào bình trộn.
- Chuyển 1500mM chất pha loãng vào bình trộn và khuấy để hòa tan các chất rắn.
- Ghi lại độ pH của dung dịch cuối.
- Cho toàn bộ dung dịch đi qua màng lọc vô khuẩn loại 0,22 μ m vào bình thu gom vô khuẩn.
- Tính nồng độ dung dịch (R,R)-pyrodach-2

$$[(R,R)\text{-pyrodach-2}] \text{ (mg/ml)} = \frac{\text{Khối lượng của (R,R)-pyrodach-2 (mg) * (R,R)-pyrodach-2 tinh khiết}}{1500\text{ml}}$$

- Tiến hành các bước sau đây trong tủ hút kiểu dòng chảy tầng; nạp thể tích 10ml dung dịch vào lọ thủy tinh bo silicat loại 1, vô khuẩn có thể tích 10ml, đậy nắp lọ bằng nắp cao su vô khuẩn 20mm và bịt kín bằng nắp có uốn mép loại 20mm.
- Cho lọ này vào các buồng ổn định ở nhiệt độ 25°C/RH 60%, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C và -20°C. Tiến hành phương pháp HPLC trong Ví dụ 3 để theo dõi độ tinh khiết và tạp chất.

Ví dụ 5

Chế phẩm dùng được ngay chứa (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 15 mg/ml

V là thể tích cuối cần thiết của dung dịch cần được điều chế

- Hòa tan V x 11,4mg natri phosphat, tribazơ (dodecahydrat) + V x 4,26mg natri, dibazơ (khan) trong V ml nước cất. Khuấy cho đến khi các muối đệm được hòa tan.
- Cho thêm V x 15mg (R,R)-pyrodach-2 vào dung dịch đệm đã khuấy; khuấy trên máy khuấy từ cho đến khi chất rắn (R,R)-pyrodach-2 hòa tan hoàn toàn (từ 10 đến 30 phút)
- Ghi lại độ pH của dung dịch.
- Điều chỉnh độ pH, nếu cần, đến mức nằm trong khoảng từ 7,0 đến 7,4 bằng cách

cho thêm V x 1,8mg natri phosphat, tribazơ (dodecahydrat) kèm theo khuấy để hòa tan, ghi lại độ pH cuối.

- Để điều chế dung dịch (R,R)-pyrodach-2 có nồng độ thấp, pha loãng dung dịch (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 15 mg/ml trên đây bằng lượng thích hợp của chất dẫn thuốc.

Ví dụ 6

Chế phẩm dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong kali phosphat 10mM ở độ pH nằm trong khoảng từ 7,2 đến 7,5

- Chuyển 4564,6mg $\pm$ 0,5mg kali phosphat dibazơ, trihydrat vào bình có thể tích 2 lít.
- Nạp nước vào bình này với lượng khoảng 75% thể tích, lắc, nếu cần, để hòa tan toàn bộ chất rắn.
- Chuyển 32,0ml KOH 1N vào bình.
- Pha loãng thể tích bằng nước và trộn kỹ.
- Ghi lại độ pH của dung dịch cuối. Dung dịch này là chất pha loãng.
- Chuyển 7653,1mg $\pm$ 0,5mg (R,R)-pyrodach-2 vào bình trộn.
- Chuyển 1500ml chất pha loãng vào bình trộn và khuấy để hòa tan các chất rắn.
- Ghi lại độ pH của dung dịch cuối.
- Cho toàn bộ dung dịch cuối đi qua màng lọc vô khuẩn loại 0,22 μ m vào bình thu gom vô khuẩn.
- Tính nồng độ dung dịch (R,R)-pyrodach-2

$$= \frac{[(R,R)\text{-pyrodach-2}] \text{ (mg/ml)} \times \frac{\text{Khối lượng của (R,R)-pyrodach-2 (mg)}}{\text{* (R,R)-pyrodach-2 tinh khiết}}}{1500\text{ml}}$$

Ví dụ 7

Chế phẩm dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong natri phosphat 10mM, natri pyrophosphat 5,2mM, độ pH = 7,5

- Chuyển 1419,6mg $\pm$ 14,0mg natri phosphat dibazơ khan vào bình có thể tích 1 lít.
- Chuyển 2298,5mg $\pm$ 23,0mg tetranatri pyrophosphat decahydrat vào chính bình có thể tích 1 lít này.
- Nạp nước vô khuẩn dùng để tiêm vào bình với lượng khoảng 75% thể tích, lắc, nếu cần, để hòa tan toàn bộ các chất rắn.
- Chuyển 8,0ml NaOH 1N vào bình.
- Pha loãng chất trong bình bằng nước và trộn kỹ.
- Ghi lại độ pH của dung dịch cuối. Dung dịch này là chất dẫn thuốc.
- Xác định khối lượng bì của bình trộn có thể tích 500ml cùng với thanh khuấy.
- Chuyển 2500,1mg $\pm$ 25,0mg (R,R)-pyrodach-2 vào bình.
- Chuyển 450,0g $\pm$ 0,1g chất dẫn thuốc vào bình và khuấy để hòa tan các chất rắn.
- Xác định độ pH ban đầu của dung dịch.
- Điều chỉnh từ từ độ pH của dung dịch đến mức $7,5 \pm 0,1$ bằng cách cho thêm NaOH 1N bổ sung.
- Xác định khối lượng cả bì của dung dịch và pha loãng khối lượng dung dịch đến $500,0g \pm 0,1g$ bằng cách cho thêm chất dẫn thuốc bổ sung vào bình trộn. Tỷ trọng = 1,00 g/ml.
- Khuấy dung dịch cuối trong 5 phút nữa.
- Xác định độ pH của dung dịch cuối.
- Cho toàn bộ dung dịch đi qua bộ lọc PVDF Stericup loại 0,22 μ m vào bình thu gom vô khuẩn.
- Tiến hành các bước sau trong tủ hút kiểu dòng chảy rời; nạp 10ml dung dịch vào lọ kiểu ống vô khuẩn có dung tích 10ml, đậy nắp lọ bằng nắp Flurotec vô khuẩn, và đậy nắp kiểu uốn mép có nút bịt kín kiểu nắp bật.
- Cho các lọ này vào buồng ổn định ở nhiệt độ 40°C/RH 75% và nhiệt độ 25°C/RH 60%. Tiến hành phương pháp HPLC trong Ví dụ 3 để theo dõi độ tinh khiết và tạp chất.

Ví dụ 8

Chế phẩm dùng được ngay chứa hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong natri pyrophosphat 5,2mM ở độ pH = 7,5

- Chuyển 2298,5mg $\pm$ 23,0mg tetranatri pyrophosphat decahydrat vào bình có thể tích 1 lít.
- Nạp nước vô khuẩn dùng để tiêm với lượng khoảng 75% thể tích, lắc, nếu cần, để hòa tan toàn bộ các chất rắn.
- Chuyển 14,5ml NaOH 1N vào bình.
- Pha loãng thể tích trong bình bằng nước và trộn đều.
- Ghi lại độ pH của dung dịch cuối. Dung dịch này là chất dẫn thuốc.
- Xác định khối lượng bì của bình trộn có thể tích 500ml cùng với thanh khuấy.
- Chuyển 2500,1mg $\pm$ 25,0mg (R,R)-pyrodach-2 vào bình trộn.
- Chuyển 450,0 g $\pm$ 0,1g chất dẫn thuốc vào bình trộn và khuấy để hòa tan các chất rắn.
- Xác định độ pH ban đầu của dung dịch.
- Điều chỉnh dần dần độ pH của dung dịch đến mức $7,5 \pm 0,1$ bằng cách cho thêm NaOH 0,1N bổ sung.
- Xác định khối lượng dung dịch cả bì và pha loãng khối lượng dung dịch đến mức $500,0\text{g} \pm 0,1\text{g}$ bằng cách cho thêm chất dẫn thuốc bổ sung vào bình trộn. Tỷ trọng = 1,00 g/ml.
- Khuấy dung dịch cuối trong 5 phút nữa.
- Xác định độ pH của dung dịch cuối.
- Cho toàn bộ dung dịch qua bộ lọc PVDF Stericup loại 0,22 μm vào bình thu gom vô khuẩn.
- Tiến hành các bước sau trong tủ hút kiểu dòng chảy tầng; nạp 10ml dung dịch vào lọ kiểu ống vô khuẩn có dung tích 10ml, đậy nắp lọ bằng nắp Flurotec vô khuẩn, và đậy nắp kiểu uốn mép có nút bịt kín kiểu nắp bật.
- Cho các lọ này vào buồng ổn định ở nhiệt độ 40°C/RH 75% và nhiệt độ 25°C/RH 60%. Tiến hành phương pháp HPLC trong Ví dụ 3 để theo dõi độ tinh khiết và tạp chất.

Ví dụ 9

Thiết kế nghiên cứu thử nghiệm đối với tác dụng làm ổn định của ion pyrophosphat

Các chế phẩm được sử dụng để thiết kế nghiên cứu thử nghiệm được liệt kê trong Bảng 11. Đánh giá độ ổn định trong điều kiện nhiệt độ rất khắc nghiệt ở 60°C để chứng minh rằng việc cho thêm lượng rất nhỏ ion pyrophosphat, kể cả lượng nhỏ tới mức ~0,25 đương lượng mol so với (R,R)-pyrodach-2 có mặt, vẫn tạo ra sự giảm mạnh tốc độ thoái biến chung của hợp chất (R,R)-pyrodach-2 và bề ngoài của tạp chất. Đáng chú ý là số liệu cho thấy rằng ion pyrophosphat làm biến mất dần một số tạp chất ban đầu có mặt trong dung dịch nước do các tạp chất trong (R,R)-pyrodach-2 hoặc được tạo ra trong khi điều chế dung dịch. Cụ thể là sự có mặt của pyrophosphat làm biến mất nhanh chóng tạp chất (R,R)-pyrodach-2 dime và tạp chất với RRT khoảng từ 3,1 đến 3,2.

Bảng 11

Thiết kế chế phẩm thử nghiệm chứa (R,R)-Pyrodach-2 Pyrophosphat

Chế phẩm số	Nồng độ phosphat	Nồng độ pyrophosphat	độ pH
1	10mM	10,305mM	6,5
2	10mM	10,305mM	7,5
3	không	10,305mM	7,5
4	không	10,305mM	6,5
5	10mM	5,153mM	6,5
6	10mM	5,153mM	7,5
7	không	5,153mM	7,5
8	không	5,153mM	6,5
9	10mM	không	6,5
10	10mM	không	7,5
11	10mM	1,0305mM	6,5
12	10mM	1,0305mM	7,5

Chế phẩm số	Nồng độ phosphat	Nồng độ pyrophosphat	độ pH
13	10mM	2,577mM	7,5
14	không	5,135mM	8,5

Ví dụ 10

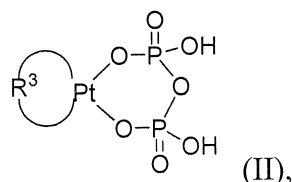
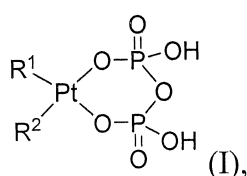
Chế phẩm dùng được ngay chứa (R,R)-pyrodach-2 trong nước (hợp chất (R,R)-pyrodach-2 nồng độ 5 mg/ml trong chất đệm phosphat 10mM ở độ pH = 7) được nạp vào các lọ có dung tích 10ml

Cho 24645,5g nước vô khuẩn dùng để tiêm vào cốc có mỏ bằng thủy tinh có dung tích 36ml được trang bị máy khuấy cơ học. Trong khi khuấy, cho thêm 47,03g kali phosphat dibazơ theo Dược điển Mỹ (USP) và các chất rắn được hòa tan. Cho thêm 253,8g kali hydroxit 1,00N vào dung dịch đã khuấy. Cho thêm nước vô khuẩn dùng để tiêm theo USP (900,0gm) làm dung dịch rửa để tạo điều kiện thuận lợi cho cả hai lần cho thêm. Trong khi khuấy mạnh, cho thêm từ từ hợp chất (R,R)-pyrodach-2 (201,87g) và tiếp tục khuấy cho đến khi tất cả các chất rắn được hòa tan. Nước vô khuẩn dùng để tiêm theo USP (900,0g) được dùng làm dung dịch rửa để tạo điều kiện thuận lợi cho việc cho thêm. Độ pH được xác định bằng 6,7. Tổng cộng 85ml kali hydroxit 1,00N được cho thêm vào 5,0ml phần phân ước để điều chỉnh độ pH đến 7,3. Dung dịch này được lọc vô khuẩn qua bộ lọc Millipore Millipack loại 0,22 μ và được lọc vô khuẩn, 10ml dung dịch phía trên cùng của lọ trong 10ml trong lọ Wheaton trong suốt có dung tích 10 cm³ (10ml), được đậy kín đậy bằng nắp loại 20mm và được bịt kín bằng nắp có uốn mép.

Các ví dụ và phân mô tả một số phương án được ưu tiên trên đây cần được hiểu theo mục đích minh họa chứ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng hiểu rằng có thể thực hiện nhiều phương án thay đổi và kết hợp các dấu hiệu nêu trên mà vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng lỏng chứa hợp chất phosphaplatin có công thức (I) hoặc (II), hoặc muối dược dụng của nó, và dung dịch đệm hệ nước có độ pH khoảng bằng hoặc lớn hơn 7:



trong đó mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amin béo được thế hoặc không được thế và amin thơm được thế hoặc không được thế; R^3 được chọn từ nhóm bao gồm 1,2-diamin béo được thế hoặc không được thế và 1,2-diamin thơm được thế hoặc không được thế; và trong đó dung dịch đệm chứa muối pyrophosphat để làm ổn định hợp chất phosphaplatin, và dược phẩm dạng lỏng này là dược phẩm dạng lỏng dùng được ngay thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa.

2. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó nồng độ của hợp chất phosphaplatin là khoảng 20 mg/mL hoặc nhỏ hơn.

3. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 2, trong đó nồng độ của hợp chất phosphaplatin là khoảng 5 mg/mL.

4. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó chất đệm bao gồm muối natri hoặc kali của phosphat hoặc bicacbonat / cacbonat.

5. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 4, trong đó nồng độ muối đệm là nằm trong khoảng từ khoảng 1 mM đến khoảng 100 mM.

6. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó độ pH là nằm trong khoảng từ khoảng 7,0 đến khoảng 9,0.

7. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 6, trong đó chất đệm là kali phosphat; nồng độ của hợp chất phosphaplatin là khoảng 5 mg/mL và độ pH là nằm trong khoảng từ khoảng 7,0 đến khoảng 8,0.
8. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 7, trong đó nồng độ chất đệm là khoảng 10 mM.
9. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó muối pyrophosphat là natri pyrophosphat.
10. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 9, trong đó tỷ lệ mol giữa anion pyrophosphat và hợp chất phosphaplatin là ít nhất nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 1.
11. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 9, trong đó nồng độ của hợp chất phosphaplatin là khoảng 5 mg/mL, nồng độ của pyrophosphat là khoảng 5,2 mM, và độ pH là nằm trong khoảng từ khoảng 7,0 đến khoảng 8,0.
12. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó hợp chất phosphaplatin là phức chất trans-1,2-xyclohexandiamin-(dihydro pyrophosphato)platin(II) (“trans-pyrodach-2”).
13. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó hợp chất phosphaplatin là (R,R)-trans-1,2-xyclohexandiamin-(dihydro pyrophosphato)platin(II) (“(R,R)-trans-pyrodach-2”).
14. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó hợp chất phosphaplatin là (S,S)-trans-1,2-xyclohexandiamin-(dihydro pyrophosphato)platin(II) (“(S,S)-trans-pyrodach-2”).
15. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó hợp chất phosphaplatin là cis-1,2-xyclohexandiamin-(dihydro pyrophosphato)-platin(II) (“cis-pyrodach-2”).
16. Quy trình bào chế dược phẩm dạng lỏng chứa hợp chất phosphaplatin theo điểm 1, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

- a) hòa tan hợp chất phosphaplatin trong dung dịch đệm hệ nước để thu được dung dịch chứa lượng đủ của bazơ hydroxit sao cho độ pH vẫn duy trì ở mức bằng hoặc lớn hơn 7;
 - b) bổ sung muối pyrophosphat vào dung dịch để làm ổn định hợp chất phosphaplatin;
 - c) tùy ý bổ sung bazơ hydroxit vào để điều chỉnh độ pH đến khoảng mong muốn; và
 - d) lọc dung dịch để thu được chế phẩm dạng lỏng trong điều kiện vô khuẩn, trong đó dung dịch đệm hệ nước là dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm cacbonat/bicacbonat, hoặc kết hợp của chúng.
17. Quy trình theo điểm 16, trong đó độ pH của chế phẩm dạng lỏng là nằm trong khoảng từ khoảng 7,0 đến khoảng 9,0.
18. Quy trình theo điểm 16, trong đó muối pyrophosphat là natri pyrophosphat.
19. Quy trình theo điểm 16, trong đó quy trình này còn bao gồm bước d) nạp dung dịch vào lọ, đậy và bịt kín nắp lọ trong môi trường vô khuẩn sao cho chế phẩm này ở dạng dùng được ngay.

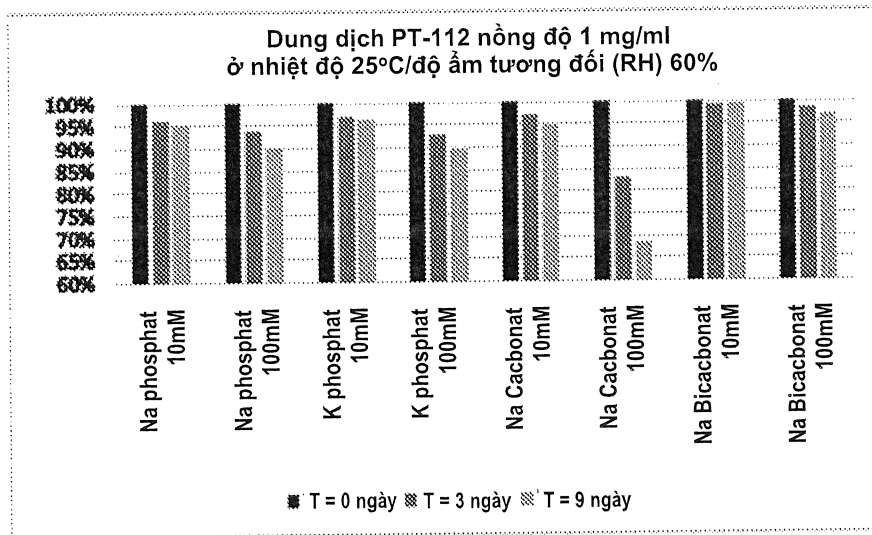


FIG. 1

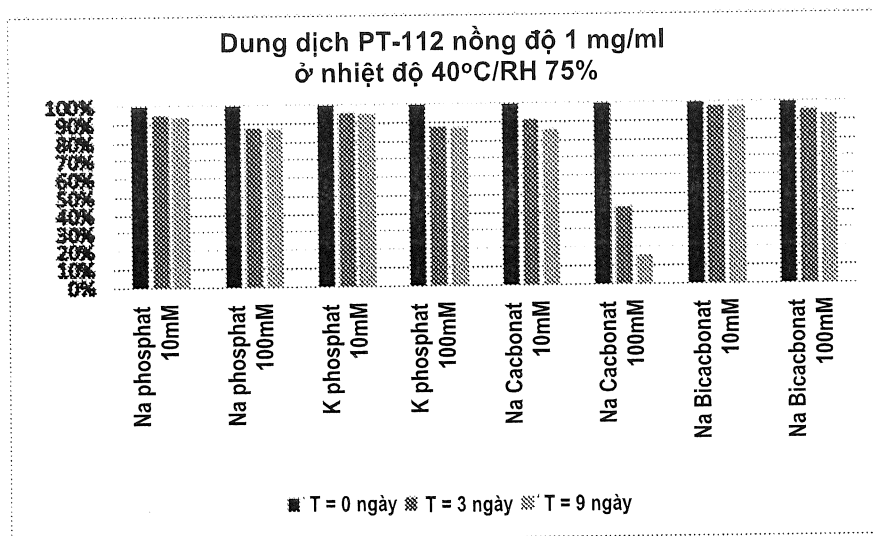


FIG. 2

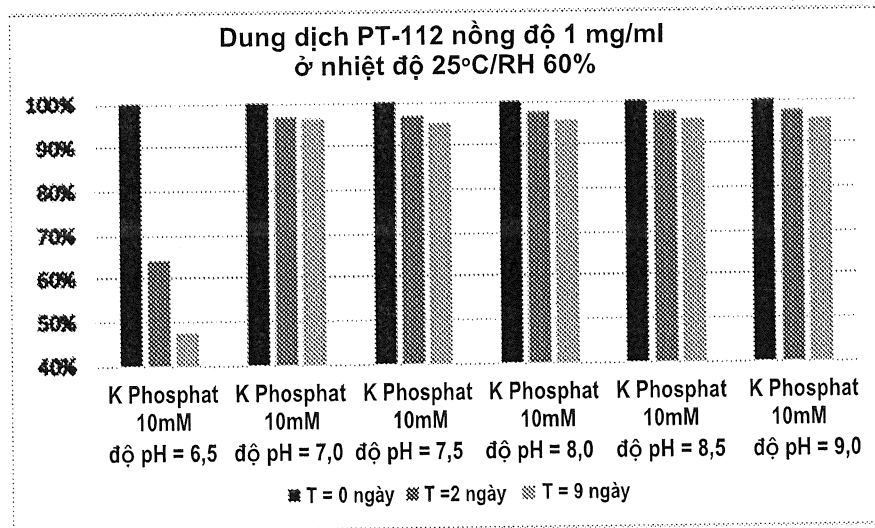


FIG. 3

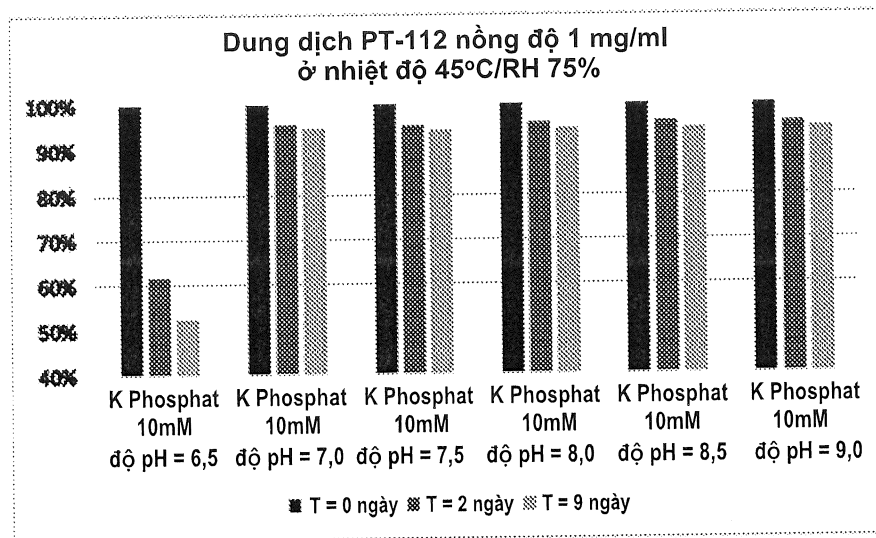


FIG. 4