



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0033731

(51)⁷ A61K 9/08; A61K 9/19; A61K 31/675; (13) B
A61K 47/26

(21) 1-2019-00028 (22) 01/06/2017
(86) PCT/EP2017/063268 01/06/2017 (87) WO 2017/211663 14/12/2017
(30) 62/345,942 06/06/2016 US
(45) 25/10/2022 415 (43) 27/05/2019 374A
(73) HELSINN HEALTHCARE SA (CH)
Via Pian Scairolo 9, 6912 Lugano/Pazzallo, Switzerland
(72) VENTURINI, Alessio (IT); CANNELLA, Roberta (IT).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM TIÊM CÂN BẰNG SINH LÝ CHỨA FOSNETUPITANT VÀ
PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến liều lượng và chế phẩm tiêm chứa fosnetupitant và các muối được dụng của nó mà có hiệu quả, ổn định hóa học và cân bằng sinh lý cho độ an toàn và hiệu quả.

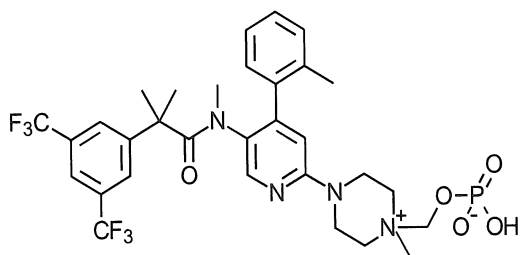
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến liều lượng và chế phẩm tiêm đã được làm khô lạnh và ở dạng lỏng chứa fosnetupitant và các muối được dụng của nó mà hiệu nghiệm, ổn định hóa học và cân bằng sinh lý về độ an toàn và hiệu quả.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Fosnetupitant là chất đối kháng neurokynin-1 (“NK-1”) được nghiên cứu phát triển bởi Helsinn Healthcare SA, Lugano/Pazzallo Switzerland, để điều trị chứng buồn nôn và nôn do liệu pháp hóa trị kích thích. Gốc có hoạt tính của fosnetupitant, netupitant, được phê duyệt tại Hoa Kỳ dưới tên Akynzeo[®], là viên nang dùng qua đường miệng chứa 300mg netupitant và 0,5mg palonosetron dưới dạng palonosetron HCl.

Fosnetupitant đã được biết trong lĩnh vực hóa học là 4-(5-(2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-N,2-dimethylpropanamido)-4-(o-tolyl)pyridin-2-yl)-1-methyl-1-((phosphonooxy)methyl) piperazin-1-ium. Hợp chất này có cấu trúc hóa học sau ở dạng axit/bazơ tự do của nó:



Phân tử lượng của hợp chất này ở dạng bazơ tự do của nó là bằng 688,6g/mol. Phân tử lượng của muối clorua hydroclorua là bằng 761,53g/mol.

Phương pháp điều chế fosnetupitant được mô tả trong WO 2013/082102. Theo WO 2013/082102, hợp chất này được nghiên cứu phát triển một phần để khắc phục vấn đề về vị trí tiêm xảy ra khi gốc có hoạt tính của nó (netupitant) được sử dụng dưới dạng bazơ tự do. Theo WO 2013/082102, “liều dùng trong tĩnh mạch đơn lẻ của

fosnetupitant được dùng trong tĩnh mạch ở liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10mg đến khoảng 200mg, từ khoảng 50mg đến khoảng 150mg, từ khoảng 75mg đến khoảng 125mg, hoặc khoảng 100mg, dựa trên trọng lượng của thành phần netupitant của phân tử.” Trong chế phẩm dùng trong tĩnh mạch được ưu tiên, fosnetupitant có mặt theo báo cáo ở nồng độ bằng khoảng 10mg/mL, một lần nữa dựa trên trọng lượng của gốc có hoạt tính.

Các liều dùng trong tĩnh mạch mới và chế phẩm chứa fosnetupitant cần thiết được sử dụng trong lâm sàng và phân phối trên thị trường. Tuy nhiên, việc nghiên cứu phát triển chế phẩm bị phức tạp hóa do phân rã của fosnetupitant và một số vấn đề về độ hòa tan. Như được báo cáo trong Bảng 1 nêu trong WO 2013/082102, sự biến chất của hợp chất có thể là đáng kể.

Việc nghiên cứu phát triển fosnetupitant cũng phức tạp do vấn đề về sinh khả dụng liên quan đến phân tử gốc (netupitant). Như được báo cáo trong thông tin kê đơn được phê chuẩn bởi FDA đối với Akynzeo[®], “có sự gia tăng lớn hơn so với mức tăng tỷ lệ với liều lượng khi tiếp xúc toàn thân với liều lượng tăng từ 10mg đến 300mg và mức tăng tỷ lệ với liều lượng khi tiếp xúc toàn thân với liều lượng tăng từ 300mg đến 450mg.”

Một vấn đề khác phát sinh là fosnetupitant (mặc dù dễ tan hơn so với netupitant), vẫn còn phân tử tan ở mức vừa phải mà khiến cho các chất phụ gia đặc hiệu như chất hoạt động bề mặt (ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat, v.v..) duy trì sản phẩm trong dung dịch trong khi sản xuất, bảo quản và/hoặc hoàn nguyên trong nước từ dạng rắn; tuy nhiên, tốt hơn nếu tránh được việc sử dụng các chất này do có thể gây hại, tuân theo các khuyến cáo an toàn có nguyên tắc. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra một cách ngoài mong đợi rằng, trong các nghiên cứu phát triển để tạo thành sáng chế, độ hòa tan của dung dịch fosnetupitant thay đổi không theo quy tắc và không dự đoán được do chức năng của các thay đổi môi trường nhỏ (ví dụ, nồng độ, nhiệt độ, độ pH, sự có mặt của các chất phụ gia như chất đệm, chất chelat hóa, v.v.); các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng tính chất hòa tan của fosnetupitant phức tạp do sự chuyển hóa một phần tự phát của nó thành gốc có hoạt tính khó tan hơn

(netupitant) và/hoặc các sản phẩm biến chất khó tan hơn: độ hòa tan của các sản phẩm này có thể đáp ứng các chỉ tiêu khác với các chỉ tiêu tối ưu hóa độ hòa tan của fosnetupitant. Do đó, độ hòa tan tổng thể của fosnetupitant là kết quả của sự tác động lẫn nhau giữa các độ hòa tan khác nhau của các thành phần khác nhau của chế phẩm.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất liệu tiêm của fosnetupitant để điều trị các bệnh được điều tiết bởi thụ thể NK1, bao gồm chứng buồn nôn, chứng nôn, và chứng buồn nôn và nôn do liệu pháp hóa trị kích thích.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm tiêm chứa fosnetupitant có độ ổn định, độ hòa tan cải thiện, ít biến chất hơn, và sự dung nạp sinh lý cải thiện.

Một mục đích khác nữa là đề xuất phương pháp tạo ra chế phẩm tiêm chứa fosnetupitant, và phương pháp sử dụng các chế phẩm như vậy để điều trị các bệnh được điều biến bởi thụ thể NK-1.

Các mục đích khác nữa là đề xuất chế phẩm vẫn ổn định và dễ tan khi được hoàn nguyên với môi trường tiêm truyền thông như glucoza và nước muối.

Các mục đích khác nữa là đề xuất chế phẩm vẫn ổn định và dễ tan khi được phối trộn và/hoặc được bảo quản dưới dạng dung dịch; hoặc khi được phối trộn và/hoặc được bảo quản ở dạng rắn; hoặc khi được hoàn nguyên từ dạng rắn với môi trường tiêm truyền thông như glucoza và nước muối.

Các mục đích khác là đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm fosnetupitant bảo vệ chế phẩm cuối cùng để không biến chất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế thực hiện một vài phát hiện quan trọng mà lần đầu tiên khiến cho chế phẩm tiêm đã được làm khô lạnh và ở dạng lỏng chứa fosnetupitant tự ổn định và không gây ra các phản ứng ở vị trí tiêm không mong muốn. Bằng cách cân bằng cẩn thận nồng độ netupitant và fosnetupitant trong chế phẩm, và chọn lọc độ pH thích hợp hoặc chất điều chỉnh độ pH thích hợp cho dung dịch cuối cùng, thu được chế phẩm đẹp mắt mà vẫn ổn định trong các khoảng thời gian kéo dài, và không gây ra các phản ứng ở vị trí tiêm.

Do đó, theo phương án cơ bản thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm tiêm ổn định được lý chứa fosnetupitant và netupitant ở tỷ lệ cân bằng, dưới dạng dung dịch lỏng hoặc bột đã được làm khô lạnh, chứa: (a) fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 95 đến 99,99 phần trọng lượng; và (b) netupitant hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5 phần trọng lượng; và (c) phương tiện điều chỉnh độ pH để duy trì tỷ lệ cân bằng này. Khi chế phẩm này ở trong dung dịch lỏng chứa nước, ở nồng độ fosnetupitant bằng xấp xỉ khoảng 11,8mg/ml (dựa trên trọng lượng của bazơ không chứa fosnetupitant), fosnetupitant này hoặc muối được dụng của nó tốt hơn là được hòa tan hoàn toàn trong chế phẩm nêu trên. Phương tiện điều chỉnh độ pH có thể được đặc trưng bởi độ pH thu được (tốt hơn là từ 7 đến 10 trong chế phẩm cuối cùng), hoặc các chất được sử dụng để điều chỉnh độ pH (tốt hơn là axit clohydric làm chất axit hóa và natri hydroxit làm chất kiềm hóa).

Theo một phương án cơ bản khác, sáng chế đề xuất dung dịch tiêm dạng lỏng chứa: (a) fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 2,3 đến 30mg/ml, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do (b) tùy ý, palonosetron hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 30 μ g/mL, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do; (c) natri hydroxit; (d) dinatri edetat; (e) tùy ý axit clohydric; (f) mannitol; và (g) nước vừa đủ

Theo một phương án cơ bản khác, sáng chế đề xuất bột đã được làm khô lạnh tiêm được mà, khi được hoàn nguyên đến một thể tích thích hợp, chứa (a) fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 2,3 đến 30mg/ml, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do; (b) tùy ý, palonosetron hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 μ g/mL, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do; (c) natri hydroxit; (d) dinatri edetat; (e) tùy ý axit clohydric; và (f) mannitol.

Các phương án khác đề xuất chế phẩm tiêm liều đơn vị đơn lẻ chứa fosnetupitant (dạng lỏng hoặc dạng bột đã được làm khô lạnh) chứa fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó với lượng xấp xỉ khoảng 235mg, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do (tương ứng với 260mg trọng lượng của muối, trong trường hợp muối clorua

hydroclorua của fosnetupitant). Các phương án khác nữa đề xuất phương pháp điều trị chứng nôn ở đối tượng người cần điều trị bằng cách cho dùng liều dùng trong tĩnh mạch với lượng fosnetupitant xấp xỉ khoảng 235mg, hoặc muối được dụng của nó, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do của fosnetupitant.

Các phương án khác nữa đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm để tạo ra chế phẩm ổn định, an toàn và hiệu quả. Vì vậy, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất chế phẩm tiêm dạng lỏng chứa fosnetupitant bao gồm các bước: (a) trộn muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với natri hydroxit trong nước ở độ pH bazơ để tạo ra dung dịch; (b) làm giảm độ pH của dung dịch này bằng cách bổ sung một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH axit; và (c) tùy ý trộn dung dịch này với một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH axit chứa dinatri edetat và/hoặc axit clohydric.

Các ưu điểm khác nữa của sáng chế được nêu một phần trong phần mô tả sau đây, và một phần sẽ rõ ràng từ phần mô tả này, hoặc có thể học được bằng cách thực hiện sáng chế. Các ưu điểm của sáng chế sẽ được hiểu rõ và đạt được nhờ các thành phần và hỗn hợp được chỉ ra cụ thể trong các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm. Cần hiểu rằng cả phần mô tả tổng quát nêu trên và phần mô tả chi tiết dưới đây đều là ví dụ và chỉ nhằm mục đích giải thích và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, như được yêu cầu bảo hộ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ sau đây, được kết hợp trong bản mô tả và tạo thành một phần của bản mô tả này, minh họa một vài phương án của sáng chế và cùng với phần mô tả nhằm giải thích các nguyên lý cơ bản của sáng chế.

Fig.1 và Fig.2 thể hiện quy trình tiêu biểu để sản xuất chế phẩm theo sáng chế, như được mô tả chi tiết hơn trong Ví dụ 4.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa và sử dụng các thuật ngữ

Trong toàn bộ đơn sáng chế này, các công bố đơn khác nhau được viện dẫn. Phần mô tả của các công bố đơn này được kết hợp toàn bộ bằng cách viện dẫn vào đơn này để mô tả đầy đủ hơn tình trạng kỹ thuật mà sáng chế này thuộc về. Các tài liệu tham khảo được bộc lộ cũng được kết hợp riêng lẻ và cụ thể bằng cách viện dẫn ở đây đối với vật liệu được chứa trong chúng mà được mô tả trong câu trong đó tài liệu tham khảo này dựa vào.

Như được sử dụng trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ, dạng số ít bao gồm cả các dạng tham khảo số nhiều trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ khác đi. Ví dụ, thuật ngữ “tá được được lý” dùng để chỉ một hoặc nhiều tá được được lý để sử dụng trong các chế phẩm và phương pháp được bộc lộ theo sáng chế.

Khi các khoảng được nêu ra bằng cách cụ thể hóa cận dưới của khoảng tách riêng khỏi cận trên của khoảng này, sẽ hiểu được rằng khoảng này có thể được xác định bằng cách kết hợp có chọn lọc biến số bất kỳ trong số các biến số cận dưới với biến số bất kỳ trong số các biến số cận trên có thể có về mặt toán học.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “khoảng” bù vào độ biến đổi được cho phép trong ngành công nghiệp dược phẩm và đặc biệt là trong các sản phẩm dược, như các chênh lệch ở độ bền sản phẩm do sự thay đổi trong sản xuất và sự biến chất của sản phẩm theo thời gian. Theo một phương án, thuật ngữ này cho phép độ biến thiên bất kỳ mà trong thực tiễn ngành dược sẽ cho phép sản phẩm đang được đánh giá này được coi là tương đương về mặt dược lý hoặc tương đương về mặt sinh học với độ bền được trích dẫn. Theo một phương án khác, thuật ngữ này cho phép độ biến thiên bất kỳ trong vòng 5% độ bền hoặc nồng độ được trích dẫn của chế phẩm.

Thuật ngữ “việc điều trị” và “điều trị,” khi được sử dụng trong bản mô tả, dùng để chỉ sự kiểm soát y tế ở bệnh nhân với mục đích cứu chữa, cải thiện, ổn định, hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn (gọi chung là “rối loạn”). Thuật ngữ này bao gồm điều trị tích cực, tức là, điều trị được định hướng cụ thể đến việc cải thiện rối loạn, và cũng bao gồm điều trị nguyên nhân, tức là, điều trị được định hướng đến việc loại bỏ nguyên nhân gây rối loạn liên quan. Ngoài ra, thuật ngữ này bao gồm điều trị giảm nhẹ, tức là, điều trị được thiết kế để giảm nhẹ các triệu chứng thay vì chữa

khỏi rối loạn này; điều trị ngăn ngừa, tức là, điều trị được định hướng để tối thiểu hóa hoặc ức chế một phần hoặc hoàn toàn sự phát triển của rối loạn; và điều trị hỗ trợ, tức là, điều trị được sử dụng để bổ sung một liệu pháp cụ thể khác được định hướng để cải thiện rối loạn.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh” dùng để chỉ lượng đủ để tạo ra đáp ứng sinh học mong muốn. Lượng hoặc liều hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh phụ thuộc vào độ tuổi, giới tính và trọng lượng của bệnh nhân, và tình trạng y tế sức khỏe của bệnh nhân. Người có hiểu biết trung bình có thể xác định liều lượng thích hợp tùy thuộc vào các yếu tố này và các yếu tố khác ngoài bản mô tả.

“Dược dụng” có nghĩa là hữu ích trong bào chế dược phẩm mà thường an toàn, không độc và mong muốn về mặt sinh học hoặc mặt khác và bao gồm chấp nhận được để sử dụng trong thú y cũng như sử dụng dược lý ở người. “Muối dược dụng” có nghĩa là muối mà có thể chấp nhận được về mặt dược lý, như được định nghĩa trên đây, và có hoạt tính dược lý mong muốn.

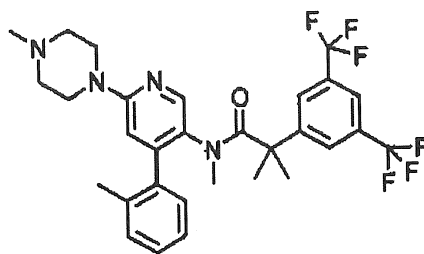
Khi trọng lượng của thành phần hoạt tính được nêu ra không tham chiếu đến bazơ tự do hoặc muối của thành phần hoạt tính, sẽ hiểu được rằng trọng lượng có thể dùng để chỉ trọng lượng của bazơ tự do hoặc trọng lượng hoặc toàn bộ muối. Theo cách tương tự, khi phân tử có thể tồn tại dưới dạng hydrat, và trọng lượng của phân tử được nêu ra, sẽ hiểu được rằng trọng lượng này có thể dùng để chỉ trọng lượng của hydrat hoặc trọng lượng của phân tử không có nước của quá trình hydrat hóa.

“Dinatri edetat” dùng để chỉ dinatri edetat khan hoặc dạng bất kỳ trong số các dạng được hydrat hóa của nó.

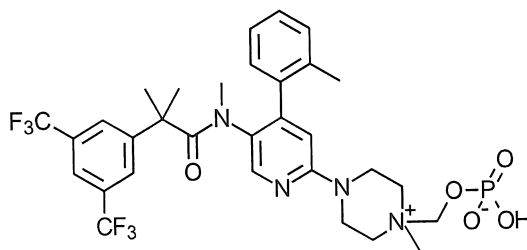
Thuật ngữ “chế phẩm lỏng” hoặc “dung dịch lỏng” hoặc “dung dịch tiêm,” hoặc các cụm từ có ngụ ý tương tự, khi được sử dụng để tham chiếu đến dung dịch tiêm fosnetupitant, dùng để chỉ chế phẩm lỏng bất kỳ chứa fosnetupitant mà thích hợp để tiêm trong tĩnh mạch. Dung dịch này có thể được sản xuất dưới dạng chất lỏng và được đóng gói nguyên trạng, hoặc nó có thể là chế phẩm được dự định để làm khô lạnh, hoặc chế phẩm đã được làm khô lạnh được hoàn nguyên trong nước.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “nồng độ” trong bản mô tả này có nghĩa là lượng sản phẩm có mặt trong thể tích của dung dịch; khi các giá trị nồng độ được nêu ra đối với bột đã được làm khô lạnh, các giá trị nồng độ này được dự định là dựa trên sự hoàn nguyên của bột với thể tích hoàn nguyên thích hợp của nước, tức là bột đã được làm khô lạnh chứa sản phẩm được nêu ở các lượng tạo ra các giá trị nồng độ được nêu mỗi khi bột được hòa tan trong thể tích hoàn nguyên; thể tích hoàn nguyên thích hợp thường có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 30 mL, tốt hơn là từ 3 đến 25 mL, tốt hơn nữa là từ 8 đến 22 mL, như từ 19 đến 21 mL hoặc từ 9 đến 11 mL, ví dụ, 10 ± 1 mL hoặc 20 ± 1 mL; các thể tích hoàn nguyên điển hình khác là từ 10 đến 30 mL, hoặc từ 15 đến 25 mL, hoặc khoảng 20 mL.

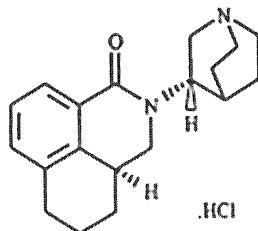
“Netupitant” dùng để chỉ 2-(3,5-bis(triflormetyl)phenyl)-N,2-dimetyl-N-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-(o-tolyl) pyridin-3-yl)propanamit. Hợp chất này có phân tử lượng bằng 579g/mol, và cấu trúc hóa học sau:



Fosnetupitant dùng để chỉ 4-(5-(2-(3,5-bis(triflormetyl)phenyl)-N,2-dimetylpropanamido)-4-(o-tolyl)pyridin-2-yl)-1-metyl-1-((phosphonooxy)metyl) piperazin-1-ium, còn được đề cập đến trong bản mô tả là p-Netu, 08-PNET hoặc API. Hợp chất này có cấu trúc hóa học sau:



“Palonosetron” dùng để chỉ (3aS)-2-[(S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo1*H*benz[*de*]isoquinolin. Muối hydroclorua có cấu trúc hóa học sau:



Mô tả các phương án cơ bản

Sáng chế có thể được xác định dựa trên một vài phương án cơ bản mà có thể được kết hợp theo cách bất kỳ có thể có về mặt vật lý và toán học để tạo ra các phương án cơ bản bổ sung.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm tiêm ổn định về mặt dược lý chứa fosnetupitant và netupitant ở tỷ lệ cân bằng chứa: (a) fosnetupitant hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 95 đến 99,99 phần trọng lượng; và (b) netupitant hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5 phần trọng lượng; và (c) phương tiện điều chỉnh độ pH để duy trì tỷ lệ cân bằng sinh lý này; trong đó, khi chế phẩm này là chế phẩm lỏng, fosnetupitant nêu trên hoặc muối dược dụng của nó được hòa tan hoàn toàn trong chế phẩm nêu trên.

Theo một phương án cơ bản khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm tiêm dạng lỏng chứa fosnetupitant chứa: (a) fosnetupitant hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 2,3 đến 30mg/ml, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do; (b) tùy ý, palonosetron hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 30µg/mL, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do; (c) natri hydroxit; (d) dinatri edetat; (e) tùy ý axit clohydric; (f) mannitol; và (g) nước vừa đủ

Một phương án cơ bản khác, , sáng chế đề cập đến chế phẩm tiêm dạng lỏng chứa fosnetupitant chứa: (a) muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với lượng nằm trong khoảng từ 2,3 đến 30mg/ml, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do; (b) tùy ý là palonosetron hydroclorua với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50µg/mL dựa trên

trọng lượng của bazơ tự do; (c) dinatri edetat với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,9mg/ml (dựa trên dạng khan; (d) mannitol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 100mg/ml; (e) NaOH và tùy ý HCl vừa đủ đến độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 10,0; và (f) nước vừa đủ

Một phương án cơ bản khác đề cập đến chế phẩm tiêm dạng bột đã được làm khô lạnh chứa fosnetupitant chứa, khi được hoàn nguyên trong nước đến thể tích thích hợp: (a) fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 2,3 đến 30mg/ml, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do; (b) tùy ý, palonosetron hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 30 μ g/mL, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do; (c) natri hydroxit; (d) dinatri edetat; (e) tùy ý axit clohydric; (f) mannitol;

Một phương án cơ bản khác nữa đề cập đến chế phẩm tiêm dạng bột đã được làm khô lạnh chứa fosnetupitant chứa, khi được hoàn nguyên trong nước đến thể tích thích hợp: (a) muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với lượng nằm trong khoảng từ 2,3 đến 30mg/ml, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do; (b) tùy ý palonosetron hydroclorua với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 μ g/mL dựa trên trọng lượng của bazơ tự do; (c) dinatri edetat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,0mg/ml (dựa trên dạng khan); (d) mannitol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 100mg/ml; và (e) NaOH và tùy ý HCl vừa đủ đến độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 10,0.

Theo một phương án cơ bản khác, sáng chế đề cập đến lọ kín không chứa chất bảo quản để dùng một lần duy nhất fosnetupitant chứa: (a) fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 600mg, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do; và (b) tùy ý, palonosetron hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 300 μ g, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do. Chế phẩm bên trong lọ này có thể là dung dịch lỏng hoặc bột đã được làm khô lạnh. Lượng đặc biệt được ưu tiên của fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó là 235mg dựa trên trọng lượng của bazơ tự do. Ngược lại, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị chứng nôn bằng cách cho dùng liều dùng fosnetupitant trong tĩnh mạch với lượng xấp

xi khoảng 235mg, hoặc muối được dụng của nó, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do của fosnetupitant.

Theo một phương án cơ bản khác, sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất chế phẩm tiêm chứa fosnetupitant bao gồm các bước: (a) trộn muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với natri hydroxit trong nước ở độ pH bazơ để tạo ra dung dịch; (b) làm giảm độ pH của dung dịch này bằng cách bổ sung một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH axit, tốt hơn là đến độ pH vẫn cao hơn 7; và (c) tùy ý trộn dung dịch này với một hoặc nhiều tá dược được dụng, tùy ý sau đó làm khô lạnh.

Mô tả các phương án phụ về chế phẩm

Sáng chế còn có thể được hiểu có tham khảo các phương án phụ khác nhau mà có thể biến đổi phương án cơ bản bất kỳ. Các phương án phụ này có thể được kết hợp theo cách bất kỳ có thể có cả về mặt toán học và vật lý để tạo ra các phương án phụ bổ sung, từ đó có thể biến đổi phương án cơ bản bất kỳ. Ví dụ, khía cạnh bất kỳ của chế phẩm được nêu dưới đây có thể được sử dụng để định nghĩa chi tiết hơn nữa dung dịch lỏng theo các phương án cơ bản, hoặc bột đã được làm khô lạnh theo các phương án cơ bản. Đến phạm vi mà các chế phẩm dạng lỏng và đã được làm khô lạnh được ưu tiên khác nhau, các khác nhau này sẽ được nêu cụ thể trong các phương án phụ.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, fosnetupitant tốt hơn là có mặt dưới dạng muối clorua hydroclorua. Tuy nhiên, sẽ hiểu được rằng fosnetupitant này cũng có thể có mặt trong chế phẩm dưới dạng bazơ tự do hoặc muối được dụng bất kỳ khác. Cũng hiểu được rằng muối có thể phân ly trong môi trường lỏng thành cặp ion/ion trái dấu, và vẫn cấu thành “muối” như thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả theo thông lệ trong công nghiệp.

Các phương án phụ khác nhau cũng có thể được xác định dựa trên nồng độ của fosnetupitant trong dung dịch. Theo một phương án phụ, nồng độ của fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó trong dung dịch là nằm trong khoảng từ 4,5 đến 27mg/ml dựa trên trọng lượng của bazơ tự do. Theo các phương án phụ khác, nồng độ của fosnetupitant trong dung dịch nằm trong khoảng từ 6 đến 26mg/ml, từ 8 đến 20mg/ml, hoặc từ 10 đến 15mg/ml, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do. Theo một phương án

đặc biệt được ưu tiên, khi 20ml chế phẩm được chứa trong lọ sử dụng một lần, chế phẩm này chứa xấp xỉ khoảng 11,76mg/ml fosnetupitant (dựa trên trọng lượng của bazơ tự do) hoặc 13mg/ml fosnetupitant (dựa trên trọng lượng của muối clorua hydroclorua). Khi chế phẩm này là bột đã được làm khô lạnh, các nồng độ nêu trên tốt hơn là dựa trên 20mL thể tích hoàn nguyên trong nước.

Các phương án phụ khác nhau cũng có thể được xác định dựa trên tỷ lệ của netupitant với fosnetupitant trong chế phẩm. Netupitant và fosnetupitant tốt hơn là có mặt ở tỷ lệ trọng lượng lớn hơn 0,01:99,99 (0,01 phần trọng lượng netupitant và 99,99 phần trọng lượng fosnetupitant). Tỷ lệ trọng lượng của netupitant với fosnetupitant tốt hơn là thấp hơn 5:95, 4:96, 3:97, 2:98, 1:99, hoặc 0,5:99,5.

Các phương án phụ khác có thể được xác định dựa trên độ pH của chế phẩm. Tất cả các chế phẩm theo sáng chế thường có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 10. Theo một phương án cụ thể, khoảng cách độ pH nằm trong khoảng từ > 7,0 lên đến 10,0. Một khoảng cách độ pH được ưu tiên là nằm trong khoảng từ 8,5 đến 9,5. Các khoảng con khác nữa cũng được bao gồm, tức là nằm trong khoảng từ > 7,0 đến 7,5 hoặc từ 7,5 đến 8,0, hoặc từ 8,0 đến 8,5, hoặc từ 8,5 đến 9,0, hoặc từ 9,0 đến 9,5, hoặc từ 9,5 đến 10, và tổ hợp của các điểm cuối này.

Các phương án phụ khác có thể được xác định dựa trên hỗn hợp của chất axit hóa và chất kiềm hóa được sử dụng làm “phương tiện điều chỉnh độ pH.” Ít nhất một chất kiềm hóa nên có mặt trong số phương tiện điều chỉnh độ pH để đảm bảo độ pH đủ cao để hòa tan fosnetupitant, nhưng không quá cao để fosnetupitant được thủy phân thành netupitant ngoài tỷ lệ trọng lượng được mô tả ở đây, hoặc xảy ra các biến chất không mong muốn khác.

Phương tiện điều chỉnh độ pH đặc biệt được ưu tiên là natri hydroxit, mặc dù các chất kiềm hóa khác có thể được sử dụng bao gồm amoniac, canxi hydroxit, dietanolamin, monoetanolamin, kali bicarbonat, kali xitrat, kali hydroxit, natri bicarbonat, natri borat, natri carbonat, natri xitrat dihydrat, dimeglumin, tris(hydroxymetyl)aminometan, và trietanolamin. Chất kiềm hóa bất kỳ trong số các chất kiềm hóa này nên được sử dụng ở nồng độ thích hợp để tạo ra độ pH xấp xỉ

khoảng 11 đến 14 (tốt hơn là 12) sau khi bổ sung fosnetupitant đến nồng độ đích của nó. Trong 11,76mg/ml chế phẩm fosnetupitant (dựa trên trọng lượng của bazơ tự do), nồng độ natri hydroxit được sử dụng để hòa tan nó thường nằm trong khoảng từ 1,5 đến 3,0mg/ml, từ 2,0 đến 2,5mg/ml, hoặc khoảng 2,18mg/ml.

Phương tiện điều chỉnh độ pH cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất axit hóa để làm giảm độ pH của dung dịch sau khi fosnetupitant hoàn toàn được hòa tan trong quá trình sản xuất, và làm ổn định chế phẩm trong quá trình bảo quản. Các chất axit hóa được lấy làm ví dụ minh họa bao gồm axit adipic, amoni clorua, monohydrat của axit citric, axit axetic băng, axit clohydric, axit lactic, axit phosphoric, axit propionic, axit sulfuric, axit tartaric, cũng như axit edetic và các muối khác nhau của nó.

Theo một phương án, phương tiện điều chỉnh độ pH bao gồm axit clohydric, và phương tiện này có mặt nếu cần với lượng đủ để điều chỉnh độ pH trong khoảng từ 7 đến 10 sau khi fosnetupitant và natri hydroxit được kết hợp. Vì vậy, lượng cuối cùng của axit clohydric được bổ sung thường bằng từ 0,5 đến 3,0 lít hoặc từ 1,0 đến 2,0 lít hoặc khoảng 1,5 lít (trên cơ sở 1,0M) trong mỗi 300 lít dung dịch.

Theo một phương án, phương tiện điều chỉnh độ pH chỉ bao gồm chất kiềm hóa. Theo một phương án khác, phương tiện điều chỉnh độ pH bao gồm chất kiềm hóa và chất axit hóa. Theo một phương án khác, phương tiện điều chỉnh độ pH bao gồm một chất kiềm hóa và hai chất axit hóa.

Các lượng được đề cập trên đây của phương tiện điều chỉnh độ pH được dự định trong bản mô tả này là lượng được sử dụng trong khi sản xuất chế phẩm để điều chỉnh độ pH đến giá trị độ pH được yêu cầu; các lượng này không nhất thiết tương ứng với các lượng có trong chế phẩm cuối cùng do việc điều chỉnh độ pH liên quan đến việc tiêu thụ chất phản ứng axit/bazơ sử dụng cho mục đích này.

Các phương án phụ khác có thể dựa trên nồng độ của dinatri edetat trong chế phẩm. Thành phần này được ngạc nhiên phát hiện ra là hữu hiệu trong việc ngăn chặn phản ứng chuyển hóa thủy phân của p-Netu thành netupitant, cũng như sự hình thành không mong muốn màu trắng sữa trong dung dịch sau quá trình sản xuất nó và/hoặc trong quá trình bảo quản; điều này cho phép phối trộn fosnetupitant ở giá trị độ pH

cuối cùng tương đối gần với độ trung hòa theo hướng có lợi (đặc điểm đặc biệt được đánh giá cao đối với các chế phẩm dùng được cho bệnh nhân) mà không có nguy cơ kết tủa fosnetupitant và/hoặc các sản phẩm phụ liên quan.

Khi có mặt trong chế phẩm lỏng, nồng độ của dinatri edetat tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,9mg/ml, từ 0,1 đến 0,25mg/ml, hoặc từ 0,125 đến 0,2mg/ml, dựa trên dạng khan. Nồng độ được ưu tiên là 0,14mg/ml dựa trên dạng khan (hoặc 0,16mg/ml dựa trên dạng dihydrat); một nồng độ được ưu tiên khác của dinatri edetat là 0,29mg/ml dựa trên dạng khan (hoặc 0,32mg/ml dựa trên dạng dihydrat); theo một cách khác, nồng độ được ưu tiên là 0,16mg/ml dựa trên dạng khan (hoặc 0,18mg/ml dựa trên dạng dihydrat); một nồng độ được ưu tiên khác của dinatri edetat là 0,32mg/ml dựa trên dạng khan (hoặc 0,35mg/ml dựa trên dạng dihydrat).

Khi có mặt trong chế phẩm đã được làm khô lạnh, nồng độ của dinatri edetat tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,0mg/ml, từ 0,2 đến 0,5mg/ml, hoặc từ 0,25 đến 0,4mg/ml, dựa trên dạng khan; nồng độ được ưu tiên là 0,29mg/ml hoặc 0,32mg/ml, dựa trên dạng khan.

Chế phẩm cũng có thể chứa palonosetron hoặc muối được dụng của nó, và theo một phương án được ưu tiên chứa palonosetron hydroclorua. Nồng độ của palonosetron tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 100 μ g/mL, từ 2 đến 50 μ g/mL, từ 5 đến 50 μ g/mL, từ 5 đến 30 μ g/mL, hoặc từ 10 đến 20 μ g/mL, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do. Palonosetron tốt nhất là có mặt dưới dạng palonosetron hydroclorua, và tốt nhất là có mặt ở nồng độ bằng xấp xỉ khoảng 14,04 μ g/mL dựa trên trọng lượng của muối hydroclorua. Khi chế phẩm này là bột đã được làm khô lạnh, các nồng độ nêu trên là dựa trên thể tích hoàn nguyên thích hợp trong nước, như được mô tả từ trước, thường là từ 10 đến 30 mL, hoặc từ 15 đến 25 ml, hoặc khoảng 20mL.

Theo một phương án khác, nồng độ của palonosetron tỷ lệ với nồng độ của netupitant. Vì vậy, theo một phương án được ưu tiên đặc biệt, chế phẩm chứa 0,28 μ g palonosetron hydroclorua đối với mọi muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với lượng 260mg. Theo các phương án khác, chế phẩm chứa palonosetron hydroclorua với lượng từ 0,10 đến 1,0 μ g hoặc từ 0,25 đến 0,75 μ g (dựa trên trọng lượng của bazơ tự do)

đối với mọi muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với lượng với lượng từ 200 đến 450mg.

Các phương án phụ khác nữa có thể được xác định dựa trên chất đóng khối mà có thể có mặt trong chế phẩm, và luôn có mặt khi chế phẩm này được làm khô lạnh. Theo các phương án khác nhau, chất đóng khối bao gồm mannitol, polyvinylpyrrolidon (PVP), lactoza, xenluloza, hoặc glyxin. Chất đóng khối được ưu tiên là mannitol, và tốt hơn là chất này có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 100mg/ml, từ 20 đến 70mg/ml, hoặc từ 30 đến 50mg/ml, tốt nhất là 38mg/ml. Khi chế phẩm là bột đã được làm khô lạnh, nồng độ này là dựa trên thể tích thích hợp để hoàn nguyên trong nước, như được mô tả từ trước, thường là từ 10 đến 30 mL, hoặc từ 15 đến 25 ml, hoặc khoảng 20mL. Chất đóng khối tốt hơn là cũng có chức năng như chất trương lực, và tốt hơn là có mặt với lượng đủ để khiến cho chế phẩm đẳng trương.

Chế phẩm này tốt hơn là chế phẩm gốc nước, với các thành phần được kết hợp và được hòa tan trong nước để tiêm. Chế phẩm này cũng có thể có mặt dưới dạng bột đã được làm khô lạnh. Hoặc chế phẩm này tốt hơn là đẳng trương. Chế phẩm đã được làm khô lạnh tốt hơn là có các tá dược hoạt tính và bất hoạt giống như chế phẩm chứa nước, ở các nồng độ tương đối giống nhau, ngoại trừ là nước đã được sấy khô lạnh từ chế phẩm; trong một biến thể, lượng dinatri edetat có mặt trong chế phẩm đã được làm khô lạnh là cao hơn (thường là gấp đôi) so với lượng được sử dụng trong chế phẩm chứa nước.

Chế phẩm tốt hơn là có mặt trong vật chứa sử dụng một lần như lọ, đặc biệt là lọ không chứa chất bảo quản, mặc dù các chất bảo quản có thể có mặt, đặc biệt là khi được đóng gói trong lọ sử dụng nhiều lần. Chế phẩm và vật chứa của nó cũng tốt hơn là vô trùng, trong và sau khi đóng gói. Chế phẩm và vật chứa có thể được vô trùng theo phương pháp thanh trùng hoặc được vô trùng ở giai đoạn cuối.

Khi có mặt trong vật chứa liều cố định, chế phẩm này cũng có thể được đặc trưng bởi lượng fosnetupitant có mặt. Vì vậy, theo các phương án phụ khác nhau, vật chứa liều cố định sử dụng một lần chứa fosnetupitant hoặc muối dược dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 100 đến khoảng 500mg, từ khoảng 150 đến khoảng

350 mg, hoặc từ khoảng 200 đến khoảng 300 mg. Tốt nhất là vật chứa sử dụng một lần chứa fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó với lượng xấp xỉ khoảng 235mg, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do, hoặc xấp xỉ khoảng 260mg muối clorua hydroclorua của fosnetupitant.

Phương pháp điều trị

Các phương án phụ khác đề cập đến việc sử dụng chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên để điều trị các bệnh được điều biến bởi thụ thể NK-1. Việc sử dụng đặc biệt được ưu tiên là để điều trị chứng buồn nôn hoặc chứng nôn, đặc biệt là liên quan đến liệu pháp hóa trị (tức là chứng buồn nôn và nôn do liệu pháp hóa trị kích thích). The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 3 190-195 (1999) đã mô tả việc làm giảm chứng nôn do xisplatin kích thích bằng chất đối kháng của thụ thể NK-1 chọn lọc.

Các cách sử dụng khác là cũng có thể có. Ví dụ, tác động trung ương và ngoại biên của chất tachykinin ở động vật có vú P, phối tử có trong tự nhiên đối với thụ thể NK-1, liên quan đến nhiều tình trạng viêm bao gồm chứng đau nửa đầu, chứng viêm khớp dạng thấp, chứng hen suyễn, và bệnh viêm ruột cũng như sự điều biến của các rối loạn hệ thần kinh trung ương (CNS) như bệnh Parkinson (Neurosci. Res., 1996, 7,187-214), chứng lo âu (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) và chứng trầm cảm (Science, 1998,281, 1640-1645). Cũng nổi bật bằng chứng về sự hữu dụng của chất đối kháng của thụ thể tachykinin trong cơn đau, chứng đau đầu, đặc biệt là chứng đau nửa đầu, bệnh Alzheimer, bệnh đa xơ cứng, chứng suy giảm do ngưng sử dụng morphin, các thay đổi tim mạch, chứng phù nề, như chứng phù nề do tổn thương do nhiệt gây ra, các bệnh viêm mạn tính như chứng viêm khớp dạng thấp, chứng hen suyễn/tăng đáp ứng phế quản và các bệnh đường hô hấp khác bao gồm viêm mũi dị ứng, các bệnh viêm ở ruột bao gồm viêm loét đại tràng và bệnh Crohn, tổn thương mắt và bệnh viêm mắt ("Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol., 13,23-93, 1993). Các ví dụ khác về tình trạng bệnh lý trong đó chất P có liên quan đến bao gồm các rối loạn ở hệ thần kinh trung ương như chứng lo âu, chứng trầm cảm và rối loạn tâm thần. Xem WO 95/16679, WO 95/18124 và WO 95/23798.

Do đó, theo các phương án phụ khác nhau, sáng chế đề cập đến phương pháp điều biến hoạt tính của chất P, hoặc phương pháp điều trị bệnh được điều tiết bởi hoạt tính của chất P, bằng cách sử dụng liều hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh của chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm nêu trên hoặc các đơn vị liều lượng. Liều hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh tốt hơn là chứa fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 500mg, và tốt hơn là chứa fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 300mg. Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, liều hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh chứa 260mg muối clorua hydroclorua của fosnetupitant, được dùng trong tĩnh mạch, dựa trên trọng lượng của muối. Các bệnh ưu tiên có thể điều trị được bằng các phương pháp này bao gồm chứng buồn nôn, chứng nôn và chứng buồn nôn và nôn do liệu pháp hóa trị kích thích.

Trước khi dùng, chế phẩm này tốt hơn là được hoàn nguyên với dung dịch truyền để có được dịch truyền 30 phút. Các dung dịch truyền thích hợp bao gồm, ví dụ, glucoza 5% và NaCl 0,9%. Khi được hoàn nguyên trong một trong các dịch truyền, nồng độ cuối cùng của fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 13,0mg/ml, hoặc từ 2,0 đến 8,0mg/ml. Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, nồng độ trong dung dịch truyền tốt hơn là xấp xỉ khoảng 5,2mg/ml, dựa trên trọng lượng của muối clorua hydroclorua của fosnetupitant.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong các ví dụ sau, các nỗ lực đã được thực hiện để đảm bảo độ chính xác đối với các con số (ví dụ, lượng, nhiệt độ, v.v..) nhưng một số sai sót và chênh lệch nên được tính đến. Các ví dụ sau được nêu để cung cấp cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này một bản mô tả hoàn chỉnh và phần mô tả về cách thức mà phương pháp được bảo hộ ở đây được thực hiện và đánh giá, và được dự định là chỉ được lấy làm ví dụ minh họa cho sáng chế và không được dự định là làm giới hạn phạm vi mà các tác giả sáng chế coi là sáng chế của họ. P-Netu (hoặc API hoặc 08-PNET) dùng để chỉ muối clorua hydroclorua của fosnetupitant. Các lượng dinatri edetat (“EDTA”)

được báo cáo dựa trên trọng lượng của dihydrat. 14-netu dùng để chỉ netupitant. Palo dùng để chỉ palonosetron HCl với các nồng độ được báo cáo dựa trên bazơ tự do.

Ví dụ 1. Tác dụng của các nồng độ netupitant

Nghiên cứu được thực hiện để xác định nồng độ cho phép tối đa của netupitant trong dung dịch chứa nước chứa p-Netu, mà cao hơn nồng độ đó thì quan sát thấy hiện tượng kết tủa không chấp nhận được. Dựa trên độ hòa tan của p-Netu, các nghiên cứu chỉ ra rằng độ hòa tan của p-Netu giảm đáng kể trong nước ở giá trị độ pH axit thấp hơn 7,0, và các phương pháp hóa học mà các giá trị độ pH cao sẽ góp phần thủy phân p-Netu thành phân tử ban đầu của nó, độ pH dung dịch bằng 7,8 được chọn cho ví dụ này. p-Netu được phối trộn ở nồng độ bằng 13mg/ml và độ pH bằng 7,8. Các kết quả được báo cáo trong Bảng 1.

Bảng 1

Pha netupitant vào dung dịch p-Netu	Vẻ bên ngoài
0%	Dung dịch trong
0,5% (0,065mg/ml)	Dung dịch trong
1% (0,13mg/ml)	Dung dịch trong
1,5% (0,195mg/ml)	Dung dịch màu trắng sữa nhẹ
2% (0,26mg/ml)	Dung dịch màu trắng sữa nhẹ
3% (0,39mg/ml)	Huyền phù
4% (0,52mg/ml)	Huyền phù
5% (0,65mg/ml)	Huyền phù

Dựa trên các nghiên cứu này, nồng độ netupitant nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3% được xác định là giới hạn đối với hiện tượng kết tủa thấy rõ trong 13mg/ml dung dịch p-Netu (tỷ lệ tối đa khoảng 1:50 netu:p-Netu).

Ví dụ 2. Nghiên cứu phát triển chế phẩm

Nhiều chế phẩm phát triển được điều chế và thử nghiệm, cả hai đều dưới dạng dung dịch lỏng và sau khi làm khô lạnh. Các nghiên cứu này thiết lập xu hướng sơ bộ sau:

- Gia tăng nồng độ API tạo ra sản phẩm đã được làm khô lạnh dễ biến chất hơn.
- Dung dịch gốc ổn định hơn so với sản phẩm được sấy khô lạnh tương ứng; điều này là đáng ngạc nhiên đối với sản phẩm dễ bị phân rã khi thủy phân.
- Sự có mặt của chất đệm, đặc biệt là phosphat, làm thủy phân mạnh.
- Nồng độ thấp hơn ban đầu của netupitant không ngăn chặn được sự phân rã.

Ví dụ 3. Nghiên cứu chế phẩm dạng nhân tố

Dựa trên các kết quả sơ bộ trong Ví dụ 2, nghiên cứu chế phẩm dạng nhân tố được thực hiện để nghiên cứu tác động của nồng độ API, dinatri edetat và PVP và Tween 80 dưới dạng chất hoạt động bề mặt, ở độ pH nằm trong khoảng từ 8,5 đến 9,5. Các chế phẩm được mô tả trong Bảng 2a và 2b.

Bảng 2a

Thành phần của chế phẩm	Lượng F1*	Lượng F2	Lượng F3	Lượng F4	Lượng F5	Lượng F6	Lượng F7	Lượng F8	Lượng F9
API									
08-PNET (mg/mL)	5	26	15,5	5	26	26	26	5	5
Tá dược									
PVP K12 (%)	0	0	1	0	2	2	0	2	2

thể tích/thể tích)									
Muối EDTA dinatri (% trọng lượng/thể tích)	0,127	0,127	0,064	0	0	0,127	0	0	0,127
Tween 80 (% trọng lượng/thể tích)	0	0,5	0,25	0,5	0,5	0	0	0	0,5

Bảng 2b

Thành phần của chế phẩm	Lượng F10	Lượng F11	Lượng F12	Lượng F13	Lượng F14	Lượng F15	Lượng F16	Lượng F17	Lượng F18	Lượng F19
API										
08-PNET (mg/mL)	5	26	26	26	5	15,5	5	5	26	15,5
Tá dược										
PVP K12 (% thể tích/thể tích)	0	2	2	NA	2	1	0	2	0	0
Muối EDTA dinatri (% trọng	0	0	0,127	0,127	0,127	0,064	0,127	0	0	0

lượng/thể tích)										
Tween 80 (% trọng lượng/thể tích)	0	0	0,50	0	0	0,25	0,50	0,50	0,50	0

Các dung dịch được đánh giá trong một tháng ở nhiệt độ 40°C và 75% RH và ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%. Sau 30 ngày, tất cả các dung dịch ở nhiệt độ 40°C là dung dịch trong và khoảng một nửa các dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong suốt. Các kết quả được nêu trong Bảng 2c.

Bảng 2c

	Điều kiện bảo quản (30 ngày)	% lượng 14- Netu
F1	40°C/75%RH	1,2
	25°C/60%RH	1,2
F1b	40°C/75%RH	1,5
	25°C/60%RH	1,3
F2	40°C/75%RH	1,3
	25°C/60%RH	trắng sữa
F3	40°C/75%RH	1,4
	25°C/60%RH	1,2

	Điều kiện bảo quản (30 ngày)	% lượng 14- Netu
F10	40°C/75%RH	1,7
	25°C/60%RH	1,8
F11	40°C/75%RH	1,5
	25°C/60%RH	trắng sữa
F12	40°C/75%RH	1,4
	25°C/60%RH	trắng sữa
F13	40°C/75%RH	1,5
	25°C/60%RH	trắng sữa

F4	40°C/75%RH	1,2
	25°C/60%RH	0,9
F5	40°C/75%RH	1,5
	25°C/60%RH	trắng sữa
F6	40°C/75%RH	1,4
	25°C/60%RH	trắng sữa
F7	40°C/75%RH	1,5
	25°C/60%RH	trắng sữa
F8	40°C/75%RH	1,8
	25°C/60%RH	trắng sữa
F9	40°C/75%RH	1,0
	25°C/60%RH	0,9

F14	40°C/75%RH	1,4
	25°C/60%RH	trắng sữa
F15	40°C/75%RH	1,4
	25°C/60%RH	1,2
F16	40°C/75%RH	1,2
	25°C/60%RH	0,9
F17	40°C/75%RH	2,9
	25°C/60%RH	1,0
F18	40°C/75%RH	1,6
	25°C/60%RH	trắng sữa
F19	40°C/75%RH	1,5
	25°C/60%RH	1,3

Các thử nghiệm khác đã cho thấy rằng sự có mặt của EDTA giảm, tỷ lệ với nồng độ của nó trong dung dịch, sự chuyển hóa p-Netu thành 14-Netu, với sự ổn định tương ứng của dung dịch mà vẫn là dung dịch trong suốt trong toàn bộ giai đoạn thử nghiệm.

Ví dụ 4. Các chế phẩm được lấy làm ví dụ minh họa

Các chế phẩm đã được làm khô lạnh và ở dạng lỏng được lấy làm ví dụ minh họa dựa trên các nghiên cứu được mô tả trong các ví dụ trên đây được nêu dưới đây trong các bảng từ Bảng 3a đến Bảng 3c; trong các bảng này, các lượng EDTA là dựa trên muối dinatri được dihydrat hóa của nó.

Bảng 3a (chế phẩm đã được làm khô lạnh)

Thành phần	Nồng độ	Mục đích
p-Netu	13mg/ml	Có hoạt tính
Palo HCl (tùy ý)	14,04µg/mL	Có hoạt tính
EDTA	0,32mg/ml	Chất chelat hóa
Mannitol	38mg/ml	Chất đóng khối
NaOH (0,5M)	vừa đủ để hòa tan p-Netu và điều chỉnh độ pH	hòa tan p-Netu và điều chỉnh độ pH
HCl (0,1M và 1,0M)	vừa đủ để điều chỉnh độ pH	điều chỉnh độ pH
WFI	vừa đủ đến 1mL	Dung môi (được loại bỏ trong quá trình làm khô lạnh)
Đơn vị sản phẩm đã được làm khô lạnh chứa 20 lần lượng nêu trên, cần được hoàn nguyên với 20mL nước		

* 13mg p-Netu tương ứng với 11,8mg bazơ không chứa fosnetupitant (tỷ lệ 1,106:1)

** 14,04µg palonosetron HCl tương ứng với 12,5µg bazơ không chứa palonosetron (tỷ lệ 1,123:1)

Bảng 3b (chế phẩm tiêm dạng lỏng)

Thành phần	Nồng độ	Lượng trong mỗi lọ
------------	---------	--------------------

p-Netu	26mg/ml	273mg *
Palo HCl (tùy ý)	28,08µg/mL	294,84µg **
EDTA	0,32mg/ml	3,36mg
Mannitol	25mg/ml	262,5mg
NaOH (0,5M)	vừa đủ để hòa tan p-Netu	
HCl (0,1M và 1,0M)	vừa đủ để điều chỉnh độ pH	
WFI	vừa đủ đến 1mL	10,5mL
10,5mL dung dịch được sử dụng để làm đầy lọ		

* 273mg p-Netu tương ứng với 246,8mg bazơ không chứa fosnetupitant (tỷ lệ 1,106:1)

** 294,84µg palonosetron HCl tương ứng với 262,5µg bazơ không chứa palonosetron (tỷ lệ 1,123:1)

*** Lượng được đánh dấu: 260,0mg fosnetupitant và 0,250mg bazơ không chứa palonosetron

Bảng 3c (chế phẩm tiêm dạng lỏng)

Thành phần	Nồng độ	Lượng trong mỗi lọ ***
p-Netu	13mg/ml	267,8mg *
Palo HCl (tùy ý)	14,04µg/mL	289,22µg **

EDTA	0,16mg/ml	3,30mg
Mannitol	38mg/ml	782,8mg
NaOH (0,5M)	vừa đủ để hòa tan p-Netu	
HCl (0,1M và 1,0M)	vừa đủ để điều chỉnh độ pH	
WFI	vừa đủ đến 1mL	20,6mL
20,6mL dung dịch được sử dụng để làm đầy lọ		

- * 267,8mg p-Netu tương ứng với 242,1mg bazơ không chứa fosnetupitant (tỷ lệ 1,106:1)
- ** 289,22 μ g palonosetron HCl tương ứng với 257,5 μ g bazơ không chứa palonosetron (tỷ lệ 1,123:1)
- *** Lượng được đánh dấu: 260,0mg fosnetupitant và 0,250mg bazơ không chứa palonosetron

Ba chế phẩm khác được điều chế (chế phẩm thứ nhất là chế phẩm đã được làm khô lạnh trong khi chế phẩm thứ hai và thứ ba là chế phẩm tiêm dạng lỏng) có các hợp phần giống hệt với các hợp phần lần lượt được báo cáo trong Bảng 3a, 3b và 3c, chỉ có một sự khác nhau là trọng lượng của muối EDTA dinatri (tức là lần lượt là 0,32, 0,32 và 0,16mg/ml) là trọng lượng của sản phẩm khan (tức là muối EDTA dinatri ở dạng không được hydrat hóa của nó): mỗi một trong các chế phẩm này tượng trưng cho một phương án khác của sáng chế.

Ví dụ 5. Quy trình sản xuất

Quy trình sản xuất chế phẩm được mô tả trong Ví dụ 4 được mô tả dưới đây và được thể hiện trên Fig.1 và Fig.2. Hai thùng dung tích 325 lít được sử dụng để tiến hành điều chế dung dịch. Hệ thống trộn của bình trộn gồm có hệ thống khuấy từ. Hệ

thống này được trang bị đầu trộn hình cánh quạt được đặt ở đáy của thùng và di chuyển bằng từ trường xoay. Các bước điều chế là như sau:

1. Bình trộn được nạp WFI (ở nhiệt độ $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$) lên đến khối lượng bằng $40 \pm 1\text{kg}$.
2. 654g NaOH rắn được bổ sung vào bình trộn.
3. Sau khi hòa tan NaOH, bình trộn được nạp WFI (ở nhiệt độ $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$) lên đến khối lượng bằng $183\text{kg} \pm 1\text{kg}$ (khoảng 60% thể tích cuối cùng).
4. Dung dịch này được trộn trong 10 phút. Độ pH của dung dịch trong bình trộn được gia tăng đến độ pH đích bằng khoảng 13 (khoảng độ pH: 11-14).
5. p-Netu được bổ sung từ từ bên trong thùng trộn.
6. Độ pH được kiểm tra ở nhiệt độ trong phòng ($22 \pm 5^{\circ}\text{C}$). Do việc bổ sung p-Netu có xu hướng làm giảm độ pH, việc chuẩn độ thủ công có thể được tiến hành bằng cách sử dụng lượng NaOH 0,5M để đạt giá trị độ pH nằm trong khoảng từ 9 đến 13, với 12 là độ pH đích.
7. Sau khi hòa tan p-Netu, độ pH được kiểm tra ở nhiệt độ trong phòng ($22 \pm 1^{\circ}\text{C}$) và được điều chỉnh nếu cần đến khoảng từ 9 đến 13, với 12 là điểm đích.
8. 96g muối EDTA dinatri dihydrat được bổ sung vào thùng trộn và dung dịch này được khuấy cho đến khi hòa tan hoàn toàn.
9. Sau khi bổ sung EDTA, độ pH được kiểm tra ở nhiệt độ trong phòng ($24 \pm 1^{\circ}\text{C}$) và được điều chỉnh nếu cần đến $9,00 \pm 0,50$ bằng HCl (0,1 và 1,0M) hoặc NaOH 0,5M.
10. 11,4kg mannitol được bổ sung vào thùng trộn.
11. Palonosetron HCl được cân trong vùng phân tán được hòa tan trong cốc bêê thủy tinh bằng cách sử dụng 490g WFI, trong phòng điều chế dung dịch p-Netu-Palo Combo.
12. Dung dịch palonosetron HCl được bổ sung bên trong thùng trộn.

13. Sau khi bổ sung palonosetron HCl, độ pH được kiểm tra một lần nữa ở nhiệt độ trong phòng ($24^{\circ}\text{C} \pm 1$) và được điều chỉnh nếu cần đến $9,00 \pm 0,50$ bằng HCl (0,1 và 1,0M) hoặc NaOH 0,5M.
14. Cuối cùng, trọng lượng QS cuối cùng đạt được bằng cách nạp WFI vào thùng ở nhiệt độ trong phòng.
15. Dung dịch kết hợp p-Netu-Palo được đưa đến thể tích cuối cùng ($300\text{L} \rightarrow 305,7\text{kg}$) bằng WFI.

Việc làm khô lạnh được thực hiện bằng cách sử dụng chu kỳ làm khô lạnh tiêu chuẩn. Nói một cách ngắn gọn, chu kỳ làm khô lạnh diễn ra trong thiết bị sấy khô lạnh BOC Edwards 33m^2 bằng cách sử dụng khay không đáy. Các lọ được đặt một phần được nạp vào thiết bị sấy khô lạnh BOC Edwards 33" ở nhiệt độ $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$. Mỗi khay được nạp 47 lọ và mỗi kệ có 30 khay không đáy. Khi kết thúc việc sấy khô, nitor đã được lọc vô trùng được tiêm vào buồng thông qua thiết bị lọc vô trùng 0,22 micron. Các lọ được đặt tự động trong buồng, được gỡ ra, và sau đó được vận chuyển bằng xe đẩy dòng tách lớp vào máy chụp trong đó các lọ được nạp trên giá xoay (mà cấp liệu cho máy chụp).

Ví dụ 6. Thử nghiệm độ ổn định

Chế phẩm đã được làm khô lạnh và ở dạng lỏng như được mô tả trong Ví dụ 4 được thử nghiệm về độ ổn định và các kết quả được báo cáo dưới đây trong Bảng 4a, 4b và 4c.

Bảng 4a

(chế phẩm đã được làm khô lạnh trong Ví dụ 4, bảng 3a)

Thử nghiệm	T=0	1M- 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; 40°C/75%RH	3M 5°C; 25°C/60%RH; 30°C/65%RH	6M 5°C; 25°C/60%RH; 30°C/65%RH	12M 5°C; 25°C/60%RH	18M 5°C	24M 5°C
		-	9,7	9,6	9,7	9,7	9,7
		9,8	9,6	9,7	9,5	-	-
Độ pH	9,6	9,8	9,6	9,5	-	-	-
		9,6	-	-	-	-	-
		-	trong	trong	trong	trong	trong
Về bên ngoài của dung dịch được hoàn nguyên	trong	trong	trong	trong	trong	-	-
		trong	trong	trong	-	-	-
		trong	-	-	-	-	-
		-	317	308	308	316	303
		302	312	330	320	-	-
Nồng độ osmol/kg dung dịch	336	302	309	312	-	-	-
		296	-	-	-	-	-
		-	0,36	0,34	0,31	0,29	0,35
		0,48	0,40	0,44	0,65	-	-
KF (%)	0,29	0,44	0,46	0,52	-	-	-
		0,40	-	-	-	-	-
		-	0,76	0,87	0,85	0,87	0,97
		1,07	1,33	1,76	2,59	-	-
%14-Netu	0,82	1,30	1,97	2,81	-	-	-
		2,50	-	-	-	-	-
		-	259,9	262,7	270,0	261,2	255,6
thử nghiệm 08-PNET (mg/lọ)	270,4	262,6	258,3	260,8	269,5	-	-
		259,4	260,8	253,6	-	-	-
		257,3	-	-	-	-	-
		-	0,255	0,254	0,271	0,252	0,239
		0,247	0,250	0,252	0,248	-	-
thử nghiệm Palo (mg/lọ)	0,245	0,245	0,249	0,250	-	-	-
		0,237	-	-	-	-	-
		-	-	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
% chất liên quan (Palo)	-	-	-	<LOQ	<LOQ	-	-
		-	-	<LOQ	-	-	-
		-	-	-	-	-	-

Bảng 4b

(chế phẩm đã được làm khô lạnh trong Ví dụ 4, bảng 3b)

Thử nghiệm	T=0	1M- 25°C/60%RH; 30°C/65%RH; 40°C/75%RH	3M 5°C; 25°C/60%RH; 30°C/65%RH	6M 5°C; 25°C/60%RH; 30°C/65%RH	9M 5°C; 25°C/60%RH	12M 5°C
		9,2	9,3	9,3	9,2	9,3
Độ pH	9,4	9,2	9,3	9,2	-	-
		9,2	9,2	9,0	-	-
Về bên ngoài được hoàn nguyên	trong	trong	trong	trong	trong	trong
		trong	trong	trong	-	-
		309	313	312	313	312
Nồng độ osmol/ kg dung dịch (mOsm/kg)	303	313	310	312	-	-
		308	313	313	-	-
		0,57	0,58	0,60	0,64	0,63
%14-Netu	0,46	0,58	0,61	0,66	-	-
		0,73	0,93	1,21	-	-
		26,6	26,6	26,1	26,4	25,2
thử nghiệm 08- PNET (mg/ml)	26,3	26,1	26,7	26,1	-	-
		28,3	26,6	25,8	-	-
		0,024	0,025	0,025	0,024	0,024
thử nghiệm Palo (mg/ml)	0,025	0,024	0,025	0,025	-	-
		0,024	0,024	0,024	-	-
		< LOQ	< LOQ	< LOQ	RRT 0.28:0.42	RRT 0.28:0.47 RRT 0.32:0.42
% chất liên quan (Palo)	Không phát hiện được	< LOQ	RRT 0.32:0.61	< LOQ	-	-
		< LOQ	08-PALOd1:0.40 RRT 0.32:0.44	08-PALOd1:0.62	-	-

Bảng 4c

(chế phẩm đã được làm khô lạnh trong Ví dụ 4, bảng 3c)

Thử nghiệm	T=0	1M 25°C/60%RH; 1M 30°C/65%RH; 1M 40°C/75%RH	3M 25°C/60%RH; 3M 30°C/65%RH; 3M 40°C/75%RH	6M 25°C/60%RH; 6M 30°C/65%RH; 6M 40°C/75%RH	9M 25°C/60%RH	12M 25°C/60%RH	18M 25°C/60%RH
Độ pH	9,4	9,1	9,1	9,1	9,0	9,1	...
Về bên ngoài của dung dịch (50C trong mà không có các hạt nhìn thấy được)	trong	9,1	9,1	9,1	-	-	-
		9,0	8,9	8,8	-	-	-
		trong	trong	trong	trong	trong	...
		trong	trong	trong	-	-	-
		trong	trong	trong	...	...	...
Nồng độ osmol/ kg dung dịch (mOsm/kg)	296	320	306	307	317	308	...
		302	306	307	-	-	-
		304	307	307	-	-	-
		0,55	0,59	0,59	0,65	0,65	...
%14-Netu	0,46	0,56	0,62	0,66	-	-	-
		0,67	0,96	1,32	-	-	-
thử nghiệm 08- PNEI (mg/ml)	13,0	13,1	13,3	13,1	13,2	12,7	...
		13,2	13,3	13,0	-	-	-
		13,3	13,2	13,2	-	-	-
thử nghiệm Palo (mg/ml)	0,0129	0,0127	0,0128	0,0125	0,0123	0,0124	...
		0,0125	0,0127	0,0125	-	-	-
		0,0124	0,0126	0,0123	-	-	-
		< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,40	...
% chất liên quan (Palo)	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	-	-	-
		< LOQ	< LOQ	< LOQ	-	-	-

Các phương án khác

Các phương án khác của sáng chế sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi xem xét bản mô tả và thực hiện sáng chế được bộc lộ ở đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm tiêm chứa fosnetupitant, dạng lỏng hoặc được làm khô lạnh, chứa:
 - a) fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó;
 - b) tùy ý palonosetron hoặc muối được dụng của nó;
 - c) natri hydroxit;
 - d) dinatri edetat;
 - e) tùy ý axit clohydric; và
 - f) mannitol.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó muối fosnetupitant nêu trên là muối clorua hydroclorua của fosnetupitant.
3. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa natri hydroxit và axit clohydric.
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 10.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 8,5 đến 9,5.
6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này là đẳng trương.
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên dưới dạng dung dịch nước, chứa:
 - a) fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 2,3 đến 30mg/ml, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do; và
 - b) tùy ý, palonosetron hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50µg/mL, dựa trên trọng lượng của bazơ tự do;
 - c) natri hydroxit;
 - d) dinatri edetat;
 - e) tùy ý axit clohydric; và
 - f) mannitol.
8. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó chế phẩm này chứa:

- a) muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với lượng nằm trong khoảng từ 2,3 đến 30mg/ml;
- b) tùy ý palonosetron hydroclorua với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50µg/mL dựa trên trọng lượng của bazơ tự do;
- c) natri hydroxit
- d) dinatri edetat với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,9mg/ml;
- e) tùy ý HCl vừa đủ đến độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 10,0;
- f) mannitol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 100mg/ml.

9. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó chế phẩm này chứa:

- a) muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 30mg/ml;
- b) palonosetron hydroclorua với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50µg/mL dựa trên trọng lượng của bazơ tự do;
- c) natri hydroxit;
- d) dinatri edetat với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,9mg/ml;
- e) HCl vừa đủ đến độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 10,0;
- f) mannitol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 100mg/ml.

10. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó chế phẩm này chứa:

- a) muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với lượng khoảng 13,0mg/ml;
- b) palonosetron hydroclorua với lượng khoảng 14,04µg/mL
- c) natri hydroxit;
- d) dinatri edetat với lượng khoảng 0,16mg/ml;
- e) HCl vừa đủ đến độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 10;
- f) mannitol với lượng khoảng 38mg/ml.

11. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó chế phẩm này chứa:

- a) muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với lượng khoảng 26,0mg/ml;
- b) palonosetron hydroclorua với lượng khoảng 28,08µg/mL
- c) natri hydroxit;
- d) dinatri edetat với lượng khoảng 0,32mg/ml;
- e) HCl vừa đủ đến độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 10;

f) mannitol với lượng khoảng 25mg/ml.

12. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó chế phẩm này chứa:

- a) muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với lượng khoảng 13mg/ml;
- b) palonosetron hydroclorua với lượng khoảng 14,04µg/mL
- c) natri hydroxit;
- d) dinatri edetat với lượng khoảng 0,16mg/ml;
- e) HCl vừa đủ đến độ pH nằm trong khoảng từ 8,5 đến 9,5;
- f) mannitol với lượng khoảng 38mg/ml.

13. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, ở dạng được làm khô lạnh, chứa:

- a) fosnetupitant hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 2,3 đến 30mg/ml;
- b) tùy ý palonosetron hydroclorua với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50µg/mL dựa trên trọng lượng của bazơ tự do;
- c) natri hydroxit;
- d) dinatri edetat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,0mg/ml;
- e) tùy ý HCl vừa đủ đến độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 10,0;
- f) mannitol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 100mg/ml;

dựa trên sự hoàn nguyên trong thể tích nước thích hợp.

14. Chế phẩm theo điểm 13, trong đó chế phẩm này chứa:

- a) muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với lượng nằm trong khoảng từ 2,3 đến 30mg/ml;
- b) palonosetron hydroclorua với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50µg/mL dựa trên trọng lượng của bazơ tự do;
- c) natri hydroxit;
- d) dinatri edetat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,0mg/ml;
- e) mannitol với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 100mg/ml;
- f) HCl vừa đủ đến độ pH nằm trong khoảng từ 7,0 đến 10,0;

dựa trên sự hoàn nguyên trong thể tích nước thích hợp.

15. Chế phẩm theo điểm 13, trong đó chế phẩm này chứa:

- a) muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với lượng khoảng 13,0mg/ml;
- b) palonosetron hydroclorua với lượng khoảng 14,04 μ g/mL dựa trên trọng lượng của muối;
- c) natri hydroxit;
- d) dinatri edetat với lượng khoảng 0,32mg/ml;
- e) tùy ý HCl vừa đủ đến độ pH nằm trong khoảng từ 8,5 đến 9,5;
- f) mannitol với lượng khoảng 38mg/ml;

dựa trên thể tích hoàn nguyên trong nước bằng 20mL.

16. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa 0,9% trọng lượng nước muối hoặc 5% trọng lượng glucoza.

17. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong lọ vô trùng kín.

18. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này chứa xấp xỉ khoảng 260mg muối clorua hydroclorua của fosnetupitant.

19. Phương pháp sản xuất chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

- a) trộn muối clorua hydroclorua của fosnetupitant với natri hydroxit trong nước ở độ pH bazơ để tạo ra dung dịch;
- b) làm giảm độ pH của dung dịch đến độ pH bazơ bằng cách bổ sung một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH axit; và
- c) trộn dung dịch với dinatri edetat, mannitol.

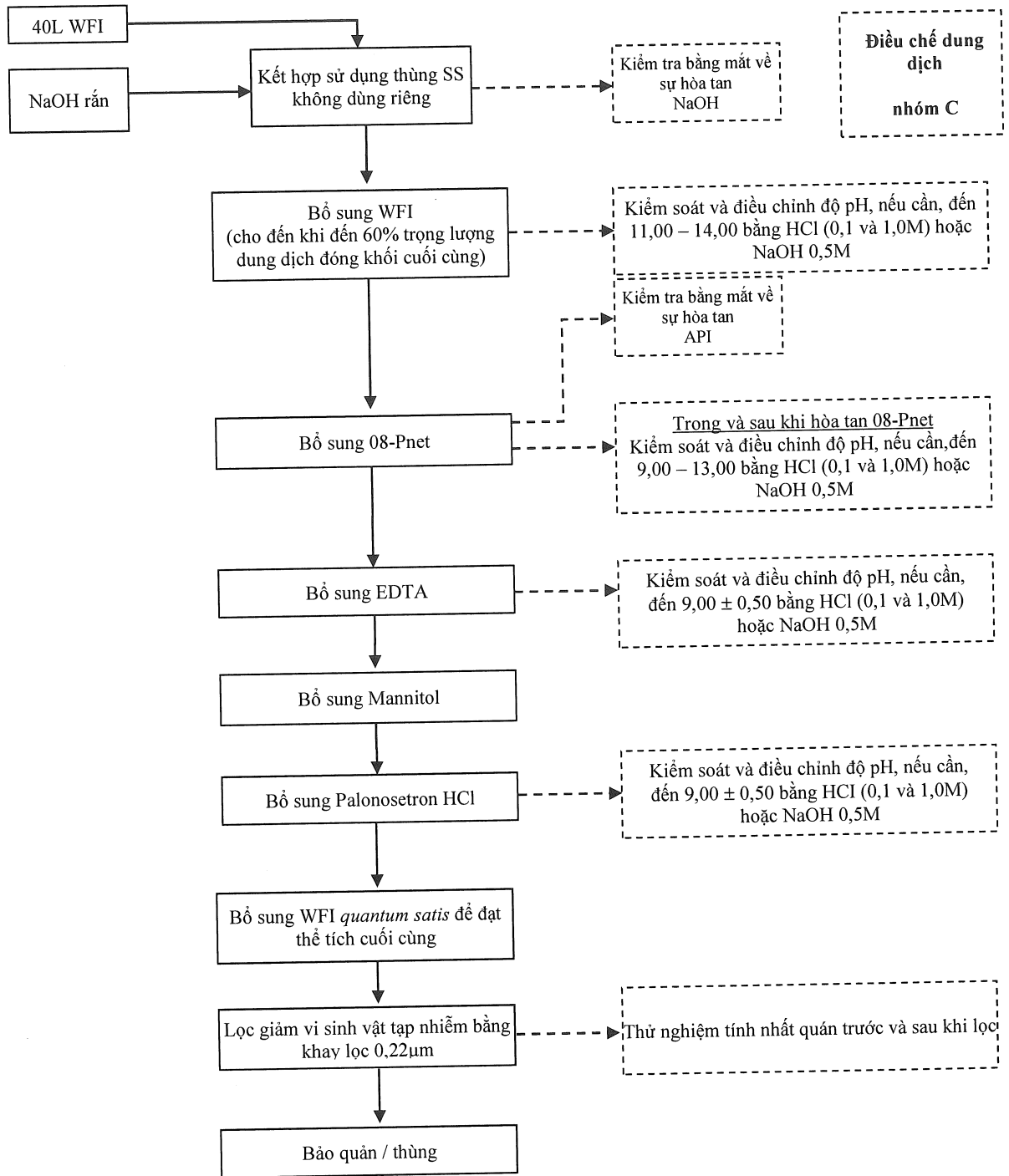


Fig.1

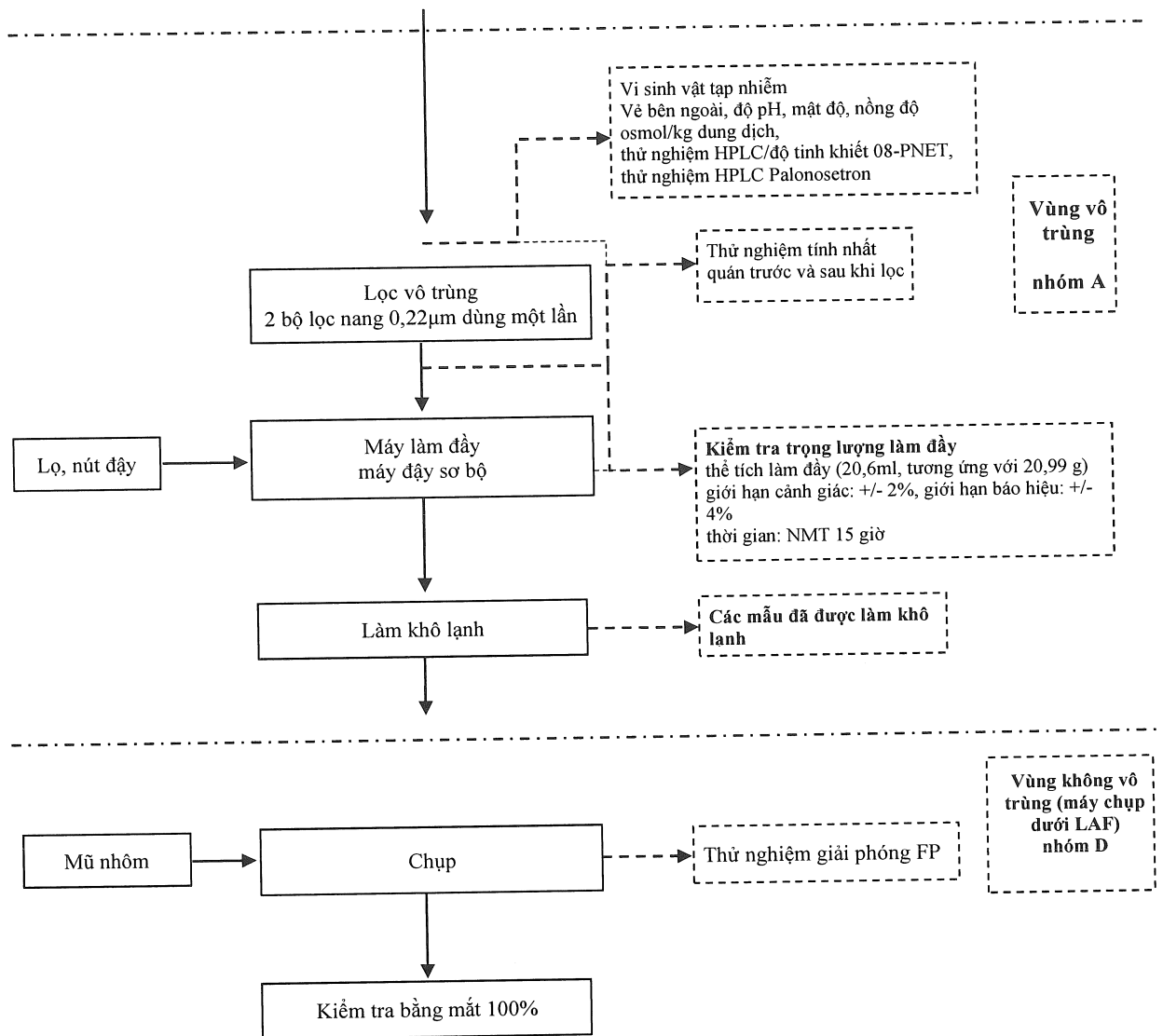


Fig.2