(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) **1-0034096**

(51)[7] **C07D 239/84**; A61K 31/517; A61P 31/22

(13) **B**

(21) 1-2016-00221 (22) 19/06/2014
(86) PCT/EP2014/062974 19/06/2014 (87) WO/2014/202737 24/12/2014
(30) 13003120.6 19/06/2013 EP; 14165027.5 16/04/2014 EP
(45) 25/11/2022 416 (43) 25/07/2016 340A
(73) AICURIS ANTI-INFECTIVE CURES GMBH (DE)
Friedrich-Ebert-Str. 475 42117 Wuppertal, Germany
(72) SCHWAB, Wilfried (DE); JUNG, Dirk (DE); SCHICKANEDER, Christian (DE); MARTENS, Welljanne (DE); LIMMERT, Michael (DE); BOTHE, Clemens (DE); BERWE, Mathias (DE); RINDERMANN, Nicole (DE).
(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) LETERMOVIR VÔ ĐỊNH HÌNH VÀ DƯỢC PHẨM DẠNG RẮN DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất Letermovir vô định hình và dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng chứa hợp chất này (chế phẩm giải phóng tức thì). Letermovir vô định hình này thích hợp cho chế phẩm giải phóng tức thì nếu được tách ra khỏi dung dịch hữu cơ bằng cách sấy bằng trục cán dung môi hữu cơ này trong dung môi hữu cơ dễ bay hơi, cụ thể là axeton, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 60°C, và sau đó sấy Letermovir vô định hình thu được, hoặc tách Letermovir vô định hình này bằng cách kết tủa từ dung môi trộn lẫn được với nước được chọn từ axeton hoặc axetonitril trong một lượng nước dư làm chất chống hòa tan, và sau đó lọc hoặc ly tâm letermovir vô định hình thu được. Chế phẩm giải phóng tức thì chứa Letermovir vô định hình được dự định để dùng trong các phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh có liên quan đến nhóm *Herpesviridae*, tốt hơn là có liên quan đến virut dạng hạt vùi cự bào (CMV), thậm chí tốt hơn nữa là có liên quan đến virut dạng hạt vùi cự bào của người (HCMV).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hóa dược/dạng bào chế theo y lý Galen. Sáng chế đề cập đến dạng bào chế theo y lý Galen mới ổn định chứa hợp chất Letermovir vô định hình dùng qua đường miệng. Các chế phẩm này thích hợp để dùng làm dược phẩm dùng qua đường miệng để điều trị bệnh virut, cụ thể là bệnh nhiễm virut dạng hạt vùi cự bào (cytomegalovirus) ở người (dưới đây gọi là HCMV). Sáng chế cũng đề cập đến quy trình tách Letermovir làm hoạt chất (dưới đây gọi là API (active pharmaceutical ingredient - API)) ở trạng thái vô định hình. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến Letermovir vô định hình có các đặc tính lý hóa có lợi về sự phân bố cỡ hạt, diện tích bề mặt riêng và lượng tạp chất gây độc, mà khiến cho hợp chất này dễ dàng được bào chế ở dạng dược phẩm dạng rắn để dùng qua đường miệng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết rằng API ở trạng thái vô định hình đã khiến cho ngành công nghiệp dược phải đối mặt với nhiều vấn đề trong quá trình tách và bào chế chế phẩm chứa nó. Đặc biệt là, các hợp chất lưỡng tính như Letermovir, được biết đến là xuất hiện ở các dạng muối khác nhau, dẫn đến nhiều khó khăn trong quá trình tổng hợp và bào chế chế phẩm.

Letermovir được biết đến là một dược chất mạnh để điều trị bệnh nhiễm HCMV và được mô tả nhiều trong tài liệu *Lischka et al., In Vitro and In Vivo Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir. Antimicrob. Agents Chemother. 2010, 54: p.1290–1297*, và *Kaul et al., First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound Letermovir. Am. J. Transplant. 2011, 11:1079-1084*; cũng như là *Marschall et al., In Vitro Evaluation of the Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir against Herpesviruses and Other Human Pathogenic Viruses. Antimicrob. Agents Chemother. 2012, 56:1135-1137.*

HCMV là một loại virut thuộc họ virut được biết đến là *Herpesviridae* hoặc virut hecpet. Thông thường được gọi tắt là HCMV và theo cách khác được biết là virut

hecpet 5 ở người (herpesvirus-5-HHV-5). Trong họ *Herpesviridae*, HCMV thuộc họ phụ *Betaherpesvirinae*, mà cũng bao gồm các virut dạng hạt vùi cự bào từ động vật có vú khác.

Mặc dù các virut này có thể được tìm thấy khắp cơ thể, nhưng bệnh nhiễm HCMV thường có liên quan đến tuyến nước bọt. Bệnh nhiễm HCMV thường không được chú ý ở người khỏe mạnh, nhưng có thể đe dọa cuộc sống của các đối tượng bị suy giảm miễn dịch, như người bị nhiễm HIV, người nhận ghép cơ quan, hoặc trẻ mới sinh. Cụ thể là, HCMV vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây ra các dị tật bẩm sinh và bệnh đe dọa cuộc sống do virut ở người nhận ghép cơ quan.

Các thuốc kháng HCMV đã được thông qua hiện nay nhằm vào ADN polymeaza của virut, pUL54. Hợp chất đã biết Ganciclovir (GCV) hoạt động như là một chất tương tự nucleosit. Hoạt tính kháng virut của hợp chất này cần phosphoryl hóa bởi protein kinaza của HCMV, pUL97. Về mặt này, Cidovir (CDV) là chất tương tự nucleotit đã được phosphoryl hóa và nhờ đó có hoạt tính. Foscarnet (FOS) có kiểu tác dụng khác. Hợp chất này trực tiếp ức chế chức năng của polymeaza bằng cách phong bế vị trí gắn kết pyrophosphat của pUL54. Tuy nhiên, các thuốc nêu trên đã được biết đến là có liên quan đến tính độc và sự xuất hiện tính kháng thuốc. Hơn thế nữa, tính sinh khả dụng của nó vẫn có thể cải thiện được.

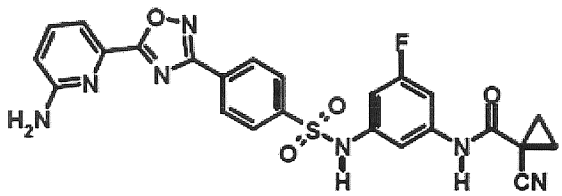
Các nỗ lực đã được thực hiện nhằm phát triển các thuốc kháng virut HCMV ít độc hơn, có hoạt tính mạnh hơn dùng qua đường miệng với kiểu tác dụng mới bằng cách tổng hợp và đánh giá benzimidazol ribonucleosit. Các thuốc thuộc nhóm này được nhận thấy là có hoạt tính mạnh chống lại HCMV và nhằm vào phức hợp terminaza virut. Tuy nhiên, thực ra là các hợp chất này lại không ổn định về mặt chuyển hóa.

Ngoài ra, HCMV kháng benzimidazol ribonucleosit đã được mô tả, trong đó tính kháng đã được xác định ở vùng khung đọc mở (dưới đây được gọi là ORF) UL89 và UL56 (cf. *Krosky et al., Resistance of Human Cytomegalovirus to Benzimidazol ribonucleosit- Maps to Two Open Reading Frames: UL89 and UL56, Journal of Virology, 1998, p. 4721 – 4728, and Evers et al., Inhibition of Human Cytomegalovirus Replication by Benzimidazole Nucleosides Involves Three Distinct Mechanisms, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004, p. 3918 – 3927*).

BAY 38-4766 là một hợp chất ức chế quá trình tái bản HCMV chọn lọc và có hiệu lực khác và đại diện cho nhóm các thuốc kháng HCMV không nucleosit mới, phenylendiamin sulfonamit. Hợp chất này cũng nhằm vào phức hợp terminaza của virut. BAY 38-4766 ngăn ngừa sự phân cắt của các đoạn trùng lặp AND virut có khối lượng phân tử lớn thành các đoạn bộ gen monome. Tuy nhiên, việc phát triển các hợp chất này bị gián đoạn.

Ngoài ra, hợp chất kháng HCMV đã được mô tả, chứa các đột biến ở các ORF virut UL56 và UL89 không kể các đột biến khác (cf. *Buerger et al., A Novel Non-nucleoside Inhibitor Specifically Targets Cytomegalovirus DNA Maturation via the UL89 và UL56 Gene Products, Journal of Virology, 2001, p. 9077 – 9086*).

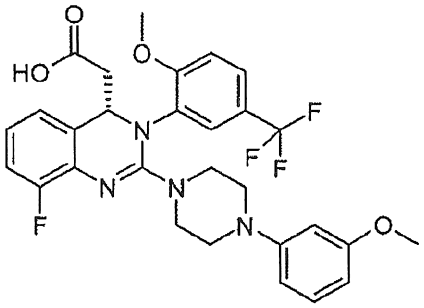
Các nỗ lực khác nhằm tìm ra các thuốc kháng HCMV tốt hơn đã dẫn đến việc phát hiện ra các hợp chất có khối lượng phân tử nhỏ Bay 82-3286 và 3,4 dihydroquinazolin, như Letermovir.



CSM: BAY 82-3286

Trái ngược với các hợp chất được mô tả trên đây, hợp chất 3,4 dihydroquinazolin như Letermovir phong bế quá trình tái bản virut mà không ức chế quá trình tổng hợp ADN HCMV con hoặc các protein virut. Thực tế là, Letermovir đã được thể hiện là tác dụng thông qua kiểu tác dụng có liên quan đến terminaza virut. Tuy nhiên, kiểu tương tác của nó với phức hợp terminaza virut và cấu trúc hóa học của nó khác biệt so với tất cả các dược chất khác được xác định cho đến bây giờ mà được biết đến là nhằm vào phức hợp terminaza HCMV, bao gồm BDCRB và BAY 38-4766. Trong khi hoạt tính kháng virut kháng virut dạng hạt vùi cự bào của loài gặm nhấm đã được mô tả ở tất cả các chất ức chế phân cắt/bao gói đã công bố, kể cả BDCRB và BAY 38-4766, Letermovir chỉ có hoạt tính chống lại virut dạng hạt vùi cự bào của người và do đó có tiềm năng lớn làm thuốc kháng HCMV đặc hiệu ở người.

Tên hóa học chính xác của Letermovir là axit (S)-{8-Flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-quinazolinyl}axetic, có công thức (I) được mô tả dưới đây:



Công thức (I); tức là $C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$.

Quy trình tổng hợp Letermovir được mô tả trong đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Mỹ số US 2007/0191387 A1, các phương án được lấy làm ví dụ 14 và 15, trang 40 và 41, các đoạn từ [0495] đến [0505]. Letermovir thể hiện hoạt tính kháng HCMV tốt hơn *in vitro* và *in vivo* và được thử nghiệm lâm sàng giai đoạn IIb. Đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Mỹ số US 2007/0191387 A1 không mô tả các đặc tính lý hóa cụ thể của Letermovir về sự phân bố cỡ hạt, diện tích bề mặt riêng và lượng tạp chất dược dụng mà khiến cho dược chất này thích hợp cho các dạng bào chế theo y lý Galen dạng rắn có thể dùng qua đường miệng.

Quy trình điều chế Letermovir được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/133822; ví dụ 11. WO 2006/133822 không mô tả các đặc tính lý hóa cụ thể của Letermovir về sự phân bố cỡ hạt, diện tích bề mặt riêng và lượng tạp chất dược dụng mà khiến cho dược chất này thích hợp cho các dạng bào chế theo y lý Galen dạng rắn có thể dùng qua đường miệng.

Công bố đơn quốc tế số WO 2013/127971 A1 mô tả các muối natri và canxi của Letermovir và các solvat của chúng, và sử dụng chúng làm chất kháng virut. Công bố đơn quốc tế số WO 2013/127971 A1 không mô tả các đặc tính lý hóa cụ thể của Letermovir về sự phân bố cỡ hạt, diện tích bề mặt riêng và lượng tạp chất dược dụng mà khiến cho hợp chất này thích hợp cho các dạng bào chế theo y lý Galen dạng rắn có thể dùng qua đường miệng.

Letermovir ức chế quá trình tái bản của HCMV thông qua cơ chế kháng virut đặc hiệu có liên quan đến cấu trúc siêu phân tử terminaza virut, nhưng đây cũng chính là điểm khác biệt với cơ chế kháng virut của các nhóm hợp chất khác cũng được biết đến là nhằm vào phức hợp enzym này (cf. *Goldner et al., The Novel*

Anticytomegalovirus Compound AIC246 (Letermovir) Inhibits Human Cytomegalovirus Replication through a Specific Antiviral Mechanism That Involves the Terminaza virut, Journal of Virology, 2011, p. 10884 – 10893).

Tuy nhiên, Letermovir lưỡng tính có các đặc tính hóa học mà đặt ra các thử thách cho lĩnh vực hóa dược. Vì thế, Letermovir được tách ở dạng phân tử lưỡng tính có thể được duy trì ở trạng thái vô định hình, trong khi ở dạng muối axit và bazơ, Letermovir có thể kết tinh với một số ion đối hạn chế (cũng xem đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Đức số 10 2012 101 673.9; đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Đức số 10 2012 101 659.3).

Các nỗ lực kết tinh API Letermovir có thể tái sản xuất được ở dạng lưỡng tính và duy trì dược chất này được kết tinh ở dạng đa hình ổn định đã thất bại cho đến nay. Do đó, Letermovir phải được tách ở trạng thái vô định hình với hiệu suất và độ tinh khiết đủ đồng thời vẫn giữ được các đặc tính lý hóa của nó, mà cho phép thu được các đặc tính hòa tan đủ ở chế phẩm viên nén/viên nang dùng qua đường miệng.

Về điểm này, mới chỉ có các chế phẩm dạng dung dịch chứa Letermovir được biết đến trong lĩnh vực này. Tuy nhiên, chỉ Letermovir vô định hình dùng để bào chế các chế phẩm dùng qua đường tĩnh mạch là có thể hòa tan hoàn toàn trong nước (có hoặc không có etanol) bằng cách bổ sung một lượng dư arginin hoặc lysin, hoặc bổ sung xyclodextrin kết hợp với natri hydroxit.

Mục đích của sáng chế là tạo ra các dạng liều rắn hòa tan nhanh như viên nén và/hoặc viên nang chứa Letermovir ở trạng thái vô định hình thích hợp để sử dụng qua đường miệng. Trong trường hợp này, một mục đích khác của sáng chế là bào chế các dạng liều dùng qua đường miệng chứa API Letermovir vô định hình rắn để dùng qua đường miệng có sinh khả dụng thích hợp.

Tuy nhiên, quy trình tạo hạt ướt dựa trên dung dịch nước chứa Letermovir và arginin với lượng dư bằng cách sử dụng cả, quy trình tạo hạt cắt tốc độ cao và phun sương không thu được viên nén/viên nang có độ hòa tan đủ để giải phóng tức thì (sau đây gọi là IR). Cụ thể là, gặp phải các vấn đề khi tách Letermovir ở dạng API tinh khiết, đó là độ tinh khiết và/hoặc độ ổn định hóa học là không đủ trong trường hợp hầu hết các dung môi hữu cơ chứa rượu thấp. Do đó, trái ngược với mong đợi phương pháp bào chế chế phẩm dùng qua đường tĩnh mạch bằng cách bổ sung arginin không thể áp dụng cho chế phẩm viên nén/viên nang chứa Letermovir. Arginin không có tác

động tích cực đến các đặc tính hòa tan của Letermovir trong các dạng liều rắn như được thể hiện trong ví dụ 1.

Nghiên cứu độ tan được thực hiện bởi các tác giả sáng chế cũng đã khẳng định profin độ tan của Letermovir vô định hình không xác định khi ở độ pH nằm trong khoảng từ 1 đến 7,5 thì độ tan của Letermovir khác nhau từ 0,4 đến > 1mg/ml như được thể hiện trong ví dụ 2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Ngạc nhiên và bất ngờ, sáng chế đề xuất API Letermovir tinh khiết ở trạng thái vô định hình là thích hợp để bào chế tiếp thành các dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng. Dược phẩm dạng rắn được đề xuất ở đây cho phép các đặc tính hòa tan của Letermovir vô định hình trong chế phẩm được tạo hạt > 50% trong 30 phút, nếu được thử độ hòa tan bằng cách sử dụng phương pháp Ph.Eur. 2.9.3, thiết bị 2, với tốc độ cánh quạt bằng 50 vòng/phút ở nhiệt độ 37,0°C ± 0,5°C trong 1000ml môi trường HCl 0,1N/natri lauryl sulfat 0,2% và đo bằng phương pháp HPLC pha đảo tại thời điểm 30 phút như sau:

Các điều kiện hoạt động HPLC:

Cột: Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40mm x 4,0mm, 10µm

Bước sóng phát hiện: 256nm

Thời gian chạy ước chừng: 4 phút

Thời gian duy trì ước chừng: 1,3 phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thể tích tiêm: 20µL

Tốc độ dòng: 1,5ml/phút

Pha động: Dung dịch đệm pH 4,0/Axetonitril; 55/45 thể tích/thể tích.

Do đó, có thể kỳ vọng đạt được sinh khả dụng cao qua đường miệng dựa trên các đặc tính hòa tan được cải thiện này.

Theo khía cạnh thứ nhất, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng Letermovir vô định hình có thể thuận tiện được tách bằng một trong hai bước:

i) sấy bằng trục cán dung dịch chứa Letermovir vô định hình trong dung môi hữu cơ dễ bay hơi, tốt hơn là axeton, hoặc

ii) kết tủa Letermovir vô định hình từ các dung môi trộn lẫn được với nước (tốt hơn là axeton hoặc axetonitril) trong một lượng nước dư làm chất chống hòa tan.

Theo nguyên tắc, hợp chất vô định hình như Letermovir cũng có thể được tách bằng cách sấy phun hoặc làm bay hơi dung dịch trong trong môi hữu cơ, nhưng trong trường hợp Letermovir hiệu suất và/hoặc độ tinh khiết thu được là không đủ do một lượng lớn dung môi dư còn lại trong API Letermovir vô định hình.

Theo một khía cạnh thứ hai, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra hai phương pháp sản xuất được ưu tiên, tức là trong trường hợp Letermovir được tách trên thiết bị sấy bằng trục cán thì tốt hơn là API được xử lý bằng quy trình tạo hạt ướt và trong trường hợp Letermovir được kết tủa thì tốt hơn là API được xử lý bằng quy trình tạo hạt khô.

Cả hai quy trình đều cho phép sản xuất các dạng bào chế theo y lý Galen chứa Letermovir vô định hình làm API mà có thể tái sản xuất và thể hiện các đặc tính hòa tan của Letermovir trong chế phẩm tạo hạt > 50% trong vòng 30 phút, nếu được thử độ hòa tan bằng cách sử dụng phương pháp Ph.Eur 2.9.3, thiết bị 2, với tốc độ cánh quạt bằng 50 vòng/phút ở nhiệt độ 37,0°C ± 0,5°C trong 1000ml môi trường HCl 0,1N/natri lauryl sulfat 0,2% và đo bằng phương pháp HPLC pha đảo ở thời điểm 30 phút như sau:

Các điều kiện hoạt động của HPLC:

Cột:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40mm x 4,0mm, 10µm
Bước sóng phát hiện:	256nm
Thời gian chạy ước chừng:	4 phút
Thời gian duy trì ước chừng:	1,3 phút
Nhiệt độ cột:	40°C
Thể tích tiêm:	20µL
Tốc độ dòng:	1,5ml/phút
Pha động:	Dung dịch đệm pH 4,0/Axetonitril; 55/45 thể tích/thể tích.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: Các thử nghiệm kết tủa. Mục 1 – 3; loại bỏ MTBE chưng cất bằng metanol, etanol, và axetonitril; kết tủa Letermovir bằng cách bổ sung nước. Mục 4 loại

bỏ MTBE chưng cất bằng axeton; kết tủa Letermovir bằng cách bổ sung vào nước. Mục 5 – 6; kết tủa ngược: bổ sung nước vào dung dịch axeton và axetonitril, tương ứng. Mục 7 – 11; dựa theo thiết bị sấy hình trụ của Letermovir đã sấy bằng trục cán bằng cách sử dụng metanol, etanol, axetonitril, DCM, và MTBE làm dung môi bay hơi. [1)] có nghĩa là hiệu suất bị giảm do hao hụt nguyên liệu trên thành cốc.

Fig.2: thể hiện biểu đồ nhiễu xạ XRPD của mục 11 từ Fig.1. Mẫu nêu trong mục 11 được tách bằng máy sấy hình trụ Letermovir đã sấy bằng trục cán sử dụng MTBE làm dung môi bay hơi. Biểu đồ này là điển hình cho chất rắn vô định hình như Letermovir. Tất cả các biểu đồ nhiễu xạ khác (các mục 1 đến 10) về cơ bản là giống với biểu đồ nhiễu xạ của mục 11. Rõ ràng là, tất cả các kỹ thuật tách đều thu được nguyên liệu vô định hình (Cũng xem cột "Hình thái học theo XRPD" trên Fig.1).

Fig.3: thể hiện sắc ký đồ HPLC của Letermovir đã tách.

Fig.4: thể hiện phổ Raman của Letermovir vô định hình. Đo phổ Raman được tiến hành theo Ph. Eur. Ed. VI, bằng cách sử dụng máy đo phổ Raman loại Bruker RFS 100/S, năng lượng laze kích thích 400mW, độ phân giải $2cm^{-1}$, số lần quét = 128, khoảng số sóng thu nhận tín hiệu 3300 – 0 cm^{-1}, đường kính khe hở 5,0mm, bình thủy tinh có đĩa 96 lỗ, và phân tích phổ bằng cách chuẩn hóa và hiệu chuẩn đường cơ sở tuyến tính. Fig.4 thể hiện sự so sánh giữa Letermovir rắn (1) và Letermovir đã hòa tan (2) trái ngược với DMSO (3). Như được thể hiện trong các kết quả XRPD nêu trong Fig.2, Letermovir rắn cũng được khẳng định là vô định hình bằng cách sử dụng phép đo phổ Raman.

Fig.5: thể hiện độ tan của Letermovir vô định hình trong nước.

Fig.6: thể hiện profin độ tan theo PH của Letermovir.

Fig.7a và 7b: thể hiện các kết quả dược động học. Độ sinh khả dụng tuyệt đối của Letermovir ở dưới liều điều trị 30mg được thử nghiệm.

Fig.8: a) thể hiện các đặc tính ổn định của viên nén chứa 240mg Letermovir được thử nghiệm; b) thể hiện các đặc tính ổn định của viên nén chứa 60mg Letermovir được thử nghiệm; c) thể hiện các đặc tính ổn định của viên nén chứa 120mg Letermovir được thử nghiệm.

Fig.9: a) là biểu đồ sự phân bố cỡ hạt của lô chứa Letermovir kết tủa theo sáng chế (1300750) thể hiện các phần khác nhau với mức chênh lệch thời gian xấp xỉ từ 2 đến 3 phút; b). Biểu đồ sự phân bố cỡ hạt của một lô khác chứa Letermovir kết tủa

theo sáng chế (1300735) thể hiện các phần khác nhau với mức chênh lệch thời gian dưới 2 phút; c) Biểu đồ sự phân bố cỡ hạt của lô Letermovir (được gọi là BXR3GBL) được sản xuất theo ví dụ 11 nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/133822 A1 thể hiện các phần khác nhau với mức chênh lệch thời gian xấp xỉ 2 phút.

Fig.10: thể hiện số liệu về độ ổn định của lô 10101001 chứa Letermovir vô định hình kết tủa theo sáng chế ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% (điều kiện bảo quản trong thời gian dài).

Fig.11: thể hiện số liệu về độ ổn định của lô 09041001 chứa Letermovir vô định hình kết tủa theo sáng chế ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% trong 48 tháng.

Fig.12: thể hiện sơ đồ phản ứng của quy trình tổng hợp Letermovir được ưu tiên. Dấu hoa thị ở cuối bên trái trước bước 4) – chuyển đổi dung môi là bước mà bắt đầu quy trình tách theo sáng chế. Ở đây, phương pháp tách được ưu tiên nhất được thể hiện làm ví dụ là chuyển đổi dung môi thành axeton (4), sau đó kết tủa bằng cách phun vào trong nước (5). Sau đó tách bằng cách ly tâm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế cũng đề xuất quy trình tách API Letermovir vô định hình được cải thiện và các dạng bào chế theo y lý Galen ổn định về mặt hóa học của nó có các đặc tính hòa tan thích hợp để dùng qua đường miệng. Ngoài ra, sáng chế đề xuất các dạng liều dùng qua đường miệng như viên nén hoặc viên nang chứa API Letermovir vô định hình rắn hoặc muối, solvat hoặc hydrat dược dụng của nó và có sinh khả dụng thích hợp. Hơn thế nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường miệng chứa API Letermovir vô định hình rắn hoặc muối, solvat hoặc hydrat dược dụng của nó dùng để điều trị các bệnh nhiễm virut, cụ thể là để điều trị bệnh nhiễm HCMV.

Với phạm vi sáng chế, các vấn đề gặp phải khi bào chế các chế phẩm thích hợp trên cơ sở Letermovir vô định hình là:

a) không tránh khỏi sự tách ra khỏi dung dịch trong dung môi hữu cơ để thu được Letermovir vô định hình ở dạng tinh khiết có các đặc tính hóa lý thích hợp để bào chế các chế phẩm dùng qua đường miệng, và

b) tạo ra dạng bào chế theo y lý Galen đủ để giữ Letermovir ở trạng thái vô định hình, và cho phép tạo hạt viên nang hoặc viên nén IR.

Theo mục a) trên đây, Fig.12 thể hiện sơ đồ phản ứng về quy trình tổng hợp Letermovir được ưu tiên. Trong đó, dấu hoa thị ở phía dưới bên trái trước bước 4) – chuyển dung môi là bước bắt đầu quá trình tách theo sáng chế.

Về điểm này, sáng chế đề xuất giải pháp cho các vấn đề nêu trên của sáng chế, đó là:

a) đề xuất các kỹ thuật tách thích hợp để thu được Letermovir ở trạng thái tinh khiết, ổn định hóa học và vô định hình,

b) đề xuất quy trình thích hợp để sản xuất viên nén/viên nang chứa Letermovir vô định hình có các đặc tính hòa tan thích hợp được thực hiện ở các dạng liều viên nén/viên nang IR, tức là > 50% Letermovir hòa tan trong 30 phút.

Ngạc nhiên và bất ngờ, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng, ổn định hóa học chứa Letermovir hoặc muối, solvat hoặc hydrat dược dụng của nó được đặc trưng bởi độ hòa tan của Letermovir vô định hình trong chế phẩm tạo hạt là > 50% trong 30 phút.

Ngoài ra, ngạc nhiên và bất ngờ sáng chế đề xuất dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng, ổn định hóa học chứa Letermovir hoặc muối, solvat hoặc hydrat dược dụng của nó được đặc trưng bởi độ sinh khả dụng tuyệt đối (F) của API Letermovir vô định hình trong chế phẩm tạo hạt nằm trong khoảng từ 30 đến 95%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 95%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60 đến 95%.

Theo một khía cạnh khác, ngạc nhiên và bất ngờ sáng chế đề xuất dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng, ổn định về mặt hóa học chứa Letermovir hoặc muối, solvat hoặc hydrat dược dụng của nó được đặc trưng bởi độ sinh khả dụng tuyệt đối (F) của API Letermovir vô định hình trong chế phẩm tạo hạt > 30%, tốt hơn là > 40%, tốt hơn nữa là > 50%, thậm chí tốt hơn nữa là > 70%, thậm chí được ưu tiên hơn là > 80%, và được ưu tiên nhất là > 90%.

Độ ổn định hóa học là yếu tố quyết định đối với một dược chất để duy trì hoạt tính của nó ở dạng liều thích hợp như niên nén hoặc viên nang dùng qua đường miệng. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng độ ổn định hóa học của API không kể các yếu tố khác phụ thuộc vào quy trình tách ngoài thành phần của chính chế phẩm, hỗn hợp của nó, phương pháp sản xuất chế phẩm và chính điều kiện bảo quản. Về điểm này, thông thường đã biết rằng các tạp chất có thể thoái biến từ API, như

Letermovir do tăng nhiệt độ bảo quản, độ ẩm tương đối trong quá trình bảo quản và thời gian bảo quản.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế Letermovir được tách ra khỏi dung dịch trong dung môi hữu cơ với hiệu suất và độ tinh khiết đủ và Letermovir vẫn ổn định ở trạng thái vô định hình của nó có các đặc tính lý hóa được bảo toàn để cho phép bào chế chế phẩm viên nén/viên nang dùng qua đường miệng có các đặc tính hòa tan thích hợp, tức là > 50% Letermovir vô định hình hòa tan trong 30 phút.

Theo sáng chế, ở bước tổng hợp hóa học cuối cùng, Letermovir được bào chế bằng cách xà phòng hóa este metyl tương ứng, mà được sử dụng để tách cả hai chất đồng phân đối ảnh nhờ kết tinh bằng axit (2S, 3S)-(+)-Di-O-4-toluoyl-D-tartaric. Axit không đối ảnh được loại khỏi dung dịch metyl-tert-butyl-ete (dưới đây gọi là MTBE) bằng cách chiết bằng dung dịch nước bicacbonat, và este metyl của Letermovir được xà phòng hóa bằng cách sử dụng dung dịch nước natri hydroxit trong hỗn hợp hai pha.

Sau khi xà phòng hóa, dạng lưỡng tính có thể được chiết sang MTBE ở pH trung tính. Cuối cùng, chuyển dung môi thành axeton được tiến hành và API Letermovir vô định hình có thể được tách bằng cách sử dụng một trong hai cách:

i) thiết bị sấy bằng trục cán, hoặc

ii) kết tủa dung dịch axeton hoặc axetonitril chứa API Letermovir vô định hình trong một lượng dư nước đã khuấy sau đó sấy ở nhiệt độ cao từ 40 đến 80°C trong thiết bị sấy hình nón.

Theo cách khác, có thể thúc đẩy kết tủa bằng cách bổ sung nước làm chất chống hòa tan vào dung dịch axetonitril hoặc axeton chứa API Letermovir vô định hình. Quy trình này thu được nguyên liệu dính, mà phải được xử lý tiếp để thu được API Letermovir vô định hình rắn, được tách bằng cách lọc.

Do các phương pháp tách trên đây, Letermovir có thể được tách ở trạng thái vô định hình, với độ tinh khiết đồng phân quang học và hóa học với Lượng dung môi dư nằm trong giới hạn chấp nhận được, có các đặc tính lý hóa thích hợp cho dạng bào chế theo y lý Galen mà không cần thêm các bước như nghiền, hoặc micro hóa.

Các đặc tính lý hóa này bao gồm diện tích bề mặt riêng của Letermovir vô định hình thu được theo sáng chế ít nhất là $1 m^2/g$, nếu Letermovir đã tách được phân tích diện tích bề mặt riêng (specific surface area - SSA) theo phương pháp của Brunauer-Emmett-Teller (BET) thì áp dụng các điều kiện được lấy làm ví dụ dưới đây:

Nguyên tắc: Hấp phụ nitơ ở nhiệt độ 77 K; phương pháp theo Brunauer, Emmett và Teller (BET)

Phương pháp: phương pháp đo thể tích (phương pháp II) theo USP <846>

Thiết bị: Tristar 3000 / VacPrep 061 (Các thiết bị của hãng Micromeritic)

Khối lượng mẫu: xấp xỉ 1,5 – 2,5g

Chuẩn bị mẫu: loại khí trong 2 giờ ở nhiệt độ 40°C trong chân không (áp suất chân không cuối cùng < 2,7Pa)

Khoảng áp suất p/p0: 0,05 – 0,15 (3 điểm dữ liệu).

Các đặc tính lý hóa này cũng bao gồm giá trị trung bình của mức phân bố cỡ hạt (particle size distribution-PSD) không quá 10µm, nếu Letermovir đã tách theo sáng chế được phân tích mức phân bố cỡ hạt thì áp dụng các điều kiện được lấy làm ví dụ dưới đây:

Thiết bị: Mastersizer 2000 kiểu phân tán khô

Kiểu: Fraunhofer; lượng mẫu được sử dụng trong quy trình: 0,3 – 0,4g

Thời gian đo: 20 giây

Thời gian nền: 6 giây

Giới hạn che khuất: 0,5 đến 6%

Khay mẫu: vi thể tích; rây nhỏ có bóng

Tỷ lệ cấp liệu: 45 – 55%

Áp suất phân tán: 2,5bar

Bốn phân tích độc lập được tiến hành và các kết quả được lấy trung bình.

Các đặc tính lý hóa này cũng bao gồm lượng tạp chất độc dược dụng của Letermovir được tách theo sáng chế, đó là:

i) lượng tạp chất mesityl oxit </= 31ppm, nếu được xác định bằng sắc ký khí không gian tĩnh như được mô tả chi tiết trong phương án cụ thể số 12 dưới đây

và/hoặc

ii) lượng tạp chất 3-metoxyanilin < 20ppm, tốt hơn là < 15ppm, tốt hơn nữa là < 10ppm, thậm chí tốt hơn nữa là < 5ppm, được ưu tiên nhất là < 1,5ppm, nếu được xác định bằng sắc ký khí có các điều kiện hoạt động dưới đây:

Thiết bị Sắc ký khí, ví dụ Agilent 6890

Cột	DB-1 chiều dài 60m, đường kính trong 0,25mm, độ dày màng 1µm
Khí mang, tốc độ dòng	Nitơ, 1,7ml/phút, lưu lượng không đổi
Tỷ lệ chia dòng	1:5
Nhiệt độ buồng tiêm	150°C
Chương trình nhiệt độ lò	
Nhiệt độ bắt đầu	70°C
Thời gian lưu	5 phút
1. Tốc độ gia nhiệt	8 K/phút
1. Nhiệt độ cuối cùng	120°C
Thời gian lưu	22 phút
2. Tốc độ gia nhiệt	25 K/phút
2. Nhiệt độ cuối cùng	300°C
Thời gian lưu	2 phút
Thời gian phân tích	42,45 phút
Thể tích tiêm	5µL
FID:	
Nhiệt độ	300°C
Khí đốt	Hydro: 40ml/phút; Không khí: 450ml/phút
Khí bổ trợ (N_2)	25ml/phút
Quá trình đuổi khí	
Khí mang, tốc độ dòng	Nitơ: 2,5ml/phút, lưu lượng không đổi
Tỷ lệ chia dòng	1:5
Nhiệt độ buồng tiêm	300°C
Chương trình nhiệt độ lò	
Nhiệt độ bắt đầu	300°C
Thời gian lưu	15 phút
Thời gian phân tích	15 phút

Thể tích tiêm 5µL.

Với phạm vi trên đây, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng diện tích bề mặt riêng của Letermovir vô định hình giống bột tăng khi cỡ hạt giảm. Do đó, bề mặt của dược chất Letermovir tăng, nhờ đó cải thiện độ hòa tan của nó và profin tái hấp thu khi dùng qua đường miệng ở dạng liều rắn.

Ngạc và bất ngờ sáng chế đã phát hiện ra rằng bằng phương pháp tách được mô tả ở đây có thể thu được Letermovir vô định hình có mức phân bố cỡ hạt trung bình không quá 10µm và/hoặc diện tích bề mặt riêng ít nhất là $1m^2/g$. Ngoài ra, Letermovir vô định hình thu được bằng các phương pháp theo sáng chế có độ tinh khiết cao, nhờ đó làm cho nó có tính dược dụng để dễ dàng bào chế ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng.

Tiếp theo, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các dạng bào chế theo y lý Galen cho Letermovir được tách ở trạng thái vô định hình mà vẫn giữ được trạng thái vô định hình này mà không làm ảnh hưởng đến hoạt tính dược lý và các đặc tính hòa tan.

Do đó, theo khía cạnh thứ hai, ngạc nhiên và bất ngờ các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các dạng bào chế theo y lý Galen ổn định về mặt hóa học chứa Letermovir vô định hình có các đặc tính hòa tan của Letermovir vô định hình trong chế phẩm tạo hạt là > 50% trong 30 phút.

Trong phạm vi của khía cạnh thứ hai của sáng chế, ngạc nhiên và bất ngờ, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các dược phẩm dạng rắn chứa Letermovir ở trạng thái vô định hình có độ sinh khả dụng tuyệt đối (F) nằm trong khoảng từ 30 đến 95%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 95%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60 đến 95%.

Do đó, sáng chế kết hợp được các ưu điểm của trạng thái vô định hình chưa ổn định của Letermovir, tức là các đặc tính hòa tan được cải thiện, với các dạng bào chế theo y lý Galen thích hợp để giữ trạng thái vô định hình, và do đó bào chế được các dạng liều rắn dùng qua đường miệng như viên nén hoặc viên nang. Ngoài ra, sáng chế đề cập tính ưa chất béo của Letermovir ở trạng thái vô định hình, để thu được dược phẩm dạng rắn chứa Letermovir có sinh khả dụng tuyệt đối (F) chứa API Letermovir vô định hình trong chế phẩm tạo hạt > 30%, tốt hơn là > 40%, tốt hơn nữa là > 50%,

thậm chí tốt hơn nữa là > 70%, thậm chí được ưu tiên hơn là > 80%, và được ưu tiên nhất là > 90%.

Mặc dù đã có các cải thiện về đặc tính hòa tan, nhưng tính ưa chất béo của Letermovir ở trạng thái vô định hình – mà được giữ lại bởi các kỹ thuật tách và quy trình sản xuất theo sáng chế – cũng cải thiện các đặc tính sinh khả dụng của API Letermovir vô định hình, mà đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hơn thế nữa, nói chung đã biết rằng trạng thái vô định hình này là trạng thái chưa ổn định, mà dẫn đến sự truyền nhiệt động theo hướng kết tinh. Trong các trường hợp mà dược chất chủ yếu ở dạng tinh thể được chuyển hóa thành trạng thái vô định hình để làm tăng các đặc tính về độ tan và độ hòa tan, thường tiến hành bào chế hệ phân tán rắn (hoặc ép đùn tan chảy) dược chất này chẳng hạn bằng cách sử dụng các polyme dược dụng để làm ổn định khối kết tụ dược chất-polyme chống lại sự kết tinh.

Tuy nhiên, do các kỹ thuật tách theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế mà dược phẩm dạng rắn ổn định trong thời gian dài chứa Letermovir vô định hình được đề xuất mà không cần xử lý như là môi trường phân tán rắn hoặc ép đùn tan chảy. Về điểm này, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng việc tách Letermovir vô định hình có chất lượng cao không phải là một việc làm quan trọng.

Tách Letermovir bằng cách sử dụng thiết bị sấy bằng trục cán

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng quy trình sấy bằng trục cán để tách Letermovir là thích hợp.

Theo sáng chế, quy trình này được bắt đầu bởi:

- sử dụng dung dịch chứa Letermovir trong axeton, tạo một lớp màng rất mỏng trên trống quay đã gia nhiệt (40 – 60°C, tốt hơn là 60°C), mà được lắp trong buồng chân không có áp suất xấp xỉ 200 mbar,
- sau đó Letermovir được lấy ra khỏi trống bằng cách sử dụng công cụ cạo.

Quy trình này bị hạn chế về năng suất vận hành và thu được Letermovir ở trạng thái vô định hình, mà phải cần

- quy trình sấy cuối cùng

để đáp ứng các yêu cầu ICH về Lượng dung môi dư.

Tách Letermovir bằng cách kết tủa từ axetonitril hoặc axeton trong một lượng nước dư

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng Letermovir có thể được tách ở trạng thái vô định hình nếu được kết tủa từ axetonitril hoặc axeton trong một lượng nước dư.

Do đó, theo một khía cạnh khác sáng chế đề xuất quy trình kết tủa để tách Letermovir vô định hình, được đặc trưng bởi kết tủa từ các dung môi trộn lẫn được với nước axetonitril hoặc axeton trong một lượng nước dư đã khuấy. Tiếp đó tách bằng cách lọc hoặc ly tâm. Sau đó, tùy ý tiến hành bước sấy trong chân không.

Theo quy trình nêu trên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng kết tủa, lọc và sấy trong chân không ở nhiệt độ cao 40 – 80°C là thích hợp để tách Letermovir vô định hình có độ tinh khiết cao và có các đặc tính lý hóa thích hợp, cụ thể là theo quan điểm về sự phân bố cỡ hạt và diện tích bề mặt riêng, mà cho phép bào chế tiếp thành viên nén.

Ảnh hưởng của các dung môi đến quá trình tách Letermovir

Các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng nói chung việc tách Letermovir là phụ thuộc vào dung môi và do đó các dung môi đặc hiệu và thích hợp là cần thiết để thu được Letermovir ở trạng thái vô định hình ổn định về mặt hóa học và tinh khiết.

Trong các nghiên cứu tối ưu hóa và phát triển hóa học để thu được Letermovir vô định hình loại dùng được trong bào chế, các dung môi trộn lẫn được với nước dưới đây được nghiên cứu: etanol, tetrahydrofuran (THF), metyl etyl keton (MEK, 2-butanon), metanol và axetonitril.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra etanol, THF và MEK không thích hợp làm dung môi để thu được Letermovir vô định hình loại dùng được trong bào chế vì một trong các lý do về chất lượng (tạp chất, dung môi dư) hoặc vì quy trình kết tủa và tự kết tủa.

Do đó, theo một khía cạnh khác của sáng chế etanol, THF và MEK đặc biệt được loại bỏ đối với quy trình kết tủa và kết tủa Letermovir khỏi dung dịch hữu cơ, tốt hơn là dung dịch axeton.

Theo một khía cạnh khác, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra metanol không thích hợp để tách Letermovir và để thu được AIP vô định hình loại dùng được trong bào chế vì các phản ứng phụ tiềm ẩn như tái este hóa có thể xảy ra trong các điều kiện bất lợi, do đó giới hạn các quy trình tách này ở quy mô lớn.

Ngược lại, trái ngược với mong đợi các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chỉ axetonitril và axeton có các đặc tính kết tủa thích hợp để thu được Letermovir ở trạng

thái vô định hình và loại dùng được trong bào chế. Do đó, Letermovir thu được có độ tinh khiết và hiệu suất đủ, cũng như là các đặc tính lý hóa thích hợp và do đó có thể được sử dụng trực tiếp để bào chế các dạng bào chế theo y lý Galen được thực hiện trong các quy trình tạo hạt để bào chế viên nén/viên nang dùng qua đường miệng.

Do đó, theo một khía cạnh khác của sáng chế axetonitril và axeton được ưu tiên làm các dung môi trộn lẫn được với nước dùng để kết tủa Letermovir vô định hình. Thậm chí được ưu tiên hơn là axeton được sử dụng làm dung môi có độc tính thấp hơn dựa vào các giới hạn Lượng dung môi dư theo hướng dẫn ICH hiện nay.

Do đó, theo một khía cạnh khác của sáng chế axeton là dung môi hữu cơ được ưu tiên nhất được dùng để kết tủa Letermovir vô định hình.

Ngoài ra, theo sáng chế Lượng dung môi dư (axetonitril, axeton, nước) có thể được loại bỏ hiệu quả trong chân không ở nhiệt độ cao (40 – 80°C) mà không làm giảm độ tinh khiết hoặc thay đổi các đặc tính lý hóa về trạng thái vô định hình, sự phân bố cỡ hạt và diện tích bề mặt riêng.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế Letermovir vô định hình được tách có lượng axeton dưới 5000ppm (theo hướng dẫn ICH), và lượng nước < 2% (giới hạn nội bộ).

Theo khía cạnh thứ hai của sáng chế:

Sản xuất viên nén/viên nang

Đối tượng của sáng chế cũng là quy trình sản xuất dựa trên quy trình tạo hạt khô và quy trình tạo hạt ướt (cũng được biết đến là quy trình tạo hạt cắt tốc độ cao hoặc quy trình tạo hạt phun sương phía trên) để thu được viên nang/viên nén bao phim IR chứa Letermovir được tách ở trạng thái vô định hình với mức liều khác nhau. Các tác giả sáng chế còn tiến hành quy trình tạo hạt khô để thu được viên nén bao phim IR chứa Letermovir được tách ở trạng thái vô định hình với mức liều khác nhau.

Theo sáng chế quy trình tạo hạt khô có thể được tiến hành trên máy dập viên (dập kép) hoặc bằng cách sử dụng máy cán ép con lăn.

Do đó, theo một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến quy trình tạo hạt khô Letermovir được tách ở trạng thái vô định hình mà có thể thu được bằng máy dập viên hoặc bằng cách sử dụng máy cán ép con lăn.

Một vấn đề ưu tiên khác đối với Letermovir là API vô định hình được tách mà còn được xử lý tiếp trong quy trình tạo hạt chính là quy trình sấy.

Trong trường hợp chất vô định hình Letermovir khô bề mặt, thì lớp xung quanh phát triển để làm giảm sự khô thêm. Đặc tính này của AIP vô định hình đối với các dược phẩm dùng qua đường miệng không được xử lý bằng các kỹ thuật sấy cổ điển trong ngành công nghiệp dược và ngoài ra bao gồm các giới hạn quy mô lớn vốn có.

Theo sáng chế, các quy trình tạo hạt khô và tạo hạt ướt Letermovir ở trạng thái vô định hình, có thể sử dụng các polyme làm các chất kết dính, có bản chất ưa nước và do đó có các tác động có lợi đến các đặc tính hòa tan của Letermovir, vì nó là một chất rắn kị nước nhưng ưa chất béo.

Do đó, theo một khía cạnh khác của sáng chế, các polyme sử dụng được chọn từ nhóm bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở hydroxyl propyl metylxenluloza (cũng được biết đến là hypromeloza hoặc HPMC), povidon (cũng được biết đến là polyvinyl pyrolidon, polyvidon hoặc PVP), tinh bột (kể cả tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ) được sử dụng làm các chất kết dính trong các chế phẩm tạo hạt theo sáng chế.

Quy trình tạo hạt/tạo hạt ướt và tạo hạt khô

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng trong trường hợp tạo hạt ướt sau khi trộn phần chất rắn Letermovir vô định hình với etanol, hỗn hợp thu được cực ướt và không ổn định; bất kể lượng etanol.

Do đó, theo một khía cạnh khác của sáng chế các rượu, cụ thể là metanol và etanol là các chất xử lý được loại khỏi quy trình tạo hạt ướt Letermovir ở trạng thái vô định hình.

Do đó, theo một khía cạnh khác của sáng chế axeton là chất xử lý của quy trình tạo hạt ướt Letermovir ở trạng thái vô định hình được loại bỏ.

Do đó, theo một khía cạnh cụ thể của sáng chế hỗn hợp gồm etanol và axeton là các chất xử lý cũng bị loại bỏ đối với quy trình tạo hạt ướt Letermovir ở trạng thái vô định hình.

Để khắc phục các vấn đề trên các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng việc thay thế các dung môi hữu cơ bằng nước tinh khiết thu được chất xử lý tốt hơn đối với quy trình tạo hạt ướt Letermovir vô định hình được tách.

Do đó, theo một khía cạnh của sáng chế nước tinh khiết là chất xử lý thích hợp đối với quy trình tạo hạt ướt Letermovir ở trạng thái vô định hình.

Các tác giả sáng chế cũng đã phát hiện ra rằng Letermovir vô định hình được tách bằng cách sấy bằng trục cán có thể được xử lý bằng quy trình tạo hạt ướt.

Tuy nhiên theo quan điểm kỹ thuật, quy trình tạo hạt khô Letermovir vô định hình được tách được ưu tiên vì không cần sấy thêm, mà có thể cũng tác động đến các đặc tính lý hóa và độ ổn định của Letermovir.

Do đó, theo một khía cạnh khác sáng chế đề xuất dược phẩm dạng rắn chứa Letermovir vô định hình được tách bằng thiết bị sấy bằng trục cán, mà được xử lý tiếp bằng quy trình tạo hạt khô.

Tuy nhiên, trong phần mô tả sáng chế API Letermovir ở trạng thái vô định hình thu được bằng cách kết tủa được ưu tiên xử lý tiếp trong phạm vi sáng chế.

Cụ thể là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng Letermovir kết tủa có các đặc tính có lợi để thu được hỗn hợp đồng nhất chứa nó trong quy trình sấy được kèm theo quá trình dập viên.

Do đó, theo một khía cạnh khác sáng chế đề xuất quy trình tạo hạt khô trong bào chế bao gồm Letermovir đã kết tủa.

Dạng bào chế theo y lý Galen chứa Letermovir kết tủa và sấy bằng trục cán

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng chính quy trình tách hợp chất vô định hình làm ảnh hưởng đến các đặc tính dập viên trong quy trình sản xuất.

Dưới đây, một vài thông số có thể hơi khác nhau ở các dược phẩm dạng rắn được mô tả ở đây. Tuy nhiên, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết về các thay đổi này. Do đó, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng các khía cạnh dưới đây chỉ là các khía cạnh được ưu tiên; tuy nhiên, sáng chế sẽ không bị giới hạn ở các khía cạnh cụ thể này.

Ngoài Letermovir được tách, mà ở trạng thái vô định hình, dược phẩm dạng rắn theo sáng chế chứa một hoặc nhiều thành phần dược dụng được gọi là các tá dược. Các tá dược phổ biến bao gồm, không kể các tá dược khác, chất độn, chất pha loãng, chất kết dính, chất làm trơn, chất gây trượt, chất gây rã, dung môi, chất tạo màng, chất dẻo hóa, chất màu, và các chất chống oxy hóa. Tất cả các tá dược theo sáng chế có nguồn gốc từ thực vật hoặc được tổng hợp, chúng không có nguồn gốc từ động vật hoặc người.

Tất cả các tá dược đã nêu có thể được dùng để bào chế dược phẩm dạng rắn nêu ở đây chứa API Letermovir vô định hình là đã biết rõ và được sử dụng rộng rãi để sản xuất các dạng liều (ví dụ, viên nén hoặc viên nang) bằng cách sử dụng các quy trình bào chế thông thường kể cả quy trình tạo hạt và dập viên.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm dạng rắn theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tá dược hoặc hỗn hợp của chúng được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, copovidon, croscarmeloza natri, silic oxit khan dạng keo, magie stearat, povidon (cũng được biết đến là polyvinyl pyrolidon, polyvidon hoặc PVP), lactoza, sucroza, manitol, tinh bột (kể cả tinh bột đã gelatin hóa sơ bộ), bột talc, hydroxylpropyl xenluloza, hydroxyl propyl metylxenluloza (cũng được biết đến là hypromeloza hoặc HPMC), natri tinh bột glycolat, canxihydrophosphat dihydrat (cũng được biết đến là diaxit canxiphosphat), trietyl xitrat, axit metacrylic – metyl metacrylat copolyme, rượu polyvinylic, magie stearat, macrogol, copolyme ghép rượu poly(vinylic), polyvinyl axetat, axit metacrylic/etyl acrylat copolyme.

Theo một kía cạnh được ưu tiên, dược phẩm dạng rắn chứa Letermovir ở trạng thái vô định hình làm API với lượng nằm trong khoảng từ 20,0% đến 70,0% (trọng lượng/trọng lượng), povidon với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 30,0% (trọng lượng/trọng lượng), croscarmeloza natri với lượng nằm trong khoảng từ 1,0% đến 30,0% (trọng lượng/trọng lượng), xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 10,0% đến 90,0% (trọng lượng/trọng lượng), silic oxit khan dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10,0% (trọng lượng/trọng lượng), và magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10,0% (trọng lượng/trọng lượng).

Theo một khía cạnh đặc biệt được ưu tiên, dược phẩm dạng rắn chứa Letermovir ở trạng thái vô định hình làm API với lượng nằm trong khoảng từ 30,0% đến 50,0% (trọng lượng/trọng lượng), povidon với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 10,0% (trọng lượng/trọng lượng), croscarmeloza natri với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 10,0% (trọng lượng/trọng lượng), xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 20,0% đến 70,0% (trọng lượng/trọng lượng), silic oxit khan dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5,0% (trọng lượng/trọng lượng) và magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5,0% (trọng lượng/trọng lượng).

Ngoài ra, theo một khía cạnh khác của sáng chế dược phẩm dạng rắn chứa Letermovir ở trạng thái vô định hình có thể thu được bằng quy trình tạo hạt, tốt hơn là quy trình tạo hạt ướt.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế dược phẩm dạng rắn chứa Letermovir ở trạng thái vô định hình có thể thu được bằng cách cán ép con lăn/tạo hạt khô.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế dược phẩm dạng rắn chứa Letermovir ở trạng thái vô định hình có thể thu được bằng cách dập trực tiếp.

Letermovir kết tủa vô định hình được bào chế bằng cách tạo hạt khô là một phương án được ưu tiên của sáng chế.

Cụ thể là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng quy trình tạo hạt bằng nước tinh khiết/dung dịch povidon là khả thi. Số liệu về độ hòa tan tương ứng đã cho thấy độ hòa tan của Letermovir > 50% trong 30 phút.

Do đó, theo một khía cạnh khác của sáng chế dược phẩm dạng rắn được đề xuất chứa Letermovir ở trạng thái vô định hình thu được bằng cách sấy bằng trục cán mà còn được xử lý tiếp bằng hỗn hợp nước tinh khiết/povidon làm chất xử lý đối với quy trình tạo hạt ướt, có độ hòa tan >50% trong 30 phút, tốt hơn là >60% trong 30 phút, tốt hơn nữa là >70% trong 30 phút, thậm chí tốt hơn nữa là >80% trong 30 phút, được ưu tiên nhất là >90% trong 30 phút.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế dược phẩm dạng rắn được đề xuất chứa Letermovir ở trạng thái vô định hình thu được bằng cách kết tủa và còn được xử lý tiếp bằng hỗn hợp nước tinh khiết/povidon làm chất xử lý đối với quy trình tạo hạt ướt, có độ hòa tan >50% trong 30 phút, tốt hơn là >60% trong 30 phút, tốt hơn nữa là >70% trong 30 phút, thậm chí tốt hơn nữa là >80% trong 30 phút, được ưu tiên nhất là >90% trong 30 phút.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng độ hòa tan của dược phẩm dạng rắn chứa Letermovir kết tủa ở trạng thái vô định hình mà được bào chế tiếp bằng quy trình tạo hạt khô được tăng cường bằng cách bổ sung chất gây rã.

Cụ thể là, thông thường nếu lượng croscarmeloza natri làm chất gây rã, được tăng từ 3% đến 5%, thì sẽ cải thiện độ hòa tan của Letermovir vô định hình trong chế phẩm viên nén thử nghiệm dùng qua đường miệng, và nhờ đó thu được độ hòa tan >50% trong 30 phút, tốt hơn là >60% trong 30 phút, tốt hơn nữa là >70% trong 30 phút, thậm chí tốt hơn nữa là >80% trong 30 phút, được ưu tiên nhất là >90% trong 30 phút.

Do đó, theo một khía cạnh khác của sáng chế dược phẩm dạng rắn chứa Letermovir vô định hình mà chứa croscarmeloza natri với lượng ít nhất là 4%, tốt hơn ít nhất là 5% trong dược phẩm dạng rắn có độ hòa tan >50% trong 30 phút, tốt hơn là

>60% trong 30 phút, tốt hơn nữa là >70% trong 30 phút, thậm chí tốt hơn nữa là >80% trong 30 phút, được ưu tiên nhất là >90% trong 30 phút.

Do đó, vì các lý do bào chế đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, nên tỷ lệ lượng chất độn/chất kết dính xenluloza vi tinh thể phải được giảm để phù hợp với lượng croscarmeloza natri tăng.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế dược phẩm dạng rắn theo sáng chế chứa Letermovir ở trạng thái vô định hình với lượng ít nhất là 5%, tốt hơn là ít nhất là 15%, tốt hơn nữa ít nhất là 30%, thậm chí tốt hơn nữa ít nhất là 40%.

Nói chung các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng Letermovir vô định hình được tách bằng cách sấy bằng trục cán là thích hợp hơn để xử lý bằng quy trình tạo hạt ướt và Letermovir kết tủa vô định hình là thích hợp hơn để xử lý bằng quy trình tạo hạt khô.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế Letermovir vô định hình kết tủa được bao gồm trong dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 500mg, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 120 đến 280mg, được ưu tiên nhất là với lượng 240mg hoặc lượng lớn hơn 240mg.

Ngoài ra, theo một khía cạnh khác của sáng chế Letermovir vô định hình kết tủa được bao gồm trong dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 400mg, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 120 đến 280mg, được ưu tiên nhất là với lượng 240mg hoặc lớn hơn 240mg.

Theo một khía cạnh khác, đối tượng của sáng chế là viên nén được bao phim chứa Letermovir vô định hình với mức liều khác nhau, tức là 5mg, hoặc 20mg, hoặc 30mg, hoặc 60mg, hoặc 120mg, hoặc 240mg Letermovir, hoặc > 240mg Letermovir. Các mức liều khác biệt này không nên được hiểu là làm giới hạn mức liều. Mức liều khác bất kỳ thích hợp dùng được cho đối tượng cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Phương pháp thử độ hòa tan

Trong phần mô tả, số liệu về độ hòa tan tương ứng được dựa trên phép thử độ hòa tan bằng cách sử dụng phương pháp Ph.Eur 2.9.3, thiết bị 2, với tốc độ cánh quạt bằng 50 vòng/phút ở nhiệt độ 37,0°C ± 0,5°C trong 1000ml môi trường HCl 0,1N/natri lauryl sulfat 0,2% và đo bằng phương pháp HPLC pha đảo tại thời điểm 15, 30, và 45 phút như sau:

Các điều kiện hoạt động của HPLC:

Cột:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40mm x 4,0mm, 10µm
Bước sóng phát hiện:	256nm
Thời gian chạy ước chừng:	4 phút
Thời gian duy trì ước chừng:	1,3 phút
Nhiệt độ cột:	40°C
Thể tích tiêm:	20µL
Tốc độ dòng:	1,5ml/phút
Pha động:	Dung dịch đệm pH 4,0/Axetonitril; 55/45 thể tích/thể tích

Độ ổn định trong thời gian dài

Đối tượng khác của sáng chế là các dạng bào chế theo y lý Galen ổn định trong thời gian dài chứa Letermovir vô định hình để dùng qua đường miệng. Bằng dạng bào chế theo y lý Galen theo sáng chế nguyên liệu Letermovir vô định hình kết tủa có độ ổn định hóa học và vật lý trong suốt thời gian bảo quản ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong ít nhất 36 tháng.

Do đó, theo khía cạnh thứ ba của sáng chế Letermovir vô định hình được tách ổn định về mặt vật lý và hóa học trong các dạng bào chế theo y lý Galen được đề xuất ở đây trong ít nhất 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%.

Sử dụng qua đường miệng được dùng trong phương pháp điều trị các bệnh nhiễm virut

Theo khía cạnh thứ tư của sáng chế, dạng bào chế theo y lý Galen chứa Letermovir vô định hình được đề xuất ở đây được dự định dùng để sản xuất thuốc dùng qua đường miệng để phòng hoặc điều trị các bệnh nhiễm virut ở đối tượng. Các chỉ định cụ thể được giải quyết bằng dược phẩm dạng rắn chứa API Letermovir vô định hình nêu ở đây được chọn từ nhóm bao gồm bệnh nhiễm HCMV ở đối tượng, cụ thể là bệnh nhiễm HCMV ở đối tượng mắc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (acquired immune deficiency syndrome - AIDS), viêm thành phế nang do HCMV, viêm não do HCMV, cũng như là nhiễm HCMV hệ thống hoặc đường dạ dày ruột, nhiễm HCMV ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, nhiễm HCMV cấp ở phụ nữ mang thai, nhiễm HCMV ở các bệnh nhân ung thư bị ức chế miễn dịch, và các bệnh nhân ung thư dương tính với HCMV nhằm giải quyết sự tiến triển khối u qua trung gian HCMV *(cf. J. Cinatl, et al., FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).*

Theo một khía cạnh khác sáng chế đề xuất dược phẩm dạng rắn chứa API Letermovir vô định hình nêu ở đây được dự định để sản xuất thuốc dùng qua đường miệng để phòng hoặc điều trị bệnh do các virut thuộc nhóm *Herpesviridae* gây ra ở đối tượng.

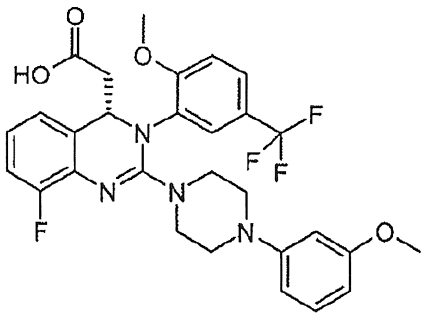
Theo một khía cạnh khác của sáng chế, dược phẩm dạng rắn chứa API Letermovir vô định hình nêu ở đây được dự định dùng kết hợp với các hoạt chất kháng virut khác như Valganciclovir, Ganciclovir, Valacyclovir, Acyclovir, Foscarnet, Cidofovir và các dẫn xuất của chúng trong phương pháp điều trị các bệnh nhiễm virut, cụ thể là các bệnh nhiễm HCMV.

Một đối tượng khác của sáng chế là sử dụng dược phẩm dạng rắn nêu ở đây chứa API Letermovir vô định hình để phòng hoặc điều trị các bệnh nhiễm virut. Các chỉ định cụ thể cho việc sử dụng dược phẩm dạng rắn chứa API Letermovir vô định hình nêu ở đây được chọn từ nhóm bao gồm các bệnh nhiễm HCMV ở đối tượng, cụ thể là các bệnh nhiễm HCMV ở đối tượng bị AIDS, viêm thành phế nang do HCMV, viêm não do HCMV, cũng như là nhiễm HCMV hệ thống và đường dạ dày ruột, nhiễm HCMV ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, nhiễm HCMV cấp ở phụ nữ mang thai, nhiễm HCMV ở các bệnh nhân ung thư bị ức chế miễn dịch, các bệnh nhân ung thư dương tính với HCMV để giải quyết sự tiến triển khối u qua trung gian HCMV *(cf. J. Cinatl, et al., FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).*

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm dạng rắn chứa API Letermovir vô định hình nêu ở đây để phòng hoặc điều trị bệnh do các virut thuộc nhóm *Herpesviridae* gây ra.

Trong trường hợp nêu trên, đối tượng đặc biệt được ưu tiên theo sáng chế được đề xuất bởi các phương án có quan hệ với nhau và được đánh số liên tiếp dưới đây:

1. Letermovir có công thức (I),



Công thức (I),

trong đó hợp chất này ở trạng thái vô định hình và thích hợp để dùng ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng, trong đó Letermovir này được đặc trưng bởi

i) diện tích bề mặt riêng ít nhất là $1m^2/g$ nếu được phân tích diện tích bề mặt riêng BET

và/hoặc

ii) giá trị phân bố cỡ hạt trung bình không quá 10µm nếu được phân tích sự phân bố cỡ hạt.

2. Letermovir theo phương án 1, trong đó ở mục i) phân tích diện tích bề mặt riêng BET được đặc trưng bởi thông số sau:

Nguyên tắc: Hấp phụ nitơ ở nhiệt độ 77 K; phương pháp theo Brunauer, Emmett và Teller

Phương pháp: phương pháp đo thể tích ; phương pháp II theo USP <846>

Thiết bị: Tristar 3000 / VacPrep 061 (Các thiết bị của hãng Micromeritic)

Khối lượng mẫu: xấp xỉ 1,5 – 2,5g

Chuẩn bị mẫu: loại khí trong 2 giờ ở nhiệt độ 40°C trong chân không; áp suất chân không cuối cùng < 2,7 Pa

Khoảng áp suất p/p0: 0,05 – 0,15; 3 điểm dữ liệu.

3. Letermovir theo phương án 1 hoặc phương án 2, trong đó ở mục ii) phân tích sự phân bố cỡ hạt này được đặc trưng bởi các thông số sau:

Thiết bị: Mastersizer 2000 kiểu phân tán khô

Kiểu: Fraunhofer; lượng mẫu được sử dụng trong quy trình; 0,3 – 0,4g

Thời gian đo: 20 giây

Thời gian nền: 6 giây

Giới hạn che khuất: 0,5 đến 6%

Khay mẫu: vi thể tích; rây nhỏ có bóng

Tỷ lệ cấp liệu: 45 – 55%

Áp suất phân tán: 2,5 bar;

Nhờ đó bốn phân tích độc lập được tiến hành và các kết quả được lấy trung bình.

4. Letermovir theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó trạng thái vô định hình này được đặc trưng bởi không có dấu hiệu/lượng tinh thể dễ phát

hiện nào trong giới hạn phát hiện bằng 2%, trong đó Letermovir này được xác định bằng phương pháp bất kỳ trong số ba phương pháp XRPD chuẩn i), ii), hoặc iii):

trong đó ở mục i) mẫu bột Letermovir được chuẩn bị trên giá đỡ mẫu quay tròn có diện tích bề mặt hữu hiệu bằng 1,9mm (tính theo đường kính); các mẫu nhiễu xạ bột được ghi lại bằng cách sử dụng thiết bị nhiễu xạ bột Bruker D8 Advance được trang bị bộ dò LynxEye PSD và bộ lọc β Ni bằng cách sử dụng bức xạ CuKα hoạt động ở điện thế 40kV và 30mA; và tiến hành đo bằng cách sử dụng cỡ bước 0,06° với thời gian của bước bằng 0,5 giây;

trong đó ở ii) thiết bị nhiễu xạ bột Siemens D5000 được trang bị máy đơn sắc grafit thứ cấp bằng cách sử dụng bức xạ CuKα hoạt động ở điện thế 40kV và 30mA được sử dụng; diện tích bề mặt hữu hiệu lên đến 6 x 10mm; và tiến hành đo bằng cách sử dụng cỡ bước bằng 0,02° với thời gian của bước bằng 2 giây;

trong đó ở iii) Ống tia X Seifert DX-Cu8*0,4-S được trang bị máy đơn sắc Germani (111) 616.2 và máy ảnh Guinier với tấm tạo ảnh G670 do Huber cung cấp bằng cách sử dụng bức xạ CuKα hoạt động ở điện thế 40kV và 30mA ở khoảng quét $0° < 2\Theta < 100°$ và chiều rộng bước $\Delta(2\Theta) = 0,005°$ được sử dụng.

5. Letermovir theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó Letermovir ở trạng thái vô định hình này là lưỡng tính có pI bằng 5,55.

6. Letermovir theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó Letermovir có thể thu được bằng quy trình sau:

a) tạo dung dịch hữu cơ chứa Letermovir và

b1) tách Letermovir này bằng cách sấy bằng trục cán dung dịch hữu cơ này trong dung môi hữu cơ dễ bay hơi, cụ thể là axeton, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 60°C, cụ thể là nằm trong khoảng từ 40°C đến 50°C, và sau đó sấy Letermovir vô định hình thu được, hoặc

b2) tách Letermovir này bằng cách kết tủa Letermovir vô định hình từ dung môi trộn lẫn được với nước, cụ thể là axeton hoặc axetonitril,

trong một lượng nước dư làm chất kháng dung môi, và sau đó lọc hoặc ly tâm để thu được Letermovir.

7. Letermovir theo phương án 6, trong đó quy trình theo bước b2) có bước sấy cuối cùng.
8. Letermovir theo phương án 6 hoặc 7, trong đó Letermovir thu được ở bước b1) hoặc b2) được xử lý bằng quy trình tạo hạt ướt.
9. Letermovir theo phương án 6 hoặc 7, trong đó Letermovir thu được ở bước b1) hoặc b2) được xử lý bằng quy trình tạo hạt khô.
10. Letermovir theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 6 đến 9, trong đó Letermovir ở trạng thái vô định hình này không được tách bằng cách sấy phun hoặc làm bay hơi dung dịch chứa Letermovir trong dung môi hữu cơ.
11. Letermovir theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 6 đến 10, trong đó theo bước b2) Letermovir ở trạng thái vô định hình này không được tách bằng cách kết tủa sử dụng rượu, cụ thể là metanol, hoặc etanol, hoặc sử dụng THF hoặc MEK.
12. Letermovir theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó Letermovir ở trạng thái vô định hình này có lượng axeton dưới 5000ppm hoặc lượng Axetonitril dưới 410ppm, và lượng nước < 2,0%, nếu lượng axeton hoặc axetonitril được xác định bằng sắc ký khí không gian tĩnh, có các điều kiện hoạt động sau:

Thiết bị	Sắc ký khí, ví dụ Agilent 6890
Cột	DB-WAXetr: chiều dài 30m, đường kính trong 0,32mm, độ dày màng 1µm
Khí mang, tốc độ dòng	Nitơ, 0,9ml/phút (lưu lượng không đổi) áp suất trong lọ 120kPa ở bộ lấy mẫu không gian
Nhiệt độ buồng tiêm	250°C
Tốc độ dòng tách ra	4,5ml/phút
Bộ dò/nhiệt độ	FID/250°C
Khí đốt:	
Hydro	40ml/phút
Không khí	450ml/phút
Khí bổ trợ (N_2)	25ml/phút
Chương trình nhiệt độ lò:	

Nhiệt độ bắt đầu	40°C
Thời gian lưu	8 phút
Tốc độ gia nhiệt	20 K/phút
Nhiệt độ cuối cùng	70°C
Thời gian lưu	3 phút
Tốc độ làm nguội	20 K/phút
Nhiệt độ cuối cùng	50°C
Thời gian lưu	3 phút
Tốc độ gia nhiệt	15 K/phút
Nhiệt độ cuối cùng	220°C
Thời gian lưu	3 phút
Thời gian phân tích	30,8 phút

Thiết bị	Bộ lấy mẫu không gian, ví dụ G1888	
Nhiệt độ mẫu	100°C	
Nhiệt độ kim tiêm	220°C	
Nhiệt độ trao đổi	230°C	
Thời gian chu kỳ GC	40 phút	
Thời gian cân bằng	30 phút	
Thời gian cân bằng trước khi chạy lần 1	1 phút	
Số lần chiết	1	
Lắc trong khoảng thời gian cân bằng	1 (chậm)	
Thời gian điều chỉnh van	Thời gian điều áp	0,25 phút
	Thời gian làm đầy vòng	0,20 phút
	Thời gian làm cân bằng vòng	0,05 phút
	Thời gian tiêm	0,50 phút
Thể tích tiêm	1mL;	

và trong đó lượng nước được xác định theo PhEur 2.5.12.

13. Phương pháp sản xuất Letermovir theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

a) tạo dung dịch hữu cơ chứa Letermovir và

b1) tách Letermovir này bằng cách sấy bằng trục cán dung dịch hữu cơ này trong dung môi hữu cơ dễ bay hơi, cụ thể là axeton, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 60°C, cụ thể là nằm trong

khoảng từ 40°C đến 50°C, và sau đó sấy Letermovir vô định hình thu được, hoặc

b2) tách Letermovir này bằng cách kết tủa Letermovir vô định hình từ dung môi trộn lẫn được với nước, cụ thể là axeton hoặc axetonitril, trong một lượng nước dư làm chất chống hòa tan, và sau đó lọc hoặc ly tâm để thu được Letermovir.

14. Phương pháp theo phương án 13, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước làm khô cuối cùng sau bước b2).

15. Phương pháp theo phương án 13 hoặc 14, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước xử lý Letermovir thu được ở bước b1) hoặc b2) bằng quy trình tạo hạt ướt.

16. Phương pháp theo phương án 13 hoặc 14, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước xử lý Letermovir thu được ở b1) hoặc b2) bằng quy trình tạo hạt khô.

17. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 13 đến 16, trong đó kết tủa ở bước b2) không được tiến hành khi sử dụng rượu hoặc sử dụng THF hoặc MEK.

18. Dược phẩm dạng rắn chứa Letermovir ở trạng thái vô định hình, trong đó dược phẩm dạng rắn này được dùng qua đường miệng.

19. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 18, trong đó dược phẩm này chứa Letermovir ở trạng thái vô định hình như được nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 12.

20. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 18, trong đó dược phẩm này chứa Letermovir được bào chế theo phương pháp nêu trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 13 đến 17.

21. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 20, trong đó Letermovir được phân lập theo bước b1) nêu trong phương án 13 và được xử lý theo phương án 15.

22. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 20, trong đó Letermovir được phân lập theo bước b2) nêu trong phương án 13 và được xử lý theo phương án 16.

23. Dược phẩm dạng rắn theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 20, trong đó dược phẩm này hữu hiệu để đạt được sinh khả dụng tuyệt đối bằng 70% ± 30% Letermovir nếu được sử dụng qua đường miệng trong dược phẩm này chứa ít nhất 5mg Letermovir ở trạng thái vô định hình.

24. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 23, trong đó được phẩm này hữu hiệu để đạt được sinh khả dụng tuyệt đối bằng 70% ± 30% Letermovir nếu được sử dụng qua đường miệng ở dạng dược phẩm này chứa ≥ 240mg Letermovir ở trạng thái vô định hình.
25. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 23 hoặc 24, trong đó dược phẩm này còn chứa povidon, croscarmeloza natri, xenluloza vi tinh thể, silic oxit khan dạng keo và magie stearat.
26. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 25, trong đó Letermovir ở trạng thái vô định hình này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30,0% đến 50,0% (trọng lượng/trọng lượng), povidon có mặt với lượng 2,0% đến 10,0% (trọng lượng/trọng lượng), croscarmeloza natri có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 10,0% (trọng lượng/trọng lượng), xenluloza vi tinh thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20,0% đến 70,0% (trọng lượng/trọng lượng), silic oxit khan dạng keo có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5,0% (trọng lượng/trọng lượng), và magie stearat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5,0% (trọng lượng/trọng lượng).
27. Dược phẩm dạng rắn theo phương án bất kỳ trong số các phương án 25 hoặc 26, trong đó dược phẩm này chứa croscarmeloza natri làm chất gây rã với lượng ít nhất là 4,0% (trọng lượng/trọng lượng).
28. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 27, trong đó dược phẩm này chứa croscarmeloza natri làm chất gây rã với lượng ít nhất là 5,0% (trọng lượng/trọng lượng).
29. Dược phẩm dạng rắn theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 28, trong đó dung dịch chứa arginin, cụ thể là dung dịch chứa L-arginin không được bao gồm trong dược phẩm này.
30. Dược phẩm dạng rắn theo phương án bất kỳ trong số các phương án 18 đến 29, trong đó Letermovir ở trạng thái vô định hình được bao gồm với mức liều bằng 5mg, hoặc 20mg, hoặc 30mg, hoặc 60mg, hoặc 120mg, hoặc 240mg, hoặc > 240mg.
31. Dược phẩm dạng rắn theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 30, trong đó Letermovir ở trạng thái vô định hình có độ hòa tan > 50% trong 30 phút, tốt hơn là > 60% trong 30 phút, tốt hơn nữa là > 70% trong 30 phút, thậm

chí tốt hơn nữa là > 80% trong 30 phút, được ưu tiên nhất là > 90% trong 30 phút, nếu được thử độ hòa tan của Letermovir ở trạng thái vô định hình theo Phương pháp Ph. Eur. 2.9.3, thiết bị 2, với tốc độ cánh quạt bằng 50 vòng/phút ở nhiệt độ 37,0°C ± 0,5°C trong 1000ml môi trường HCl 0,1N/natri lauryl sulfat 0,2% và đo bằng phương pháp HPLC pha đảo tại thời điểm 30 phút như sau:

Các điều kiện hoạt động của HPLC:

Cột: Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40mm x 4,0mm, 10µm

Bước sóng phát hiện: 256nm

Thời gian chạy ước chừng: 4 phút

Thời gian duy trì ước chừng:1,3 phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thể tích tiêm: 20µL

Tốc độ dòng: 1,5ml/phút

Pha động: Dung dịch đệm pH 4,0/Axetonitril; 55/45 thể tích/thể tích.

32. Dược phẩm dạng rắn theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 31, trong đó dược phẩm dạng rắn này là dược phẩm giải phóng tức thì, khác biệt ở chỗ không dưới 85% lượng Letermovir ở trạng thái vô định hình được hòa tan trong 30 phút bằng cách sử dụng thiết bị USP I ở tốc độ 100 vòng/phút hoặc thiết bị USP II ở tốc độ 50 vòng/phút trong mỗi môi trường sau với thể tích bằng 900ml hoặc nhỏ hơn:

(1) môi trường axit, như dịch vị mô phỏng USP không có enzym;

(2) dung dịch đệm có độ pH=4,5; và

(3) dung dịch đệm có độ pH=6,8 hoặc dịch ruột mô phỏng USP không có enzym.

33. Dược phẩm dạng rắn theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 32, trong đó Letermovir ở trạng thái vô định hình này có độ ổn định hóa học trong ít nhất 36 tháng khi bảo quản ở nhiệt độ trong phòng (25°C) và độ ẩm tương đối (60%), nếu được xác định bằng HPLC pha đảo theo gradien như sau:

Các điều kiện hoạt động của HPLC:

Cột: Intertsil ODS III 5µm hoặc cột tương đương

Dung môi Axetonitril/HCl 0,1N; 3 + 7 (thể tích/thể tích)

Dung môi rửa giải A: nước, độ pH=2,40; B: Axetonitril

Bước sóng phát hiện: 235nm

Nhiệt độ cột: 40°C

Thể tích tiêm: 15µL

Tốc độ dòng: 1,0ml/phút

Thời gian chạy: 30 phút.

34. Dược phẩm dạng rắn theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 33, trong đó dược phẩm này được dùng để phòng hoặc điều trị bệnh có liên quan đến nhóm *Herpesviridae*, tốt hơn là có liên quan đến virut dạng hạt vùi cự bào (CMV), thậm chí tốt hơn nữa là có liên quan đến virut dạng hạt vùi cự bào ở người (HCMV).

35. Dược phẩm dạng rắn theo phương án 34, trong đó được phẩm này được dùng để phòng hoặc điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh nhiễm HCMV ở đối tượng, cụ thể là bệnh nhiễm HCMV ở đối tượng bị AIDS, viêm thành phế nang do HCMV, viêm não do HCMV, cũng như là nhiễm HCMV hệ thống và đường dạ dày ruột, nhiễm HCMV ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, nhiễm HCMV cấp ở phụ nữ mang thai, nhiễm HCMV ở các bệnh nhân ung thư bị ức chế miễn dịch, các bệnh nhân ung thư dương tính với HCMV để giải quyết sự tiến triển khối u do HCMV gây ra.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế Letermovir ở trạng thái vô định hình ổn định trong một thời gian dài nhờ duy trì được trạng thái vô đình hình mà không cần xử lý dưới dạng môi trường phân tán chất rắn hoặc ép đùn tan chảy trong ít nhất 36 tháng bảo quản ở nhiệt độ trong phòng 25°C và độ ẩm 60%.

Theo sáng chế "dung môi dễ bay hơi" được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, axetonitril, diclometan, và MTBE.

Theo sáng chế "chất chống hòa tan" là nước.

Theo sáng chế "dung môi hữu cơ" được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, và axeton.

Các định nghĩa

Thuật ngữ "vô định hình" trong phạm vi sáng chế đối với Letermovir rắn có nghĩa là đặc điểm mà không có trật tự tầm xa giữa các đơn vị phân tử lân cận trong khi đó dạng kết tinh của nó có trật tự tầm xa được xác định rõ. Do đó, Letermovir vô định

hình có hai đặc điểm; a) đặc tính cơ học, nhiệt học, điện và hóa học của Letermovir không phụ thuộc vào hướng đo trong chất (tính đẳng hướng), và b) khi nhiệt độ tăng lên, Letermovir trở nên mềm và từ từ chuyển thành trạng thái lỏng, điều này có nghĩa là không có điểm nóng chảy rõ ràng ở trạng thái vô định hình.

Do đó, Letermovir là ở trạng thái vô định hình khi không có lượng/dấu hiệu tinh thể dễ phát hiện có thể quy cho Letermovir thử nghiệm nếu được phân tích bằng phương pháp tinh thể học thích hợp.

Do đó, trong phần mô tả này thuật ngữ "vô định hình, dạng vô định hình, trạng thái vô định hình" trong phạm vi sáng chế có nghĩa là nguyên liệu không có dấu hiệu về tính kết tinh trong giới hạn phát hiện bằng 2% bằng cách sử dụng phương pháp XRPD chuẩn và do đó không thể hiện lượng/dấu hiệu tinh thể dễ phát hiện khi phân tích bằng phương pháp tinh thể học thích hợp. Thông thường, phương pháp nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction-XRPD) được sử dụng để xác định lượng tinh thể trong nguyên liệu theo sáng chế. Ba phương pháp phân tích được lấy làm ví dụ được mô tả dưới đây, nhưng không chỉ giới hạn ở:

a) Chuẩn bị mẫu trên bộ giữ mẫu quay tròn với diện tích bề mặt hữu hiệu bằng 1,9mm (theo đường kính). Các mẫu nhiễu xạ bột được ghi lại bằng cách sử dụng máy nhiễu xạ bột Bruker D8 Advance được trang bị bộ dò LynxEye PSD và bộ dò và bộ lọc β Ni bằng cách sử dụng bức xạ CuKα hoạt động ở điện thế 40 kV và 30mA. Tiến hành đo sử dụng cỡ bước bằng 0,06° và thời gian của bước bằng 0,5 giây.

b) Máy nhiễu xạ bột Siemens D5000 được trang bị máy đơn sắc grafit thứ cấp bằng cách sử dụng bức xạ CuKα hoạt động ở điện thế 40kV và 30mA được sử dụng. Diện tích bề mặt hữu hiệu lên đến 6 x 10mm. Tiến hành đo bằng cách sử dụng cỡ bước 0,02° và thời gian của bước bằng 2 giây.

c) Ống tia X Seifert DX-Cu8*0,4-S được trang bị máy đơn sắc Germani (111) 616.2 và máy ảnh Guinier với tấm tạo ảnh G670 do Huber cung cấp bằng cách sử dụng bức xạ CuKα hoạt động ở điện thế 40kV và 30mA ở khoảng quét $0° < 2\Theta < 100°$ và chiều rộng bước $\Delta(2\Theta) = 0,005°$.

"Tính đẳng hướng" cũng là một đặc tính của trạng thái đa tinh thể. Tuy nhiên, đặc tính này được đặc trưng bởi nhiệt độ nóng chảy được xác định nghiêm ngặt, và thực tế này khẳng định việc tách tinh thể khỏi trạng thái vô định hình của Letermovir. Sự khác biệt về cấu trúc giữa trạng thái vô định hình và tinh thể dễ dàng được phát

hiện trên các biểu đồ tia X thu được bằng các phương pháp XRPD được mô tả trên đây chẳng hạn. Các tia X đơn sắc được phân tán trên các tinh thể tạo ra hình ảnh nhiễu xạ gồm các đỉnh riêng biệt không đặc trưng của trạng thái vô định hình.

Như đã nêu trên đây, các đặc tính của Letermovir vô định hình có được là do sự không có mặt của trật tự tầm xa. Ngược lại, trật tự tầm xa này lại có mặt ở các tinh thể, mà thể hiện tính tuần hoàn nghiêm ngặt ở tất cả các hướng của một và cùng một nguyên tố cấu trúc, tức là, nguyên tử, nhóm nguyên tử, phân tử và v.v. qua hàng trăm và hàng nghìn giai đoạn. Trong khi đó, Letermovir ở trạng thái vô định hình có trật tự tầm gần.

Trong phạm vi sáng chế, thuật ngữ "trật tự tầm gần" có nghĩa là tính đều vị trí giữa các hạt lân cận của Letermovir, tức là trật tự được quan sát ở khoảng cách tương đương với kích thước phân tử nếu được đo bằng gradien điện trường trên mầm tinh thể dò của Letermovir. Với tầm xa thỏa thuận này giảm, và sau 0,5 - 1 nanomet thì biến mất. Trật tự tầm gần cũng là một đặc điểm của các dung dịch, nhưng trong trường hợp các chất lỏng có sự trao đổi nhiều các vị trí giữa các hạt lân cận; tuy nhiên, sự trao đổi này bị chậm lại khi độ nhớt của Letermovir tăng lên. Độ nhớt của Letermovir theo sáng chế có thể được xác định bằng nhớt kế và/hoặc lưu biến kế đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các thuật ngữ "lưỡng tính, các đặc tính lưỡng tính, và phân tử lưỡng tính" trong phạm vi sáng chế đối với API Letermovir có nghĩa là phân tử Letermovir là một phân tử trung tính có điện tích dương và âm ở các vị trí khác nhau trong cùng một phân tử. Do đó, API Letermovir mang điện tích, mà thay đổi theo pH khi được đo trong điện trường. Do đó, Letermovir dịch chuyển trong điện trường và hướng dịch chuyển tùy thuộc vào điện tích toàn phần của các phân tử. Điện tích toàn phần bị ảnh hưởng bởi giá trị pH. Letermovir có giá trị điểm đẳng điện cố định (isoelectric point-pI) là giá trị độ pH mà tại đó số cation bằng với số anion. Tại điểm này (pI = 5,55) điện tích toàn phần của Letermovir luôn bằng 0.

Thuật ngữ "độ hòa tan, đặc tính độ hòa tan" có nghĩa là quy trình hoặc đặc tính mà thông qua đó một chất rắn, chất lỏng hoặc khí tạo thành dung dịch trong dung môi. Để hòa tan chất rắn, quy trình hòa tan có thể được giải thích là sự phá vỡ mạng lưới tinh thể thành các ion, nguyên tử hoặc phân tử riêng rẽ và vận chuyển chúng vào dung môi. Nói chung năng lượng tự do phải âm để quá trình hòa tan thực xảy ra.

Trong bản mô tả này thuật ngữ "độ hòa tan đủ" đối với trường hợp Letermovir vô định hình theo sáng chế có nghĩa là >50% hòa tan trong 30 phút, tốt hơn là >60% hòa tan trong 30 phút, tốt hơn nữa là >70% hòa tan trong 30 phút, thậm chí tốt hơn nữa là >75% hòa tan trong 30 phút, thậm chí tốt hơn nữa là >80% hòa tan trong 30 phút, thậm chí tốt hơn nữa là >85% hòa tan trong 30 phút, được ưu tiên nhất là >90% hòa tan trong 30 phút nếu được thử độ hòa tan bằng cách sử dụng phương pháp Ph.Eur 2.9.3, thiết bị 2, với tốc độ cánh quạt bằng 50 vòng/phút ở nhiệt độ 37,0°C ± 0,5°C trong 1000ml môi trường HCl 0,1N/natri lauryl sulfat 0,2% và đo bằng phương pháp HPLC pha đảo tại thời điểm 15, 30, và 45 phút như sau:

Các điều kiện hoạt động của HPLC:

Cột:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40mm x 4,0mm, 10µm
Bước sóng phát hiện:	256nm
Thời gian chạy ước chừng:	4 phút
Thời gian duy trì ước chừng:	1,3 phút
Nhiệt độ cột:	40°C
Thể tích tiêm:	20µL
Tốc độ dòng:	1,5ml/phút
Pha động:	Dung dịch đệm độ pH=4,0/Axetonitril; 55/45 thể tích/thể tích

Ngược lại, "độ tan" là một đặc tính của một hợp chất hóa học ở dạng rắn, lỏng hoặc khí được gọi là chất tan để hòa tan trong dung môi rắn, lỏng hoặc khí để tạo thành dung dịch đồng nhất của chất tan trong dung môi. Về cơ bản độ tan của một chất tùy thuộc vào dung môi được sử dụng cũng như là nhiệt độ và áp suất. Mức độ tan của một chất trong một dung môi cụ thể được đo ở dạng nồng độ bão hòa, trong đó việc bổ sung thêm chất tan không làm tăng nồng độ của dung dịch. Độ tan không được nhầm lẫn với khả năng hòa tan hoặc hóa lỏng một chất, bởi vì dung dịch không chỉ thu được do hòa tan mà còn do phản ứng hóa học. Độ tan cũng không phụ thuộc vào cỡ hạt hoặc các yếu tố động học khác; với thời gian đủ, ngay cả khi cỡ hạt lớn cuối cùng cũng sẽ hòa tan.

Thuật ngữ "sinh khả dụng" nói chung có nghĩa là một phạm trù con của sự hấp thu và là phần liều được sử dụng của Letermovir mà tiếp cận với hệ tuần hoàn hệ thống, một trong số các đặc tính dược động học chính của dược chất. Theo định nghĩa, khi một thuốc được sử dụng qua đường tĩnh mạch, thì độ sinh khả dụng của nó là

100%. Tuy nhiên, khi một thuốc được sử dụng bằng các đường khác (như đường miệng), sinh khả dụng của nó thường giảm (do hấp thu không hoàn toàn và chuyển hóa qua gan lần đầu) hoặc có thể khác nhau từ đối tượng này đến đối tượng khác. Sinh khả dụng là một trong số các công cụ cần thiết trong dược động học, vì sinh khả dụng phải được xem xét khi tính toán liều cho các đường dùng không phải đường tĩnh mạch.

Trong trường hợp API Letermovir vô định hình theo sáng chế, thuật ngữ "sinh khả dụng đủ" có nghĩa là Letermovir vô định hình trong dược phẩm dạng rắn theo sáng chế có sinh khả dụng tuyệt đối (F) nằm trong khoảng từ 30 đến 95%, tốt hơn là từ 50 đến 95%, tốt hơn nữa là từ 60 đến 95%, nếu được sử dụng ở dạng liều dùng qua đường miệng. Nói cách khác, thuật ngữ này cũng có nghĩa là dược phẩm dạng rắn dùng được qua đường miệng, ổn định về mặt hóa học chứa Letermovir vô định hình hoặc muối, solvat hoặc hydrat dược dụng của nó được đặc trưng bởi sinh khả dụng tuyệt đối (F) của API Letermovir vô định hình trong chế phẩm tạo hạt là > 30%, tốt hơn là > 40%, tốt hơn nữa là > 50%, thậm chí tốt hơn nữa là > 70%, thậm chí được ưu tiên hơn là > 80%, và được ưu tiên nhất là > 90%.

Thuật ngữ "chế phẩm viên nén IR hoặc giải phóng tức thì" trong phạm vi sáng chế thường có nghĩa là viên nén và viên nang mà giải phóng API Letermovir trong một khoảng thời gian ngắn, thường nhỏ hơn 30 phút. Cụ thể là, thuật ngữ này có nghĩa là các đặc tính mà không dưới 85% lượng dược chất Letermovir được hòa tan trong 30 phút bằng cách sử dụng USP thiết bị I ở tốc độ 100 vòng/phút hoặc USP thiết bị II ở tốc độ 50 vòng/phút trong mỗi môi trường dưới đây với thể tích 900ml hoặc nhỏ hơn:

(1) môi trường axit, như dịch vị mô phỏng theo USP không có enzym;

(2) dung dịch đệm có độ pH=4,5; và

(3) dung dịch đệm có độ pH=6,8 hoặc dịch ruột mô phỏng theo USP không có enzym.

Theo cách khác, sản phẩm Letermovir được coi là "hòa tan chậm".

Do đó, thuật ngữ "chế phẩm viên nén giải phóng kéo dài" trong phạm vi sáng chế có nghĩa là viên nén và viên nang mà giải phóng API Letermovir ở tốc độ giải phóng có kiểm soát và kéo dài trong một khoảng thời gian. Thông thường viên nén và viên nang giải phóng kéo dài giải phóng thành phần với khoảng thời gian là 8 giờ, 12 giờ, 16 giờ, và 24 giờ nếu được thử nghiệm bằng USP thiết bị I ở tốc độ100 vòng/phút hoặc USP thiết bị II như nêu trên.

"Sản phẩm IR, dạng liều viên nén/viên nang IR" được coi là hòa tan nhanh nếu không dưới 85% lượng dược chất đã đánh dấu được hòa tan trong 30 phút bằng cách sử dụng USP thiết bị I ở tốc độ 100 vòng/phút hoặc USP thiết bị II ở tốc độ 50 vòng/phút trong mỗi môi trường dưới đây với thể tích bằng 900ml hoặc nhỏ hơn:

(1) môi trường axit, như dịch vị mô phỏng theo USP không có enzym;

(2) dung dịch đệm có độ pH=4,5; và

(3) dung dịch đệm có độ pH=6,8 hoặc dịch ruột mô phỏng theo USP không có enzym.

Theo cách khác, sản phẩm dược phẩm được coi là hòa tan chậm.

Thuật ngữ "dược tính" của Letermovir có nghĩa là hoạt tính kháng virut chống lại các chủng HCMV phân lập của cá thể tương ứng, là nằm trong khoảng $EC_{50} \pm$ SD từ 0,0005 đến 0,005 ± 0,0001 đến 0,001.

Thuật ngữ "ổn định về mặt hóa học" trong phạm vi sáng chế có nghĩa là khả năng giữ lại được độ tinh khiết ít nhất là 97,0%, tốt hơn là trên 97,0%, tốt nhất là trên 98,0%, được ưu tiên nhất là trên 99,0% API Letermovir trong dược phẩm dạng rắn được đề cập. Theo cách khác "ổn định về mặt hóa học" cũng có thể có nghĩa là mức thoái biến tối đa trong các điều kiện bảo quản bình thường (5°C – 40°C, độ ẩm tương đối 40 – 80%), lượng tạp chất do thoái biến từ API là nhỏ hơn 3,0% tỷ lệ khối lượng của tổng khối lượng ban đầu API của nó nếu chế phẩm này được đo ở thời điểm nhất định bằng phương pháp HPLC thích hợp như ví dụ:

Thử nghiệm HPLC pha đảo theo gradien, được sử dụng để xác định sản phẩm dược phẩm và các sản phẩm thoái biến:

Các điều kiện hoạt động:

Cột:	Intertsil ODS III 5µm hoặc loại tương đương
Dung môi	Axetonitril/HCl 0,1N; 3 + 7 (thể tích/thể tích)
Dung môi rửa giải	A: Nước, độ pH=2,40; B: Axetonitril
Bước sóng phát hiện:	235nm
Nhiệt độ cột:	40°C
Thể tích tiêm:	15µL
Tốc độ dòng:	1,0ml/phút
Thời gian chạy:	30 phút

Thuật ngữ "ổn đinh về mặt vật lý" trong phạm vi sáng chế có nghĩa là không phát hiện thấy lượng/dấu hiệu tinh thể có thể quy cho API nếu được phân tích bằng

phương pháp tinh thể học thích hợp và ngoài ra không thấy có sự thay đổi đáng kể nào về sự phân bố cỡ hạt và diện tích bề mặt riêng.

Thuật ngữ "tinh khiết/được làm tinh khiết" đối với API Letermovir có nghĩa là API không bị tạp nhiễm:

a) các tạp chất do thoái biến hoặc các sản phẩm phụ từ các chất phản ứng hoặc các bước trong quy trình tổng hợp,

b) dung môi dư hoặc nước vượt quá khoảng nhất định, tức là các dung môi dư theo các hướng dẫn hiện hành và lượng nước dư < 2% theo sáng chế.

Ngoài ra các thuật ngữ này còn có nghĩa là lượng MTBE dư không có mặt. Ngoài ra, thuật ngữ này có nghĩa là lượng mesityl oxit không vượt quá 800ppm nếu được xác định bằng thử nghiệm HPLC pha đảo theo gradien, được dùng để xác định sản phẩm dược phẩm và các sản phẩm thoái biến.

Các điều kiện hoạt động:

Cột:	Intertsil ODS III 5µm hoặc loại tương đương
Dung môi	Axetonitril/HCl 0,1N; 3 + 7 (thể tích/thể tích)
Dung môi rửa giải	A: Nước, độ pH=2,40; B: Axetonitril
Bước sóng phát hiện:	235nm
Nhiệt độ cột:	40°C
Thể tích tiêm:	15µL
Tốc độ dòng:	1,0ml/phút
Thời gian chạy:	30 phút.

Trong trường hợp này, thuật ngữ "lượng tạp chất dược dụng" đối với Letermovir vô định hình được tách theo sáng chế có nghĩa là Letermovir vô định hình thu được còn được đặc trưng bởi lượng mesityl oxit </= 31ppm, tốt hơn là </= 27ppm, thậm chí tốt hơn nữa là </= 23ppm, được ưu tiên nhất là </= 10ppm, nếu được xác định bằng sắc ký khí không gian tĩnh như được mô tả chi tiết trong phương án cụ thể số 12 trên đây và/hoặc lượng 3-metoxyanilin < 20ppm, tốt hơn là < 15ppm, tốt hơn nữa là < 10ppm, thậm chí tốt hơn nữa là < 5ppm, được ưu tiên nhất là < 1.5ppm, nếu được xác định bằng sắc ký khí có các điều kiện hoạt động dưới đây:

Thiết bị	Sắc ký khí, ví dụ Agilent 6890

Cột	DB-1 chiều dài 60m, đường kính trong 0,25mm, độ dày màng 1µm
Khí mang, tốc độ dòng	Nitơ, 1,7ml/phút, lưu lượng không đổi
Tỷ lệ chia dòng	1:5
Nhiệt độ buồng tiêm	150°C
Chương trình nhiệt độ lò	
Nhiệt độ bắt đầu	70°C
Thời gian lưu	5 phút
1. Tốc độ gia nhiệt	8 K/phút
1. Nhiệt độ cuối cùng	120°C
Thời gian lưu	22 phút
2. Tốc độ gia nhiệt	25 K/phút
2. Nhiệt độ cuối cùng	300°C
Thời gian lưu	2 phút
Thời gian phân tích	42,45 phút
Thể tích tiêm	5µL
FID:	
Nhiệt độ	300°C
Khí đốt	Hydro: 40ml/phút; Không khí: 450ml/phút
Khí bổ trợ (N_2)	25ml/phút

Quá trình đuổi khí

Khí mang, tốc độ dòng	Nitơ: 2,5ml/phút, lưu lượng không đổi
Tỷ lệ chia dòng	1:5
Nhiệt độ buồng tiêm	300°C
Chương trình nhiệt độ lò	
Nhiệt độ bắt đầu	300°C
Thời gian lưu	15 phút
Thời gian phân tích	15 phút

Thể tích tiêm 5µL

và/hoặc lượng MTBE dư không có mặt và/hoặc lượng nước dư < 2% có mặt và/hoặc lượng axeton dư dưới 5000ppm có mặt và/hoặc lượng axtonitril dư dưới 410ppm có mặt, nếu được xác định bằng các phương pháp tương ứng như được nêu trên.

Thuật ngữ "chưa ổn định" trong trường hợp Letermovir vô định hình có nghĩa là trạng thái hóa học của bẫy năng lượng tạm thời hoặc trạng thái trung gian hơi ổn định của hệ năng lượng mà có thể bị tổn thất với lượng riêng biệt.

Thuật ngữ "độ tinh khiết đồng phân quang học" trong trường hợp Letermovir vô định hình có nghĩa là > 99% Letermovir có mặt ở dạng chất đồng phân đối ảnh của hệ R/S, nếu được xác định bằng

Phân tích đồng phân quang học bằng HPLC:

Các điều kiện hoạt động:

Cột:	Chiralpak AD-H, 5µm; 250 x 4,6mm
Pha động:	Trộn 900ml n-heptan với 100ml 2-propanol và với 10ml dietyl amin
Đẳng dòng:	50 phút
Bước sóng phát hiện:	phát hiện bằng tia UV ở bước sóng 260nm, BW +/- 4nm
Nhiệt độ cột:	45°C
Thể tích tiêm:	20µL
Tốc độ dòng:	1,0ml/phút.

Thuật ngữ "giới hạn chấp nhận được của dung môi dư" có nghĩa là Lượng dung môi dư là theo hướng dẫn ICH.

Thuật ngữ "dung môi dư" trong bào chế được định nghĩa ở đây là các hợp chất hữu cơ dễ bay hơi mà được sử dụng hoặc được tạo ra trong quá trình sản xuất dược chất hoặc tá dược, hoặc trong quá trình bào chế sản phẩm dược phẩm, như trong trường hợp này là dược chất trên cơ sở Letermovir.

Dung môi không được loại bỏ hoàn toàn bằng các kỹ thuật thực hành sản xuất. Việc chọn dung môi thích hợp để tổng hợp dược chất dựa trên giới hạn độc tính chấp nhận được là có tính quyết định đối với dạng bào chế theo y lý Galen. Vì Lượng dung môi dư không có lợi trong điều trị, nên tất cả Lượng dung môi dư nên được loại bỏ đến

mức có thể đáp ứng được tiêu chuẩn sản phẩm, thực hành sản xuất tốt, hoặc các yêu cầu trên cơ sở chất lượng khác. Các sản phẩm dược phẩm cần chứa Lượng dung môi dư với lượng không lớn hơn mức số liệu an toàn được thể hiện.

Theo sáng chế tốt hơn nếu thuật ngữ "mức liều cao nhất" có nghĩa là mức liều nằm trong khoảng từ 240mg đến 480mg Letermovir.

Theo sáng chế thuật ngữ "mức liều cao nhất" có nghĩa là mức liều nằm trong khoảng từ 240mg đến 360mg Letermovir.

Thuật ngữ "ổn định trong một thời gian dài" trong trường hợp sáng chế có nghĩa là Letermovir có độ tinh khiết > 99% trong ít nhất 24 tháng bảo quản ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60% nếu được đo bằng HPLC.

Thuật ngữ "các đặc tính lý hóa thích hợp, các đặc tính lý hóa" trong trường hợp Letermovir vô định hình theo sáng chế có nghĩa là các đặc tính:

- Đặc tính tĩnh điện, sự phân bố cỡ hạt và diện tích bề mặt riêng là thích hợp cho quy trình bào chế viên nén
- Độ hút ẩm giới hạn để cho phép xử lý trong các điều kiện sản xuất không cần đến thiết bị kiểm soát độ ẩm
- Độ ổn định hóa học trong các điều kiện xử lý và bảo quản là 25°C và độ ẩm tương đối 60%
- Không có xu hướng kết tinh không kiểm soát được nếu được xác định bằng phân tích XRPD thích hợp.

Cụ thể là, thuật ngữ "các đặc tính lý hóa thích hợp, các đặc tính lý hóa" bao gồm diện tích bề mặt riêng của Letermovir vô định hình được tách ít nhất bằng $1m^2/g$ nếu Letermovir được tách theo sáng chế được phân tích diện tích bề mặt riêng BET như nêu trên và/hoặc giá trị trung bình của mức phân bố cỡ hạt (D50 hoặc d(0,5)) là không quá 10µm, tốt hơn là không quá 9µm, nếu Letermovir được tách theo sáng chế được phân tích sự phân bố cỡ hạt như nêu trên.

Thuật ngữ "thích hợp để dùng ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng" trong trường hợp Letermovir vô định hình theo sáng chế có nghĩa là Letermovir vô định hình được tách có giá trị trung bình của mức phân bố cỡ hạt (PSD) không quá 10µm, tốt hơn là không quá 9µm và/hoặc diện tích bề mặt riêng ít nhất là $1m^2/g$, tốt hơn là ít nhất là $2m^2/g$. Thuật ngữ này còn có nghĩa là Letermovir vô định hình thu được bằng quy trình tách theo sáng chế được đặc trưng bởi lượng tạp chất dược dụng, mà có

nghĩa là Letermovir vô định hình thu được còn được đặc trưng bởi lượng mesityl oxit </= 31ppm, tốt hơn là </= 27ppm, thậm chí tốt hơn nữa là </= 23ppm, được ưu tiên nhất là </= 10ppm và/hoặc lượng 3-metoxyanilin < 20ppm, tốt hơn là < 15ppm, tốt hơn nữa là < 10ppm, thậm chí tốt hơn nữa là < 5ppm, được ưu tiên nhất là < 1,5ppm và/hoặc lượng MTBE dư không có mặt và/hoặc lượng nước dư < 2% có mặt và/hoặc lượng axeton dư dưới 5000ppm có mặt và/hoặc lượng axetonitril dư dưới 410ppm có mặt, nếu các tạp chất này được xác định bằng các phương pháp tương ứng nêu trên.

Ngoài ra, thuật ngữ "thích hợp để sử dụng ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng" cũng có nghĩa là Letermovir vô định hình thu được bằng quy trình tách theo sáng chế có các đặc tính hòa tan thích hợp, có nghĩa là độ hòa tan của Letermovir vô định hình là >50% trong 30 phút, tốt hơn là >60% hòa tan trong 30 phút, tốt hơn nữa là >70% hòa tan trong 30 phút, thậm chí tốt hơn nữa là >75% hòa tan trong 30 phút, thậm chí tốt hơn nữa là >80% hòa tan trong 30 phút, thậm chí tốt hơn nữa là >85% hòa tan trong 30 phút, được ưu tiên nhất là độ hòa tan của Letermovir vô định hình là >90% trong 30 phút nếu được thử độ hòa tan bằng cách sử dụng phương pháp Ph.Eur 2.9.3, thiết bị 2, với tốc độ cánh quạt bằng 50 vòng/phút ở nhiệt độ 37,0 °C ± 0,5°C trong 1000ml môi trường HCl 0,1N/natri lauryl sulfat 0,2% và đo bằng phương pháp HPLC pha đảo tại thời điểm 15, 30, và 45 phút như sau:

Các điều kiện hoạt động của HPLC:

Cột:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40mm x 4,0mm, 10µm
Bước sóng phát hiện:	256nm
Thời gian chạy ước chừng:	4 phút
Thời gian duy trì ước chừng:	1,3 phút
Nhiệt độ cột:	40°C
Thể tích tiêm:	20µL
Tốc độ dòng:	1,5ml/phút
Pha động:	Dung dịch đệm độ pH=4,0/axetonitril; 55/45 thể tích/thể tích.

Với ngữ cảnh trên thuật ngữ "thích hợp để sử dụng làm dược phẩm dùng qua đường miệng" đối với Letermovir vô định hình được mô tả trên đây có thể thu được bằng phương pháp theo sáng chế có nghĩa là Letermovir này là API dễ dàng được bào chế trực tiếp trong các dạng bào chế theo y lý Galen theo sáng chế, và có thể được dùng trực tiếp ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng mà hữu dụng trong các phương

pháp điều trị bệnh nhiễm virut, cụ thể là các bệnh nhiễm virut dạng hạt vùi cự bào ở người (dưới đây gọi là HCMV).

Thuật ngữ "loại dùng được trong bào chế" trong trường hợp sáng chế có nghĩa là độ tinh khiết và độ ổn định của Letermovir vô định hình là theo yêu cầu của các chuẩn quốc tế hiện tại ICH, FDA, và EMEA.

Thuật ngữ "(các) hướng dẫn ICH" trong phạm vi sáng chế có nghĩa là hội nghị quốc tế về hòa hợp các tạp chất: hướng dẫn về Lượng dung môi dư Q3C(R5). Mục đích của hướng dẫn này là để khuyến cáo Lượng dung môi dư chấp nhận được trong các dược phẩm đối với sự an toàn của người bệnh. Hướng dẫn này khuyến cáo sử dụng các dung môi ít độc và mô tả lượng được coi là chấp nhận được về mặt độc tính đối với một vài dung môi dư. Hướng dẫn này áp dụng được cho tất cả các dạng liều và các đường dùng. Lượng dung môi dư cao hơn có thể chấp nhận được trong các trường hợp nhất định như sử dụng khu trú hoặc sử dụng trong thời gian ngắn (30 ngày hoặc ít hơn).

Thuật ngữ "nén trực tiếp" là thuật ngữ được sử dụng để chỉ quy trình trong đó hỗn hợp bột của dược chất và tá dược được nén trực tiếp trên máy dập viên. Không cần xử lý cơ học bột này ngoài quy trình trộn. Ưu điểm rõ ràng nhất của quy trình nén trực tiếp là tính dễ thực hiên và sau đó là tính kinh tế.

Theo sáng chế "sấy", hoặc "bước sấy" có thể được thực hiện bằng cách sấy sử dụng thiết bị sấy hình nón, thiết bị sấy trống hoặc kỹ thuật thích hợp khác bất kỳ đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "cỡ hạt" của một hạt được xác định theo sáng chế là đường kính của một hạt tương đương, mà được tin là có hình cầu và có kiểu tán xạ ánh sáng giống với hạt được xác định. Theo sáng chế cỡ hạt được xác định bằng đo nhiễu xạ bằng laze. Cụ thể là, để xác định cỡ hạt thiết bị Mastersizer 2000 do Malvern cung cấp được sử dụng theo sáng chế.

Theo sáng chế, thuật ngữ "giá trị D50" hoặc "giá trị d(0,5)" của mức phân bố cỡ hạt mô tả cỡ hạt mà tại đó 50% thể tích hạt có cỡ hạt nhỏ hơn cỡ hạt mà tương ứng với giá trị D50 (d(0,5)). Điều này cũng có nghĩa là 50% thể tích hạt có cỡ hạt lớn hơn giá trị D50 (d(0,5)). Do đó, giá trị D90 (d(0,9)) của mức phân bố cỡ hạt được xác định là cỡ hạt tại đó 90% thể tích hạt có cỡ hạt nhỏ hơn cỡ hạt tương ứng với giá trị D90

(d(0,9)). Tương tự, giá trị D10 (d(0,1)) của sự phân bố cỡ hạt được xác định, trong đó 10% thể tích hạt có cỡ hạt nhỏ hơn cỡ hạt tương ứng với giá trị D10 (d(0,1)).

Theo sáng chế "tá dược" được dùng trong các dược phẩm dạng rắn có các chức năng như nêu trong bảng 1 dưới đây:

Bảng 1: Tá dược/Chức năng

Tá dược	***Chức năng***
xenluloza vi tinh thể	Tính bay hơi cao/chất kết dính
silic oxit khan dạng keo	Chất gây trượt
polyvinylpyrolidon	polyme/chất kết dính
croscarmeloza natri	Chất gây rã
magie stearat	Chất làm trơn
polyetylenglycol	Chất dẻo hóa
hypromeloza	Chất tạo màng
titan oxit	Chất màu
sắt oxit vàng	Chất màu
nước tinh khiết	Chất xử lý

Các thuật ngữ viết tắt

Trong bản mô tả các thuật ngữ viết tắt sau được sử dụng:

"API" có nghĩa là dược chất.

"MTBE" có nghĩa là metyl *tert*-butyl ete, cũng được biết đến là metyl butyl été bậc ba, là một hợp chất hữu cơ có công thức phân tử $(CH_3)_3COCH_3$. MTBE là một chất lỏng dễ bay hơi, dễ cháy, và không màu có không dễ hòa tan trong nước.

"DMF" có nghĩa là dimetylformamit.

"DMSO" có nghĩa là dimetyl sulfoxit.

"NMP" có nghĩa là N-metyl-2-pyrolidon.

"MEK" có nghĩa là metyl etyl keton.

"THF" có nghĩa là tetrahydrofuran.

"XRPD" có nghĩa là nhiễu xạ bột tia X.

"CMV" có nghĩa là virut dạng hạt vùi cự bào.

"Ph.Eur." có nghĩa là dược điển châu Âu, mà là dược điển, liệt kê nhiều dược chất và tá dược được dùng để bào chế các dược phẩm ở châu Âu. Các đoạn chuyên khảo nêu tiêu chuẩn chất lượng của tất cả các thuốc chính được sử dụng ở châu Âu. Tất cả các thuốc được bán ở 36 quốc gia thành viên của dược điển châu Âu phải tuân thủ các tiêu chuẩn chất lượng này sao cho các nhà tiêu dùng có được sự đảm bảo từ các nhà thuốc và các nhà cung ứng hợp pháp khác.

"Ph.Eur. phương pháp 2.9.3" có nghĩa là thử nghiệm độ hòa tan đối với các dạng liều rắn. Thử nghiệm này được dùng để xác định tốc độ hòa tan của các hoạt chất trong dạng liều rắn (ví dụ, viên nén, viên nang và thuốc đạn).

"Ph.Eur. phương pháp 2.5.12" thể hiện phương pháp bán định lượng nước theo 01/2005:20512 của dược điển châu Âu 5.0. Thử nghiệm này được dùng để xác định lượng nước của API Letermovir ở trạng thái vô định hình.

"IPC" có nghĩa là trong kiểm soát quy trình.

"SCDT" có nghĩa là axit (2S,3S)-2,3-bis[(4-metylbenzoyl)oxy]sucxinic-metyl{(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-yl}axetat (1:1).

"PSD" có nghĩa là mức phân bố cỡ hạt

"SSA" có nghĩa là diện tích bề mặt riêng

"BET" có nghĩa là phương pháp Brunauer-Emmett-Teller trong phân tích diện tích bề mặt riêng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

1) Chế phẩm chứa Letermovir vô định hình với L-Arginin

Các nghiên cứu phát triển chế phẩm ban đầu đối với các dạng liều dùng qua đường miệng chứa Letermovir vô định hình và L-Arginin được tiến hành. Mục đích của việc dùng L-Arginin trong chế phẩm chứa Letermovir vô định hình là để làm tăng các đặc tính hòa tan và do đó làm tăng độ sinh khả dụng của dược chất.

Một vài lô thử nghiệm được bào chế với chế phẩm hạt chứa L-Arginin như được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2: Chế phẩm chứa L-Arginin dùng trong các phép thử độ hòa tan

Lô	1	2	3	4	5
Cỡ lô (liều)	100	100	200	333	333
Thành phần	Chế phẩm [mg/liều]				
Letermovir	120	120	120	120	120
L-Arginin	80	80	40	80	80
Hypromeloza (Methocel E5 Premium LV)	-	-	-	112,5	225
Nước	1500	750	750	750	1500
Tổng số (chất rắn)	200	200	160	312,5	425

Đầu tiên, các nghiên cứu độ hòa tan được tiến hành để tìm ra quy trình bào chế thích hợp và chế phẩm cho dung dịch tạo hạt chứa Letermovir. Trong các thử nghiệm tiếp theo, các thông số cài đặt quy trình đối với quy trình tạo hạt cắt tốc độ cao được nghiên cứu. Nếu thu được các lô viên nén với thời gian gây rã dài và profin giải phóng chậm, thì nghiên cứu này được chuyển sang quy trình tạo hạt tầng sôi. Rõ ràng là, ngạc nhiên và bất ngờ, nghiên cứu này không cải thiện được các đặc tính hòa tan của chế phẩm.

1a) Kết quả

Đặc tính hòa tan của Letermovir trong các thử nghiệm 1 đến 3 với L-Arginin là không lý tưởng do tính thấm ướt kém của dược chất. Letermovir nổi lên trên bề mặt của dung dịch.

Hơn thế nữa, dung dịch tạo bọt ở mức độ nhỏ và chuyển sang màu hơi vàng.

Thời gian hòa tan ở độ pH=1,0 + 0,2% SDS của ba thử nghiệm này là:

- 1) 22 phút
- 2) 37 phút
- 3) > 2 giờ (hòa tan hoàn toàn sau 2 ngày), tương ứng.

Độ nhớt của các dung dịch trong các thử nghiệm 1 đến 3 tăng lên sau khi hòa tan hoàn toàn. Không gặp phải các vấn đề về tính thấm ướt khi hòa tan Letermovir trong dung dịch L-Arginin/hypromeloza trong các thử nghiệm 4 và 5. Do độ nhớt của dung dịch này cao hơn, nên Letermovir được hòa vào dung dịch mà không bị nổi lên

trên bề mặt. Do tạo bọt và bẫy không khí trong dung dịch nên không thể đánh giá được thời gian hòa tan của dược chất trong các thử nghiệm này. Nếu các dung dịch này được để yên trong 12 giờ, thì quan sát thấy dung dịch thu được trong (màu hơi vàng).

1b) Kết luận

Ba thử nghiệm hòa tan đầu tiên đã chứng minh được rằng Letermovir có đặc tính thấm ướt kém trong nước. Ngoài ra, thời gian hòa tan của Letermovir trong nước tùy thuộc vào lượng L-Arginin và (như mong đợi) nồng độ của nó trong nước.

Bằng cách làm tăng độ nhớt trong nước bằng hypromeloza, các vấn đề về tính thấm ướt của Letermovir đã được giải quyết. Dược chất không nổi lên trên bề mặt của dung dịch và được hòa vào dung dịch ngay. Tuy nhiên, do sự tạo bọt và bẫy không khí ở dung dịch thu được nên thời gian hòa tan của Letermovir vô định hình không được đánh giá.

Các thử nghiệm khác đã chỉ ra rằng nồng độ của Letermovir vô định hình trong dung dịch có thể được tăng lên từ 16% (120mg/liều Letermovir trong 750mg/liều nước) đến 24% (120mg/liều Letermovir trong 500mg/liều nước). Hơn thế nữa, lượng L-Arginin và hypromeloza/hydroxypropyl xenluloza trong chế phẩm có thể được giảm. Không quan sát thấy có sự chênh lệch đáng kể về đặc tính hòa tan của Letermovir trong các dung dịch hypromeloza và hydroxypropyl xenluloza. Cả hai dung dịch này được sử dụng trong các thử nghiệm tạo hạt tiếp theo.

Quy trình tạo hạt còn chưa rõ ràng. Vì lượng dung dịch dùng trong quy trình tạo hạt là tương đối cao để hòa tan toàn bộ Letermovir nên quy trình tạo hạt được chia làm ba bước, để tránh nguy cơ làm quá ướt dược chất. Do quy trình tạo hạt và sấy lặp lại nên độ cứng của các hạt thu được sau khi sấy là rất cao, điều này gây cản trở quá trình nghiền các hạt. Nén thủ công các viên nén thu được đã tạo ra các viên nén có độ cứng đủ. Tuy nhiên, các viên nén không rã trong vòng 30 phút, và độ hòa tan của viên nén ở độ pH=1,0 + 0,2% SDS là quá thấp.

Để làm giảm lượng dung dịch dùng trong quy trình tạo hạt theo yêu cầu, etanol và axeton được sử dụng làm các đồng dung môi cho dung dịch tạo hạt. Tuy nhiên, sử dụng axeton không thu được lợi ích xử lý đáng kể nào so với nước. Các nỗ lực làm giảm số bước tạo hạt và sấy khô bằng cách làm tăng lượng silic oxit khan dạng keo trong chế phẩm cũng không thành công.

Quy trình tạo hạt tầng sôi được sử dụng để làm giảm số bước tạo hạt và sấy cần cho quy trình tạo hạt cắt tốc độ cao Letermovir. Quy trình tạo hạt được tiến hành mà không gặp vấn đề lớn nào và được kiểm soát tốt. Các lô thử nghiệm thu được chứa các chất gây rã với lượng khác nhau, tuy nhiên toàn bộ ba lô này đều có thời gian gây rã (trong nước) nằm trong khoảng từ 12 đến 15 phút. Thời gian gây rã này là nhỏ hơn so với thời gian gây rã của các lô thử nghiệm được bào chế bằng quy trình tạo hạt cắt tốc độ cao và độ hòa tan chậm hơn so với các lô thử nghiệm được tạo hạt cắt tốc độ cao.

1c) Kết luận chung đối với các chế phẩm chứa Letermovir vô định hình có L-Arginin

Việc phát triển chế phẩm chứa Letermovir có L-Arginin ở quy mô phòng thí nghiệm không thu được quy trình và sản phẩm có các đặc tính mong muốn. Độ hòa tan của các lô thử nghiệm được bào chế là quá chậm đối với sản phẩm dược phẩm giải phóng tức thì. Các nỗ lực sau đó nhằm cải thiện độ hòa tan bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt cắt tốc độ cao và quy trình tạo hạt tầng sôi đều không thành công. L-Arginin dường như không có tác động tích cực đến đặc tính hòa tan của Letermovir. Do đó, không hi vọng rằng việc đưa L-Arginin vào các chế phẩm dạng rắn có tác động tích cực đến sinh khả dụng của Letermovir.

2) Độ tan của Letermovir

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu độ tan của Letermovir vô định hình nhằm nghiên cứu tình trạng sinh dược học bằng các phép đo được tiêu chuẩn hóa. Các tác giả sáng chế đã dựa trên các hướng dẫn của hệ thống phân loại sinh dược học (Biopharmaceutics Classification System-BCS).

Nói chung hệ thống BCS cho phép dự đoán bước hạn chế tốc độ trong quy trình hấp thu ở ruột sau khi dùng qua đường miệng (cf. *Arik Dahan et al., Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs. The AAPS Journal, Vol. 11, No. 4, December 2009 DOI: 10.1208/s12248-009-9144-x*).

Giới hạn độ tan theo BCS được dựa trên mức liều cao nhất của sản phẩm IR. Bằng cách sử dụng hệ thống BCS, độ tan cân bằng của Letermovir vô định hình trong các điều kiện độ pH sinh lý được xác định. Profin độ tan-độ pH của Letermovir vô định hình được xác định ở nhiệt độ 37 ± 1°C trong môi trường chứa nước với độ pH nằm trong khoảng từ 1 đến 7,5. Một số điều kiện độ pH thích hợp được đánh giá để

xác định được chính xác profin độ tan-độ pH của Letermovir vô định hình. Số điều kiện độ pH để xác định độ tan được dựa trên các đặc tính ion hóa của Letermovir. Ở mỗi điều kiện độ pH được tiến hành xác định độ tan tối thiểu là ba lần.

Cụ thể là:

Liều Letermovir cao nhất được lấy làm ví dụ là 240mg. Nếu được hòa tan trong 250ml, liều này tương ứng với nồng độ bằng 0,96mg/ml. Độ tan của Letermovir được xác định ở nhiệt độ 37°C ± 1°C trong các dung dịch đệm chuẩn sau khi khuấy trong 24 giờ theo *FDA – Guidance for Industry, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.*

Bảng 3: Độ tan của Letermovir ở độ pH nằm trong khoảng từ 1 đến 7,5.

pH	*Độ tan của Letermovir (mg/ml)*
1	> 0,9
2,9 (pKa_1-1)	0,8
3,9 (pKa_1)	0,4
4,9 (pKa_1+1)	0,4
7,5	> 1,0

Số liệu về độ tan của Letermovir được thể hiện trong bảng 3 khẳng định rằng Letermovir không được coi là dược chất hòa tan tốt. Như được thể hiện trong bảng 3, độ tan của Letermovir ở độ pH nằm trong khoảng từ 1 đến 7,5 thay đổi từ 0,4 đến > 1mg/ml. Số liệu này phản ánh các thách thức được đáp ứng để cung cấp API Letermovir vô định hình trong chế phẩm viên nén IP dùng qua đường miệng.

3) Tách Letermovir vô định hình

Để dập viên các chế phẩm dùng qua đường miệng chứa Letermovir vô định hình sau đó, đầu tiên API phải được tách ở dạng chất rắn vô định hình từ dung dịch hữu cơ. Ngoài ra, API phải được sấy khô mà không làm ảnh hưởng đến các đặc tính vật lý và hóa học của nó dẫn đến Lượng dung môi dư theo yêu cầu của hướng dẫn ICH hiện nay.

3a) Tách bằng cách sấy bằng trục cán

Thiết bị sấy bằng trục cán chân không (GMF Gouda, Type VT2/4.75) được sử dụng để thu được Letermovir vô định hình loại dùng trong bào chế. Thiết bị sấy bằng trục cán có các thông số kỹ thuật sau:

Đường kính trục cán: 0,2m

Chiều dài trục cán: 0,475m

Bề mặt gia nhiệt: $0,6m^2$

Nhiệt độ: 40 – 65°C, tốt hơn là 60°C

Áp suất: 200mbar

Cụ thể như sau:

Axeton chứa 30% Letermovir được tiêm ở tốc độ xấp xỉ 1,2kg/giờ thông qua một khe điều chỉnh được (hiệu suất tốt nhất ở 0,15mm). Từ 9,8kg dung dịch axeton ban đầu thu được 2,35kg Letermovir vô định hình rắn. Tuy nhiên, lượng axeton dư nằm trong khoảng từ 1,7 đến 3%; sau bước sấy khô sau đó trong thiết bị sấy chân không hoặc thiết bị sấy hình nón có thể làm giảm lượng axeton còn lại đến < 0,5%.

Diện tích bề mặt riêng của sản phẩm này là < $1m^2/g$ và thu được chất lượng viên nén thích hợp chỉ bằng cách áp dụng quy trình tạo hạt ướt.

Trong chế phẩm được lấy làm ví dụ dưới đây theo sáng chế, Letermovir vô định hình được tách bằng cách sấy bằng trục cán và được xử lý tiếp bằng quy trình tạo hạt ướt có độ hòa tan thích hợp theo sáng chế, tức là >50% trong 30 phút.

Bảng 4: Chế phẩm được lấy làm ví dụ chứa Letermovir vô định hình được sấy bằng trục cán

Nguyên liệu – hạt (ẩm)	***mg/liều***
Letermovir (được sấy bằng trục cán)	30,00
xenluloza vi tinh thể	28,00
silic oxit khan dạng keo	0,500
povidon 25	2,500
nước tinh khiết	25,00
Tổng lượng hạt	61,00
Nguyên liệu – hỗn hợp cuối cùng	***mg/liều***
Hạt ẩm	61,00
xenluloza vi tinh thể	8,50

silic oxit khan dạng keo	1,00
Magie stearat	0,75
Tổng lượng hỗn hợp cuối cùng	75,00

3b) Tách bằng cách kết tủa

Hỗn hợp chứa este metyl của axit (2*S* 3*S*)-2,3-bis [(4-metylbenzoyl)oxy]-sucxinic và axit {(4*S*)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic (1:1-muối) (30,8kg), natri hydro cacbonat (16,4kg) và nước (315L) được khuấy với MTBE (160L). Các pha thu được được tách và pha hữu cơ được xử lý bằng 35L dung dịch natri hydro cacbonat 7%. Các pha thu được được tách lại và pha hữu cơ được xử lý bằng 125L dung dịch natri hydroxit 4%. Hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu. Dung môi được chưng cất đến khô. Lượng dư trong bình phản ứng được khuấy thêm 5 giờ nữa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55 đến 60°C. MTBE (160L) và nước (65L) được bổ sung vào hỗn hợp này trong điều kiện khuấy ở nhiệt độ 22°C. Các pha thu được được tách lại và pha hữu cơ được chiết với sự trợ giúp của dung dịch nước natri clorua 6% (30L). Pha nước được hợp nhất và được khuấy với nước (25L) và MTBE (160L). Độ pH được điều chỉnh đến 6,5 bằng axit muriatic 1N. Pha hữu cơ được tách, dung môi được chưng cất nhẹ đến khô và phần còn lại được hòa tan trong axeton (xấp xỉ 75L). Tiến hành thay đổi dung môi theo hướng axeton bằng 6 bước chưng cất, mỗi bước 130L. Sau đó, sản phẩm được kết tủa bằng cách bổ sung một Lượng dung môi dư (xấp xỉ 60L) trong các điều kiện khuấy (61vòng/phút) trong một lượng dư nước (492L) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi ly tâm, sản phẩm tách được sấy trong thiết bị sấy chân không được trang bị trục cán nhào kiểu xoắn ốc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 80°C. Bằng quy trình này thu được 16,5kg axit (S)-{8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-(2-metoxy-5-triflometylphenyl)-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic ở dạng hợp chất vô định hình tương ứng với 96,4% theo lý thuyết.

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 7,53 (d, ^2J = 8,4, 1H), 7,41 (brs, 1H), 7,22 (d, ^2J = 8,5, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,45 (dd, ^2J = 8,2, ^3J = 1,8, 1H), 6,39-6,34 (m, 2H), 4,87 (t, ^2J = 7,3, 1H), 3,79 (brs, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,50-3,38 (m, 4H), 2,96-2,75 (m, 5H), 2,45-2,40 (m, 1H)ppm; MS (API-ES-neg.): m/z = 571 [(M-H), 100 %];

Việc chọn ra các điều kiện chưng cất thích hợp trước khi tiến hành tách có thể làm giảm tối thiểu lượng MTBE và mesityl oxit dư tiềm ẩn. Để ngăn cản quá trình tự ngưng tụ axeton thành mesityl oxit, nhiệt độ trong quá trình trao đổi dung môi nên được duy trì càng thấp càng tốt bằng cách sử dụng chân không (200mbar) đối với các bước chưng cất.

Cụ thể là, việc sấy khô hoàn toàn Letermovir bị ẩm axeton trong chân không thu được các giá trị < 0,5% theo loại dùng trong bào chế (hướng dẫn ICH) và lượng nước dư là < 2%. API Letermovir vẫn ở dạng vô định hình có diện tích bề mặt riêng nằm trong khoảng từ 1,2 đến 2m^2/g.

Các đặc tính này cho phép sử dụng trực tiếp cho chế phẩm viên nén được bào chế bằng cách tạo hạt khô nhờ nén trục cán.

3c) Tác động của các dung môi hữu cơ đến sự kết tủa Letermovir

Tác động của các dung môi hữu cơ đến sự kết tủa của Letermovir được nghiên cứu.

Toàn bộ các kết quả nêu ở đây được dựa trên các thử nghiệm trong phòng thí nghiệm thích hợp.

Quy trình kết tủa và trao đổi dung môi được thực hiện sử dụng API Letermovir vô định hình có sẵn và năm dung môi khác nhau khi nghiên cứu.

Việc lựa chọn dung môi hữu cơ cụ thể cho nghiên cứu này được dựa trên các yêu cầu dưới đây:

Việc chọn các dung môi không có liên quan về cấu trúc cụ thể được tiến hành để thu được cái nhìn rộng hơn. Các dung môi phải trộn lẫn được với nước để thích hợp với quy trình kết tủa. Chỉ các dung môi liên quan đến quy trình được nghiên cứu, tức là các dung môi có độ độc chấp nhận được, khả năng bay hơi cao và chi phí thấp. Do đó, các dung môi có điểm sôi cao như DMF, DMSO, NMP, v.v. hay các dung môi có độc tính cao như glyme (1,2-dimetoxy etan) được loại khỏi nghiên cứu này.

Các dung môi tương ứng được nghiên cứu là metanol, etanol, tetrahydrofuran (THF), metyl etyl keton (MEK; 2-butanon), và axetonitril (ACN).

Một mẫu Letermovir (mức liều 5g) được hòa tan trong MTBE (26,5ml). Mỗi dung môi được chưng cất ở áp suất 1atm ở nhiệt độ 60°C. Dung môi (13,5ml) được bổ sung và được chưng cất ở áp suất giảm (200mbar) ở nhiệt độ tối đa bằng 40°C. Sau đó dung môi lại được bổ sung (21,5ml) và lặp lại quá trình chứng cất. Bước này được

thực hiện 5 lần, sau đó 10ml dung môi khác được bổ sung. Ở nhiệt độ môi trường dung dịch này được bổ sung vào nước (160ml, chất lượng thẩm thấu ngược) và khuấy trong 30 phút, sau đó sản phẩm được kết tủa. Hỗn dịch này được khuấy thêm một giờ nữa, tách chất rắn bằng cách lọc, rửa hai lần bằng nước (mỗi lần 5ml, chất lượng thẩm thấu ngược), và sấy trong lò chân không ở nhiệt độ 45°C trong 24 giờ.

Một mẫu trung gian thứ nhất được lấy ra sau khoảng thời gian này và tiếp tục sấy thêm 63 giờ nữa để nghiên cứu các tác động trong thời gian dài. Sau đó nguyên liệu được thử lần thứ hai.

Để phân tích độ tinh khiết-HPLC và lượng dung môi dư (residual solvent content - RSC) được xác định bằng phân tích độ tinh khiết-HPLC pha đảo theo gradient:

Thiết bị:	Hệ thống HPLC có đầu dò tia UV
Cột:	Prodigy ODS III, 3µm; 150 x 3,0mm
Pha động A:	0,7mL axit ortho-phosphoric 85% được bổ sung vào 1,36g kali phosphat monobazơ và hòa tan với nước đến thể tích bằng 1000,0mL
Pha động B:	Axetonitril
Tốc độ dòng:	0,5ml/phút
Gradien:	0 phút 20% B 40 phút 45% B 50 phút 80% B 65 phút 80% B 70 phút 20% B 75 phút 20% B
Phát hiện:	Phát hiện bằng tia UV ở bước sóng 210nm, độ rộng vạch 4nm
Nhiệt độ:	55°C
Thể tích tiêm:	3µL
nhiệt độ bộ lấy mẫu tự động:	5°C
Thời gian phân tích:	75 phút

và sắc ký khí không gian tĩnh:

Thiết bị	Sắc ký khí, ví dụ Agilent 6890

Cột	DB-WAXetr: chiều dài cột 30m, đường kính trong 0,32mm, độ dày màng 1µm
Khí mang, tốc độ dòng	Nitơ, 0,9ml/phút (lưu lượng không đổi) áp suất trong lọ ở bộ lấy mẫu không gian 120kPa
Nhiệt độ buồng tiêm	250°C
Tốc độ dòng tách ra	4,5ml/phút
Bộ dò/nhiệt độ	FID/250°C
Khí đốt:	
Hydro	40ml/phút
Không khí	450ml/phút
Khí bổ trợ (N_2)	25ml/phút
Chương trình nhiệt độ lò:	
Nhiệt độ bắt đầu	40°C
Thời gian lưu	8 phút
Tốc độ gia nhiệt	20 K/phút
Nhiệt độ cuối cùng	70°C
Thời gian lưu	3 phút
Tốc độ làm nguội	20 K/phút
Nhiệt độ cuối cùng	50°C
Thời gian lưu	3 phút
Tốc độ gia nhiệt	15 K/phút
Nhiệt độ cuối cùng	220°C
Thời gian lưu	3 phút
Thời gian phân tích	30,8 phút
Thiết bị	Bộ lấy mẫu không gian, ví dụ G1888
Nhiệt độ mẫu	100°C
Nhiệt độ kim tiêm	220°C
Nhiệt độ trao đổi	230°C
Thời gian chu kỳ GC	40 phút
Thời gian cân bằng	30 phút
Thời gian cân bằng trước khi chạy lần 1	1 phút
Số lần chiết	1
Lắc trong khoảng thời gian cân bằng	1 (lắc chậm)

Thời gian điều chỉnh van	Thời gian điều áp	0,25 phút
	Thời gian làm đầy vòng	0,20 phút
	Thời gian làm cân bằng vòng	0,05 phút
	Thời gian tiêm	0,50 phút
Thể tích tiêm	1mL	

Các kết quả của mục 3c)

Theo quy trình tách này, tất cả các dung môi ngoại trừ MEK (*xem dưới đây*) về cơ bản được sử dụng trong quy trình kết tủa, lọc, rửa tương tự.

Đối với độ tinh khiết đồng phân quang học, trong tất cả các trường hợp không thấy có sự chênh lệch đáng kể về nguyên liệu ban đầu. Do đó, nghiên cứu này tập trung vào độ tinh khiết và các đặc tính của dung môi dư. Các kết quả của các thử nghiệm vật lý được thể hiện tóm tắt trong bảng 5 dưới đây.

Bảng 5: Các thử nghiệm vật lý của Letermovir kết tủa về độ tinh khiết-HPLC và lượng dung môi dư (RSC)

Mục	*Dung môi*	*Hiệu suất Letermovir*	*độ tinh khiết HPLC 1[1)]*	*RSC 1[2)]*	*Độ tinh khiết HPLC 2[1)]*	*RSC 2[2)]*	*Lưu ý*
1	(Axeton)	---[3)]	99,76%	(123)	-	-	Nguyên liệu ban đầu
2	MeOH	90%	99,87% -	10	99,87% -	10	
3	EtOH	91%	99,38% 0,52%	7	99,70% 0,23%	3	
4	THF	87%	99,54% 0,35%	>30,000	99,55% 0,36%	>20,000	
5	MEK	78%	99,82% -	>20,000	99,80% -	>10,000	Chất kết tủa dính
6	ACN	91%	99,91% -	34	99,93% -	4	
7	Axeton	92%	99,88 -	3516	99,87 -	1247	Thử nghiệm đối chứng

[1)] Giá trị đầu tiên trong ô này là độ tinh khiết của Letermovir trong phân tích HPLC; phần trăm lượng tạp chất lớn hơn hoặc bằng 0,10% được thể hiện thấp hơn giá trị Letermovir.

[2)] Lượng dung môi dư (Residual solvent content - RSC) tính theo ppm. Các giới hạn tính theo ppm: metanol: 3.000; etanol: 5.000; THF: 720; MEK: 5.000; ACN: 410; Axeton: 5.000 theo hướng dẫn của ICH.

[3)] Hiệu suất của lô sản xuất này được bỏ qua vì quy trình này bắt đầu bằng axit (2S,3S)-2,3-bis[(4-metylbenzoyl)oxy]sucxinic-metyl{(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydrochinazolin-4-yl}axetat (1:1) (SCDT).

Cụ thể hơn là:

3d) Metanol làm dung môi hữu cơ

Theo nguyên tắc metanol có thể được sử dụng cho bước kết tủa, nhưng từ các thử nghiệm độc lập rõ ràng là quá trình tái este hóa có thể xảy ra trong các điều kiện bất lợi (nhiệt độ cao) với các rượu thấp như metanol hoặc etanol.

3e) Etanol làm dung môi hữu cơ

Etanol đã tạo ra sản phẩm phụ, mà ngạc nhiên là đã được làm giảm trong quá trình sấy khô, tuy nhiên không được làm giảm hoàn toàn. Vì bản chất của sản phẩm phụ này vẫn chưa được biết đến, lý do cho "sự đảo ngược" này không được bàn luận ở đây.

Như với metanol sự có mặt của etanol trong sản phẩm cuối là không đáng kể sau khi sấy trong một thời gian dài, tương ứng là 7 và 3ppm.

3f) THF làm dung môi hữu cơ

THF cũng đã tạo ra tạp chất chưa biết với lượng 0,35%, mà đã được chứng minh là ổn định về lượng trong các điều kiện sấy khô.

Chưa kể là THF dư được chứng minh là khó loại bỏ: lượng này cao hơn mức giới hạn 720ppm ít nhất là 30 lần, để lại một lượng dư lớn hơn 20.000ppm

3g) MEK làm dung môi hữu cơ

Mặt khác MEK thu được độ tinh khiết HPLC chấp nhận được, tuy nhiên cũng nhận thấy rằng dung môi này không thích hợp với quy trình: chất kết tủa này dính, do đó có thể gặp khó khăn khi lọc xét về khía cạnh kỹ thuật. Về phân tích lượng dung môi dư, MEK về cơ bản không thích hợp bằng THF: Lượng dung môi dư lớn hơn đáng kể 10.000ppm (sau khi sấy khô ở quy mô lớn) vượt quá giới hạn 5.000ppm ít nhất là hai lần. THF, dung môi này được coi là không thích hợp.

3h) Axetonitril làm dung môi hữu cơ

Axetonitril không gây ra bất kỳ một vấn đề nào. Mặc dù, độ độc của nó và cả các giới hạn chặt chẽ (410ppm) có thể gây ra các lo ngại về Lượng dung môi dư,

nhưng lượng được xác định rõ ràng là thấp hơn 410ppm sau một ngày sấy và chỉ thấp hơn giới hạn định lượng 5ppm sau 63 giờ nữa (thực chất là: 4ppm).

Tất cả các số liệu này là có lợi cho Axetonitril, tuy nhiên từ các thử nghiệm độc lập rõ ràng là dưới tác tộng của các bazơ và nhiệt độ tăng có thể quan sát thấy hiện tượng raxemic ở dung môi này.

3i) Axeton làm dung môi hữu cơ

Tuy nhiên theo một phát hiện ngạc nhiên, axeton tan được trong nước đã cho các kết quả tốt nhất về các đặc tính tách đối với Letermovir. Axeton không làm ảnh hưởng đến chất lượng của Letermovir chút nào và có thể được loại bỏ bằng cách sấy kỹ dưới ngưỡng 0,5% theo hướng dẫn ICH, thu được sản phẩm mà có thể được sử dụng trực tiếp cho chế phẩm dùng qua đường miệng và đường tĩnh mạch (nước để tiêm được sử dụng cho bước kết tủa để thu được API Letermovir cho các chế phẩm dùng qua đường tĩnh mạch).

Với các kết quả như nêu trên, việc sử dụng axeton có một vài ưu điểm sau:

- tính bay hơi cao, do đó dễ loại bỏ;
- tính độc thấp, do đó Lượng dung môi dư có mặt là có thể chấp nhận được;
- không phản ứng theo hướng API Letermovir và do đó,
- hầu như không có mặt sản phẩm phụ.

3j) Tóm tắt và kết luận

Trong các điều kiện phòng thí nghiệm trong số các dung môi được thử nghiệm etanol, THF và MEK đã được chứng minh là không thích hợp vì các lý do về chất lượng hoặc quy trình. Mặc dù metanol và axetonitril thu được các kết quả tích cực về độ tinh khiết-HPLC, nhưng chúng không được khuyến cáo vì: các phản ứng phụ tiềm ẩn là tái este hóa và raxemic hóa, tương ứng.

Mặc dù axetonitril có thể là một thay thế tốt, nhưng xét về khía cạnh độc tính và kinh tế thì axeton vẫn là dung môi hữu cơ được ưu tiên để kết tủa API Letermovir theo sáng chế.

4) Dạng bào chế theo y lý Galen/phương pháp dập viên

Các tác giả sáng chế đã tìm ra các dạng bào chế theo y lý Galen và phương pháp xử lý dưới đây thích hợp để bào chế Letermovir vô định hình trong các chế phẩm giải phóng tức thì.

Các tá dược mà được sử dụng và chức năng của chúng được thể hiện trong bảng 6:

Bảng 6: Tá dược/chức năng cho các dạng bào chế theo y lý Galen

Tá dược	*Chức năng*
xenluloza vi tinh thể	chất độn/chất kết dính
silic oxit khan dạng keo	chất gây trượt
povidon 25	polyme/chất kết dính
croscarmeloza natri	chất gây rã
magie stearat	chất làm trơn
etanol	chất xử lý
axeton	chất xử lý
nước tinh khiết	chất xử lý

Để chứng minh chế phẩm giải phóng tức thì, thử độ hòa tan được tiến hành bằng cách sử dụng Ph. Eur. 2.9.3, thiết bị 2, với tốc độ cánh quạt bằng 50 vòng/phút. Phương pháp thử độ hòa tan đề xuất được thể hiện tóm tắt dưới đây. Phương pháp HPLC pha đảo được sử dụng để phân tích các mẫu.

Các điều kiện hoạt động của thiết bị thử độ hòa tan:

Thiết bị: Ph. Eur. 2.9.3 thiết bị 2 (cánh khuấy)

Cỡ mẫu: 6 viên nén

Nhiệt độ: 37,0 °C ± 0,5°C

Tốc độ quay: 50 vòng/phút

Môi trường: HCl 0,1N/natri lauryl sulfat 0,2%

Thể tích môi trường: 1000ml

Thể tích lấy mẫu 1ml

Các thời điểm lấy mẫu: 15, 30, và 45 phút

Các điều kiện hoạt động của HPLC:

Cột: Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40mm x 4,0mm, 10µm

Bước sóng phát hiện: 256nm

Thời gian chạy ước chừng: 4 phút

Thời gian duy trì ước chừng: 1,3 phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Thể tích tiêm: 20µL

Tốc độ dòng: 1,5ml/phút

Pha động: Dung dịch đệm độ pH=4,0/Axetonitril; 55/45 thể tích/thể tích

Thử nghiệm và các chất liên quan

Phương pháp thử nghiệm HPLC pha đảo theo gradien được sử dụng để xác định dấu hiệu nhận biết sản phẩm dược phẩm, các sản phẩm thử nghiệm và thoái biến.

Các điều kiện hoạt động:

Cột: Intertsil ODS III 5µm hoặc loại tương đương

Dung môi Axetonitril/HCl 0,1N; 3 + 7 (thể tích/thể tích)

Dung môi rửa giải A: Nước, độ pH=2,40; B: Axetonitril

Bước sóng phát hiện:235nm

Nhiệt độ cột: 40°C

Thể tích tiêm: 15µL

Tốc độ dòng: 1,0ml/phút

Thời gian chạy: 30 phút

4a) Quy trình tạo hạt ướt Letermovir vô định hình sấy bằng trục cán và kết tủa

Quy trình tạo hạt ướt cắt tốc độ cao với nước tinh khiết là chất xử lý tạo ra hạt có chất lượng tốt trong đó nguyên liệu được gắn kết hoàn toàn, mềm và to. Quy trình tạo hạt ướt cắt tốc độ cao là khả thi với cả AIP sấy bằng trục cán và API kết tủa nếu nước được sử dụng làm chất xử lý. Chế phẩm định lượng của quy trình tạo hạt ướt cắt tốc độ cao chứa Letermovir vô định hình đã sấy bằng trục cán và kết tủa được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7: Chế phẩm chứa Letermovir đã sấy bằng trục cán và kết tủa cho quy trình tạo hạt ướt cắt tốc độ cao

Nguyên liệu – Hạt (ẩm)	*mg/liều*
Letermovir (sấy bằng trục cán hoặc kết tủa)	30,00
xenluloza vi tinh thể	28,00
silic oxit khan dạng keo	0,50

povidon 25	2,50
nước tinh khiết	25,00
Tổng lượng hạt	61,00
Nguyên liệu – Hỗn hợp cuối cùng	***mg/liều***
hạt ẩm	61,00
xenluloza vi tinh thể	10,00
croscarmeloza natri	2,25
silic oxit khan dạng keo	1,00
magie stearat	0,75
Tổng lượng hỗn hợp cuối cùng	75,00

Các hạt chứa Letermovir kết tủa (40311P18) dường như là có bề ngoài thô hơn so với các hạt chứa Letermovir sấy bằng trục cán (40311P17). Các hạt chứa Letermovir sấy bằng trục cán dường như là chảy tự do hơn so với các hạt chứa Letermovir kết tủa. Sự khác nhau rõ rệt về dòng chảy của bột dẫn đến sự thay đổi lớn hơn được quan sát ở lực nén đo được khi sản xuất viên nén nếu nén các hạt chứa Letermovir kết tủa. Sự chênh lệch về lực nén này thu được viên nén chứa các hạt Letermovir sấy bằng trục cán có độ dày và khối lượng viên nén đồng đều hơn (được thể hiện trong bảng 8 và bảng 9).

Bảng 8: Các kết quả IPC của Letermovir được sấy bằng trục cán (40311P17) so với Letermovir kết tủa (40311P18)

Các thông số vật lý	***Giá trị quy định***	***Giá trị thực***	
		40311P17	**40311P18**
Khối lượng trung bình [mg]	75±3% (73-77)	75	81
Khối lượng tối thiểu [mg]	68	71	69
Khối lượng tối đa [mg]	82	78	91
Đường kính [mm]	5,4-5,6	5,5	5,5
Chiều cao [mm]	Xác định	3,0-3,1	2,9-3,3
Độ cứng [N]	Xác định	100	117
Độ bở [%]	≤ 1,0	0,2	0,2
Tốc độ rã trong nước (phút)	≤ 30	10’30-13’30	20’00-23’30

Viên nén chứa Letermovir sấy khô bằng trục cán (40311P17) có độ hòa tan nhanh hơn (được thể hiên trong bảng 9).

Bảng 9: Các kết quả độ hòa tan của Letermovir sấy bằng trục cán (40311P17) so với Letermovir kết tủa (40311P18)

Thời gian [phút]	***40311P17***		***40311P18***	
	Độ hòa tan [%]	***Srel [%]***	***Độ hòa tan [%]***	***Srel [%]***
15	64	19,8	24	19,1
30	95	2,1	82*	9,1
45	96	2,5	104	6,8
60	97	2,0	107	7,7

*lưu ý: các giá trị đơn 68%, 87%, 88%, 79%, 82%

Kết luận đối với mục 4a)

Quy trình tạo hạt của cả hai loại Letermovir được tách bằng nước tinh khiết/dung dịch povidon làm chất xử lý là khả thi. Viên nén được sản xuất từ hạt Letermovir sấy bằng trục cán là đồng đều về độ dày và khối lượng hơn so với viên nén được sản xuất từ hạt Letermovir kết tủa nếu được xử lý bằng quy trình tạo hạt ướt cắt tốc độ cao. Ngoài ra, độ hòa tan của các viên nén chứa Letermovir sấy bằng trục cán nhanh hơn tối đa 30 phút so với viên nén chứa Letermovir kết tủa.

4b) Letermovir sấy bằng trục cán

Các tác giả sáng chế cũng thử Letermovir sấy bằng trục cán duy nhất. Lượng chất gây rã croscarmeloza natri được tăng từ 3% đến 5% để thúc đẩy quá trình gây rã viên nén và làm giảm sự biến đổi độ hòa tan. Lượng xenluloza vi tinh thể nhờ đó được làm giảm để duy trì khối lượng viên nén. Chế phẩm định lượng được thể hiện trong bảng 10.

Bảng 10: Chế phẩm được lấy làm ví dụ chứa Letermovir sấy bằng trục cán với lượng croscarmeloza natri tăng

Nguyên liệu – hạt (ẩm)	***mg/liều***
Letermovir (sấy khô)	30,00
xenluloza vi tinh thể	28,00
silic oxit khan dạng keo	0,50
povidon 25	2,50

nước tinh khiết	25,00
Tổng lượng hạt	61,00
Nguyên liệu – Hỗn hợp cuối cùng	***mg/liều***
Hạt ẩm	61,00
xenluloza vi tinh thể	8,50
croscarmeloza natri	3,75
silic oxit khan dạng keo	1,00
Magie stearat	0,75
Tổng lượng hỗn hợp cuối cùng	75,00

Các kết quả đối với mục 4b):

Quy trình tạo hạt và dập viên được tiến hành mà không gặp phải vấn đề gì và số liệu IPC (kiểm soát trong quy trình) được thể hiện trong bảng 11 và 12.

Bảng 11: Số liệu IPC của Letermovir sấy bằng trục cán theo quy trình tạo hạt ướt trong chế phẩm có lượng croscarmeloza natri tăng

Các thông số vật lý	*Giá trị quy định*	*Giá trị thực*
Khối lượng trung bình [mg]	75±3% (73-77)	74
Khối lượng tối thiểu [mg]	68	71
Khối lượng tối đa [mg]	82	81
Đường kính [mm]	5,4-5,6	5,5
Chiều cao [mm]	Xác định	3,0-3,1
Độ cứng [N]	Xác định	87
Độ bở [%]	≤ 1,0	0,1
Tốc độ rã trong nước (phút)	≤ 30	14'00 - 16'20

Bảng 12: Số liệu độ hòa tan của Letermovir sấy bằng trục cán theo quy trình tạo hạt ướt trong chế phẩm có lượng croscarmeloza natri tăng

Thời gian [phút]	*Độ hòa tan [%]*	*Srel [%]*
15	72	10,7
30	99	1,3
45	99	1,3
60	100	1,4

Kết luận:

Toàn bộ các kết quả IPC và các kết quả độ hòa tan là theo tiêu chuẩn như được thể hiện trong bảng 21. Độ lệch chuẩn xấp xỉ 1,3% sau 30 phút, 45 phút và 60 phút là có thể chấp nhận được trong bào chế.

5) Tạo hạt khô Letermovir vô định hình sấy bằng trục cán và Letermovir vô định hình kết tủa

Song song với các thử nghiệm quy trình tạo hạt ướt, các thử nghiệm quy trình tạo hạt khô cũng được tiến hành bằng cách sử dụng máy dập viên quay tròn Kilian để nén Letermovir đã tách thành bánh ép sau đó nghiền bánh ép này bằng thiết bị nghiền hình nón sử dụng công thức bào chế nêu trong bảng 13.

Bảng 13: Công thức bào chế được lấy làm ví dụ chứa Letermovir sấy bằng trục cán

Nguyên liệu-hạt (khô)	***mg/liều***
Letermovir (sấy bằng trục cán)	30,00
xenluloza vi tinh thể	18,00
silic oxit khan dạng keo	0,50
povidon 25	2,50
magie stearat	0,30
Tổng lượng hạt	51,30
Nguyên liệu-hỗn hợp cuối cùng	***mg/liều***
hạt khô	51,30
xenluloza vi tinh thể	20,00
croscarmeloza natri	2,25
silic oxit khan dạng keo	1,00
magie stearat	0,45
Tổng lượng hỗn hợp cuối cùng	75,00

Các kết quả đối với mục 5):

Quy trình tạo hạt khô, nghiền hạt khô và chuẩn bị hỗn hợp cuối cùng là khả thi ở quy mô nhỏ. Toàn bộ các kết quả IPC là theo tiêu chuẩn và được thể hiện trong bảng 14:

Bảng 14: Số liệu IPC của Letermovir đối với quy trình tạo hạt khô được lấy làm ví dụ

Các thông số vật lý	*Giá trị quy định*	*Giá trị thực*
Khối lượng trung bình [mg]	75±3% (73-77)	75
Khối lượng tối thiểu [mg]	68	69
Khối lượng tối đa [mg]	82	83
Đường kính [mm]	5,4-5,6	5,5
Chiều cao [mm]	Xác định	3,0-3,1
Độ cứng [N]	Xác định	92
Độ bở [%]	≤ 1,0	0,2
Tốc độ rã trong nước (phút)	≤ 30	9'40 - 17'20

Nhưng số liệu về độ hòa tan là dưới 80% ở thời điểm 30 phút như được thể hiện trong bảng 15:

Bảng 15: Số liệu về độ hòa tan của Letermovir đối với quy trình tạo hạt khô được lấy làm ví dụ

Thời gian [phút]	*Độ hòa tan [%]*	*Srel [%]*
15	35	43,3
30	73	16,1
45	103	3,4
60	106	4,3

Kết luận:

Sản xuất bằng quy trình tạo hạt khô là khả thi với chế phẩm này ở quy mô nhỏ. Kết quả độ hòa tan thu được là dưới tiêu chuẩn đích. Ngoài ra, độ lệch chuẩn ở thời điểm đúng 15 phút là rất cao, điều này chứng tỏ là tốc độ hòa tan có thể bị giới hạn bởi quá trình gây rã ban đầu của viên nén. Để thúc đẩy quá trình gây rã viên nén, lượng croscarmeloza natri cũng được tăng lên từ 3% đến 5% và do đó là lượng xenluloza vi tinh thể được giảm để duy trì khối lượng viên nén. Việc làm tăng lượng chất gây rã croscarmeloza natri sẽ hòa tan lõi nhanh hơn như đã được bộc lộ trên đây đối với quy

trình tạo hạt ướt. Các kết quả là theo tiêu chuẩn. Độ hòa tan được cải thiện thêm nếu các chất gây rã được đưa vào hạt khô.

6) Tạo hạt khô – API sấy bằng trục cán so với API kết tủa

Các thử nghiệm được tiến hành để đánh giá liệu quy trình tạo hạt khô có khả thi với cả Letermovir sấy bằng trục cán và Letermovir kết tủa hay không. Chế phẩm định lượng được thể hiện trong bảng 16.

Bảng 16: Chế phẩm tạo hạt khô chứa Letermovir sấy bằng trục cán và Letermovir kết tủa

Nguyên liệu-hạt (khô)	***mg/liều***
Letermovir (sấy bằng trục cán; kết tủa)	30,00
xenluloza vi tinh thể	16,50
silic oxit khan dạng keo	0,50
povidon 25	2,50
croscarmeloza natri	1,50
Magie stearat	0,30
Tổng lượng hạt	51,30
Nguyên liệu-hỗn hợp cuối cùng	***mg/liều***
hạt khô	51,30
xenluloza vi tinh thể	20,00
croscarmeloza natri	2,25
silic oxit khan dạng keo	1,00
Magie stearat	0,45
Tổng lượng hỗn hợp cuối cùng	75,00

Quy trình tạo hạt khô, nghiền hạt khô và chuẩn bị hỗn hợp cuối cùng được tiến hành mà không gặp phải vấn đề gì bằng cách sử dụng Letermovir sấy bằng trục cán (40311P15) và Letermovir kết tủa (40311P16). Hạt chứa Letermovir kết tủa dường như chảy tự do hơn các hạt chứa Letermovir sấy bằng trục cán. Sự khác biệt về dòng chảy của bột được phản ánh ở độ biến thiên lực nén quan sát trong quá trình bào chế viên nén khi nén các hạt chứa Letermovir kết tủa cao hơn. Điều này dẫn đến các viên

nén chứa các hạt Letermovir kết tủa có khối lượng và độ dày viên nén đồng nhất hơn. Để biết thêm chi tiết xem số liệu IPC tương ứng trong bảng 17.

Bảng 17: Số liệu IPC của chế phẩm tạo hạt khô chứa Letermovir sấy bằng trục cán (40311P15) và Letermovir kết tủa (40311P16)

Các thông số vật lý	*Giá trị quy định*	*Giá trị thực*	
		40311P17	**40311P18**
Khối lượng trung bình [mg]	75±3% (73-77)	80	74
Khối lượng tối thiểu [mg]	68	75	69
Khối lượng tối đa [mg]	82	87	78
Đường kính [mm]	5,4-5,6	5,5	5,5
Chiều cao [mm]	Xác định	3,0-3,3	2,9-3,0
Độ cứng [N]	Xác định	93	92
Độ bở [%]	≤ 1,0	0,1	0,2
Tốc độ rã trong nước (phút)	≤ 30	9'00- 13'00	10'00-13'20

Các kết quả về độ hòa tan tương ứng được thể hiện trong bảng 18.

Bảng 18: Các kết quả về độ hòa tan; chế phẩm tạo hạt khô chứa Letermovir sấy bằng trục cán (40311P15) và Letermovir kết tủa (40311P16)

Thời gian [phút]	*40311P15*		*40311P16*	
	Độ hòa tan [%]	*Srel [%]*	*Độ hòa tan [%]*	*Srel [%]*
15	60	8,2	50	14,3
30	100	1,8	89	2,2
45	102	1,3	91	2,6
60	102	1,3	93	2,0

Kết luận chung

Các thử nghiệm phát triển ban đầu bắt đầu bằng việc nghiên cứu việc xử lý bằng quy trình tạo hạt ướt và tạo hạt khô. Các nỗ lực ban đầu để thực hiện quy trình tạo hạt ướt cắt tốc độ cao bằng cách sử dụng các dung môi hữu cơ đã không thành công. Tuy nhiên, bằng cách sử dụng nước làm chất xử lý, quy trình tạo hạt đã được cải thiện.

Sản xuất bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt khô được ưu tiên hơn so với quy trình tạo hạt ướt vì quy trình tạo hạt khô không bị hạn chế về cỡ lô và được cho là dễ mở rộng quy mô sản xuất hơn theo cách có thể tái sản xuất được. Tốc độ hòa tan có thể được tăng lên bằng cách thúc đẩy quá trình gây rã viên nén bằng cách tăng lượng chất gây rã trong chế phẩm. Hiệu quả cao nhất được thể hiện bằng cách bổ sung chất gây rã nội hạt.

Các thử nghiệm với hai loại Letermovir vô định hình, mà được sản xuất bằng hai quy trình khác nhau, đó là Letermovir sấy bằng trục cán và Letermovir kết tủa được thực hiện. Trong một vài thử nghiệm đã nhận thấy rằng API sấy bằng trục cán là hữu dụng hơn đối với công nghệ tạo hạt ướt và API kết tủa là hữu dụng hơn đối với công nghệ tạo hạt khô. Bằng cả hai công nghệ này đã sản xuất được viên nén 30mg có các thông số vật lý chấp nhận được theo tiêu chuẩn và độ hòa tan thích hợp.

Ngoài ra một thử nghiệm với công nghệ tạo hạt khô với mức liều cao nhất trong một loạt các dạng tương đồng được sản xuất thành công. Số liệu vật lý và độ hòa tan là chấp nhận được ở tất cả mức liều.

7) Các chế phẩm được lấy làm ví dụ của bốn mức liều API kết tủa theo sáng chế

Bảng 19: Các chế phẩm được lấy làm ví dụ của các mức liều 30mg, 60mg, 120mg, và 240mg Letermovir

Nguyên liệu	*Mức liều 30mg (mg/liều)*	*Mức liều 60mg (mg/liều)*	*Mức liều 120mg (mg/liều)*	*Mức liều 240mg (mg/liều)*
Hạt khô	…	…	…	…
Letermovir	30,000	60,000	120,000	240,000
Xenluloza vi tinh thể	16,500	33,000	66,000	132,00
Silic oxit, keo khan	0,500	1,000	2,000	4,000
Povidon 25	2,500	5,000	10,000	20,000
Croscameloza natri	1,500	3,000	6,000	12,00
Magie stearat	0,300	0,600	1,200	2,400
Tổng lượng hạt	51,300	102,600	205,200	410,400
Hỗn hợp cuối cùng/viên nén	…	…	…	…

Hạt	51,300	102,600	205,200	410,400
Xenluloza vi tinh thể	20,000	40,000	80,000	100,000
Croscameloza natri	2,250	4,500	9,000	18,000
Silic oxit, keo khan	1,000	2,000	4,000	8,000
Magie stearat	0,450	0,900	1,800	3,600
Tổng lượng hỗn hợp cuối cùng/viên nén	75,000	150,000	30,000	600,00
Viên nén bao phim	…	…	…	…
Macrogol 6000	0,460	0,900	1,800	3,600
Hypromeloza	1,380	2,700	5,400	10,800
Nước tinh khiết*	14,310	28,000	56,000	112,000
Titan dioxit	0,370	0,720	1,440	2,880
Sắt oxit vàng	0,090	0,180	0,360	0,720
Nước tinh khiết*	6,389	12,500	25,000	50,000
Viên nén bao phim	77,30	154,500	309,000	618,000

8) Máy cán ép con lăn để tạo hạt khô Letermovir kết tủa

Sau đó, quy trình tạo hạt khô được chuyển sang máy cán ép con lăn. Cán ép con lăn là quy trình tạo hạt khô có khả năng mở rộng hơn so với quy trình nén bánh ép và nghiền mà được sử dụng cho các lô khả thi ban đầu. Dòng chảy của bột cũng được cải thiện bằng cách sử dụng máy cán ép con lăn Gerteis minipactor® khi so sánh với quy trình tạo hạt khô sử dụng máy dập viên (dập kép) và nghiền. Chế phẩm được tối ưu hóa bằng cách sử dụng xenluloza vi tinh thể dạng thô. Các chế phẩm "ban đầu" và "tối ưu hóa" được thể hiện trong bảng 20 dưới đây.

Bảng 20: Các chế phẩm được tối ưu hóa chứa Letermovir kết tủa làm chế phẩm tạo hạt khô để cán ép con lăn

Thành phần	*Loại "chế phẩm ban đầu"*	*Loại "chế phẩm được tối ưu"*	*mg/liều*
Letermovir	Kết tủa	Kết tủa	30,00

Xenluloza vi tinh thể	Emcocel 50M	Emcocel 50M	16,50
Silic oxit, keo khan	Cabo Sil Silic oxit khói loại M-P5	Cabo Sil Silic oxit khói loại M-P5	0,50
Povidon	Polyvinylpyrolidon	Polyvinylpyrolidon	2,50
Croscameloza natri	Ac-Di Sol	Ac-Di Sol	1,50
Magie stearat	MF-2V thực vật	MF-2V thực vật	0,30
Hạt khô	…	…	51,30
Xenluloza vi tinh thể	Emcocel 50M	Avicel PH200	20,00
Croscameloza natri	Ac-Di Sol	Ac-Di Sol	2,25
Silic oxit, keo khan	Cabo Sil Silic oxit khói loại M-P5	Cabo Sil Silic oxit khói loại M-P5	1,00
Magie stearat	MF-2_V thực vật	MF-2V thực vật	0,45
Lõi	…	…	75,00

Các kết quả của mục 8):

Việc mở rộng quy trình tạo hạt khô đến cỡ lô bằng 12kg được thực hiện sau đó mà không làm ảnh hưởng tiêu cực đến các đặc tính nén. Độ đồng đều hàm lượng của các mẫu được lấy ra ở đầu, giữa và cuối quy trình dập viên của viên nén có mức liều 60mg và mẫu tiêu biểu của viên nén có mức liều 240mg có độ đồng đều Letermovir tốt trong hỗn hợp viên nén. Các kết quả về độ hòa tan của toàn bộ các mức liều trong viên nén là chấp nhận được.

9) Tiêu chuẩn về thời gian bán thải được đề xuất của Letermovir vô định hình trong chế phẩm viên nén

Bảng 21 Các tiêu chuẩn được đề xuất và các phương pháp thử nghiệm đối với viên nén Letermovir

Thử nghiệm	***Tiêu chuẩn***	***Phương pháp thử nghiệm***
Hình thái	Màu vàng/màu nâu vàng nhạt, viên nén tròn không có vết trên bề mặt viên nén	Nhìn bằng mắt thường
Nhận dạng	Thời gian lưu (HPLC) của	Phương pháp

	Letermovir phải tuân theo mẫu đối chứng.	RP-HPLC
Nhân dạng	Phổ tương đương với nguyên liệu đối chứng	FT-IR
Thử hiệu lực	90,0-110,0%	Phương pháp RP-HPLC
Các tạp chất không được xác định riêng rẽ	NMT 0,2%	
Các tạp chất cụ thể	NMT 0,2%	
Tổng lượng tạp chất	NMT 3,0%	
Độ hòa tan	Q = 80% trong 30 phút	Ph.Eur. phương pháp 2.9.3 USP <711>
Độ đồng đều của các đơn vị liều	Tuân theo chuẩn	PhEur 2.9.40>
Lượng nước	Báo cáo kết quả	PhEur 2.5.12
Liệt kê vi khuẩn		
Tổng số đếm vi khuẩn ưa khí:	NMT 1000 cfu/g	USP <61>
Tổng lượng nấm men và nấm mốc:	NMT 100 cfu/g	USP <62>
Escherichia coli không có mặt	NMT 100 cfu/g	Ph. Eur. 2.6.12, 2.6.13

NMT = Không quá

10) Độ ổn định trong thời gian dài

Các nghiên cứu độ ổn định trong thời gian dài được tiến hành bằng cách thử màu, độ hòa tan, các sản phẩm thoái biến và thử ở các khoảng cách đều để khẳng định độ ổn định của các viên nén chứa Letermovir vô định hình kết tủa.

Các phương pháp phân tích được sử dụng trong các nghiên cứu này được thể hiện trong bảng 21. Ngoài ra, thử mức thoái biến, lượng nước và độ cứng/tải trọng gẫy vỡ được tiến hành như là các phương pháp kiểm tra thông tin.

Các mẫu của một lô của mỗi mức liều của viên nén chứa Letermovir kết tủa,

được đóng gói trong lọ HDPE có dung tích 45ml với nắp chống trẻ em được bảo quản ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% và ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%. Số liệu về độ ổn định sau 36 tháng bảo quản được thông báo.

Các nghiên cứu thoái biến bắt buộc khác được tiến hành. Một lô mỗi mức liều Letermovir được bảo quản ở nhiệt độ 60°C trong 3 tháng. Để đánh giá độ ổn định thủy phân, một lô có mức liều 20mg được bảo quản trong điều kiện bảo quản mở ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% trong 3 tháng.

Kết luận của nghiên cứu độ ổn định

Trong thời gian nghiên cứu (36 tháng), tất cả các thông số thử nghiệm (tức là, hình thái, độ hòa tan, các sản phẩm thoái biến và định lượng) đều tuân theo tiêu chuẩn về tuổi thọ sản phẩm. Letermovir ổn định trong các điều kiện bảo quản trong thời gian dài (25°C/độ ẩm tương đối 60% và trong các điều kiện bảo quản tăng tốc (40°C/độ ẩm tương đối 75%); không quan sát thấy có sự thay đổi đáng kể nào. Chỉ phát hiện thấy có sự tăng nhẹ (tối đa là 0,2%) lượng sản phẩm thoái biến. Lượng sản phẩm thoái biến đơn lẻ lớn nhất vẫn nhỏ hơn 0,5%. Số liệu về độ ổn định tiêu biểu được thể hiện trong các bảng nêu trong các Fig.8: a); b); c).

Vì số liệu thu được sau nghiên cứu độ ổn định trong 36 tháng (số liệu thời gian thực ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60%) hoàn toàn tuân theo các tiêu chuẩn về tuổi thọ sản phẩm, và mặc dù không có sự tăng đáng kể lượng sản phẩm thoái biến, nhưng không có bằng chứng về sự kết tinh trong giai đoạn bảo quản hoặc xảy ra thay đổi xấu về chất lượng, tuổi thọ sản phẩm 36 tháng được ấn định cho cả hai mức liều thử nghiệm.

11) Độ sinh khả dụng tuyệt đối của Letermovir ở trạng thái vô định hình

Các mục tiêu dược động học ở nghiên cứu thuần tập 1 của thử nghiệm lâm sàng:

Đánh giá sinh khả dụng tuyệt đối sau khi sử dụng 30mg Letermovir ở trạng thái vô định hình qua đường miệng so với sử dụng 30mg Letermovir trong 150ml dung dịch nước muối 0,9% qua đường tĩnh mạch trong 30 phút.

Thiết kế

Nghiên cứu thuần tập 1 của thử nghiệm được tiến hành trong thiết kế nhãn mở, ngẫu nhiên (về trình tự điều trị), chéo nhau một trung tâm (2 giai đoạn) trên 12 đối tượng nữ giới khỏe mạnh. Các đối tượng này được nhận một liều 30mg Letermovir

qua đường tĩnh mạch bằng cách truyền trong 30 phút trong một giai đoạn ("đối chứng") và một liều đơn 30mg Letermovir ở trạng thái vô định hình dùng qua đường miệng ở một giai đoạn khác ("thử nghiệm"). Ở cả hai giai đoạn các đối tượng này được tiến hành trong một nhóm từ ngày 1 đến ngày 4 (72 giờ sau khi dùng liều vào ngày thứ 1). Giai đoạn rửa trôi giữa các giai đoạn (tức là, dùng liều) ít nhất là 1 tuần. Liều 30mg ở nghiên cứu thuần tập 1 được đánh giá (xem Fig.7a và 7b).

Phương pháp

Nồng độ Letermovir trong huyết tương được xác định bằng cách sử dụng giới hạn định lượng dưới (lower limit of quantification-LLOQ) là 1,00ng/mL. Các thông số dược động học $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, F, AUC_{0-last}, t_{max}, λz, $t_{1/2z}$, CL/F, CL, Vd/F, Vd, MRT, $AUC_{0-\infty}/D$, C_{max}/D, AUC_{0-last}/D đối với nghiên cứu thuần tập 1 được tính toán trong phần mềm WinNonlin sử dụng các thời điểm lấy mẫu thực. Các giá trị thống kê mô tả được tính toán đối với nồng độ trong huyết tương và đối với các thông số dược động học thu được. Các giá trị thống kê bao gồm cỡ mẫu (n), độ lệch chuẩn, trung bình (SD), phần trăm hệ số biến thiên (%CV), trung bình nhân, giá trị trung bình, giá trị nhỏ nhất, và giá trị lớn nhất. Ở nghiên cứu thuần tập 1, sinh khả dụng tuyệt đối của Letermovir được nghiên cứu thống kê, bằng cách so sánh log (trị số AUC_{0-last} biến đổi và $AUC_{0-\infty}$) đối với Letermovir ở trạng thái vô định hình dùng qua đường miệng (thử nghiệm) và Letermovir dùng qua đường tĩnh mạch (đối chứng), bằng cách sử dụng mô hình ảnh hưởng hỗn hợp tuyến tính. Chỉ các quan sát cặp được bao gồm trong phân tích thống kê.

Các kết quả dược động học:

Xem các Fig.7a và 7b.

Kết luận:

Sau một liều đơn 30mg dùng qua đường miệng và qua đường tĩnh mạch (truyền 30 phút) của Letermovir, dựa trên phân tích thống kê AUC_{0-last}, sinh khả dụng tuyệt đối của Letermovir là 76%.

12) Phân tích diện tích bề mặt riêng BET

Phân tích diện tích bề mặt riêng BET được tiến hành trên các lô khác nhau của Letermovir vô định hình kết tủa. Phân tích này cũng được tiến hành trên lô Letermovir (được gọi là BXR3GBL) được sản xuất theo ví dụ 11 nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/133822. Các kết quả phân tích được thể hiện trong bảng 22:

Bảng 22 Phân tích diện tích bề mặt riêng BET

Số lô hoặc tên xác định của Letermovir	*Diện tích bề mặt riêng (SSA), m^2/g; Giá trị BET trung bình*
Letermovir kết tủa (số thử nghiệm)	
40475297	1,25
40474375	1,46
40483517	1,87
40474463	1,23
40483515	1,03
40483516	1,28
40479189	1,26
40479463	1,45
40479248	1,45
40479434	1,48
40479198	2,09
40483517	*1,83*
40479198	*2,25*
40479200	*1,30*
40479326	*1,76*
40479201	*1,97*
40479202	*1,69*
Letermovir vô định hình – Ví dụ 11 nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/133822	Giá trị BET trung bình
Lô BXR3GBL	*0,64*

Từ bảng 22 có thể thấy rằng lô BXR3GBL, được sản xuất theo giải pháp đã biết WO 2006/133822 có giá trị SSA trung bình đo được bằng phương pháp BET là $0,64m^2/g$, trong khi đó Letermovir vô định hình kết tủa theo sáng chế có giá trị SSA trung bình đo được bằng phương pháp BET nằm trong khoảng từ $1,03m^2/g$ (số thử nghiệm 40483515) đến $2,25m^2/g$ (số thử nghiệm 40479198).

Phương pháp BET cụ thể được đặc trưng bởi thông số sau đây:

Nguyên tắc: Hấp phụ nitơ ở nhiệt độ 77 K; phương pháp theo Brunauer, Emmett và Teller (BET)

Phương pháp: phương pháp đo thể tích (phương pháp II) theo USP <846>

Thiết bị: Tristar 3000 / VacPrep 061 (Các thiết bị của hãng Micromeritic)

Khối lượng mẫu: xấp xỉ 1,5 – 2,5g

Chuẩn bị mẫu: loại khí trong 2 giờ ở nhiệt độ 40°C trong chân không (áp suất chân không cuối cùng < 2,7Pa)

Khoảng áp suất p/p0: 0,05 – 0,15 (3 điểm dữ liệu).

13) Phân tích sự phân bố cỡ hạt bằng phương pháp nhiễu xạ laze (Mastersizer 2000)

Phân tích sự phân bố cỡ hạt bằng phương pháp nhiễu xạ laze được tiến hành trên hai lô Letermovir vô định hình kết tủa theo sáng chế và trên lô Letermovir vô định hình (được gọi là BXR3GBL) được sản xuất theo ví dụ 11 nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/133822 sử dụng kỹ thuật nhiễu xạ laze của Mastersizer 2000 (Thiết bị Malvern). Các kết quả của phân tích được thể hiện trong Fig.9(a-c) ở dạng ba biểu đồ phân bố cỡ hạt và phần số liệu của các kết quả được thể hiện trong bảng 23 dưới đây:

Bảng 23: Phân tích sự phân bố cỡ hạt bằng phương pháp nhiễu xạ laze (Mastersizer 2000) kèm thêm đo diện tích bề mặt riêng theo phương pháp BET

Số lô hoặc tên xác định Letermovir	*Cỡ hạt Giá trị trung bình d(0,5),µm*	*Diện tích bề mặt riêng (SSA), m^2/g*
Letermovir kết tủa		
1300750	9,383	2,1
1300735	8,880	2,18
Letermovir – Ví dụ 11 nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/133822		
Lô BXR3GBL	21,607	1,55

Từ bảng 23 có thể thấy rằng lô BXR3GBL, được sản xuất bằng quy trình theo ví dụ 11 nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/133822 có giá trị cỡ hạt trung bình cao hơn đáng kể so với Letermovir vô định hình kết tủa theo sáng chế. Điều này

chứng tỏ là sự phân bố cỡ hạt của BXR3GBL là cao hơn đáng kể so với sự phân bố cỡ hạt của Letermovir vô định hình kết tủa theo sáng chế.

Phương pháp phân tích PSD cụ thể được đặc trưng bởi các thông số sau:

Thiết bị: Mastersizer 2000 kiểu phân tán khô

Kiểu: Fraunhofer; lượng mẫu được sử dụng trong quy trình: 0,3 – 0,4g

Thời gian đo: 20 giây

Thời gian nền: 6 giây

Giới hạn che khuất: 0,5 đến 6%

Khay mẫu: vi thể tích; rây nhỏ có bóng

Tỷ lệ cấp liệu: 45 – 55%

Áp suất phân tán: 2,5bar

Bốn phân tích độc lập được tiến hành và các kết quả được tính trung bình.

14) Xác định độ tinh khiết bằng sắc ký khí

Bốn lô Letermovir vô định hình kết tủa được xác định độ tinh khiết bằng sắc ký khí và xác định độ tinh khiết bằng sắc ký khí cũng được tiến hành với lô Letermovir vô định hình (được dùng để chỉ là BXR3GBL) được sản xuất theo ví dụ 11 nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/133822. Các kết quả của phân tích được thể hiện dưới đây trong bảng 24:

Bảng 24 Xác định độ tinh khiết bằng sắc ký khí

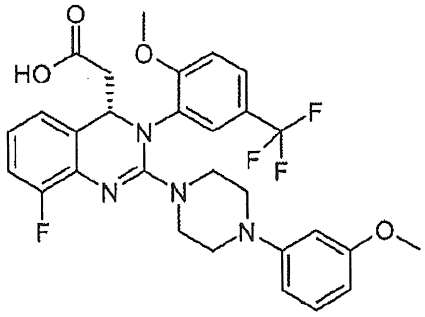
Tạp chất	***Số lô hoặc tên xác định của Letermovir***				
	Letermovir kết tủa				***Letermovir – theo ví dụ 11 nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/133822***
	1300698	1300712	1300735	1300750	BXR3GBL
2-Metoxy-5-(triflometyl)-anilin	< 1,5ppm	< 1,5ppm	< 1,5ppm	< 1,5ppm	< 1,5ppm
3-Metoxyanilin	< 1,5ppm	< 1,5ppm	< 1,5ppm	< 1,5ppm	10ppm
Bis-(2-cloetyl)-amin	< 1,5ppm	< 1,5ppm	< 1,5ppm	< 1,5ppm	< 1,5ppm

Mesityl oxit	9ppm	23ppm	31ppm	27ppm	240ppm
2-Metoxy-5-(triflometyl)-isoxyanat	-	-	-	-	35ppm

Từ bảng 24 có thể thấy rằng lô BXR3GBL nêu trong giải pháp đã biết, mà được sản xuất theo ví dụ 11 nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/133822 có lượng tạp chất độc tăng đáng kể so với Letermovir vô định hình kết tủa sản xuất bằng phương pháp theo sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất Letermovir có công thức (I),



Công thức (I),

trong đó hợp chất này ở trạng thái vô định hình, và thích hợp để sử dụng ở dạng các liều rắn dùng qua đường miệng, trong đó Letermovir này khác biệt bởi:

i) có diện tính bề mặt riêng ít nhất bằng 1 m^2/g khi được phân tích diện tích bề mặt riêng BET

và/hoặc

ii) giá trị trung vị của phân bố theo kích thước hạt không lớn hơn 10 μm khi được phân tích sự phân bố theo kích thước hạt.

2. Dược phẩm dạng rắn chứa Letermovir ở trạng thái vô định hình được xác định trong điểm 1.

3. Dược phẩm dạng rắn theo điểm 2, trong đó dược phẩm dạng rắn này có thể dùng qua đường miệng.

4. Dược phẩm dạng rắn theo điểm 2 hoặc 3, trong đó dược phẩm này còn chứa povidon, croscarmeloza natri, xenluloza vi tinh thể, silic oxit khan dạng keo và magie stearat.

5. Dược phẩm dạng rắn theo điểm 4, trong đó Letermovir ở trạng thái vô định hình này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30,0% đến 50,0% (trọng lượng/trọng lượng), povidon này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 10,0% (trọng

lượng/trọng lượng), croscarmeloza natri này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2,0% đến 10,0% (trọng lượng/trọng lượng), xenluloza vi tinh thể này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20,0% đến 70,0% (trọng lượng/trọng lượng), silic oxit khan dạng keo này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 5,0% (trọng lượng/trọng lượng), và magie stearat này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5,0% (trọng lượng/trọng lượng).

6. Dược phẩm dạng rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, trong đó dược phẩm này là hữu hiệu để đạt được sinh khả dụng tuyệt đối bằng 70% ± 30% Letermovir khi được dùng qua đường miệng trong dược phẩm chứa ít nhất 5mg Letermovir ở trạng thái vô định hình này.

7. Dược phẩm dạng rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, trong đó Letermovir ở trạng thái vô định hình có độ hòa tan > 50% trong 30 phút, tốt hơn là > 60% trong 30 phút, tốt hơn nữa là > 70% trong 30 phút, thậm chí tốt hơn nữa là > 80% trong 30 phút, được ưu tiên nhất là > 90% trong 30 phút, nếu được thử độ hòa tan của Letermovir ở trạng thái vô định hình bằng cách sử dụng Phương pháp Ph. Eur. 2.9.3, thiết bị 2, với tốc độ cánh quạt bằng 50 vòng/phút ở nhiệt độ 37,0 °C ± 0,5°C trong 1000ml môi trường HCl 0,1N/natri lauryl sulfat 0,2% và đo bằng phương pháp HPLC pha đảo tại thời điểm 30 phút như sau:

Các điều kiện hoạt động của HPLC:

Cột:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40mm x 4,0mm, 10µm
Bước sóng phát hiện:	256 nm
Thời gian chạy ước chừng:	4 phút
Thời gian duy trì ước chừng:	1,3 phút
Nhiệt độ cột:	40°C
Thể tích tiêm:	20µL
Tốc độ dòng:	1,5ml/phút
Pha động:	Dung dịch đệm độ pH=4,0/axetonitril; 55/45 thể tích/thể tích.

8. Dược phẩm dạng rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 7, trong đó dược phẩm dạng rắn này là dược phẩm giải phóng tức thì, khác biệt ở chỗ không dưới 85% lượng Letermovir ở trạng thái vô định hình được hòa tan trong vòng 30 phút bằng cách sử dụng USP thiết bị I ở tốc độ 100 vòng/phút hoặc USP thiết bị II ở tốc độ 50 vòng/phút trong mỗi môi trường sau với thể tích bằng 900ml hoặc nhỏ hơn:

(1) môi trường axit, như dịch vị mô phỏng USP không có enzym;

(2) dung dịch đệm có độ pH=4,5; và

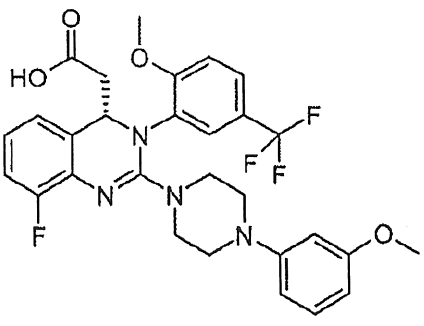
(3) dung dịch đệm có độ pH=6,8 hoặc dịch ruột mô phỏng USP không có enzym.

9. Dược phẩm dạng rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 8, trong đó Letermovir ở trạng thái vô định hình này có độ ổn định hóa học ít nhất là 36 tháng khi bảo quản ở nhiệt độ trong phòng (25°C) và độ ẩm tương đối (60%), nếu được xác định bằng HPLC pha đảo theo gradien như sau:

Các điều kiện hoạt động của HPLC:

Cột:	Intertsil ODS III 5µm hoặc loại tương đương
Dung môi	Axetonitril/HCl 0,1N; 3 + 7 (thể tích/thể tích)
Dung môi rửa giải	A: nước, độ pH=2,40; B: axetonitril
Bước sóng phát hiện:	235nm
Nhiệt độ cột:	40°C
Thể tích tiêm:	15µL
Tốc độ dòng:	1,0ml/phút
Thời gian chạy:	30 phút.

10. Quy trình kết tủa để tách Letermovir vô định hình có công thức (I):



Công thức (I),

trong đó quy trình bao gồm các bước:

(a) kết tủa Letermovir vô định hình nêu trên từ các dung môi trộn lẫn được với nước axeton và axetonitril trong một lượng nước dư được khuấy,

(b) tách Letermovir thu được từ bước (a) bằng cách lọc hoặc ly tâm.

11. Quy trình kết tủa để tách Letermovir vô định hình theo điểm 10, trong đó kết tủa ở bước (a) không được tiến hành trong khi sử dụng các rượu hoặc sử dụng THF hoặc MEK.

12. Quy trình kết tủa để tách Letermovir vô định hình theo điểm 10 hoặc 11, trong đó quy trình nêu trên có bước làm khô trong chân không sau đó.

Fig.1

Mục	Thử nghiệm	Hiệu suất phân lập (%)	Cặn được tách (%)[1)]	Hình thái học theo XRPD	Bình luận
1	Loại MTBE chưng cất bằng metanol. "Kết tủa" bằng cách bổ sung vào nước.	90		vô định hình	Theo quy trình chuẩn. Kết tủa tốt, tương đương với axeton.
2	Loại MTBE chưng cất bằng etanol (không chứa nước; được biến tính bằng toluen). "Kết tủa" bằng cách bổ sung vào nước.	91		vô định hình	Theo quy trình chuẩn. Kết tủa tốt, tương đương với axeton.
3	Loại MTBE chưng cất bằng axetonitril. "Kết tủa" bằng cách bổ sung vào nước.	91		vô định hình	Theo quy trình chuẩn. Kết tủa tốt, tương đương với axeton.
4	Loại MTBE chưng cất bằng axeton. kết tủa sản phẩm bằng cách bổ sung vào nước.	92		vô định hình	Quy trình chuẩn.
5	Kết tủa ngược: bổ sung nước vào dung dịch axeton.	80		vô định hình	Nguyên liệu dính trên thành bình; cạo và cần khuấy them để thu được nguyên liệu rắn.
6	Kết tủa ngược: bổ sung nước vào dung dịch axetonitril.	73		vô định hình	Nguyên liệu dính trên thành bình; cạo và cần khuấy thêm để thu được nguyên liệu rắn.
7	"Máy sấy hình trụ": sử dụng metanol		64	vô định hình	nhiệt độ bể 60°C; 300 --> 50 mbar, tạo bọt cuối cùng; cặn được cạo khỏi thành bình.
8	"Máy sấy hình trụ": sử dụng etanol (không chứa nước; biến tính bằng toluen).		49	vô định hình	nhiệt độ bể 60°C; 250 --> 20 mbar, tạo bọt đột ngột ở 30 mbar; cặn được cạo khỏi thành bình.
9	"Máy sấy hình trụ": sử dụng Axetonitril.		49	vô định hình	nhiệt độ bể 60°C; 200 --> 20 mbar, tạo bọt cuối cùng; cặn được cạo khỏi thành bình.
10	"Máy sấy hình trụ": sử dụng DCM.		66	vô định hình	nhiệt độ bể 60°C; 900 --> 50 mbar, tạo bọt cuối cùng; cặn được cạo khỏi thành bình.
11	"Máy sấy hình trụ": sử dụng MTBE.		98	vô định hình	nhiệt độ bể 60°C; 800 --> 50 mbar, tạo bọt cuối cùng; cặn được cạo khỏi thành bình.

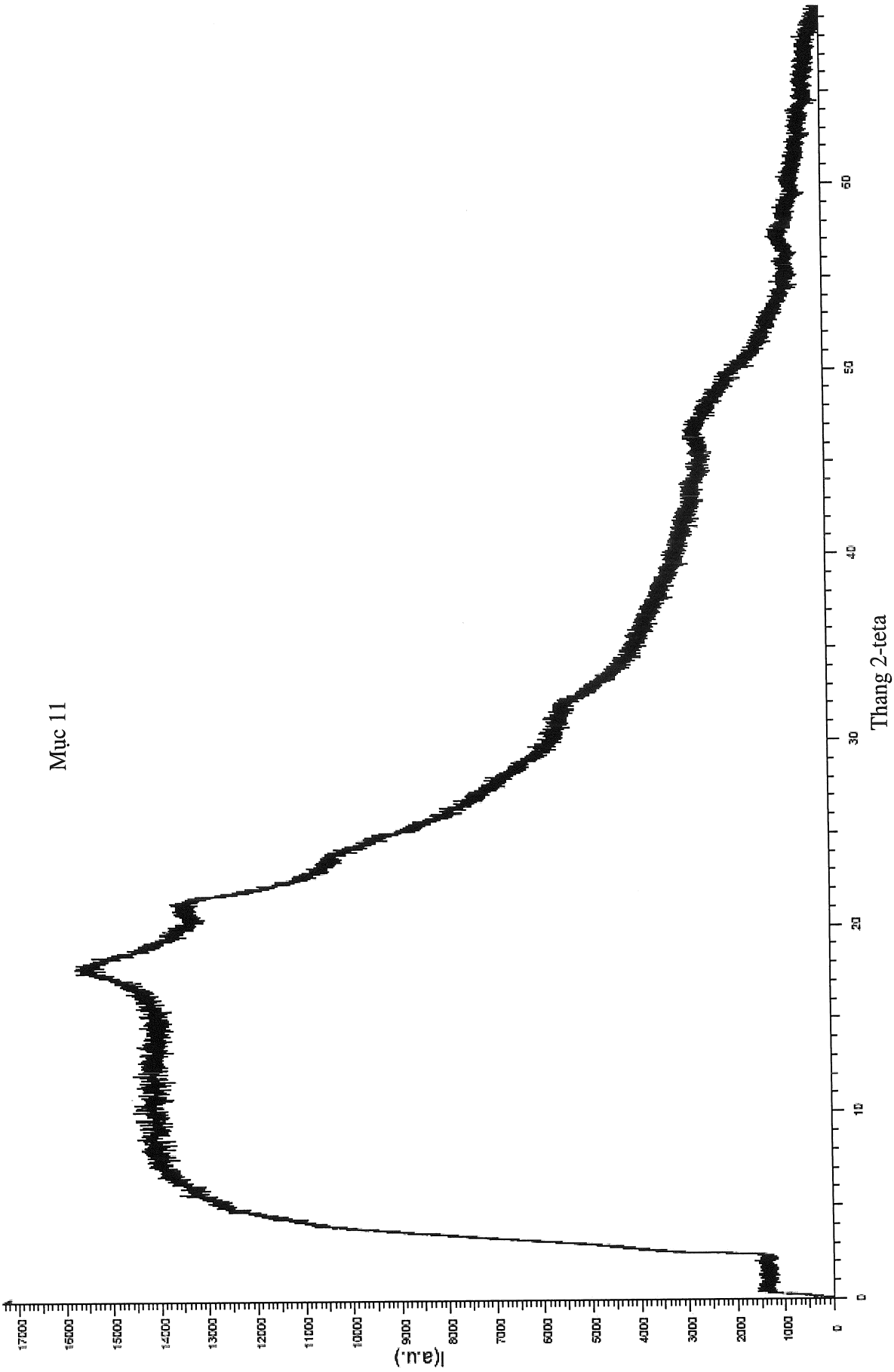
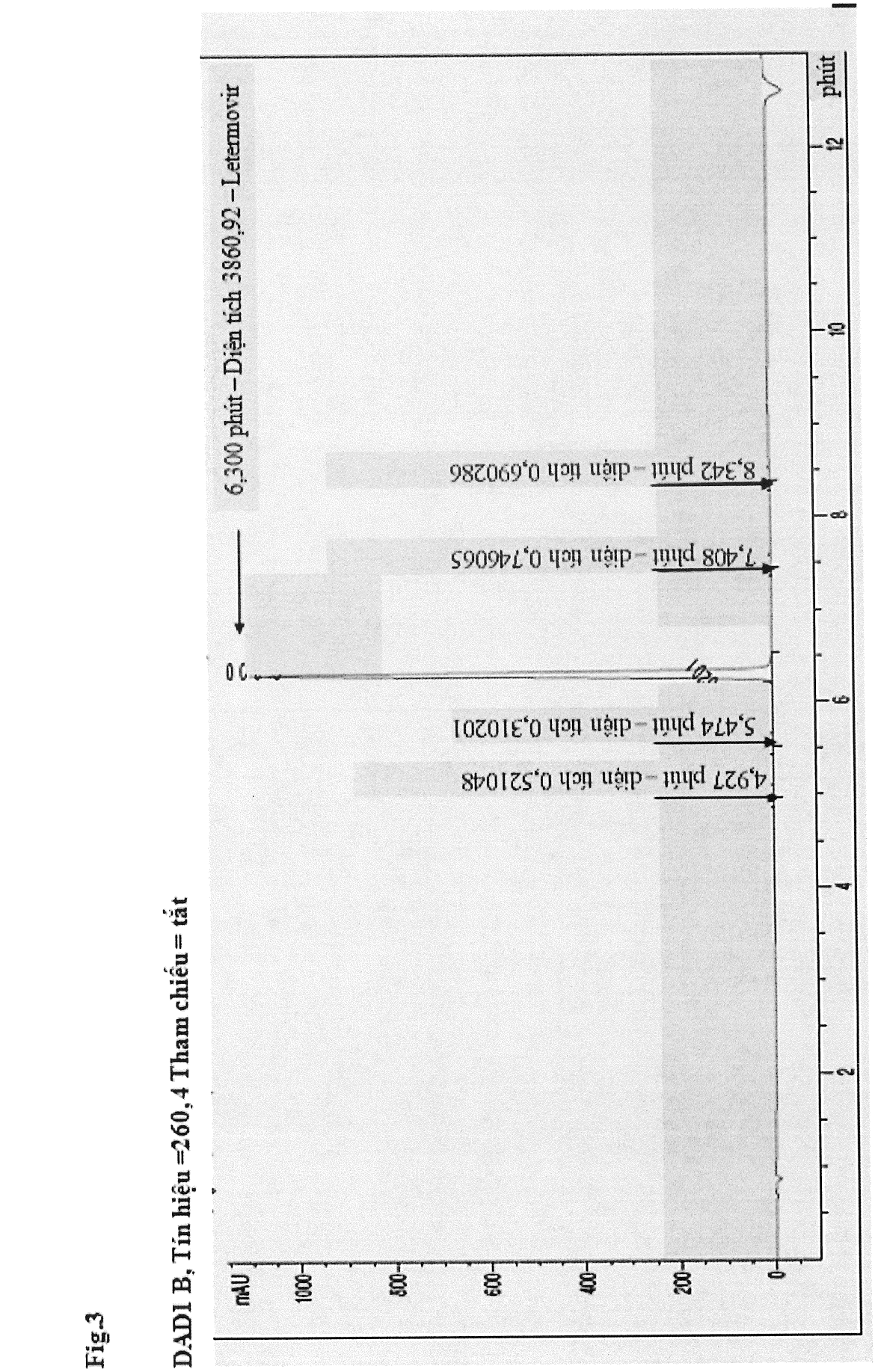

Mục 11
I(a.u.)
Thang 2-teta
17000
16000
15000
14000
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
40
50
60

Fig.2

Fig.3


DAD1 B, Tín hiệu =260,4 Tham chiếu = tắt
mAU
1000
800
600
400
200
0
2
4
6
8
10
12
phút
6,300 phút – Diện tích 3860,92 – Letermovir
8,342 phút – diện tích 0,690286
7,408 phút – diện tích 0,746065
5,474 phút – diện tích 0,310201
4,927 phút – diện tích 0,521048

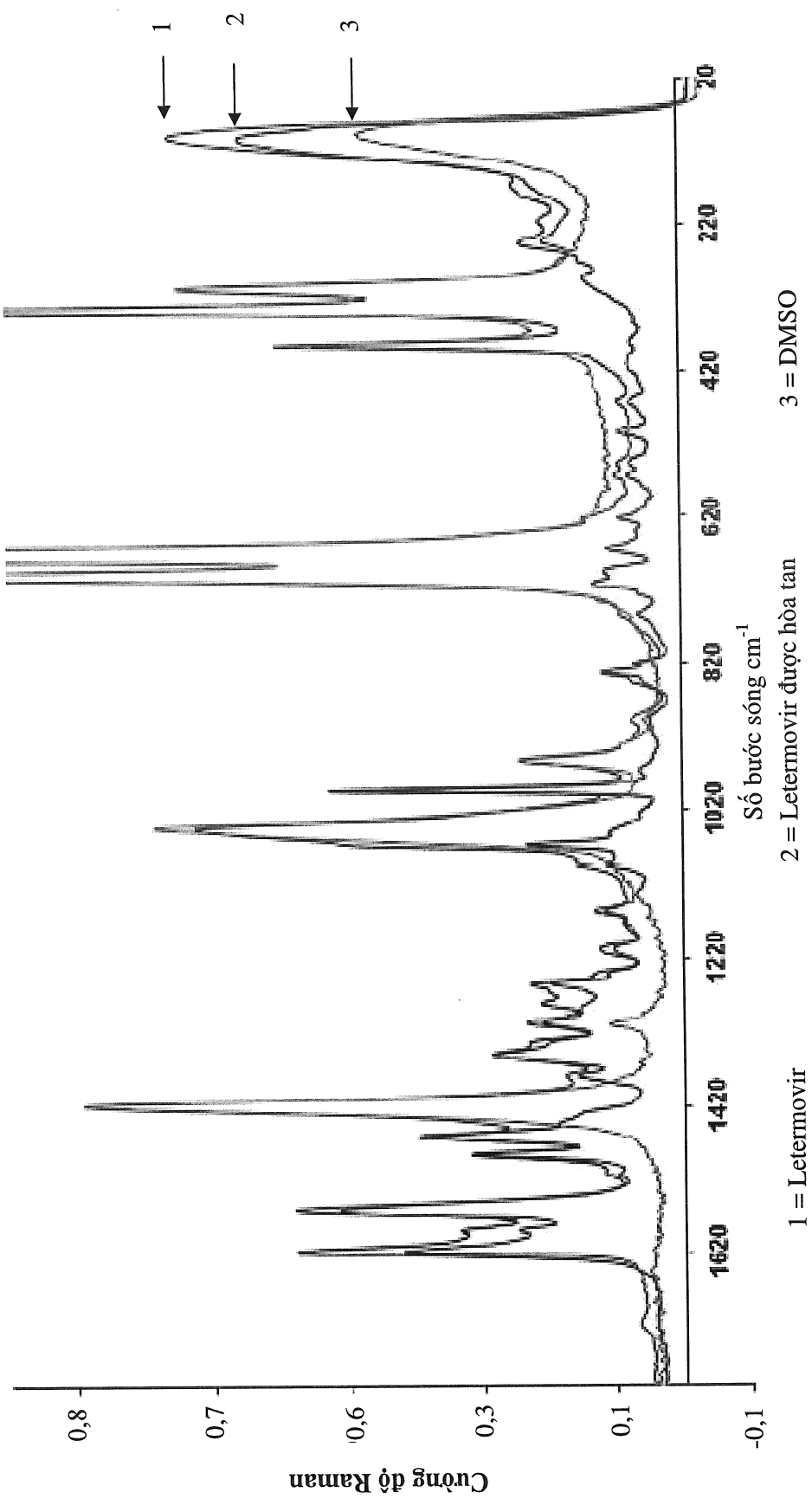

1
2
3
0,8
0,7
0,6
0,3
0,1
-0,1
Cường độ Raman
1620
1420
1220
1020
820
620
420
220
20
Số bước sóng cm-1
1 = Letermovir
2 = Letermovir được hòa tan
3 = DMSO

Fig.4

Fig.5

Môi trường chứa nước	Letermovir (mg/ml)
Nước	0,4
Albumin huyết thanh người 5% trong nước	5,5

Fig.6

Dung dịch đệm pH	Letermovir (mg/ml)
độ pH=1	16,9
độ pH=2	3,5
độ pH=3	0,8
độ pH=4	0,4
độ pH=5	0,3
độ pH=6	0,2
độ pH=7	0,4
độ pH=8	7,7
độ pH=9	25,5
độ pH=10	51,4
độ pH=11	69,6
độ pH=12	91,3

Fig.7a

Dược động học của Letermovir *(Trung bình ±SD, t_{max}: trung bình [khoảng])*	***Nghiên cứu thuần tập 1: 30mg Letermovir Truyền tĩnh mạch trong 30 phút***	***Nghiên cứu thuần tập 1: 30mg Letermovir dùng qua đường miệng***
n	*12[a]*	*12[b]*
C_{max}, ng/mL	*1209±235,3*	*363,5±118,4*
t_{max}, giờ	*0,50 (0,50-0,50)*	*1,50 (1,00-3,00)*
$AUC_{0-cuối}$, ng*h/mL	*1980±473,5*	*1544±478,9*
$AUC_{0-\infty}$, ng*h/mL	*2245[c]±353,4[c]*	*1802[d]±298,8[d]*
λz, 1/giờ	*0,05837[c]±0,01335[c]*	*0,04983[d]±0,01593[d]*
$t_{1/2z}$, giờ	*12,66[c]±4,082[c]*	*15,49[d]±5,869[d]*
CL(/F), L/giờ	*13,66[c]±2,215[c]*	*17,07[d]±2,857[d]*
V_D (/F), L	*251,5[c]±92,34[c]*	*382,2[d]±175,2[d]*
MRT, giờ	*5,543[c]±0,6608[c]*	*8,509[d]±1,919[d]*

[a] *n=8 đối với $AUC_{0-\infty}$, λz, $t_{1/2\ chu\ kỳ}$, CL, V_D và MRT*
[b] *n=9 đối với $AUC_{0-\infty}$, ng*h/mL, λz, $t_{1/2\ chu\ kỳ}$, CL/F, V_D /F và MRT*
[c] *Xác định chính xác không đạt được ở 4 đối tượng*
[d] Xác định chính xác không đạt được ở 6 đối tượng

Fig.7b

Thông số	**Các giá trị trung bình LS**				**Giá trị p**		
	30 mg Letermovir, truyền tĩnh mạch trong 30 phút	**30 mg Letermovir, dùng qua đường miệng**	**Các giá trị trung bình LS tỷ lệ, %**	**90% CI, %[c]**	**Giai đoạn**	**Trình tự**	**Điều trị**
$AUC_{0-cuối}$, ng*h/mL[a]	1924	1459	75,82	68,40 - 84,04	0,4707	0,4719	0,0006*
$AUC_{0-\infty}$, ng*h/mL[b]	2158	1771	82,07	74,53 - 90,37	0,2929	0,1322	0,0072*

[a] n=12 đối với Letermovir truyền tĩnh mạch trong 30 phút và sử dụng qua đường miệng
[b] n=8 đối với Letermovir truyền tĩnh mạch trong 30 phút và sử dụng qua đường miệng
[c] Khoảng tin cậy 90%
* sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê

Fig. 8 a)

Sản phẩm dược phẩm: Letermovir 240mg USA/EU FCT Số lô: 4100801T

Liều: 240mg Đóng gói:

Điều kiện bảo quản $25^{O}C \pm 2^{O}C/60\%$ RH ± 5% RH Lọ thủy tinh màu nâu với 30FCT

Mục thử nghiệm	Tiêu chuẩn	T0	T3	T6	T9	T12	T18	T24	T36
Hình thức	Màu vàng/nâu vàng nhạt, viên nén tròn, không có vết	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn
Lượng nước (%)	Kiểm tra thông tin	2,60	2,17	2,08	1,86	3,97	1,98	2,17	2,62
Sự đồng nhất	Thời gian duy trì của AIC-001 phải tuân theo mẫu chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn
Thử nghiệm (mg/liều)	216,0-264,0	249,9	240,2	240,5	243,4	240,4	242,0	236,8	238,7
Tạp chất (%)									
Chưa biết, đơn lẻ	≤0,6	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
Tổng cộng	≤3,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
Lượng dư chất đồng phân đối ảnh (%)	Kiểm tra thông tin	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	99,8	99,8
Độ hòa tan (%)									
15 phút	Kiểm tra thông tin	84	88	89	90	89	91	85	86
30 phút	≥ 80 (giá trị tối thiểu-mức 1), ≥ 75 (giá trị trung bình – mức 2) ≥ 60 (giá trị tối thiểu – mức 2)	87	93	93	94	95	93	92	90
45 phút	Kiểm tra thông tin	89	94	93	97	96	94	93	Không được yêu cầu
Tạp chất vi sinh vật									
Vi khuẩn	$\leq 10^3$cfu/g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
Nấm men/nấm	$\leq 10^2$cfu/g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
Vi khuẩn gram âm chịu được dịch mật	$\leq 10^2$cfu/g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
E.coli	Không có mặt trong 1g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
Salmonella	Không có mặt trong 10g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
Staphylococcus aureus	Không có mặt trong 1g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu

Fig. 8 b)

Sản phẩm dược phẩm: Letermovir 60mg USA/EU FCT — Số lô: 4100601T

Liều: 60mg — Đóng gói:

Điều kiện bảo quản: $25^{O}C \pm 2^{O}C/60\%$ RH ± 5% RH — Lọ thủy tinh màu nâu với 100FCT

Mục thử nghiệm	Tiêu chuẩn	T0	T3	T6	T9	T12	T18	T24	T36
Hình thức	Màu vàng/nâu vàng nhạt, viên nén tròn, không có vết	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn
Lượng nước (%)	Kiểm tra thông tin	2,20	2,23	1,78	1,85	3,30	1,74	2,14	3,17
Sự đồng nhất	Thời gian duy trì của AIC-001 phải tuân theo mẫu chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn
Thử nghiệm (mg/liều)	54,0-66,0	60,3	60,4	61,3	62,2	61,6	61,9	60,0	59,3
Tạp chất (%)									
Chưa biết, đơn lẻ	≤0,6	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0
Tổng cộng	≤3,0	0,0	0,2	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0
Lượng dư chất đồng phân đối ảnh (%)	Kiểm tra thông tin	Không được yêu cầu	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	99,8	99,8
Độ hòa tan (%)									
15 phút	Kiểm tra thông tin	58	55	51	55	56	62	57	49
30 phút	≥ 80 (giá trị tối thiểu-mức 1), ≥ 75 (giá trị trung bình – mức 2) ≥ 60 (giá trị tối thiểu – mức 2)	93	95	95	96	96	98	95	95
45 phút	Kiểm tra thông tin	96	98	97	99	99	97	96	Không được yêu cầu
Tạp chất vi sinh vật									
Vi khuẩn	$\leq 10^3$cfu/g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
Nấm men/nấm	$\leq 10^2$cfu/g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
Vi khuẩn gram âm chịu được dịch mật	$\leq 10^2$cfu/g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
E.coli	Không có mặt trong 1g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
Salmonella	Không có mặt trong 10g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
Staphylococcus aureus	Không có mặt trong 1g		Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu

Fig. 8 c)

Sản phẩm dược phẩm: Letermovir 120mg USA/EU FCT
Liều: 120mg
Điều kiện bảo quản $25^{O}C \pm 2^{O}C/60\%$ RH ± 5% RH

Số lô: 4100701T
Đóng gói:
Lọ thủy tinh màu nâu với 100FCT

Mục thử nghiệm	Tiêu chuẩn	T0	T3	T6	T9	T12	T18	T24	T36
Hình thức	Màu vàng/nâu vàng nhạt, viên nén tròn, không có vết	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn
Lượng nước (%)	Kiểm tra thông tin	2,30	2,07	1,95	2,03	3,62	1,82	2,12	2,60
Sự đồng nhất	Thời gian duy trì của AIC-001 phải tuân theo mẫu chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn	tuân theo chuẩn
Thử nghiệm (mg/liều)	108,0-132,0	119*,8	120,2	119,7	120,3	121,0	121,6	119,3	118,5
Tạp chất (%)									
Chưa biết, đơn lẻ	≤0,6	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tổng cộng	≤3,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Lượng dư chất đồng phân đối ảnh (%)	Kiểm tra thông tin	Không được yêu cầu	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	99,8	99,8
Độ hòa tan (%)									
15 phút	Kiểm tra thông tin	85	84	84	88	79	82	83	77
30 phút	≥ 80 (giá trị tối thiểu-mức 1), ≥ 75 (giá trị trung bình – mức 2), ≥ 60 (giá trị tối thiểu – mức 2)	93	95	94	99	94	93	92	94
45 phút	Kiểm tra thông tin	95	95	94	100	96	95	94	Không được yêu cầu
Tạp chất vi sinh vật									
Vi khuẩn	$\leq 10^{3}$cfu/g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
Nấm men/nấm	$\leq 10^{2}$cfu/g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
Vi khuẩn gram âm chịu được dịch mật	$\leq 10^{2}$cfu/g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
E.coli	Không có mặt trong 1g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
Salmonella	Không có mặt trong 10g	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu
Staphylococcus aureus	Không có mặt trong 1g		Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu	Không được yêu cầu

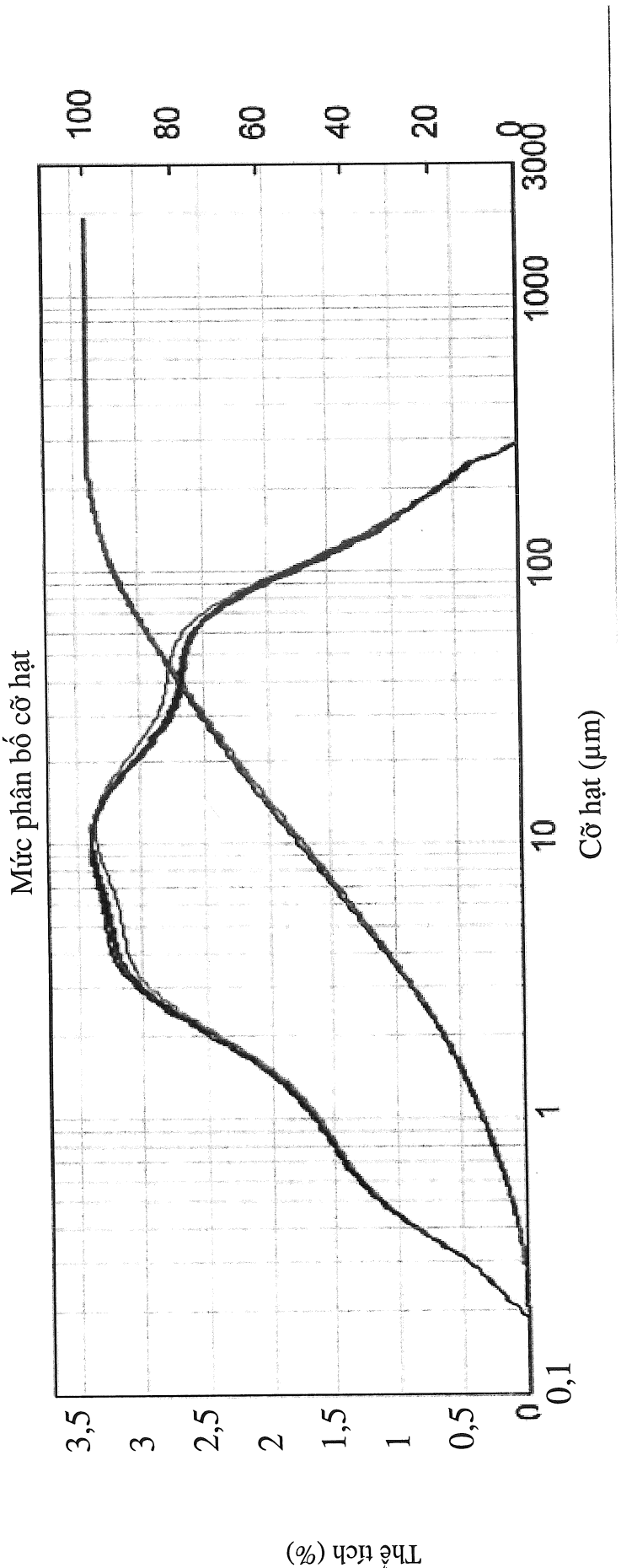

Mức phân bố cỡ hạt
Thể tích (%)
Cỡ hạt (µm)
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
0,1
1
10
100
1000
3000
100
80
60
40
20
0

Fig.9a)

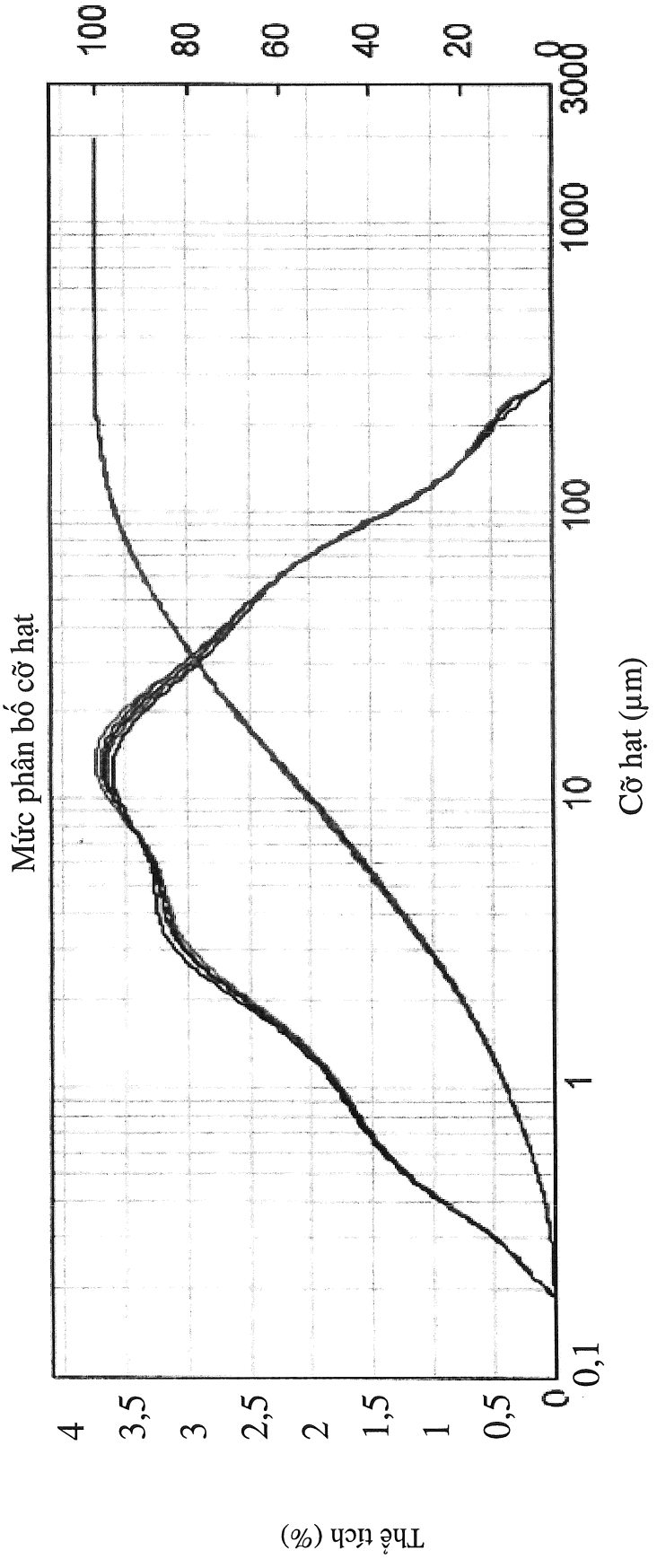

Mức phân bố cỡ hạt
Thể tích (%)
Cỡ hạt (µm)
0
0,5
1
1,5
2
2,5
3
3,5
4
0,1
1
10
100
1000
3000
0
20
40
60
80
100

Fig.9b)

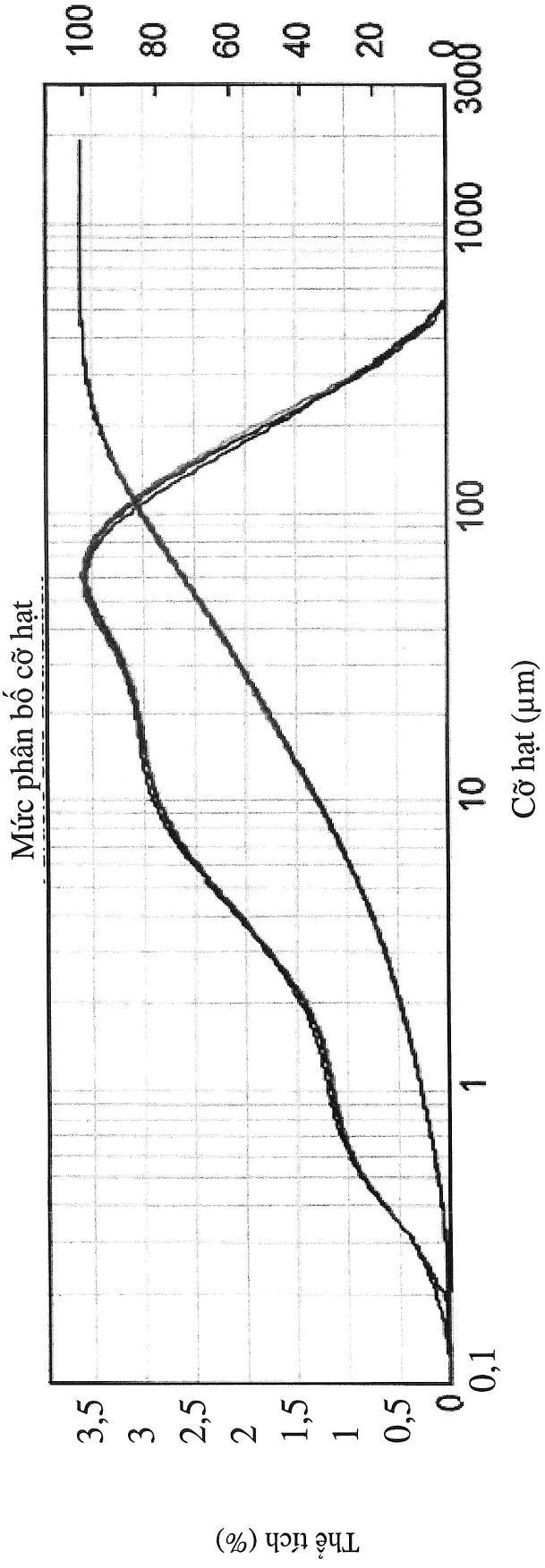

Mức phân bố cỡ hạt
Thể tích (%)
Cỡ hạt (µm)
0
0,5
1
1,5
2
2,5
3
3,5
0,1
1
10
100
1000
3000
0
20
40
60
80
100

Fig.9c)

Fig.10

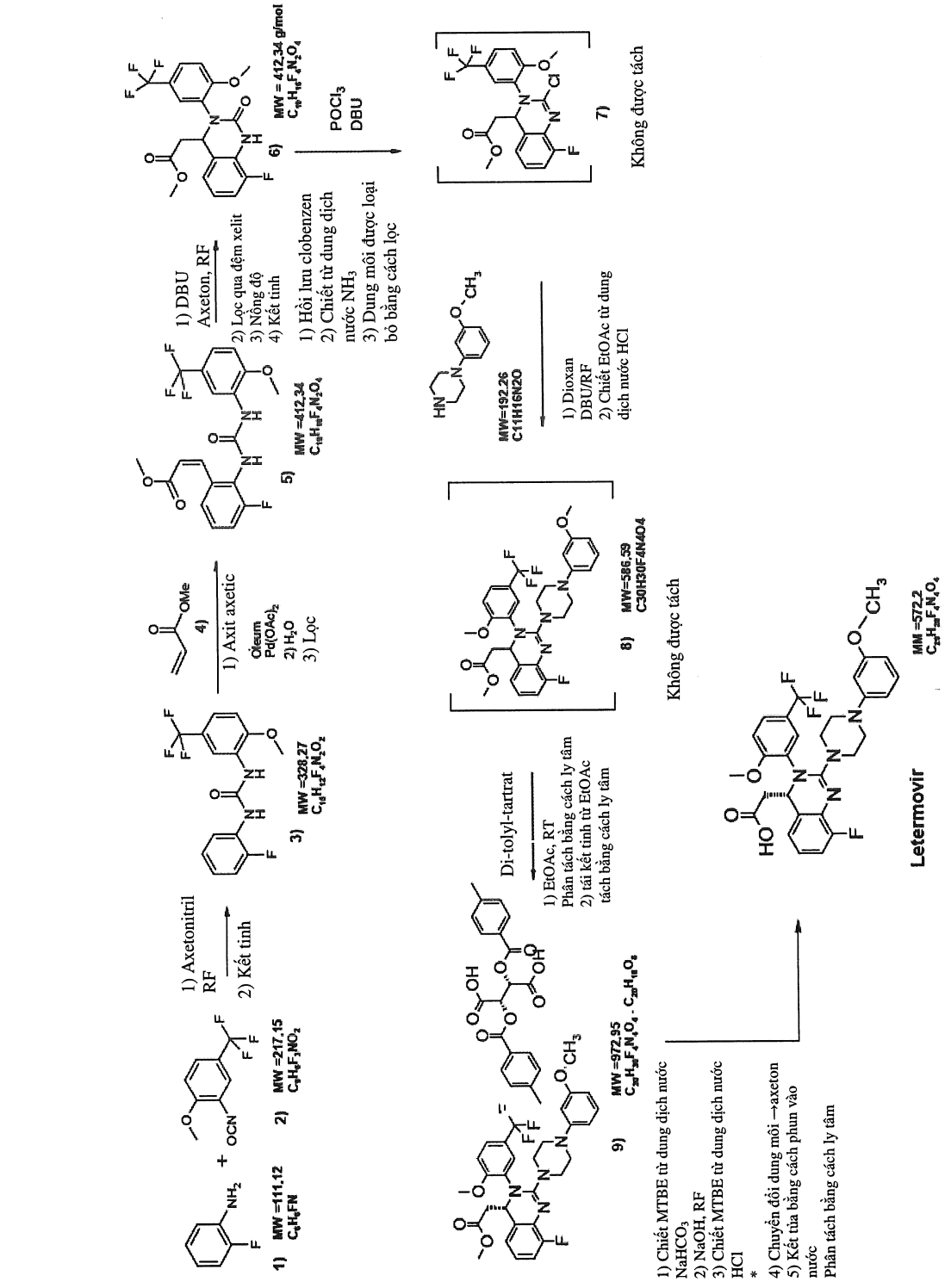
Các thông số thử nghiệm/Tiêu chuẩn	Ban đầu	12 tháng	24 tháng	36 tháng	Đánh giá
Hình thức chất rắn màu trắng đến vàng hoặc nâu	chất rắn màu trắng	chất rắn màu trắng	gần như là chất rắn màu trắng	chất rắn màu trắng	không thay đổi
Độ tinh khiết Các chất có liên quan HPLC *					
Axit di-p-toluoyl tartric ≤ 0,10% Quinazolylpiperazin ≤ 0,10% Quinazolyldipiperazin ≤ 0,10%	0,01% < 0,01% 0,01%	< 0,01% 0,01% 0,01%	< 0,01% 0,01% < 0,02%	< 0,05% (< 0,01%) < 0,05% (0,01%) < 0,05% (0,02%)	không thay đổi không thay đổi không thay đổi
Mỗi tạp chất không xác định ≤ 0,10% RRT – thời gian duy trì tương đối mức thông báo: 0,01% (đơn vị 24 tháng) / 0,05%	RRT / % < 0,01%	RRT / % 1,10 / 0,01 1,65 / 0,01	RRT / % 0,86 / 0,01 1,09 / 0,01 1,53 / 0,01	RRT / % 0,84 / (0,01) 1,09 / (0,01)	không thay đổi
Tổng cộng ≤ 1,5%	0,02%	0,04%	0,06%	< 0,05%	không thay đổi
Độ tinh khiết Lượng dư chất đồng phân đối ảnh (HPLC) EE ≥ 98,8%	99,9%	99,9%	99,9%	99,9%	không thay đổi
Độ tinh khiết Lượng nước ≤ 2,0%	1,05%	0,78%	0,83%	0,77%	không thay đổi
Độ tinh khiết Hình thức của dung dịch ≤ BY_5 hoặc Y_5 hoặc B_5	< BY_5, < Y_5, < B_5	tiếp theo > BY_7, tiếp theo Y_7, < B_9	tiếp theo BY_7, tiếp theo Y_7, giữa B_5 và B_9	< BY_5, tiếp theo B_9	
Thử nghiệm HPLC97,0% - 102,0%, được tính toán chất không chứa dung môi và khan	99,5%	99,2%	98,6%	98,2%	không thay đổi
độ tinh khiết vi sinh	Chuẩn mực	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	--

Fig.11

Các thông số thử nghiệm	Ban đầu	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng	48 tháng	Đánh giá
Hình thức chất rắn có màu trắng đến vàng hoặc nâu	hầu như là chất rắn màu trắng	chất rắn màu trắng	hầu như là chất rắn màu trắng	hầu như là chất rắn màu trắng	hầu như là chất rắn màu trắng	chất rắn màu trắng	chất rắn màu trắng	chất rắn màu trắng	chất rắn màu trắng	không thay đổi
Độ tinh khiết Các chất có liên quan HPLC *										
Axit di-p-toluoyl tartric ≤ 0,10%	0,04%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,01%	< 0,01%	< 0,01%	
Quinazolylpiperazin ≤ 0,10%	0,02%	0,03%	0,03%	< 0,01%	0,02%	0,02%	0,02%	0,03%	0,03%	
Quinazolyldipiperazin ≤ 0,10%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	
Mỗi tạp chất không xác định ≤ 0,10% rel, RT										
0,52	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,01%	
0,84	< 0,01%	0,02%	0,02%	0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,01%	0,01%	
1,10	< 0,01%	0,03%	0,03%	0,03%	0,02%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,01%	
1,13	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,03%	0,02%	
1,21	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,03%	< 0,01%	0,03%	< 0,01%	0,03%	0,02%	
1,56	< 0,01%	0,01%	0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	
1,63	< 0,01%	< 0,01%	0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	
						< 0,01%	0,01%	< 0,01%	0,02%	
						< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,01%	
Tổng cộng ≤ 1,5%	0,06%	0,09%	0,10%	0,08%	0,04%	0,06%	0,04%	0,10%	0,13%	không thay đổi đáng kể
Lượng dư chất đồng phân đối ảnh (HPLC) EE ≥ 98,8%	99,9%	99,9%	99,9%	99,8%	99,8%	99,8%	99,8%	99,8%	99,8%	không thay đổi
Lượng nước ≤ 2,0%	0,92%	0,63%	0,62%	0,51%	0,73%	0,36%	0,48%	0,59%	0,51%	giảm nhẹ
Hình thức của dung dịch ≤ BY_5 hoặc Y_5 hoặc B_5	< BY_5, < Y_5, < B_5	= BY_7, < Y_7, < B_7	< BY_7, tiếp theo Y_7, = B_7	< BY_7, tiếp theo Y_7, < B_7	< BY_5, tiếp theo Y_7, = B_7	< BY_7, tiếp theo Y_7, = B_7	< BY_7, tiếp theo Y_7, = B_7	< BY_7, tiếp theo Y_7, = B_7	< BY_7, tiếp theo Y_7, = B_7	không thay đổi
Thử nghiệm HPLC 97,0% - 102,0% Nước và chất không chứa dung môi	100,7%	100,8%	99,8%	101,2%	99,6%	99,8%	100,4%	98,4%	101,1%	không thay đổi

* Mức thông báo: 0,01%

Fig.12


1) Axetonitril
RF
2) Kết tinh
1) Axit axetic
Oleum
Pd(OAc)2
2) H2O
3) Lọc
1) DBU
Axeton, RF
2) Lọc qua đệm xelit
3) Nồng độ
4) Kết tinh
1) Hồi lưu clobenzen
2) Chiết từ dung dịch nước NH3
3) Dung môi được loại bỏ bằng cách lọc
POCl3
DBU
Không được tách
1) Dioxan
DBU/RF
2) Chiết EtOAc từ dung dịch nước HCl
Di-tolyl-tartrat
1) EtOAc, RT
Phân tách bằng cách ly tâm
2) tái kết tinh từ EtOAc
tách bằng cách ly tâm
Không được tách
1) Chiết MTBE từ dung dịch nước NaHCO3
2) NaOH, RF
3) Chiết MTBE từ dung dịch nước HCl
*
4) Chuyển đổi dung môi →axeton
5) Kết tủa bằng cách phun vào nước
Phân tách bằng cách ly tâm
Letermovir