



(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)



1-0034721

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 47/20; A61K 9/10; (13) B
A61K 31/4196; A61K 47/34

(21) 1-2015-00645

(22) 29/07/2013

(86) PCT/EP2013/065877 29/07/2013

(87) WO2014/019972 06/02/2014

(30) P 201231271 03/08/2012 ES

(45) 25/01/2023 418

(43) 25/06/2015 327A

(73) LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. (ES)

C/ Julián Camarillo, 35, E-28037 Madrid, Spain

(72) FRANCO RODRÍGUEZ, Guillermo (ES); GUTIERRO ADURIZ, Ibon (ES).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) DƯỢC PHẨM THÍCH HỢP ĐỂ TẠO THÀNH THUỐC CẮY TRONG CƠ VÀ BỘ
KIT THÍCH HỢP ĐỂ BẢO CHẾ TẠI CHỖ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ bao gồm một polyme nhiệt dẻo có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), dimetyl sulfoxit (DMSO) và một hợp chất ức chế aromatase, và bộ kit thích hợp để bảo chế tại chỗ dược phẩm này. Dược phẩm này có thể dùng làm thuốc để điều trị bệnh ung thư vú.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm hữu ích trong các liệu pháp điều trị bệnh ung thư.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ bao gồm polyme nhiệt dẻo có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), dimetyl sunfoxit (DMSO) và một hợp chất ức chế aromataza, và bộ kit thích hợp để bào chế tại chỗ dược phẩm này. Dược phẩm này có thể dùng làm thuốc để điều trị bệnh ung thư vú.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Không còn nghi ngờ gì về nhu cầu phát triển các phương pháp điều trị ung thư, không chỉ là các phân tử mới mà còn cả các sản phẩm dược lý để cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân. Theo hướng này, việc phát triển các dược phẩm giải phóng kéo dài có lợi thế bởi vì chúng cho phép giảm tổng liều thuốc được cung cấp, tăng thời gian hiệu lực của mỗi liều và giảm số lần cung cấp và nhờ đó tạo tác động tích cực lên trạng thái tinh cảm của bệnh nhân.

Theo hướng này, trong sáng chế, các hoạt chất letrozol và anastrozol đã được chọn làm các thuốc ứng cử cho loại dược phẩm giải phóng kéo dài này bởi vì chúng là các hoạt chất hàng đầu trong điều trị hỗ trợ cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú tiến triển dương tính với thụ thể hormon, những người không có liệu pháp thay thế nào ngoài việc dùng thuốc viên hàng ngày.

Letrozol (4,4'-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)dibenzonitril) và anastrozol (2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1,3-phenylen]bis(2-metylpropanitril)) thuộc một nhóm thuốc gọi là các chất ức chế aromataza không steroid và cơ chế tác dụng của chúng bao gồm việc làm giảm lượng oestrogen trong cơ thể. Tác dụng này có thể làm chậm hoặc ngừng sự tăng trưởng của nhiều loại tế bào gây ung thư ở vú mà cần oestrogen để tăng trưởng.

Hiện nay, không có dược phẩm chứa letrozol nào trên thị trường có khả năng kiểm soát sự giải phóng thuốc trong thời gian dài. Thuốc chứa letrozol hiện nay chỉ có bán dưới dạng viên nén dùng đường uống hàng ngày. Các dược phẩm chứa letrozol được mô tả trong bản mô tả cho phép đạt được các mức thuốc có tác dụng trị liệu trong máu từ thời điểm bắt đầu cung cấp và liên tục trong khoảng thời gian ba tháng, tránh được yêu cầu về các chế độ liều hàng ngày và nhờ đó cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân.

Trong điều trị ung thư vú, cũng như trong điều trị ung thư nói chung, trạng thái tâm lý của bệnh nhân rất quan trọng; vì vậy, việc phát triển dược phẩm chứa letrozol và/hoặc anastrozol tác dụng kéo dài tới ba tháng có ý nghĩa như một sự cải thiện đáng kể chất lượng sống của họ, giảm thiểu ảnh hưởng có thể phát sinh từ việc điều trị hàng ngày. Bên cạnh đó, các cuộc thăm khám y khoa trong quá trình theo dõi bệnh thường được thực hiện 3 và 6 tháng một lần trong vài năm đầu tiên, như vậy việc cung cấp dược phẩm này có thể diễn ra đồng thời với các cuộc thăm khám định kỳ với bác sĩ.

Lý do tương tự đã dẫn đến sự xuất hiện trên thị trường của các dược phẩm như Zoladex®, một thuốc cấy định hình trước chứa goserelin để cấy dưới da ba tháng một lần để điều trị ung thư tiền liệt tuyến, và Implanon®, một thuốc cấy định hình trước chứa etonogestrel được sử dụng làm thuốc tránh thai. Tuy nhiên, các thuốc cấy định hình trước này có một loạt nhược điểm bao gồm:

- Việc bào chế các thuốc cấy này bằng phương pháp ép đùn đòi hỏi việc sử dụng nhiệt độ cao dẫn đến có thể làm phân hủy hoạt chất và tạo ra các tạp chất có khả năng gây độc.
- Thu được sản phẩm có độ đồng đều thấp khi chứa hoạt chất với liều thấp;
- Cần có các quy trình phẫu thuật để cấy hoặc tiêm thuốc cấy vào cơ thể bằng cách sử dụng các kim tiêm có đường kính lớn.

Cũng có thể tìm thấy trong tài liệu một số ấn phẩm về các dược phẩm dạng cấy chứa letrozol và/hoặc anastrozol như sau:

EP 2 394 663 A1 (ROVI LAB FARMACEUT SA [ES]) mô tả đề cập tới chế phẩm thuốc cấy trong cơ chứa letrozol, PLA và DMSO.

Ví dụ, WO 2008/041245 mô tả các dược phẩm dạng cấy chứa nhiều loại hoạt chất khác nhau như một số chất ức chế aromataza, bao gồm anastrozol, dưới nhiều dạng cung cấp khác nhau từ vi hạt định hình trước được tạo huyền phù trong chất dẫn nước đến các dược phẩm định hình tại chỗ. Mặc dù không chắc rằng tài liệu này có thể bộc lộ đầy đủ tất cả các tổ hợp hoạt chất và dạng cung cấp có thể phát sinh, các ví dụ luôn luôn đề cập đến các vi hạt đã định hình trước và không mô tả các hệ thống tạo thành thuốc cấy trực tiếp "tại chỗ". Cuối cùng, cần chỉ ra rằng không có ví dụ nào cho biết thời gian có hiệu lực của thuốc vượt quá 60 ngày.

WO 2010/065358 A1 mô tả các dược phẩm để cung cấp thuốc chứa testosterone và một chất ức chế aromataza nhằm cung cấp liên tục testosterone và nhằm ngăn chặn sự chuyển hóa thành estradiol của nó. Mặc dù bản mô tả này có xem xét khả năng rằng dạng cung cấp có thể là thuốc cấy, ví dụ duy nhất về dạng cung cấp là viên tròn.

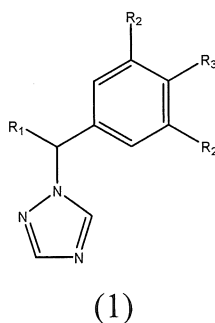
Cũng như vậy, WO 2012/074883 A1 mô tả các dược phẩm có thể phân hủy sinh học để cung cấp thuốc. Các dược phẩm này đòi hỏi việc sử dụng các dung môi không tan trong nước như benzyl benzoat hay rượu benzylic nhằm duy trì thuốc cấy ở trạng thái lỏng hoặc bán rắn. Các dung môi này trước đây đã cho thấy là gây ra sự giải phóng đột ngột và do đó không phù hợp cho các dược phẩm giải phóng kéo dài theo sáng chế.

Cuối cùng, US 2008/0206303 A1 mô tả các dược phẩm giải phóng kéo dài chứa anastrozol bao gồm một polyme PLA hoặc PLGA có thể kèm theo nhiều loại dung môi khác nhau; tuy nhiên, trong các phương án của sáng chế này, các dung môi được sử dụng là rượu benzylic và n-metyl-2-pyrrolidon (NMP), là những dung môi gây ra sự giải phóng hàng loạt rất mạnh lúc đầu sau đó gần như không còn giải phóng nữa. Thực tế, sự giải phóng hàng loạt chấp nhận được đối với các tác giả của sáng chế này là 25-30% một ngày, một giá trị rất cao, và bởi vì không có ví dụ nào của họ kéo dài quá 60 ngày; đặc biệt là ở chó, loài động vật tương tự với người, sự giải phóng không kéo dài quá 35 ngày. Cuối cùng, tài liệu này không đề cập đến kích thước hạt của letrozol hay tầm quan trọng của yếu tố này đối với tính chất của dược phẩm. Vì vậy, vẫn cần có một dược phẩm chứa letrozol và/hoặc

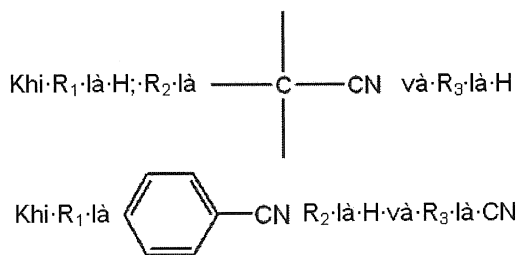
anastrozol để cung cấp ba tháng một lần cho điều trị hỗ trợ hàng đầu bệnh ung thư vú ở phụ nữ sau mãn kinh dương tính với thụ thể hormon. Vì lý do này, công nghệ thuốc cấy hình thành tại chỗ theo sáng chế khắc phục được phần lớn các nhược điểm của những dược phẩm hiện hành trên cơ sở các thuốc cấy định hình trước. Nó cung cấp một liệu pháp thay thế thực tế và hiệu quả cho phép bệnh nhân đạt được profin trị liệu kéo dài ít nhất 60 ngày.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ giải quyết các vấn đề nêu trên, trong đó dược phẩm này bao gồm một polyme nhiệt dẻo có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), DMSO và một hợp chất ức chế aromataza có công thức chung (1):



trong đó:



khác biệt ở chỗ hợp chất ức chế aromataza ở dạng huyền phù trong dung dịch chứa DMSO và PLA và có mặt với lượng nằm trong khoảng 15-50% trọng lượng so với toàn bộ dược phẩm, với dược phẩm có khả năng hóa rắn để tạo thành thuốc cấy dạng rắn hoặc dạng keo khi tiếp xúc với dịch lỏng hoặc với dịch thể có các giá trị trị liệu sau khi cung cấp *in vivo* ít nhất 100nmol/mL trong thời gian trên 60 ngày.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ sau đây được cung cấp nhằm giúp làm sáng tỏ đối tượng của

sáng chế, nhưng không bao hàm bất kỳ giới hạn nào.

HÌNH 1: Hình 1 thể hiện các mức letrozol trong huyết tương (ng/mL) thu được sau khi cung cấp trong cơ cho thỏ trắng New Zealand các dược phẩm được mô tả trong ví dụ 1. Các giá trị được thể hiện tương ứng với các mức thuốc trung bình trong huyết tương thu được từ ba thỏ mỗi nhóm.

HÌNH 2: Hình 2 thể hiện các mức letrozol trong huyết tương (ng/mL) thu được sau khi cung cấp trong cơ cho thỏ trắng New Zealand được phẩm được mô tả trong ví dụ 2. Các giá trị được thể hiện tương ứng với các mức thuốc trung bình trong huyết tương thu được từ ba thỏ mỗi nhóm.

HÌNH 3: Hình 3 thể hiện các mức letrozol trong huyết tương (ng/mL) thu được sau khi cung cấp trong cơ cho thỏ trắng New Zealand các dược phẩm được mô tả trong ví dụ 3. Các giá trị được thể hiện tương ứng với các mức thuốc trung bình trong huyết tương thu được từ ba thỏ mỗi nhóm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Đối với dược phẩm là mục đích của sáng chế, thuật ngữ "giải phóng hàng loạt" ban đầu được hiểu là tỷ lệ giữa diện tích dưới đường cong của các mức hoạt chất trong huyết tương ở động vật sống thu được trong 72 giờ đầu tiên sau khi cung cấp sản phẩm trong cơ so với tổng diện tích dưới đường cong (hay còn gọi là AUC-Area Under the Curve) thu được sau khi tiêm một lượng letrozol hoặc anastrozol.

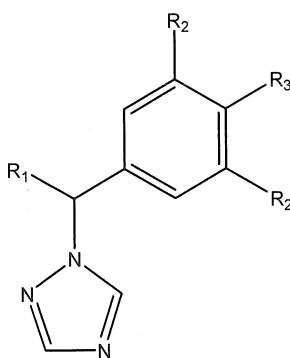
Để đạt được sự giải phóng hoạt chất kéo dài thích hợp cho mục đích của sáng chế, diện tích dưới đường cong của giai đoạn giải phóng hàng loạt phải nhỏ hơn 10% so với tổng AUC, và tốt nhất là nhỏ hơn 5%. Tương tự, để đạt được sự cân bằng trong profin giải phóng kéo dài của chất ức chế aromataza trong ít nhất 60 ngày đòi hỏi phải đạt được không quá 50% diện tích dưới đường cong của các mức thuốc trong huyết tương trong 30 ngày đầu sau khi tiêm. Có nghĩa là, theo mục đích của sáng chế, sự giải phóng hoạt chất kéo dài tốt hơn là sao cho diện tích dưới đường cong của giai đoạn giải phóng hàng loạt nhỏ hơn 10% tổng AUC và không lớn hơn 50% tổng AUC thu được trong 30 ngày đầu sau khi tiêm.

Theo mục đích của sáng chế, các thuật ngữ sau được sử dụng một cách không phân biệt:

"PLA"; "polyme nhiệt dẻo có thể phân hủy sinh học của axit polylactic"; "polyaxit lactic" và "axit polylactic".

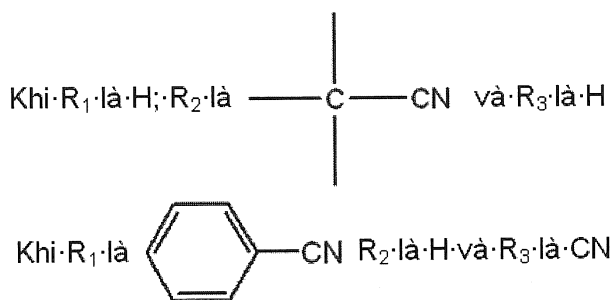
"DMSO" và "dimetyl sunfoxit".

Như vậy, khía cạnh đầu tiên của sáng chế là dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ bao gồm một polyme nhiệt dẻo có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), DMSO và một hợp chất ức chế aromataza có công thức chung (1):



(1)

trong đó:



khác biệt ở chỗ hợp chất ức chế aromataza ở dạng huyền phù trong dung dịch chứa DMSO và PLA và có mặt với lượng nằm trong khoảng 15-50% trọng lượng so với toàn bộ dược phẩm, với dược phẩm có khả năng hóa rắn để tạo thành thuốc cấy dạng rắn hoặc dạng keo khi tiếp xúc với dịch lỏng hoặc với dịch thể có các giá trị trị liệu sau khi cung cấp *in vivo* ít nhất 100nmol/mL trong thời gian trên 60 ngày.

Tốt hơn nữa, hợp chất ức chế aromataza ở dạng huyền phù trong dung dịch chứa DMSO và PLA và có mặt với lượng nằm trong khoảng 20-30% trọng lượng so với toàn bộ dược phẩm.

Tốt hơn nữa nếu, hợp chất ức chế aromataza ở dạng huyền phù trong dung dịch chứa DMSO và PLA và có mặt với lượng 25% trọng lượng so với toàn bộ dược phẩm.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất ức chế aromataza có công thức chung (1) có phân bố kích thước hạt như sau:

- < 10% số hạt nhỏ hơn 20 micron,
- < 10% số hạt lớn hơn 350 micron và
- d_{0,5} nằm trong khoảng 70-200 micron.

Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất ức chế aromataza là letrozol hoặc anastrozol, đơn độc hoặc kết hợp.

Theo một phương án được ưu tiên khác, dung dịch được tạo thành bởi DMSO và PLA gồm 40-43% trọng lượng PLA (100% lactic) + 57-60% trọng lượng DMSO.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, nhóm tận cùng của PLA là este thay cho axit carboxylic.

Theo một phương án được ưu tiên khác, hoạt chất được khử trùng, ví dụ, bằng cách chiếu xạ gamma hoặc beta. Có thể tiến hành khử trùng hoạt chất bằng cách chiếu xạ trước khi đưa vào dược phẩm dạng cấy ở giá trị tối đa là 35kGy. Cũng có thể tiến hành khử trùng hoạt chất bằng cách chiếu xạ sản phẩm cuối cùng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, tỷ lệ giữa DMSO và letrozol nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,7 và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,7 đến 1,8.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, độ nhớt của dung dịch chứa DMSO và PLA nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,8Pa.s và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,5Pa.s, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,3Pa.s và nằm trong khoảng từ 1,00 đến 1,20Pa.s.

Theo một phương án khác nữa, thể tích tối đa là 2mL, cho phép cung cấp 500mg letrozol bằng cách tiêm trong cơ.

Sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm nêu trên làm thuốc để điều trị bệnh

ung thư vú.

Theo một khía cạnh, dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ khác biệt ở chỗ AUC của giai đoạn giải phóng hàng loạt hợp chất có công thức chung (1) phải nhỏ hơn 10% tổng AUC và không lớn hơn 50% tổng AUC trong 30 ngày đầu sau khi tiêm.

Có thể bào chế dược phẩm cuối, ví dụ, chứa trong một bơm tiêm sẵn sàng sử dụng để tiêm trong cơ. Dược phẩm như vậy có thể là một phần, ví dụ, của một bộ kit gồm hai bơm tiêm, một bơm tiêm dương và một bơm tiêm âm hoặc hai bơm tiêm dương được nối với nhau bằng một đầu nối trong đó dung dịch polyme trong DMSO nằm trong một bơm tiêm và chất ức chế aromataza dạng rắn nằm trong bơm tiêm thứ hai.

Tương tự, có thể thu được dược phẩm cuối cùng bằng cách, ví dụ, giữ một bơm tiêm với polyme và chất ức chế aromataza ở trạng thái rắn và dung môi nằm trong bơm tiêm thứ hai.

Trong các trường hợp này, hoàn nguyên bằng cách nối trực tiếp bơm tiêm dương với bơm tiêm âm hoặc thông qua đầu nối khi sử dụng hai bơm tiêm dương và chuyển động tới-lui của pittông theo cả hai hướng để các sản phẩm kết hợp với nhau và theo cách này tạo ra dung dịch polyme và huyền phù chứa hoạt chất.

Bất kỳ thay đổi nào với hệ thống này mà tạo ra dược phẩm theo sáng chế đều có thể thực hiện, vì vậy bất kỳ biến thể nào với các thiết kế khác của quá trình bào chế, trong đó sự kết hợp cuối cùng cho ra sản phẩm mong muốn, ví dụ, giữ dung môi hoặc dung dịch polyme trong một lọ tách khỏi hoạt chất, hoặc ví dụ, giữ dung dịch polyme trong một bơm tiêm nạp sẵn và chất ức chế aromataza trong một lọ sao cho khi bơm dung dịch polyme vào trong lọ sẽ tạo thành huyền phù, được coi là các phương án thay thế có thể thực hiện theo mục đích của sáng chế. Vì vậy, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến bộ kit thích hợp để bào chế tại chỗ dược phẩm theo sáng chế, trong đó hợp chất ức chế aromataza có công thức chung (1) và polyme được chứa trong vật chứa thứ nhất dưới dạng rắn và DMSO được chứa trong một vật chứa riêng biệt thứ hai.

Vì vậy, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến một bộ kit thích hợp để bào chế tại chỗ dược phẩm theo sáng chế, trong đó polyme được đông khô.

Vì vậy, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến bộ kit thích hợp để bào chế tại chỗ được phẩm theo sáng chế, trong đó hợp chất ức chế aromataza có công thức chung (1) được chứa trong vật chứa thứ nhất dưới dạng rắn và DMSO và polyme được chứa trong vật chứa thứ hai dưới dạng dung dịch.

Vì vậy, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến bộ kit thích hợp để bào chế tại chỗ được phẩm theo sáng chế, trong đó hợp chất ức chế aromataza có công thức chung (1), polyme và DMSO được chứa trong một vật chứa duy nhất dưới dạng huyền phù.

Trong suốt quá trình phát triển sáng chế, các tác giả đã nghiên cứu thuộc tính của các thông số mà có thể ảnh hưởng đến kết quả của các dược phẩm dạng cấy giải phóng kéo dài theo sáng chế. Các thông số đó là như sau:

1. Các tính chất lưu biến của dung dịch polyme và độ nhớt riêng

Đánh giá thuộc tính của dịch lỏng, cả dung dịch polyme và dược phẩm thành phẩm bằng lưu biến học. Trong trường hợp các chất nền được xem xét dưới dạng chất dẫn cho letrozol, chúng đều có thuộc tính Newton. Trong tài liệu này, độ nhớt được dùng như một thông số gián tiếp và bổ sung cho nồng độ của polyme đối với thuộc tính của dược phẩm dạng tiêm liên quan đến khả năng kiểm soát của nó đối với sự giải phóng ban đầu sản phẩm.

Dựa trên thử nghiệm, đã xác định được rằng dung dịch polyme cần có độ nhớt tối thiểu là 0,8Pa.s, mặc dù độ nhớt này tốt hơn là ở khoảng 1Pa.s, nhưng không lớn hơn 1,8Pa.s. Các dung dịch polyme trong DMSO và khi đo ở 25°C có được độ nhớt trong khoảng này, tạo ra sự cân bằng thích hợp giữa khả năng hòa tan của hoạt chất và khả năng lưu giữ nó trong chất nền polyme, nhờ đó thu được nồng độ letrozol hoặc anastrozol trong huyết tương thích hợp về mặt lâm sàng, tránh giải phóng lượng hoạt chất dư thừa mà có thể ảnh hưởng xấu đến tuổi thọ hữu ích của thuốc cấy trong giai đoạn khuếch tán hoạt chất. Khi hoạt chất được bổ sung, độ nhớt tăng lên, nhưng phải không vượt quá khoảng 3-4Pa.s.

Các bảng sau thể hiện độ nhớt biểu kiến của hầu hết các polyme phù hợp về thuộc tính *in vitro* và *in vivo* của chúng tại các nồng độ khác nhau trong DMSO ở 25°C, cũng như độ nhớt của dược phẩm được ưu tiên cuối cùng.

Độ nhớt của polyme PLA Resomer® R 203 S, được chiếu xạ dưới dạng nguyên liệu thô bằng bức xạ beta với liều 10kGy,

Độ nhớt (Pa.s)	D,L-polyme lactic (%trọng lượng)			
	40%	41,5%	43%	45%
Giá trị trung bình	0,874	1,020	1,295	1,645
Độ lệch chuẩn (SD)	0,043	0,021	0,038	0,016

Độ nhớt của chế phẩm được ưu tiên

Độ nhớt (Pa.s)		
Lặp lại	trung bình	SD
2,462	2,514	0,045
2,536		
2,543		

2. Kích thước hạt của hoạt chất

Sự có mặt của hoạt chất trong dung dịch hoặc huyền phù có ảnh hưởng quan trọng lên quá trình giải phóng hoạt chất ngay khi được phẩm được tiêm trong cơ. Như vậy, khi letrozol được hòa tan trong dung dịch chứa polyme và DMSO, việc tiêm trong cơ được phẩm dẫn đến sự giải phóng lượng dư hoạt chất trong vài ngày đầu tiên do sự khuếch tán letrozol cùng với dung môi trộn lẫn được với nước trong quá trình hóa rắn chất mang polyme, tiếp theo là giai đoạn tiềm tàng trong đó mức độ giải phóng hoạt chất in vivo là nhỏ nhất và sự giải phóng cuối cùng của letrozol xảy ra tại thời điểm khi polyme trải qua quá trình phân hủy bằng thủy phân. Tài liệu này mô tả cách mà chỉ các dược phẩm chứa letrozol dưới dạng huyền phù có khả năng kiểm soát sự giải phóng ban đầu của hoạt chất và ngăn chặn các giai đoạn tiềm tàng trong đó dược phẩm không hữu hiệu về mặt lâm sàng. Do đó kích thước hạt của hoạt chất có ảnh hưởng quan trọng đến thuộc tính cuối cùng của dược phẩm vì nó ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình giải phóng hoạt chất từ dược phẩm khi dược phẩm được sử dụng. Tầm quan trọng của vấn đề cơ bản này trước đây chưa được mô tả trong các tài liệu mô tả việc bào chế các dược phẩm giải phóng kéo dài chứa các chất ức chế aromataza.

Như vậy, việc sử dụng các phân đoạn kích thước khác nhau được đánh giá nhằm xác định hoặc thu hẹp khoảng thích hợp và càng xác định rõ càng tốt. Tốt

hơn so với kích thước cụ thể hoặc hoàn toàn hẹp, sẽ hữu ích hơn khi sự phân bố nhiều kích thước hạt tinh thể khác nhau cho phép, ở một mức độ nhất định, điều chỉnh sự giải phóng thuốc theo cách xen kẽ. Theo cách này, kích thước nhỏ nhất là không hữu dụng vì chúng rất dễ khuếch tán với dung môi trong quá trình hình thành thuốc cấy (dưới 50 micron). Các hạt có kích thước trung bình, với giá trị trung bình khoảng 100-300 micron, có thể hữu dụng hơn vì chúng được chất nền giữ lại, cần có nhiều thời gian hơn để hòa tan và vẫn nằm lại trong thuốc cấy trong suốt quá trình hóa rắn của nó. Các kích thước trên khoảng này đòi hỏi mức độ phân hủy polyme cao hơn, dẫn đến các giai đoạn tiềm tàng mới trong vòng đời của thuốc cấy và sự giải phóng quá mức tại thời điểm thủy phân polyme, việc sử dụng tỷ lệ phần trăm cao trong khoảng kích thước này đặc biệt không an toàn.

Theo một phương án được ưu tiên, đã xác định được rằng việc loại trừ không chỉ với các kích thước nhỏ nhất mà cả các kích thước trung bình đến nhỏ (50-100 micron) giúp cải thiện sản phẩm, miễn là, một mặt, độ nhót cuối của sản phẩm được hoàn nguyên giảm và, mặt khác, ảnh hưởng của giải phóng hàng loạt rõ rệt gần như được ngăn chặn.

3. Mức độ huyền phù hóa của hoạt chất trong dung dịch chứa PLA và DMSO.

Một đặc tính của dược phẩm theo sáng chế là hợp chất ức chế aromataza có công thức chung (1) được tạo huyền phù, tốt hơn nếu có mặt với lượng khoảng 25% trọng lượng của toàn bộ dược phẩm, trong dung dịch chứa DMSO và PLA tạo thành 75% trọng lượng còn lại của toàn bộ dược phẩm.

Đây không phải là vấn đề ngẫu nhiên, mà là vấn đề cốt yếu vì như sẽ thấy trong ví dụ 1, nếu, ví dụ, dược phẩm ở dạng dung dịch, thì đáp ứng *in vivo* là không thỏa đáng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế và không được coi là giới hạn sáng chế trong các ví dụ này.

Ví dụ 1: Nghiên cứu ảnh hưởng của dạng vật lý của hoạt chất trong dược phẩm:

Huyền phù so với dung dịch

Ảnh hưởng của dạng vật lý của letrozol trong dung dịch tiêm (dung dịch so với huyền phù chứa hoạt chất) được đánh giá bằng cách sử dụng dược phẩm được mô tả dưới đây:

Dược phẩm 1: dược phẩm với letrozol trong dung dịch

	Thành phần	Lượng (mg)
Bơm tiêm dương 2,25mL	Polyme axit lactic (nhóm tận cùng là este) có độ nhớt thực là 0,3dl/g, được chiếu xạ dưới dạng nguyên liệu thô tại 10kGy.	55,20
	Dimetyl sunfoxit	82,80
Bơm tiêm âm 2,25mL	Thành phần	Lượng (mg)
	Letrozol	16,20

Dược phẩm 2: dược phẩm với letrozol trong huyền phù

	Thành phần	Lượng (mg)
Bơm tiêm dương 2,25mL	Polyme axit lactic (nhóm tận cùng là este) có độ nhớt thực là 0,3dl/g, được chiếu xạ dưới dạng nguyên liệu thô tại 10kGy.	38,80
	Dimetyl sunfoxit	58,30
Bơm tiêm âm 2,25mL	Thành phần	Lượng (mg)
	Letrozol	32,40

Kích thước hạt của letrozol trong dược phẩm 2 được xác định bằng kỹ thuật nhiễu xạ tia laze (Malvern Mastersizer 2000, tạo huyền phù trong nước cho đến khi độ đục là 9,41%) và có phân bố như sau (theo % thể tích): $d(0,1) = 38,21\mu\text{m}$, $d(0,5) = 141,35\mu\text{m}$ và $d(0,9) = 312,13\mu\text{m}$.

Trong cả hai trường hợp, tiến hành hoàn nguyên sản phẩm bằng cách nối bơm tiêm âm với bơm tiêm dương và di chuyển liên tục pittông theo cả hai hướng cho đến khi polyme tan hoàn toàn.

Nghiên cứu sự giải phóng thuốc in vivo ở thỏ trắng New Zealand

Tiến hành các thử nghiệm giải phóng thuốc in vivo trong bản mô tả bằng cách xác định các đặc tính dược động học của letrozol và anastrozol trong huyết tương sau khi cung cấp trong cơ cho hai mô hình động vật thí nghiệm, thỏ và/hoặc chó.

Định lượng letrozol trong huyết tương chó và thỏ bằng kỹ thuật trên cơ sở sắc ký lỏng hiệu năng cao với đầu dò huỳnh quang HPLC-FLD có đầu dò khối phổ sử dụng phương pháp chiết lỏng-lỏng bằng dung môi hữu cơ etylen axetat và tạo huyền phù lại để phân tích trong pha đảo, rửa giải đẳng dòng. Sử dụng carvedilol làm chất nội chuẩn và thời gian tiến hành là 8,5 phút với thời gian lưu của letrozol là 7,8 phút và bước sóng được dùng là 240nm (λ kích thích) và 315nm (λ phát xạ). Khoảng nồng độ được công nhận là từ 5 (LLOQ) đến 500ng/mL, nghĩa là giới hạn định lượng dưới hay nồng độ chất phân tích tối thiểu có thể định lượng của phương pháp phân tích là 5ng/mL và nồng độ được công nhận tối đa là 500ng/mL. Các đường chuẩn thu được đặc trưng bởi hệ số tương quan trên 0,99. Độ chính xác và độ chuẩn xác nội phản ứng và liên phản ứng thấp hơn 20% đối với LLOQ và thấp hơn 15% đối với các QC khác, tức là các mẫu có nồng độ đã biết được dùng làm mẫu đối chứng chất lượng khi thực hiện phân tích. Tiến hành kiểm tra phương pháp phân tích sinh học trong ba ngày và kết quả thu được đáp ứng các tiêu chuẩn chấp nhận được mô tả trong hướng dẫn của FDA: "Bioanalytical Method Validation".

Các mẫu letrozol trong huyết tương chó và thỏ đã thể hiện là ổn định ở nhiệt độ trong phòng trong không quá 6 giờ. Có thể lưu các mẫu đã xử lý trong dụng cụ lấy mẫu tại 4°C trong 24 giờ mà không ghi nhận bất kỳ sự thay đổi nào về độ chính xác và độ chuẩn xác của phép phân tích. Các chu kỳ làm đông/rã đông được thực hiện không ảnh hưởng đến độ ổn định của letrozol trong huyết tương chó và thỏ. Các mẫu được lưu ở -80°C thể hiện độ ổn định dài hạn lên tới 132 ngày.

Trong ví dụ này, các dược phẩm 1 và 2 được cung cấp trong cơ mông cho thỏ trắng New Zealand có thể trọng khoảng 3kg. Sử dụng ba động vật mỗi nhóm và tiêm chúng với lượng dược phẩm tương đương với 5,4mg/kg đối với dược

phẩm 1 và 10,8mg/kg đối với dược phẩm 2. Sau khi tiêm, thu các mẫu huyết tương từ thỏ vào các thời điểm lấy mẫu đã xác định trước cho đến 231 ngày sau tiêm. Kết quả thu được được thể hiện trên Hình 1.

Hình 1 cho thấy rằng việc cung cấp liều dược phẩm 2 gấp đôi so với dược phẩm 1 cho thỏ trắng New Zealand làm xuất hiện các mức huyết tương ban đầu tương tự nhau. Với liều được sử dụng trong dược phẩm 1 bằng một nửa so với liều được sử dụng trong dược phẩm 2, có thể thấy rõ được tầm quan trọng của việc kiểm soát dạng vật lý của hoạt chất trong dược phẩm. Letrozol, ở dạng dung dịch trong dược phẩm 1, khuếch tán cùng dung môi với mức độ mạnh hơn so với trường hợp letrozol trong dược phẩm 2. Cũng có thể thấy rằng, trong trường hợp của dược phẩm 1, các mức thuốc trong huyết tương giảm nhanh, và không bắt đầu phục hồi cho đến ngày 154 sau khi tiêm, tại thời điểm đó hoạt chất bắt đầu được giải phóng do sự phân hủy bằng thủy phân của polyme giữ nó. Dược phẩm 2 có khả năng duy trì các mức letrozol cao đáng kể liên tục trong huyết tương thỏ cho tới trên 4 tháng.

Ví dụ 2: Nghiên cứu ảnh hưởng của nhóm tận cùng của polyme

Đánh giá ảnh hưởng của nhóm tận cùng carboxylic hoặc nhóm este (tận cùng bằng N) của polyme bằng cách sử dụng các dược phẩm được mô tả dưới đây:

Dược phẩm 1: dược phẩm với polyme axit lactic tận cùng bằng nhóm carboxylic

	Thành phần	Lượng (mg)
Bơm tiêm dương 2,25mL	Polyme axit lactic (nhóm tận cùng là carboxylic) có độ nhớt thực là 0,3dl/g, được chiếu xạ dưới dạng nguyên liệu thô tại 10kGy.	38,80
	Dimetyl sunfoxit	58,30
Bơm tiêm âm 2,25mL	Thành phần	Lượng (mg)
	Letrozol	32,40

Dược phẩm 2: dược phẩm với polyme axit lactic tận cùng bằng nhóm este

Bơm tiêm dương 2,25mL	Thành phần	Lượng (mg)
	Polyme axit lactic (nhóm tận cùng là este) có độ nhớt thực là 0,3dl/g, được chiếu xạ dưới dạng nguyên liệu thô tại 10kGy.	38,80
	Dimetyl sunfoxit	58,30
Bơm tiêm âm 2,25mL	Thành phần	Lượng (mg)
	Letrozol	32,40

Kích thước hạt của letrozol trong các dược phẩm 1 và 2 được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ tia laser (Malvern Mastersizer 2000, được tạo huyền phù trong nước cho đến khi độ đục là 9,41%) và có phân bố như sau (theo % thể tích): $d(0,1) = 38,21\mu\text{m}$, $d(0,5) = 141,35\mu\text{m}$ và $d(0,9) = 312,13\mu\text{m}$.

Trong cả hai trường hợp, tiến hành hoàn nguyên sản phẩm bằng cách nối bơm tiêm âm với bơm tiêm dương và di chuyển liên tục pittông theo cả hai hướng cho đến khi polyme tan hoàn toàn.

Đồng thời, đánh giá độ nhớt của dung dịch chứa các thành phần trong bơm tiêm dương, với lượng tương đương tỷ lệ với các lượng dược mô tả (41,5% trọng lượng polyme so với trọng lượng của dung dịch) tại 25°C bằng cách sử dụng nhớt kế quay (Haake). Các giá trị kết quả độ nhớt thu được được thể hiện trong bảng sau:

Polyme (được chiếu xạ beta ở 10kGy ở dạng nguyên liệu thô)	Độ nhớt tại 25°C (Pa.s)
PLA-nhóm tận cùng carboxylic	1,221
PLA-nhóm tận cùng este	1,054

Nghiên cứu sự giải phóng thuốc *in vivo* ở thỏ trắng New Zealand

Trong ví dụ này, các dược phẩm 1 và 2 được cung cấp trong cơ mông cho thỏ trắng New Zealand có thể trọng khoảng 3kg. Sử dụng ba động vật mỗi nhóm và tiêm chúng với lượng dược phẩm tương ứng với 10,8mg/kg đối với cả hai dược

phẩm. Sau khi tiêm, thu các mẫu huyết tương từ thỏ vào các thời điểm lấy mẫu đã xác định trước cho đến 175 ngày sau tiêm. Kết quả thu được được thể hiện trên Hình 2.

Hình 2 cho thấy rằng việc cung cấp dược phẩm 1 tạo ra các mức letrozol ban đầu trong huyết tương rất cao sau khi tiêm. Tuy nhiên, các mức này giảm dần cho đến khi không thể phát hiện được vào ngày thứ 119. Mặt khác, dược phẩm 2 tạo ra các mức cao đáng kể trong thời gian dài hơn rõ rệt. Độ ưa nước cao của polyme có nhóm tận cùng là carboxylic và khả năng thấm ướt cao hơn của nó so với polyme có nhóm tận cùng este có thể là nguyên nhân của mức giải phóng hoạt chất cao hơn trong các giai đoạn đầu của nghiên cứu. Tuy nhiên, dược phẩm 2 có khả năng điều chỉnh mức giải phóng letrozol đến mức độ cao hơn so với dược phẩm 1, tạo ra các mức thuốc duy trì lâu hơn theo thời gian. Tỷ lệ phần trăm diện tích dưới đường cong của các mức letrozol trong huyết tương của mỗi dược phẩm so với tổng diện tích dưới đường cong được thể hiện trong bảng sau:

Dược phẩm	% AUC 3 ngày đầu	% AUC tới ngày 30	Tổng AUC (ng.h/ml)
1	3,981	66,630	328086,1
2	2,806	36,651	352267,6

Ví dụ 3: Nghiên cứu ảnh hưởng của nhóm tận cùng của polyme ở chỗ sản phẩm:

Đánh giá ảnh hưởng của nhóm tận cùng carboxylic hoặc nhóm este (tận cùng bằng N) của polyme bằng cách sử dụng các dược phẩm được mô tả dưới đây:

Dược phẩm 1: dược phẩm với polyme axit lactic tận cùng bằng nhóm carboxylic

Bơm tiêm dương 2,25mL	Thành phần	Lượng (mg)
	Polyme axit lactic (nhóm tận cùng là carboxylic) có độ nhớt thực là 0,3dl/g, được chiếu xạ ở dạng nguyên liệu thô tại 10kGy.	107,6
	Dimetyl sunfoxit	151,7
Bơm tiêm âm 2,25mL	Thành phần	Lượng (mg)

	Letrozol	86,5
--	----------	------

Dược phẩm 2: dược phẩm với polyme axit lactic tận cùng bằng nhóm este

Bơm tiêm dương 2,25mL	Thành phần	Lượng (mg)
	Polyme axit lactic (nhóm tận cùng là este) có độ nhớt thực là 0,3dl/g, được chiếu xạ ở dạng nguyên liệu thô tại 10kGy.	107,6
	Dimetyl sunfoxit	151,7
Bơm tiêm âm 2,25mL	Thành phần	Lượng (mg)
	Letrozol	86,5

Kích thước hạt của letrozol trong dược phẩm 1 và 2 được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ tia laze (Malvern Mastersizer 2000, được tạo huyền phù trong nước cho đến khi độ đục là 9,41%) và có phân bố như sau (theo % thể tích): $d(0,1) = 38,21\mu\text{m}$, $d(0,5) = 141,35\mu\text{m}$ và $d(0,9) = 312,13\mu\text{m}$.

Trong cả hai trường hợp, tiến hành hoàn nguyên sản phẩm bằng cách nối bơm tiêm âm với bơm tiêm dương và di chuyển liên tục pittông theo cả hai hướng cho đến khi polyme tan hoàn toàn.

Độ nhớt biểu kiến tại 25°C của dược phẩm 2 đã hoàn nguyên hoàn toàn là 2,865Pa.s.

Đồng thời, đánh giá độ nhớt của dung dịch chứa các thành phần trong bơm tiêm dương, với lượng tương đương tỷ lệ với các lượng được mô tả (41,5% trọng lượng polyme so với trọng lượng của dung dịch) tại 25°C bằng cách sử dụng nhớt kế quay (Haake). Các giá trị kết quả độ nhớt thu được được thể hiện trong bảng sau:

Polyme (được chiếu xạ beta ở 10kGy ở dạng nguyên liệu thô)	Độ nhớt tại 25°C (Pa.s)
PLA-nhóm tận cùng carboxylic	1,221
PLA-nhóm tận cùng este	1,054

Nghiên cứu sự giải phóng thuốc *in vivo* ở chó săn thỏ

Trong ví dụ này, các dược phẩm 1 và 2 được cung cấp trong cơ mông cho chó săn thỏ có thể trọng khoảng 10kg. Sử dụng ba động vật mỗi nhóm và tiêm chúng với lượng chế phẩm tương ứng với 86,5mg/kg đối với cả hai dược phẩm. Sau khi tiêm, thu các mẫu huyết tương từ chó vào các thời điểm lấy mẫu đã xác định trước cho đến 472 ngày sau tiêm. Kết quả thu được được thể hiện trên Hình 3.

Hình 3 cho thấy sự khác biệt quan sát được trong ví dụ trước giữa hai polyme cao hơn đáng kể ở chó. Thân nhiệt thấp hơn của chó săn thỏ (thấp hơn khoảng 2,4°C so với thỏ trắng New Zealand) làm chậm quá trình khuếch tán, có khả năng do sự phối hợp ảnh hưởng giữa tốc độ thủy phân polyme thấp hơn ở nhiệt độ thấp hơn và mức độ khuếch tán hoạt chất thấp hơn qua chất nền cũng do thân nhiệt thấp hơn. Đã quan sát được ảnh hưởng mạnh hơn của tính ưa nước của polyme lên đặc tính động học của letrozol trong trường hợp giảm độ khuếch tán và tốc độ phân hủy này. Việc quan sát được sự tăng liên tục các mức letrozol trong huyết tương trong 14 đến 21 ngày đầu tiên chứng tỏ hiện tượng tuần hoàn ruột gan mà đã được chứng minh bằng phân tích dược động học quần thể dữ liệu thu được (Nonnmen). Tuần hoàn ruột gan của letrozol cũng có thể quan sát được ở người. Tỷ lệ phần trăm diện tích dưới đường cong của các mức letrozol trong huyết tương của mỗi dược phẩm so với tổng diện tích dưới đường cong được thể hiện trong bảng sau:

Dược phẩm	% AUC 3 ngày đầu	% AUC tới ngày 30	Tổng AUC (ng.h/ml)
1	1,527	74,963	460177,6
2	0,537	36,940	482879,8

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ tại chỗ chứa polyme nhiệt dẻo có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), DMSO và hợp chất ức chế aromataza là letrozol hoặc anastrozol, đơn độc hoặc kết hợp, khác biệt ở chỗ hợp chất ức chế aromataza ở dạng huyền phù trong dung dịch chứa DMSO và PLA và có mặt với lượng nằm trong khoảng 15-50% trọng lượng của toàn bộ dược phẩm.
2. Dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ tại chỗ theo điểm 1, trong đó hợp chất ức chế aromataza ở dạng huyền phù trong dung dịch chứa DMSO và PLA và có mặt với lượng nằm trong khoảng 20-30% trọng lượng của toàn bộ dược phẩm.
3. Dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ tại chỗ theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất ức chế aromataza ở dạng huyền phù trong dung dịch chứa DMSO và PLA và có mặt với lượng 25% trọng lượng của toàn bộ dược phẩm.
4. Dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ tại chỗ theo điểm 1, trong đó hợp chất ức chế aromataza có phân bố kích thước hạt trong dược phẩm như sau khi được đo bằng kỹ thuật nhiễu xạ tia laser trong huyền phù nước cho đến khi độ đục là 9,41%:
 - < 10% số hạt nhỏ hơn 20 micron,
 - < 10% số hạt lớn hơn 350 micron và
 - d_{0,5} nằm trong khoảng 70-200 micron.
5. Dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ tại chỗ theo điểm 1, trong đó dung dịch chứa DMSO và PLA gồm 40-43% trọng lượng PLA (100% lactic) và 57-60% trọng lượng DMSO.

6. Dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ theo điểm 1, trong đó nhóm tận cùng của PLA là este.

7. Dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ tại chỗ theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa letrozol hoặc anastrozol làm hoạt chất đã được chiếu xạ tại giá trị tối đa là 35kGy.

8. Dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ tại chỗ theo điểm 1, trong đó tỷ lệ giữa DMSO và hợp chất ức chế aromataza nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,7.

9. Dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ tại chỗ theo điểm 1, trong đó tỷ lệ giữa DMSO và hợp chất ức chế aromataza nằm trong khoảng từ 1,7 đến 1,8.

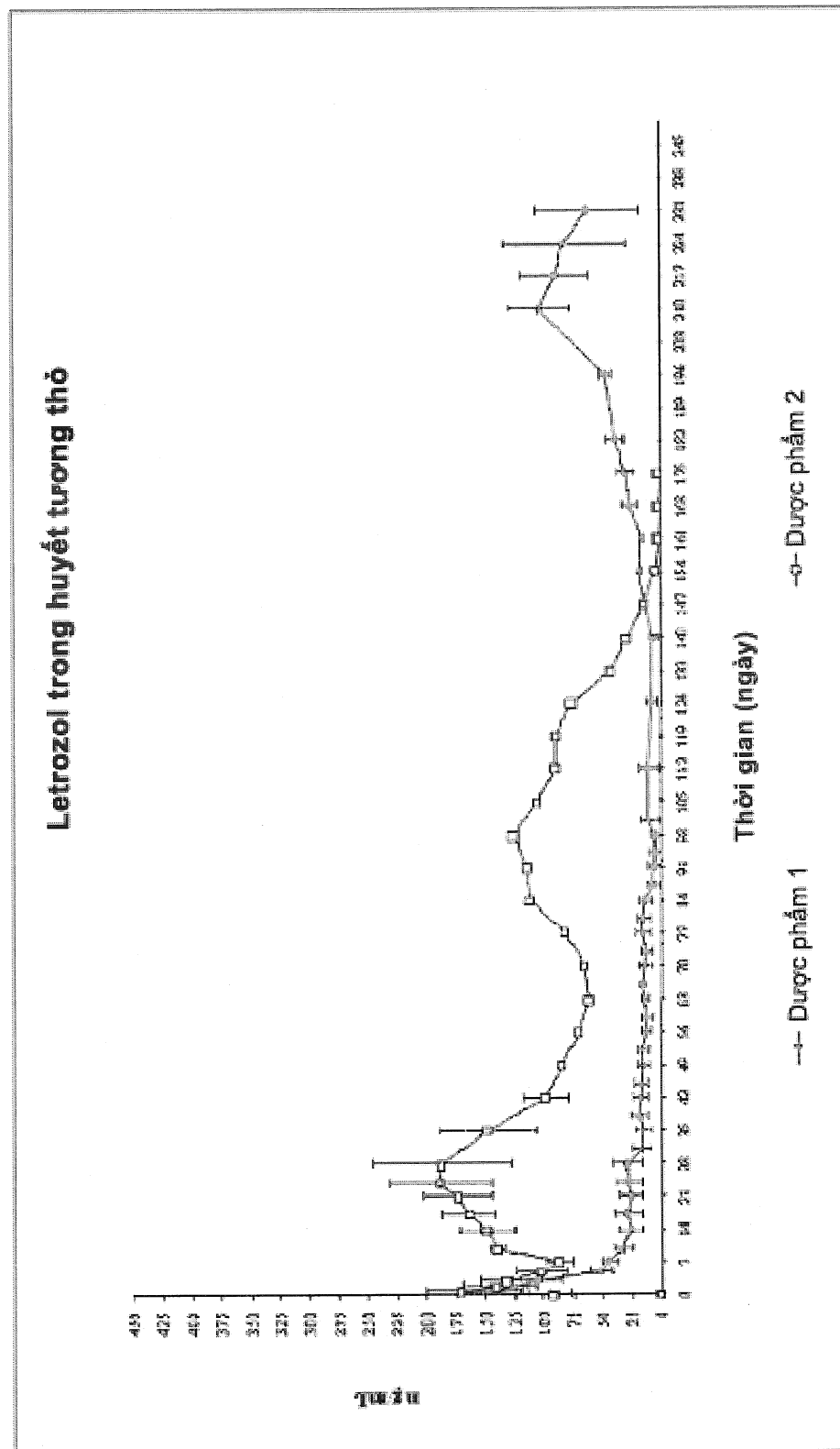
10. Dược phẩm thích hợp để tạo thành thuốc cấy trong cơ tại chỗ theo điểm 1, trong đó độ nhớt của dung dịch chứa DMSO và PLA nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,8Pa.s đo được ở nhiệt độ 25°C bằng cách sử dụng nhớt kế quay.

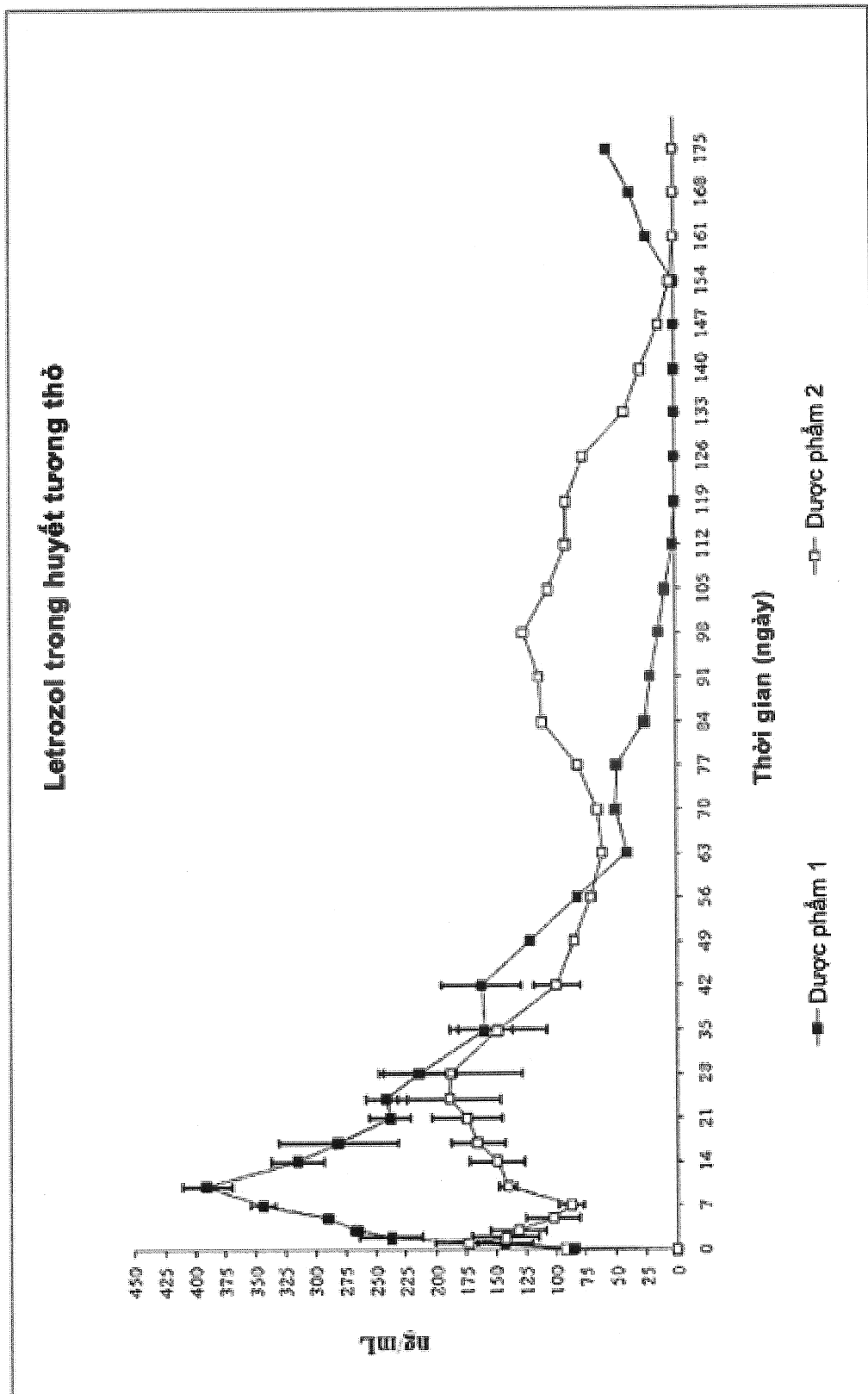
11. Bộ kit thích hợp để bào chế tại chỗ dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó hợp chất ức chế aromataza và polyme ở dạng rắn được chứa trong vật chứa thứ nhất và DMSO được chứa trong vật chứa riêng rẽ thứ hai.

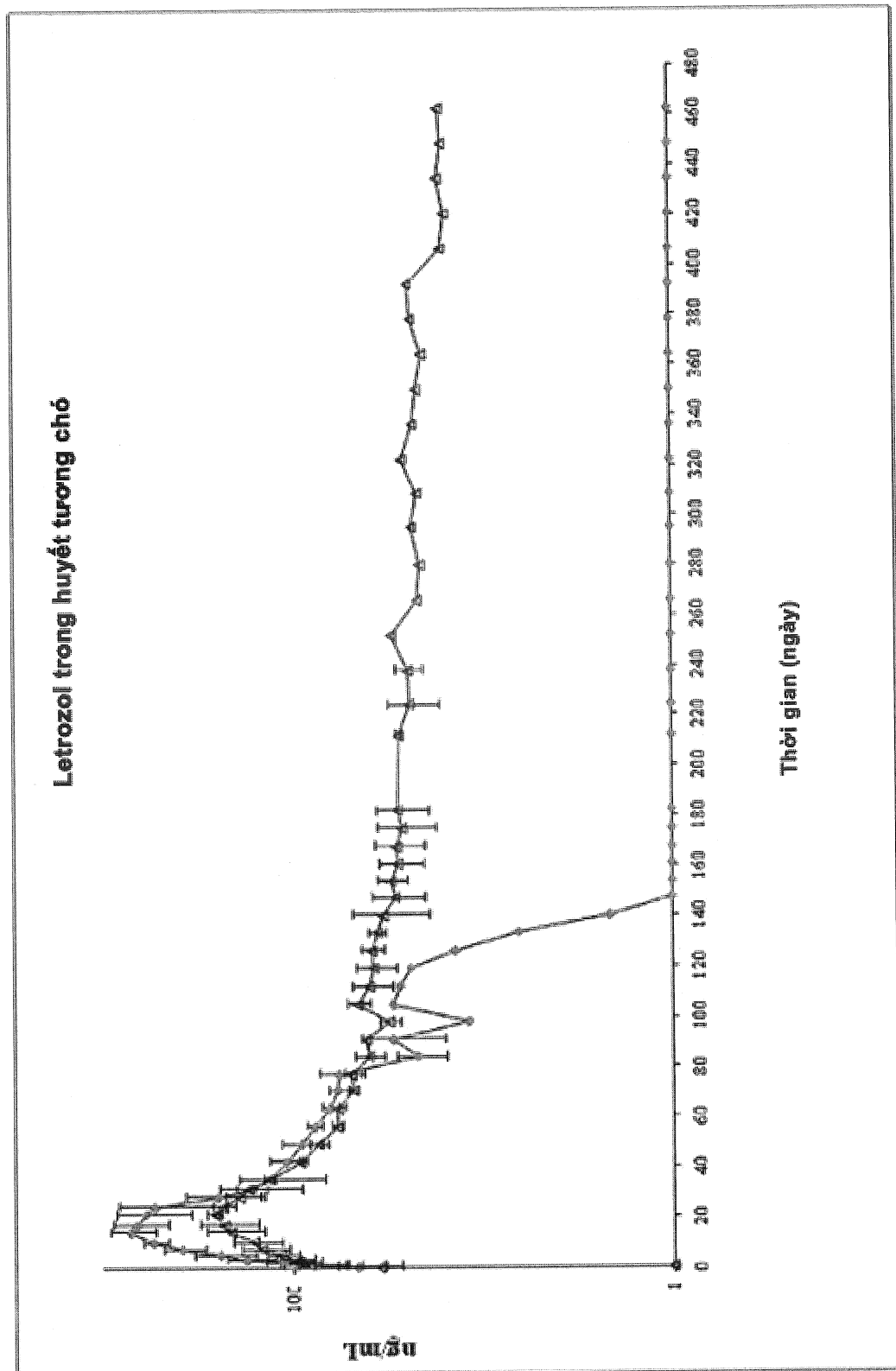
12. Bộ kit theo điểm 11, trong đó polyme được đông khô.

13. Bộ kit theo điểm 11, trong đó hợp chất ức chế aromataza được chứa trong vật chứa thứ nhất ở dạng rắn và DMSO và polyme được chứa trong vật chứa thứ hai ở dạng dung dịch.

14. Bộ kit theo điểm 11, trong đó hợp chất ức chế aromataza, polyme và DMSO được chứa trong vật chứa duy nhất ở dạng huyền phù.

HÌNH VẼHÌNH 1

**HÌNH 2**

**HÌNH 3**