



(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)



1-0037049

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 31/4184; A61K 9/19; (13) B
A61K 9/08; A61K 31/352; A61K 47/26

(21) 1-2019-07213

(22) 06/07/2018

(86) PCT/KR2018/007693 06/07/2018

(87) WO2019/009661 10/01/2019

(30) 10-2017-0086696 07/07/2017 KR

(45) 25/09/2023 426

(43) 25/05/2020 386ASC

(73) HK INNO.N CORPORATION (KR)

6F, 7F, 8F, 100, Eulji-ro, Jung-gu, Seoul, 04551 Republic of Korea

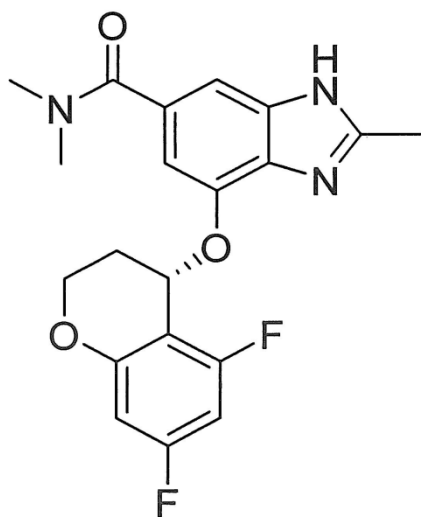
(72) KIM, Hyo Jin (KR); KIM, Sung Jun (KR); LEE, Min Kyoung (KR); LEE, Sung Ah (KR); YOON, Mi Young (KR).

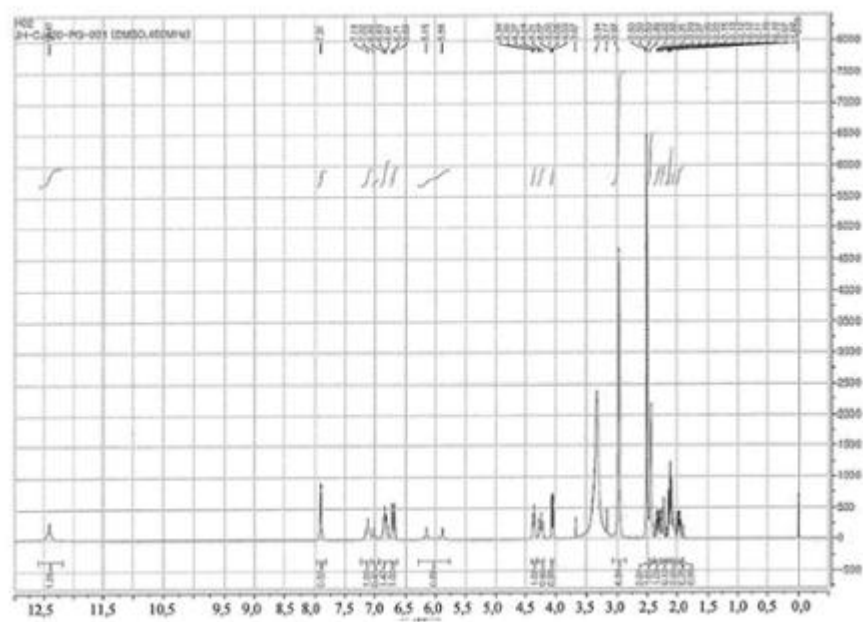
(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) CHẾ PHẨM DÙNG ĐỂ TIÊM

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng để tiêm bao gồm muối dược dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 và một hay nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm manitol, trehaloza, lactoza và glucoza làm chất ổn định, có độ ổn định được cải thiện.

[Công thức 1]





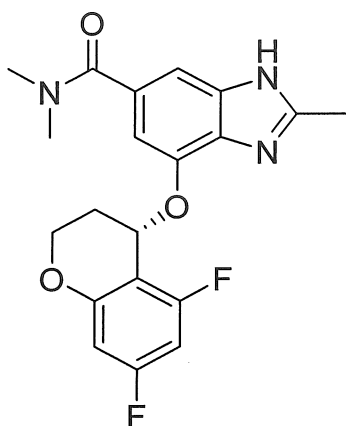
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng để tiêm bao gồm (S)-4-((5,7-diflochroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[d]imidazol-6-cacboxamit hoặc muối được dụng của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

(S)-4-((5,7-diflochroman-4-yl)oxy)-N,N-2-trimetyl-1H-benzo[d]imidazol-6-cacboxamit được biểu diễn bởi công thức 1 sau đây là thành phần có hoạt tính được lý có trọng lượng phân tử là 387,39:

Công thức 1



Hợp chất là nguyên liệu dược phẩm, có công dụng phòng và điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính đối kháng bơm axit, bao gồm (nhưng không giới hạn) các bệnh về đường tiêu hóa, cụ thể như bệnh dạ dày-thực quản, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, loét dạ dày, loét tá tràng, loét do NSAID, viêm dạ dày, nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori* (vi khuẩn HP), chứng khó tiêu, chứng khó tiêu chức năng, hội chứng Zollinger-Ellison, bệnh trào ngược không xói mòn (NERD), bệnh đau nội tạng, buồn nôn, viêm thực quản, chứng khó nuốt, tiết nhiều nước bọt, tổn thương đường thở hoặc hen suyễn.

Tuy nhiên, hợp chất có độ hòa tan trong nước rất thấp (0,02 mg/ml, pH 6,8), có thể tăng (0,7 mg/ml, pH 3,0) trong điều kiện axit, nhưng không đủ để có tác dụng đáng kể. Do đặc tính không tan trong nước và có độ hòa tan rất thấp, nhất là trong môi trường pH trung tính hoặc cao, do đó dẫn đến khó khăn trong việc công thức hóa hợp chất thành hợp chất

thông qua quá trình hòa tan và làm ổn định hợp chất trong dung dịch. Ngoài ra, sản phẩm phân hủy của nó tăng lên ở điều kiện axit, do đó dẫn đến tính ổn định kém và dẫn đến sự hạn chế trong việc lựa chọn muối. Hơn nữa, trong trường hợp sử dụng chất làm hòa tan như chất hoạt động bề mặt, v.v..., để cải thiện độ hòa tan, cần phải sử dụng một lượng quá nhiều tá dược, gây khó khăn cho sản xuất.

Các loại thuốc có độ hòa tan trong nước rất thấp, bao gồm cả hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 trên đây, thường đòi hỏi một lượng quá nhiều chất hòa tan và dung môi hữu cơ cần để phát triển thành chế phẩm dùng để tiêm. Tuy nhiên, trong trường hợp được phẩm bao gồm các chất hòa tan và dung môi hữu cơ với lượng lớn, thường xảy ra vấn đề quá mẫn cảm khi được sử dụng với liều cao các thành phần đó.

Cụ thể, doxorubicin, một loại thuốc hòa tan kém trong nước đã được biết đến, được hòa tan bằng cách sử dụng polysorbate độ nhớt cao. Trong trường hợp này, vấn đề tồn tại trong sản xuất là khó thực hiện quá trình lọc qua màng 0,22 μm , vốn là bước thiết yếu để sản xuất công thức tiêm. Hơn nữa, vấn đề hạn chế khác là phản ứng quá mẫn có thể xảy ra do sử dụng polysorbate liều cao.

Sáng chế quốc tế số WO99/24073 bộc lộ rằng độ hòa tan trong nước của doxorubicin đã được tăng lên nhờ cyclodextrin nhất định. Sáng chế bao gồm quá trình hòa tan doxorubicin trong một lượng nhỏ ethanol, rồi bổ sung axetyl gamma cyclodextrin (Ac-gamma-CD) hoặc hydroxypropyl beta cyclodextrin (HP-beta-CD), và hòa tan dung dịch hỗn hợp thu được trong dung môi. Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất phương pháp loại bỏ ethanol khỏi dung dịch thu được trên đây và đông khô căn thu được để tạo ra chế phẩm đông khô. Tuy nhiên, theo sáng chế trên đây, hạn chế còn tồn tại là cyclodextrin được sử dụng một lượng lớn để hòa tan doxorubicin, do đó dẫn đến khối lượng lớn sản phẩm đông khô, hiệu quả thương mại thấp và vẫn có khả năng cao ethanol được sử dụng để hòa tan doxorubicin.

Ngoài ra, sáng chế châu Âu số 2.409.699 mô tả chế phẩm bao gồm hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-beta-CD) và glyxin để ổn định voriconazole, một loại thuốc hòa tan trong nước kém, nhưng vẫn không đủ hiệu quả để duy trì độ ổn định trong điều kiện tăng tốc hoặc khắc nghiệt dài hạn.

Sáng chế quốc tế số WO 2016/200148 đề cập đến viên nén dùng để uống bao gồm hợp chất có Công thức 1 và mannitol làm chất độn. Không có chất ổn định để tiêm nào được tiết lộ.

Nói cách khác, trong trường hợp hầu hết các loại thuốc có độ hòa tan trong nước thấp như đã đề cập ở trên, rất khó để phát triển chúng thành chế phẩm có độ hòa tan cao đến mức có thể sử dụng làm chế phẩm dùng để tiêm có độ ổn định cao.

Do đó, yêu cầu đặt ra là cần phải nghiên cứu công thức hóa hợp chất thành hợp chất có độ ổn định tốt và đảm bảo độ hòa tan đảm bảo tiêu chuẩn để sử dụng làm chế phẩm dùng để tiêm mà không cần sử dụng chất hòa tan như etanol hoặc polysorbat vốn có thể có tác dụng gây hại khi tiêm.

Theo đó, liên quan đến hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1, các tác giả sáng chế đã cố gắng phát triển chế phẩm dùng để tiêm rất ổn định về nhiệt động học đồng thời có độ hòa tan trong nước và ổn định tốt, do đó hoàn thiện chế phẩm dùng để tiêm bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1.

Tài liệu kỹ thuật có liên quan

Tài liệu sáng chế

Sáng chế quốc tế số WO99/24073

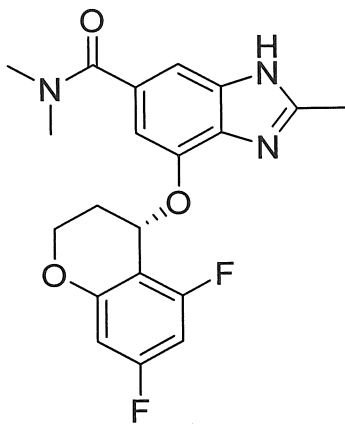
Sáng chế châu Âu số 2.409.699

Sáng chế quốc tế số WO 2016/200148

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng để tiêm bao gồm muối được dùng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 sau đây và một hay nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm manitol và trehaloza làm chất ổn định:

[Công thức 1]



Để đạt được mục tiêu trên, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng để tiêm bao gồm muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 và một hay nhiều thành phần được chọn từ nhóm bao gồm manitol và trehaloza làm chất ổn định.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình minh họa kết quả cộng hưởng từ hạt nhân ^1H (^1H -NMR) của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 2 được sản xuất theo phương án thực hiện của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 là nguyên liệu dùng để phòng và điều trị bệnh dạ dày-ruột và chảy máu liên quan đến bệnh dạ dày-ruột theo cơ chế được lý của thuốc chẹn axit cạnh tranh kali (P-CAB). Hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 là không tan hoặc tan ít trong nước trong môi trường trung tính đến kiềm, và do đó khó có thể được phát triển thành chế phẩm dùng để tiêm và cũng có hạn chế là độ ổn định cấu trúc hóa học rất kém trong môi trường axit vốn làm cho độ hòa tan của hợp chất tăng tương đối, do đó dẫn đến sự gia tăng các sản phẩm phân hủy. Để công thức hóa hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 thành chế phẩm dùng để tiêm, cần phải hòa tan thành công hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1, trong khi bảo đảm độ ổn định của thuốc thu được theo thời gian.

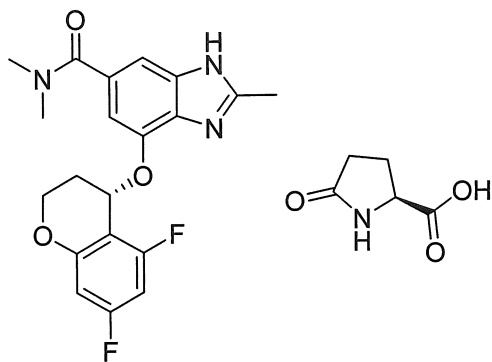
Các tác giả sáng chế đã nỗ lực nghiên cứu để công thức hóa các chế phẩm khác nhau để phát triển chế phẩm dùng để tiêm bao gồm muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1, vốn là thuốc có độ hòa tan kém trong nước, và qua đó đã phát hiện ra rằng, chế phẩm dùng để tiêm có thể đạt được tính năng hòa tan tốt và độ ổn định cao miễn là nó

bao gồm một hay nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm manitol và trehaloza làm chất ổn định. Ngoài ra, hiệu quả sản xuất có thể được nâng cao bằng cách đơn giản hóa quy trình sản xuất thông qua cải thiện độ hòa tan.

Theo sáng chế, muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 bao gồm muối bổ sung axit. Muối bổ sung axit cụ thể như, muối axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bicarbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, borat, camsylat, xitrat, xyclamat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hybenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulphat, naphthylat, 2-napsylat, nicontinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydrogen phosphat/dihydrogen phosphat, pyroglutamat, sacarat, stearat, succinat, tanat, tartrat, tosylat, trifloaxetat, xinofloat, pidolat.

Cụ thể, muối của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 có thể là muối pidolat được biểu diễn bởi công thức 2 dưới đây:

[Công thức 2]



Chế phẩm dùng để tiêm theo sáng chế có thể bao gồm một hay nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm manitol và trehaloza làm chất ổn định. Chúng có thể là dạng khan hoặc ngâm nước. Bằng cách bao gồm các chất ổn định, thuốc có thể có độ hòa tan tốt trong khi giảm thiểu sự tạo thành các tạp chất từ muối được dụng của của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1.

Thuốc của sáng chế được sản xuất trước quá trình đông khô dung dịch và bao gồm muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 và một hay nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm manitol and trehaloza. Theo sáng chế, có thể thiết lập quy trình tạo để đạt được sự ổn định lưu trữ trước khi đông khô dung dịch.

Ngoài ra, thuốc theo sáng chế bao gồm dung dịch được tạo ra từ bột hoặc bánh đông khô, được hoàn nguyên bằng dung dịch muối hoặc chất pha loãng được dụng khác. Thuốc theo sáng chế còn bao gồm thêm dung dịch thu được bằng cách dung dịch hoàn nguyên được pha loãng với chất pha loãng được dụng.

Chế phẩm dùng để tiêm theo sáng chế có thể bao gồm muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 và một hay nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm manitol and trehalosa làm chất ổn định. Hàm lượng của chất ổn định chiếm 0,5-3,0 phần trọng lượng, tốt hơn là 0,7-2,0 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1. Trong trường hợp sử dụng nhiều hơn 3,0 phần trọng lượng chất ổn định, thì dung dịch sẽ có độ nhớt tăng quá nhiều dẫn đến không thể lọc được và mất quá nhiều thời gian để đông khô.

Cụ thể, chế phẩm dùng để tiêm theo sáng chế ở dạng lỏng hoặc bột khô. Bột khô dùng để tiêm có thể được sử dụng cho bệnh nhân trong trường hợp được hoàn nguyên bằng nước tiêm (WFI), dung dịch muối sinh lý, dung dịch glucoza, dung dịch axit amin, v.v...

Quá trình sấy khô có thể được thực hiện bằng phương pháp sấy thông thường, cụ thể như đông khô, sấy phun hoặc sấy tầng sôi, tốt nhất là đông khô.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, trong trường hợp chế phẩm dùng để tiêm bao gồm muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 và chất ổn định có hàm lượng 0,7-2,0 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1, có thể xác định được rằng không có sự thay đổi về tính chất và không gia tăng nhiều về tạp chất tổng số và các tạp chất riêng lẻ ở điều kiện khắc nghiệt, và độ ổn định của thuốc có thể được duy trì.

Theo sáng chế, pH của chế phẩm dùng để tiêm có thể trong khoảng 3,0-5,0, cụ thể hơn là trong khoảng 3,5-4,5. Nếu pH của chế phẩm dùng để tiêm bằng 3,0 trở xuống, sản phẩm phân hủy của thành phần hoạt tính tăng lên. Nếu pH bằng 5,0 trở lên, vấn đề xảy ra là hàm lượng thành phần hoạt tính trong thuốc giảm xuống. pH có thể được điều chỉnh bằng cách bổ sung chất kiểm soát pH vào thuốc, v.v..., trong đó chất kiểm soát pH thông thường là axit clohydric, natri hydroxit hoặc chất phù hợp khác, nhưng không giới hạn, được sử dụng để điều chỉnh pH của thuốc khi sản xuất chế phẩm dùng để tiêm.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, kết quả phân tích độ ổn định của chế phẩm dùng để tiêm với các pH khác nhau bao gồm muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 và một hay nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm manitol và trehaloza làm thành phần của chế phẩm dùng để tiêm, đã xác định được rằng thuốc có pH 3,0-5,0 thể hiện tính chất không thay đổi, tạo ra hàm lượng tạp chất tổng số thấp, duy trì ổn định hàm lượng cả hợp chất được củ công thức 2 trong suốt thời gian bảo quản, trong khi thuốc có pH 2,0 trở xuống thể cho thấy sự gia tăng tạp chất và giảm hàm lượng hợp chất củ công thức 2 trong cùng thời gian bảo quản.

Tương tự như vậy, chế phẩm dùng để tiêm theo sáng chế có ưu điểm là nó có thể đảm bảo độ hòa tan cần thiết để cấu thành chế phẩm dùng để tiêm và có thể được lưu trữ ổn định trong một thời gian dài theo cách mà nó bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm manitol và trehaloza và có pH được điều chỉnh trong phạm vi 3,0-5,0.

Lượng thành phần hoạt tính có trong chế phẩm dùng để tiêm của sáng chế thay đổi tùy thuộc vào tình trạng của bệnh nhân sử dụng thuốc, mức độ điều trị mục tiêu, v.v... Tốt hơn là, thuốc theo sáng chế có thể bao gồm hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 với nồng độ 1-200 mg/ml, tốt nhất là ở nồng độ 1-50 mg/ml. Nếu thành phần hoạt tính ở nồng độ thấp 1 mg/ml trở xuống, đòi hỏi một lượng lớn dung dịch tiêm để thể hiện đủ tác dụng trị liệu, dẫn đến khó khăn trong sử dụng thuốc để tiêm vào vùng bị ảnh hưởng của bệnh nhân. Nếu thành phần hoạt tính có trong thuốc với nồng độ cao 200 mg/ml trở lên, thì khó đáp ứng được độ hòa tan của thuốc ngay cả khi có chất ổn định, và sự kết tủa có thể xảy ra hoặc tạp chất có thể xuất hiện trong quá trình hoàn nguyên hoặc hòa tan.

Khi sản xuất chế phẩm dùng để tiêm theo sáng chế, nước tiêm có thể được sử dụng. Chế phẩm dùng để tiêm chứa muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 theo sáng chế không bao gồm các chất phụ gia khác ngoài chất ổn định và chất kiểm soát pH, nhưng cũng có thể bao gồm các chất phụ gia khác mà không giới hạn, cụ thể như chất đẳng trương, dung dịch đệm, tác nhân thẩm thấu, v.v..., thường được sử dụng trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Chế phẩm dùng để tiêm theo sáng chế có thể được sử dụng một cách hữu ích dưới dạng chế phẩm dùng để tiêm vì nó có thể hòa tan hoàn toàn các thành phần hoạt tính, cho thấy tỷ lệ phát sinh tạp chất thấp và có thể được lưu trữ trong một thời gian dài.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các ví dụ ưu tiên sẽ được mô tả chi tiết hơn nhằm làm rõ sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ sau đây được mô tả chỉ nhằm mục đích minh họa mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ sản xuất 1: Sản xuất muối pidolat được biểu diễn bởi công thức 2

100 g tinh thể hợp chất của công thức 1 và axit L-pyroglutamic [34,98 g, 1,05 đương lượng (eq.)] được hòa tan hoàn toàn ở 25°C trong 1000 ml metanol, sau đó, hỗn hợp tạo ra được cô đặc trong khi được khuấy dưới điều kiện áp suất thấp ở 50°C cho đến khi chất rắn được kết tủa. Đồng dung môi, là hỗn hợp của axeton/etyl axetat = 1/4 (500 ml), được bổ sung vào sản phẩm cô đặc trên đây ở 25°C, rồi hỗn hợp được khuấy mạnh trong 30 phút. Tiếp đó, chất rắn được lọc lấy dưới áp suất thấp, và được rửa bằng 100 ml etyl axetat, sau đó chất rắn thu được được sấy chân không ở 40°C trong 16 giờ, để thu được 113,8 g (hiệu suất 85,4%) hợp chất vô định hình được biểu diễn bởi công thức 2 dưới dạng bột màu trắng (Fig.1).

Ví dụ 1-9: Xác định tính chất của chất dùng để tiêm và lượng tạp chất tổng số trong đó khi manitol được bổ sung

Hợp chất (1000 mg) được biểu diễn bởi công thức 2 được hòa tan trong WFI (50 ml) để tạo ra dung dịch thô. Một phần (5 ml) dung dịch chứa khoảng 100 mg thành phần chính (hợp chất được biểu thị bởi công thức 2) đã được hòa tan trong mỗi lọ 20 ml chứa 100 mg manitol, sau đó thêm 1,0 N HCl vào mỗi hỗn hợp đã được chuẩn bị, để pH được điều chỉnh tương ứng về 2,0, 2,5, 3,0 và 4,0. Một phần dung dịch thô được rót vào lọ mẫu 20 ml rỗng, không cần điều chỉnh pH và tất cả các dung dịch đã chuẩn bị được làm đông khô. Quá trình đông khô được thực hiện bằng máy đông khô. Sau khi đông khô hoàn thành, các mẫu đông khô được để trong buồng 60°C/độ ẩm tương đối 80% trong 4 tuần. Sau đó, các mẫu được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), độ ổn định của chúng được đánh giá dựa trên lượng tạp chất tổng số được tạo ra trong quá trình bảo quản, và các điều kiện phân tích để đo hàm lượng tạp chất như sau:

Cột: cột được nhồi đầy octadexyl silica gel để sắc ký lỏng

Nhiệt độ cột: Nhiệt độ không đổi khoảng 30°C

Thiết bị phát hiện: Máy đo hấp thụ tia cực tím (bước sóng đo: 220 nm)

Tốc độ dòng: 0,8 ml/phút

Điều kiện độ dốc (gradient) pha di động

Thời gian (Phút)	Pha di động	
	Pha di động A (%)	Axetonitril (%)
0	88	12
2	88	12
3	70	30
15	70	30
16	20	80
18	10	90
20	10	90
20,1	88	12
25	88	12

Kết quả cho thấy rằng diện tích đỉnh (%) của tạp chất tổng số so với diện tích tổng số của các đỉnh như được trình bày trên Bảng 1.

Bảng 1

		Tạp chất tổng số(%)	Tính chất sau hoàn nguyên
Ví dụ 1	Đồng khô chỉ công thức 2 (pH 4,0)	0,42	Trong suốt
Ví dụ 2	Công thức 2 + Manitol (pH 4,0)	0,17	Trong suốt
Ví dụ 3	Công thức 2 + Manitol (pH 3,0)	0,23	Trong suốt
Ví dụ 4	Công thức 2 + Manitol (pH 2,5)	0,30	Trong suốt
Ví dụ 5	Công thức 2 + Manitol (pH 2,0)	0,37	Trong suốt

Trong ví dụ 1, trong đó chỉ có thành phần chính được đồng khô, kết quả đã chứng minh rằng lượng (%) tạp chất tổng số chiếm 0,42%, do đó cho thấy độ ổn định khá kém. Mặt khác, trong ví dụ 2 theo sáng chế, lượng tạp chất tổng số chiếm 0,17%, do đó cho thấy sự gia tăng đáng kể về độ ổn định. Trong khi đó, quan sát sự thay đổi về tạp chất tổng số tùy

thuộc vào độ pH cho thấy rằng lượng tạp chất có xu hướng tăng ở độ pH thấp hơn, cụ thể là, lượng tạp chất tổng số thấp trong khoảng pH 3,0-5,0.

Ngoài ra, thí nghiệm đã được thực hiện với các điều kiện pH khác nhau bằng phương pháp tương tự như trong các ví dụ 1-5 ở trên.

Để sản xuất chế phẩm dùng để tiêm, hợp chất (1000 mg) được thể hiện bởi công thức 2 đã được hòa tan trong WFI (50 ml) để tạo ra dung dịch thô. Theo cùng một phương pháp chuẩn bị dung dịch như trong ví dụ 1, NaOH 1,0 N đã được thêm vào từng dung dịch chứa thành phần chính (khoảng 100 mg) và 100 mg manitol, sau đó pH được điều chỉnh về khoảng 4,5, 5,0, 5,5 và 6,0. Và sau đó, tất cả các mẫu được sấy bằng cách sử dụng máy đông khô Christi Epsilon 2-10D. Các mẫu đông khô được để trong buồng 60°C/độ ẩm tương đối 80% trong 4 tuần, sau đó, sau khi hoàn thành lưu trữ, tạp chất của các mẫu được phân tích bằng HPLC, và kết quả được trình bày trên Bảng 2. Sau khi hoàn thành bảo quản trong 4 tuần, bánh đông khô được hoàn nguyên ở nồng độ 10 mg/ml bằng cách sử dụng dung dịch muối sinh lý, sau đó các dung dịch đã tạo ra được bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Bảng 2

		Tạp chất tổng số(%)	Tính chất sau hoàn nguyên
Ví dụ 6	Công thức 2+Manitol (pH 4,5)	0,18	Trong suốt
Ví dụ 7	Công thức 2+Manitol (pH 5,0)	0,16	Trong suốt
Ví dụ 8	Công thức 2+Manitol (pH 5,5)	0,17	Đục
Ví dụ 9	Công thức 2+Manitol (pH 6,0)	0,15	Đục

Kết quả xác định tính chất sau khi hoàn nguyên đã chứng minh rằng các mẫu sau khi hoàn nguyên có lượng tạp chất tổng số thấp ở pH 5,0 trở xuống và thể hiện độ trong suốt.

Ví dụ 10-11: Xác định lượng tạp chất tổng số của chế phẩm dùng để tiêm, tùy thuộc vào loại và lượng chất ổn định

Hợp chất (1000 mg) được biểu diễn bởi công thức 2 được hòa tan trong WFI (50 ml) để chuẩn bị dung dịch. Một phần (5 ml) dung dịch chứa khoảng 100 mg thành phần chính

đã được hòa tan trong mỗi lọ chứa 100 mg manitol hoặc 100 mg trehaloza, sau đó tất cả các dung dịch đã chuẩn bị được sấy bằng phương pháp đông khô không điều chỉnh pH. Sau đó, các mẫu đông khô đã tạo ra được để trong buồng 60°C/độ ẩm tương đối 80% trong 4 tuần. Sau đó, các mẫu được phân tích bằng phương pháp HPLC, sau đó kết quả được tóm tắt trên Bảng 3 để trình bày kết quả của các sản phẩm phân hủy chính liên quan đến từng loại bánh đông khô.

Bảng 3

		Tạp chất tổng số(%)
Ví dụ 10	Thành phần chính + Manitol 100 mg	0,17
Ví dụ 11	Thành phần chính + Trehaloza 100 mg	0,05

Kết quả của các ví dụ 10-11 đã chứng minh rằng có sự cải thiện đáng kể về tính ổn định của hợp chất bao gồm thành phần chính và manitol và trehaloza.

Tuy nhiên, trong trường hợp chế phẩm dùng để tiêm bao gồm 50 mg manitol hoặc trehaloza trong cùng điều kiện, lượng tạp chất tổng số đã tăng lên rất nhiều do hàm lượng chất ổn định thấp. Ngoài ra, trong trường hợp chứa 300 mg manit hoặc trehaloza trở lên, nhược điểm là thể tích trở nên quá lớn và phải mất một thời gian dài để sản xuất chế phẩm bằng phương pháp đông khô.

Ví dụ 12-17: Xác định tính chất của chế phẩm dùng để tiêm và hàm lượng tạp chất tổng số

Hợp chất (1000 mg) được biểu diễn bởi công thức 2 được hòa tan trong WFI (50 ml) để chuẩn bị dung dịch. Một phần (5 ml) dung dịch chứa khoảng 100 mg thành phần chính đã được hòa tan trong mỗi lọ chứa 100 mg manitol hoặc 100 mg trehaloza, sau đó thêm 1,0 N HCl và 1,0 N NaOH vào từng hỗn hợp đã chuẩn bị trên để điều chỉnh pH tương ứng về 2,0, 4,0 và 6,0 và quá trình đông khô được thực hiện. Sau đó, các mẫu đông khô thu được được để trong buồng 60°C/độ ẩm tương đối 80% trong 4 tuần. Sau khi lưu trữ, các mẫu được phân tích để đánh giá lượng tạp chất tổng số và xu hướng tính chất của chúng sau khi hoàn nguyên.

Bảng 4

		pH	Tạp chất tổng số(%)	Tính chất sau hoàn nguyên
Ví dụ 12	Thành phần chính + Manitol 100 mg	2,0	0,37	Trong suốt
Ví dụ 13	Thành phần chính + Manitol 100 mg	4,0	0,17	Trong suốt
Ví dụ 14	Thành phần chính + Manitol 100 mg	6,0	0,18	Đục
Ví dụ 15	Thành phần chính + Trehaloza 100 mg	2,0	0,21	Trong suốt
Ví dụ 16	Thành phần chính + Trehaloza 100 mg	4,0	0,05	Trong suốt
Ví dụ 17	Thành phần chính + Trehaloza 100 mg	6,0	0,05	Đục

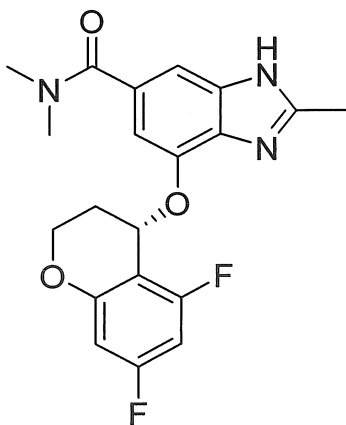
Như được trình bày trên Bảng 4, trong trường hợp thuốc của các ví dụ 13, 14, 16 và 17 theo sáng chế, có thể thấy rằng lượng tạp chất tổng số không đổi khi pH thay đổi. Tuy nhiên, trong trường hợp sản xuất thuốc ở pH 6,0, kết quả đã chứng minh rằng thuốc đó không phù hợp do nó bị vẩn đục sau khi hoàn nguyên. Trong trường hợp của ví dụ 12 và 15, có thể thấy rằng lượng tạp chất đã tăng lên do ảnh hưởng của pH 2,0. Do đó, trong trường hợp chế phẩm, bao gồm manitol, trehaloza hoặc cả hai và trong đó chế phẩm có độ pH dao động từ 3,0 đến 5,0, kết quả cho thấy rằng chế phẩm đó là công thức có thể duy trì độ trong suốt khi hoàn nguyên của bánh đông khô trong quá trình bảo quản, cũng như duy trì độ hòa tan khi hoàn nguyên và còn thể hiện độ ổn định tốt mà không thay đổi hàm lượng, đồng thời phát sinh ít tạp chất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng để tiêm bao gồm:

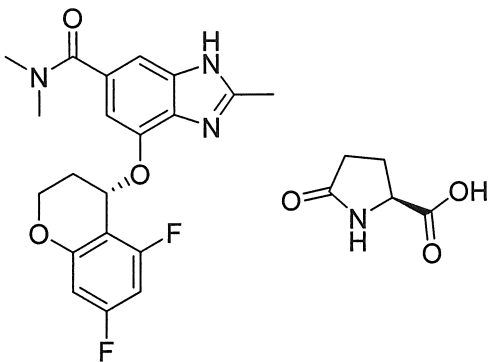
muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 sau đây, và một hay nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm manitol và trehaloza làm chất ổn định:

[Công thức 1]



2. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 1, trong đó muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 là hợp chất được diễn bởi công thức 2 dưới đây:

[Công thức 2]



3. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 1, trong đó chất ổn định là manitol hoặc trehaloza.

4. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 1, trong đó chất ổn định có trong chế phẩm dùng để tiêm với lượng 0,5-3,0 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1.

5. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 1, trong đó pH của chế phẩm dùng để tiêm trong khoảng 3,0-5,0.

6. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 1, trong đó thuốc ở dạng lỏng hoặc bột khô.

7. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 1, trong đó thuốc còn bao gồm một hay nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất đẳng trương, dung dịch đệm, tác nhân thẩm thấu, và chất kiểm soát pH.

8. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 2, trong đó chất ổn định là manitol hoặc trehaloza.

9. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 2, trong đó chất ổn định có trong chế phẩm dùng để tiêm với lượng 0,5-3,0 phần trọng lượng so với 1 phần trọng lượng của muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1.

10. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 2, trong đó pH của chế phẩm dùng để tiêm trong khoảng 3,0-5,0.

11. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 2, trong đó thuốc ở dạng lỏng hoặc bột khô.

12. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 2, trong đó thuốc còn bao gồm một hay nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất đẳng trương, dung dịch đệm, tác nhân thẩm thấu, và chất kiểm soát pH.

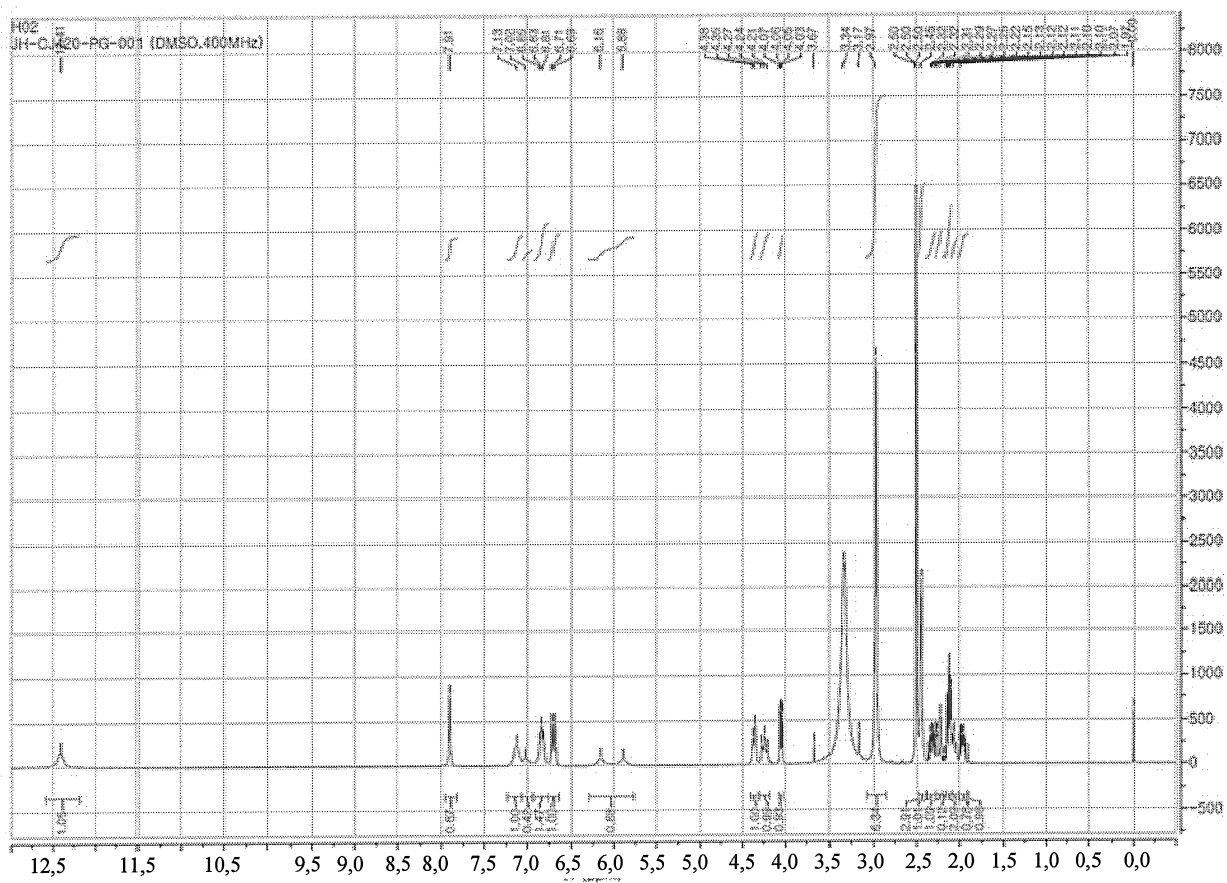


Fig.1