



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

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



1-0038719

(51)^{2020.01} A61K 9/00; A61K 31/4196; A61K 47/34 (13) B

(21) 1-2020-06248 (22) 12/06/2019
(86) PCT/EP2019/065318 12/06/2019 (87) WO2019/238740 19/12/2019
(30) 18382413.5 12/06/2018 EP
(45) 26/02/2024 431 (43) 25/05/2021 398
(73) LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. (ES)
C/ Julián Camarillo, 35, 28037 Madrid (ES)
(72) FRANCO RODRÍGUEZ, Guillermo (ES); GUTIERRO ADURIZ, Ibon (ES).
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) CHẾ PHẨM CHỨA LETROZOL GIẢI PHÓNG KÉO DÀI ỔN ĐỊNH, QUY TRÌNH VÀ BỘ KIT ĐỂ BẢO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định để cho dùng trong cơ phù hợp để tạo thành một mô cấy tại chỗ trong cơ bao gồm một polyme nhiệt dẻo vô trùng có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), để dùng cho bệnh nhân cần mô cấy đó từ 0,1 từ 2 mg mỗi ngày. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến quy trình để bào chế chế phẩm này và bộ kit phù hợp để bào chế tại chỗ chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol phù hợp để tạo thành một mô cấy *tại chỗ* trong cơ bao gồm polyme nhiệt dẻo vô trùng có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), để dùng cho bệnh nhân cần chế phẩm đó từ 0,1 từ 2 mg mỗi ngày.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Không còn nghi ngờ gì nữa, các phương pháp điều trị ung thư cần được phát triển, không chỉ các thực thể phân tử mới mà cả các sản phẩm được lý để cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Về vấn đề này, việc phát triển dạng bào chế giải phóng kéo dài biểu thị sự tiến bộ do chúng cho phép giảm tổng liều dùng, tăng thời gian của mỗi liều và số lần dùng thuốc, do đó tạo tác động tích cực lên trạng thái cảm xúc của bệnh nhân.

Về vấn đề này, theo sáng chế, các hoạt chất letrozol và anastrozol đã được chọn làm các thuốc có thể chọn cho loại dạng bào chế giải phóng kéo dài này bởi vì chúng là các hoạt chất đầu tay trong điều trị hỗ trợ cho phụ nữ trong thời kỳ hậu mãn kinh bị ung thư vú tiến triển dương tính với thụ thể hormon mà không có liệu pháp thay thế ngoài uống một viên thuốc hàng ngày.

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

Hiện không có dạng bào chế nào của letrozol trên thị trường có khả năng kiểm soát sự giải phóng thuốc trong một khoảng thời gian dài. Thuốc letrozol hiện chỉ có ở dạng viên nén để dùng qua đường uống hàng ngày (Femara®).

Trong điều trị ung thư vú, như trong điều trị ung thư nói chung, trạng thái tâm lý của bệnh nhân rất quan trọng; do đó, việc phát triển một dạng bào chế của letrozol và/hoặc anastrozol dùng ba lần một tháng sẽ cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống của họ, làm giảm tác động có thể từ việc điều trị hàng ngày. Ngược lại, các lần khám y tế được tiến hành trong suốt thời gian theo dõi bệnh thường được thực hiện ở 3 và 6 tháng trong vài năm đầu tiên, như vậy việc cho dùng dạng bào chế này có thể trùng với các lần thăm khám tư vấn với bác sĩ.

Lập luận tương tự đã dẫn đến sự xuất hiện trên thị trường của các dạng bào chế như Zoladex®, một mô cấy tạo sẵn của goserelin để tiêm dưới da ba lần mỗi tháng nhằm điều trị ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, và Implanon®, một mô cấy tạo sẵn của etonogestrel được dùng làm thuốc tránh thai. Tuy nhiên, các mô cấy tạo sẵn này cho thấy một loạt nhược điểm bao gồm:

- Việc bào chế các mô cấy bằng cách ép đùn đòi hỏi sử dụng nhiệt độ cao, có thể gây phân hủy hoạt chất và sinh ra các tạp chất có khả năng gây độc;
- Độ đồng nhất của sản phẩm thu được thấp khi bao gồm các hoạt chất ở liều thấp;
- Cần đến các quy trình phẫu thuật để cấy hoặc tiêm mô cấy bằng cách sử dụng các kim tiêm đường kính lớn.

Cũng có thể tìm thấy trong y văn một số ấn phẩm về các chế phẩm cấy của letrozol và/hoặc anastrozol, chẳng hạn như:

Ví dụ: công bố đơn quốc tế số WO 2008/041245 mô tả các chế phẩm cấy gồm có một loạt hoạt chất như một số chất ức chế aromataza, bao gồm anastrozol, trong một loạt dạng bào chế từ vi hạt tạo sẵn được huyền phù hóa trong chất dẫn thuốc chứa nước đến các chế phẩm tạo gel *tại chỗ*. Mặc dù không chắc rằng tài liệu này có thể hỗ trợ đầy đủ tất cả các cách kết hợp hoạt chất và dạng bào chế có thể phát sinh nhưng các ví dụ luôn đề cập đến vi hạt tạo sẵn, mà không bao giờ trực tiếp mô tả các hệ thống tạo mô cấy "*tại chỗ*". Cuối cùng, cần chỉ ra rằng không có ví dụ nào cho thấy một khoảng thời gian quá 60 ngày.

Công bố đơn quốc tế số WO2010/065358 A1 mô tả các chế phẩm để sử dụng khi cho dùng các thuốc có chứa testosterone và chất ức chế aromataza để sử dụng khi

cho dùng liên tục testosterone và để ngăn sự chuyển hóa testosterone thành estradiol. Mặc dù bản mô tả này cân nhắc khả năng dạng bào chế đó có thể là một mô cây, ví dụ duy nhất về dạng bào chế là viên tròn.

Đồng thời, công bố đơn quốc tế số WO 2012/07 4883 A1 mô tả các chế phẩm có thể phân hủy sinh học để cho dùng thuốc. Những chế phẩm này đòi hỏi sử dụng các dung môi hòa tan trong nước như benzyl benzoat hoặc rượu benzylic để duy trì mô cây ở trạng thái lỏng hoặc bán rắn. Các dung môi này trước đây đã được chứng minh là cung cấp sự giải phóng ngay, do đó không phù hợp đối với các chế phẩm giải phóng kéo dài của sáng chế.

Cuối cùng, đơn US 2008/0206303 A1 mô tả các dạng bào chế giải phóng kéo dài của anastrozol gồm có polyme PLA hoặc PLGA có thể đi kèm với một loạt dung môi; tuy nhiên, theo các phương án của sáng chế, các dung môi được sử dụng là rượu benzylic và N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), các dung môi gây ra một sự bùng nổ rất lớn sau đó là sự giải phóng gần như bằng không. Thực tế, mức bùng nổ có thể chấp nhận được đối với các tác giả sáng chế trong tài liệu này là 25-30% trong một ngày, một giá trị rất cao, và bởi vì điều này nên không có ví dụ nào của họ kéo dài quá 60 ngày; cụ thể là ở chó, loài động vật tương tự như con người, sự giải phóng không tiếp diễn lâu hơn 35 ngày. Cuối cùng, trong tài liệu này không đề cập đến cỡ hạt của letrozol hay tầm quan trọng của yếu tố này trong tính chất của dạng bào chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, cần có một dạng bào chế dùng ba lần một tháng của letrozol và/hoặc anastrozol dùng làm liệu pháp hỗ trợ đầu tay điều trị ung thư vú dương tính với thụ thể hormon ở phụ nữ trong thời kỳ hậu mãn kinh. Vì lý do này, công nghệ mô cây của sáng chế là mô cây được tạo *tại chỗ* khắc phục được phần lớn các nhược điểm của các dạng bào chế hiện tại dựa trên mô cây tạo sẵn. Công nghệ này mang đến một liệu pháp thay thế thiết thực và hiệu quả cho phép bệnh nhân đạt được đặc tính trị liệu kéo dài trong ít nhất 60 ngày.

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định để cho dùng trong cơ phù hợp để tạo thành một mô cây *tại chỗ* trong cơ gồm có từ 10 đến 500 mg letrozol và một polyme nhiệt dẻo vô trùng có thể phân hủy sinh học

của axit polylactic (PLA), trong đó PLA này được nghiền; và/hoặc trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng với không quá 10% trên 300 micromet, tốt hơn là không quá 250 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và/hoặc PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D90 không quá 330 micromet, tốt hơn là không quá 280 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze; và/hoặc trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng mà không quá 80% số hạt có cỡ hạt dưới 125 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và/hoặc PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D80 không dưới 135 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze; và trong đó mức giải phóng hoạt chất khỏi mô cấy là từ 2 đến 30% hoạt chất mỗi 28 ngày, tốt hơn là từ 5 đến 25% hoạt chất mỗi 28 ngày; và/hoặc trong đó chế phẩm này giải phóng từ 0,1 đến 2 miligam letrozol mỗi ngày, tốt hơn là từ 0,13 đến 0,80 miligam letrozol mỗi ngày.

Sáng chế đề xuất chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định đã nêu, khác biệt ở chỗ là chế phẩm này giải phóng tối đa 30% letrozol trong 30 ngày, tốt hơn là tối đa 25% letrozol trong 30 ngày; hoặc tối đa 50% letrozol trong 100 ngày, tốt hơn là trong 120 ngày và tốt hơn nữa là trong 130 ngày; hoặc chế phẩm này giải phóng tối đa 80% letrozol trong 140 ngày, tốt hơn là trong 180 ngày, tốt hơn nữa là trong 200 ngày; hoặc chế phẩm này giải phóng tối đa 80% letrozol trong 240 ngày, trong một thí nghiệm hòa tan *in vitro* được thực hiện với chuyển động theo quỹ đạo ngang ở 50 vòng/phút; môi trường: PBS pH 7,4; nhiệt độ: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$; kỹ thuật phân tích HPLC/UV; bước sóng 230 nm.

Theo đó, sáng chế đề xuất quy trình để bào chế chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định và bộ kit phù hợp để bào chế *tại chỗ* chế phẩm này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ sau đây được cung cấp nhằm giúp giải thích đối tượng của sáng chế, nhưng không ngụ ý bất kỳ giới hạn nào.

Hình 1. Sự ức chế estradiol nhanh và kéo dài với các liều thấp hơn. Nồng độ estradiol trong huyết tương (pg/ml) quan sát thấy sau khi cho dùng Femara® hoặc chế phẩm theo sáng chế.

Hình 2. Nồng độ letrozol nhanh và kéo dài trong huyết tương. Nồng độ letrozol

trong huyết tương (ng/ml) quan sát thấy sau khi cho dùng Femara® hoặc chế phẩm theo sáng chế.

Hình 3. Phần trăm lũy kế của letrozol được giải phóng trong một thí nghiệm hòa tan *in vitro* từ chế phẩm gồm có một PLA với sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng trong đó hơn 10% số hạt có cỡ hạt từ 300 micromet trở lên, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786>.

Hình 4. Phần trăm lũy kế của letrozol được giải phóng từ chế phẩm theo sáng chế trong thí nghiệm hòa tan *in vitro*.

Hình 5. Phần trăm lũy kế của letrozol được giải phóng trong thí nghiệm hòa tan *in vitro* từ chế phẩm chứa PLA với sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng trong đó ít nhất 80% số hạt có cỡ hạt từ 125 micromet trở xuống, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786>.

Hình 6. Nồng độ estradiol trong huyết tương (pg/ml) quan sát thấy sau khi cho dùng Femara® hoặc chế phẩm theo sáng chế chứa 50 mg letrozol.

Hình 7. Nồng độ estradiol trong huyết tương (pg/ml) quan sát thấy sau khi cho dùng Femara® hoặc chế phẩm theo sáng chế chứa 100 mg letrozol.

Hình 8. Nồng độ letrozol trung bình nhanh và kéo dài trong huyết tương. Nồng độ letrozol trong huyết tương (ng/ml) quan sát thấy sau khi cho dùng Femara® hoặc chế phẩm theo sáng chế.

Hình 9. Sự phân bố cỡ hạt của PLA trong chế phẩm theo sáng chế được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze. Trục hoành: cỡ hạt theo micromet. Trục tung: thể tích (%), biểu thị phần trăm các hạt có cỡ hạt tương ứng, được đo bằng nhiễu xạ laze bằng phương pháp phân tán ướt trong nước và phân tán bằng cách khuấy ở 3000 vòng/phút.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol phù hợp để tạo thành một mô cấy *tại chỗ* trong cơ có thể duy trì nồng độ letrozol yêu cầu trong huyết tương nhằm ức chế hormone trong thời gian ít nhất 6 tháng.

Liệu pháp ức chế hormone dài hạn này đã được chứng minh là mang lại kết quả lâm sàng vượt trội ở người so với điều trị bằng cách uống thuốc hàng ngày. Các dạng

bào chế letrozol được mô tả ở đây cho phép thu được nồng độ trị liệu của thuốc trong huyết tương từ lúc bắt đầu và tiếp tục trong một khoảng thời gian ít nhất sáu tháng, tránh được sự cần thiết phải sử dụng các phác đồ dùng thuốc hàng ngày và nhờ đó cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Đồng thời, nồng độ letrozol huyết tương hiệu dụng thấp hơn kéo dài với các liều thấp hơn (so với điều trị qua đường uống) làm giảm các tác dụng phụ bất lợi (mất khối lượng xương, đau xương/khớp/cơ, rối loạn mỡ máu) do mức tiếp xúc với thuốc thấp hơn. Hơn nữa, sáng chế mang lại một hồ sơ an toàn tốt hơn, có tác động tích cực lên việc tuân thủ thời gian điều trị. Các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng liều letrozol cần thiết để có hiệu quả lâm sàng nhỏ hơn nhiều so với người ta nghĩ. Do vậy, các chế phẩm của sáng chế cung cấp một liệu pháp letrozol hiệu quả để ức chế aromataza ít nhất là sớm bằng điều trị qua đường uống kể từ khi sử dụng, với liều nhỏ hơn nhiều so với các chế phẩm trước đây, mang lại sự giải phóng ổn định và kéo dài của những liều thấp như vậy trong khoảng thời gian dài (ít nhất 6 tháng) và giảm tác dụng phụ bất lợi.

Các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng sẽ thu được các chế phẩm ưu việt hơn và phù hợp về mặt lâm sàng hơn khi sử dụng cỡ hạt cụ thể cho polyme. Cỡ hạt được đề cập ban đầu được cho là không liên quan vì polyme bị hòa tan trong dung môi khi bào chế chế phẩm trước khi cho dùng. Tuy nhiên, các tác giả sáng chế đã thấy rằng cỡ hạt của polyme trên thực tế có tác động lên sự giải phóng hoạt chất từ mô cấy, và cũng có tác động lên độ phù hợp lâm sàng đối với việc cho dùng mô cấy, vì các loại chế phẩm này cần được cho dùng bằng cách tiêm bắp ngay sau khi hoàn nguyên. Như minh họa trong các hình, các chế phẩm theo sáng chế với cỡ hạt của axit polylactic (PLA) được kiểm soát cung cấp sự giải phóng thuốc từ mô cấy cho phép có nồng độ thuốc trong huyết tương thấp hơn mà vẫn có hiệu quả ức chế hormon, do đó có thể được sử dụng trong thời gian dài hơn và cũng giảm các tác dụng phụ bất lợi.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm tiêm chậm gồm có PLA có sự phân bố cỡ hạt như sau: phân bố cỡ hạt theo khối lượng với không quá 10% trên 300 micromet, tốt hơn là không quá 250 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và/hoặc PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D90 không quá 330 micromet, tốt hơn là không quá 280 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze; và/hoặc

trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng mà không quá 80% số hạt có cỡ hạt dưới 125 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và/hoặc PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D80 không dưới 135 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol gồm có một polyme nhiệt dẻo vô trùng có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), trong đó PLA này được nghiền và có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng với không quá 10% trên 300 micromet, tốt hơn là không quá 250 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786>.

Đồng thời, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol gồm có một polyme nhiệt dẻo vô trùng có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), trong đó PLA này được nghiền và có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D90 không quá 330 micromet, tốt hơn là không quá 280 micromet, khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze.

Đồng thời, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol gồm có một polyme nhiệt dẻo vô trùng có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), trong đó PLA này được nghiền và có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng với không quá 10% trên 300 micromet, tốt hơn là không quá 250 micromet, và trong đó không quá 80% số hạt có cỡ hạt dưới 125 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786>.

Đồng thời, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol gồm có một polyme nhiệt dẻo vô trùng có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), trong đó PLA này được nghiền và có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng trong đó không quá 80% số hạt có cỡ hạt dưới 125 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786>.

Đồng thời, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol gồm có một polyme nhiệt dẻo vô trùng có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), trong đó PLA này được nghiền và có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D90 không quá 330 micromet, tốt hơn là không quá 280 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze và với D80 không dưới 135 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze.

Đồng thời, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol gồm có một polyme nhiệt dẻo vô trùng có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), trong đó PLA

này được nghiền và có cỡ hạt và/hoặc PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D80 không dưới 135 micromet, khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định để cho dùng trong cơ phù hợp để tạo thành một mô cấy *tại chỗ* trong cơ gồm 10 đến 500 mg letrozol và một polyme nhiệt dẻo vô trùng có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), trong đó PLA này được nghiền; và/hoặc trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng với không quá 10% trên 300 micromet, tốt hơn là không quá 250 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và/hoặc PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D90 không quá 330 micromet, tốt hơn là không quá 280 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze; và/hoặc trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng mà không quá 80% số hạt có cỡ hạt dưới 125 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và/hoặc PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D80 không dưới 135 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze; và trong đó mức giải phóng hoạt chất khỏi mô cấy là từ 2 đến 30% hoạt chất mỗi 28 ngày, tốt hơn là từ 5 đến 25% hoạt chất mỗi 28 ngày; và/hoặc trong đó chế phẩm này giải phóng từ 0,1 đến 2 miligam letrozol mỗi ngày, tốt hơn là từ 0,13 đến 0,80 miligam letrozol mỗi ngày.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm này gồm một dung môi có thể trộn lẫn với nước, tốt hơn, dung môi này là dimetyl sulfoxit (DMSO).

Thuật ngữ "ổn định" như được sử dụng ở đây đề cập đến dược phẩm có chứa letrozol trong đó tổng hàm lượng tạp chất hình thành từ sự phân hủy letrozol không vượt quá 5% diện tích, tốt hơn là 3% diện tích, tốt hơn nữa là 2% diện tích và tốt nhất là 1% diện tích được xác định bằng sắc ký lỏng (HPLC) ở 230 nm nếu chế phẩm đó được bảo quản trong 2 tháng ở 40 °C và độ ẩm tương đối (RH) 75%.

Khi cỡ hạt PLA được đo bằng sàng phân tích theo USP<786>, độ lớn là 0,65 mm và thời gian lắc là 5 phút. Khi cỡ hạt PLA được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze, cỡ hạt được xác định bằng phương pháp phân tán ướt. Không áp dụng xử lý sơ bộ mẫu. Mẫu được thêm trực tiếp vào môi trường phân tán (nước). Cơ chế phân tán là khuấy với tốc độ 3000 vòng/phút. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất khác biệt ở chỗ là chế phẩm này giải phóng tối đa 30% letrozol trong 30 ngày, tốt hơn là tối đa 25% letrozol trong 30

ngày; hoặc tối đa 50% letrozol trong 100 ngày, tốt hơn là trong 120 ngày và tốt hơn nữa là trong 130 ngày; hoặc chế phẩm này giải phóng tối đa 80% letrozol trong 140 ngày, tốt hơn là trong 180 ngày, tốt hơn nữa là trong 200 ngày; hoặc chế phẩm này giải phóng tối đa 80% letrozol trong 240 ngày, trong một thí nghiệm hòa tan *in vitro* được thực hiện với chuyển động theo quỹ đạo ngang ở 50 vòng/phút; môi trường: PBS pH 7,4; nhiệt độ: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$; kỹ thuật phân tích: HPLC/UV; bước sóng 230 nm.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm này gồm có từ 10 đến 450 mg letrozol. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm này gồm có từ 30 đến 90 mg letrozol. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm này gồm có từ 80 đến 150 mg letrozol. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm này gồm có từ 150 đến 250 mg letrozol. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm này gồm có từ 350 đến 450 mg letrozol.

Thuật ngữ "hoạt chất" hay "thành phần hoạt tính" đề cập đến hợp chất có hoạt tính trị liệu, cũng như bất kỳ tiền thuốc nào của nó và các muối, hydrat và dung môi được dùng của hợp chất và các tiền thuốc đó. Theo sáng chế, hoạt chất là letrozol.

Theo phương án ưu tiên, nhóm cuối của PLA là nhóm este.

Theo phương án ưu tiên, cỡ hạt của letrozol đó là dưới 10% số hạt có cỡ hạt dưới 20 micromet, dưới 10% số hạt có cỡ hạt trên 350 micromet và D50 trong khoảng 70-200 micromet, khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze (phân bố thể tích).

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm này gồm có 5-40% khối lượng letrozol, 20-40% khối lượng PLA, 20-80% khối lượng DMSO, so với tổng khối lượng của chế phẩm trước khi cho dùng. Tốt hơn, chế phẩm này gồm có 15-35% khối lượng letrozol, 25-35% khối lượng PLA, 30-60% khối lượng DMSO, so với tổng khối lượng của chế phẩm trước khi cho dùng. Tốt hơn, chế phẩm này gồm có 18-28% khối lượng letrozol, 30-35% khối lượng PLA, 37-52% khối lượng DMSO, so với tổng khối lượng của chế phẩm trước khi cho dùng.

Theo phương án ưu tiên của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định để cho dùng trong cơ phù hợp để tạo thành một mô cấy *tại chỗ* trong cơ gồm có, tốt hơn là về cơ bản bao gồm, tốt hơn là bao gồm: từ 30 đến 90 mg letrozol, DMSO và một PLA vô trùng có thể phân hủy sinh học, trong đó nhóm cuối của PLA là một nhóm este, trong đó PLA này có sự phân bố

cỡ hạt theo khối lượng với không quá 10% trên 300 micromet, tốt hơn là không trên 250 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng mà không quá 80% số hạt có cỡ hạt dưới 125 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và trong đó mức giải phóng hoạt chất từ mô cấy là từ 2 đến 30% hoạt chất mỗi 28 ngày, tốt hơn là từ 5 đến 25% hoạt chất mỗi 28 ngày; và trong đó cỡ hạt của letrozol đó là dưới 10% số hạt có cỡ hạt dưới 20 micromet, dưới 10% số hạt có cỡ hạt trên 350 micromet và D50 trong khoảng 70-200 micromet, khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze (phân bố thể tích); và trong đó chế phẩm này gồm có 15-35% khối lượng letrozol, 25-35% khối lượng PLA, 30-60% khối lượng DMSO, so với tổng khối lượng của chế phẩm trước khi cho dùng; và trong đó chế phẩm này giải phóng từ 0,1 đến 2 miligam letrozol mỗi ngày; và trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định này cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1 đến 40 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy.

Theo phương án ưu tiên của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định để cho dùng trong cơ phù hợp để tạo thành một mô cấy *tại chỗ* trong cơ gồm có, tốt hơn là về cơ bản bao gồm, tốt hơn là bao gồm: từ 80 đến 150 mg letrozol, DMSO và một PLA vô trùng có thể phân hủy sinh học, trong đó nhóm cuối của PLA là một nhóm este, trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng với không quá 10% trên 300 micromet, tốt hơn là không trên 250 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng mà không quá 80% số hạt có cỡ hạt dưới 125 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và trong đó mức giải phóng hoạt chất từ mô cấy là từ 2 đến 30% hoạt chất mỗi 28 ngày, tốt hơn là từ 5 đến 25% hoạt chất mỗi 28 ngày; và trong đó cỡ hạt của letrozol đó là dưới 10% số hạt có cỡ hạt dưới 20 micromet, dưới 10% số hạt có cỡ hạt trên 350 micromet và D50 trong khoảng 70-200 micromet, khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze (phân bố thể tích); và trong đó chế phẩm này gồm có 15-35% khối lượng letrozol, 25-35% khối lượng PLA, 30-60% khối lượng DMSO, so với tổng khối lượng của chế phẩm trước khi cho dùng; và trong đó chế phẩm này giải phóng từ 0,1 đến 2 miligam letrozol mỗi ngày; và trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định này cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1 đến 40 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy.

Theo phương án ưu tiên của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến một chế

phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định để cho dùng trong cơ phù hợp để tạo thành một mô cấy *tại chỗ* trong cơ gồm có, tốt hơn là về cơ bản bao gồm, tốt hơn là bao gồm: từ 150 đến 250 mg letrozol, DMSO và một PLA vô trùng có thể phân hủy sinh học, trong đó nhóm cuối của PLA là một nhóm este, trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng với không quá 10% trên 300 micromet, tốt hơn là không trên 250 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng mà không quá 80% số hạt có cỡ hạt dưới 125 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và trong đó mức giải phóng hoạt chất từ mô cấy là từ 2 đến 30% hoạt chất mỗi 28 ngày, tốt hơn là từ 5 đến 25% hoạt chất mỗi 28 ngày; và trong đó cỡ hạt của letrozol đó là dưới 10% số hạt có cỡ hạt dưới 20 micromet, dưới 10% số hạt có cỡ hạt trên 350 micromet và D50 trong khoảng 70-200 micromet, khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze (phân bố thể tích); và trong đó chế phẩm này gồm có 15-35% khối lượng letrozol, 25-35% khối lượng PLA, 30-60% khối lượng DMSO, so với tổng khối lượng của chế phẩm trước khi cho dùng; và trong đó chế phẩm này giải phóng từ 0,1 đến 2 miligam letrozol mỗi ngày; và trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định này cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1 đến 40 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy.

Theo một phương án ưu tiên của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định để cho dùng trong cơ phù hợp để tạo thành một mô cấy *tại chỗ* trong cơ gồm có, tốt hơn là về cơ bản bao gồm, tốt hơn là bao gồm: từ 350 đến 450 mg letrozol, DMSO và một PLA vô trùng có thể phân hủy sinh học, trong đó nhóm cuối của PLA là một nhóm este, trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng với không quá 10% trên 300 micromet, tốt hơn là không trên 250 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng mà không quá 80% số hạt có cỡ hạt dưới 125 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và trong đó mức giải phóng hoạt chất từ mô cấy là từ 2 đến 30% hoạt chất mỗi 28 ngày, tốt hơn là từ 5 đến 25% hoạt chất mỗi 28 ngày; và trong đó cỡ hạt của letrozol đó là dưới 10% số hạt có cỡ hạt dưới 20 micromet, dưới 10% số hạt có cỡ hạt trên 350 micromet và D50 trong khoảng 70-200 micromet, khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze (phân bố thể tích); và trong đó chế phẩm này gồm có 15-35% khối lượng letrozol,

25-35% khối lượng PLA, 30-60% khối lượng DMSO, so với tổng khối lượng của chế phẩm trước khi cho dùng; và trong đó chế phẩm này giải phóng từ 0,1 đến 2 miligam letrozol mỗi ngày; và trong đó chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định này cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1 đến 40 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy.

Theo một phương án ưu tiên, letrozol và PLA nằm trong thành phần đầu tiên (bơm tiêm đầu tiên) của chế phẩm và dung môi là một thành phần riêng biệt (bơm tiêm thứ hai) của chế phẩm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến bộ kit phù hợp để bào chế *tại chỗ* chế phẩm của khía cạnh thứ nhất, gồm có hai vật chứa hoặc bơm tiêm, trong đó vật chứa hoặc bơm tiêm thứ nhất có chứa letrozol và PLA và vật chứa hoặc bơm tiêm thứ hai có chứa dung môi, tốt hơn là DMSO.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất, bao gồm việc trộn các thành phần của chế phẩm trong tối đa 15 phút trước khi cho dùng, tốt hơn là 10 phút trước khi cho dùng, tốt hơn nữa là 5 phút trước khi cho dùng. Theo phương án ưu tiên, hoạt chất và PLA được cung cấp ở dạng đã trộn sẵn.

Theo một phương án ưu tiên, chế phẩm sau khi bào chế là một hỗn dịch. Tốt hơn là, thuốc ở dạng hỗn dịch và PLA được hòa tan trong dung môi.

Theo một phương án ưu tiên, chế phẩm này được bào chế bằng cách trộn dung môi, tốt hơn là DMSO với một hỗn hợp rắn trước của letrozol và PLA. Theo một phương án ưu tiên của khía cạnh thứ ba, chế phẩm này được bào chế (hoàn nguyên) bằng cách trước tiên là trộn hoạt chất với PLA rồi sau đó thêm dung môi.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến việc sử dụng chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất để dùng cho bệnh nhân cần chế phẩm đó từ 0,1-2 miligam letrozol mỗi ngày.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất được sử dụng để dùng cho bệnh nhân cần chế phẩm đó từ 0,1-1,25 miligam (mg) letrozol mỗi ngày. Tốt hơn là, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất được sử dụng để dùng cho bệnh nhân cần chế phẩm đó từ 0,1 đến 1,20

mg, tốt hơn là từ 0,13 đến 1,15 mg, tốt hơn nữa là từ 0,13 đến 1,10 mg, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,13 đến 0,8 mg letrozol mỗi ngày.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1 đến 40 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy. Tốt hơn là, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1 đến 40 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy và liên tục trong ít nhất sáu tháng, hoặc từ 6 đến 12 tháng, hoặc ít nhất 12 tháng.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1,5 đến 30 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy. Tốt hơn là, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1,5 đến 30 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy và liên tục trong ít nhất sáu tháng, hoặc từ 6 đến 12 tháng, hoặc ít nhất 12 tháng.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1,5 đến 25 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy. Tốt hơn là, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1,5 đến 25 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy và liên tục trong ít nhất sáu tháng, hoặc từ 6 đến 12 tháng, hoặc ít nhất 12 tháng.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1,5 đến 20 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy. Tốt hơn là, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1,5 đến 20 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy và liên tục trong ít nhất sáu tháng, hoặc từ 6 đến 12 tháng, hoặc ít nhất 12 tháng.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1,5 đến 15 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy. Tốt hơn là, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1,5 đến 15 ng/ml sau 2

ngày từ khi cho dùng mô cấy và liên tục trong ít nhất sáu tháng, hoặc từ 6 đến 12 tháng, hoặc ít nhất 12 tháng.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1,5 đến 10 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy. Tốt hơn là, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1,5 đến 10 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy và liên tục trong ít nhất sáu tháng, hoặc từ 6 đến 12 tháng, hoặc ít nhất 12 tháng.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất được sử dụng để ức chế nồng độ estradiol trong huyết tương đến dưới 1 pg/ml sau 4 ngày từ khi cho dùng mô cấy.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất giải phóng thuốc với sự khởi phát tác dụng tức thì và liên tục trong ít nhất 1 tháng, tốt hơn là ít nhất 3 tháng, tốt hơn nữa là ít nhất 6 tháng, thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất 12 tháng. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất giải phóng thuốc với sự khởi phát tác dụng tức thì và liên tục từ 1 đến 12 tháng hoặc từ 9 đến 12 tháng, tốt hơn là từ 1 đến 10 tháng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 6 tháng.

Cách diễn đạt "khởi phát tác dụng tức thì" như được sử dụng ở đây nghĩa là sự ức chế nồng độ estrogen trong huyết tương đạt được bằng chế phẩm của sáng chế là ít nhất sớm bằng sự ức chế đạt được bằng điều trị qua đường uống với Femara®, đó là ở ngày 4, không thể phát hiện estradiol (E2) (xem các hình 1, 6 và 7).

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất giải phóng thuốc với sự khởi phát tác dụng tức thì và liên tục từ 3 đến 6 tháng.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm giải phóng kéo dài ổn định của khía cạnh thứ nhất là một chế phẩm tiêm bắp chậm và vô trùng phù hợp để tạo thành một mô cấy rắn, bán rắn hoặc dạng gel *tại chỗ* trong cơ thể.

Các chế phẩm theo sáng chế được sử dụng tốt hơn là ở người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng chế phẩm chứa letrozol phù hợp để tạo thành một mô cấy *tại chỗ* trong cơ bao gồm một polyme nhiệt dẻo vô trùng có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), để dùng cho bệnh nhân cần chế phẩm đó từ 0,1 từ 2 mg mỗi ngày. Tốt hơn là, mục đích sử dụng là để dùng cho bệnh nhân cần chế phẩm đó từ 0,13-1,25 miligam mỗi ngày.

Theo phương án ưu tiên, chế phẩm này cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1 đến 40 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy. Tốt hơn nữa là, chế phẩm này cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1,5 đến 30 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy.

Theo phương án ưu tiên của khía cạnh này, chế phẩm này được sử dụng để ức chế nồng độ estradiol trong huyết tương đến dưới 1 pg/ml sau 4 ngày từ khi cho dùng mô cấy.

Theo phương án ưu tiên của khía cạnh này, chế phẩm này được sử dụng để ức chế aromataza, tốt hơn là ở người. Theo phương án ưu tiên của khía cạnh này, chế phẩm này được sử dụng để điều trị ung thư vú. Theo phương án ưu tiên của khía cạnh này, chế phẩm này được sử dụng để điều trị hỗ trợ cho phụ nữ trong thời kỳ hậu mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn đầu dương tính với thụ thể hormon hoặc để điều trị hỗ trợ kéo dài cho phụ nữ trong thời kỳ hậu mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn đầu trước đó đã nhận liệu pháp tamoxifen hỗ trợ tiêu chuẩn, hoặc để điều trị đầu tay và bậc hai cho phụ nữ trong thời kỳ hậu mãn kinh bị ung thư vú tiến triển dương tính với thụ thể hormon hoặc ung thư vú tiến triển không rõ thụ thể hormon hoặc bất kỳ cách kết hợp nào từ đó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol để cho dùng trong cơ bao gồm một polyme nhiệt dẻo vô trùng có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), trong đó chế phẩm này giải phóng từ 0,1-2 miligam mỗi ngày.

Theo phương án ưu tiên của khía cạnh này, chế phẩm này giải phóng thuốc với sự khởi phát tác dụng tức thì và liên tục trong ít nhất 1 tháng, tốt hơn là ít nhất 3 tháng, tốt hơn nữa là ít nhất 6 tháng, thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất 12 tháng. Theo phương án ưu tiên của khía cạnh này, chế phẩm này giải phóng thuốc với sự khởi phát tác dụng tức thì và liên tục trong ít nhất 1 tháng, ít nhất 2 tháng, ít nhất 3 tháng,

ít nhất 4 tháng, ít nhất 5 tháng, ít nhất 6 tháng, ít nhất 7 tháng, ít nhất 8 tháng, ít nhất 9 tháng, ít nhất 10 tháng, ít nhất 11 tháng hoặc ít nhất 12 tháng. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm này giải phóng thuốc với sự khởi phát tác dụng tức thì và liên tục trong ít nhất 12 tháng. Theo phương án ưu tiên khác, chế phẩm này giải phóng thuốc với sự khởi phát tác dụng tức thì và liên tục trong 3 đến 6 tháng.

Theo phương án ưu tiên của khía cạnh này, chế phẩm này là một chế phẩm tiêm bắp chậm và vô trùng phù hợp để tạo thành một mô cấy rắn, bán rắn hoặc dạng gel *tại chỗ* trong cơ thể.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa letrozol phù hợp để tạo thành mô cấy *tại chỗ* trong cơ có thể duy trì nồng độ letrozol yêu cầu trong huyết tương nhằm ức chế hormon trong thời gian ít nhất 6 tháng.

Liệu pháp ức chế hormon kéo dài trong thời gian dài này đã được chứng minh là mang lại kết quả lâm sàng vượt trội ở người so với điều trị bằng cách uống thuốc hàng ngày.

Đồng thời, nồng độ letrozol huyết tương hiệu dụng thấp hơn kéo dài với các liều thấp hơn (so với điều trị qua đường uống) làm giảm các tác dụng phụ bất lợi (mất khối lượng xương, đau xương/khớp/cơ, rối loạn mỡ máu) do mức tiếp xúc với thuốc thấp hơn. Hơn nữa, sáng chế mang lại một hồ sơ an toàn tốt hơn, có tác động tích cực lên việc tuân thủ thời gian điều trị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây mang tính chất minh họa cho sáng chế và không được coi là để giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1: Các chế phẩm

Các dạng bào chế sau đây được bào chế:

Ví dụ: một dạng bào chế sẵn dùng có thể được bào chế và cho vào bơm tiêm sẵn dùng để tiêm bắp. Ví dụ: dạng bào chế này có thể tạo thành một phần của bộ kit gồm hai bơm tiêm, một đực và một cái hoặc hai bơm tiêm đực được liên kết bằng một đầu nối trong đó dung dịch PLA trong DMSO ở trong một bơm tiêm và letrozol ở dạng rắn trong bơm tiêm thứ hai. Tương tự, ví dụ: có thể thu được chế phẩm cuối

cùng bằng cách duy trì một bơm tiêm với PLA và letrozol ở trạng thái rắn và dung môi (DMSO) trong bơm tiêm thứ hai.

Dạng bào chế 1:

Thành phần	Hàm lượng (mg, % khối lượng)
Polyme axit lactic (nhóm cuối là este) có độ nhớt nội tại là 0,3 dl/g, được chiếu xạ ở dạng nguyên liệu ở 10 kGy.	55,20 (35,8%)
Dimetyl sulfoxit	82,80 (53,7%)
Letrozol	16,20 (10,5%)

Dạng bào chế 2: dạng bào chế với letrozol trong hỗn dịch

Thành phần	Hàm lượng (mg, % khối lượng)
Polyme axit lactic (nhóm cuối là este) có độ nhớt nội tại là 0,3 dl/g, được chiếu xạ ở dạng nguyên liệu ở 10 kGy.	38,80 (30%)
Dimetyl sulfoxit	58,30 (45%)
Letrozol	32,40 (25%)

Cỡ hạt letrozol trong dạng bào chế 2 khác biệt ở kỹ thuật nhiễu xạ tia laze (Malvern Mastersizer 2000, được huyền phù hóa trong nước cho đến khi độ đục là 9,41%) và có sự phân bố sau đây (theo % thể tích): $d(0,1) = 38,21 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 141,35 \mu\text{m}$ và $d(0,9) = 312,13 \mu\text{m}$.

Dạng bào chế 3:

Thành phần	Hàm lượng (mg)
Polyme axit lactic (nhóm cuối là carboxylic) có độ nhớt nội tại là 0,3 dl/g, được chiếu xạ ở dạng nguyên liệu thô ở 10 kGy.	38,80
Dimetyl sulfoxit	58,30
Letrozol	32,40

Dạng bào chế 4:

Thành phần	Hàm lượng (mg)
Polyme axit lactic (nhóm cuối là este) có độ nhớt nội tại là 0,3 dl/g, được chiếu xạ ở dạng nguyên liệu ở 10 kGy.	38,80
Dimetyl sulfoxit	58,30
Letrozol	32,40

Dạng bào chế 5:

Thành phần	Hàm lượng (mg, % khối lượng)
Polyme axit lactic (nhóm cuối là carboxylic) có độ nhớt nội tại là 0,3 dl/g, được chiếu xạ ở dạng nguyên liệu thô ở 10 kGy.	107,6 (31,1%)
Dimetyl sulfoxit	151,7 (43,9%)
Letrozol	86,5 (25%)

Dạng bào chế 6:

Thành phần	Hàm lượng (mg)
Polyme axit lactic (nhóm cuối là este) có độ nhớt nội tại là 0,3 dl/g, được chiếu xạ ở dạng nguyên liệu ở 10 kGy.	107,6
Dimetyl sulfoxit	151,7
Letrozol	86,5

Các dạng bào chế 7 đến 12:

Dạng bào chế	7	8	9	10	11	12
Thành phần	Hàm lượng (% khối lượng)	Hàm lượng (% khối lượng)	Hàm lượng (% khối lượng)	Hàm lượng (% khối lượng)	Hàm lượng (% khối lượng)	Hàm lượng (% khối lượng)
Polyme axit lactic (PLA) kết thúc bằng một nhóm carboxylic	28-36	15-42,5	29,6-32,7			
Polyme axit lactic (PLA) nhóm cuối là este				15-42,5	28-36	29,6-32,7
Dimetyl sulfoxit	38,5-52	25-59,5	42,2-45,6	25-59,5	38,5-52	42,2-45,6
Letrozol	20-30	15-50	24-26	15-50	20-30	24-26

Đối với các chế phẩm được ưu tiên, % khối lượng trong chế phẩm của hoạt chất là từ 20,0 đến 27,0%. % khối lượng trong chế phẩm của PLA là từ 20,0 đến 50,0%. % khối lượng trong chế phẩm của dung môi là từ 23,0 đến 60,0%. Các chế phẩm được trộn trong một bơm tiêm để tạo thành các mô cấy phù hợp.

Các loại PLA khác nhau được sử dụng cho những chế phẩm này:

1. PLA với sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng trong đó hơn 10% số hạt có cỡ hạt là 300 micromet trở lên khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786>;
2. PLA với sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D90 trên 330 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze;
3. PLA với sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng trong đó hơn 10% số hạt có cỡ hạt trên 300 micromet và không quá 80% số hạt có cỡ hạt dưới 125 micromet khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786>;
4. PLA với sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D90 không trên 330 micromet và D80 không dưới 135 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze;
5. PLA với sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng trong đó hơn 80% số hạt có cỡ hạt dưới 125 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786>;
6. PLA với sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D80 dưới 135 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze.

Các chế phẩm theo sáng chế được bào chế bằng cách trước hết là trộn khô hoạt chất với PLA rồi sau đó thêm dung môi, tốt hơn là DMSO để hòa tan PLA và có một hỗn dịch chứa hoạt chất. Quy trình hoàn nguyên được tiến hành ngay trước khi tiêm, và thời gian để bào chế không vượt quá 15 phút, tốt hơn là 10 phút, tốt hơn nữa là 5 phút, trước khi cho dùng chế phẩm tiêm bắp này.

Các mô cấy được chuẩn bị theo cách này đã được sử dụng cho thí nghiệm hòa tan sau đây: chuyển động theo quỹ đạo ngang ở 50 vòng/phút; môi trường: PBS pH 7,4; nhiệt độ: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$; kỹ thuật phân tích HPLC/UV; bước sóng 230 nm.

Đã quan sát thấy rằng đối với các PLA 1 và 2, sự giải phóng không kéo dài một cách hài lòng như mong muốn khi áp dụng thời gian bào chế ưu tiên (Hình 3). PLA được sử dụng trong chế phẩm của hình 3 có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng trong đó 18,1% số hạt lớn hơn 300 micromet và 28,3% số hạt nhỏ hơn 125 micromet, được đo bằng sàng phân tích theo USP<786>. PLA đã nêu có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D90 là 421 micromet và D80 là 324 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze.

Tuy nhiên, đối với các PLA 3 và 4, kết quả giải phóng kéo dài đã hài lòng như

mong đợi (Hình 4). PLA được sử dụng trong chế phẩm của hình 4 có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng trong đó 0,8% số hạt lớn hơn 300 micromet và 58,5% số hạt nhỏ hơn 125 micromet, được đo bằng sàng phân tích theo USP<786>. PLA đã nêu có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D90 là 214 micromet và D80 là 170 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze.

Khi các PLA 5 và 6 được sử dụng, các khối kết tụ cứng và to đã hình thành và không thể bào chế chế phẩm trong thời gian ưu tiên là không quá 15 phút. Như vậy, chế phẩm này không được coi là phù hợp về mặt lâm sàng. Trong bất kỳ trường hợp nào, mô cấy được thử nghiệm, và sự giải phóng kéo dài tạo thành là thỏa đáng (Hình 5). PLA được sử dụng trong chế phẩm của hình 5 có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng trong đó 1,6% số hạt lớn hơn 300 micromet và 88,8% số hạt nhỏ hơn 125 micromet, được đo bằng sàng phân tích theo USP<786>. PLA đã nêu có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D90 là 155 micromet và D80 là 124 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze.

Xác định cỡ hạt

Sàng phân tích theo USP<786>

Sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng PLA được xác định bằng kỹ thuật chồng sàng sử dụng những cỡ sau: 425 > 355 > 300 > 250 > 212 > 180 > 150 > 125 > 106 > 75. Biên độ là 0,65 mm và thời gian lắc 5 phút.

Nhiễu xạ ánh sáng laze

Sự phân bố cỡ hạt PLA được biểu diễn bằng sự phân bố thể tích và được xác định bằng kỹ thuật nhiễu xạ laze sử dụng phương pháp phân tán ướt. Không áp dụng xử lý sơ bộ mẫu. Mẫu được thêm trực tiếp vào môi trường phân tán (nước). Cơ chế phân tán là khuấy với tốc độ 3000 vòng/phút và để mẫu ổn định trong 30 giây trước khi đo.

Các kết quả sơ bộ giai đoạn I

Các kết quả sơ bộ cho thấy rằng liệu pháp ức chế hormone dài hạn kéo dài có thể thu được kết quả lâm sàng vượt trội ở bệnh ung thư vú so với điều trị bằng cách uống thuốc hàng ngày.

Ngưng sớm và không tuân thủ liệu pháp ức chế hormon là tình trạng phổ biến và làm tăng tỷ lệ tử vong - việc cải thiện sự tuân thủ điều trị bằng Letrozol ISM® có khả năng tăng cường điều trị.

Liều hiệu dụng thấp hơn kéo dài (so với điều trị qua đường uống) có thể làm giảm các tác dụng phụ bất lợi (mất khối lượng xương, đau xương/khớp/cơ, rối loạn mỡ máu) do mức tiếp xúc với thuốc thấp hơn.

Hồ sơ an toàn tốt hơn có khả năng tác động tích cực lên việc tuân thủ thời gian điều trị.

Các kết quả giai đoạn I

Đây là một nghiên cứu Giai đoạn I, nhãn mở, tăng dần liều được thiết kế để đánh giá dược động học, tính an toàn và khả năng dung nạp của các mũi tiêm bắp liều đơn của Letrozol ISM tại các hàm lượng khác nhau ở khoảng 120 phụ nữ tình nguyện khỏe mạnh ở thời kỳ hậu mãn kinh. Nghiên cứu này có bốn nhánh:

Thử nghiệm: Nhóm 1: Letrozol ISM 50 mg: 14 liều uống gồm 2,5 mg Femara® (một lần mỗi ngày) + tiêm bắp liều đơn 50 mg Letrozol ISM.

Thử nghiệm: Nhóm 2: Letrozol ISM 100 mg: 14 liều uống gồm 2,5 mg Femara® (một lần mỗi ngày) + tiêm bắp liều đơn 100 mg Letrozol ISM.

Thử nghiệm: Nhóm 3: Letrozol ISM 200 mg: 14 liều uống gồm 2,5 mg Femara® (một lần mỗi ngày) + tiêm bắp liều đơn 200 mg Letrozol ISM.

Thử nghiệm: Nhóm 4: Letrozol ISM 400 mg: 14 liều uống gồm 2,5 mg Femara® (một lần mỗi ngày) + tiêm bắp liều đơn 400 mg Letrozol ISM.

Mục tiêu của nghiên cứu này là nhằm đánh giá đặc tính dược động học của các liều đơn tăng dần của Letrozol ISM, và thứ hai là, đánh giá tính an toàn và khả năng dung nạp của các liều đơn tăng dần của Letrozol ISM, đo nồng độ estrogen và xác định đặc tính dược động học của letrozol dạng uống được sử dụng trong so sánh sau đó với Letrozol ISM.

Nghiên cứu này được tiến hành trên phụ nữ khỏe mạnh ở thời kỳ hậu mãn kinh đáp ứng các tiêu chí thu nhận và loại trừ. Thiết kế nghiên cứu bao gồm một giai đoạn sàng lọc và 2 giai đoạn điều trị. Giai đoạn điều trị 1 bao gồm 14 lần dùng 2,5 mg

Femara® qua đường uống. Giai đoạn điều trị 2 bao gồm một liều đơn tiêm bắp 50, 100, 200 và 400 mg Letrozol ISM. Tổng thời gian nghiên cứu dự kiến là khoảng 71 tuần.

Tiêu chí thu nhận/loại trừ cho 120 người tham gia như sau:

Tiêu chí thu nhận:

Phụ nữ khỏe mạnh ở thời kỳ hậu mãn kinh, ≥ 18 và ≤ 75 tuổi, đã mãn kinh hoàn toàn, hoặc tự nhiên hoặc phẫu thuật, và không có kinh, và không dùng liệu pháp thay thế hormon trong 3 tháng gần nhất.

Các đối tượng ở thời kỳ hậu mãn kinh phải không có kinh nguyệt trong 1 năm, và các đối tượng đã cắt bỏ buồng trứng phải không có kinh nguyệt trong ít nhất 6 tuần. Đối với các đối tượng đã cắt bỏ buồng trứng và các đối tượng đã được cắt bỏ tử cung, cần có báo cáo bệnh lý phẫu thuật ghi nhận không có bệnh lý ác tính. Ngoài ra, đối với các đối tượng đã cắt bỏ buồng trứng, cần có báo cáo phẫu thuật ghi nhận cắt bỏ buồng trứng hai bên.

Nồng độ hormon kích thích nang trứng (FSH) và 17β -estradiol trong huyết tương ban đầu cần phù hợp với tình trạng hậu mãn kinh của đối tượng ($\text{FSH} \geq 40$ mIU/mL; 17β -estradiol ≤ 31 pg/mL), được xác nhận ít nhất 48 giờ trước khi dùng thuốc.

Khối lượng ≥ 50 kg và BMI ≥ 19 và ≤ 39 kg/m².

Các đối tượng có sức khỏe tốt, được xác định bằng bệnh sử, khám tổng quát, đánh giá sinh hiệu (nhịp mạch, huyết áp tâm thu và tâm trương, thân nhiệt), đánh giá xét nghiệm lâm sàng và ECG 12 chuyển đạo. Các chênh lệch nhỏ ngoài khoảng tham chiếu có thể được chấp nhận, nếu nghiên cứu viên coi là không có ý nghĩa lâm sàng.

Các đối tượng không chụp X quang vú trong 12 tháng gần nhất (đòi hỏi bằng chứng) phải sẵn sàng chụp X quang vú.

Các đối tượng có tử cung và cổ tử cung nguyên vẹn không làm xét nghiệm phết tế bào cổ tử cung (Pap) trong 6 tháng gần nhất (đòi hỏi bằng chứng) phải sẵn sàng làm xét nghiệm đó.

Các đối tượng phải cung cấp văn bản chấp thuận tham gia nghiên cứu để tham

gia vào nghiên cứu và tuân thủ các hạn chế của nghiên cứu.

Các đối tượng phải có khả năng liên lạc với nhân viên phòng khám.

Tiêu chí loại trừ:

Các đối tượng có tiền sử dị ứng hoặc quá mẫn với letrozol hoặc bất kỳ thành phần không có hoạt tính nào trong 3 tháng gần nhất.

Các đối tượng có tiền sử không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase di truyền nặng, kém hấp thu glucose-galactose.

Các đối tượng đã sử dụng liệu pháp thay thế hormon estrogen hoặc progesterone, liệu pháp thay thế tuyến giáp, thuốc uống tránh thai, androgen, chất tương tự hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể (LH), chất ức chế prolactin, hoặc antiandrogen trong vòng 3 tháng trước khi khám sàng lọc.

Các đối tượng thường xuyên tiêu thụ các thực phẩm hoặc thực phẩm bổ sung có chứa nhiều isoflavinoit, bao gồm đậu nành, sữa đậu nành, đậu nành sấy, đậu gà, cỏ linh lăng, đậu tằm, sắn dây, miso và đậu phụ trong 14 ngày trước khi dùng thuốc (Giai đoạn điều trị 1).

Nghiên cứu viên và giám sát viên y tế sẽ xác định tùy từng trường hợp xem một đối tượng tiêu thụ thực phẩm hoặc thực phẩm bổ sung có chứa isoflavinoit có đủ điều kiện tham gia nghiên cứu hay không.

Các đối tượng đã sử dụng:

Bất kỳ thuốc nào bao gồm St. John's wort, được biết là chất cảm ứng CYP P450 3A4 mạnh hoặc vừa trong 3 tuần trước khi dùng thuốc (Giai đoạn điều trị 1).

Bất kỳ thuốc hoặc sản phẩm nào được biết là chất ức chế CYP P450 3A4 mạnh hoặc vừa (ví dụ: nước ép bưởi chùm) trong 7 ngày trước khi dùng thuốc ở Giai đoạn điều trị 1.

Bất kỳ chế phẩm kê đơn nào trong vòng 14 ngày trước khi dùng thuốc (Giai đoạn điều trị 1), trừ khi theo ý kiến của nghiên cứu viên (hoặc người được chỉ định) thì thuốc đó sẽ không gây ảnh hưởng lên các quy trình nghiên cứu hoặc ảnh hưởng đến tính an toàn.

Bất kỳ thuốc không kê đơn dùng toàn thân hoặc tại chỗ nào trong vòng 7 ngày trước khi dùng thuốc (Giai đoạn điều trị 1), trừ khi theo ý kiến của nghiên cứu viên (hoặc người được chỉ định) thì thuốc đó sẽ không gây ảnh hưởng lên các quy trình nghiên cứu hoặc ảnh hưởng đến tính an toàn. Được phép dùng vitamin và khoáng chất bao gồm sử dụng canxi và/hoặc vitamin D để phòng ngừa loãng xương.

Các đối tượng đã được chẩn đoán bị loãng xương (trước đây hoặc kết quả từ DEXA sàng lọc cho nghiên cứu này với điểm số T < -2,5). Các đối tượng bị thiếu xương (với điểm số T từ -1 đến -2,5) sẽ được phép tham gia nghiên cứu này.

Các đối tượng không dùng liều ổn định của liệu pháp bisphosphonat tác động ngắn hoặc lâu dài trong ít nhất 3 tháng trước khi khám sàng lọc.

Các đối tượng đang dùng liệu pháp raloxifen.

Các đối tượng có nhịp tim, huyết áp hoặc thân nhiệt bất thường khi khám sàng lọc và trước khi dùng liều đầu tiên (Giai đoạn điều trị 1) mà theo ý kiến của nghiên cứu viên là làm tăng nguy cơ khi tham gia nghiên cứu. Huyết áp tâm thu khi nghỉ ngơi phải ≤ 150 mmHg và huyết áp tâm trương khi nghỉ ngơi phải ≤ 95 mmHg.

Các đối tượng có bất thường trên ECG 12 chuyển đạo khi khám sàng lọc và trước khi dùng liều đầu tiên (Giai đoạn điều trị 1) mà theo ý kiến của nghiên cứu viên là làm tăng nguy cơ khi tham gia nghiên cứu.

Các đối tượng có bất kỳ phát hiện bất thường có ý nghĩa lâm sàng nào khi khám tổng quát.

Các đối tượng có bất kỳ phát hiện bất thường có ý nghĩa lâm sàng nào về tính an toàn khi khám sàng lọc hoặc làm thủ tục, khi xét nghiệm lặp lại, theo quyết định của nghiên cứu viên (1 đánh giá lặp lại được chấp nhận).

Các đối tượng có ALT hoặc AST $> 1,5 \times \text{ULN}$. Đối với các đối tượng tăng bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp và gián tiếp sẽ được đánh giá.

Các đối tượng có mức cholesterol hoặc triglycerit tăng cao trên ULN phải được nghiên cứu viên xác định là không có ý nghĩa lâm sàng.

Các đối tượng có bệnh liên quan hoặc phát hiện bất thường liên quan có ý nghĩa lâm sàng khi khám sàng lọc, được xác định bằng bệnh sử, khám tổng quát, xét

nghiệm, ECG, DEXA, và khám vú và vùng chậu.

Các đối tượng có tiền sử mắc bất kỳ bệnh mạn tính nghiêm trọng nào, chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở: rối loạn huyết khối, bệnh mạch vành hoặc bệnh mạch máu não, rối loạn chức năng/rối loạn gan, thận hoặc túi mật, tiểu đường hoặc bất kỳ bệnh nội tiết nào khác, u tân sinh phụ thuộc estrogen, chảy máu tử cung hậu mãn kinh, hoặc tăng sản nội mạc tử cung. Các đối tượng đã cắt bỏ túi mật sẽ được phép tham gia nghiên cứu nếu không có di chứng bệnh sau phẫu thuật.

Tiền sử ung thư trong vòng 5 năm gần nhất với ngoại lệ là ung thư da không phải u melanin.

Các đối tượng có tiền sử nghiện ma túy và tiền sử gần đây bị nghiện rượu hoặc lạm dụng rượu.

Các đối tượng có kết quả dương tính với kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg), kháng thể lõi viêm gan B hoặc kháng thể kháng vi-rút gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

Các đối tượng có kết quả dương tính với ma túy trong xét nghiệm sàng lọc hoặc dương tính với xét nghiệm nồng độ cồn trong hơi thở khi khám sàng lọc (nước tiểu được sàng lọc để kiểm tra sự hiện diện của những chất sau: amphetamin, barbiturat, benzodiazepin, cannabinoit, cocain, opiat, phenxyclidin và metadon).

Các đối tượng có tiền sử hoặc khó tiếp cận tĩnh mạch để chọc chích tĩnh mạch.

Các đối tượng đã hiến máu trong 30 ngày trước khi dùng liều đầu tiên (Giai đoạn điều trị 1).

Các đối tượng đã nhận các sản phẩm máu trong vòng 2 tháng trước khi khám sàng lọc.

Các đối tượng đã nhận thuốc trong nghiên cứu hoặc đã tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng khác trong vòng 30 ngày, hoặc 5 lần thời gian bán thải (tùy thuộc vào thời gian nào lâu hơn) trước khi dùng thuốc (Giai đoạn điều trị 1).

Các đối tượng trước đây đã tham gia hoặc rút khỏi nghiên cứu này. (Đối tượng đã được sàng lọc nhưng không được thu nhận vào một nhóm hoặc đối tượng đã bị loại ra khi khám sàng lọc trong một nhóm trước đây vì các lý do không liên quan đến

y tế có thể đủ điều kiện được thu nhận vào các nhóm sau đó.)

Bất kỳ lý do không xác định nào khác mà, theo ý kiến của nghiên cứu viên (hoặc người được chỉ định) hoặc nhà tài trợ, khiến đối tượng không phù hợp để thu tuyển.

Kết quả được động học (PK)

Nồng độ letrozol trong huyết tương đã được phân tích cho đến ngày 393 và ngày 225 sau khi lần lượt tiêm bắp (IM) liều đơn Letrozol ISM 50 mg và 100 mg. Phần lớn các đối tượng có nồng độ letrozol trong huyết tương có thể định lượng kéo dài cho đến các thời điểm lấy mẫu cuối cùng được báo cáo ở cả hai nhóm (Hình 8). Mức tiếp xúc đỉnh được chuẩn hóa theo liều (C_{max}/D) là tương đương giữa hai mức liều Letrozol ISM.

Nồng độ tiếp xúc đỉnh trung bình của letrozol được quan sát thấy với Femara® ở trạng thái ổn định (2,5 mg QD trong 14 ngày) lần lượt gấp khoảng 12 và 8 lần nồng độ quan sát thấy với Letrozol 50 mg và 100 mg.

Nồng độ estrogen trong huyết tương giảm nhanh từ mức ban đầu sau khi dùng letrozol. Các hormon giảm đến mức ổn định dưới 1 pg/mL vào khoảng 4 ngày sau khi điều trị bằng Femara®/Letrozol ISM (Hình 6 và 7). Sự ức chế kéo dài nồng độ estrogen được duy trì tới 281 ngày và 197 ngày lần lượt đối với Letrozol ISM 50 mg và 100 mg. Không có khác biệt rõ ràng về mức giảm nồng độ hormon giữa Letrozol ISM 50 mg và 100 mg.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định để cho dùng trong cơ phù hợp để tạo thành mô cấy *tại chỗ* trong cơ chứa từ 10 đến 500 mg letrozol và polyme nhiệt dẻo vô trùng có thể phân hủy sinh học của axit polylactic (PLA), trong đó PLA này được nghiền; và/hoặc trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng với không quá 10% trên 300 micromet, tốt hơn là không quá 250 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và/hoặc PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D90 không quá 330 micromet, tốt hơn là không quá 280 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze; và/hoặc trong đó PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo khối lượng mà không quá 80% số hạt có cỡ hạt dưới 125 micromet, khi được đo bằng sàng phân tích theo USP<786> và/hoặc PLA này có sự phân bố cỡ hạt theo thể tích với D80 không dưới 135 micromet khi được đo bằng phân tích nhiễu xạ laze; và trong đó mức giải phóng hoạt chất khỏi mô cấy là từ 2 đến 30% hoạt chất mỗi 28 ngày, tốt hơn là từ 5 đến 25% hoạt chất mỗi 28 ngày; và/hoặc trong đó chế phẩm này giải phóng từ 0,1 đến 2 miligam letrozol mỗi ngày, tốt hơn là từ 0,13 đến 0,80 miligam letrozol mỗi ngày.

2. Chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định theo điểm 1, khác biệt ở chỗ là chế phẩm này giải phóng tối đa 30% letrozol trong 30 ngày, tốt hơn là tối đa 25% letrozol trong 30 ngày; hoặc tối đa 50% letrozol trong 100 ngày, tốt hơn là trong 120 ngày và tốt hơn nữa là trong 130 ngày; hoặc chế phẩm này giải phóng tối đa 80% letrozol trong 140 ngày, tốt hơn là trong 180 ngày, tốt hơn nữa là trong 200 ngày; hoặc chế phẩm này giải phóng tối đa 80% letrozol trong 240 ngày, trong một thí nghiệm hòa tan *in vitro* được thực hiện với chuyển động theo quỹ đạo ngang ở 50 vòng/phút; môi trường: PBS pH 7,4; nhiệt độ: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$; kỹ thuật phân tích HPLC/UV; bước sóng 230 nm.

3. Chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này là chế phẩm tiêm bắp chậm và vô trùng phù hợp để tạo thành mô cấy rắn, bán rắn hoặc dạng gel *tại chỗ* trong cơ thể.

4. Quy trình để bào chế chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, bao gồm việc trộn các thành phần của chế phẩm tối đa 15 phút trước khi cho dùng, tốt hơn là 10 phút trước khi cho dùng, tốt hơn nữa

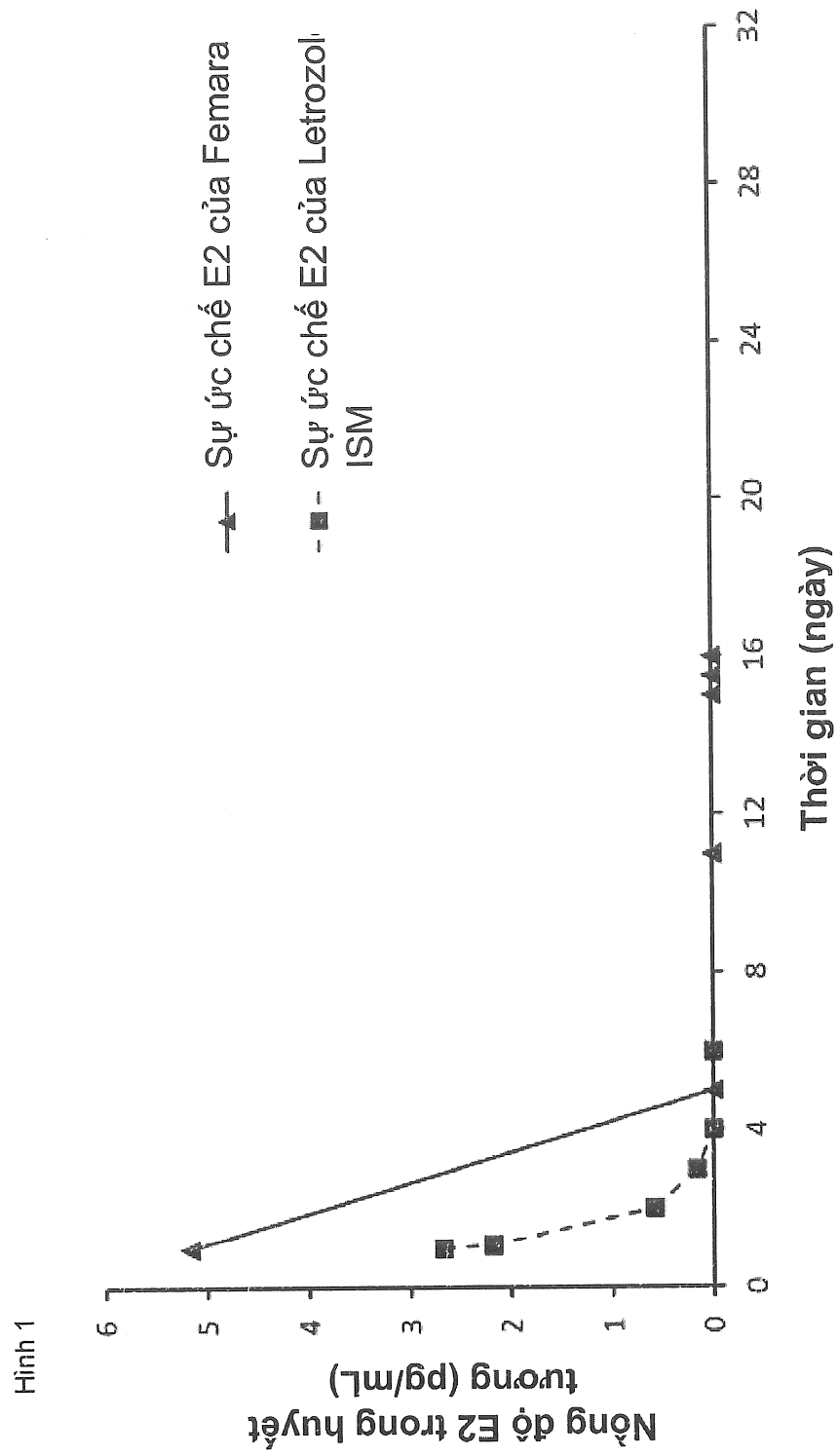
là 5 phút trước khi cho dùng.

5. Quy trình theo điểm 4, trong đó chế phẩm được bào chế bằng cách trộn dung môi với hỗn hợp rắn từ trước của letrozol và PLA.

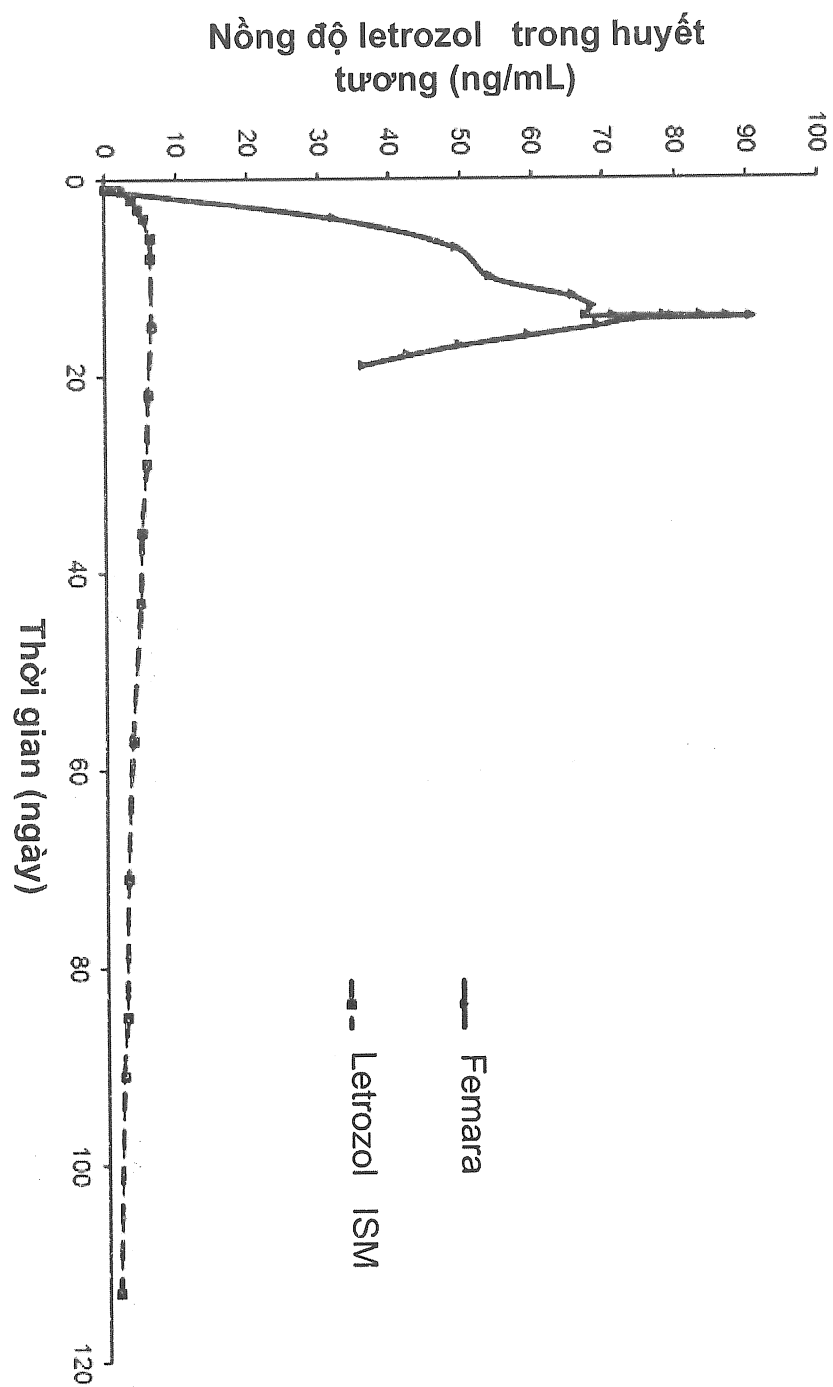
6. Chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3, trong đó chế phẩm này cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1 đến 40 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy.

7. Chế phẩm chứa letrozol giải phóng kéo dài ổn định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm này cung cấp nồng độ letrozol trong huyết tương từ 1,5 đến 30 ng/ml sau 2 ngày từ khi cho dùng mô cấy.

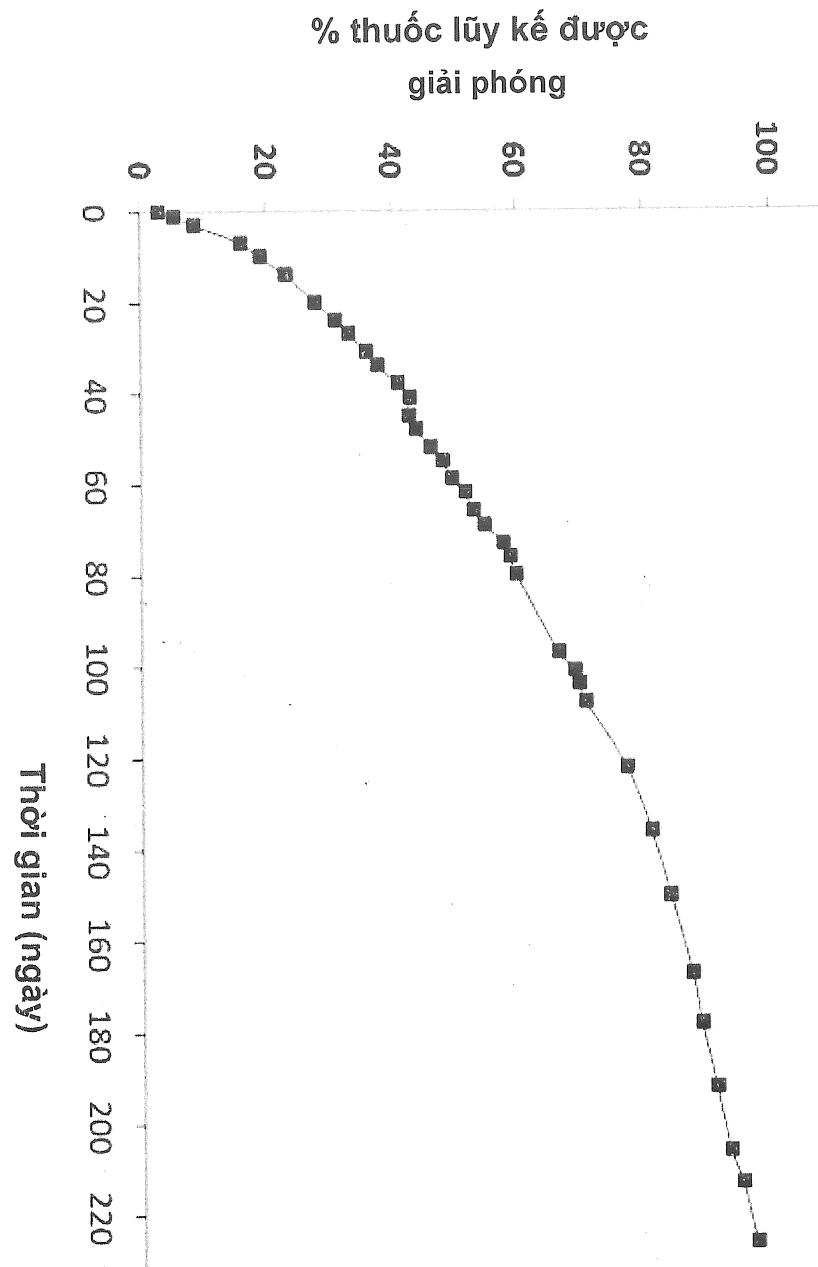
8. Bộ kit phù hợp để bào chế *tại chỗ* chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, gồm có hai vật chứa hoặc bơm tiêm, trong đó vật chứa hoặc bơm tiêm thứ nhất có chứa letrozol và PLA và vật chứa hoặc bơm tiêm thứ hai có chứa dung môi, tốt hơn là DMSO.



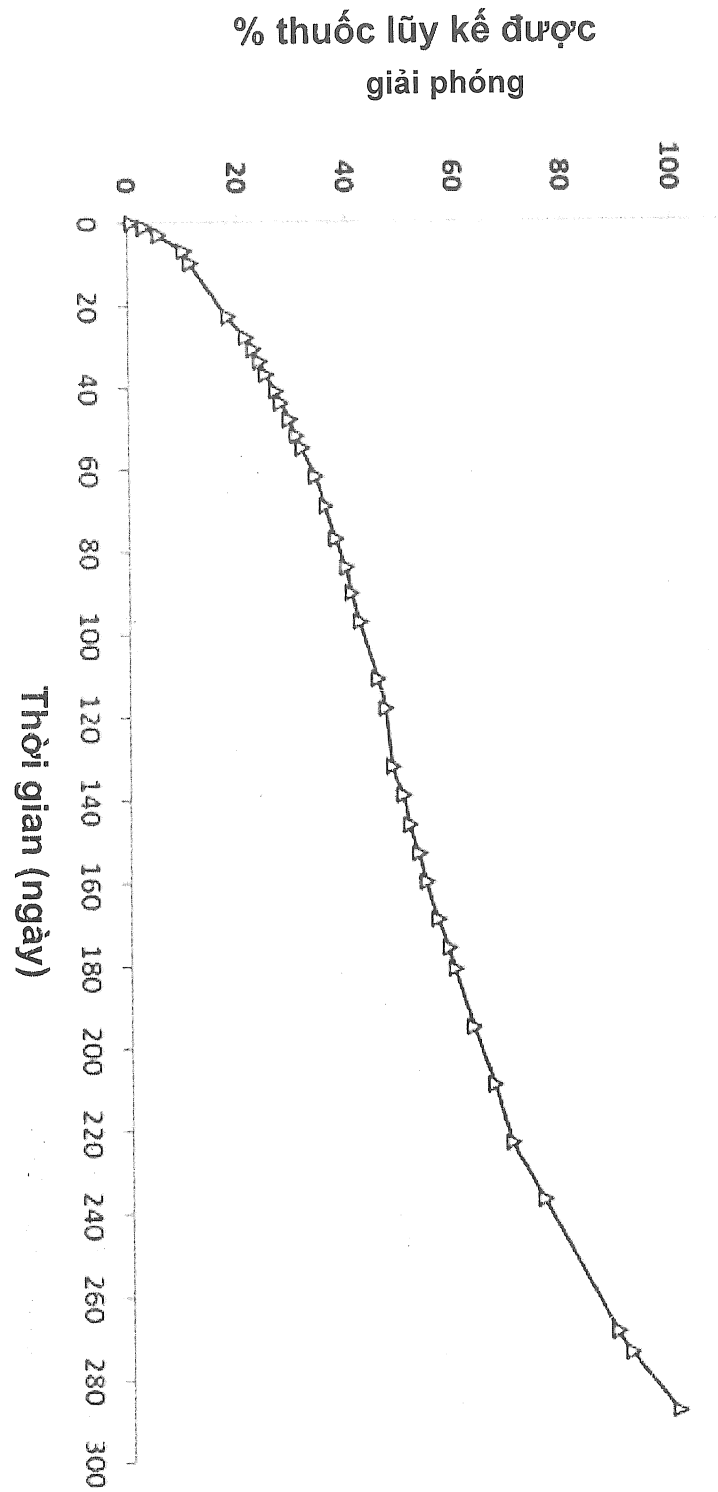
Hình 2



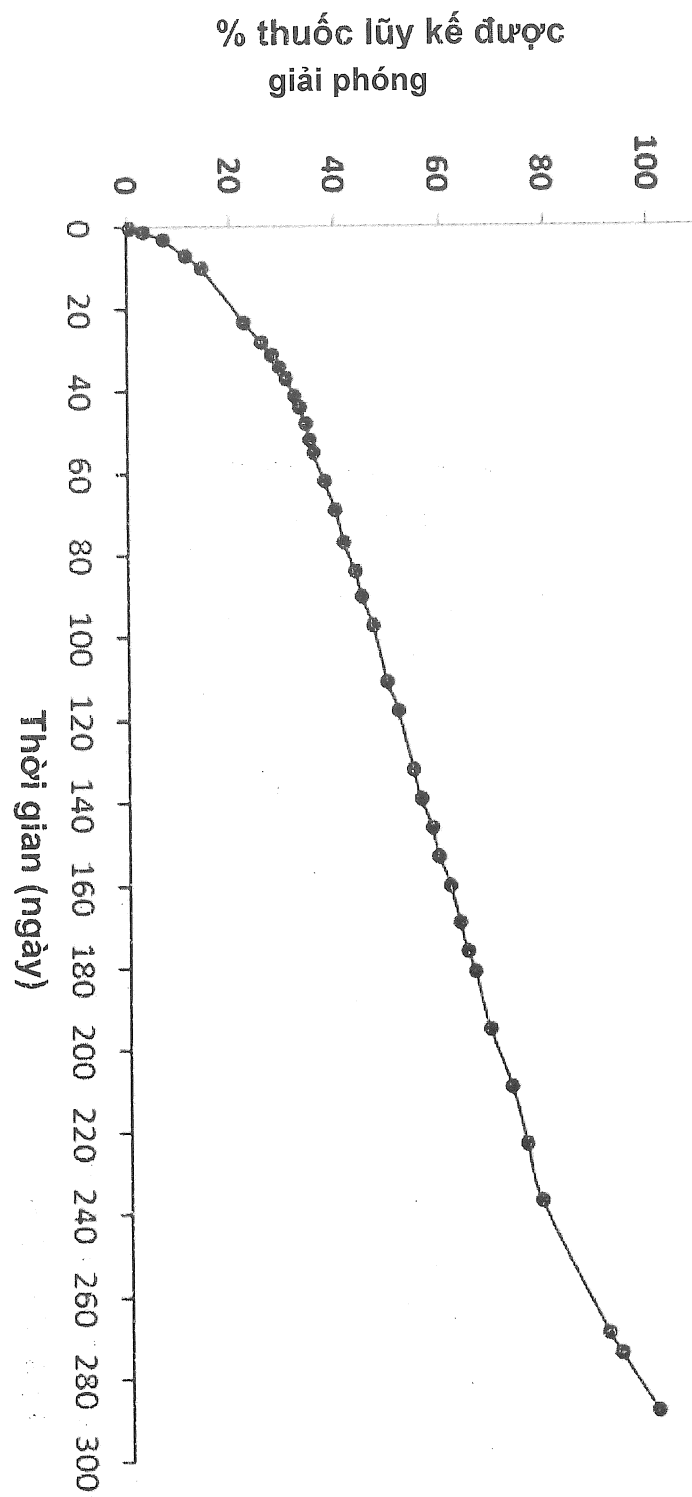
Hình 3



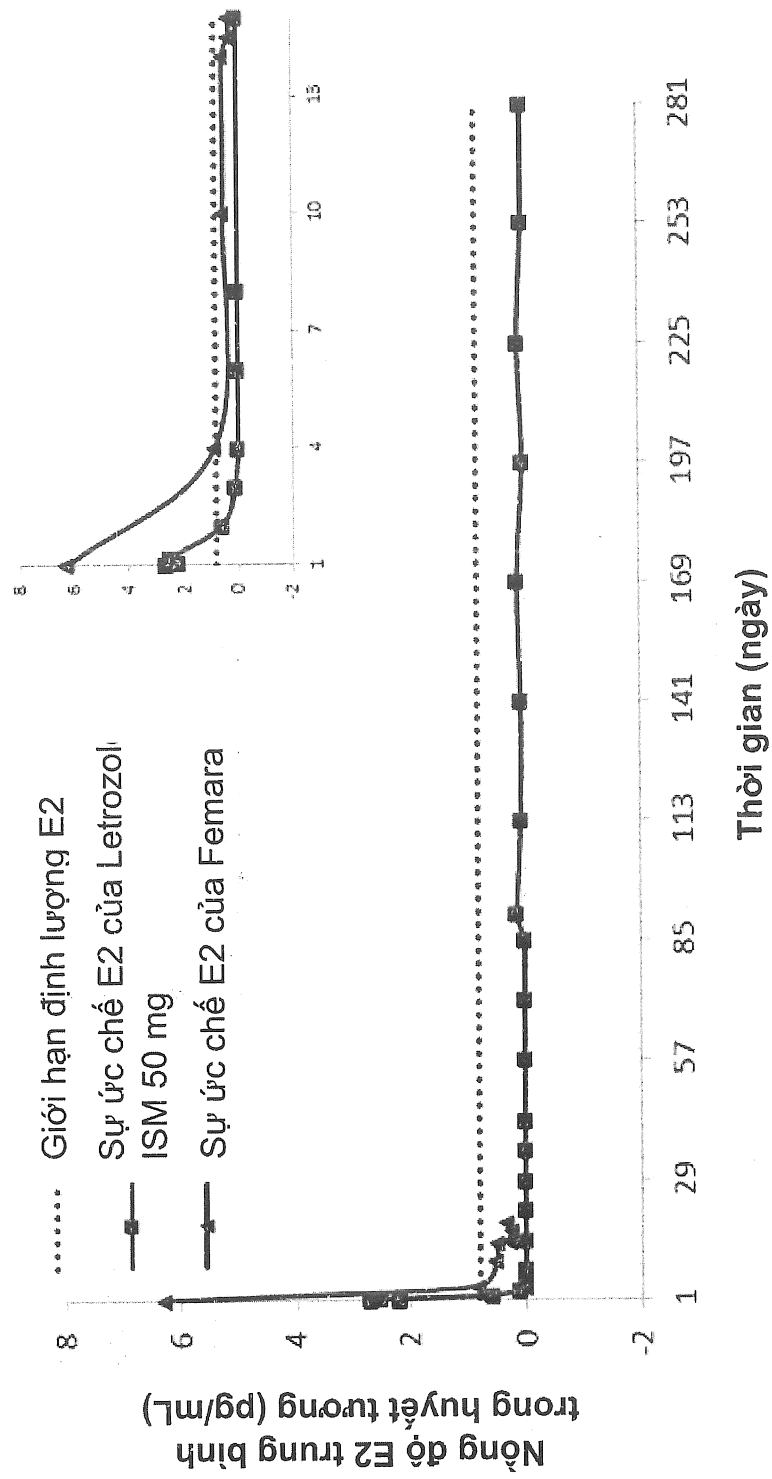
Hình 4



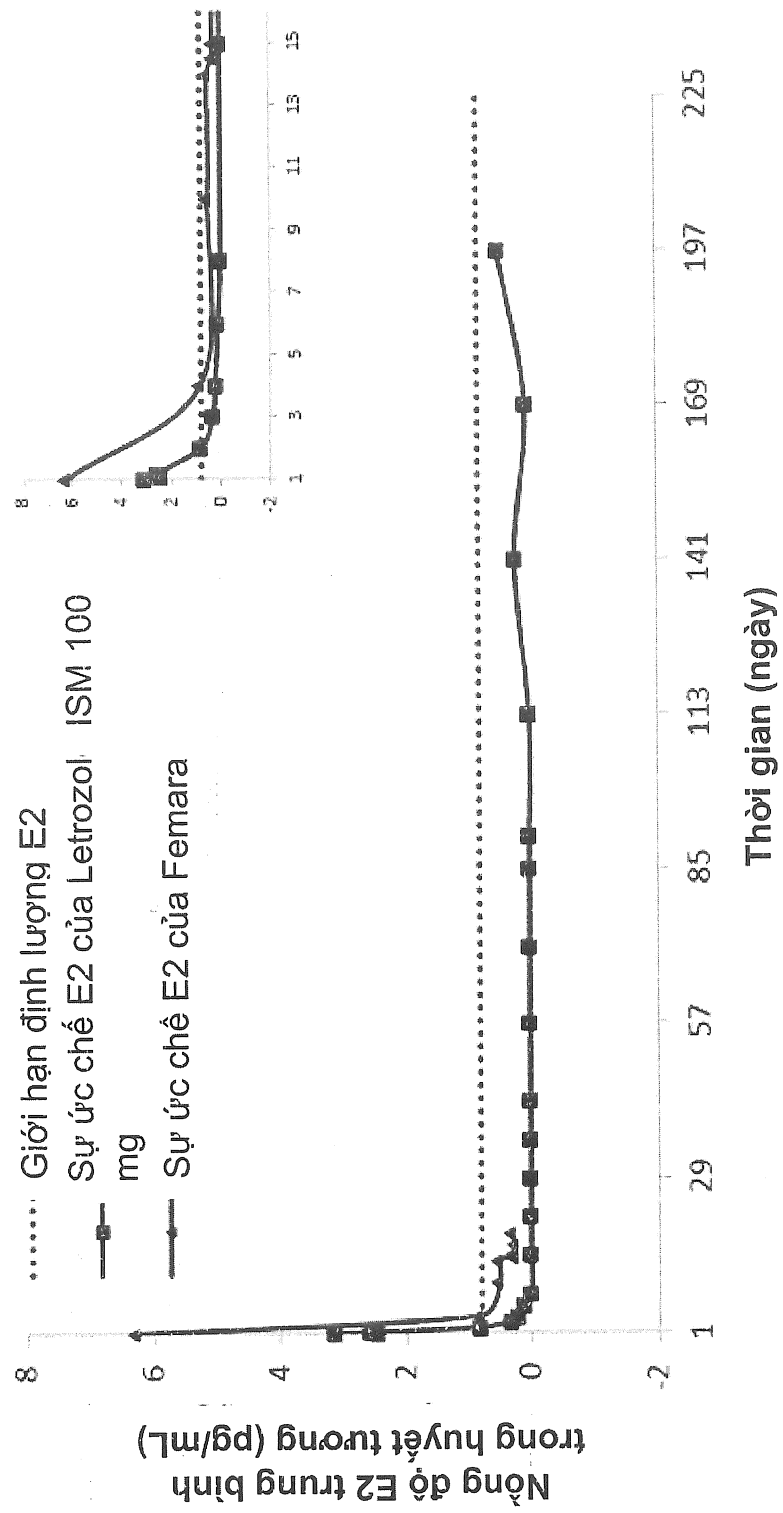
Hình 5



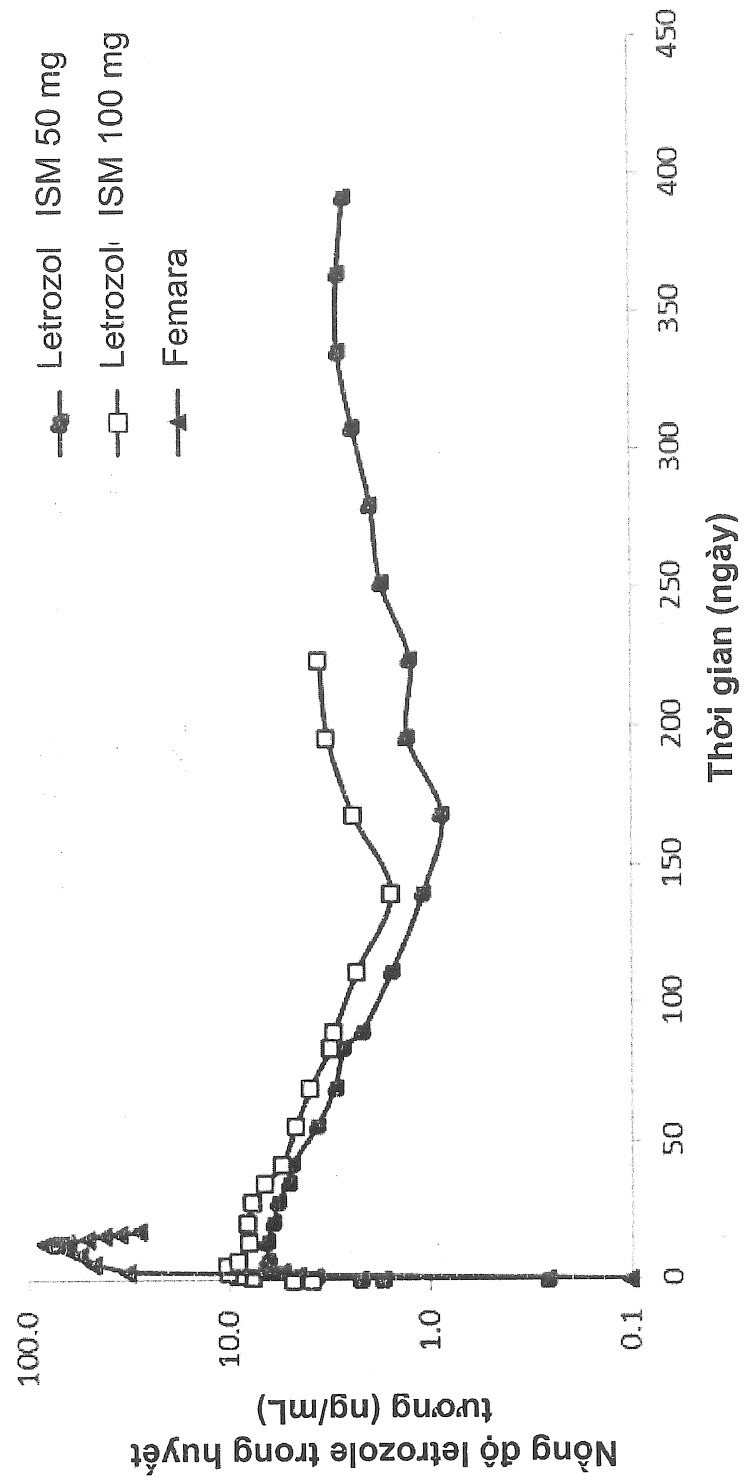
Hình 6



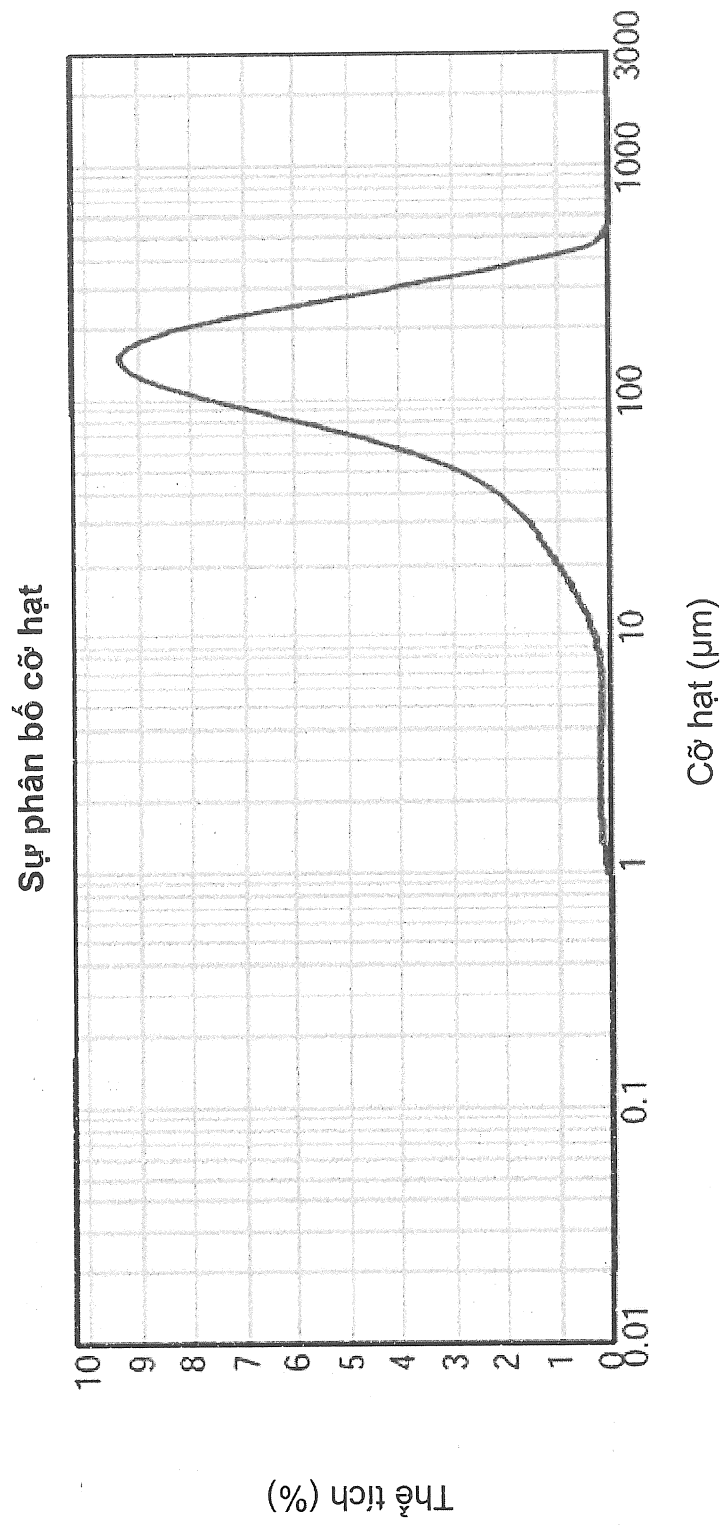
Hình 7



Hình 8



Hình 9



Thể tích (%)

Sự phân bố cỡ hạt

Cỡ hạt (μm)