



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

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



1-0042975

(51)^{2020.01} A61K 31/365; A61K 47/24; A61K 47/14 (13) B

(21) 1-2021-02710

(22) 19/08/2019

(86) PCT/US2019/047079 19/08/2019

(87) WO 2020/081148 23/04/2020

(30) 62/746,322 16/10/2018 US

(45) 27/01/2025 442

(43) 25/08/2021 401

(73) US NANO FOOD & DRUG INC (US)

300 Delaware Avenue, Suite 210-A Wilmington New Castle, DE 19801 United State of America

(72) PUI, Hing, Sang (CN); PUI, Yip, Shu (CN).

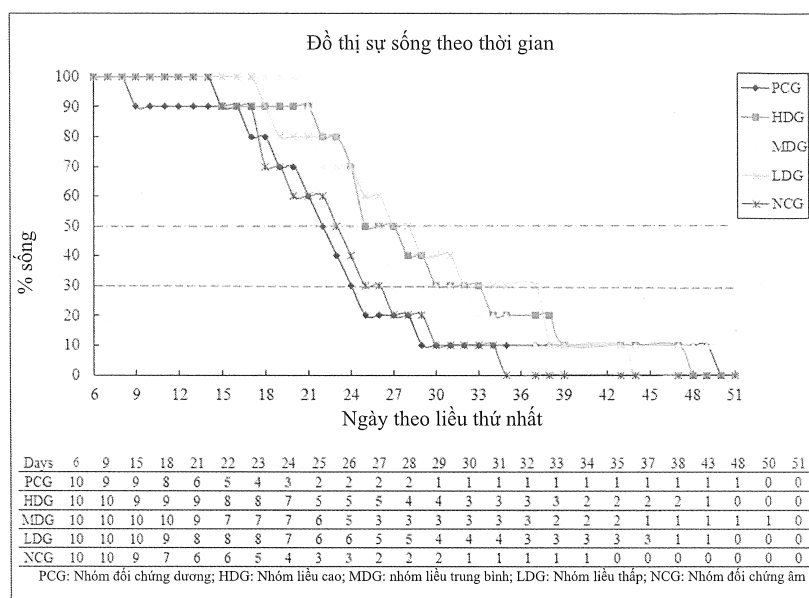
(74) Công ty TNHH dịch vụ sở hữu trí tuệ DREWMARKS (DREWMARKS CO.,LTD.)

(54) CHẾ PHẨM TIÊM TRONG KHỐI U VÀ BỘ KIT CHỨA CHẾ PHẨM NÀY

(21) 1-2021-02710

(57) Sáng chế đề cập được phẩm, chế phẩm tiêm trong khối u và bộ kit chứa chế phẩm này điều trị khối u ác tính ở động vật có vú, bao gồm việc sử dụng chế phẩm dạng tiêm chứa lượng chất hóa trị liệu có hiệu quả điều trị được hòa tan hoặc lơ lửng trong chất mang tương thích sinh học trực tiếp vào khối u ác tính. Theo một số phương án được ưu tiên, chế phẩm dạng tiêm là taxan (ví dụ: paclitaxel), dẫn xuất podophyllotoxin (ví dụ, etoposít), hoặc dẫn xuất camptothecin (ví dụ, hydroxycamptothecin).

Fig.1



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm được phẩm của thuốc chống ung thư để tiêm trực tiếp vào khối ung thư hoặc ung thư mô liên kết ác tính ở động vật có vú (ví dụ: người) bị bệnh ác tính

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư là nhóm bệnh liên quan đến sự phát triển bất thường của tế bào với khả năng xâm lấn hoặc lây lan sang các bộ phận khác của cơ thể. Hơn 100 loại ung thư ảnh hưởng đến con người. Các loại ung thư phổ biến nhất: phổi (2,09 triệu ca/năm); vú (2,09 triệu ca/năm); đại trực tràng (1,80 triệu ca/năm); tuyến tiền liệt (1,28 triệu ca/năm); ung thư da (không phải u ác tính/năm) (1,04 triệu ca); và dạ dày (1,03 triệu ca/năm), với các bệnh ung thư phổ biến nhất ở nam giới là ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại trực tràng và ung thư dạ dày và phổ biến nhất ở nữ là ung thư trực tràng, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi và ung thư cổ tử cung. Nguy cơ ung thư tăng đáng kể theo tuổi tác, và nhiều bệnh ung thư xảy ra phổ biến hơn ở các nước phát triển. Tỷ lệ ung thư cũng đang tăng lên khi ngày càng có nhiều người sống đến già và thay đổi lối sống xảy ra ở các nước đang phát triển

Ung thư là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới, ước tính khoảng 9,6 triệu ca tử vong trong năm 2018. Tác động kinh tế của bệnh ung thư là đáng kể và ngày càng gia tăng. Tính đến năm 2010, tổng chi phí kinh tế hàng năm của bệnh ung thư được ước tính là 1,16 nghìn tỷ đô la mỗi năm.

Ung thư có thể lây lan từ vị trí ban đầu của nó bằng cách lây lan cục bộ, lây lan theo đường bạch huyết đến các hạch bạch huyết trong khu vực hoặc lây lan theo đường máu qua đường máu đến các vị trí xa, được gọi là di căn. Khi ung thư di căn theo đường máu, nó thường di căn khắp cơ thể. Tuy nhiên, như giả thuyết trong đất và giả thuyết hạt giống của sự di căn ung thư, 'hạt' ung thư chỉ phát triển ở một số vị trí được chọn ('đất').

Các khối u phân tán được gọi là khối u di căn, trong khi khối u ban đầu được gọi là

khối u nguyên phát. Hầu hết tất cả các bệnh ung thư đều có thể di căn và di căn phổ biến ở giai đoạn cuối của ung thư. Các bước điển hình của di căn là xâm lấn cục bộ, xâm lấn vào máu hoặc bạch huyết, tuần hoàn trong cơ thể, thoát mạch vào mô mới, tăng sinh và hình thành mạch. Các loại ung thư khác nhau có xu hướng di căn đến các cơ quan cụ thể, nhưng nhìn chung, những nơi phổ biến nhất để di căn xảy ra là phổi, gan, não và xương.

Một số loại ung thư phổ biến nhất như ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư miệng và ung thư đại trực tràng có tỷ lệ chữa khỏi cao khi được phát hiện sớm và điều trị theo các phương pháp tốt nhất. Trong khi mục tiêu chính là chữa khỏi bệnh ung thư, hoặc kéo dài tuổi thọ đáng kể, thì việc cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân cũng là một mục tiêu quan trọng. Điều này có thể đạt được bằng cách chăm sóc hỗ trợ hoặc giảm nhẹ và hỗ trợ tâm lý xã hội.

Ung thư thường được điều trị bằng một số kết hợp của xạ trị, phẫu thuật, hóa trị và/hoặc liệu pháp nhắm đích (phương pháp nóng hoặc lạnh), với chăm sóc giảm nhẹ đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn nặng. Hầu hết bệnh nhân bị ung thư không chết vì ung thư tại thời điểm chẩn đoán hoặc phẫu thuật, mà là chết do di căn và sự tái phát của ung thư. Đối với ung thư giai đoạn muộn, cơ hội sống sót là rất nhỏ nếu không có các chế phẩm mới và cách điều trị mới vì các liệu pháp ngoài xạ trị, phẫu thuật và hóa trị thường không hiệu quả.

Xạ trị chỉ có hiệu quả đối với những bệnh nhân có biểu hiện bệnh khu trú trên lâm sàng ở giai đoạn đầu và giai đoạn giữa của ung thư, và không có hiệu quả đối với giai đoạn cuối của ung thư đã di căn. Phẫu thuật là phương pháp truyền thống trong đó toàn bộ hoặc một phần khối u được loại bỏ khỏi cơ thể nhưng phẫu thuật nói chung chỉ có hiệu quả để điều trị các giai đoạn sớm của ung thư. Hơn 50% bệnh nhân ung thư không còn có thể điều trị phẫu thuật hiệu quả vào thời điểm họ được chẩn đoán. Hơn nữa, các thủ tục phẫu thuật có thể làm tăng di căn của khối u thông qua lưu thông máu trong quá trình phẫu thuật.

Hóa trị, liên quan đến việc phá vỡ quá trình sao chép tế bào hoặc chuyển hóa tế bào,

hoạt động bằng cách tiêu diệt, ngăn chặn hoặc làm chậm sự phát triển của tế bào ung thư và có thể được sử dụng để thu nhỏ các khối u gây đau và các vấn đề khác. Tuy nhiên, vì tế bào ung thư không khác nhiều so với tế bào bình thường, hóa trị liệu không chỉ tiêu diệt các tế bào ung thư đang phát triển nhanh, phát triển và phân chia nhanh chóng, mà còn giết chết hoặc làm chậm sự phát triển của các tế bào khỏe mạnh phát triển và phân chia nhanh chóng. Trên thực tế, hóa trị có thể giết chết nhiều tế bào khỏe mạnh hơn tế bào ung thư vì có một số lượng lớn các tế bào khỏe mạnh trong cơ thể. Ví dụ về các tế bào khỏe mạnh đặc biệt nhạy cảm với hóa trị vì chúng phát triển và phân chia nhanh chóng là những tế bào nằm trong miệng và ruột và những tế bào khiến tóc mọc. Tồn thương đối với các tế bào khỏe mạnh này có thể gây ra các phản ứng phụ, chẳng hạn như lở miệng, buồn nôn và rụng tóc.

Hóa trị cũng có thể gây ra các tác dụng phụ sau: thiếu máu, chán ăn, chảy máu và bầm tím (giảm tiểu cầu), táo bón, mê sảng, tiêu chảy phù nề, mệt mỏi, các vấn đề về khả năng sinh sản, rụng tóc, nhiễm trùng và giảm bạch cầu, các vấn đề về miệng và cổ họng, buồn nôn và nôn mửa, các vấn đề về thần kinh, thay đổi da và móng tay, nhiễm độc tim, nhiễm độc phổi và nhiễm độc tủy xương.

Mặc dù các tác dụng phụ thường xuyên giảm hoặc hết sau khi kết thúc hóa trị, nhưng đối với ung thư giai đoạn tiến triển với di căn xa, các tác dụng phụ thường khiến bệnh nhân quá yếu, không thể chịu đựng thêm hóa trị và các tác dụng phụ nghiêm trọng trên các tế bào của cơ thể bệnh nhân - và đặc biệt là về tim, tủy xương và đường tiêu hóa - có thể dẫn đến nhiều bệnh nhân ở giai đoạn nặng từ chối điều trị thêm.

Các tác dụng phụ nghiêm trọng của thuốc chống ung thư là do độ đặc hiệu với đích kém của các loại thuốc đó. Thuốc lưu thông qua hầu hết các cơ quan bình thường của bệnh nhân cũng như các khối u đích đã định. Độ đặc hiệu với đích kém gây ra tác dụng phụ cũng làm giảm hiệu quả của hóa trị vì chỉ một phần nhỏ thuốc được nhắm đích chính xác. Hiệu quả của hóa trị liệu còn giảm do khả năng lưu giữ kém của các loại thuốc chống ung thư trong các khối u đích.

Với nhiều năm, hóa trị liệu cho bệnh ác tính đã được giới hạn trong việc tiêm tĩnh mạch qua đường miệng, trong động mạch, trong ổ phúc mạc và tiêm vào khoang màng phổi.

Có nhiều chế phẩm docetaxel dạng tiêm chấp thuận để thương mại hóa ở Hoa Kỳ, ví dụ, ở mức độ mạnh 20 mg/ml, 20 mg/2ml, 20 mg/0,5ml, 40 mg/ml, 80 mg/2ml, 80 mg/4ml, 80 mg/8ml, 120 mg/6ml, 130 mg/13 ml, 140 mg/7ml, 160 mg/8ml, 160 mg/16ml, 200 mg/10ml and 200 mg/20ml. Vào tháng 10 năm 2015, Eagle Pharmaceuticals ở Hoa Kỳ đã công bố một thỏa thuận cấp phép với Teikoku để thương mại hóa chế phẩm mới của thuốc tiêm docetaxel. Chế phẩm docetaxel Eagle được mô tả là không cần pha loãng trước và có sẵn trong lọ đơn liều 20 mg/ml hoặc trong lọ nhiều liều 80 mg/4 ml hoặc 160 mg/8 ml. Mỗi mililit của chế phẩm không chứa cồn chứa 20 mg docetaxel cùng với 27,5 mg dầu đậu nành, 585,0 mg polysorbat 80, 10,0 mg axit xitric và 442,2 mg polyetylen glycol 300. Đối với chế phẩm Eagle, FDA lưu ý rằng không cần thiết phải pha loãng trước và thuốc có thể được thêm trực tiếp vào dung dịch tiêm truyền, có thể bao gồm túi truyền 250 mL hoặc chai dung dịch natri clorit 0,9% hoặc dung dịch dextroza 5%, với nồng độ cuối cùng từ 0,3 mg/mL đến 0,74 mg/mL. Sản phẩm đó được cho là có hai bằng sáng chế của Hoa Kỳ được liệt kê trong Sách Cam của FDA - bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8.940.786 và bằng sáng chế Hoa Kỳ số 9.308.195. Có các bằng sáng chế và đơn đăng ký sáng chế khác liên quan đến các chế phẩm docetaxel, ví dụ, công bố đơn đăng ký sáng chế Hoa Kỳ số 2008/0319048, trong đó mô tả các chất đông khô của docetaxel trong đó phospholipit và etanol được sử dụng làm dung môi cho quá trình đông khô và bằng sáng chế của Hoa Kỳ. số 5,714,512, cũng là một phần của họ bằng sáng chế này và liên quan đến các chế phẩm bao gồm chủ yếu docetaxel hòa tan trong chất hoạt động bề mặt được chọn từ dầu thực vật polysorbat, polyoxyetyl hóa và dầu thầu dầu polyetoxyl hóa về cơ bản không chứa etanol.

Bằng sáng chế Mỹ số 5,698,582, cũng là một phần của họ bằng sáng chế này và liên quan đến các chế phẩm bao gồm chủ yếu docetaxel hòa tan trong chất hoạt động bề mặt

được chọn từ dầu thực vật polysorbat, polyoxyetyl hóa và dầu thầu dầu polyetoxyl hóa về cơ bản không chứa etanol.

Thuốc tiêm docetaxel được FDA chấp thuận theo 21 U.S.C. §355 (b) (2) (còn được gọi là đơn “505 (b) (2)”) được chia thành hai loại. Một loại gồm hai chai, trong đó một chai chứa nồng độ của thuốc chính và chai còn lại chứa chất pha loãng. Hai chai được trộn trước đồng nhất và sau đó glucose hoặc nước muối được thêm vào để pha loãng trước khi sử dụng. Loại còn lại chỉ bao gồm một chai, trong đó glucose và nước muối được thêm trực tiếp để pha loãng nồng độ của thuốc chính trước khi sử dụng. Loại sản phẩm này còn được gọi là “sẵn sàng sử dụng”.

Bảng 1 dưới đây cung cấp tổng quan về các chế phẩm tiêm docetaxel được FDA chấp thuận đã được phê duyệt theo 505 (b) (2):

Bảng 1

Tên nhãn hiệu	Nhà sản xuất	Ngày chấp thuận	Liều	Mô tả
Taxotere® (Reference)	Sanofi-Aventis	14/05/1996	20 mg/0,5 mL	2 lọ
			80 mg/2 mL	
		01/08/2010	20 mg/1 mL	1 lọ
			80 mg/4 mL	
			160 mg/8 mL	
Docetaxel Injection	Hospira Inc.	08/03/2011	20 mg/2 mL	1 lọ
			80 mg/8 mL	
			160 mg/16 mL	
Docetaxel Injection	Healthcare	08/06/2011	20 mg/0,5 mL	2 lọ
			80 mg/2 mL	
Docetaxel Injection	Sandoz	29/06/2011	20 mg/2 mL	1 lọ
			80 mg/8 mL	
			160 mg/16 mL	
Docetaxel Injection (không liên tục)	Apotex Inc.	11/01/2012	20 mg/0,5 mL	2 lọ
			80 mg/2 mL	
Docetaxel Injection	Actavis LLC	12/04/2013	20 mg/mL	1 lọ
			80 mg/4 mL	
			140 mg/7 mL	
Docetaxel Injection (không liên tục)	Pfizer Labs	13/03/2014	20 mg/2 mL	1 lọ
			80 mg/8 mL	
			200 mg/20 mL	
Docetaxel Injection	Eagle Pharms	12/12/2015	20 mg/1 mL	1 lọ
			80 mg/4 mL	
			160 mg/8 mL	

Như có thể thấy từ bảng 1, nồng độ và thông số kỹ thuật do mỗi công ty phát triển là

khác nhau, nhưng tất cả các sản phẩm cần được pha loãng đến nồng độ quy định (0,3 ~ 0,74mg/mL) bằng dung dịch glucoza 5% hoặc nước muối 0,9% trước khi quản lý lâm sàng.

Bảng 2 dưới đây cho thấy sự khác biệt giữa các chế phẩm tiêm docetaxel bán sẵn trên thị trường trước khi pha loãng tùy thuộc vào sản xuất khác nhau (mg/mL): các chế phẩm chứa lượng lớn polysorbat 80, etanol hoặc PEG để tạo điều kiện phân tán docetaxel trong nước trước khi tiêm tĩnh mạch cuối cùng.

Bảng 2

Chế phẩm	Công ty	Sanofi-Aventis		Hospira	Accord	Sando	Apotex	Pfizer	Actavis	Eagle
		2 lọ	1 lọ							
	Docetaxel	10	20	10	10	10	10	10	20	20
	Polysorbat 80	260	540	260	260	80	Q.S.	259	424	585
	etanol khử nước	88,3	395	Q.S.	15	258,9	59,8	315,7	400	/
	PEG 300	/	/	Q.S.	/	648	565	/	/	442,2
	PEG 400	/	/	/	97,5	/	/	/	/	0
	Propylen glycol	/	/	/	/	/	/	374	/	/
	Dầu đậu nành	/	/	/	/	/	/	/	/	27,5
	Polyvinyl Pyrrolidone P12	/	/	/	/	/	/	/	100	/
	Axit xitric	/	/	4	Q.S.	4	/	/	6	10
	EDTA-2Na	/	/	/	/	/	/	0,01	/	/
	Nước	Q.S.	/	/	Q.S.	Q.S.	Q.S.	/	/	/
	Chế phẩm sử dụng sẵn	x	√	√	x	√	x	√	√	√

(Q.S.: là viết tắt của số lượng vừa phải; “/” là không có)

Paclitaxel là chất hóa trị liệu nổi tiếng khác đã được chấp thuận sử dụng ở Hoa Kỳ. Nó có sẵn dưới dạng chế phẩm thuốc tiêm với nồng độ 6 mg/ml từ một số công ty dược phẩm. Cũng có sẵn trong lọ 100 mg để sử dụng dưới dạng hỗn dịch để truyền tĩnh mạch (IV). Các chế phẩm thuốc tiêm paclitaxel bán sẵn trên thị trường chứa 50% dầu thầu dầu và 50% etanol, có hoặc không có polysorbat 80. Tất cả các chế phẩm tiêm paclitaxel hiện có chỉ dùng để tiêm vào tĩnh mạch, vì dầu thầu dầu được biết là có thể gây ra tác dụng

phụ (nhảy cảm) khi được đưa vào tiêm tĩnh mạch.

Phòng ngừa hoặc bảo vệ khỏi các tác dụng phụ của hóa trị liệu sẽ là một lợi ích lớn cho bệnh nhân ung thư. Do đó, mục tiêu của sáng chế là cung cấp hệ thống và phương pháp phân phối có khả năng sử dụng hóa trị liệu trực tiếp lên khối u ác tính ở động vật có vú (ví dụ, con người) mà không bị các tác dụng phụ và độc tính của các phương pháp điều trị trước đây.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các chế phẩm và phương pháp điều trị khối u ác tính ở động vật.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp sử dụng các chất hóa trị liệu cho động vật (ví dụ, con người) để làm giảm các tác dụng phụ không đáng có hiện tại khi sử dụng các chất đó.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các chế phẩm ổn định của các taxan hữu ích trong các phương pháp của sáng chế.

Phù hợp với các mục đích trên và các mục đích khác, sáng chế đề cập đến được phẩm dạng tiêm của (các) chất hóa trị liệu được hòa tan hoặc lơ lửng trong chất mang được dùng để đưa trực tiếp vào khối u ác tính ở động vật có vú (ví dụ, người). Theo một số phương án được ưu tiên, được phẩm dạng tiêm là ổn định.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị khối u ác tính ở động vật có vú, bao gồm việc sử dụng chế phẩm dạng tiêm chứa lượng chất hóa trị liệu có hiệu quả được hòa tan hoặc lơ lửng trong chất mang tương thích sinh học trực tiếp vào khối u ác tính. Theo một số phương án, khối u ác tính có thể nằm ở vị trí trên động vật có vú được chọn từ nhóm bao gồm não, đầu, mắt, miệng, lưỡi, cổ, tuyến giáp, hệ tiêu hóa, gan, tuyến tụy, túi mật, phổi, hệ hô hấp, hệ niệu sinh dục, vú, hệ bạch huyết, hệ tim mạch, hệ thần kinh, da, lồng ngực, màng phổi, u trung biểu mô, ung thư phổi, hệ cơ xương, ổ bụng có tính chất nguyên phát hoặc thứ phát. Khối ác tính có thể là khối đã di căn từ cơ quan khác của động

vật có vú. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, chất mang tương thích sinh học bao gồm polyetylen glycol (PEG) hoặc dầu thực vật. Theo một số phương án được ưu tiên, chế phẩm bao gồm chất hóa trị liệu là ổn định. Theo một số phương án được ưu tiên, chất hóa trị liệu bao gồm thuốc chống ung thư tan trong dầu. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, chất hóa trị liệu đều là nước không tan và không tan trong dầu.

Đối với một số loại ung thư, có những vị trí hạn chế để di căn. Sáng chế đặc biệt hữu ích trong những trường hợp như vậy, vì khối u và di căn có thể được điều trị dễ dàng hơn bằng cách tiêm và do đó loại bỏ được tận gốc.

Trong một số phương án được ưu tiên nhất định, chế phẩm dạng tiêm sử dụng qua ống tiêm hoặc kim của kính quang thể.

Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, chất hóa trị liệu bao gồm taxan. Theo một số phương án được ưu tiên, taxan là paclitaxel, hoặc chất tương tự hoặc tiền chất của chúng hoặc muối được dụng của chúng. Theo một số phương án được ưu tiên, chất hóa trị liệu có chứa paclitaxel và dầu đậu nành. Theo một số phương án được ưu tiên, chất hóa trị liệu có chứa paclitaxel. Trong các phương án ưu tiên khác, taxan là docetaxel. Theo các phương án được ưu tiên khác, chất hóa trị liệu bao gồm dẫn xuất podophyllotoxin như etoposid hoặc teniposit. Theo các phương án được ưu tiên nhất định, chất hóa trị liệu bao gồm các dẫn xuất camptothecin, chẳng hạn như hydroxycamptothecin (ví dụ, 10-hydroxycamptothecin hoặc 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, bao gồm các dẫn xuất liên kết với nhóm hydroxyl phenolic của 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin).

Theo một số phương án, khối ác tính là

(i) bệnh ác tính bề ngoài của da, mắt, lưỡi, miệng, tuyến giáp, vú, cổ tử cung, tử cung, hậu môn, tuyến tiền liệt, âm đạo, ung thư mô liên kết xương, ung thư biểu mô niệu đạo, v.v. và chất hóa trị liệu có thể được tiêm bằng cách sử dụng ống tiêm trực tiếp vào khối u ác tính, hoặc

(ii) ung thư vòm họng và chất hóa trị liệu có thể được tiêm vào khối u ác tính bằng ống tiêm hoặc kim qua ống soi mũi họng; hoặc là

(iii) ung thư gan, thận và túi mật và chất hóa trị liệu có thể được tiêm bằng ống tiêm qua da vào khối u ác tính với sự hỗ trợ của siêu âm, hoặc qua lỗ trên thành bụng được tạo ra trong quá trình phẫu thuật nội soi vào khối u ác tính; hoặc là

(iv) ung thư buồng trứng, ống dẫn trứng, tuyến tụy, di căn hạch bạch huyết hoặc xâm lấn trực tiếp vào phúc mạc vào khoang bụng và chất hóa trị liệu có thể được tiêm bằng kim vào khối ác tính qua các lỗ của phẫu thuật nội soi; hoặc

(v) ung thư biểu mô hoặc ung thư mô liên kết thực quản, dạ dày, tá tràng, ruột non và chất hóa trị liệu có thể được tiêm bằng kim vào khối u ác tính thông qua ống soi ruột hoặc qua các lỗ được tạo ra trong quá trình phẫu thuật nội soi hoặc các lỗ được tạo ra trong quá trình phẫu thuật nội soi lồng ngực; hoặc

(vi) ung thư biểu mô hoặc ung thư mô liên kết ruột già và trực tràng và chất hóa trị liệu có thể được tiêm bằng kim vào khối ác tính thông qua nội soi đại tràng hoặc qua các lỗ trên thành bụng của phẫu thuật nội soi; hoặc

(vii) ung thư biểu mô hoặc ung thư mô liên kết cổ họng, phổi và khí quản và chất hóa trị liệu có thể được tiêm bằng kim của ống soi phế quản sợi vào khối u ác tính; hoặc

(viii) ung thư biểu mô phổi hoặc khí quản, chất hóa trị liệu có thể được tiêm bằng ống tiêm với sự hỗ trợ của siêu âm, chụp x-quang, chụp CT, quét MR hoặc qua các lỗ của phẫu thuật nội soi lồng ngực; hoặc là

(ix) ung thư biểu mô hoặc ung thư mô liên kết bàng quang tiết niệu và chất hóa trị liệu có thể được tiêm vào khối u ác tính bằng kim qua kính soi bàng quang, hoặc qua các lỗ trên thành bụng được thực hiện trong quá trình phẫu thuật nội soi;

(x) ung thư biểu mô hoặc ung thư mô liên kết tử cung và chất hóa trị liệu có thể được tiêm vào khối u ác tính bằng ống tiêm của kính soi tử cung; hoặc thông qua các lỗ trên thành bụng được thực hiện trong phẫu thuật nội soi;

(xi) ung thư biểu mô hoặc ung thư mô liên kết của hầu và thanh quản và chất hóa trị liệu có thể được tiêm vào khối u ác tính bằng kim qua ống soi thanh quản; hoặc

(xii) ung thư biểu mô não và chất hóa trị liệu có thể được tiêm bằng kim vào khối ác tính sau khi khoan một lỗ trên xương tương ứng của hộp sọ dưới sự trợ giúp của tia X, quét CT hoặc quét MR; hoặc

(xii) ung thư biểu mô (các) tinh hoàn, mào tinh hoàn, dương vật và/hoặc âm đạo và chất hóa trị liệu có thể được tiêm trực tiếp bằng kim vào khối u ác tính mà không cần pha loãng.

Một phần, sáng chế hướng tới các chế phẩm tiêm để sử dụng trong các phương pháp của sáng chế (tiêm trực tiếp vào khối u ác tính). Theo các phương án như vậy, chế phẩm dạng tiêm bao gồm hoặc bao gồm một hoặc nhiều chất hóa trị liệu cùng với (các) tá dược được dùng để hòa tan hoặc tạo hỗn dịch chất hóa trị liệu để nó có thể được tiêm trực tiếp vào khối u ác tính. Tốt hơn là, chế phẩm dạng tiêm tương thích sinh học và chỉ chứa các tác nhân thường được coi là an toàn (GRAS).

Sáng chế còn hướng một phần đến chế phẩm có thể tiêm của taxan, bao gồm lượng taxan có hiệu quả điều trị, chất tương tự hoặc tiền chất của chúng, hoặc muối được dùng của chúng trong chất mang được dùng để tiêm bao gồm hoặc gồm PEG có trọng lượng phân tử từ khoảng PEG 200 đến khoảng PEG 400, và/hoặc chế phẩm dạng tiêm ổn định của taxan, bao gồm lượng taxan hữu hiệu trong điều trị, chất tương tự hoặc tiền chất của chúng, hoặc muối được dùng của chúng trong chất mang được dùng đối với thuốc tiêm bao gồm PEG có trọng lượng phân tử từ khoảng PEG 200 đến khoảng PEG 400, triglycerit chuỗi trung bình hoặc dầu thực vật được dùng. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, dầu thực vật là dầu đậu nành. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, (các) triglycerit chuỗi trung bình được chọn từ nhóm bao gồm axit caproic, axit caprylic, axit capric, axit lauric và hỗn hợp của chúng. Trong các phương án ưu tiên nhất định, taxan là docetaxel.

Sáng chế cũng đề cập một phần đến chế phẩm dạng tiêm của dẫn xuất

podophyllotoxin, chứa lượng dẫn xuất podophyllotoxin có hiệu quả điều trị trong chất mang được dụng để tiêm bao gồm hoặc gồm PEG có trọng lượng phân tử từ khoảng PEG 200 đến khoảng PEG 400, và/hoặc chế phẩm dạng tiêm ổn định của dẫn xuất podophyllotoxin, bao gồm lượng hữu hiệu điều trị của dẫn xuất podophyllotoxin, chất tương tự hoặc tiền chất của nó, hoặc muối được dụng của chúng trong chất mang được dụng để tiêm bao gồm PEG có trọng lượng phân tử từ khoảng PEG 200 đến khoảng PEG 400, triglycerit chuỗi trung bình hoặc dầu thực vật được dụng. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, dầu thực vật là dầu đậu nành. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, triglycerit chuỗi trung bình được chọn từ nhóm bao gồm axit caproic, axit caprylic, axit capric, axit lauric và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, dẫn xuất podophyllotoxin là teniposid, etoposid, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng tiêm của camptothecin hoặc (các) dẫn xuất của chúng, bao gồm lượng hydroxycamptothecin (dẫn xuất camptothecin) có hiệu quả điều trị trong chất mang được dụng để tiêm bao gồm hoặc gồm PEG có trọng lượng phân tử từ khoảng PEG 200 đến khoảng PEG 400, hoặc chế phẩm tiêm ổn định của dẫn xuất camptothecin, bao gồm lượng hydroxycamptothecin có hiệu quả điều trị, chất tương tự hoặc tiền chất của nó, hoặc muối được dụng của chúng trong chất mang được dụng để tiêm bao gồm PEG có trọng lượng phân tử từ khoảng PEG 200 đến khoảng PEG 400, triglycerit chuỗi trung bình hoặc dầu thực vật được dụng.

Sáng chế còn hướng đến bộ kit, bao gồm lọ thứ nhất chứa chất hóa trị liệu dạng kết tinh, dạng bột hoặc đông khô, và lọ thứ hai chứa các tá dược được dụng cần thiết để phân phối chất hóa trị liệu đến khối u, các tá dược được dụng bao gồm PEG có trọng lượng phân tử từ khoảng PEG 200 đến khoảng PEG 400, là triglycerit chuỗi trung bình, etanol, hoặc dầu thực vật được dụng.

Trong các phương án nhất định, chất hóa trị liệu không tan trong nước. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là taxan (ví dụ, paclitaxel, docetaxel), hydroxycamptothecin, teniposid, etoposid, D Dantinomycin, carmustine, v.v. và chế phẩm tiêm tốt hơn là chứa

một hoặc nhiều tá dược hữu cơ làm dung môi không chứa nước, bao gồm nhưng không giới hạn ở, dầu đậu nành, dầu thầu dầu, dầu mè, dầu lạc, triglycerit chuỗi trung bình, dầu dừa, dầu cá, dầu hạt bông, dầu ngô, dầu ô liu, dầu hạt đào hoặc bất kỳ loại dầu được dụng nào khác để tiêm có thể hòa tan hoặc tạo huyền phù chất hóa trị liệu đủ để tiêm vào vị trí mong muốn, ví dụ, khối u ác tính. Theo một số phương án, chế phẩm tiêm không chứa các dung môi khác. Theo các phương án khác, chế phẩm dạng tiêm chứa cồn.

Theo một số phương án khác, chế phẩm tiêm không chứa cồn. Theo các phương án khác, chế phẩm tiêm còn chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở etyl oleat, benzyl benzoat, polysorbat, PEG, cholesterol, phospholipit, propylen glycol, glycerin, rượu etylic, niacinamit, dimetyl sulfoxit, isopropanol nhũc đầu khâu, dimethylacetamit, chất hoạt động bề mặt (ví dụ: chất hoạt động bề mặt không ion), v.v. Trong một số phương án được ưu tiên, chế phẩm tiêm dùng để tiêm trực tiếp vào mô ung thư cục bộ và không dùng để tiêm tĩnh mạch. Theo một số phương án nhất định, chế phẩm tiêm bao gồm hai hoặc nhiều chất hóa trị liệu.

Các triglycerit chuỗi trung bình là triglycerit mà axit béo có đuôi béo gồm 6–12 nguyên tử carbon. Các ví dụ về triglycerit chuỗi trung bình hữu ích làm dung môi trong sáng chế bao gồm axit caproic, axit caprylic, axit capric, axit lauric và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng tiêm của taxan, bao gồm lượng taxan hữu hiệu trong điều trị, chất tương tự của chúng, hoặc muối được dụng của chúng trong chất mang được dụng để tiêm bao gồm hoặc gồm từ khoảng 70 % đến khoảng 100% dung môi chứa cồn được dụng (ví dụ, etanol). Trong các phương án ưu tiên nhất định, taxan là docetaxel. Trong các phương án ưu tiên khác, taxan là docetaxel.

Để sáng chế được mô tả ở đây được hiểu đầy đủ hơn, các định nghĩa sau được cung cấp cho mục đích của sáng chế này:

Thuật ngữ "bệnh nhân" được dùng để chỉ bất kỳ động vật nào được điều trị bằng chế phẩm và bằng các phương pháp được mô tả ở đây. Các chế phẩm và phương pháp hiện tại

có thể điều trị cho bất kỳ động vật nào, ví dụ, bất kỳ động vật có xương sống nào, bao gồm nhưng không giới hạn ở người (phương án được ưu tiên), động vật linh trưởng, chó, mèo, ngựa, gia súc, v.v.. Trong các phương án được ưu tiên, bệnh nhân là người. Bệnh nhân (chẳng hạn như người) có thể mắc bệnh tiến triển hoặc mức độ bệnh thấp hơn, chẳng hạn như gánh nặng khối u thấp. Theo một số phương án, bệnh nhân đang ở giai đoạn đầu của bệnh tăng sinh (chẳng hạn như ung thư). Theo một số phương án khác, bệnh nhân đang ở giai đoạn tiến triển của bệnh tăng sinh (chẳng hạn như ung thư).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "liều đơn vị" dùng để chỉ các đơn vị vật lý rời rạc thích hợp làm liều lượng đơn nhất cho các đối tượng động vật có vú.

Thuật ngữ "bao gồm" là thuật ngữ bao hàm được hiểu có nghĩa là chứa, bao hàm, bao trùm hoặc bao gồm các phần tử được liệt kê sau thuật ngữ, nhưng không loại trừ các phần tử không được ghi nhận khác.

"Lượng có hiệu quả điều trị" có nghĩa là lượng mà khi sử dụng cho động vật để điều trị bệnh, đủ để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn (ví dụ: ảnh hưởng đến việc điều trị bệnh đó).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "trị" hoặc "điều trị" bệnh bao gồm ngăn ngừa bệnh xảy ra ở động vật có thể dễ mắc bệnh nhưng chưa trải qua hoặc biểu hiện các triệu chứng của bệnh (điều trị dự phòng), ức chế bệnh (làm chậm hoặc ngăn chặn sự phát triển của nó), giúp giảm các triệu chứng hoặc tác dụng phụ của bệnh (bao gồm cả điều trị giảm nhẹ) và làm thuyên giảm bệnh (gây ra sự thoái lui của bệnh).

Thuật ngữ "chế phẩm" và "công thức" được sử dụng thay thế cho nhau ở đây.

Thuật ngữ "ổn định" được áp dụng cho các chế phẩm của sáng chế có nghĩa là theo mục đích của sáng chế mà chế phẩm có mức tạp chất chấp nhận được khi được bảo quản ở nhiệt độ từ 5°C đến 20°C, và tốt hơn là từ 5°C đến 40°C, trong thời gian ít nhất 14 ngày. Mức tạp chất có thể chấp nhận được được xem xét theo mục đích của sáng chế tổng mức tạp chất bằng hoặc nhỏ hơn 2% tổng lượng thuốc có trong chế phẩm. Theo các

phương án khác, trong đó thuốc là taxan như paclitaxel, độ ổn định cũng có thể được xác định là chứa lượng tạp chất riêng lẻ thường được tìm thấy cho các taxan này. Ví dụ, đối với paclitaxel, độ ổn định có thể được định nghĩa là chế phẩm chứa baccatin với lượng bằng hoặc ít hơn 0,8%, chuỗi bên etyl este với lượng bằng hoặc nhỏ hơn 0,4%, 10-deacetyl paclitaxel với lượng bằng hoặc nhỏ hơn 0,8%, 7-epi-10-deacetyl-paclitaxel với lượng bằng hoặc nhỏ hơn 0,6%, 7-epi-10 paclitaxel với lượng bằng hoặc nhỏ hơn 0,6% và/hoặc các tạp chất lớn nhất khác với lượng bằng hoặc nhỏ hơn 0,1%. Do đó, độ ổn định theo một số phương án dựa trên tổng số tạp chất; và theo các phương án khác là dựa trên một hoặc nhiều tạp chất được đề cập trong câu cuối cùng.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 cung cấp khả năng sống sót của các nhóm chuột khác nhau theo thời gian, sau lần tiêm chất hóa trị lần đầu tiên trong ví dụ 16 (dầu paclitaxel).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả có tham chiếu đến các phương án và kỹ thuật cụ thể và được ưu tiên khác nhau, tuy nhiên, cần hiểu rằng nhiều biến thể và sửa đổi có thể được thực hiện trong khi vẫn thuộc phạm vi của sáng chế.

Trong thực tế hiện nay, phương pháp điều trị tiêu chuẩn của hầu hết các khối u rắn có khả năng chữa khỏi là phẫu thuật cắt bỏ thường sau đó là hóa trị. Đối với những tác nhân gây ung thư chính như ung thư phổi, vú và đại trực tràng, việc sử dụng hóa trị sau khi khối u được phẫu thuật cắt bỏ có thể loại bỏ bệnh vi mô (bệnh không thể phát hiện bằng công nghệ hình ảnh thông thường) ở những bệnh nhân vẫn còn tồn tại các tế bào ung thư còn sót lại sau phẫu thuật. Tuy nhiên, phương pháp điều trị này thường không thành công và hóa trị thường bị hạn chế bởi các tác dụng phụ do các tác nhân đó gây ra (như đã giải thích ở trên).

Các chất hóa trị liệu

Theo các phương án được ưu tiên của sáng chế, lượng có hiệu quả điều trị của một

hoặc nhiều chất hóa trị liệu được dùng được đưa vào chế phẩm tiêm theo sáng chế.

Bất kỳ tác nhân (thuốc) hóa trị nào (ví dụ, chống ung thư) đều có thể được sử dụng để tiêm trực tiếp vào khối u ác tính của động vật (ví dụ, người). Tốt hơn là chất hóa trị có thể hòa tan trong dầu vì màng tế bào ung thư có cấu trúc lớp lipit kép. Vì vậy, nếu thuốc tan trong lipit, nó có thể xâm nhập vào tế bào ung thư một cách dễ dàng. Chất hóa trị liệu được tiêm vào tĩnh mạch hoặc động mạch của bệnh ung thư có thể được đưa ra khỏi khối u mà không xâm nhập vào tế bào ung thư, và do đó hiệu quả (ví dụ: , tác dụng diệt tế bào) yếu. Ngược lại, khi chất hóa trị liệu hòa tan trong lipit được tiêm trực tiếp vào khối u, nó có thể phát huy tác dụng trong thời gian dài hơn và có thể xâm nhập vào tế bào ung thư dễ dàng hơn.

Ví dụ về các chất hóa trị hữu ích trong các chế phẩm của sáng chế bao gồm các taxan, hoặc các chất tương tự hoặc tiền chất của chúng, và muối của chúng. Các taxan là chất hóa trị diterpen có chức năng một phần bằng cách phá vỡ chức năng của vi ống, dẫn đến ức chế sự phân chia tế bào.

Tốt hơn là taxan được chọn từ nhóm bao gồm paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, taxadiene, baccatin III, taxchinin A, brevifoliol, và taxuspine D, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một số phương án, taxan được chọn từ nhóm bao gồm paclitaxel, docetaxel và cabazitaxel, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một số phương án được ưu tiên, taxan là paclitaxel, hoặc chất tương tự hoặc tiền chất của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

"Chất tương tự" của paclitaxel như được sử dụng ở đây đề cập đến hợp chất được tạo ra bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hoặc nhóm chức của paclitaxel. Chất tương tự paclitaxel nổi tiếng nhất là docetaxel tương tự bán tổng hợp (Taxotere®), đã được phê duyệt để điều trị nhiều loại bệnh ung thư, bao gồm ung thư phổi, ung thư vú và ung thư tuyến tiền liệt. Các dẫn xuất paclitaxel khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cabazitaxel (Jevtana®), được phê duyệt để điều trị ung thư tuyến tiền liệt, DJ-927 (Tasetaxel®), XRP9881 (Larotaxel®), BMS-275183, Ortataxel® và RPR 109881A và

BMS-184476. "Tiền chất" của paclitaxel như được sử dụng ở đây đề cập đến hợp chất mà nó được chuyển đổi thành paclitaxel sau khi sử dụng đối tượng. Ví dụ về tiền chất paclitaxel bao gồm, nhưng không giới hạn ở, DHA-paclitaxel (Taxoprexin®) và paclitaxel polyglumex (Opaxio®), cả hai đều đang trong giai đoạn phát triển lâm sàng.

Như được sử dụng ở đây, "muối dược dụng" của các taxan, trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô của bệnh nhân mà không có độc tính quá mức, không gây kích ứng, phản ứng dị ứng và tương tự, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý, và hiệu quả cho mục đích sử dụng của chúng, cũng như các dạng zwitterionic, nếu có thể, của các taxan. Thuật ngữ "muối" dùng để chỉ các muối bổ sung axit hữu cơ, vô cơ và tương đối không độc hại của các taxan. Các muối đại diện bao gồm hydrobromit, hydroclorua, sulfat, bisulfat, nitrat, acetat, oxalat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, borat, benzoat, lactat, photphat, tosylat, xitrat, maleat, fumarat, succinat, tartrat, naphtylat, muối mesylat, glucoheptonat, lactobionat và laurylsulphonat, và các loại tương tự. Chúng có thể bao gồm các cation dựa trên kim loại kiềm và kiềm thổ, chẳng hạn như natri, liti, kali, canxi, magiê, và các chất tương tự, cũng như amoni không độc, amoni bậc bốn và các cation amin bao gồm, nhưng không giới hạn ở amoni, tetrametylamoni, tetraetylamoni, metylamin, đimetylamini, trimetylamini, trietylamini, etylamin và các chất tương tự.

Paclitaxel đã được chứng minh là có tác dụng chống ung thư và chống ung thư đáng kể trong ung thư buồng trứng kháng thuốc và đã cho thấy hoạt tính kháng u tuyệt vời ở nhiều loại mô hình khối u, cũng như ức chế hình thành mạch khi được sử dụng ở liều lượng rất thấp (Grant et al., Int. J. Cancer, 2003). Tuy nhiên, khả năng hòa tan trong nước kém của paclitaxel gây ra một vấn đề đối với việc sử dụng thuốc cho con người, vì khi phân phối bằng đường uống không có hiệu quả, việc phân phối thuốc vốn dĩ không hòa tan hoặc hòa tan kém trong môi trường nước có thể bị suy giảm nghiêm trọng. Do đó, các chế phẩm paclitaxel được sử dụng hiện nay (ví dụ, Taxol®) yêu cầu Cremophor® và/hoặc ethanol để hòa tan thuốc.

Quản lý chế phẩm

(Các) chất hóa trị liệu được sử dụng trong các chế phẩm tiêm và phương pháp điều trị theo sáng chế tốt nhất nên được định lượng với lượng có hiệu quả điều trị mà đã biết bởi những người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo một số phương án nhất định, lượng có hiệu quả điều trị là lượng mang lại hiệu quả điều trị tối đa. Theo các phương án khác, lượng có hiệu quả điều trị mang lại hiệu quả điều trị nhỏ hơn hiệu quả điều trị tối đa. Ví dụ, lượng có hiệu quả điều trị có thể là lượng tạo ra hiệu quả điều trị trong khi tránh một hoặc nhiều tác dụng phụ liên quan đến liều lượng mang lại hiệu quả điều trị tối đa. Người có hiểu biết trong lĩnh vực lâm sàng và dược lý sẽ có thể xác định lượng hiệu quả điều trị thông qua thử nghiệm thường quy, cụ thể là bằng cách theo dõi phản ứng của đối tượng đối với việc sử dụng thuốc và điều chỉnh liều lượng cho phù hợp. Để biết thêm hướng dẫn, hãy xem, ví dụ: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, 2012, and Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, McGraw-Hill, New York, N.Y., 2011, toàn bộ nội dung bọc lộc của tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả sáng chế này để tham khảo.

Paclitaxel (Abraxane®) được chấp thuận để điều trị ung thư vú di căn (liều khuyến cáo là 260 mg/m² tiêm tĩnh mạch trong 30 phút mỗi 3 tuần. Đối với ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, liều lượng khuyến cáo là 100 mg/m² trong 30 phút vào các ngày 1, 8 và 15 của mỗi chu kỳ 21 ngày. Đối với ung thư biểu mô tuyến tụy, liều lượng khuyến cáo của abraxane là 125 mg/m² tiêm tĩnh mạch trong 30 - 40 phút vào các ngày 1, 8 và 15 của mỗi chu kỳ 28 ngày). Nó được cung cấp dưới dạng bột đông khô vô trùng để hoàn nguyên trước khi sử dụng (sử dụng tiêm natri clorid 0,9% để hoàn nguyên). Chế phẩm đó bao gồm các hạt nano liên kết với albumin để tạo huyền phù tiêm với kích thước hạt trung bình khoảng 130 nm. Liều sử dụng paclitaxel qua đường tiêm trực tiếp phù hợp với sáng chế, và do đó có thể giảm so với liều tiêm tĩnh mạch thường dùng. Mặt khác, cũng có thể tăng liều paclitaxel, vì các mô khác trong cơ thể sẽ không tiếp xúc với thuốc ở mức độ

như khi tiêm tĩnh mạch, dẫn đến giảm tác dụng phụ.

Ví dụ về liều lượng thích hợp của paclitaxel theo sáng chế được nêu trong bảng 3 dưới đây. Lượng chất lỏng tiêm sử dụng tùy theo kích thước hoặc thể tích của khối u.

Bảng 3

Paclitaxel Injection (5ml : 30mg) CÁCH DÙNG VÀ LIỀU LƯỢNG						
Chiều dài khối u (cm)	Chiều rộng khối u (cm)	Chiều dài khối u (cm)	tổng khối lượng khối u (cm ³)	Thể tích dùng tại chỗ (ml)	Hàm lượng dùng tại chỗ (mg)	Tần xuất dùng tại chỗ
1	1	1	0,5	0,03	0,2	1-2 tuần một lần
2	2	2	4,2	0,21	1,3	
3	3	3	14,1	0,71	4,3	
4	4	4	33,5	1,7	10,0	
5	5	5	65,4	3,3	19,8	
6	6	6	113,0	5,7	34,2	
7	7	7	179,5	9,0	54	
8	8	8	267,9	13,4	80,4	
9	9	9	381,5	19,1	114,6	
10	10	10	523,3	26,2	157,0	
1. tổng thể tích khối u (cm ³) $V1 = \pi/6 \times a \times b \times c$						
2. thể tích dùng tại chỗ (ml) : $V2 (ml) = V1 \times 5\%$						
3. hàm lượng dùng tại chỗ (mg) = $V2 (mL) \times 6$						

Như đã lưu ý ở trên, các ứng dụng tiềm năng của các chế phẩm theo sáng chế bao gồm việc sử dụng trực tiếp (ví dụ, tiêm) vào khối ung thư ác tính hoặc khối ung thư mô liên kết trong cơ thể. Trong một số phương án nhất định, các vị trí điều trị tiềm năng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các bệnh ung thư hoặc khối u sau: ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư di căn gan, ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển, ung thư tuyến tụy, ung thư biểu mô tuyến, ung thư tế bào mast hoặc u tế bào mast, ung thư buồng trứng, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, u ác tính, u nguyên bào vồng mạc, khối u

vú, ung thư biểu mô trực tràng, ung thư mô liên kết mô bào, u não, u tế bào hình sao, u nguyên bào đệm, u thần kinh, u nguyên bào thần kinh, ung thư biểu mô ruột kết, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư mô liên kết, u tuyến tiền liệt, u bàng quang, u của mô lưới nội mô, khối u Wilm, ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư xương, ung thư mô liên kết xương, ung thư thận hoặc ung thư đầu và cổ, ung thư miệng, ung thư thanh quản, hoặc ung thư hầu họng, ung thư vú, ung thư sinh dục, ung thư phổi, ung thư đường tiêu hóa, ung thư biểu bì, u ác tính. Theo nghĩa rộng hơn của sáng chế, các chế phẩm và phương pháp điều trị theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh tăng sinh được lựa chọn từ các tình trạng tăng sinh như tăng sản, xơ hóa (đặc biệt là phổi, nhưng cũng như các dạng xơ hóa khác, chẳng hạn như xơ hóa thận), hình thành mạch, bệnh vảy nến, xơ vữa động mạch và tăng sinh cơ trơn trong mạch máu, chẳng hạn như hẹp hoặc tái tạo sau nong mạch. Theo một số phương án, chế phẩm và phương pháp điều trị được sử dụng đối với bệnh ung thư đường tiêu hóa, ngoài bệnh ung thư tuyến tụy. Trong một số phương án, bệnh tăng sinh là ung thư. Trong một số phương án, bệnh tăng sinh không phải là ung thư. Theo một số phương án, bệnh tăng sinh là khối u lành tính hoặc ác tính và bao gồm di căn trong cơ quan hoặc mô ban đầu và/hoặc ở bất kỳ vị trí nào khác của khối u. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị khối u nguyên phát. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị ung thư đã di căn từ khối u nguyên phát. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị ung thư ở (các) giai đoạn tiến triển. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị ung thư vú (HER2 dương tính hoặc HER2 âm tính), bao gồm, ví dụ, ung thư vú tiến triển, ung thư vú giai đoạn IV, ung thư vú tiến triển tại chỗ và ung thư vú di căn. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị ung thư phổi, bao gồm, ví dụ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC, chẳng hạn như NSCLC tiến triển), ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC, chẳng hạn như SCLC nâng cao) và khối u ác tính ở phổi. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bất kỳ bệnh ung thư buồng trứng, ung thư đầu và cổ, khối u ác tính ở dạ dày, khối u ác tính (bao gồm khối u ác tính di căn), ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tụy và khối u rắn (chẳng hạn như khối u rắn tiến triển).

Trong các phương pháp theo sáng chế, chất hóa trị liệu tốt hơn là được sử dụng trực tiếp vào khối u ác tính của ung thư hoặc ung thư mô liên kết của cơ thể bằng cách tiêm (trực tiếp). Đối với bệnh ác tính bề ngoài của da, mắt, lưỡi, miệng, tuyến giáp, vú, cổ tử cung, tử cung, hậu môn, tuyến tiền liệt, âm đạo, ung thư mô liên kết xương, ung thư biểu mô niệu đạo, v.v., có thể tiêm trực tiếp chất hóa trị liệu bằng ống tiêm vào khối ác tính mà không cần pha loãng.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, chế phẩm dạng tiêm theo sáng chế được tiêm trực tiếp bằng ống tiêm vào khối u ác tính. Phương án này đặc biệt hữu ích, ví dụ, đối với ung thư gan, thận, túi mật, buồng trứng, ống dẫn trứng, tuyến tụy, di căn hạch bạch huyết hoặc phúc mạc xâm lấn trực tiếp vào khoang bụng.

Theo các phương án bổ sung, sáng chế đặc biệt hữu ích, ví dụ, đối với các bệnh ác tính bề ngoài của da, mắt, lưỡi, miệng, tuyến giáp, vú, cổ tử cung, tử cung, hậu môn, tuyến tiền liệt, âm đạo, ung thư mô liên kết xương, ung thư biểu mô niệu đạo, v.v.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, chế phẩm tiêm vào khối u ác tính bằng ống tiêm hoặc kim qua ống soi mũi. Phương án này đặc biệt hữu ích, ví dụ, đối với bệnh ung thư mũi hầu.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, chế phẩm dạng tiêm theo sáng chế được tiêm bằng ống tiêm qua da vào khối u ác tính với sự hỗ trợ của siêu âm hoặc qua kính nội soi vào khối u ác tính. Phương án này đặc biệt hữu ích, ví dụ, đối với bệnh ung thư gan, thận và túi mật.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, chế phẩm dạng tiêm theo sáng chế được tiêm nội soi bằng kim vào khối u ác tính. Phương án này đặc biệt hữu ích, ví dụ, đối với ung thư buồng trứng, ống dẫn trứng, tuyến tụy, di căn hạch bạch huyết hoặc phúc mạc xâm lấn trực tiếp vào khoang bụng.

Theo một số phương án của sáng chế, chế phẩm dạng tiêm theo sáng chế được tiêm vào khối u ác tính thông qua ống soi hoặc thông qua liệu pháp kết hợp với phẫu thuật nội

soi bụng hoặc nội soi lồng ngực. Phương án này đặc biệt hữu ích, ví dụ, đối với ung thư biểu mô hoặc ung thư mô liên kết của thực quản, dạ dày, tá tràng và/hoặc ruột non.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, chế phẩm dạng tiêm theo sáng chế được tiêm bằng kim vào khối u ác tính thông qua nội soi đại tràng hoặc liệu pháp kết hợp với phẫu thuật nội soi bụng. Phương án này đặc biệt hữu ích để điều trị, ví dụ, ung thư biểu mô hoặc ung thư mô liên kết của ruột già và/hoặc trực tràng.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, chế phẩm dạng tiêm theo sáng chế được tiêm bằng kim của ống soi phế quản sợi vào khối u ác tính. Phương án này đặc biệt hữu ích để điều trị, ví dụ, ung thư biểu mô hoặc ung thư mô liên kết của cổ họng, phổi và/hoặc khí quản.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, chế phẩm dạng tiêm theo sáng chế được tiêm vào ống tiêm dưới sự trợ giúp của siêu âm, chụp X-quang, chụp CT, quét MR hoặc qua lỗ của thành ngực của phẫu thuật nội soi lồng ngực. Phương án này đặc biệt hữu ích để điều trị, ví dụ, ung thư biểu mô của phổi và ngực, ung thư hạch ở ngực hoặc di căn hạch ở ngực.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, chế phẩm dạng tiêm theo sáng chế được tiêm vào khối u ác tính bằng kim qua ống soi bàng quang hoặc qua lỗ được tạo trên thành bụng trong quá trình phẫu thuật nội soi. Phương án này đặc biệt hữu ích để điều trị, ví dụ, ung thư biểu mô hoặc ung thư mô liên kết của bàng quang tiết niệu.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, chế phẩm tiêm theo sáng chế vào khối u ác tính bằng ống tiêm hoặc kim qua ống soi mũi. Phương án này đặc biệt hữu ích để điều trị, ví dụ, ung thư biểu mô hoặc ung thư mô liên kết của tử cung, ung thư biểu mô của cổ tử cung, ung thư biểu mô của lớp nội mạc tử cung.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, chế phẩm theo sáng chế được tiêm vào khối u ác tính bằng ống tiêm hoặc kim qua ống soi mũi. Phương án này đặc biệt hữu ích để điều trị, ví dụ, ung thư biểu mô hoặc ung thư mô liên kết của ruột già và/hoặc trực

tràng.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, chế phẩm dạng tiêm theo sáng chế được tiêm bằng kim vào khối u ác tính sau khi đã khoan lỗ trên xương tương ứng của hộp sọ dưới sự hỗ trợ của chụp X-quang, chụp CT hoặc quét MR. Phương án này đặc biệt hữu ích để điều trị, ví dụ, ung thư biểu mô não.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá cao rằng liều lượng cho bệnh ung thư hoặc ung thư mô liên kết của các cơ quan khác nhau phụ thuộc vào kích thước hoặc khối lượng của khối được điều trị.

Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, chế phẩm bao gồm hoặc gồm liều có hiệu quả điều trị (ví dụ, khoảng 60 mg) paclitaxel trong 5 ml chất mang được dụng (ví dụ, PEG300). Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, nồng độ của paclitaxel là khoảng 30mg paclitaxel trong 5 ml chất mang được dụng (ví dụ, PEG 300). Trong các chế phẩm như vậy, nồng độ của paclitaxel như chế phẩm tiêm là 6 mg/ml. Nói chung, liều lượng là khoảng 1 đến 10 ml dung dịch hoặc hỗn dịch phụ thuộc vào kích thước hoặc thể tích của khối u. Thể tích của thuốc được sử dụng tốt nhất phải nhỏ hơn 8% so với khối u; nếu không chất lỏng sẽ chảy ra khỏi chỗ tiêm.

Theo một số phương án, chế phẩm dạng tiêm theo sáng chế được sử dụng nhiều lần. Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm dạng tiêm sử dụng một lần mỗi tuần, mỗi tháng hoặc hai tháng một lần. Số lần tiêm và thời gian giữa các lần tiêm nằm trong tầm hiểu biết của những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc một phần vào kích thước của khối u.

Theo một số phương án nhất định, chế phẩm dạng tiêm sử dụng bằng kính quang thể, đặc biệt là ở những nơi khó tiếp cận qua đường tiêm. Việc sử dụng kính quang thể được coi là phẫu thuật xâm lấn tối thiểu. Người ta dự tính rằng chất hóa trị liệu có thể được sử dụng cho khối u trong khoang não, lồng ngực hoặc trong ổ bụng thông qua việc sử dụng kính quang thể, nội soi ổ bụng, nội soi lồng ngực hoặc dụng cụ y tế khác. Ví dụ, theo một số phương án, trong đó khối u nguyên phát đã di căn, chế phẩm dạng tiêm theo

sáng chế được sử dụng cho cả khối u ác tính nguyên phát và bất kỳ khối u thứ cấp nào. Theo sáng chế, việc điều trị nhiều vị trí dễ dàng hơn nhiều, bởi vì trước đây bác sĩ phẫu thuật gặp khó khăn rất lớn khi phẫu thuật nhiều hơn hai cơ quan của bệnh nhân cùng một lúc, ví dụ như ở bụng, phổi và não ở đồng thời do chấn thương cho bệnh nhân ung thư.

Các phương pháp theo sáng chế cho phép giảm thiểu chấn thương cho bệnh nhân và tiêu diệt tế bào ung thư chứ không phải tế bào bình thường (xảy ra khi chất hóa trị liệu được sử dụng toàn thân). Việc tiêm trực tiếp chất hóa trị liệu vào khối u ác tính cũng làm giảm đáng kể hoặc loại bỏ nhiều tác dụng phụ thường gặp. Ví dụ, thay thế phẫu thuật bằng việc tiêm trực tiếp chất hóa trị liệu vào khối u ác tính sẽ ngăn ngừa sự biến dạng khuôn mặt của bệnh nhân ung thư biểu mô ở lưỡi hoặc miệng, mất vú ở bệnh nhân ung thư vú, cắt cụt chân ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư mô liên kết, mất tử cung ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung hoặc ung thư tử cung giai đoạn đầu. Việc tiêm trực tiếp chất hóa trị vào khối u ác tính cũng làm giảm hoặc loại bỏ các tác dụng phụ như suy tủy, nhiễm độc thần kinh, tổn thương phổi, xơ phổi, nhiễm độc tim cấp tính, rối loạn chức năng thất trái, suy tim, rối loạn dẫn truyền trong tim và loạn nhịp tim, viêm màng ngoài tim, cơ và/hoặc đau khớp, phản ứng tiêu hóa và/hoặc rụng tóc.

"Hạt" ung thư chỉ phát triển ở một số địa điểm được chọn ("đất") như giả thuyết trong đất và giả thuyết hạt giống của sự di căn ung thư. Nếu di căn và khối u ác tính nguyên phát nhỏ thì không thể đe dọa đến tính mạng người bệnh. Nếu khối u lớn, nó có thể được phát hiện dễ dàng với sự hỗ trợ của chụp CT hoặc quét MR hoặc máy kính quang thể. Với sự hỗ trợ của kính quang thể và/hoặc ống soi ổ bụng, các chế phẩm theo sáng chế (chứa thuốc trị liệu hóa học hoặc chống ung thư) có thể được tiêm trực tiếp vào khối u lớn mà không ảnh hưởng đến mô bình thường (xung quanh), cho phép tiêu diệt tế bào ung thư, cho phép ngăn chặn hoặc trì hoãn sự phát triển của khối ác tính (ví dụ: làm khối u nhỏ hơn hoặc thu nhỏ khối u) và cho phép bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển sống chung với khối u (tương tự như bệnh nhân sống chung với ký sinh trùng). Khi tiêm hóa chất trị liệu hoặc thuốc chống ung thư vào khối u, thuốc sẽ chảy theo mạch máu hoặc

mạch bạch huyết đến vùng di căn, và nó sẽ tiêu diệt tế bào di căn. Việc tiêm chất hóa trị vào khối u ít gây ra chấn thương cho bệnh nhân và có thể lặp lại, ví dụ, nhiều lần mỗi tháng. Việc tiêm trực tiếp cũng có thể được thực hiện cùng lúc cho cả khối u nguyên phát và khối u thứ cấp mà ung thư đã di căn.

Liệu pháp tổ hợp

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, chất hóa trị (ví dụ, paclitaxel) được sử dụng kết hợp với các tác nhân bổ sung (một hoặc nhiều) để điều trị ung thư hoặc ung thư mô liên kết. Ví dụ, theo một số phương án nhất định, chất hóa trị là taxan (ví dụ, paclitaxel) và được sử dụng cùng với một hoặc nhiều kháng thể, chẳng hạn như alemtuzumab, brentuximab vedotin, cetuximab, gemtuzumab, ozogamicin, abritumomab tiuxetan, nimotuzumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, hoặc trastuzumab, hoặc kháng thể đối kháng FGFR3 như được mô tả trong công bố sáng chế Hoa Kỳ số 2018/0222983, theo đây được kết hợp toàn bộ bằng cách viện dẫn. Theo các phương án khác, việc điều trị có thể bao gồm thêm việc điều trị bằng các kháng thể khác, chẳng hạn như, các kháng thể chống lại một hoặc nhiều IL-6, HGF, PGE-2, PGF, TGF-beta, PDGF-BB, MCP-1 và MMP-9 hoặc các thụ thể của chúng. Theo phương án khác, hợp chất hoặc chế phẩm là hoặc bao gồm chất ức chế neu-1 sialidaza như oseltamivir phosphat có thể ngăn chặn quá trình đồng phân hóa thụ thể được kích hoạt bởi các tương tác với thụ thể phối tử này và do đó ngăn chặn quá trình hoạt hóa phía sau. Theo các phương án khác, hợp chất hoặc chế phẩm là hoặc bao gồm chất ức chế phân tử nhỏ của chất hoạt hóa phiên mã được kích hoạt bởi các tương tác thụ thể phối tử riêng biệt này, bao gồm chất ức chế chất hoạt hóa phiên mã như NF-kb và Stat-3, trong số những chất khác. Các tác nhân điều trị khác có thể được sử dụng để phá vỡ tác động của các tương tác thụ thể phối tử riêng biệt này là phương pháp trị liệu miRNA làm gián đoạn hoạt động sau phiên mã của các gen đích được điều chỉnh bởi các tương tác giữa thụ thể phối tử riêng biệt được mô tả ở trên.

Các tác nhân điều trị khác có thể được sử dụng kết hợp với các chế phẩm và phương

pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thuốc chống ung thư hòa tan hoặc không hòa tan trong nước, doxorubicin hoặc carboplatin, chất cảm ứng cơ chế gây chết tế bào theo chương trình (apoptosis) hoặc chất ức chế phân bào hoặc chất chống chất ức chế vi ống, chất alkyl hóa, chất tương tự nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế topoisomeraza.

Tùy chọn, chất cảm ứng quá trình apoptosis hoặc chất ức chế phân bào hoặc chất ức chế chống vi ống bao gồm hoặc gồm raltitrexed hoặc tương đương, hoặc Tomudex®; doxorubicin hoặc tương đương, hoặc Adriamycin®; fluorouracil hoặc 5-fluorouracil hoặc tương đương; epothilone hoặc epothilone A, B, C, D, E hoặc F hoặc tương đương; ixabepilone (còn được gọi là azaepothilone B) hoặc tương đương, hoặc BMS-247550TM; vincristine (còn được gọi là leurocristine) hoặc tương đương, hoặc Oncovin®; vinblastin, vinblastine, vindesine, vinflunine, vinorelbine hoặc Navelbine® hoặc tương đương; hoặc, bất kỳ sự kết hợp nào của chúng, và tùy ý chất alkyl hóa bao gồm hoặc gồm temozolomide, (TMZ) (Temodar®, Temodal® hoặc Temcad®), cisplatin hoặc tương đương; cisplatinum hoặc tương đương; cis- diamminedichloridoplatinum (II) (CDDP) hoặc tương đương; carboplatin hoặc tương đương; oxaloplatin hoặc tương đương; cyclophosphamide (cytophosphane) hoặc tương đương, hoặc Endoxan®, Cytosan®, Neosar® hoặc Revimmune®; mechlorethamine hoặc tương đương; chlormethine hoặc tương đương; mustine hoặc tương đương; mù tạt nitơ hoặc tương đương; chlorambucil hoặc tương đương, hoặc Leukeran®; hoặc sự kết hợp của chúng, và tùy chọn chất ức chế topoisomerase bao gồm hoặc gồm etoposin hoặc chất tương đương, hoặc Eposin®, Etopophos®, Vepesid® hoặc VP-16®; amsacrine hoặc tương đương; topotecan hoặc tương đương, hoặc Hycamtin®; teniposin hoặc tương đương, hoặc Vumon® hoặc VM-26®; epipodophyllotoxin hoặc tương đương; camptothecin hoặc tương đương; irinotecan hoặc tương đương, hoặc Camptosar®; hoặc kết hợp của bất kỳ điều nào ở trên.

Theo một số phương án, chất hóa trị bổ sung là bất kỳ trong số (và theo một số phương án được chọn từ nhóm bao gồm) adriamycin, colchicin, cyclophosphamid, actinomycin, bleomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin, methotrexate,

mitoxantrone, fluorouracil, carboplatin, carmustine (BCNU), Navelbine® (vinorelbine), anthracycline (Doxil®), methyl-CCNU, cisplatin, etoposid, interferons, camptothecin và các dẫn xuất của chúng, phenesterine, topotecan, vinblastine, vincristine, tamoxifen, piposulfan, nab-5404, nab-5800, nab-5801, Irinotecan, HKP, Ortataxel, gemcitabine (Gemzar®), Herceptin®, vinorelbine, capecitabine (Xmoda®)®, Avastin®, Velcade®, Tarceva®, Neulasta®, Lapatinib (GW57016), Sorafenib, các dẫn xuất của chúng, các chất hóa trị liệu được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật, và các loại tương tự.

Theo một số phương án, chất hóa trị là chất đối kháng với các yếu tố khác có liên quan đến sự phát triển của khối u, chẳng hạn như EGFR, ErbB2 (còn được gọi là Herb), ErbB3, ErbB4 hoặc TNF. Đôi khi, có thể có lợi khi sử dụng một hoặc nhiều cytokine cho bệnh nhân. Theo một số phương án, chất điều trị là chất ức chế sinh trưởng. Liều lượng thích hợp cho chất ức chế sinh trưởng là những liều lượng hiện đang được sử dụng và có thể được giảm xuống do tác động kết hợp (sức mạnh tổng hợp) của chất ức chế sinh trưởng và taxan.

Theo một số phương án, chất hóa trị là chất hóa trị không phải là kháng thể kháng VEGF, kháng thể HER2, interferon và chất đối kháng HGfβ.

Sản xuất

Chế phẩm dạng tiêm theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng theo bất kỳ cách nào trong số nhiều cách khác nhau mà những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Chế phẩm có thể được điều chế trước và được bảo quản cho đến khi cần thiết, ở dạng vô trùng với việc bao gồm các lượng chất bảo quản hiệu quả tùy chọn.

Ngoài ra, có thể thích hợp hơn là lưu trữ (các) thành phần hoạt tính của chế phẩm dạng tiêm (chất hóa trị liệu, ví dụ, thuốc chống ung thư) ở dạng rắn và hoàn nguyên chế phẩm này thành chế phẩm tiêm vào một thời điểm ngắn trước khi sử dụng, tức là, một giờ hoặc ít hơn trước khi sử dụng, hoặc tốt nhất là khoảng mười lăm phút trước khi sử dụng. Trong trường hợp này, chất hóa trị liệu được bảo quản riêng biệt với chất lỏng trong nước.

Trước khi sử dụng, chất hóa trị liệu (ví dụ, taxan) tốt hơn nên được chứa trong chất mang được dụng. Ví dụ về chất mang được dụng bao gồm một hoặc nhiều PEG, dầu thực vật, triglycerit chuỗi trung bình, nước, nước muối, dung dịch muối đệm phosphat, dextrose, glycerol, etanol và các chất tương tự, cũng như sự kết hợp của chúng. Trong nhiều trường hợp, tốt hơn là gồm các chất đẳng trương, ví dụ, đường, rượu đa chức như manitol sorbitol natri clorua trong chế phẩm.

Chất mang được dụng phải tương thích với cả các thành phần của chế phẩm và bệnh nhân (ví dụ, người). Các ví dụ khác về dung môi không chứa nước bao gồm propylen glycol và các glycol khác, dầu có thể chuyển hóa, chất mang nước bao gồm nước và dung dịch cồn/nước, và nhũ tương hoặc huyền phù (ví dụ: dung dịch muối và môi trường đệm).

Theo một số phương án được ưu tiên, chế phẩm của sáng chế bao gồm hoặc gồm (các) chất hóa trị liệu cùng với dầu, triglycerit chuỗi trung bình hoặc PEG. Theo một số phương án được ưu tiên, PEG có trọng lượng phân tử từ khoảng 100 đến khoảng 600, tốt hơn là từ khoảng 200 đến khoảng 400 hoặc tốt hơn là từ khoảng 200 đến khoảng 300 và tốt nhất là PEG được chọn từ PEG 200, PEG 300, PEG 400, và hỗn hợp của bất kỳ chất nào ở trên. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, chất hóa trị liệu bao gồm taxan.

Trong các phương án nhất định, chất hóa trị liệu không tan trong nước. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu là taxan (ví dụ, paclitaxel, docetaxel), hydroxycamptothecin, teniposid, etososit, D Dantinomycin, carmustine, v.v.. Trong các phương án này, chế phẩm tiêm tốt hơn là chứa một hoặc nhiều tá dược hữu cơ làm dung môi không chứa nước, bao gồm nhưng không giới hạn ở, dầu đậu nành, dầu thầu dầu, dầu mè, dầu lạc, triglycerit chuỗi trung bình, dầu dừa, dầu cá, dầu hạt bông, dầu ngô, dầu ô liu, dầu hạt đào hoặc bất kỳ loại dầu được dụng nào khác để tiêm có thể hòa tan hoặc tạo huyền phù chất hóa trị liệu đủ để tiêm vào vị trí mong muốn, ví dụ, khối u ác tính. Theo một số phương án, chế phẩm tiêm không chứa các dung môi khác. Theo các phương án khác, chế phẩm

dạng tiêm chứa cồn. Theo một số phương án khác, chế phẩm tiêm không chứa cồn. Theo các phương án khác, chế phẩm tiêm còn chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở etyl oleat, benzyl benzoat, polysorbat, PEG, cholesterol, phospholipit, propylen glycol, glycerin, rượu etylic, niacinamit, dimetyl sulfoxit, isopropanol nhũ dầu khâu, dimethylacetamit, chất hoạt động bề mặt (ví dụ: chất hoạt động bề mặt không ion), v.v. Trong một số phương án được ưu tiên, chế phẩm tiêm dùng để tiêm trực tiếp vào mô ung thư cục bộ và không dùng để tiêm tĩnh mạch. Theo một số phương án nhất định, chế phẩm tiêm bao gồm hai hoặc nhiều chất hóa trị liệu.

Nếu taxan (ví dụ, paclitaxel) được hòa tan với dầu thầu dầu (tương tự như sản phẩm thương mại của Eagle Pharmaceuticals đã thảo luận ở cơ sở hạ tầng) hoặc với polysorbat 80, thì rất khó rút bằng một kim nhỏ của ống tiêm hoặc kính quang thể. Mặt khác, nếu nó được pha loãng với etanol, nồng độ của thuốc không ổn định và tạo ra hàm lượng tạp chất quá cao.

Trong một số phương án được ưu tiên nhất định, dung môi được sử dụng để hòa tan taxan (ví dụ, paclitaxel hoặc docetaxel) có độ nhớt trong khoảng từ, ví dụ, khoảng 1 mm²/s đến khoảng 2000 mm²/s. Ví dụ về độ nhớt của một số dung môi hữu ích trong sáng chế được nêu trong bảng 4 dưới đây:

Bảng 4

Số	Tên	Nhiệt độ °C	Đo độ nhớt động học mm ² /s
1	Etanol khử nước	25	1,41
2	Triglycerit chuỗi trung bình	25	23,85
3	Dầu đậu nành	25	50,72
4	PEG-300	25	71,54
5	PEG-400	25	89,30
6	Polysorbat 80	25	503,7
7	Dầu Caster Polyoxyl(35)	25	642,9
8	Glycerol	25	908,8

Bảng 5 dưới đây cung cấp khả năng hòa tan của một số chất hóa trị liệu được ưu tiên trong dung môi được phẩm tương hợp sinh học có thể được sử dụng trong các chế phẩm tiêm theo sáng chế.

Bảng 5

Độ hòa tan của thuốc chống ung thư (25°C)			Thay đổi nhiệt độ
Nguyên liệu thô	Dung môi	Độ hòa tan	Hòa tan API
Docetaxel	Triglycerit chuỗi trung	< 10 mg/mL	30mg/mL-35mg/mL ở 105 °C
	Dầu đậu nành	< 10 mg/mL	12.5mg/mL-15mg/mL ở
	Etanol khử nước	118,4mg/mL-	
	Tween-80	< 40mg/mL	> 40mg/mL ở 120°C
	PEG-400	< 10 mg/mL	> 40mg/mL ở 110°C
	N-N dimethylacetylmit	> 50mg/mL	
	glycerin	< 1 mg/mL	
Paclitaxel	Triglycerit chuỗi trung	< 6mg/mL	> 6mg/mL ở 120°C
	Dầu đậu nành	< 6mg/mL	> 6mg/mL ở 145°C
	Etanol khử nước	> 6mg/mL	
	Tween-80	< 6mg/mL	> 6mg/mL ở 110°C
	PEG-400	< 40mg/mL	> 40mg/mL ở 110°C
	N-N dimethylacetylmit	> 50mg/mL	
	glycerin	< 1 mg/mL	
Teniposit	Triglycerit chuỗi trung	< 0.2mg/mL	< 0.2mg/mL ở 200°C
	Etanol khử nước	< 0.13mg/mL	
	Tween-80	< 1.7mg/mL	
	N-N dimethylacetylmit	> 105.3mg/ml	
	PEG-300	< 10 mg/mL	> 50mg/mL ở 140°C
	glycerin	< 1mg/mL	
Hydroxycamptothecine	Triglycerit chuỗi trung	< 1mg/mL	
	Etanol khử nước	< 1mg/mL	
	Tween-80	< 1mg/mL	
	N-N dimethylacetylmit	About 71.43mg/ml	
	PEG-300	< 10mg/mL	> 10mg/mL ở 90° C.
	glycerin	< 1mg/mL	

Theo một số phương án nhất định, sự kết hợp của các dung môi có thể được sử dụng để điều chế chế phẩm tiêm theo sáng chế. Các kết hợp phù hợp được cung cấp, ví dụ,

trong bảng 6 dưới đây:

Bảng 6

Dạng hòa tan lẫn nhau của dung môi theo cặp		
Rượu khan	N,N-dimetylacetamit	Hòa tan lẫn nhau
	Dầu đậu nành	Không hòa tan lẫn nhau
	Triglycerit chuỗi trung bình	Không hòa tan lẫn nhau
	PEG400	Hòa tan lẫn nhau
	Tween-80	Hòa tan lẫn nhau
N,N-dimetylacetamit	Dầu đậu nành	Hòa tan lẫn nhau
	Triglycerit chuỗi trung bình	Hòa tan lẫn nhau
	PEG400	Hòa tan lẫn nhau
	Tween-80	Hòa tan lẫn nhau
Dầu đậu nành	Triglycerit chuỗi trung bình	Hòa tan lẫn nhau
	PEG400	Không hòa tan lẫn nhau
	Tween-80	Hòa tan lẫn nhau
Triglycerit chuỗi trung bình	PEG400	Không hòa tan lẫn nhau
	Tween-80	Không hòa tan lẫn nhau
polyetylen glycol(PEG400)	Tween-80	Hòa tan lẫn nhau
glycerin	Etanol khử nước	Hòa tan lẫn nhau
	N,N-dimetylacetamit	Hòa tan lẫn nhau
	Dầu đậu nành	Hòa tan lẫn nhau

Việc tạo thành hoặc hoàn nguyên chế phẩm (lông hoặc huyền phù) đạt được bằng bất kỳ phương pháp trộn thông thường nào, bằng tay hoặc bằng cách sử dụng thiết bị trộn. Vật liệu dạng hạt có thể được bảo quản trong môi trường vô trùng, như một đơn vị liều lượng, và vật chứa có thể bao gồm tờ hướng dẫn liên quan đến lượng chất mang lông (ví dụ, nước vô trùng như nước pha tiêm) được thêm vào để đạt được độ nhớt trước đó của chế phẩm.

Theo một số phương án, chế phẩm này bao gồm chất hoạt động bề mặt được dụng. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp bao gồm polysorbat như, nhưng không giới hạn ở, polysorbat 80 (Tween 80) và bất kỳ dạng kết hợp hoặc hỗn hợp nào của chúng. Theo một số phương án khác, bazơ có thể là sự kết hợp của dung môi và chất hoạt động bề mặt được dụng. Các cơ sở khác có thể bao gồm, natri stearyl fumarate, dietanolamin xetyl sulfat, isostearat, dầu thầu dầu polyetoxyl hóa, benzalkonium clorua, nonoxyl 10, octoxynol 9, natri lauryl sulfat, este sorbitan (sorbitan monolaurat, sorbitan monooleat,

sorbitan monoolemitat sorbitan, sorbitan trioleate, sorbitan tristearate, sorbitan laurate, sorbitan oleate, sorbitan palmitate, sorbitan stearate, sorbitan dioleate, sorbitan sesquiisostearate, sorbitan sesquistearate, sorbitan tri-isostearate), muối lecithin được dùng của chúng và các dạng kết hợp hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án được ưu tiên, chất hoạt động bề mặt bao gồm chất hoạt động bề mặt ưa nước được dùng, ví dụ, chất hoạt động bề mặt không ion. Chất hoạt động bề mặt không ion tốt hơn nên được đưa vào một lượng đủ để ức chế sự kết tủa của dược chất từ môi trường được dùng để tiêm (ví dụ, dung dịch nước) sau khi pha loãng. Các chất hoạt động bề mặt không ion tạo thành các mixen ổn định với dược chất, có thể hòa tan thuốc và có thể truyền thêm tính ổn định hình ảnh cho thuốc.

Sử dụng các giá trị HLB làm hướng dẫn sơ bộ, các chất hoạt động bề mặt ưa nước được coi là những hợp chất có giá trị HLB lớn hơn 10, đặc biệt là từ 12 đến 17. Chất hoạt động bề mặt không ion ưa nước hòa tan trong nước nhiều hơn trong dầu (có HLB cao hơn 10). Các chất hoạt động bề mặt không ion được dùng hữu ích trong các chế phẩm của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở, ví dụ, hợp chất polyoxyetylen, rượu etoxyl hóa, este etoxyl hóa, amit etoxyl hóa, hợp chất polyoxypropylen, rượu propoxyl hóa, polyme khối etoxyl hóa/propoxyl hóa, và các polyme khối propoxyl hóa este, ankannolamit, oxit amin, este axit béo của rượu polyhydric, este etylen glycol, este dietylen glycol, este propylen glycol, este glyceryl, este axit béo polyglyceryl, este sorbitan, este sucroza và este glucoza (dextroza).

Các ví dụ khác là các sản phẩm phản ứng của dầu thầu dầu tự nhiên hoặc polyetoxyl hóa và etylen oxit. Dầu thầu dầu etylen hóa có thể có hàm lượng etylen oxit từ 25 đến 100 mol etylen oxit trên mỗi phân tử, tốt nhất là từ 35 đến 60 mol etylen oxit trên mỗi phân tử. Dầu thầu dầu tự nhiên hoặc polyetoxyl hóa có thể được phản ứng với etylen oxit theo tỷ lệ mol từ khoảng 1:35 đến khoảng 1:60, tùy chọn loại bỏ thành phần polyetoxyl hóa khỏi sản phẩm. Các chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion hữu ích trong sáng chế còn bao gồm các alkylgluceosit; alkylmaltosit; alkylthioglucozit; lauryl macrogolglycenides;

polyoxyetylen alkyl ete; polyoxyetylen alkylphenol; polyetylen glycol este axit béo (mono- và di-); este axit béo polyetylen glycol glyxerol; este axit béo polyoxyetylen sorbitan; polyoxyetylen-polyoxypropylen đồng trùng hợp khối; este axit béo polyglyceryl; polyoxyetylen glyxerit; polyoxyetylen sterol và các chất tương tự của chúng; dầu thực vật polyoxyetylen, dầu thực vật hydro hóa polyoxyetylen; hỗn hợp phản ứng của polyol và ít nhất một thành viên được chọn từ nhóm bao gồm axit béo, glyxerit, dầu thực vật, dầu thực vật hydro hóa, trong sterol; đường este, ete đường; sucroglycerides; muối axit béo, muối mật, phospholipit, este axit phosphoric, cacboxylat, sunfat, sunfonat. Cụ thể hơn, chất hoạt động bề mặt không ion có thể bao gồm, ví dụ, este rượu béo polyoxyetylen, este axit béo sorbitan (Spans), este axit béo polyoxyetylen sorbitan (ví dụ, polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat (Tween 80), polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat (Tween 60), polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat (Tween 20) và các Tween khác, este sorbitan, este glycerol, ví dụ, Myrj và glycerol triacetate (triacetin), polyetylen glycol, rượu xetyl, rượu xetostearyl, rượu stearyl, polysorbat 80, các poloxamer, poloxamin, dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen (ví dụ: Cremophor® RH40, Cremphor A25, Cremphor A20, Cremophor® EL) và các Cremophors khác, sulfosuccinat, alkyl sulphates (SLS); este axit béo PEG glyceryl như PEG-8 glyceryl caprylate caprate (Labrasol), PEG-4 glyceryl caprylate/caprate (Labrafac Hydro WL 1219), PEG-32 glyceryl laurate (Gelucire 444/14), PEG-6 glyceryl mono oleate (Labrafil M 1944 CS), PEG-6 glyceryl linoleate (Labrafil M 2125 CS); propylene glycol este đơn và axit béo di, chẳng hạn như propylene glycol laurate, propylene glycol caprylate/caprate; Brij® 700, ascorbyl-6-palmitate, stearylamine, sodium lauryl sulfate, polyoxethyleneglycerol triiricinoleate, và bất kỳ dạng kết hợp hoặc hỗn hợp nào của chúng. Mặc dù bản thân polyetylen glycol (PEG) không hoạt động như chất hoạt động bề mặt, nhưng nhiều loại este axit béo PEG có các đặc tính hữu ích cho chất hoạt động bề mặt. Trong số các đơn phân este axit béo PEG, este của axit lauric, axit oleic và axit stearic hữu ích nhất. Các ví dụ giống nhau bao gồm PEG-8 laurate, PEG-8 oleate, PEG-8 stearate, PEG-9 oleate, PEG-10 laurate, PEG-10 oleate, PEG-12 oleate, PEG-12 oleate, PEG-15 oleate, PEG-20 laurate và PEG-20 oleate. Este

axit béo polyetylen glycol cũng thích hợp để sử dụng làm chất hoạt động bề mặt trong các chế phẩm theo sáng chế, chẳng hạn như chất pha loãng PEG-20, chất làm mát PEG-20, chất pha loãng PEG-20, chất pha loãng PEG-32, chất làm mát PEG-32, PEG-20 glyceryl laurate, PEG-30 glyceryl laurate, PEG-40 glyceryl laurate, PEG-20 glyceryl oleate và PEG-30 glyceryl oleate. Chất hoạt động bề mặt ưa nước có thể còn bao gồm các hỗn hợp của bất kỳ chất nào đã nêu ở trên.

Polysorbat 80, chất hoạt động bề mặt không ion ưa nước đặc biệt được ưa chuộng trong các chế phẩm của sáng chế, là chất hoạt động bề mặt thường được sử dụng trong các chế phẩm ngoài đường tiêu hóa protein để giảm thiểu sự biến tính ở bề mặt phân cách không khí và nước. Polysorbat 80 đôi khi cũng được sử dụng trong các chế phẩm dung dịch tiêm của các phân tử nhỏ với mục đích tăng cường độ hòa tan do sự hình thành mixen. Polysorbat là chất hoạt động bề mặt không ion của este sorbitan. Polysorbat hữu ích trong sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 80 (Tween 80) và bất kỳ dạng kết hợp hoặc hỗn hợp nào của chúng. Các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên thích hợp khác bao gồm poloxamer, poloxamer 407, và transcitol. Chất hoạt động bề mặt có thể là bất kỳ chất hoạt động bề mặt nào thích hợp để sử dụng trong dược phẩm. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp cũng có thể là chất hoạt động bề mặt ưa nước ion hoặc chất hoạt động bề mặt kỵ nước. Các chất hoạt động bề mặt ưa nước thích hợp có thể là anion, cation, zwitterionic hoặc không ion, mặc dù các chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion hiện đang được ưa chuộng hơn.

Theo một số phương án, nồng độ của (các) chất hóa trị liệu trong dung môi được dụng (chất mang) để tiêm là từ khoảng 1 mg/1ml đến khoảng 50 mg/ml. Theo một số phương án, nồng độ của (các) chất hóa trị liệu trong dung môi được dụng (chất mang) để tiêm là từ khoảng 10 mg/5ml đến khoảng 50 mg/ml.

Theo một số phương án nhất định, chế phẩm dạng tiêm có thể bao gồm chất đệm. Dung dịch đệm được sử dụng với lượng thích hợp để điều chỉnh pH của chế phẩm đến

phạm vi có thể tiêm, ví dụ khoảng pH từ 6 đến khoảng pH 8 và tốt nhất là khoảng pH 7. Chất đệm có thể là, ví dụ, natri photphat, dinatri hydrophosphat, natri dihydrogenphosphat, kali photphat, di-kali hydrophosphat, kali dihydrogenphosphat, trometamol, natri cacbonat, natri bicacbonat, meglumin, arginin, triethanolamin và axit xitric. Chế phẩm tiêm có thể chứa hai hoặc nhiều chất đệm.

Theo một số phương án nhất định, chế phẩm tiêm có thể bao gồm tác nhân đẳng trương để điều chỉnh áp suất thẩm thấu của chế phẩm hiện tại đến phạm vi tiêm. Chất đẳng trương có thể là, ví dụ, natri clorua, và D-mannitol. Tốt hơn là chất đẳng trương là natri clorua.

Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, chất mang được dụng cho chất hóa trị liệu bao gồm nước (ví dụ, chất mang dạng nước). Thuật ngữ "nước" được sử dụng ở đây được định nghĩa là nước tinh khiết, hoặc cùng loại hoặc cấp cao hơn của chúng; và nước như vậy cần phải được khử trùng sau khi hòa tan các thành phần khác nhau trong đó, hoặc nước đã được khử trùng (ví dụ: nước để tiêm) được sử dụng trong quy trình được thực hiện trong điều kiện vô trùng trong suốt các bước. Ngoài ra, thuật ngữ "nước pha tiêm" được sử dụng ở đây bao gồm nước được khử trùng qua bộ lọc vô trùng, v.v. sau khi hòa tan chất nền hoặc thuốc thử vào "nước" nói trên (làm nguyên liệu ban đầu).

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, chế phẩm dạng tiêm theo sáng chế được trộn sẵn và được bảo quản trong vật chứa được dụng (ví dụ, lọ) để sử dụng sau này. Theo các phương án như vậy, tốt hơn là chế phẩm tiêm là chế phẩm cung cấp độ ổn định đầy đủ phù hợp với các hướng dẫn được cung cấp, ví dụ, bởi các cơ quan quản lý của chính phủ như Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ ("FDA"). Theo các phương án khác, dự kiến rằng chất hóa trị liệu sẽ được cung cấp riêng biệt và trộn cùng với các thành phần được dụng không có hoạt tính như những thành phần được mô tả ở đây trong một thời gian ngắn hoặc ngay trước khi được tiêm vào khối u, ví dụ, bệnh nhân. Theo các phương án như vậy, chất hóa trị liệu (ví dụ, taxan) có thể được bảo quản trong một vật chứa và chất mang được dụng để tiêm bảo quản trong một vật chứa khác, chất

mang được đựng là chất lỏng lỏng hoặc chất lỏng hữu cơ. Sau khi trộn lẫn lượng chứa trong hai vật chứa, tốt nhất nên tạo ra chế phẩm được đựng dùng để tiêm, theo một số phương án có thể là hỗn dịch và có thể tạo ra sự giải phóng bền vững của chất hóa trị liệu. Chế phẩm thuốc tiêm theo sáng chế có thể được sử dụng thông qua các bước sau đây; tức là, từ một lọ chứa đầy chế phẩm theo sáng chế, chất theo sáng chế được chuyển vào ống tiêm qua kim tiêm và sau đó được đưa trực tiếp vào (các) khối u.

Hơn nữa, theo một số phương án nhất định, chế phẩm hiện tại có thể bao gồm một vật chứa như lọ chứa chất hóa trị liệu đã kết tinh hoặc đông khô hoặc tinh thể của chất hóa trị liệu có thể được phân lập, làm khô, và sau đó đưa vào vật chứa như lọ có chế phẩm đồ đầy bột. Chế phẩm đông khô hoặc chế phẩm dạng bột có thể được sử dụng bằng cách trộn lượng chứa trong lọ đó với lọ thứ hai có chứa tá dược được đựng cần thiết để cung cấp chất hóa trị liệu đến khối u. Ví dụ, nếu lọ thứ hai có thể chứa dung dịch tiêm hoặc hỗn dịch cho chất hóa trị liệu và chế phẩm cuối cùng được chuẩn bị bằng cách trộn chất hóa trị liệu của lọ thứ nhất với hỗn dịch tiêm của lọ thứ hai ngay trước khi sử dụng. Hơn nữa, huyền phù tiêm hoặc dung dịch của vật chứa thứ hai có thể được khử trùng và/hoặc siêu âm và/hoặc khử trùng bằng cách lọc, ví dụ sau đó được đổ đầy vào lọ. Các hạt của chất hóa trị liệu có thể được cho vào lọ và sau đó được khử trùng bằng cách chiếu tia gamma. Các hạt hóa trị liệu và môi trường hỗn dịch (hoặc dung dịch) có thể được trộn đều để làm tạo hỗn dịch hoặc hòa tan các hạt hóa trị liệu trong phương tiện tiêm trước khi sử dụng.

Chế phẩm thuốc tiêm theo sáng chế có thể hữu ích để sử dụng với chất hóa trị liệu giải phóng lâu dài trong ít nhất 3 giờ, hoặc trong ít nhất 4 giờ, 5 giờ, 6 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 30 giờ, 36 giờ, 48 giờ hoặc hơn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây về chế phẩm chống ung thư theo sáng chế không được hiểu là hạn chế sáng chế theo bất kỳ cách nào và chỉ là ví dụ về các chế phẩm khác nhau được mô tả ở đây. Dự kiến rằng các chế phẩm tiêm theo sáng chế như được mô tả dưới đây có thể được tạo ra vào khoảng thời gian bệnh nhân được điều trị, ví dụ, một lọ có thể chứa chất

hóa trị liệu (ví dụ, paclitaxel) và lọ khác có thể chứa dung môi và bất kỳ các tá dược được phẩm tùy chọn khác thích hợp để tiêm, và các nguyên liệu này sau đó có thể được trộn trước khi tiêm trực tiếp vào khối u ở bệnh nhân như được mô tả ở đây. Ngoài ra, người ta cũng dự tính rằng phương pháp sản xuất được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều chế chế phẩm tiêm đã trộn sẵn (tốt nhất là ổn định như được định nghĩa ở đây) và sau đó chế phẩm tiêm này được bảo quản trong (các) vật chứa được dụng (ví dụ: lọ) trong điều kiện bảo quản chấp nhận được để sử dụng sau này. Việc mở rộng quy mô của các phương pháp sản xuất được nêu dưới đây cũng được dự tính.

Ví dụ 1 - Paclitaxel với PEG 300

400 ml PEG 300 được đặt vào cốc ở 25°C, và sau đó chất lỏng được làm nóng đến 85-95°C. Sau đó, 4,5 gam paclitaxel khan được thêm vào cốc và trộn (các thành phần của cốc trong điều kiện cắt). Thêm một lượng PEG 300 vào cốc cho đến khi thể tích đạt 450 ml. Dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron dưới điều kiện có nitơ, sau đó 3 ml dịch lọc được cho vào lọ và đậy kín. Dung dịch paclitaxel không màu, trong suốt với giá trị pH là 7,96 sau khi nó được điều chế. Hàm lượng và tạp chất của dung dịch paclitaxel mà cung cấp trong bảng 7.

Bảng 7

	Khảo nghiệm %	Baccat in III	Chuỗi bên Ethyl Ester	10-deacetyl paclitaxel	10-Deacetyl-7- epipaclitaxel	7-Epi paclitaxel	Tạp chất lớn nhất	Tổng tạp chất
Tiêu chí	90,0~ 110,0	≤0,8	≤0,4	≤0,8	≤0,5	≤0,6	≤0,1	≤2,0
Nhiệt độ/D								
RT/0D	97,2	0,06	ND	0,03	0,03	0,03	0,04	0,25
5°C/7D	97,8	0,06	ND	0,03	0,03	0,03	0,08	0,31
5°C/14D	97,9	0,07	ND	0,03	0,03	0,04	0,04	0,26
5°C/1M	98,7	0,06	ND	0,03	0,03	0,03	0,08	0,35
5°C/2M	97,6	0,06	ND	0,02	0,03	0,03	0,04	0,26
5°C/3M	98,2	0,06	ND	0,03	0,03	0,03	0,03	0,25
5°C/6M	97,6	0,06	ND	0,03	0,03	0,02	0,03	0,20
5°C/9M	98,0	0,06	ND	0,02	0,03	0,02	0,03	0,20
20°C/7D	97,4	0,06	ND	0,03	0,03	0,03	0,05	0,29
20°C/14D	97,8	0,07	ND	0,04	0,03	0,03	0,04	0,28
20°C/1M	98,6	0,08	ND	0,04	0,03	0,03	0,05	0,37
20°C/2M	96,9	0,10	ND	0,03	0,03	0,03	0,04	0,32
20°C/3M	98,4	0,12	ND	0,04	0,03	0,03	0,05	0,36
20°C/6M	98,7	0,16	ND	0,05	0,03	0,03	0,07	0,39
20°C/9M	97,9	0,19	ND	0,06	0,03	0,03	0,09	0,46
40°C/7D	98,0	0,14	ND	0,04	0,03	0,04	0,07	0,43
40°C/14D	97,4	0,24	ND	0,06	0,03	0,06	0,12	0,58
40°C/1M	97,8	0,34	ND	0,07	0,03	0,07	0,20	0,99
40°C/2M	96,5	0,55	ND	0,12	0,03	0,11	0,33	1,33
40°C/3M	96,1	0,71	ND	0,14	0,03	0,13	0,44	1,62
40°C/6M	94,0	1,09	ND	0,19	0,03	0,21	0,69	2,40
40°C/9M	94,6	1,44	ND	0,27	0,03	0,28	0,90	3,29

Thông số: 3mL: 30mg paclitaxel, không hoạt động PI: PEG300; D: ngày; M: tháng

Các kết quả: Tạp chất của lô này ổn định ở 5°C và 20°C, nhưng không ổn định ở 40°C.

Ví dụ 2 - Paclitaxel với dầu đậu nành

730 ml dầu đậu nành được cho vào cốc ở 25°C, và chất lỏng sau đó được làm nóng đến 85-95°C. 4,5 gam paclitaxel khan sau đó được thêm vào cốc và trộn (lượng chứa trong cốc trong điều kiện cất). Vì paclitaxel khan không được hòa tan, 300 ml etanol khử nước được thêm vào cốc để hòa tan paclitaxel. Dung dịch thu được được duy trì ở 70-80°C để làm bay hơi etanol. Thêm một lượng PEG 300 vào cốc cho đến khi thể tích đạt 750 ml. Dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron dưới điều kiện có nitơ, sau đó 5ml dịch lọc được cho vào lọ và đậy kín.

Dung dịch paclitaxel màu vàng nhạt, trong suốt với giá trị pH là 7,63 sau khi nó được điều chế. Hàm lượng và tạp chất của dung dịch paclitaxel trong các điều kiện bảo quản khác nhau được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 8

	Khảo sát %	Baccatin III	Chuỗi bên Etyl Este	10-deacetyl paclitaxel	10-Deacetyl-7-epipaclitaxel	7-epipaclitaxel	Tạp chất lớn nhất	Tổng tạp chất
Chỉ tiêu	90,0~110,0	≤0,8	≤0,4	≤0,8	≤0,5	≤0,6	≤0,1	≤2,0
Nhiệt độ/D								
RT/0D	96,9	0,06	ND	0,04	0,03	0,19	0,18	0,70
5°C /7D	101,3	0,04	ND	0,03	0,03	0,14	0,05	0,53
20°C /7D	103,5	0,04	ND	0,03	0,03	0,14	0,06	0,58
40°C /7D	96,8	0,04	ND	0,03	0,03	0,14	0,07	0,60

Các thông số: 5mL: 30mg, không hoạt động PI: dầu đậu nành; D: ngày

Các kết quả: Các mẫu ở 5°C và 20°C trong và trong suốt, và các mẫu ở 40°C có các bông cặn rõ ràng, có thể là kết tủa paclitaxel.

Ví dụ 3 - Paclitaxel với PEG 300

150 ml etanol đã khử nước được cho vào cốc ở 25°C, và sau đó 1,2 gam paclitaxel khan được thêm vào cốc và trộn (lượng chứa trong cốc trong điều kiện cất). Thêm một lượng nước pha tiêm (vô trùng) vào cốc cho đến khi thể tích đạt 200 ml. Dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron dưới điều kiện có nitơ, sau đó 5 ml dịch lọc được cho vào lọ và đậy kín. Dung dịch paclitaxel không màu, trong suốt với giá trị pH là 7,97 sau khi nó được điều chế. Hàm lượng và tạp chất của dung dịch paclitaxel trong các điều kiện bảo quản khác nhau được thể hiện trong bảng 9.

Bảng 9

	Khảo sát %	Baccatin III	Chuỗi bên Etyl Este	10-deacetyl paclitaxel	10-Deacetyl-7-epipaclitaxel	7-Epipaclitaxel	Tạp chất lớn nhất khác	Tổng tạp chất
Chi tiêu	90,0~110,0	≤0,8	≤0,4	≤0,8	≤0,5	≤0,6	≤0,1	≤2,0
Nhiệt độ/D								
RT/0D	102,7	0,10	0,04	0,04	0,02	0,16	0,06	0,49
20°C/5D	102,7	0,23	0,10	0,08	0,03	0,39	0,03	0,92
20°C/13D	102,1	0,38	0,19	0,11	ND	0,60	0,05	1,33
20°C/20D	100,5	0,62	0,30	0,19	0,03	1,06	0,07	2,36

Các thông số: 5mL: 30mg, Không hoạt động PI 75% etanol; D: ngày

Các kết quả: Với thời gian tăng lên, hầu hết các tạp chất đều tăng đáng kể, và tổng số tạp chất vượt quá tiêu chuẩn sau 20 ngày

VÍ DỤ 4 - Paclitaxel với etanol khử nước và axit xitric

730 ml etanol đã khử nước được cho vào cốc ở 25°C, và sau đó 4,5 gam paclitaxel khan được thêm vào cốc và trộn (lượng chứa trong cốc trong điều kiện cất). Một lượng nhỏ axit xitric được thêm vào cho đến khi dung dịch có pH từ 3,5-4,5. Sau đó, thêm một lượng etanol đã khử nước vào cốc cho đến khi thể tích đạt 750 ml. Dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron dưới điều kiện có nitơ, sau đó 5 ml dịch lọc được cho vào lọ và đậy kín. Dung dịch paclitaxel không màu, trong suốt sau khi được pha chế. Bảng 10 cung cấp dữ liệu tạp chất liên quan đến chế phẩm paclitaxel trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Bảng 10

	Khảo sát %	Baccatin III	Chuỗi bên Etyl Este	10-deacetyl paclitaxel	10-Deacetyl- 7-pipaclitaxel	7- Epipaclitaxel	Tạp chất lớn nhất khác	Tổng tạp chất
Tiêu chí	90,0~ 110,0	≤0,8	≤0,4	≤0,8	≤0,5	≤0,6	≤0,1	≤2,0
Nhiệt độ/ngày								
RT/0D	99,0	0,04	ND	0,03	0,03	0,04	0,04	0,25
5°C/7D	98,9	0,04	ND	0,03	0,03	ND	0,09	0,25
5°C/14D	98,3	0,05	ND	0,03	0,03	0,02	0,07	0,30
5°C/1M	99,4	0,04	ND	0,03	0,03	0,01	0,12	0,48
5°C/2M	101,3	0,04	ND	0,02	0,03	0,04	0,15	0,44
5°C/3M	100,8	0,04	ND	0,03	0,03	0,01	0,13	0,33
5°C/6M	99,4	0,03	ND	0,03	0,03	0,01	0,03	0,16
5°C/9M	100,8	0,03	ND	0,02	0,03	0,01	0,03	0,17
20°C/7D	97,9	0,04	ND	0,03	0,03	ND	0,05	0,23
20°C/14D	98,1	0,05	ND	0,04	0,03	0,02	0,04	0,27
20°C/1M	97,9	0,04	ND	0,03	0,03	0,01	0,17	0,49
20°C/2M	101,4	0,04	ND	0,04	0,03	0,04	0,08	0,41
20°C/3M	100,6	0,04	ND	0,04	0,03	0,01	0,06	0,37
20°C/6M	99,3	0,04	ND	0,04	0,03	0,01	0,03	0,18
20°C/9M	102,3	0,04	ND	0,06	0,03	0,01	0,03	0,22
40°C/7D	99,0	0,04	ND	0,03	0,03	ND	0,06	0,29
40°C/14D	98,3	0,05	ND	0,04	0,03	0,02	0,06	0,30
40°C/1M	97,5	0,04	ND	0,06	0,03	0,01	0,11	0,47
40°C/2M	99,4	0,04	ND	0,08	0,03	0,04	0,06	0,48
40°C/3M	101,7	0,05	ND	0,11	0,03	0,02	0,06	0,50
40°C/6M	100,6	0,05	ND	0,15	0,03	0,02	0,03	0,38
40°C/9M	100,3	0,06	ND	0,24	ND	0,02	0,04	0,48

Các thông số: 5mL:30mg, tá dược: cồn tuyệt đối, axit xitric pH 4,07, D:
ngày, M: tháng

Các kết quả: Tạp chất ổn định ở mọi nhiệt độ, và 10-Deacetylpaclitaxel cho thấy xu hướng ngày càng tăng ở 40°C.

Ví dụ 5 -Paclitaxel với triglycerit chuỗi trung bình

450 ml triglycerit chuỗi trung bình được đặt vào cốc ở 25°C, và chất lỏng được làm nóng đến 85-95°C. 4,5 gam paclitaxel khan sau đó được thêm vào cốc và trộn (lượng chứa trong cốc dưới điều kiện cất). Vì paclitaxel không được hòa tan hoàn toàn, 300 ml etanol đã khử nước được thêm vào cốc để hòa tan paclitaxel. Dung dịch thu được được duy trì ở 70-80 ° C để làm bay hơi etanol. Dung dịch sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ

phòng. Dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron dưới điều kiện có nitơ, sau đó 3 ml dịch lọc được cho vào lọ và đậy kín. Dung dịch paclitaxel không màu, trong suốt với giá trị pH là 5,65 sau khi nó được điều chế. Bảng 11 cung cấp dữ liệu tạp chất liên quan đến chế phẩm paclitaxel trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Các kết quả; sau 6 tháng bảo quản ở 20 ° C, sản phẩm ổn định

Bảng 11

	Khảo sát %	Bacca tin III	Chuối bên Etyl Este	10-Deacetyl-paclitaxel	10-Deacetyl-7-Epipaclitaxel	7-Epipaclitaxel	Tạp chất lớn nhất khác	Tổng tạp chất
Tiêu chí	90,0~110,0	≤0,8	≤0,4	≤0,8	≤0,5	≤0,6	≤0,1	≤2,0
Nhiệt độ/d								
RT/0D	97,4	0,04	ND	0,02	0,02	0,02	0,06	0,37
5°C/1M	96,9	0,04	ND	0,03	0,02	0,02	0,03	0,21
5°C/2M	97,2	0,04	ND	0,03	0,03	0,02	0,03	0,20
5°C/3M	96,8	0,04	ND	0,03	0,02	0,02	0,04	0,23
5°C/6M	95,7	0,03	ND	0,02	0,03	0,01	0,03	0,17
20°C/1M	96,9	0,04	ND	0,03	0,03	0,02	0,03	0,19
20°C/2M	97,5	0,04	ND	0,03	0,02	0,02	0,09	0,28
20°C/3M	96,8	0,04	ND	0,03	0,02	0,02	0,04	0,24
20°C/6M	96,8	0,03	ND	0,02	0,03	0,01	0,04	0,19
40°C/1M	97,1	0,04	ND	0,03	0,02	0,03	0,03	0,24

Các thông số: 3mL/30mg, tá được: triglycerit chuối trung bình. D: ngày, M: tháng

Ví dụ 6 - Paclitaxel với 1,2-Propanediol

450 ml 1,2-propanediol được cho vào cốc ở 25°C, và chất lỏng được đun nóng đến 55-60°C. 4,5 gam paclitaxel khan sau đó được thêm vào cốc và trộn (lượng chứa trong cốc dưới tốc độ cắt cao). Khi paclitaxel không được hòa tan hoàn toàn, nhiệt độ được tăng lên 85-90°C, và sau đó dung dịch trở nên trong. Dung dịch sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron dưới điều kiện có nitơ, sau đó 3 ml dịch lọc được cho vào lọ và đậy kín. Dung dịch paclitaxel không màu, trong suốt với giá trị pH là 9,2 sau khi nó được điều chế. Bảng 12 cung cấp dữ liệu tạp chất liên quan đến chế phẩm paclitaxel trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Các kết quả: Ở 20°C sau 6 tháng bảo quản, sản phẩm ổn định.

Bảng 12

	Khảo sát %	Baccat in III	Chuỗi bên Etyl Este	10-Deacetyl paclitaxel	10-Deacetyl-7- Epipaclitaxel	7-Epipaclitaxel	Tạp chất lớn nhất khác	Tổng tạp chất
Tiêu chí	90,0~11 0,0	≤0,8	≤0,4	≤0,8	≤0,5	≤0,6	≤0,1	≤2,0
Nhiệt độ./d								
RT/0D	98,0	0,22	0,11	0,07	0,03	0,02	0,06	0,37
5°C/1M	96,7	0,05	0,01	0,03	0,03	0,03	0,10	0,30
5°C/2M	98,7	0,07	0,02	0,04	0,02	0,06	0,04	0,29
5°C/3M	97,3	0,17	0,07	0,07	0,02	0,06	0,04	0,52
5°C/6M	96,0	0,05	ND	0,04	0,03	0,03	0,04	0,22
20°C/1M	96,6	0,10	0,03	0,05	0,02	0,05	0,03	0,33
20°C/2M	98,6	0,12	0,02	0,09	0,02	0,08	0,04	0,45
20°C/3M	97,1	0,20	0,07	0,11	0,02	0,09	0,04	0,64
20°C/6M	95,8	0,13	ND	0,15	0,03	0,08	0,05	0,50
40°C/1M	96,3	0,27	0,03	0,21	0,03	0,24	0,10	1,01
40°C/2M	96,1	0,61	0,03	0,59	0,03	0,65	0,25	2,46
40°C/3M	94,7	0,94	0,07	0,87	0,04	0,94	0,38	3,66
40°C/6M	92,4	1,23	ND	1,23	0,07	1,30	0,57	5,05

Các thông số: 3mL: 30mg, tá được: 1,2-propanediol. D: ngày; M: tháng

Ví dụ 7 - Docetaxel với etanol 75%

150 ml etanol đã khử nước được cho vào cốc ở 25 ° C, và sau đó 0,8 gam docetaxel khan được thêm vào cốc và trộn (lượng chứa trong cốc trong điều kiện cất). Thêm một lượng nước pha tiêm vào cốc cho đến khi thể tích đạt 200 ml. Dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron dưới điều kiện có nitơ, sau đó 5 ml dịch lọc được cho vào lọ và đậy kín. Dung dịch docetaxel không màu, trong suốt với giá trị pH là 5,0 sau khi nó được điều chế. Bảng 13 cung cấp dữ liệu tạp chất liên quan đến chế phẩm docetaxel trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Bảng 13

	Tạp chất A	Tạp chất B	Tạp chất C	Tạp chất D	Tạp chất lớn nhất khác	Tổng tạp chất khác	Tổng tạp chất	Khảo sát
Tiêu chí chấp nhận	0,50%	1,5%	1,0%	0,50%	0,20%	-	3,5%	95,0%~105,0%
RT/0D	0,02%	0,00%	0,43%	0,00%	0,03%	0,09%	0,54%	106,2%
5°C /1M	0,01%	0,02%	1,47%	0,05%	0,07%	0,16%	1,71%	103,8%
5°C /2M	0,01%	0,01%	4,05%	0,11%	0,50%	0,51%	4,69%	101,7%

Các thông số: 5mL: 20mg, IPI: 75% etanol.

Các kết quả: Chế phẩm không ổn định

Ví dụ 8 - Paclitaxel với etanol khử nước và axit xitric

400 ml etanol đã khử nước được đổ vào cốc ở 25 ° C, và sau đó 1,6 gam docetaxel khan được thêm vào cốc và trộn. Chất lỏng được khuấy. Một lượng nhỏ axit xitric được thêm vào cho đến khi dung dịch có pH từ 3,5-4,5. Dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron dưới điều kiện có nitơ, sau đó 5ml dịch lọc được cho vào lọ và đậy kín. Dung dịch docetaxel không màu và trong suốt. Bảng 14 cung cấp dữ liệu tạp chất liên quan đến chế phẩm docetaxel trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Bảng 14

	Tạp chất A	Tạp chất B	Tạp chất C	Tạp chất D	Tạp chất lớn nhất khác	Tổng tạp chất khác	Tổng tạp chất	Khảo sát
Tiêu chí chấp nhận	0,50%	1,5%	1,0%	0,50%	0,20%	-	3,5%	95,0%~105,0%
RT/0D	0,00%	0,04%	0,00%	0,00%	0,03%	0,07%	0,11%	103,2%
5°C/14D	0,02%	0,03%	0,04%	0,02%	0,02%	0,11%	0,22%	102,1%
5°C/1M	0,00%	0,04%	0,00%	0,00%	0,03%	0,06%	0,10%	101,9%
5°C/2M	0,01%	0,04%	0,03%	0,00%	0,02%	0,02%	0,10%	101,1%
5°C/3M	0,01%	0,06%	0,03%	0,00%	0,02%	0,04%	0,14%	103,8%
5°C/6M	0,00%	0,03%	0,00%	0,00%	0,15%	0,64%	0,67%	100,2%
25°C/14D	0,02%	0,03%	0,02%	0,00%	0,03%	0,11%	0,18%	-
25°C/1M	0,00%	0,03%	0,00%	0,00%	0,02%	0,04%	0,07%	103,6%
25°C/2M	0,01%	0,05%	0,04%	0,00%	0,03%	0,03%	0,13%	102,7%
25°C/3M	0,01%	0,06%	0,06%	0,00%	0,00%	0,09%	0,22%	103,9%
25°C/6M	0,00%	0,04%	0,08%	0,00%	0,14%	0,29%	0,41%	101,6%
40°C/14D	0,00%	0,05%	0,00%	0,00%	0,04%	0,06%	0,11%	102,9%
40°C/1M	0,01%	0,04%	0,09%	0,00%	0,10%	0,14%	0,28%	102,8%
40°C/2M	0,01%	0,07%	0,23%	0,00%	0,17%	0,32%	0,63%	103,6%
40°C/3M	0,00%	0,07%	0,32%	0,00%	0,18%	0,34%	0,73%	103,0%
40°C/6M	0,00%	0,07%	0,60%	0,00%	0,30%	0,73%	1,40%	103,2%

Thông số kỹ thuật của dung dịch Docetaxel: 5mL: 20mg, IPI: etanol khan, axit xitric để điều chỉnh pH đến 3,75

Các kết quả: Chế phẩm ổn định ở 5°C và 25°C.

Ví dụ 9 - Docetaxel với triglycerit chuỗi trung bình

450 ml triglycerit chuỗi trung bình được đặt vào cốc ở 25°C, và chất lỏng được làm nóng đến 85°C - 95°C. 3 gam docetaxel khan sau đó được thêm vào cốc và trộn (lượng chứa trong cốc dưới tốc độ cắt cao). Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng (khoảng 25°C), dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron dưới điều kiện có nitơ, sau

đó 3 ml dịch lọc được cho vào lọ và đậy kín. Dung dịch docetaxel không màu, trong suốt với giá trị pH là 5,1 sau khi nó được điều chế. Hàm lượng docetaxel là 100,0% với tổng tạp chất không bị phát hiện vào ngày sản xuất 0. Bảng 15 cung cấp dữ liệu tạp chất liên quan đến chế phẩm docetaxel trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Bảng 15

	Tạp chất A	Tạp chất B	Tạp chất C	Tạp chất D	Tạp chất lớn nhất khác	Tổng tạp chất khác	Tổng tạp chất	Khảo sát
Tiêu chí chấp nhận	0,50%	1,5%	1,0%	0,50%	0,20%	-	3,5%	95,0%~105,0%
RT/0D	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%
5°C/1M	0,00%	0,02%	0,00%	0,00%	0,02%	0,02%	0,04%	100,9%
5°C/2M	0,01%	0,02%	0,00%	0,00%	0,04%	0,07%	0,10%	100,4%
5°C/3M	0,01%	0,05%	0,03%	0,00%	0,04%	0,09%	0,18%	101,2%
5°C/6M	0,00%	0,04%	0,02%	0,01%	0,02%	0,03%	0,10%	100,4%
25°C/1M	0,00%	0,02%	0,00%	0,00%	0,02%	0,02%	0,04%	100,6%
25°C/2M	0,01%	0,05%	0,00%	0,01%	0,03%	0,07%	0,14%	101,0%
25°C/3M	0,01%	0,07%	0,03%	0,02%	0,03%	0,11%	0,24%	100,9%
25°C/6M	0,00%	0,11%	0,03%	0,02%	0,02%	0,05%	0,21%	100,1%
40°C/1M	0,00%	0,06%	0,00%	0,02%	0,04%	0,08%	0,16%	100,0%
40°C/2M	0,01%	0,14%	0,05%	0,05%	0,04%	0,12%	0,37%	100,5%
40°C/3M	0,00%	0,09%	0,04%	0,00%	0,13%	0,17%	0,30%	100,4%
40°C/6M	0,01%	0,23%	0,05%	0,08%	0,02%	0,06%	0,43%	99,8%

Thông số kỹ thuật: 3mL: 20mg, IPI: triglycerit chuỗi trung bình

Các kết quả: Sau 6 tháng ở các nhiệt độ khác nhau, tất cả các tạp chất trong chế phẩm này không tăng đáng kể và tương đối ổn định.

Ví dụ 10 - Docetaxel với PEG 300

450 ml PEG 300 được đặt vào cốc ở 25°C, và chất lỏng được làm nóng đến 85°C - 95°C. 3 gam docetaxel khan sau đó được thêm vào cốc và trộn (lượng chứa trong cốc

dưới điều kiện cắt tốc độ cao). Sau khi hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng (khoảng 25°C),

Dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron dưới điều kiện có nitơ, sau đó 3 ml dịch lọc được cho vào lọ và đậy kín. Dung dịch docetaxel không màu, trong suốt với giá trị pH là 5,4 sau khi nó được điều chế. Bảng 16 cung cấp dữ liệu tạp chất liên quan đến chế phẩm docetaxel trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Bảng 16

	Tạp chất A	Tạp chất B	Tạp chất C	Tạp chất D	Tạp chất lớn nhất khác	Tổng tạp chất khác	Tổng tạp chất	Khảo sát
Tiêu chí chấp nhận	0,50%	1,5%	1,0%	0,50%	0,20%	-	3,5%	95,0%~105,0%
RT/0D	0,04%	0,06%	0,43%	0,00%	0,03%	0,12%	0,65%	96,8%
5°C/3W	0,00%	0,06%	0,41%	0,00%	0,02%	0,10%	0,57%	97,2%
5°C/6W	0,02%	0,05%	0,45%	0,02%	0,03%	0,07%	0,61%	97,7%
5°C/2M	0,02%	0,06%	0,41%	0,02%	0,02%	0,05%	0,56%	97,3%
5°C/3M	0,02%	0,07%	0,40%	0,00%	0,02%	0,05%	0,54%	98,5%
5°C/6M	0,03%	0,07%	0,42%	0,01%	0,03%	0,08%	0,61%	96,7%
25°C/3W	0,00%	0,08%	0,41%	0,00%	0,05%	0,16%	0,65%	97,1%
25°C/6W	0,01%	0,08%	0,47%	0,02%	0,06%	0,13%	0,71%	97,1%
25°C/2M	0,02%	0,12%	0,45%	0,01%	0,05%	0,10%	0,70%	96,9%
25°C/3M	0,01%	0,15%	0,46%	0,00%	0,07%	0,19%	0,81%	97,3%
25°C/6M	0,02%	0,15%	0,50%	0,02%	0,13%	0,27%	0,96%	96,3%
40°C/2W	0,00%	0,09%	0,56%	0,00%	0,06%	0,24%	0,89%	97,2%
40°C/1M	0,03%	0,10%	0,68%	0,02%	0,14%	0,34%	1,17%	96,8%
40°C/2M	0,04%	0,14%	0,75%	0,02%	0,15%	0,32%	1,27%	95,7%
40°C/3M	0,03%	0,16%	0,87%	0,04%	0,22%	0,41%	1,51%	95,9%
40°C/6M	0,06%	0,17%	1,24%	0,07%	0,41%	0,97%	2,51%	94,5%

Thông số kỹ thuật của dung dịch Docetaxel PEG: 3mL: 20mg, IPI: PEG 300,

Các kết quả: Ở nhiệt độ bình thường, chế phẩm ổn định.

Ví dụ 11 - Docetaxel với dầu đậu nành

450 ml dầu đậu nành được cho vào cốc ở nhiệt độ 25°C, và chất lỏng được làm nóng đến 85°C- 95°C. Sau đó, 3 gam docetaxel khan được thêm vào cốc và trộn (lượng chứa trong cốc dưới điều kiện cắt tốc độ cao). Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng (khoảng 25°C), dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron dưới điều kiện có nitơ, sau đó 3 ml dịch lọc được cho vào lọ và đậy kín. Dung dịch docetaxel màu vàng nhạt, trong suốt với giá trị pH là 5,6 sau khi được điều chế. Bảng 17 cung cấp dữ liệu tạp chất liên quan đến chế phẩm docetaxel trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Bảng 17

	Tạp chất A	Tạp chất B	Tạp chất C	Tạp chất D	Tạp chất lớn nhất khác	Tổng tạp chất khác	Tổng tạp chất	Khảo sát
Tiêu chí chấp nhận	0,50%	1,5%	1,0%	0,50%	0,20%	-	3,5%	95,0%~105,0%
RT/0D	0,00%	0,03%	0,05%	0,00%	0,06%	0,14%	0,22%	98,2%
5°C/3W	0,00%	0,04%	0,04%	0,00%	0,0%	0,05%	0,13%	98,5%
5°C/6W	0,00%	0,01%	0,06%	0,00%	0,04%	0,05%	0,12%	100,0%
5°C/2M	0,00%	0,03%	0,04%	0,00%	0,01%	0,03%	0,10%	99,7%
5°C/3M	0,00%	0,04%	0,06%	0,09%	0,02%	0,03%	0,22%	98,8%
5°C/6M	0,00%	0,03%	0,06%	0,00%	0,02%	0,02%	0,11%	97,8%
25°C/3W	0,00%	0,03%	0,05%	0,00%	0,03%	0,05%	0,13%	97,4%
25°C/6W	0,00%	0,03%	0,06%	0,00%	0,04%	0,08%	0,17%	99,2%
25°C/2M	0,00%	0,03%	0,03%	0,02%	0,01%	0,03%	0,11%	99,7%
25°C/3M	0,00%	0,11%	0,08%	0,12%	0,02%	0,04%	0,35%	100,5%
25°C/6M	0,00%	0,08%	0,06%	0,05%	0,04%	0,06%	0,25%	98,1%
40°C/2W	0,00%	0,04%	0,07%	0,00%	0,02%	0,05%	0,16%	97,6%
40°C/4W	0,00%	0,04%	0,06%	0,00%	0,05%	0,11%	0,21%	98,6%
40°C/2M	0,00%	0,08%	0,05%	0,04%	0,02%	0,08%	0,25%	Kết tủa
40°C/3M	0,00%	0,14%	0,11%	0,19%	0,02%	0,04%	0,48%	Kết tủa
40°C/6M	0,00%	0,24%	0,15%	0,17%	0,03%	0,04%	0,60%	Kết tủa

Thông số kỹ thuật của dung dịch dầu Docetaxel: 3mL: 20mg, IPI: dầu đậu nành

Các kết quả: Chế phẩm ổn định dưới nhiệt độ 25°C. Ở 40°C, có kết tủa từ tháng thứ hai, điều này có thể đã làm chậm hiệu ứng giải phóng.

Ví dụ 12 - Docetaxel với 1,2 Propandiol

450 ml 1,2-propanediol được đặt vào cốc ở 25°C, và chất lỏng được làm nóng đến 85°C - 95°C. 3 gam docetaxel khan sau đó được thêm vào cốc và trộn (lượng chứa trong cốc dưới điều kiện cắt tốc độ cao). Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng (khoảng 25°C), dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron dưới điều kiện có nitơ, sau đó 3 ml dịch lọc được cho vào lọ và đậy kín. Dung dịch docetaxel không màu, trong suốt với giá trị pH là 5,5 sau khi nó được điều chế. Bảng 18 cung cấp dữ liệu tạp chất liên quan đến chế phẩm docetaxel trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Bảng 18

Nhiệt độ/D	Tạp chất A	Tạp chất B	Tạp chất C	Tạp chất D	Tạp chất lớn nhất khác	Tổng tạp chấp khác	Tổng tạp chất	Khảo sát %~
Tiêu chí chấp nhận	0,50%	1,5%	1,0%	0,50%	0,20%	-	3,5%	95,0 105,0
RT/0D	0,00%	0,00%	0,16%	0,00%	0,00%	0,00%	0,16%	99,3
5°C/2W	0,00%	0,03%	0,15%	0,00%	0,01%	0,03%	0,21%	99,5
5°C/1M	0,01%	0,02%	0,20%	0,01%	0,04%	0,07%	0,31%	99,4
5°C/2M	0,02%	0,01%	0,41%	0,02%	0,04%	0,07%	0,53%	99,1
5°C/3M	0,00%	0,03%	0,24%	0,00%	0,03%	0,05%	0,32%	99,0
5°C/6M	0,00%	0,00%	0,13%	0,00%	0,01%	0,07%	0,20%	96,5
25°C/2W	0,00%	0,02%	0,21%	0,00%	0,01%	0,03%	0,26%	99,9
25°C/1M	0,00%	0,01%	0,36%	0,02%	0,04%	0,08%	0,47%	99,5
25°C/2M	0,02%	0,02%	0,65%	0,03%	0,06%	0,11%	0,83%	100,7
25°C/3M	0,02%	0,04%	0,59%	0,02%	0,05%	0,08%	0,75%	98,0
25°C/6M	0,04%	0,02%	0,74%	0,03%	0,06%	0,11%	0,94%	96,9
40°C/2W	0,00%	0,03%	0,64%	0,00%	0,04%	0,09%	0,76%	98,6
40°C/1M	0,00%	0,01%	1,60%	0,04%	0,10%	0,21%	1,86%	97,6

Thông số kỹ thuật: 3mL: 20mg, IPI: 1,2-propanediol

Các kết quả: Chế phẩm này nhạy cảm với nhiệt độ, và các tạp chất tăng lên rõ ràng khi nhiệt độ bảo quản tăng. Ở 40°C, các tạp chất và tổng tạp chất tăng lên và hàm lượng giảm rõ ràng. Độ đục trắng bắt đầu xuất hiện ở các nhiệt độ khác nhau sau 3 tháng. Điều này có thể là do kết tủa vượt quá bão hòa.

Ví dụ 13 - Hydroxycamptothecin với PEG300

300 ml PEG 300 được đặt vào cốc ở 25°C, và chất lỏng được làm nóng đến 85°C - 95°C. 3 gam hydroxycamptothecin sau đó được thêm vào cốc và hòa tan (lượng chứa trong cốc dưới điều kiện cắt tốc độ cao). Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng (khoảng 25°C), dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron và 5 ml dịch lọc được cho vào lọ dưới sự bảo vệ của nitơ. Sản phẩm sau đó được đóng gói và tiệt trùng ở 121°C trong 15 phút. Dung dịch hydroxycamptothecin có màu vàng nhạt, trong suốt với giá trị pH trong khoảng 8,2-8,7, hàm lượng 104,2% và tổng tạp chất là 0,6% sau khi pha chế.

Ví dụ 14 - Teniposit với PEG300

10 g teniposit được thêm vào 500 ml PEG 300 trong cốc và sau đó đun nóng đến 100°C. Teniposit bị hòa tan hoàn toàn dưới điều kiện cắt tốc độ cao. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng (khoảng 25°C), dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron và 5 ml dịch lọc được cho vào lọ dưới sự bảo vệ của nitơ. Sản phẩm sau đó được đóng gói và tiệt trùng ở 121°C trong 15 phút. Dung dịch teniposit không màu và trong suốt với giá trị pH là 5,7. Sau khi khử trùng, hàm lượng 99,3% và tổng tạp chất là 1,3%.

Ví dụ 15 - Etoposit với PEG300

15g etoposit được thêm vào 200 ml PEG 300 và sau đó hỗn hợp được làm nóng đến 55 - 65°C

Etoposit được hòa tan hoàn toàn bằng cách cắt tốc độ cao. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng (khoảng 25°C), dung dịch thu được được đưa qua bộ lọc 0,22 micron và 5 ml dịch lọc được cho vào lọ dưới sự bảo vệ của nitơ. Sau đó sản phẩm được đóng gói và

tiệt trùng sau khi nó được chuẩn bị. Hàm lượng của dung dịch etoposit là 94,5% và tổng tạp chất là 0,8%.

Sau ba thế hệ hồi sinh, các tế bào trong giai đoạn tăng trưởng theo lôgarit được tiêu hủy và lơ lửng trong môi trường hoàn chỉnh. Số lượng tế bào đã được tính toán, với số lượng tế bào dự kiến là hơn 3×10^7 /ml. Phần nách bên phải của những con chuột trần đã được khử trùng bằng cồn. Hỗn dịch tế bào được tiêm dưới da với liều lượng 0,15ml. Sau khi tiêm, bong bóng lỏng tròn trong mờ phồng lên. Tình trạng của những con chuột trần và sự phát triển của các khối u được quan sát hàng ngày sau khi tiêm. Sự thành công của mô hình cấy ghép khối u dưới da trên chuột trần được đánh giá dựa trên tiêu chí sự phát triển dưới da của khối u sờ thấy có đường kính lớn hơn 5 mm. Có 45 con chuột được xây dựng mô hình khối u thành công. Tất cả những con chuột là con cái 5 tuần tuổi, và có trọng lượng cơ thể từ 16-22g. Những con chuột trần thành công được chia ngẫu nhiên thành bốn nhóm: 11 con ở nhóm đối chứng dương, 11 con ở nhóm liều cao, 11 người ở nhóm liều thấp và 12 con ở nhóm đối chứng âm. Sau khi phân nhóm, tiêm tĩnh mạch được thực hiện trong nhóm đối chứng dương, với các nhóm khác được sử dụng sản phẩm đã thử nghiệm khác nhau hoặc dung môi trắng bằng cách tiêm trong miệng. Bảng 19 dưới đây cung cấp thông tin liên quan đến việc tiêm etoposit và phác đồ được sử dụng. Bảng 20 cung cấp thể tích khối u trung bình ở những con chuột trần trước và sau khi tiêm etoposit.

Bảng 19. Phác đồ sử dụng thuốc tiêm etoposit

Nhóm	Đối chứng dương	Liều cao	Liều thấp	Đối chứng âm
Đường tiêm thuốc	Hệ thống tĩnh mạch IV	Tiêm trong miệng	Tiêm trong miệng	Tiêm trong miệng
Liều lượng và phương pháp sử dụng: Vào ngày thứ nhất	100ul 70ug	5ul:140ug	5ul 35ug	Dung môi trắng, 5ul PEG 300
Tuần thứ 2: trong 5 ngày liên tiếp	100ul chứa 550 ug	25ul chứa 1100ug	12ul chứa 550ug	25ul PEG 300
Liều theo kg	27,5mg/kg	55mg/kg	27,5mg/kg	/
Tỷ lệ liều lượng thử nghiệm trên LD50	27,5/15=183%	55/15=366%	27,5/15=183%	/
LD50 tĩnh mạch của chuột : 15mg/kg				

Bảng 20: Khối lượng khối u trung bình ở chuột khỏa thân trước và sau khi tiêm etoposit

TT. mm ³ nhóm	V0	V3	V6	V9	V11	V12	V15	V18	6 ngày sau khi tiêm%	12 ngày sau khi tiêm%
Đối chứng IV	172,9	261,3	320,4	398,9	390,8	230,2	- /		PV6/NV6=79,4	PV12/NV=31,7
Liều cao	174,4	268,5	364,2	472,5	384,0	276,3	- /		HV6/NV6=90,2	HV12/NV=38,0
Liều thấp	173,0	246,5	331,2	416,4	400,7	358,1	474,1	678,1	LV6/NV6=82,1	LV12/NV=49,3
Âm peg 300	170,8	249,0	403,6	651,5	707,0	726,3	1010,1	1417.		

Đường kính dài nhất a (mm) và đường kính ngắn nhất b (mm) của khối u được đo bằng thước cặp Vernier điện tử. Thể tích khối u của những con chuột trần được tính theo chế phẩm: $TV = a \cdot b^2 / 2$, và thể tích khối u tương đối (RTV) thu được là $RTV = V_t / V_0$. V_0 là thể tích khối u trước khi tiêm và V_t được dùng để đo thể tích khối u vài ngày sau khi tiêm lần đầu. Thể tích khối u của nhóm dương tính nhỏ vì sự thèm ăn của chuột trong nhóm tiêm tĩnh mạch này giảm do phản ứng có hại nghiêm trọng. Mười hai (12) ngày sau khi tiêm, $LV_{12}/NV = 49,3\%$, cho thấy tác dụng ức chế sự phát triển của khối u. Bảng 21 cung cấp thời gian sống sót của mỗi nhóm chuột thử nghiệm sau khi dùng thuốc. Tất cả những con chuột của nhóm đối chứng âm đều sống 20 ngày sau khi tiêm. Thể tích khối u của tất cả các con chuột của nhóm âm đều lớn hơn 1500 mm³. Những con chuột bị giết 21 ngày sau khi tiêm vì lý do đạo đức. Đáng chú ý, ba trong số những con chuột thuộc nhóm dùng liều thấp đã sống sót trong 20 ngày sau khi tiêm. Bảng 22 cung cấp sự so sánh giữa thời gian sống sót trung bình và 30% thời gian sống sót của nhóm dùng liều cao và thấp so với nhóm đối chứng dương với etoposit.

Bảng 21: Thời gian sống sót của mỗi nhóm sau khi dùng thuốc

Ngày Nhóm	0	6	9	11	12	15	18	19	20
IV.	11	11	9	2	0				
Liều cao	11	11	11	11	2	0			
Liều thấp	11	11	11	11	11	6	4	3	3
Âm	12	12	11	11	11	10	10	10	10

Bảng 22. : So sánh thời gian sống sót trung bình và 30% thời gian sống sót của nhóm dùng liều cao và thấp so với nhóm đối chứng dương với etoposit

	MST	30% ST
HDG/PCG	122% (11/9 = 1,22)	/
LDG/PCG	167% (15/9 = 1,67)	200% (18/9 = 2)

TG/PCG

Đối với thể tích của các nhóm khác, tiêm cục bộ thu được kết quả tốt hơn so với tiêm đối chứng âm. Mặc dù kết quả rõ ràng không tốt hơn so với tiêm tĩnh mạch, điều này là do tác dụng độc hại của việc tiêm etoposit vào tĩnh mạch liều lượng lớn làm giảm sự thèm ăn của chuột. Đối với thời gian sống của chuột, MST của nhóm liều thấp là 15 ngày, MST của nhóm tiêm tĩnh mạch là 9 ngày. Tỷ lệ MST của hai nhóm là 1,67 ($15/9 = 167\%$) và trên tiêu chí là 125%. Tiêm tĩnh mạch liều lượng lớn etoposit có kết quả kém hơn so với nhóm đối chứng âm. Mặc dù những con chuột của nhóm đối chứng âm dự kiến sẽ chết sau 21 ngày, ba trong số những con chuột ở nhóm dùng liều thấp vẫn sống sau 21 ngày kể từ lần tiêm đầu tiên. Sự sống sót tổng thể của những con chuột được tiêm etoposit vào nội tạng cục bộ với liều lượng thấp lâu hơn thời gian sống sót của nhóm đối chứng âm. Do đó, việc tiêm tại chỗ ở nhóm liều lượng thấp có hiệu quả vượt trội hơn so với nhóm tiêm tĩnh mạch và nhóm đối chứng âm. Tuy nhiên, kết quả sẽ được cải thiện bằng cách giảm liều lượng tiêm tại chỗ hơn nữa.

Ví dụ 16 - Tiêm Paclitaxel vào trong khối u

Trong ví dụ 16, thời gian sống trung bình của chuột khi tiêm dung dịch dầu paclitaxel vào trong khối u so với tiêm tĩnh mạch dung dịch paclitaxel trên mô hình chuột trần được cấy ghép dưới da ung thư gan được so sánh trong một nghiên cứu thí điểm ngẫu nhiên.

Các phương pháp

Nghiên cứu thiết kế và thực hiện: Thí nghiệm chống ung thư in vivo ngẫu nhiên của mô hình ghép ngoại lai khối u ở người trên chuột trần đã được thực hiện. Các con vật

được sử dụng đều khỏe mạnh và tất cả các con chuột đều là con đực. Các con chuột đều được 5-6 tuần tuổi và nặng 19-24,5 gam.

Thiết lập mô hình khối u ở chuột trần:

Phần nách phải của mỗi con chuột trần đã được khử trùng bằng cồn. Hỗn dịch tế bào ung thư gan (Hepg2) được tiêm dưới da với liều lượng 0,15 mL mỗi liều. Nồng độ của tế bào ung thư là $3 \times 10^7/\text{mL}$. Hỗn dịch được tiêm chậm và sau khi tiêm, bong bóng tròn trong mờ được hình thành. Sức khỏe của những con chuột trần và khối lượng của khối u được quan sát hàng ngày sau khi tiêm, và những con chuột trần có đường kính lớn nhất và nhỏ nhất của khối u được đo 3 ngày một lần. Mô hình chuột trần cấy ghép khối u dưới da được thiết lập khi thể tích khối u đạt khoảng 50 mm³.

Việc phân nhóm ngẫu nhiên và sử dụng thuốc cho các động vật thí nghiệm được hoàn thành sau đó 2 tuần. Khối u của những con chuột trần đã phát triển với thể tích khoảng 250 mm³. Năm mươi con chuột trần được phân ngẫu nhiên thành năm nhóm, mỗi nhóm 10 con. Nhóm 1 là nhóm đối chứng âm, nhóm 2 là nhóm liều cao, nhóm 3 là nhóm liều trung bình, nhóm 4 là nhóm liều thấp và nhóm 5 là nhóm đối chứng dương tính. Sau khi phân nhóm, khối u của chuột thuộc nhóm 1 được tiêm trực tiếp với dung môi trắng (8 μL dầu chuỗi trung bình) 3 tuần một lần trong thí nghiệm hoặc cho đến khi kích thước khối u đạt 2000 mm³ về thể tích. Vì đạo đức động vật, những con chuột đã bị giết và thí nghiệm kết thúc khi thể tích khối u của chúng lớn hơn 2.000 mm³. Các khối u của chuột thuộc 3 nhóm khác (nhóm 2, 3 và 4) được tiêm trực tiếp dung dịch dầu paclitaxel mỗi 3 tuần thử nghiệm một lần. Khối u của mỗi con chuột thuộc nhóm 2 được tiêm trực tiếp 32 μL dung dịch dầu paclitaxel chứa 480 μg paclitaxel (gấp 2 lần lượng paclitaxel tiêm tĩnh mạch LD₅₀ của chuột). Khối u của mỗi con chuột thuộc nhóm 3 được tiêm trực tiếp 16 μL dung dịch dầu paclitaxel chứa 240 μg paclitaxel (cùng lượng với I.V. LD₅₀ của chuột). Khối u của mỗi con chuột thuộc nhóm 4 được tiêm trực tiếp 8 μL dung dịch dầu paclitaxel chứa 120 μg paclitaxel (1/2 lượng I.V. LD₅₀ của chuột). Đối với nhóm 5, (nhóm đối chứng dương), mỗi con chuột được tiêm 100 μL dung dịch paclitaxel có chứa 120 μg

paclitaxel vào tĩnh mạch đuôi của chuột. Những con chuột thuộc nhóm 2, 3 và 4 không được giết khi khối u đạt đến thể tích 2000 mm³, vì thể tích khối u ngày càng tăng có thể là do tác dụng độc hại của paclitaxel cần được đánh giá và cũng bởi vì những con chuột đang điều trị. Bảng 23 cung cấp thông tin liên quan đến việc phân nhóm và sử dụng thuốc ở chuột.

Bảng 23: Phân nhóm ngẫu nhiên và sử dụng thuốc trên các động vật thí nghiệm

Nhóm	Mẫu trắng	Liều cao	Liều trung bình	Liều thấp	Đối chứng dương
Đường dùng	Tiêm tại khối u				Tiêm tĩnh mạch injection
Thuốc sử dụng & Liều lượng	Dung môi trống: dầu chuỗi trung bình 8ul	480 µg/32ul	240µg/16ul	120µg/8ul	120µg/100ul dung dịch paclitaxel
		Dung dịch dầu paclitaxel			

LD50 tĩnh mạch của chuột là 12 mg/kg. Trọng lượng trung bình của chuột là 20 g, và do đó 120µg bằng một nửa lượng LD50 của chuột. Lượng này, 6 mg cho mỗi kg chuột, lớn hơn lượng sẽ được tiêm vào một bệnh nhân là người. Liều lượng cho một bệnh nhân là $1,73 \times 135 \text{ mg/m}^2 = 233,5 \text{ mg}$. Liều lượng của cơ thể người được chia cho 60 kg, là 3,9 mg/kg.

Những con chuột của nhóm đối chứng âm (khối u chỉ được tiêm dầu chuỗi trung bình) được so sánh với 4 nhóm được thử nghiệm về thể tích khối u, tỷ lệ tử vong, thời gian sống sót, trọng lượng cơ thể. Những con chuột của nhóm 5 (nhóm đối chứng dương với thuốc được tiêm vào tĩnh mạch đuôi của chuột) được so sánh với 3 nhóm được thử nghiệm thuốc về thể tích khối u, tỷ lệ tử vong, thời gian sống sót và trọng lượng cơ thể. Đối với chuột ở các nhóm 2, 3, 4 và 5, sau khi chuột chết, khối u của chuột chết được kiểm tra và so sánh nồng độ paclitaxel với chuột của các nhóm được thử nghiệm khác. Thể tích khối u của chuột được đo và tính toán như sau: Đường kính dài nhất a (mm) và đường kính ngắn nhất b (mm) của khối u được đo bằng thước cặp Vernier điện tử. Thể tích khối u tương đối (RTV) là V_t/V_o . V_o được sử dụng để đại diện cho thể tích khối u vào ngày đầu tiên sử dụng thuốc và V_t được sử dụng để đại diện cho thể tích khối u tại

thời điểm sau lần dùng thuốc đầu tiên.

Thuốc tiêm Paclitaxel được sử dụng để tiêm tĩnh mạch cho chuột trong nhóm đối chứng dương bao gồm paclitaxel, etanol và dầu thầu dầu polyoxyetylen. Dung dịch dầu paclitaxel để tiêm cục bộ chứa paclitaxel và dầu chuối trung bình. Mỗi ml dung dịch tiêm chứa 15mg paclitaxel. Mỗi chai chứa 2ml.

Kết quả:

Điểm cuối chính là thời gian sống sót trung bình của những con chuột thuộc mỗi nhóm khác nhau sau khi tiêm. Điểm cuối phụ là 30% thời gian sống sót của những con chuột thuộc mỗi nhóm khác nhau sau lần tiêm đầu tiên, thể tích khối u sau khi tiêm và nồng độ thuốc trong phân tích thống kê:

Thử nghiệm này được thiết kế để so sánh thời gian sống sót trung bình của những con chuột. Tỷ lệ tăng thời gian sống trung bình của mỗi nhóm liều khác nhau so với nhóm đối chứng dương qua đường tĩnh mạch được tính toán và tiêu chuẩn đánh giá khi T/C% của MST trên 125%.

Kết quả của các nhóm 1, 2, 3, 4 và 5 được cung cấp trong bảng 24 và 25 dưới đây.

Bảng 24 - Thể tích trung bình (mm³) của khối u trước và sau khi tiêm thuốc.

Thể tích mm³ Nhóm	V0	V6	V12	V18	V21	V24	V27	V30	12 ngày sau tiêm	24 ngày sau tiêm
Đối chứng dương (PV)	260,8	602	673	921	1161	1164	1467	1883	PV/NV=673/774=87%	PV/NV=1164/1806=64%
Liều cao (HV)	263,2	565	791	1023	1100	1085	1315	1419	HV/NV=791/774=102%	HV/NV=1085/1806=60%
Liều trung bình (MV)	281,2	577	781	1186	1138	917	1288	1298	MV/NV=781/774=100%	MV/NV=917/1806=51%
Liều thấp (LV)	230,3	382	634	1053	1191	1195	1406	1286	LV/NV=634/774=81.9%	LV/NV=1195/1806=66%
Âm (NV)	247,5	521	774	1218	1502	1806	1581	1398	Khi con chuột chết, khối lượng của con chuột chết không được bao gồm. Do đó con số đã bị sai lệch.	
21 ngày sau lần tiêm đầu tiên, liều thuốc thứ hai được tiêm vào một con chuột sống của một nhóm khác.										

Bảng 25 - Sự tăng sinh tương đối của khối u ở các thời điểm khác nhau sau khi tiêm

Nhóm Vt/V0	RTV6	RTV12	RTV18	RTV21	RTV24	RTV30
Đối chứng dương	2,31	2,58	3,53	4,45	4,46	7,22
Liều cao	2,15	3,00	3,89	4,18	4,12	5,39
Liều trung bình	2,05	2,78	4,22	4,04	3,26	4,61
Liều thấp	1,66	2,75	4,57	5,17	4,54	5,58
âm	2,11	3,13	5,52	6,07	7,30	5,65

(RTV6, RTV12, RTV18, RTV21, RTV24 và RTV30 là tỷ lệ tăng sinh khối u tương đối ở các thời điểm 6 ngày, 12 ngày, 18 ngày, 21 ngày, 24 ngày và 30 ngày sau khi tiêm (trong hoặc tiêm tĩnh mạch).

Mười hai ngày sau khi tiêm, HV> MV> NV> PV> LV nhưng vào 24 ngày sau khi tiêm, NV> LV> PV> HV> MV. Thể tích của khối u không phải là một chỉ số nhạy cảm vì thể tích của khối u phụ thuộc vào nhiều yếu tố, ví dụ: cảm giác thèm ăn và thức ăn bị chuột ăn, và tác dụng gây độc cục bộ của thuốc chống ung thư. Ngoài ra, liều lượng không được cá nhân hóa. Trước 12 ngày sau khi tiêm, thể tích HV và MV lớn hơn LV do tác dụng gây độc cục bộ của nồng độ paclitaxel cao hơn gây sưng khối u ở nhóm HV và MV nhiều hơn nhóm LV.

Thời gian sống sót trung bình của nhóm liều thấp, nhóm liều lượng trung bình và nhóm liều lượng cao dài hơn MST của nhóm tiêm tĩnh mạch. Thời gian sống trung bình của nhóm IV là 22 ngày, đối với nhóm liều cao là 27 ngày, đối với nhóm liều trung bình là 26 ngày, đối với nhóm liều thấp là 28 ngày. MST tương đối của nhóm liều thấp so với nhóm PCG tiêm tĩnh mạch là 127%, lớn hơn tiêu chuẩn đánh giá là 125%. MST tương đối của các nhóm được thử nghiệm so với nhóm IV (nhóm chứng dương tính) được thể hiện bằng T/C (%).

Trong số ba nhóm thử nghiệm thuốc có tiêm thuốc trực tiếp vào khối u, người ta thấy rằng trước khi tiêm 12 ngày thể tích khối u của nhóm dùng liều thấp là nhỏ nhất, tỷ lệ tăng sinh tương đối của nhóm dùng liều thấp cũng là nhỏ nhất. Phát hiện này cho thấy thời điểm tốt nhất để tiêm mũi thứ hai là 1-2 tuần sau mũi tiêm đầu tiên. Do đó, kế hoạch tiêm đã được thay đổi sau liều thứ hai. Đối với thời gian sống thêm 30%, nhóm liều thấp là lâu nhất, 154,2% so với nhóm đối chứng IV và 142,3% so với nhóm đối chứng âm.

Tỷ lệ sống sót chung của nhóm tiêm tĩnh mạch với nhóm âm tính là khoảng 100%, có nghĩa là đối với ung thư gan, tiêm tĩnh mạch không tốt hơn so với điều trị giảm nhẹ. Fig. 1 cung cấp khả năng sống sót của các nhóm chuột khác nhau theo thời gian, sau lần tiêm chất hóa trị lần đầu tiên. Bảng 26 cung cấp dữ liệu sống sót cho các nhóm thử nghiệm. Đối với thời gian sống thêm 30%, nhóm liều thấp là lâu nhất, 154,2% so với nhóm đối chứng IV và 142,3% so với nhóm đối chứng âm.

Bảng 26

ST Nhóm c	MST	T/PCG MST %	30% ST	T/PCG 30%ST %
PCG	22	/	24	/
HDG	27	122,7%	33	137,5%
MDG	26	118,2%	32	133,3%
LDG	28	127,3%	37	154,2%
NCG	23	/	26	/

Mô khối u của chuột được tiêm tại chỗ và chuột được tiêm tĩnh mạch đã được nghiền, và hàm lượng của paclitaxel được phát hiện bằng phương pháp HPLC. Đối với PCG, lượng paclitaxel được phát hiện là rất nhỏ và có thể bị bỏ sót. Điều này khẳng định rằng không có loại thuốc nào có hiệu quả trong việc chữa khỏi bệnh ung thư gan. Paclitaxel trong khối u của nhóm liều lượng trung bình và liều lượng thấp là khoảng 63-66% liều lượng được tiêm. Đối với nhóm liều cao, paclitaxel trong khối u của chuột bằng khoảng 46,7% liều lượng được tiêm.

Hiện tượng trên cho thấy dung dịch dầu paclitaxel giải phóng lâu dài sẽ ảnh hưởng nếu tiêm cục bộ. Nếu việc tiêm paclitaxel vào tĩnh mạch có tác dụng chữa khỏi các tế bào ung thư, thì kết quả của việc tiêm cục bộ thuốc chống ung thư có đặc tính không tan trong nước sẽ tốt hơn nhiều.

Thí nghiệm cho thấy tác dụng ức chế sự phát triển của khối u của chuột ở nhóm tiêm cục bộ lớn hơn tác dụng ở chuột ở nhóm tiêm tĩnh mạch. Nó cũng cho thấy rằng khả năng sống sót của những con chuột được tiêm vào trong khối u cao hơn so với nhóm được tiêm tĩnh mạch. Nhóm tiêm trong khối u có nồng độ thuốc chống ung thư trong khối u cao hơn

so với nhóm tiêm tĩnh mạch. Thí nghiệm này cho thấy rằng liều lượng tốt nhất nên được cá nhân hóa theo kích thước của khối u và khoảng cách giữa các lần tiêm nên là 1-2 tuần. Bảng 27 cung cấp lượng paclitaxel trong khối u của chuột thuộc nhóm đối chứng dương và được thử nghiệm.

Bảng 27: Lượng paclitaxel trong khối u của chuột thuộc nhóm đối chứng dương tính và thử nghiệm

Mẫu số	Khối lượng khối u g	Lượng thuốc tiêm / liều µg			Thời gian chết D	Paclitaxel được phát hiện µg	Phần trăm liều trước đó %	Trung bình %
		1st	2nd	3rd				
PCG 1#	0,5364	120	/	/	9	0,6	0,5	0,1
PCG 6#	1,0809	120	120	/	36	0,9	0,7	
PCG 8#	0,1602	120	120	/	29	-0,1	-0,1	
PCG 9#	0,3801	120	/	/	19	-0,2	-0,2	
PCG 10#	0,272	120	/	/	17	-0,2	-0,2	
HDG 12#	0,3315	480	480	/	28	158,1	32,9	46,7
HDG 16#	0,3432	480	480	/	34	349,1	72,7	
HDG 20#	0,4014	480	480	/	30	165,5	34,5	
MDG 27#	0,4096	240	240	240	37	158,8	66,2	66,2
LDG 33#	0,3463	120	120	120	38	81,6	68,0	63,0
LDG 40#	0,3309	120	/	/	19	69,5	57,9	

Trong phần mô tả ở trên, sáng chế đã được mô tả có tham chiếu đến các phương án được lấy làm ví dụ cụ thể và các ví dụ của sáng chế. Tuy nhiên, điều hiển nhiên là có thể thực hiện các sửa đổi và thay đổi khác nhau mà vẫn nằm trong phạm vi rộng hơn của sáng chế như được nêu trong các yêu cầu bảo hộ sau đây. Đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng sẽ thấy rõ rằng các chế phẩm chống ung thư cục bộ theo sáng chế có thể được thay đổi theo những cách bổ sung hoặc được sử dụng trong nhiều điều kiện phẫu thuật bổ sung, trong quá trình điều trị phẫu thuật và sau phẫu thuật không được đề cập cụ thể ở đây. Ngoài ra, dự kiến rằng các chế phẩm như vậy có thể được sử dụng tại các địa điểm bổ sung không được đề cập cụ thể ở đây (bao gồm cả tại chỗ). Các thay đổi này được xem xét trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ độc lập đính kèm. Bản mô tả theo đó được xem như là để minh họa thay vì theo nghĩa giới hạn sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm tiêm ổn định trong khối u chứa chất hóa trị liệu không tan trong nước, bao gồm lượng có tác dụng điều trị của chất hóa trị liệu được chọn từ taxan, dẫn xuất podophyllotoxin, dẫn xuất camptothecin, và hỗn hợp của chúng trong chất mang tương thích sinh học được dùng để tiêm bao gồm triglycerit chuỗi trung bình hoặc dầu thực vật được dùng, và dung môi tùy chọn mà khi được chứa bao gồm dung môi không chứa nước, trong đó chế phẩm tiêm ổn định và thích hợp để sử dụng trong khối u dưới dạng dung dịch và là dung dịch không chứa nước trong suốt và không màu mà không bao gồm cholesterol, phospholipit, protein hoặc chất hoạt động bề mặt.
2. Chế phẩm tiêm trong khối u theo điểm 1, trong đó taxan là paclitaxel.
3. Chế phẩm tiêm trong khối u theo điểm 1, trong đó chất hóa trị liệu là paclitaxel và chất mang tương thích sinh học được dùng để tiêm là triglycerit chuỗi trung bình là sản phẩm este hóa của axit được chọn từ nhóm bao gồm axit caproic, axit caprylic, axit capric, axit lauric, và hỗn hợp của chúng, còn bao gồm dung môi hydroalcoholic.
4. Chế phẩm tiêm trong khối u theo điểm 1, trong đó chất hóa trị liệu là hydroxycamptothecin và chất mang tương thích sinh học được dùng để tiêm bao gồm triglycerit chuỗi trung bình.
5. Chế phẩm tiêm trong khối u theo điểm 1, trong đó taxan là doxetaxel.
6. Chế phẩm tiêm trong khối u theo điểm 1, trong đó dẫn xuất podophyllotoxin được chọn từ nhóm bao gồm etoposid, teniposit, và hỗn hợp của chúng.
7. Chế phẩm tiêm trong khối u theo điểm 1, trong đó dẫn xuất camptothecin là hydroxycamptothecin.
8. Chế phẩm tiêm trong khối u theo điểm 1, còn bao gồm dung dịch đệm để cung cấp độ pH từ khoảng 3,5 đến khoảng 4,5.

9. Chế phẩm tiêm trong khối u theo điểm 8, trong đó dung dịch đệm chứa axit xitric.
10. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó dung dịch tiêm có khả năng đi qua bộ lọc 0,22 micrômet.
11. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó chất hóa trị liệu là paclitaxel, chất mang tương thích sinh học được dùng để tiêm là triglycerit chuỗi trung bình, và dung môi là etanol khử nước.
12. Bộ kit chứa chế phẩm tiêm trong khối u, bao gồm lọ thứ nhất chứa chất hóa trị liệu dạng bột không tan trong nước được chọn từ taxan, dẫn xuất podophyllotoxin, dẫn xuất camptothecin và hỗn hợp của chúng, và lọ thứ hai chứa tá dược được dùng cần thiết để phân phối chất hóa trị liệu vào khối u, tá dược được dùng bao gồm chất mang tương thích sinh học được dùng bao gồm triglycerit chuỗi trung bình hoặc dầu thực vật được dùng, và dung môi tùy chọn mà khi được chứa bao gồm dung môi không chứa nước, trong đó chế phẩm tiêm thích hợp để sử dụng trong khối u dưới dạng dung dịch ổn định, không màu, trong suốt và không chứa nước và không bao gồm cholesterol, phospholipit, protein hoặc chất hoạt động bề mặt.
13. Bộ kit chứa chế phẩm tiêm trong khối u theo điểm 12, còn bao gồm dung dịch đệm để cung cấp độ pH từ khoảng 3,5 đến khoảng 4,5.

Fig.1

