



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

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

(11)



1-0044047

(51)^{2020.01} C07D 489/12; A61K 47/26; A61K 47/34; A61K 9/00; A61K 9/08; A61P 1/10; A61P 25/30; A61P 29/00; C07D 489/04; A61K 31/485; A61K 9/50 (13) B

(21) 1-2020-06145

(22) 10/05/2019

(86) PCT/CN2019/086449 10/05/2019

(87) WO 2019/214726 14/11/2019

(30) 62/670,714 11/05/2018 US

(45) 25/03/2025 444

(43) 26/04/2021 397A

(71) ALAR PHARMACEUTICALS INC. (TW)

Rm. 312, 3F., No. 19, Keyuan Rd., Xitun Dist., Taichung City 40763, Taiwan

(72) LIN, Tong-Ho (TW); WEN, Yung-Shun (TW); LIANG, Jui-Wei (TW).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) DẠNG TINH THỂ CỦA DẪN XUẤT BUPRENORPHIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA DẠNG TINH THỂ NÀY

(21) 1-2020-06145

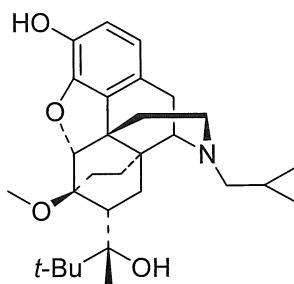
(57) Sáng chế đề cập đến các dạng tinh thể của các dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin và các dược phẩm tiêm được giải phóng kéo dài dùng để điều trị lệ thuộc opioit, cơn đau hoặc suy nhược, gồm huyền phù trong nước của 3-axyl-buprenorphin tinh thể, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó thành phần không gồm dung môi hữu cơ, polyme polylactit, polyme polyglycolit, hoặc chất đồng trùng hợp của polylactit và polyglycolit. Sáng chế cũng gồm 3-axyl-buprenorphin hoặc muối dược dụng của nó được điều chế trong khung trơ giải phóng có kiểm soát, gồm poly(lactit-co-glycolit), sucroza axetat isobutytrat, lexitin, diolein và sự kết hợp của hai hoặc nhiều thành phần của chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dạng tinh thể và các chế phẩm bào chế của các dẫn xuất buprenorphin. Cụ thể, sáng chế đề cập đến chế phẩm tiêm được bao gồm các dẫn xuất buprenorphin, hoặc chất chuyển hóa hoặc tiền thuốc của nó, cách sử dụng, cũng như các phương pháp điều trị sử dụng tương tự đối với sự lệ thuộc opioit, cơn đau, và suy nhược.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Buprenorphin, (5 α ,7 α (s))-17-xyclopropylmetyl)- α -(1,1-dimetyletyl)-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3-hydroxy-6-metoxi- α -metyl-6,14-ethenomorphinan-7-metanol, là dẫn xuất của tebain, mà thuộc họ opioit ancaloit. Cấu trúc của buprenorphin được thể hiện bằng công thức sau đây (Công thức I) với trọng lượng phân tử là 467,64:



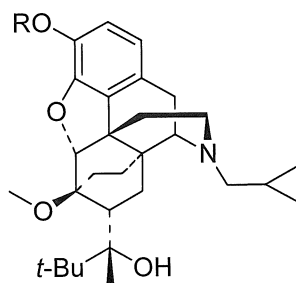
Công thức I (buprenorphin).

Là chất chủ vận thụ thể μ mạnh và từng phần, buprenorphin có ái lực cao hơn để cạnh tranh với các chất chủ vận toàn phần khác, như morphin, methadon, v.v. Với hiệu lực cao hơn từ 25 đến 40 lần so với morphin, buprenorphin được chỉ định cho việc điều trị thuyên giảm cơn đau mạn tính dữ dội, và giảm đau trước phẫu thuật ở một số dạng bào chế, ví dụ, Buprenex[®] (tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch), Norspan[®], Butrans[®] (miếng dán), Temgesic[®] (viên nén ngậm dưới lưỡi), và Belbuca[®] (phim ngậm). Nồng độ điều trị (C_{max}) của Butrans ở những đối tượng khỏe mạnh nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5 ng/mL, tương ứng với liều lượng từ 5 đến 20 μ g/giờ. Ngoài ra, nhiều loại sản phẩm của buprenorphin hydroclorua được chấp nhận để điều trị nghiện opioit ở liều lượng cao hơn, ví dụ, Subutex[®] (viên nén ngậm dưới lưỡi), Sublocade[™] (tiêm dưới da), và một số là sản phẩm kết hợp của buprenorphin hydroclorua và naloxon hydroclorua, ví dụ, Suboxone[®] (phim ngậm dưới lưỡi, với tỷ lệ 4:1 của buprenorphin hydroclorua và naloxon hydroclorua), Zubsolv[®] (viên nén ngậm dưới lưỡi), và Bunavail[®] (phim ngậm). Nồng độ điều trị (C_{max}) của Suboxone nằm trong khoảng từ 1 đến 6 ng/mL, tương ứng với liều lượng từ 2 đến 16 mg phim ngậm dưới lưỡi.

Hơn nữa, buprenorphin cũng là tác nhân đối kháng mạnh của thụ thể κ -opioit, và điều này có thể dẫn đến giảm khả năng dung nạp thuốc và có hiệu quả chống suy nhược. Gần đây, buprenorphin được tận dụng trong sản phẩm kết hợp, ALK-5461, mà chỉ gồm

buprenorphin (tác nhân đối kháng thụ thể κ) và samidorphan (chất chủ vận thụ thể μ) và được tuyên bố là có hiệu quả chống suy nhược.

Trong những nghiên cứu trước đây, nhiều loại dẫn xuất buprenorphin đã được bộc lộ. Trong số đó, các điều chỉnh của nhóm phenol bằng cách hình thành sự nối kết liên kết este là phổ biến hơn. Những dẫn xuất este này được tổng hợp và so sánh với buprenorphin và muối hydroclorua của chúng. Năm 1995, Stinchcomb và cộng sự xuất bản bài báo đề cập đến dẫn xuất 3-alkyl este của buprenorphin trong *Pharm. Res.* (1995), 12, 1526-1529 (Công thức II dưới đây, R = Axetyl, propanoyl, butanoyl, pentanoyl, hexanoyl, heptanoyl). Những dẫn xuất này được xem là các tiền thuốc và nhằm mục đích cải thiện các đặc tính hóa lý của hợp chất nền để tăng tính thấm tương đối qua da của nó trong các tài liệu sau đây: *Biol. Pharm. Bull.* (1996), 19, 263-267 và *Pharm. Res.* (1996), 13, 1519-1523.



Công thức II

Sau đó, một số dẫn xuất buprenorphin C3 este hóa và ứng dụng của chúng được bộc lộ trong nhiều sáng chế khác nhau. Ví dụ, sáng chế Mỹ số 7,084,150, cấp cho chủ đơn Euro-Celtique S.A., mô tả họ lớn của tiền thuốc buprenorphin và tương tự, mà gồm các liên kết este hoặc dẫn xuất điều chỉnh liên kết este. Sáng chế EP số 1422230, cấp cho chủ đơn Jhi-Joung Wang, bộc lộ dẫn xuất dime hóa của buprenorphin và dẫn xuất alkylcarbonyl tương tự. Chiến lược tiền thuốc và chất mang dầu của những dẫn xuất này được giới thiệu bằng cách tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, mà biểu hiện tác dụng giảm đau kéo dài trong 5 giờ đến 96 giờ.

Loạt dẫn xuất este của buprenorphin cũng được mô tả trong sáng chế Mỹ số 7,964,610, cấp cho chủ đơn Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited. Buprenorphin được điều chỉnh với các este hoặc axit dicarboxylic. Sau đó, những dẫn xuất này được sử dụng cho việc điều trị lạm dụng/lệ thuộc thuốc phiện và việc điều trị để thuyên giảm cơn đau dữ dội.

Có nhiều loại cấu trúc giải phóng kéo dài cho buprenorphin được chỉ định dùng để điều trị lệ thuộc opioit và đau mạn tính. Ví dụ, Titan Pharmaceuticals, Inc. phát triển sản phẩm cấy ghép dưới da của buprenorphin hydroclorua, Probuphine®, sử dụng hệ thống phân phối thuốc mới của họ, ProNeura™, mà được làm từ hỗn hợp etylen vinyl axetat (EVA) và được chất. Probuphine® được dùng sáu tháng một lần qua cấy ghép phẫu thuật và lấy ra khỏi bệnh nhân sau khi điều trị bằng phương pháp phẫu thuật.

Camurus đã thiết lập hệ thống phân phối thuốc mới, FluidCrystal[®], mà dựa trên các tinh thể lỏng lipid mà được hợp thành từ phosphatidyl cholin và glycerin dioleat. Chế phẩm bào chế bộc lộ theo công bố đơn sáng chế Hoa Kỳ số 2013/0190341 được tạo cấu trúc là sản phẩm buprenorphin tác dụng lâu dài để điều trị lệ thuộc opioit và đau mạn tính, và được dùng bằng cách tiêm dưới da hằng tuần hoặc hằng tháng.

Công bố đơn sáng chế Hoa Kỳ số 2003/0152638, bởi Brookwood Pharmaceuticals, Inc., bộc lộ chế phẩm bào chế dạng vi cầu giải phóng chậm tiêm được mà bao gồm buprenorphin và poly(D,L-lactit). Chế phẩm bào chế này có thể điều trị lạm dụng heroin và rượu trong thời gian ít nhất là 28 ngày ở động vật có vú.

Công bố đơn sáng chế Hoa Kỳ số 2014/0271869 (Oakwood Laboratories LLC) bộc lộ chế phẩm bào chế phân hủy sinh học, mà tận dụng kỹ thuật độc quyền, Chroniject[™]. Nền tảng là hệ thống các vi cầu tiêm được gốc polyme dùng để phân phối thuốc. Các vi cầu buprenorphin có thể được tạo ra với lượng thuốc cao hơn và được tuyên bố là đạt được sự giải phóng kéo dài trong ít nhất một tháng đến vài tháng.

Công ty Indivior PLC (WO 2011/154724) phát triển kho chứa hằng tháng, mà sử dụng hệ thống Atrigel để sản xuất chế phẩm bào chế tiêm được, chảy được dùng để điều trị lệ thuộc opioit. Chế phẩm bao gồm buprenorphin dạng bazơ tự do, polyme phân hủy sinh học, và dung môi tương hợp sinh học. Chất lỏng hòa tan có thể được tiêm và chuyển hóa tại chỗ vào mô cấy rắn, tạo ra các profin giải phóng 1 tháng và 3 tháng. Ngoài ra, cấu trúc huyền phù và dung dịch được bộc lộ trong các tài liệu WO 2011/154725 và WO 2015/136253, một cách riêng biệt. Huyền phù được hợp thành từ buprenorphin và polyme polyetylen glycol trong các môi trường chứa nước, đề xuất thời gian điều trị từ 7 đến 30 ngày ở chỗ sau mũi đơn tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Như dung dịch được bộc lộ, chế phẩm chỉ gồm buprenorphin hoặc dạng muối của nó và tương hợp sinh học dung môi hữu cơ mà không có polyme phân hủy sinh học. Sau mũi đơn tiêm dưới da ở chỗ sẵn thỏ, chế phẩm bào chế có thể đề xuất thời gian điều trị ít nhất một tháng.

Mặc dù thực tế rằng sự điều chế được phẩm đã biết được mô tả trên đây có thể đề xuất buprenorphin giải phóng kéo dài, vẫn cần có chế phẩm bào chế với đặc tính tốt hơn, như chế phẩm bào chế không cần dung môi hữu cơ để giảm nguy cơ kích ứng cơ địa, hoặc chế phẩm bào chế với tính sinh khả dụng cao hơn, hoặc profin được động học với dao động nhỏ hơn và không có hiệu ứng bùng nổ đáng kể sau một mũi tiêm đơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến nhiều loại dược phẩm giải phóng kéo dài của buprenorphin, hoặc tiền chất, muối được dụng, và chất chuyển hóa của chúng, gồm huyền phù trong nước của dẫn xuất buprenorphin, và khung trợ giải phóng có kiểm soát, như huyền phù trong nước của các vi cầu, dung dịch poly (gốc axit lactic-co-glycolic (PLGA), chế phẩm bào chế gốc lipid, và chế phẩm bào chế gốc sucroza axetat isobutytrat. Các chế phẩm bào

chế của sáng chế thực hiện thời gian hiệu quả điều trị trong ít nhất một tuần đến vài tháng.

Một khía cạnh theo sáng chế đề cập đến huyền phù tiêm được hoặc dạng tổ hợp của nó, mà không dùng dung môi hữu cơ. Được biết rằng dùng dung môi hữu cơ trong các chế phẩm điều chế được học ngoài đường tiêu hóa có thể tăng cường Độ tan, trong khi nguy cơ kích ứng cơ địa chắc chắn tăng. Dược phẩm tiêm được theo một phương án theo sáng chế gồm huyền phù của tinh thể 3-axyl-buprenorphin, hoặc muối được dung của nó, trong chất pha loãng bao gồm polyme polyetylen glycol (PEG), polysorbat, và nước muối đệm phosphat, trong đó dược phẩm tiêm được thể hiện profin giải phóng ổn định trong khoảng thời gian ít nhất một tuần và nguy cơ kích ứng cơ địa sau mũi tiêm đơn giảm thiểu.

Theo các phương án của sáng chế, các chế phẩm bào chế dạng huyền phù tác dụng lâu dài được điều chế từ dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin tinh thể. Nhóm axyl là nhóm alkylcacbonyl. Phần alkyl của nhóm alkylcacbonyl là mạch thẳng, hoặc mạch nhánh, có từ 1 đến 17 nguyên tử cacbon.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X như sau:

Dẫn xuất 3-Axyl-buprenorphin	Mẫu nhiễu xạ tia X (độ 2 θ)
Buprenorphin axetat	4,70, 8,44, 9,38, 10,74, 12,42, 14,12, 17,72, 18,40, 18,78, 20,08, 20,56, 25,04, 26,88, 28,42, 28,46
Buprenorphin pivalat	5,93, 6,03, 9,08, 9,18, 9,33, 9,58, 9,68, 10,83, 10,93, 11,03, 12,18, 12,28, 12,78, 12,88, 12,98, 15,58, 15,73, 15,83, 15,98, 17,38, 17,53, 18,18, 18,28, 18,38, 19,43, 27,73, 27,83, 29,18
Buprenorphin pentanoat	2,33, 5,73, 5,83, 5,98, 6,13, 9,33, 9,43, 9,53, 9,63, 9,98, 10,08, 10,18, 11,83, 11,93, 12,03, 12,53, 12,68, 12,83, 12,98, 13,08, 15,73, 15,88, 16,03, 16,38, 18,28, 18,38, 18,58, 19,28, 19,43, 22,23
Buprenorphin hexanoat	2,33, 7,53, 8,13, 9,05, 10,93, 11,08, 12,93, 13,13, 13,38, 13,48, 15,88, 16,03, 17,18, 17,28, 17,73, 17,93, 21,13, 21,23, 21,33

Buprenorphin decanoat	5,80, 8,00, 10,50, 11,50, 11,60, 13,82, 14,44, 14,96, 16,06, 17,34, 18,32, 18,58, 18,98, 19,44, 20,92, 23,06, 23,40, 24,22, 24,38, 24,92
Buprenorphin dodecanoat	5,68, 8,03, 9,88, 9,98, 10,93, 11,38, 11,48, 17,13, 17,23, 17,33, 18,18, 18,28, 18,38, 18,93, 19,13, 19,23, 19,53, 21,03

Theo các phương án của sáng chế, sáng chế đề cập đến huyền phù trong nước, trong đó 3-axyl-buprenorphin, hoặc muối dược dụng của nó, có mặt ở nồng độ 1-99% trọng lượng/thể tích, 5-90% trọng lượng/thể tích, 5-60% trọng lượng/thể tích, hoặc 10-30% trọng lượng/thể tích.

Theo các phương án của sáng chế, sáng chế đề cập đến chế phẩm bào chế dạng khung trơ giải phóng có kiểm soát. Dung môi hữu cơ tương hợp sinh học được tận dụng trong chế phẩm bào chế gốc PLGA, chế phẩm bào chế gốc lipid, và chế phẩm bào chế gốc sucroza axetat isobutytrat là *N*-metyl-2-pyrrolidon, etyl axetat, etanol, butanol, 2-butanol, isobutanol, rượu isopropylic, glyxerin, benzyl benzoat, dimetyl sunfoxit, *N,N*-dimetylxetamit, propylen glycol, dimetyl glycol, rượu benzylic, este, ete, amit, cacbonat, lactam, sunfonyl, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo các phương án của sáng chế, dược phẩm tiêm được còn có thể bao gồm chất bảo quản. Theo các phương án của sáng chế, chất bảo quản được lựa chọn từ nhóm chỉ gồm metylparaben, propylparaben và rượu benzylic.

Theo các phương án của sáng chế, dược phẩm tiêm được được tính toán cho tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm trong da.

Khía cạnh khác theo sáng chế đề cập đến các phương pháp điều trị nghiện opioit, cơn đau, hoặc suy nhược. Phương pháp tương ứng với một phương án theo sáng chế bao gồm việc dùng cho đối tượng cần được điều trị lượng dược phẩm tiêm được có hiệu quả điều trị theo bất kỳ phương án nào được mô tả trên đây.

Theo các phương án của sáng chế, việc dùng dược phẩm được thực hiện với tần suất một lần một tuần, một lần một tháng, hoặc một lần mỗi ba tháng.

Các khía cạnh khác theo sáng chế sẽ trở nên rõ ràng với các hình vẽ kèm theo và mô tả chi tiết sau đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể buprenorphin axetat.

Fig.2 minh họa mẫu đo nhiệt quét vi sai (differential scanning calorimetry, DSC) của dạng tinh thể buprenorphin axetat.

Fig.3 minh họa quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance, NMR) ^1H của dạng tinh thể buprenorphin axetat.

Fig.4 minh họa quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (Fourier-transform infrared spectroscopy, FTIR) của dạng tinh thể buprenorphin axetat.

Fig.5 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể buprenorphin pivalat.

Fig.6 minh họa mẫu DSC của dạng tinh thể buprenorphin pivalat.

Fig.7 minh họa quang phổ ^1H NMR của dạng tinh thể buprenorphin pivalat.

Fig.8 minh họa quang phổ FTIR của dạng tinh thể buprenorphin pivalat.

Fig.9 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể buprenorphin pentanoat.

Fig.10 minh họa mẫu DSC của dạng tinh thể buprenorphin pentanoat.

Fig.11 minh họa quang phổ ^1H NMR của dạng tinh thể buprenorphin pentanoat.

Fig.12 minh họa quang phổ FTIR của dạng tinh thể buprenorphin pentanoat.

Fig.13 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể buprenorphin hexanoat.

Fig.14 minh họa mẫu DSC của dạng tinh thể buprenorphin hexanoat.

Fig.15 minh họa quang phổ ^1H NMR của dạng tinh thể buprenorphin hexanoat.

Fig.16 minh họa quang phổ FTIR của dạng tinh thể buprenorphin hexanoat.

Fig.17 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể buprenorphin decanoat.

Fig.18 minh họa mẫu DSC của dạng tinh thể buprenorphin decanoat.

Fig.19 minh họa quang phổ ^1H NMR của dạng tinh thể buprenorphin decanoat.

Fig.20 minh họa quang phổ FTIR của dạng tinh thể buprenorphin decanoat.

Fig.21 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể buprenorphin dodecanoat.

Fig.22 minh họa mẫu DSC của dạng tinh thể buprenorphin dodecanoat.

Fig.23 minh họa quang phổ ^1H NMR của dạng tinh thể buprenorphin dodecanoat.

Fig.24 minh họa quang phổ FTIR của dạng tinh thể buprenorphin dodecanoat.

Fig.25 minh họa % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của AS01-07.

Fig.26 minh họa % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của AS08-09.

Fig.27 minh họa % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của MSA02 và MSA05.

Fig.28 minh họa % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của MSB01-05.

Fig.29 minh họa % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của PS01, PS02, PS09, và PS10.

Fig.30 minh họa % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của PS03-08.

Fig.31 minh họa % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của BDSB1 và LS01-04.

Fig.32 minh họa profin được động học (pharmacokinetic, PK) của AS01-04 ở chuột.

Fig.33 minh họa profin PK của AS05-07 ở chuột.

Fig.34 minh họa profin PK của AS08 ở lợn con.

Fig.35 minh họa profin PK của MSA02-05 và MSB01-02 ở chuột.

Fig.36 minh họa profin PK của MSA01, MSA02, và MSA05 ở chó.

Fig.37 minh họa profin PK của PS03 và PS10 ở chuột.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án theo sáng chế đề cập đến các chế phẩm bào chế của dẫn xuất buprenorphin ở dạng huyền phù trong nước của dẫn xuất buprenorphin tinh thể, huyền phù trong nước của các vi cầu, dung dịch gốc PLGA, chế phẩm bào chế gốc lipid, và chế phẩm bào chế gốc sucroza axetat isobutyrat, có profin giải phóng bền lâu sau khi dùng đơn liều và biểu hiện bùng nổ ban đầu tối thiểu cho việc điều trị nghiện opioit, cơn đau hoặc suy nhược. Theo các phương án của sáng chế, dẫn xuất buprenorphin là dẫn xuất este 3-alkyl, ví dụ, các este được tạo ra giữa nhóm 3-hydroxy (phenol) của buprenorphin và thuốc thử alkylcacybonyl hóa (axyl hóa).

Theo các phương án của sáng chế, thuốc thử alkylcacybonyl (R-CO-X), trong đó R là gốc alkyl, có thể là axyl clorua, axyl anhydrit, hoặc este hoạt động axyl. Phần alkyl của nhóm alkylcacybonyl có thể là mạch thẳng hoặc nhóm alkyl nhánh. Phần alkyl có thể chứa số cacbon phù hợp bất kỳ, như 1-18 (C₁-C₁₈), 1-16 (C₁-C₁₆), 1-12 (C₁-C₁₂), 1-10 (C₁-C₁₀), 1-5 (C₁-C₅), hoặc 1-3 (C₁-C₃). Ví dụ về nhóm alkylcacybonyl (axyl) có thể gồm axetyl, propionyl, butyryl, pentanyl, hexanyl, decanyl, stearyl, và palmityl.

Theo các phương án của sáng chế, dẫn xuất buprenorphin có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường. Buprenorphin hoặc muối của nó có thể được mua từ một số nguồn thương mại, như Sigma-Aldrich. Để điều chế dẫn xuất buprenorphin, buprenorphin (hoặc muối của nó) có thể được phản ứng với axyl clorua trong sự có mặt của bazơ (ví dụ, trietylamin) để tạo ra liên kết este. Sản phẩm (3-axyl-buprenorphin hoặc 3-alkylcacybonyl-buprenorphin) có thể được tinh chế với phương pháp thông thường (ví dụ, phép sắc ký cột).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, dẫn xuất buprenorphin đề cập đến 3-axyl-buprenorphin (3-alkylcarbonyl-buprenorphin) hoặc muối của nó. Dẫn xuất buprenorphin theo sáng chế có thể có chức năng như tiền thuốc, mà có thể được chuyển hóa thành hợp chất nền, buprenorphin.

Dẫn xuất buprenorphin tinh thể còn được biểu thị bằng nhiễu xạ tia X (XRD), nhiệt lượng kế quét vi sai (DSC), quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), và quang phổ hồng ngoại (infrared spectroscopy, IR).

Chế phẩm bào chế theo sáng chế có thể bao gồm dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin được tạo huyền phù trong dung dịch pha loãng chứa PEG polyme, polysorbat, và nước muối đệm phosphat. Chế phẩm bào chế được tạo huyền phù trong nước có thể chứa dẫn xuất buprenorphin hoặc muối của nó ở nồng độ phù hợp bất kỳ, như 1-99% trọng lượng/thể tích, 1-90% trọng lượng/thể tích, 5-90% trọng lượng/thể tích, 5-80% trọng lượng/thể tích, 10-70% trọng lượng/thể tích, hoặc 10-60% trọng lượng/thể tích. Lưu ý rằng khi phạm vi số học được bộc lộ theo mô tả này, nó được dự định gồm tất cả số nằm trong phạm vi, như là mỗi trong số những số này đã được bộc lộ một cách riêng lẻ.

Chế phẩm bào chế theo sáng chế có thể còn bao gồm tá dược được dụng khác, chất mang, chất pha loãng, hoặc chất bảo quản. Theo các phương án của sáng chế, chất bảo quản có thể được chọn từ nhóm chỉ gồm methylparaben, propylparaben và rượu benzylic.

Chế phẩm bào chế theo sáng chế có thể bao gồm các vi cầu của dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin hoặc dạng muối của nó và dung dịch pha loãng chứa nước muối đệm phosphat, natri carboxymethylxenluloza, và polysorbat. Polyme nhựa nhiệt dẻo được tận dụng cho các vi cầu có thể là polylactit, polyglycolit, poly(DL-lactic-co-glycolit) tỷ lệ 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 hoặc 95/5 với nhóm cuối carboxyl hoặc nhóm cuối este hoặc dạng tổ hợp của chúng.

Chế phẩm bào chế theo sáng chế có thể bao gồm dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin hoặc dạng muối của nó, polyme nhựa nhiệt dẻo, và một hoặc nhiều dung môi tương hợp sinh học phù hợp. Dẫn xuất buprenorphin có thể ở dạng bazơ tự do hoặc muối được dụng của nó, như muối của HCL, fomat, axetat, axit xitric hoặc tương tự. Polyme nhựa nhiệt dẻo có thể là polylactit, polyglycolit, poly(DL-lactic-co-glycolit) tỷ lệ 50/50, 55/45, 60/40, 65/35, 70/30, 75/25, 80/20, 85/15, 90/10 hoặc 95/5 với nhóm cuối carboxyl hoặc nhóm cuối este hoặc dạng tổ hợp của chúng. Dung môi tương hợp sinh học có thể là dung môi hữu cơ, như *N*-metyl-2-pyrrolidon (NMP), etyl axetat (EtOAc), etanol (EtOH), butanol, 2-butanol, isobutanol, glyxerin, benzyl benzoat (BnBzO), dimetyl sunfoxit, propylen glycol, dimetyl glycol, và rượu benzylic.

Chế phẩm bào chế theo sáng chế có thể bao gồm dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin hoặc dạng muối của nó được hòa tan trong dung dịch gốc lipid bao gồm lexitin, diolein và dung môi tương hợp sinh học. Dung môi tương hợp sinh học có thể là dung môi hữu

cơ, như *N*-metyl-2-pyrrolidon (NMP), etyl axetat (EtOAc), etanol (EtOH), butanol, 2-butanol, isobutanol, glyxerin, benzyl benzoat (BnBzO), dimetyl sunfoxit, propylen glycol, dimetyl glycol, và rượu benzylic.

Chế phẩm bào chế theo sáng chế có thể bao gồm phức hợp ion của dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin hoặc dạng muối của nó, sucroza axetat isobutytrat (SAIB) được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong dung môi tương hợp sinh học. Dung môi tương hợp sinh học có thể là dung môi hữu cơ, như *N*-metyl-2-pyrrolidon (NMP), etyl axetat (EtOAc), etanol (EtOH), butanol, 2-butanol, isobutanol, glyxerin, benzyl benzoat (BnBzO), dimetyl sunfoxit, propylen glycol, dimetyl glycol, và rượu benzylic.

Các chế phẩm bào chế khác nhau của sáng chế không có bùng nổ ban đầu ngoài mong muốn và có thể thể hiện profin giải phóng kéo dài qua 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 4 tháng, 5 tháng, 6 tháng hoặc lâu hơn. Chế phẩm bào chế không có giải phóng bùng nổ đáng kể của buprenorphin có thể không những làm giảm nguy cơ một số tác dụng phụ toàn thân, ví dụ, đồng tử co như đầu đinh ghim, giảm đau, hạ huyết áp, và suy hô hấp, mà còn giảm bớt gánh nặng cho bác sĩ trong việc theo dõi bệnh nhân thường xuyên. Hơn nữa, chế phẩm bào chế dạng huyền phù trong nước của dẫn xuất buprenorphin không có dung môi hữu cơ biểu hiện tính sinh khả dụng cao, nồng độ huyết tương hiệu quả được lý trong ít nhất một tuần, và rủi ro tối thiểu về phản ứng cơ địa.

Các phương án theo sáng chế sẽ còn được minh họa bằng các ví dụ sáng chế sau đây. Tuy nhiên, người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá những ví dụ này là chỉ để minh họa và có thể có những điều chỉnh và biến thể khác mà không xa rời khỏi phạm vi của sáng chế.

Ví dụ sáng chế 1: Sự tổng hợp của các dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin

Mô tả sau đây là quy trình cho sự tổng hợp dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin. Với bình đáy tròn ba cổ phù hợp, buprenorphin HCl và diclometan (DCM) được bổ sung vào để tạo huyền phù, mà được đặt trong bể đá lạnh để làm mát. Sau đó, trimetylamin (TEA) được bổ sung vào từ từ trong khi đang khuấy. Axyl clorua sau đó được bổ sung nhỏ giọt vào bình. Bể đá lạnh được thu hồi sau khi tất cả nguyên liệu được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong vòng từ 1 đến 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa với dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sunfat. Sau khi ngưng tụ dưới áp suất giảm, thu được dẫn xuất buprenorphin thô. (Bảng 1)

Bảng 1. Điều kiện tổng hợp các dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin khác nhau

Đầu vào	Buprenorphin HCl	Axyl clorua	Bazơ	Dung môi
1-1	20,00 g, 39,7 mmol	Axetyl clorua (3,74 g, 47,6 mmol)	TEA (8,03 g, 79,3 mmol)	DCM (200 mL)
1-2	1,00 g, 1,98 mmol	TrimetylAxetyl clorua (0,29 mL, 2,38 mmol)	TEA (0,4 g, 3,96 mmol)	DCM (10 mL)
1-3	1,00 g, 1,98 mmol	Valeroyl clorua (0,28 mL, 2,38 mmol)	TEA (0,4 g, 3,96 mmol)	DCM (10 mL)
1-4	2,0 g, 3,97 mmol	Hexanoyl clorua (0,64 g, 4,76 mmol)	TEA (0,8 g, 7,93 mmol)	DCM (20 mL)
1-5	10,00 g, 19,84 mmol	Decanoyl clorua (4,54 g, 23,8 mmol)	TEA (5,53 mL, 39,68 mmol)	DCM (100 mL)
1-6	1,00 g, 1,98 mmol	Dodecanoyl clorua (0,52 g, 2,38 mmol)	TEA (0,4 g, 3,95 mmol)	DCM (10 mL)

Ví dụ sáng chế 2: Sự kết tinh của các dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin

Sau đây là quy trình kết tinh của dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin. Dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin thô được hòa tan trong dung môi được mô tả trong Bảng 2 ở nhiệt độ môi trường hoặc dầu được làm nóng hoặc bể điều nhiệt. Sau đó, hỗn hợp đã hòa tan được làm mát bằng bể đá lạnh để tạo ra dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin tinh thể.

Bảng 2. Điều kiện kết tinh của các dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin

Đầu vào	Hợp chất thô	Thành phần dung môi	Nhiệt độ
2-1	Buprenorphin axetat, 9,6 g	Etanol (95%, 90 mL)	Bể điều nhiệt 60°C để hòa tan, dần dần được làm mát đến nhiệt độ môi trường
2-2	Buprenorphin decanoat, 17,51 g	Etanol khan (99,5%, 260 mL)	Bể dầu 51°C để hòa tan, dần dần được làm mát đến nhiệt độ môi trường

2-3	Buprenorphin decanoat, 12,35 g	Etanol (95%, 100 mL)	Bể dầu 56°C để hòa tan, dần dần được làm mát đến nhiệt độ môi trường
2-4	Buprenorphin decanoat, 1,0 g	Rượu isopropylic (10 mL)	Bể điều nhiệt 59°C để hòa tan, dần dần được làm mát đến nhiệt độ môi trường
2-5	Buprenorphin decanoat, 1,0 g	<i>N</i> -metyl-2-pyrrolidon (NMP, 3 mL)	Bể điều nhiệt 53°C để hòa tan, được làm mát bằng bể đá lạnh
2-6	Buprenorphin decanoat, 0,5 g	Axetonitril (ACN, 7,5 mL)	Bể điều nhiệt 58°C để hòa tan, dần dần được làm mát đến nhiệt độ môi trường
2-7	Buprenorphin pivalat, 1,15 g	Etanol (95%, 11 mL)	Bể điều nhiệt 60°C để hòa tan, được làm mát bằng bể đá lạnh
2-8	Buprenorphin pentanoat, 1,2 g	Etanol (95%, 12 mL)	Bể điều nhiệt 60°C để hòa tan, được làm mát bằng bể đá lạnh
2-9	Buprenorphin hexanoat, 1,7 g	Etanol (95%, 17 mL)	Được hòa tan ở nhiệt độ môi trường, được làm mát bằng bể đá lạnh
2-10	Buprenorphin dodecanoat, 1,38 g	Etanol (95%, 13,8 mL)	Bể điều nhiệt 60°C để hòa tan, được làm mát bằng bể đá lạnh

Tinh thể dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin thu được được biểu thị bởi XRD, DSC, NMR và IR.

Dạng tinh thể của buprenorphin axetat được biểu thị bởi hình nhiễu xạ tia X (Bruker, D8 DISCOVER SSS nhiễu xạ kế tia X phim mỏng đa năng) có các đỉnh tại 4,70, 8,44, 9,38, 10,74, 12,42, 14,12, 17,72, 18,40, 18,78, 20,08, 20,56, 25,04, 26,88, 28,42, 28,46 độ 2 θ (Fig.1), và điểm nóng chảy của nó được xác định là 167,69°C bằng phép đo nhiệt quét vi sai, DSC (Mettler-Toledo, hệ thống TGA/DSC 3+ STARe) (Fig.2). Cấu trúc của dạng tinh thể buprenorphin axetat được xác nhận với máy cộng hưởng từ hạt nhân, NMR (Bruker, Ascend TM 400 MHz) và quang phổ hồng ngoại biến đổi, FTIR (Thermo, quang phổ kế Nicolet-IS10 Mattson Satellite-5000) (các Fig.3 và 4). ¹H NMR đại diện (400 MHz, CDCl₃): 6,81 (d, 1H, *J*=8,4 Hz), 6,62 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 5,93 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,64 (dd, 1H, *J*=4,8, 12,0 Hz), 2,40-2,24 (m, 7H), 2,14 (t, 1H, *J*=10,0 Hz), 2,04-1,78 (m, 3H), 1,77-1,68 (dd, 1H, *J*=2,8, 13,2 Hz), 1,42-1,38 (m, 4H), 1,15-1,01 (m, 10H), 0,89-0,77 (m, 1H), 0,77-

0,65 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,14 (m, 2H). Dải hấp thụ FTIR (cm^{-1}): 3439, 2928, 1760, 1610, 1450, 1399, 1192, 1136, 1094, 963, 827, 668 ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$).

Dạng tinh thể của buprenorphin pivalat được biểu thị bởi hình nhiễu xạ tia X (PHILIPS X'PERT Pro, PHILIPS X'PERT Pro MPD) có các đỉnh tại 5,93, 6,03, 9,08, 9,18, 9,33, 9,58, 9,68, 10,83, 10,93, 11,03, 12,18, 12,28, 12,78, 12,88, 12,98, 15,58, 15,73, 15,83, 15,98, 17,38, 17,53, 18,18, 18,28, 18,38, 19,43, 27,73, 27,83, 29,18 độ 2θ (Fig.5), và điểm nóng chảy của nó được xác định là $145,43^\circ\text{C}$ bằng phương pháp đo nhiệt quét vi sai, DSC (Mettler-Toledo, Hệ thống TGA/DSC 3+ STARe) (Fig.6). Cấu trúc của dạng tinh thể buprenorphin pivalat được nhận dạng bởi cộng hưởng từ hạt nhân, NMR (Bruker, Ascend TM 400 MHz) và quang phổ hồng ngoại biến đổi, FTIR (Thermo, quang phổ kế Nicolet-IS10 Mattson Satellite-5000). (Các Fig.7 và 8). ^1H NMR đại diện (400 MHz, CDCl_3): 6,78 (d, 1H, $J=8,0 \text{ Hz}$), 6,61 (d, 1H, $J=8,0 \text{ Hz}$), 5,94 (s, 1H), 4,44 (d, 1H, $J=1,6 \text{ Hz}$), 3,48 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,64 (dd, 1H, $J=4,8, 12,0 \text{ Hz}$), 2,42-2,20 (m, 4H), 2,13 (t, 1H, $J=10,0 \text{ Hz}$), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,89-1,68 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,34 (m, 10H), 1,06 (m, 10H), 0,82 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,14 (m, 2H). Dải hấp thụ FTIR (cm^{-1}): 3428, 2954, 2827, 1753, 1614, 1478, 1448, 1407 ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$).

Dạng tinh thể của buprenorphin pentanoat được biểu thị bởi hình nhiễu xạ tia X (PHILIPS X'PERT Pro, PHILIPS X'PERT Pro MPD) có các đỉnh tại 2,33, 5,73, 5,83, 5,98, 6,13, 9,33, 9,43, 9,53, 9,63, 9,98, 10,08, 10,18, 11,83, 11,93, 12,03, 12,53, 12,68, 12,83, 12,98, 13,08, 15,73, 15,88, 16,03, 16,38, 18,28, 18,38, 18,58, 19,28, 19,43, 22,23 độ 2θ (Fig.9), và điểm nóng chảy của nó được xác định là từ $104,98$ đến $108,32^\circ\text{C}$ bằng phương pháp đo nhiệt quét vi sai, DSC (Mettler-Toledo, hệ thống TGA/DSC 3+ STARe) (Fig.10). Cấu trúc của dạng tinh thể buprenorphin pentanoat được nhận dạng bởi cộng hưởng từ hạt nhân, NMR (Bruker, Ascend TM 400 MHz) và quang phổ hồng ngoại biến đổi, FTIR (Thermo, quang phổ kế Nicolet-IS10 Mattson Satellite-5000) (Các Fig.11 và 12). ^1H NMR đại diện (400 MHz, CDCl_3): 6,79 (d, 1H, $J=8,0 \text{ Hz}$), 6,61 (d, 1H, $J=8,0 \text{ Hz}$), 5,93 (s, 1H), 4,44 (d, 1H, $J=1,6 \text{ Hz}$), 3,48 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,64 (dd, 1H, $J=4,8, 12,0 \text{ Hz}$), 2,55 (t, 2H, $J=7,6 \text{ Hz}$), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,14 (t, 1H), 2,07-1,78 (m, 3H), 1,78-1,68 (m, 3H), 1,48-1,28 (m, 6H), 1,15-1,01 (m, 10H), 0,94 (t, 3H, $J=7,2 \text{ Hz}$), 0,83 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,14 (m, 2H). Dải hấp thụ FTIR (cm^{-1}): 3438, 2950, 2926, 2816, 1760, 1607, 1492, 1447, 1401 ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$).

Dạng tinh thể của buprenorphin hexanoat được biểu thị bởi hình nhiễu xạ tia X (PHILIPS X'PERT Pro, PHILIPS X'PERT Pro MPD) có các đỉnh tại 2,33, 7,53, 8,13, 9,05, 10,93, 11,08, 12,93, 13,13, 13,38, 13,48, 15,88, 16,03, 17,18, 17,28, 17,73, 17,93, 21,13, 21,23, 21,33 độ 2θ (Fig.13), và điểm nóng chảy của nó được xác định là từ $80,30$ đến $84,31^\circ\text{C}$ bằng phương pháp đo nhiệt quét vi sai, DSC (Mettler-Toledo, Hệ thống TGA/DSC 3+ STARe) (Fig.14). Cấu trúc của dạng tinh thể buprenorphin hexanoat được nhận dạng bởi cộng hưởng từ hạt nhân, NMR (Bruker, Ascend TM 400 MHz) và quang

phổ hồng ngoại biến đổi, FTIR (Thermo, quang phổ kế Nicolet-IS10 Mattson Satellite-5000) (Các Fig.15 và 16). ^1H NMR đại diện (400 MHz, CDCl_3): 6,79 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 5,93 (s, 1H), 4,44 (d, 1H, $J=1,6$ Hz), 3,48 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,64 (dd, 1H, $J=4,8, 12,0$ Hz), 2,54 (t, 2H, $J=7,6$ Hz), 2,45-2,20 (m, 4H), 2,14 (t, 1H), 2,08-1,65 (m, 6H), 1,42-1,30 (m, 8H), 1,16-1,02 (m, 10H), 0,93 (t, 3H, $J=6,8$ Hz), 0,83 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,14 (m, 2H). Dải hấp thụ FTIR (cm^{-1}): 3453, 2944, 2923, 2865, 1760, 1610, 1449, 1398 (± 1 cm^{-1}).

Dạng tinh thể của Buprenorphin decanoat được biểu thị với hình nhiễu xạ tia X (Bruker, D8 DISCOVER SSS Nhiễu xạ kế tia X màng mỏng vạn năng), mà thể hiện các đỉnh tại 5,80, 8,00, 10,50, 11,50, 11,60, 13,82, 14,44, 14,96, 16,06, 17,34, 18,32, 18,58, 18,98, 19,44, 20,92, 23,06, 23,40, 24,22, 24,38, 24,92 độ 2θ (Fig.17), và điểm nóng chảy của nó của sản phẩm tinh thể được xác định là 86,37°C bằng phương pháp đo nhiệt quét vi sai, DSC (Mettler-Toledo, Hệ thống TGA/DSC 3+ STARe) (Fig.18). Cấu trúc của Buprenorphin decanoat được nhận dạng bởi cộng hưởng từ hạt nhân, NMR (Bruker, Ascend TM 400 MHz) và quang phổ hồng ngoại biến đổi, FTIR (Thermo, quang phổ kế Nicolet-IS10 Mattson Satellite-5000). (Các Fig.19 và 20). ^1H NMR đại diện (400 MHz, CDCl_3): 6,79 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 5,94 (s, 1H), 4,44 (d, 1H, $J=1,6$ Hz), 3,48 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,64 (dd, 1H, $J=5,2, 12,0$ Hz), 2,54 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,40-2,25 (m, 4H), 2,14 (t, 1H, $J=9,6$ Hz), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 3H), 1,42-1,29 (m, 17H), 1,12-1,06 (m, 9H), 0,94 (t, 3H, $J=6,8$ Hz), 0,83 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,14 (m, 2H). Dải hấp thụ FTIR (cm^{-1}): 3439, 2928, 1760, 1610, 1450, 1399, 1192, 1136, 1094, 963, 827, và 668 (± 1 cm^{-1}).

Dạng tinh thể của buprenorphin dodecanoat được biểu thị bởi hình nhiễu xạ tia X (PHILIPS X'PERT Pro, PHILIPS X'PERT Pro MPD) có các đỉnh tại 5,68, 8,03, 9,88, 9,98, 10,93, 11,38, 11,48, 17,13, 17,23, 17,33, 18,18, 18,28, 18,38, 18,93, 19,13, 19,23, 19,53, 21,03 độ 2θ (Fig.21) và điểm nóng chảy của nó được xác định là từ 74,99 đến 77,30°C bằng phương pháp đo nhiệt quét vi sai, DSC (Mettler-Toledo, Hệ thống TGA/DSC 3+ STARe) (Fig.22). Cấu trúc của dạng tinh thể buprenorphin dodecanoat được nhận dạng bởi cộng hưởng từ hạt nhân, NMR (Bruker, Ascend TM 400 MHz) và quang phổ hồng ngoại biến đổi, FTIR (Thermo, quang phổ kế Nicolet-IS10 Mattson Satellite-5000) (Các Fig.23 và 24). ^1H NMR đại diện (400 MHz, CDCl_3): 6,79 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 5,94 (s, 1H), 4,44 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 3,48 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,64 (dd, 1H, $J=4,8, 12,0$ Hz), 2,54 (t, 2H, $J=7,6$ Hz), 2,42-2,22 (m, 4H), 2,14 (t, 1H, $J=9,6$ Hz), 2,07-1,78 (m, 3H), 1,77-1,66 (m, 3H), 1,46-1,22 (m, 20H), 1,14-1,01 (m, 10H), 0,90 (t, 3H, $J=6,8$ Hz), 0,87-0,78 (m, 1H), 0,77-0,65 (m, 1H), 0,58-0,45 (m, 2H), 0,19-0,08 (m, 2H). Dải hấp thụ FTIR (cm^{-1}): 3453, 2944, 2923, 2865, 1760, 1610, 1449, 1398 (± 1 cm^{-1}).

Các ví dụ sáng chế trên đây thể hiện các con số giới hạn của dẫn xuất este theo sáng chế. Người có hiểu biết kỹ thuật trong lĩnh vực sẽ đánh giá rằng dẫn xuất este tương tự khác có thể được điều chế bằng cách tương tự.

Ví dụ sáng chế 3: Độ tan của dẫn xuất buprenorphin và dạng muối của nó trong môi trường hòa tan

Lượng hợp chất thừa, gồm buprenorphin dạng bazơ tự do, các dẫn xuất buprenorphin, hoặc dạng muối của nó được cân vào trong ống nghiệm thủy tinh chứa 5 mL môi trường hòa tan. Môi trường là giống như trong ví dụ sáng chế trước đó. Ống nghiệm sau đó được bịt kín và được đặt vào trong máy lắc đối ứng với tốc độ 60 rpm trong bể điều nhiệt 55°C. Dung dịch được lọc với 0,45 µm màng lọc ni lông. Sau đó, chất lọc còn được pha loãng với axetonitril. Thành phần của mỗi hợp chất được đo với phương pháp HPLC.

Bảng 3. Độ tan của các dẫn xuất buprenorphin

Hợp chất	Độ tan (mg/mL)
Buprenorphin dạng bazơ tự do	1,176
Buprenorphin axetat (dạng tinh thể)	0,697
Buprenorphin pentanoat (dạng tinh thể)	0,498
Buprenorphin hexanoat (dạng tinh thể)	0,670
Buprenorphin pivalat (dạng tinh thể)	0,160
Buprenorphin decanoat (dạng tinh thể)	0,112
Buprenorphin dodecaonat (dạng tinh thể)	0,269
Buprenorphin palmitat	0,027
Buprenorphin stearat	0,020

Bảng 4. Độ tan của dạng muối của các dẫn xuất buprenorphin

Hợp chất	Độ tan (mg/mL)
Muối của axit Buprenorphin pamoic	2,095
Muối của axit Buprenorphin axetat-xitric	1,377
Muối của axit Buprenorphin axetat-maleic	1,481
Muối của axit Buprenorphin axetat-hydroclorua	1,716
Muối của axit Buprenorphin axetat-pamoic	1,546
Muối của axit Buprenorphin decanoat-xitric	2,696
Muối của axit Buprenorphin decaonat-L-tartaric	1,507
Muối của axit Buprenorphin stearat-xitric Buprenorphin	2,452

Muối của axit Buprenorphin stearat-L-tartaric

3,504

Bảng 3 thể hiện rằng độ tan của các dẫn xuất buprenorphin (ở dạng tinh thể) là nhỏ hơn hợp chất nền của chúng (buprenorphin dạng bazơ tự do). Độ tan của dạng tinh thể buprenorphin decanoat là yếu hơn gần 10 lần so với khả năng của hợp chất nền. Sau khi điều chế các dạng muối, độ tan của các dạng muối của dẫn xuất buprenorphin được phát hiện là cao hơn so với bazơ tự do và hợp chất nền của chúng (Bảng 4).

Ví dụ sáng chế 4: Điều chế huyền phù trong nước của các dẫn xuất buprenorphin

Cân lượng dẫn xuất 3-axyl-buprenorphin đã biết và làm lơ lửng nó với chất pha loãng, mà được hợp thành từ PEG4000 (30 mg/mL) và Tween 20 (từ 3 đến 6 mg/mL) trong chất đệm PBS. Trộn chế phẩm bào chế bằng cách nghiền bằng sóng âm và lắc. Các chế phẩm bào chế còn được xay. Thành phần và quá trình được liệt kê trong Bảng 5. Kết quả sự phân bố kích thước hạt được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 5. Thành phần, quá trình xay và đường dùng của các dẫn xuất buprenorphin huyền phù trong nước

Mã	Dẫn xuất buprenorphin	Quá trình xay	Đường dùng
AS01	Buprenorphin decanoat, 10% trọng lượng/thể tích	Vữa agat	IM
AS02	Buprenorphin decanoat, 10% trọng lượng/thể tích	-	IM
AS03	Buprenorphin decanoat, 10% trọng lượng/thể tích	-	SC
AS04	Buprenorphin decanoat, 10% trọng lượng/thể tích	-	IM
AS05	Buprenorphin decanoat, 20% trọng lượng/thể tích	Xay hạt, hạt sắt 6 mm	SC
AS06	Buprenorphin decanoat, 20% trọng lượng/thể tích	Xay hạt, Phương tiện nghiền Zirconia 0,50 mm	SC

AS07	Buprenorphin hexanoat, 10% trọng lượng/thể tích	Xay hạt, hạt thủy tinh 2 mm	SC
AS08	Buprenorphin hexanoat, 20% trọng lượng/thể tích	Xay hạt, Phương tiện nghiền Zirconia 0,50 mm	SC
AS09	Buprenorphin hexanoat, 15% trọng lượng/thể tích	Máy trộn đều áp suất cao (6000 rpm, 20000 psi)	-
AS10	Buprenorphin hexanoat, 30% trọng lượng/thể tích	Xay hạt, Phương tiện nghiền Zirconia 0,50 mm	-

Bảng 6. Sự phân bố kích thước hạt của huyền phù trong nước của dẫn xuất buprenorphin

Chế phẩm bào chế	Thống kê khối lượng			
	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)	Diện tích bề mặt riêng (cm ² /g)
AS01	2,15	17,07	62,33	10319
AS02/AS03	3,22	15,68	44,43	8816
AS08	8,90	11,33	36,83	4521
AS09	1,58	4,99	14,60	18183

Ví dụ sáng chế 5: Điều chế các vi cầu

Phương pháp A

Quá trình điều chế vi cầu trong phương pháp A được thực hiện bởi nhũ tương kép. Lượng poly(lactit-co-glycolit) và thành phần dược phẩm hoạt tính đã biết được cân vào trong lọ thủy tinh. Diclométan (3 mL) được sử dụng để hòa tan hỗn hợp. Dung dịch nước rượu polyvinyl (1%, 6 mL) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được làm lơ lửng bằng cách sử dụng máy trộn đều với vận tốc 5000 rpm trong vòng 5 phút trong bể đá lạnh. Huyền phù đồng nhất sau đó được nhỏ vào cốc mở chứa dung dịch nước rượu polyvinyl (1%, 1000 mL) bằng cách khuấy (800 vòng trên phút) ở điều kiện gia nhiệt dưới 40°C. Sau 3 giờ, vi hạt được thu thập bằng máy li tâm và được rửa với nước dd một số lần liên tục. Nước còn lại trong các vi hạt được loại bỏ bằng cách sấy đông khô. Các thành phần của chế phẩm bào chế được liệt kê trong Bảng 7 dưới đây.

Bảng 7. Thành phần của các vi cầu (Phương pháp A)

Chế phẩm bào chế	API		Loại PLGA Tỷ lệ LA/GA	Độ trội đồng phân đối quang (Enantiomeric Excess, E.E) (%)	Kích thước hạt (trung bình, μm)
	Hợp chất	% theo trọng lượng			
MSA01	Buprenorphin decanoat	40%	75/25 (iv 0,21, được gắn mũ este)	100,2 $\pm$ 1,5	24,6 $\pm$ 7,7
MSA02	Muối axit xitric của Buprenorphin decanoat	40%	50/50 (iv 0,30, được kết thúc mạch tại axit)	108,9 $\pm$ 5,1	24,6 $\pm$ 7,9
MSA03	Muối axit xitric của Buprenorphin decanoat	50%	50/50 (iv 0,21, được kết thúc mạch tại axit)	115,9 $\pm$ 2,9	8,4 $\pm$ 6,3
MSA04	Muối axit xitric của Buprenorphin decanoat	40%	50/50 (iv 0,21, được kết thúc mạch tại axit)	115,6 $\pm$ 1,7	5,6 $\pm$ 6,2
MSA05	Muối axit xitric của Buprenorphin decanoat	40%	75/25 (iv 0,21, được gắn mũ este)	111,0 $\pm$ 3,6	20,8 $\pm$ 7,2

Phương pháp B

Phương pháp B được tiến hành bằng cách sử dụng đường cong kín hình chữ T (Western Analytical, Tee Asy Tefzel 1/16" 0,020" thru). Đầu ra cuối cùng được lắp với một bộ ống tiêm và kim (Hamilton 81520 5mL, Model 1005 TLL và Hamilton Metal Hub N726S NDL 6/PK (26S/2"/3)) như phân pha phân tán. Một trong những đầu vào bên được nối với bơm với ống như phân pha liên tục.

Các vi cầu được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tách chiết nhũ tương hóa/dung môi liên tục. Pha phân tán được đổ đầy vào trong ống tiêm với dung dịch polyme chứa API, mà được hợp thành từ PLGA và diclometan. Tốc độ dòng chảy của pha phân tán được kiểm soát bởi bơm tiêm truyền (KDS 100, KD Scientific) ở tốc độ 0,3 mL/min. Tại cùng thời gian, pha liên tục chứa 1% dung dịch nước rượu polyvinyl được bơm với tốc độ 2 mL/min. Đầu ra được nối với cốc mô chứa 1% dung dịch nước

ruợu polyvinyl qua ống. Quá trình làm nguội được thực hiện ở điều kiện môi trường hoặc gia nhiệt. Các vi cầu được lọc với màng 0,45 μm và được rửa với nước dd một số lần. Sau đó, các vi cầu được làm khô trong chân không ở nhiệt độ môi trường. Các thành phần của chế phẩm bào chế được liệt kê trong Bảng 8.

Bảng 8. Thành phần của vi cầu (Phương pháp B)

Chế phẩm bào chế	API		Loại PLGA		E.E.	Kích thước hạt (trung bình, μm)
	Hợp chất	% theo trọng lượng	LA/GA	Độ nhớt nội tại (Inher ent Viscos ity, I.V.)(d L/g)		
MSB0	Buprenorphin decanoat	40%	75/25	0,7	101,6 %	NA
MSB02	Buprenorphin hexanoat	40%	75/25	0,2	108,7 %	NA
MSB03	Muối axit xitric của Buprenorphin decanoat	40%	75/25	0,2	101,6	57,4
MSB04	Buprenorphin axetat	40%	75/25	0,2	101,2	30
MSB05	Buprenorphin dodecanoat	40%	75/25	0,2	106,8	25

Ví dụ sáng chế 6: Điều chế chế phẩm bào chế gốc PLGA

Dẫn xuất buprenorphin, poly(lactit-co-glycolit), và dung môi tương hợp sinh học được bổ sung vào trong lọ thủy tinh. Hỗn hợp được đặt vào trong bể điều nhiệt 50°C bằng cách khuấy liên tục cho đến khi tất cả các thành phần được hòa tan. Hỗn hợp được lấy ra khỏi bể điều nhiệt, và dung dịch được phát sinh ở nhiệt độ môi trường và khuấy một cách đồng thời. Thành phần của các chế phẩm bào chế dựa trên PLGA được liệt kê trong Bảng 9 dưới đây.

Bảng 9. Thành phần của chế phẩm bào chế gốc PLGA

Chế phẩm bào chế	Dẫn xuất buprenorphin, % theo trọng lượng	Loại PLGA, % theo trọng lượng	Dung môi, % theo trọng lượng
PS01	Buprenorphin decanoat, 20%	50/50 (17 kD, được gắn mũ este), 20%	EtOAc, 60%
PS02	Buprenorphin decanoat, 20%	75/25 (95 kD, được gắn mũ este), 20%	EtOAc, 60%
PS03	Buprenorphin decanoat, 30%	75/25 (17 kD, được gắn mũ este), 10%	NMP, 60%
PS04	Buprenorphin decanoat, 30%	75/25 (95 kD, được gắn mũ este), 10%	NMP, 60%
PS05	Buprenorphin decanoat, 30%	Axit polylactic, (17 kD, được gắn mũ este), 10%	NMP, 60%
PS06	Buprenorphin decanoat, 30%	Axit polylactic, (17 kD, được kết thúc mạch tại axit), 10%	NMP, 60%
PS07	Buprenorphin decanoat, 30%	50/50 (17 kD, được gắn mũ este), 10%	NMP, 60%
PS08	Buprenorphin decanoat, 30%	50/50 (44kD, được gắn mũ este), 10%	NMP, 60%
PS09	Muối axit xitric của Buprenorphin decanoat, 20%	75/25 (17 kD, được gắn mũ este), 20%	EtOAc, 60%
PS10	Buprenorphin hexanoat, 40%	75/25 (17 kD, được gắn mũ este), 10%	EtOAc, 50%

Ví dụ sáng chế 7: Điều chế các chế phẩm bào chế gốc lipid

Các chế phẩm bào chế gốc lipid được điều chế bằng cách trộn dẫn xuất buprenorphin, lexitin, diolein, và dung môi tương hợp sinh học. Các thành phần của các chế phẩm bào chế gốc lipid được liệt kê trong Bảng 10 dưới đây.

Bảng 10. Các thành phần của các chế phẩm bào chế gốc lipid

Chế phẩm bào chế	Thành phần % trọng lượng/trọng lượng			
	Dẫn xuất buprenorphin	Lexitin	Diolein	Dung môi
LS01	Buprenorphin hexanoat, 35%	17,5%	17,5%	N-Metyl-2-pyrrolidon, 30%

LS02	Buprenorphin hexanoat, 35%	17,5%	17,5%	Benzyl benzoat, 30%
LS03	Buprenorphin decanoat, 25%	20%	20%	<i>N</i> -Metyl-2-pyrrolidon, 35%
LS04	Buprenorphin decanoat, 25%	20%	20%	Benzyl benzoat, 35%

Ví dụ sáng chế 8: Điều chế các chế phẩm bào chế chất lỏng gốc SAIB

Buprenorphin decanoat (203,1 mg, 1,0 eq.) được hòa tan trong etanol (2 mL). Natri dodecyl sunfat (SDS) được hòa tan trong nước khử ion chung cất (20 mL). Dung dịch Buprenorphin decanoat được bổ sung vào dung dịch SDS bằng cách nhỏ giọt và phát sinh kết tủa nhỏ trong dung dịch hỗn hợp. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra phức hợp ion Buprenorphin decanoat-SDS. Phức hợp ion (6% trọng lượng/trọng lượng) còn được trộn với sucroza axetat isobutyrat (SAIB, 38% trọng lượng/trọng lượng) và NMP (56% trọng lượng/trọng lượng) để tạo ra chế phẩm bào chế BDSB1.

Ví dụ sáng chế 9. Thử nghiệm hòa tan trong ống nghiệm của các chế phẩm bào chế

Chế phẩm bào chế theo các ví dụ sáng chế từ 4 đến 8 còn được nghiên cứu về profin hòa tan trong ống nghiệm của chúng. Môi trường hòa tan được hợp thành từ 1% natri dodecyl sunfat và 0,02% natri azua trong nước muối đệm phosphat. Các ống nghiệm được ủ ấm trong máy lắc đối ứng với vận tốc 60 rpm trong bể điều nhiệt 37°C hoặc 55°C một cách đồng thời. Các ống nghiệm được kéo ra, được lấy mẫu như dung dịch 1 mL, và sau đó đổ đầy lại với 1 mL môi trường tươi một cách liên tục tại các thời điểm cụ thể. Các mẫu này được phân tích qua HPLC về dẫn xuất buprenorphin và hợp chất nền của chúng, ví dụ, buprenorphin dạng bazơ tự do. Profin giải phóng trong ống nghiệm được biểu lộ trên các hình vẽ từ Fig.25 đến Fig.31 và các bảng từ Bảng 11 đến Bảng 18.

Bảng 11. % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của AS01-04

Thời gian (ngày)	% Giải phóng ở 55°C			
	AS01	AS02	AS03	AS04
0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,042	1,5	0,9	0,9	0,0
0,083	3,7	2,1	2,1	0,6

0,167	7,0	4,2	4,1	1,2
1	24,3	16,0	15,7	5,8
2	34,8	25,6	24,6	10,4
3	42,3	32,7	31,1	13,0
4	49,5	40,8	38,4	17,2
5	54,9	47,1	44,4	21,1
6	56,7	53,3	49,7	24,4
7	60,6	57,7	53,7	26,6
8	63,2	59,3	55,4	28,3
9	66,8	63,9	59,7	31,2
10	68,7	67,5	61,7	33,2
11	67,4	70,7	66,3	35,8
12	72,3	72,3	67,2	37,2
14	75,5	77,0	71,7	41,7
16	77,8	80,2	75,3	43,5
17	78,1	81,6	76,2	42,3
21	79,8	85,4	79,6	48,4
24	84,2	88,5	83,6	51,5
28	83,8	89,4	84,7	55,7
31	84,5	89,9	86,8	58,1
35	89,0	92,9	86,6	61,8

Bảng 12. % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của AS05-07

% Giải phóng ở 55°C				
Thời gian (ngày)	AS05	AS06	Thời gian (ngày)	AS07
0	0	0	0	0
0,042	7,6	9,3	0,042	58,00
0,083	11,8	15,0	0,167	90,67
0,167	18,1	24,9	1	102,33
1	42,0	61,1	2	103,92
2	49,4	75,3	5	101,94
5	60,8	82,0	—	—
6	66,9	88,0	—	—

Bảng 13. % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của AS08-09

% Giải phóng ở 37°C	
---------------------	--

Thời gian (giờ)	AS08	Thời gian (giờ)	AS09
0	0,24	0	0,00
1	56,5	0,5	80,39
2	60,0	1	97,96
4	65,6	2	99,98
6	69,1	4	101,69
8	71,7	6	99,96
24	80,9	8	102,72
48	99,7	24	105,61

Bảng 14. % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của MSA02 và MSA05

% Giải phóng ở 37°C		
Thời gian (ngày)	MSA02	MSA05
0	0,00	0,00
1	7,35	10,02
7	12,90	12,40
14	20,54	13,58
21	36,11	14,75
28	53,02	15,23
35	78,19	15,87
42	89,62	16,35
49	95,97	16,92
56	97,28	18,38
63	—	25,50
70	—	48,79
77	—	64,91
84	—	71,65

Bảng 15. % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của MSB01-05

% Giải phóng ở 55°C									
Thời gian (ngày)	MSB0 1	Thời gian (ngày)	MSB0 2	Thời gian (ngày)	MSB03	Thời gian (ngày)	MSB04	Thời gian (ngày)	MSB0 5
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,042	12	0,042	6	0,042	1,3	0,042	19,1	0,042	3,4

0,083	12	0,083	8	0,083	2,3	0,083	23,1	0,083	3,5
0,167	14	0,146	11	0,167	3,9	0,167	26,4	0,146	3,7
1	20	1	30	1	13,1	1	45,8	1	4,9
2	25	2	46	2	19,9	2	56,6	3	10,0
3	29	3	55	3	26,7	3	59,5	7	18,5
4	33	6	67	4	36	5	70,6	8	18,0
7	46	9	68	5	40,5	6	70,5	9	19,7
8	50	13	68	6	44,5	7	71,9	10	22,7
9	55	21	68	8	48,5	8	74,2	11	26,4
10	58	27	70	10	58,1	9	75,3	15	33,5
11	63	—	—	14	72,2	10	76,5	21	42,5
14	69	—	—	21	95,4	13	73,4	28	55,3
17	70	—	—	24	97,1	16	78,8	36	72,4
21	75	—	—	—	—	—	—	—	—
24	77	—	—	—	—	—	—	—	—
29	80	—	—	—	—	—	—	—	—
35	83	—	—	—	—	—	—	—	—

Bảng 16. % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của PS01, PS02, PS09, và PS10

% Giải phóng ở 55°C						
Thời gian (ngày)	PS01	PS02	Thời gian (ngày)	PS09	Thời gian (ngày)	PS10
0	0	0	0	0	0	0
0,042	15	6	0,042	20,7	0,042	0,7
0,083	20	10	0,083	29,5	0,083	1,1
0,167	25	15	0,167	39,4	0,167	2,6
1	54	34	1	55,5	1	5,3
2	75	48	2	60	4	18,1
3	87	57	3	62,1	7	25,4
4	95	66	4	64,5	13	34,9
5	102	71	5	66,9	15	38,7
6	—	75	—	—	19	44,1
7	—	77	—	—	27	58
8	—	79	—	—	—	—
9	—	82	—	—	—	—
10	—	84	—	—	—	—
16	—	104	—	—	—	—

Bảng 17. % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của PS03-08

% Giải phóng ở 55°C								
Thời gian (ngày) PS03		Thời gian (ngày) PS04		Thời gian (ngày) PS05		PS06	PS07	PS08
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,042	2	0,042	1	0,042	0,9	0,9	0,7	0,4
0,083	2	0,083	1	0,083	1,2	1,4	1,1	0,4
0,167	2	1	5	0,167	2,1	2,4	2	0,8
1	8	2	9	1	10,1	8,7	8,9	2,9
2	12	7	27	2	18,7	14	15,2	5,1
3	17	9	31	3	26,6	19	21	7,4
5	25	12	43	5	37,8	26,7	28,6	11,8
6	28	13	46	6	42	30,1	31,7	14,2
7	32	15	50	7	45,9	33,4	34,8	16,6
8	36	19	59	8	48,7	36	37	19,2
9	40	22	62	9	51,7	39	39,4	21,8
14	65	26	64	12	58,6	46,7	47,5	27,6
19	85	29	69	19	68,2	58,5	60,6	37,8
22	91	35	75	26	75	69,3	73,3	46,4
26	95	37	73	33	76,4	74,6	80,1	52,1
—	—	40	82	41	79	79,7	83,9	58,5
—	—	43	84	47	79,4	81,8	83,8	62,4
—	—	47	84	54	77,2	84,3	84,5	65
—	—	50	86	—	—	—	—	—
—	—	54	87	—	—	—	—	—
—	—	57	85	—	—	—	—	—
—	—	61	88	—	—	—	—	—
—	—	65	90	—	—	—	—	—

Bảng 18. % giải phóng hòa tan trong ống nghiệm của BDSB1, LS01-04

% Giải phóng ở 55°C							
Thời gian (ngày)	BDSB1	Thời gian (ngày)	LS01	LS02	Thời gian (ngày)	LS03	LS04
0	0	0	0	0	0	0	0
0,042	1	0,063	1,98	0,00	0,125	5,48	0,50
0,083	1	0,208	5,12	3,40	0,271	8,58	1,75
0,167	2	1	19,7	6,85	1	15,5	4,82
1	3	2	28,9	7,10	2	23,8	9,16
2	5	3	35,4	7,75	5	50,6	12,1

6	13	6	60,0	9,85	8	70,6	14,5
7	16	10	75,3	21,9	12	88,2	17,4
8	17	13	84,1	24,6	15	94,8	19,7
10	20	16	87,1	26,0	20	100,7	21,8
14	26	20	89,7	29,2	—	—	—
22	32	24	99,2	32,2	—	—	—
27	35	28	—	33,8	—	—	—
35	42	—	—	—	—	—	—
42	47	—	—	—	—	—	—
48	50	—	—	—	—	—	—

Ví dụ sáng chế 10: Profin được động học của huyền phù trong nước của dẫn xuất buprenorphin ở chuột và lợn con

Các chế phẩm bào chế dạng huyền phù trong nước của dẫn xuất buprenorphin theo ví dụ sáng chế 4 được cung cấp bằng cách tiêm dưới da hoặc tiêm bắp ở chuột đực SD với liều lượng 60 mg/kg buprenorphin tương đương. Nồng độ huyết tương trung bình thu được của buprenorphin so với profin thời gian được thể hiện trên các hình vẽ Fig.32-33 và các bảng 19-20. Chế phẩm bào chế AS08 được tiêm dưới da vào lợn con đực Lanyu. Nồng độ huyết tương trung bình của buprenorphin so với profin thời gian được thể hiện trên hình vẽ Fig.34 và Bảng 21.

Bảng 19. Nồng độ huyết tương trung bình của buprenorphin sau khi tiêm ở chuột

Thời gian (ngày)	AS01		AS02		AS03		AS04	
	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 3)	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 3)	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 3)	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 3)
0	0,04	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,021	14,61	9,36	3,59	0,86	1,89	0,20	3,40	3,30
0,042	18,5	6,94	11,4	5,84	4,92	3,08	6,93	1,50
0,083	9,51	2,72	7,25	2,54	2,12	0,56	10,0	1,95
0,17	11,63	1,42	8,01	3,48	1,67	0,40	7,41	1,18
0,25	12,32	2,63	7,25	2,09	2,13	0,30	6,71	3,02
1	16,8	5,28	9,05	4,06	4,67	1,37	5,25	0,35
3	24,5	1,42	16,7	3,87	6,15	1,87	3,95	0,56
7	54,9	7,28	46,3	11,1	15,9	5,8	14,0	3,27
10	53,8	7,46	47,2	16,3	25,4	6,67	23,1	2,81
14	25,1	7,15	25,6	0,96	27,1	0,66	23,3	6,09

21	10,5	4,61	14,3	6,07	17,6	3,02	14,3	5,48
28	2,73	1,78	6,56	2,99	7,74	2,22	7,42	3,88
35	0,52	0,41	4,2	2,28	5,28	2,23	4,00	2,80
42	0,23	0,22	1,66	1,07	2,87	1,15	1,94	1,64
49	0,00	0,00	0,68	0,36	1,62	0,82	0,88	0,77
56	—	—	—	—	1,41	0,54	—	—
63	—	—	—	—	1,17	0,40	—	—
70	—	—	—	—	0,89	0,47	—	—

Bảng 20. Nồng độ huyết tương trung bình của buprenorphin sau khi tiêm ở chuột

AS05			AS06		AS07		
Thời gian (ngày)	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 4)	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 4)	Thời gian (ngày)	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 3)
0	3,26	0,07	2,02	2,39	0	0	0
0,042	3,04	1,82	3,09	2,77	0,083	1,72	0,63
0,083	2,73	1,55	3,27	1,93	0,167	2,82	0,65
0,25	3,59	2,64	3,84	2,85	0,25	3,54	0,68
1	5,11	3,13	5,30	3,36	1	6,69	2,68
2	4,83	3,10	6,54	2,70	2	6,18	1,48
3	5,01	2,76	6,40	2,65	3	6,78	2,13
4	6,79	4,10	6,15	1,42	7	2,92	0,92
7	10,5	4,69	13,1	1,88	10	1,21	0,75
10	8,73	3,32	11,0	3,05	14	0,27	0,23
14	7,25	4,72	7,78	2,97	—	—	—
17	4,90	3,41	4,07	3,35	—	—	—

Bảng 21. Nồng độ huyết tương trung bình của buprenorphin sau khi tiêm ở lợn con

Thời gian (ngày)	AS08	
	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 3)
0	0,177	0,21
0,08	0,228	0,30
0,17	0,227	0,28
0,25	0,217	0,26
1	1,01	0,20
2	1,70	0,69

3	1,54	0,70
4	1,66	0,57
5	2,19	0,80
6	2,98	1,14
7	3,20	0,93
8	3,37	0,73
9	3,15	0,61
10	2,89	0,50
12	2,51	0,51
14	2,15	0,35
21	1,46	0,73

Ví dụ sáng chế 11: Profin được động học của huyền phù trong nước của các vi cầu chứa dẫn xuất buprenorphin ở chuột và chó

Bốn chế phẩm bào chế dạng vi cầu chứa muối axit xitric của Buprenorphin decanoat như được thể hiện trong ví dụ sáng chế 5 được điều chế như huyền phù ở nồng độ từ 100 đến 150 mg/mL. Chất pha loãng được hợp thành từ 10 mM nước muối đệm phosphat, 1,25% natri carboxymetylxenluloza, và 0,05% Tween 80. Các chế phẩm bào chế dạng huyền phù được tiêm bắp hoặc được tiêm dưới da ở chuột đực SD với liều lượng 60 mg/kg buprenorphin tương đương. Kết quả profin được động học được thể hiện trên hình vẽ Fig.35 và các bảng 22-23.

Bảng 22. Nồng độ huyết tương trung bình của buprenorphin sau khi tiêm bắp MSA02-05 ở chuột

Thời gian (ngày)	MSA02		MSA03		MSA04		MSA05	
	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 3)	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 3)	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 3)	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 3)
0	0,03	0,05	0,21	0,37	0,32	0,28	0,09	0,01
0,007	1,18	0,24	2,10	0,73	4,26	2,27	1,45	0,60
0,021	2,41	0,95	5,30	1,03	6,36	2,05	3,18	0,87
0,042	5,93	2,2	9,23	1,99	12,1	1,49	6,26	1,01
0,083	13,9	4,02	13,0	1,74	16,3	3,02	14,3	0,95
0,167	20,4	2,27	16,1	2,22	19,2	1,12	22,0	2,44
0,25	22,4	2,74	15,6	1,57	20,4	7,90	20,1	3,16
1	18,8	2,86	18,7	11,0	15,6	4,48	8,13	1,02
4	18,30	2,84	36,4	16,6	22,2	4,54	12,31	5,09
7	24,8	2,55	96,2	15,9	75,8	21,3	20,2	7,30

				0				
				17,3				
10	33,0	7,60	38,4	0	47,7	3,15	18,2	6,77
14	27,47	2,12	10,8	2,65	11,6	5,69	13,0	1,04
17	19,7	3,05	6,43	3,18	4,72	5,09	12,6	1,92
21	13,7	2,57	2,98	1,24	2,42	3,24	12,4	0,75
24	16,1	3,00	1,53	0,56	1,49	2,16	11,1	2,16
28	11,0	2,40	0,80	0,71	0,81	1,02	8,69	2,68
31	7,59	1,83	—	—	—	—	7,74	2,46
35	3,62	0,93	—	—	—	—	5,54	1,75
38	1,67	0,54	—	—	—	—	5,77	2,26
42	0,49	0,46	—	—	—	—	5,03	1,43
45	0,21	0,21	—	—	—	—	4,70	1,47
49	—	—	—	—	—	—	4,04	1,03
53	—	—	—	—	—	—	3,98	1,23
56	—	—	—	—	—	—	2,98	0,61
59	—	—	—	—	—	—	3,55	1,55
63	—	—	—	—	—	—	2,86	0,57
66	—	—	—	—	—	—	2,52	0,77
70	—	—	—	—	—	—	2,37	0,38
73	—	—	—	—	—	—	2,20	0,70
77	—	—	—	—	—	—	2,02	0,30
79	—	—	—	—	—	—	1,90	0,39
84	—	—	—	—	—	—	2,14	0,18
88	—	—	—	—	—	—	1,71	0,43

Bảng 23. Nồng độ huyết tương trung bình của buprenorphin sau khi tiêm dưới da
MSB01-02 ở chuột

Thời gian (ngày)	MSB01		MSB02	
	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 4)	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 4)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
0,042	1,04	0,64	6,32	2,80
0,083	2,01	0,68	18,8	5,97
0,25	3,09	0,63	24,2	8,30
1	3,88	0,99	13,2	1,59
3	4,78	1,06	7,22	0,70
7	11,4	3,84	8,63	3,25

10	13,0	3,54	5,67	2,24
14	14,2	0,79	5,47	2,58
21	14,4	1,90	6,04	4,94
28	11,7	2,74	7,58	5,38
35	9,01	1,05	7,64	3,13
42	6,54	1,78	8,31	1,61
49	4,43	0,85	8,19	2,16
56	4,41	0,24	9,74	1,58
63	5,53	1,37	10,2	2,67
70	4,78	0,64	8,45	3,55
77	3,51	1,04	6,30	1,82
84	2,02	0,54	5,39	1,62

Ba Buprenorphin decanoat và muối axit xitric của chúng chứa các chế phẩm bào chế dạng vi cầu như được thể hiện trong ví dụ sáng chế 5 được điều chế như huyền phù ở nồng độ 300 mg/mL. Chất pha loãng được hợp thành từ 10 mM nước muối đệm phosphat, 1,25% natri carboxymetyl xenluloza, và 0,05% Tween 80. Các chế phẩm bào chế dạng huyền phù được tiêm bắp ở chó săn thỏ với liều lượng 18,9 mg/kg buprenorphin tương đương. Kết quả profin được động học được thể hiện trên hình vẽ Fig.36 và Bảng 24.

Bảng 24. Nồng độ huyết tương trung bình của buprenorphin sau khi tiêm bắp ở chó

Thời gian (ngày)	MSA01		MSA02		MSA05	
	Trung bình (ng/mL)	Độ lệch chuẩn(S.D.)	Trung bình (ng/mL)	Độ lệch chuẩn	Trung bình (ng/mL)	Độ lệch chuẩn
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,04	0,0	0,0	0,6	0,2	0,5	0,1
0,08	0,1	0,1	0,8	0,1	1,4	0,8
0,17	0,6	0,1	2,0	0,6	2,8	1,3
0,25	1,5	0,2	3,7	0,9	3,5	3,7
1	7,0	5,0	15,6	1,4	14,2	10,3
3	10,1	5,4	16,8	5,7	12,7	8,0
7	16,1	12,4	11,6	4,3	11,9	7,8
10	14,2	6,0	14,1	4,1	11,9	6,0
14	14,4	1,9	14,7	3,1	10,1	4,8
21	10,6	1,5	15,2	4,9	6,6	3,8
28	9,3	4,4	11,8	1,5	6,7	3,4

35	5,3	1,6	8,4	4,5	6,0	3,0
42	4,9	2,4	4,4	0,8	4,1	2,3
49	5,8	5,2	1,7	0,6	4,2	3,0
56	1,6	1,3	0,7	0,9	2,5	1,3
63	1,4	1,1	0,4	0,7	3,1	1,2
70	0,5	0,7	0,0	0,0	2,5	1,1
77	0,6	0,6	0,3	0,5	2,4	1,2
84	0,5	0,7	0,0	0,0	1,9	1,1
91	0,4	0,4	0,1	0,2	0,9	1,0

Ví dụ sáng chế 12: Profin được động học của các chế phẩm bào chế dựa trên PLGA ở chuột

Các chế phẩm bào chế dựa trên PLGA, PS03 và PS10, như được điều chế trong ví dụ sáng chế 6 được tiêm dưới da hoặc ở chuột đực SD với liều lượng 60 mg /kg buprenorphin tương đương. Kết quả profin được động học được thể hiện trên hình vẽ Fig.37 và Bảng 25.

Bảng 25. Nồng độ huyết tương trung bình của buprenorphin sau khi tiêm bắp ở chuột

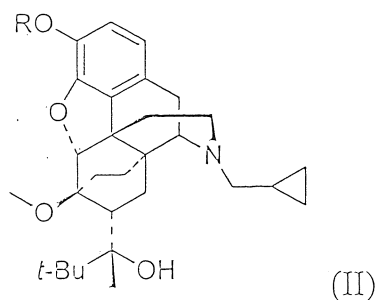
Thời gian (ngày)	PS03		Thời gian (ngày)	PS10	
	Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 3)		Trung bình (ng/mL)	S.D. (n = 4)
0	0,00	0,00	0	0,00	0,00
0,021	0,070	0,12	0,042	2,67	0,23
0,042	0,690	0,38	0,083	4,76	0,87
0,083	1,51	0,78	0,25	10,3	1,63
0,17	3,58	0,92	1	6,98	2,08
0,25	4,07	2,65	3	5,78	1,23
1	1,76	0,33	7	9,39	3,13
3	1,23	0,72	10	8,39	2,73
7	1,66	0,32	14	9,11	4,73
10	2,06	0,23	21	7,31	2,63
14	4,38	1,06	28	8,80	5,57
21	5,02	0,45	35	7,32	3,27
28	4,21	0,26	42	6,22	2,85
35	5,52	1,48	49	5,03	2,03
42	3,09	0,35	56	4,13	1,10
49	2,75	0,32	63	4,75	1,81
56	1,99	0,46	70	4,70	1,69

63	2,23	0,43	77	3,90	0,92
70	2,01	0,38	84	3,27	0,61
77	1,83	0,31	—	—	—
84	1,09	0,45	—	—	—
91	1,25	0,22	—	—	—
98	0,830	0,25	—	—	—
105	1,09	0,32	—	—	—
112	1,10	0,29	—	—	—
119	1,09	0,31	—	—	—
126	1,04	0,26	—	—	—
133	1,02	0,44	—	—	—
140	0,950	0,12	—	—	—
147	0,870	0,23	—	—	—

Các phương án được mô tả trên đây là chỉ nhằm mục đích làm mẫu, và những người có hiểu biết kỹ thuật trong lĩnh vực sẽ nhận ra, hoặc có thể chắc chắn sử dụng không nhiều hơn các thí nghiệm thông thường, nhiều hợp chất cụ thể, các nguyên liệu, và quy trình tương đương. Tất cả sự tương đương này được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế và được hoàn thiện bởi các yêu cầu bổ sung.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dạng tinh thể của 3-axyl-buprenorphin được trình bày bởi công thức II:



trong đó R là nhóm axyl có phần alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 17 nguyên tử cacbon, và dạng tinh thể được biểu thị bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tại 4,70, 8,44, 9,38, 20,56, hoặc các đỉnh tại 6,03, 9,08, 9,58, 9,68, hoặc các đỉnh tại 5,98, 9,43, 11,83, 11,93, hoặc các đỉnh tại 7,53, 8,13, 13,48, 16,03, hoặc các đỉnh tại 5,80, 8,00, 11,50, 17,34 hoặc các đỉnh tại 5,68, 8,03, 11,38, 17,23 độ $2\theta \pm 0,2$ độ 2θ .

2. Dạng tinh thể theo điểm 1, trong đó 3-axyl-buprenorphin là buprenorphin axetat có mẫu nhiễu xạ bột tia X tương ứng với mẫu được thể hiện trên hình vẽ Fig.1, hoặc trong đó 3-axyl-buprenorphin là buprenorphin pivalat có mẫu nhiễu xạ bột tia X tương ứng với mẫu được thể hiện trên hình vẽ Fig.5, hoặc trong đó 3-axyl-buprenorphin là buprenorphin pentanoat có mẫu nhiễu xạ bột tia X tương ứng với mẫu được thể hiện trên hình vẽ Fig.9, hoặc trong đó 3-axyl-buprenorphin là buprenorphin hexanoat có mẫu nhiễu xạ bột tia X tương ứng với mẫu được thể hiện trên hình vẽ Fig.13, hoặc trong đó 3-axyl-buprenorphin là buprenorphin decanoat có mẫu nhiễu xạ bột tia X tương ứng với mẫu được thể hiện trên hình vẽ Fig.17, hoặc trong đó 3-axyl-buprenorphin là buprenorphin dodecanoat có mẫu nhiễu xạ bột tia X tương ứng với mẫu được thể hiện trên hình vẽ Fig.21.

3. Dược phẩm giải phóng kéo dài bao gồm dạng tinh thể theo điểm 1 hoặc 2, và chất mang dược dụng của nó.

4. Huyền phù sử dụng trong dược phẩm tiêm được trong nước bao gồm dạng tinh thể theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối dược dụng của nó, trong dung dịch pha loãng huyền phù, biểu hiện profin giải phóng ổn định bền vững qua ít nhất một tuần khi được tiêm vào bệnh nhân hoặc động vật và không gồm dung môi hữu cơ, polyme polylactit, polyme polyglycolit, hoặc chất đồng trùng hợp của polylactit và polyglycolit.

5. Huyền phù sử dụng trong dược phẩm tiêm được theo điểm 4, có kích thước hạt trung bình nhỏ hơn $80 \mu\text{m}$.

6. Huyền phù sử dụng trong dược phẩm tiêm được theo điểm 4, trong đó dung dịch pha loãng huyền phù bao gồm polyme polyetylen glycol và polysorbat trong nước muối đậm

phosphat.

7. Huyền phù sử dụng trong dược phẩm tiêm được theo điểm 4, trong đó 3-axyl-buprenorphin hoặc muối được dùng của nó có mặt ở nồng độ từ 5% đến 30% trọng lượng/trọng lượng.

1/25

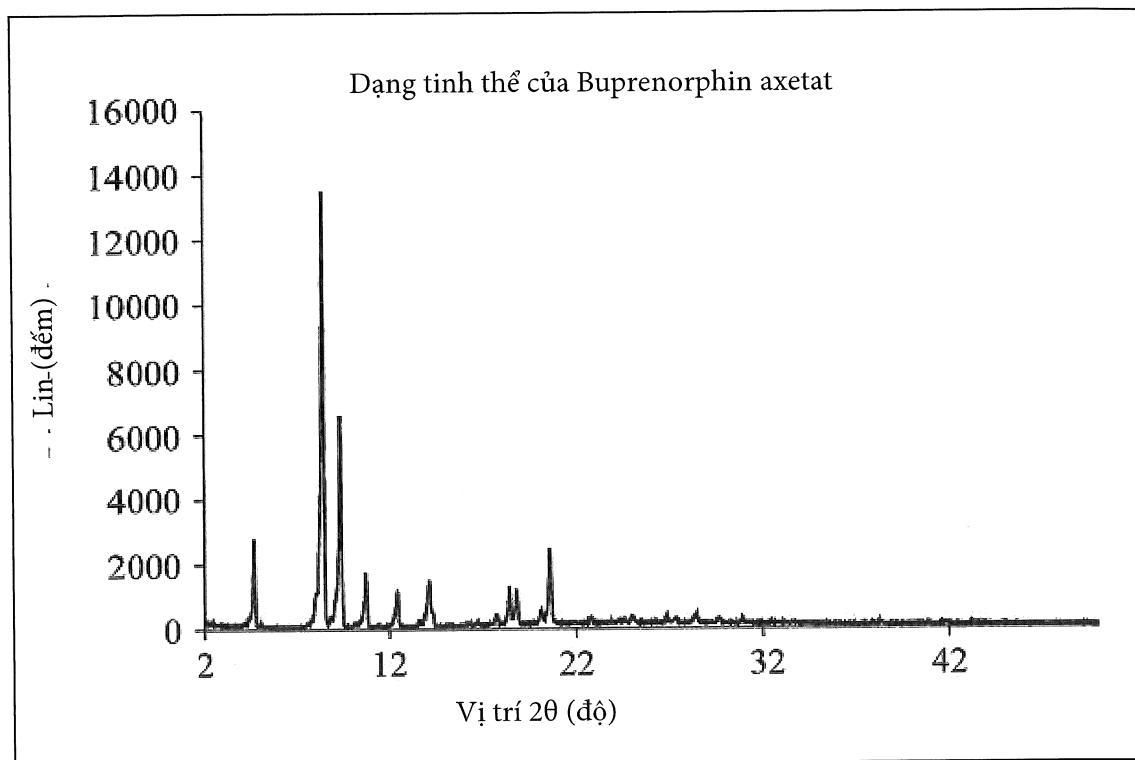


FIG.1

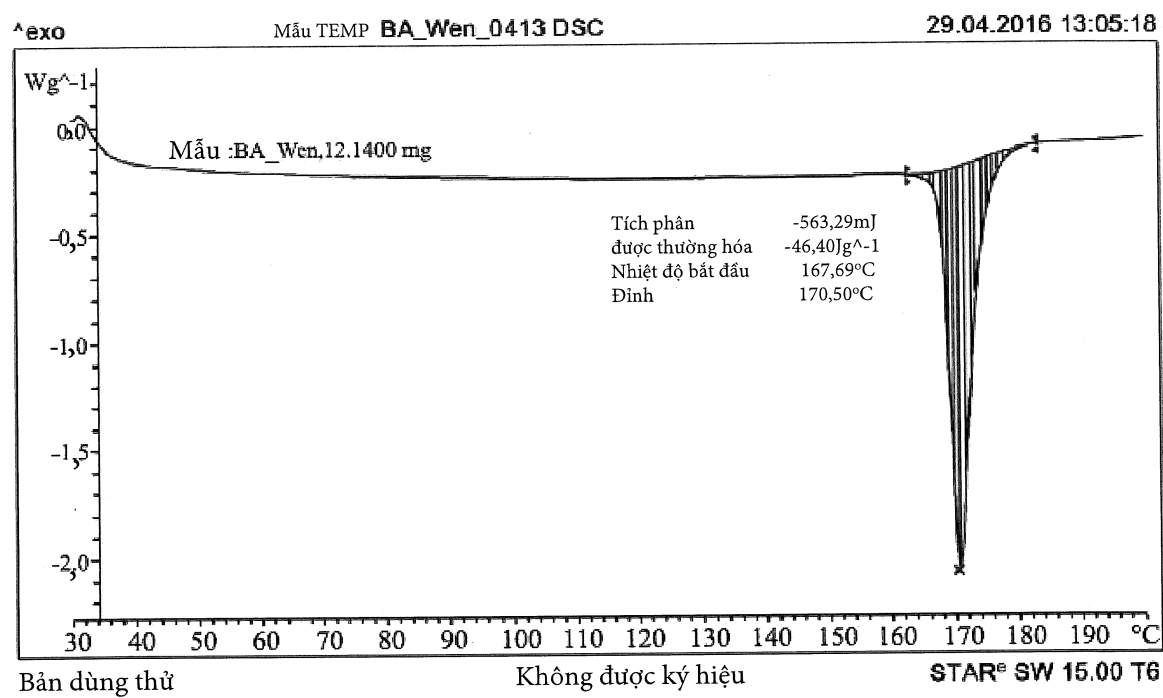


FIG.2

2/25

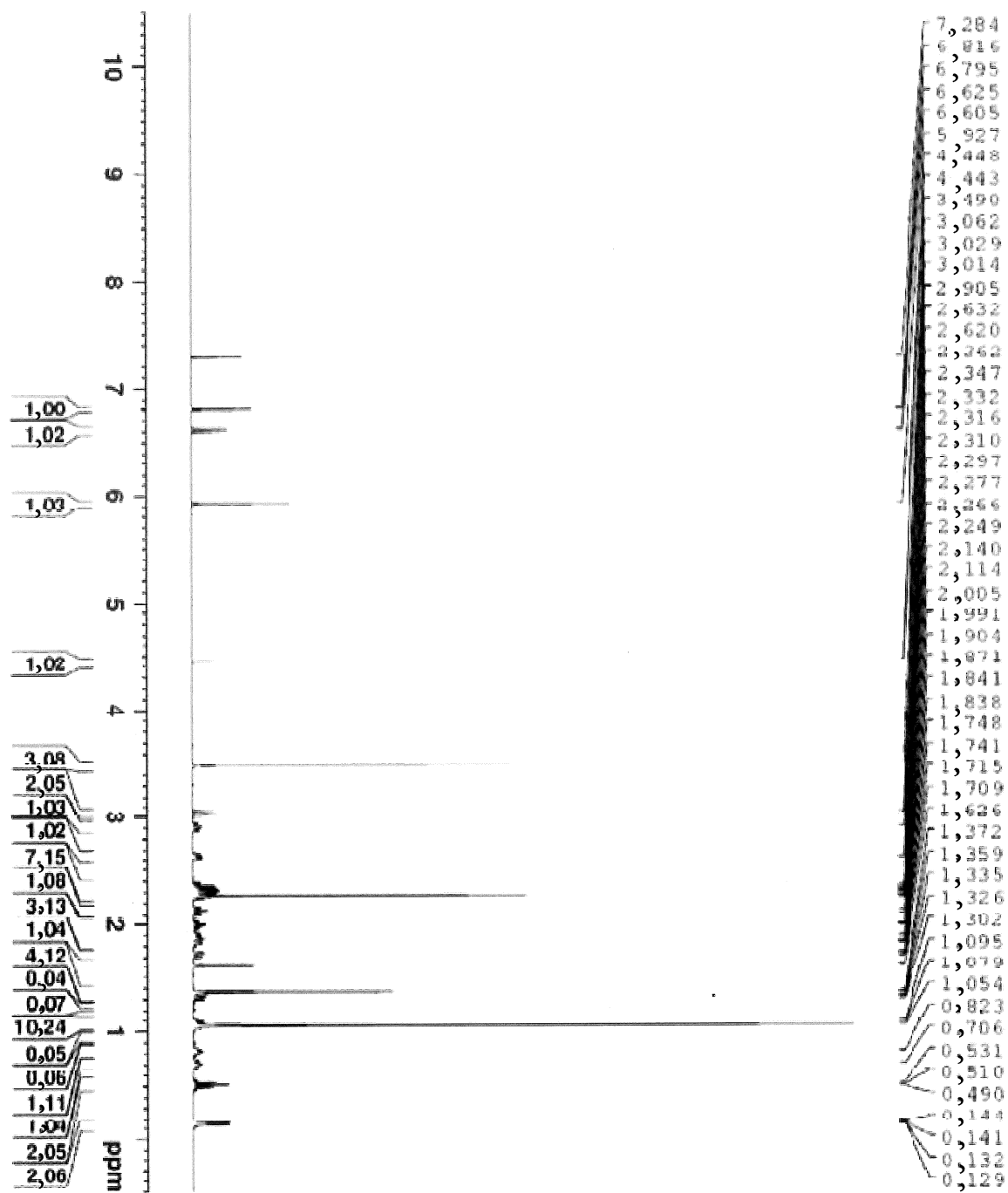


FIG.3

3/25

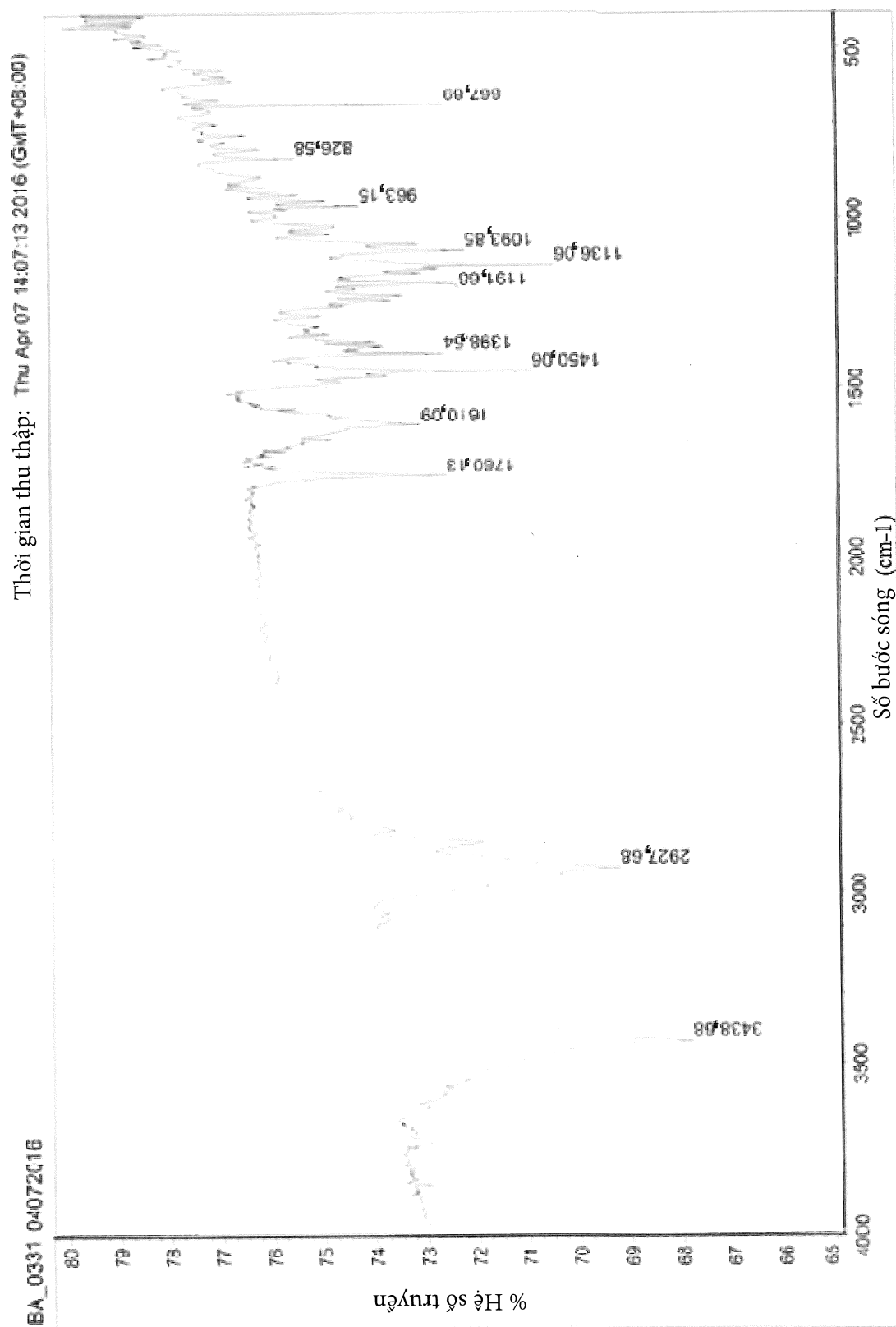


FIG. 4

4/25

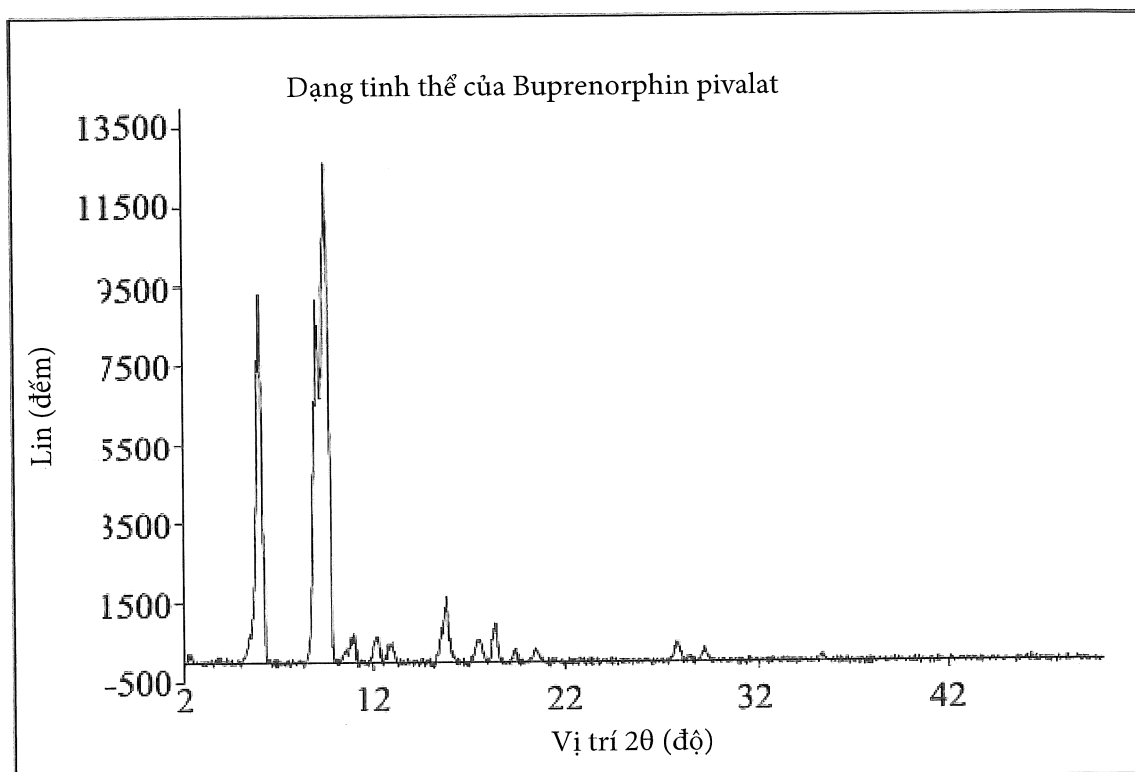


FIG.5

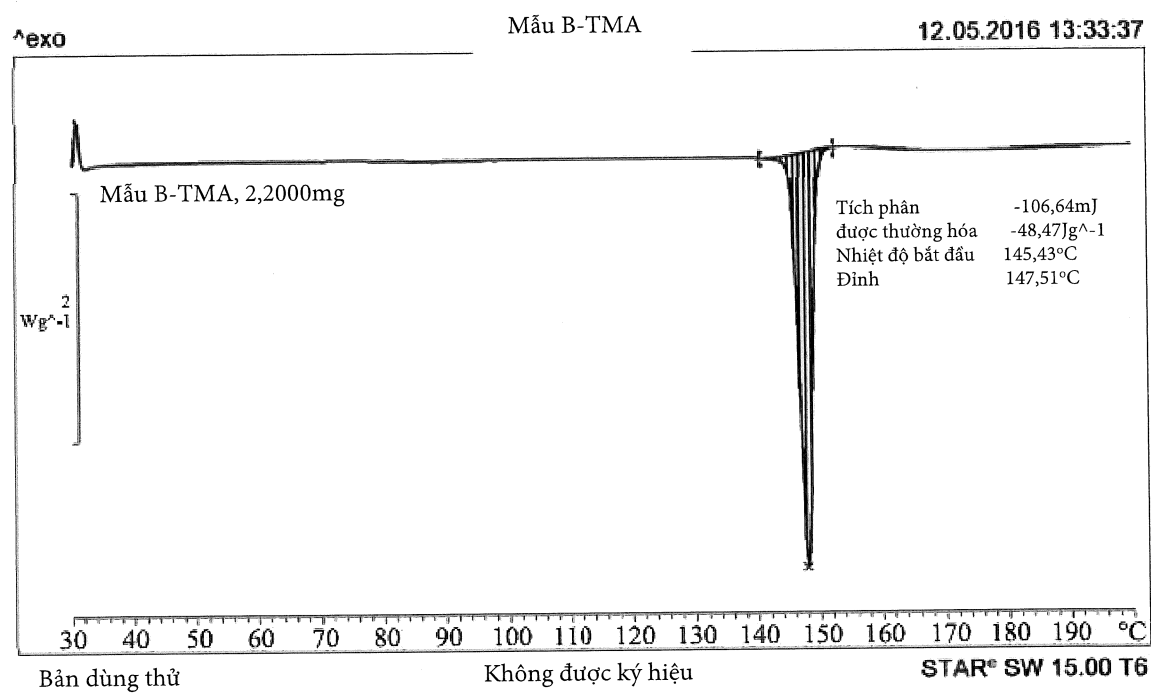


FIG.6

5/25

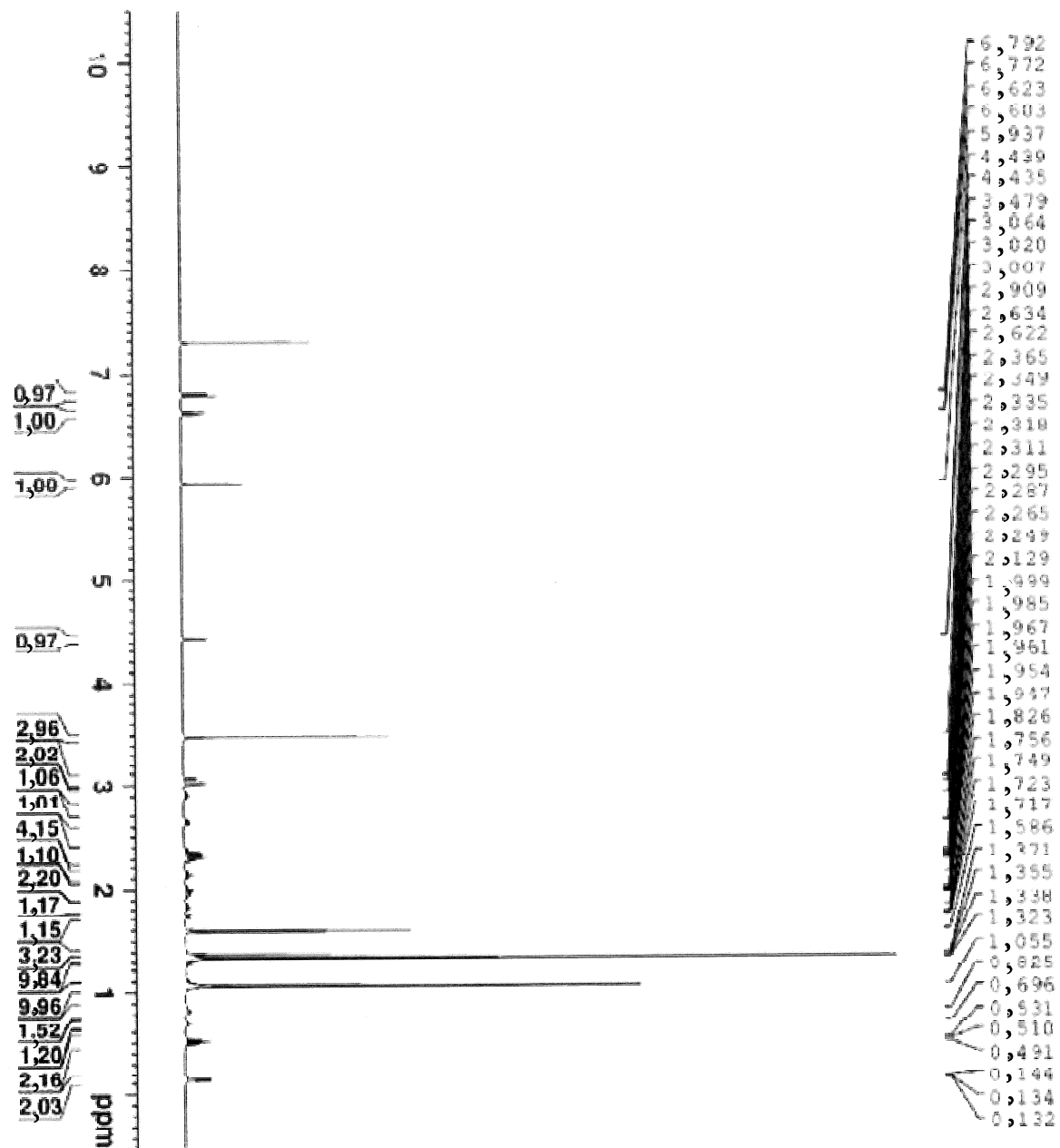
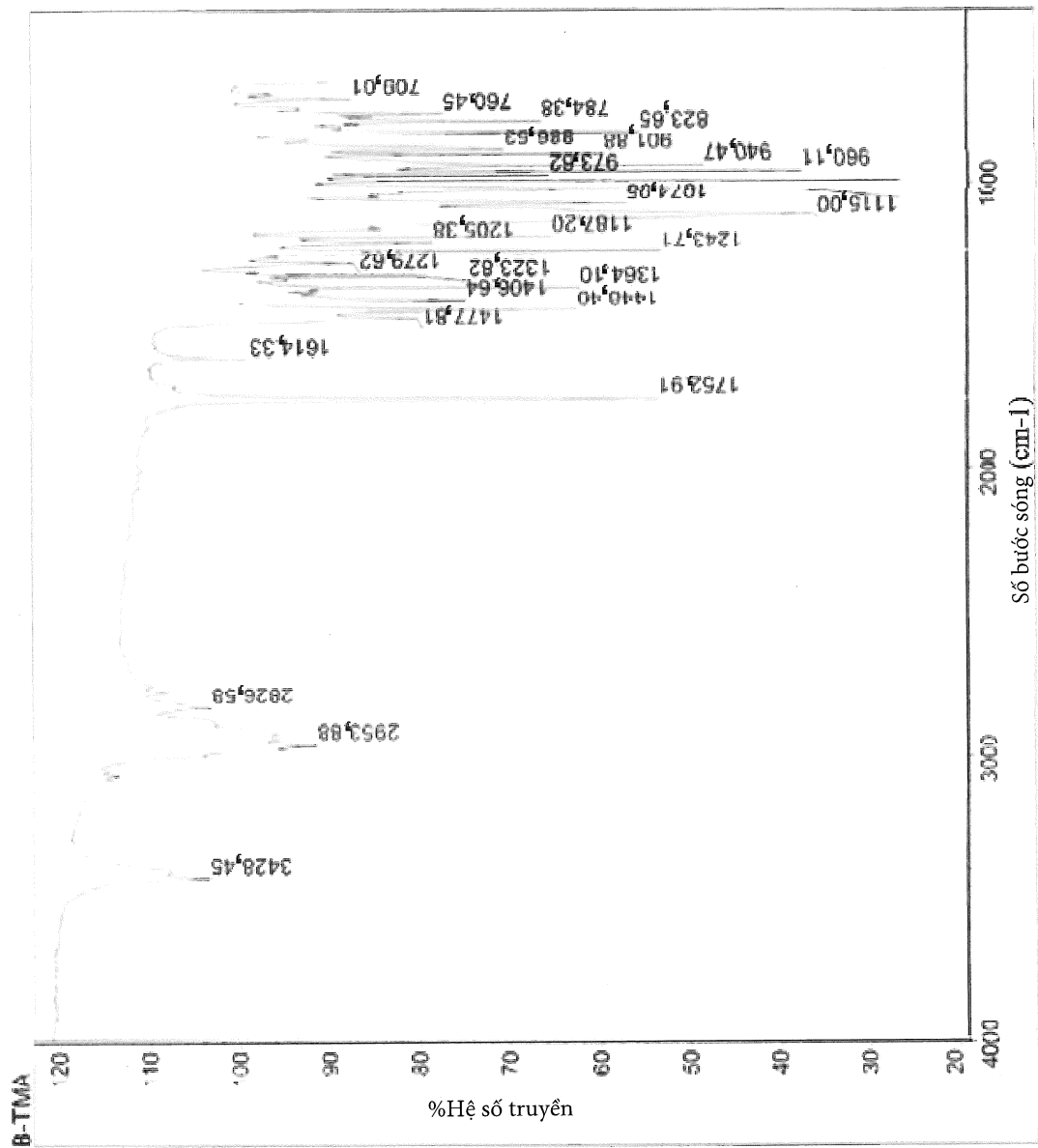


FIG.7

6/25



Fri May 06 13:15:51 2016 (GMT+08:00)

Tìm các điểm:

Quang phổ: B-TMA 400.00 400.00
 Vùng: 4000.00 119.165
 Ngưỡng tuyệt đối: 119.165
 Độ nhạy: 49

Danh sách điểm:

Vị trí: 709.01	Cường độ: 89.118
Vị trí: 760.45	Cường độ: 78.985
Vị trí: 784.38	Cường độ: 76.485
Vị trí: 823.65	Cường độ: 69.402
Vị trí: 886.53	Cường độ: 72.218
Vị trí: 901.88	Cường độ: 79.990
Vị trí: 940.47	Cường độ: 70.378
Vị trí: 960.11	Cường độ: 65.403
Vị trí: 973.62	Cường độ: 84.862
Vị trí: 991.87	Cường độ: 82.442
Vị trí: 1020.51	Cường độ: 64.125
Vị trí: 1074.95	Cường độ: 58.751
Vị trí: 1115.00	Cường độ: 37.368
Vị trí: 1187.20	Cường độ: 89.527
Vị trí: 1205.38	Cường độ: 80.052
Vị trí: 1243.71	Cường độ: 77.900
Vị trí: 1279.62	Cường độ: 88.253
Vị trí: 1323.82	Cường độ: 91.631
Vị trí: 1364.10	Cường độ: 88.000
Vị trí: 1406.64	Cường độ: 76.446
Vị trí: 1448.46	Cường độ: 67.738
Vị trí: 1477.81	Cường độ: 81.324
Vị trí: 1614.33	Cường độ: 100.629
Vị trí: 1752.91	Cường độ: 55.109
Vị trí: 2826.58	Cường độ: 104.886
Vị trí: 2953.88	Cường độ: 93.163
Vị trí: 3428.46	Cường độ: 105.173

Số mẫu quét: 16
 Số nền quét: 16
 Phép giải: 4.000
 Mẫu thu được: 2.0
 Vận tốc: 0.4747
 Khẩu độ: 80.00

FIG.8

7/25

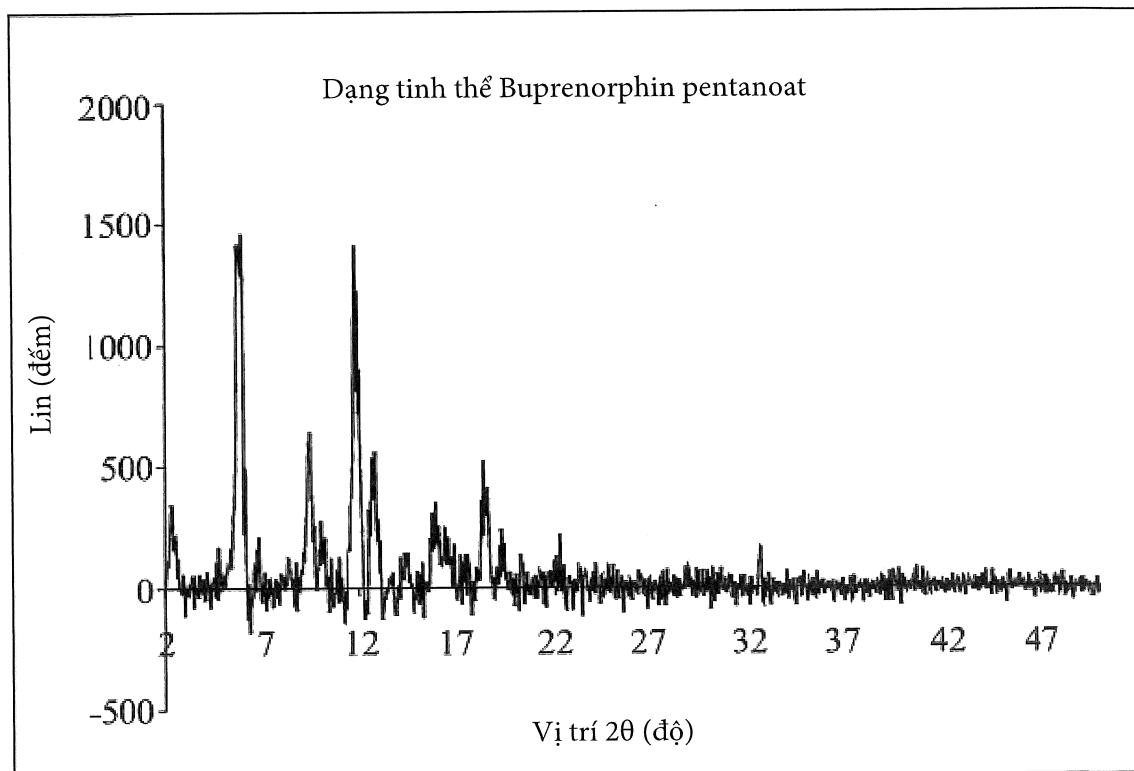


FIG.9

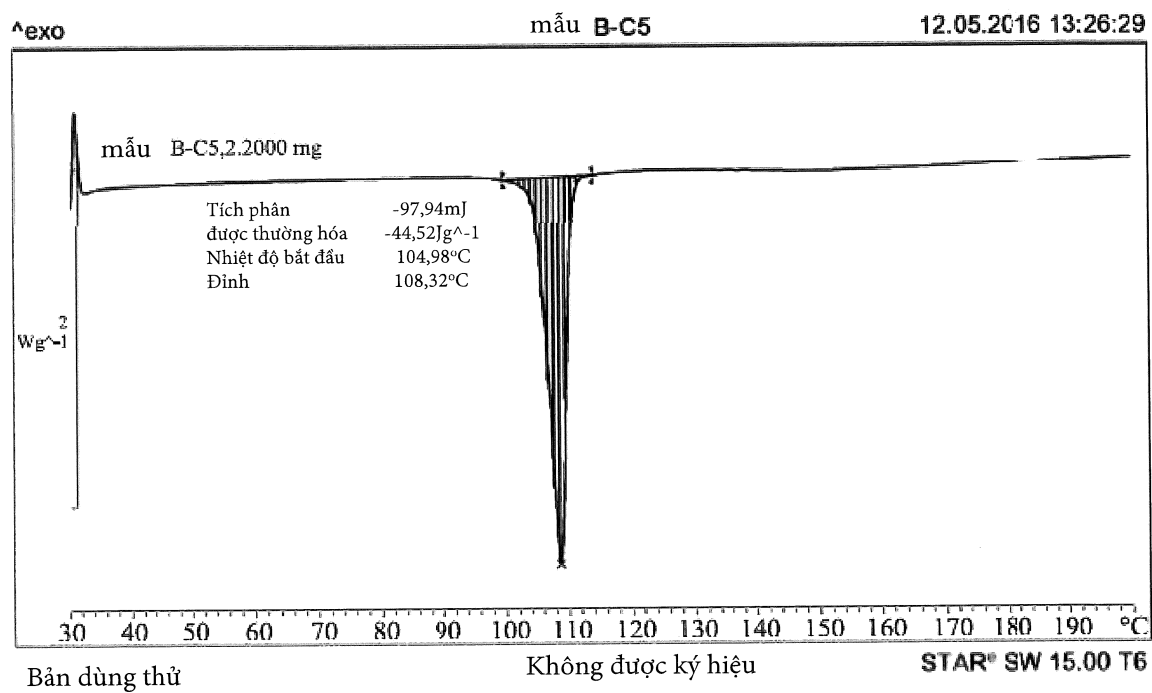


FIG.10

8/25

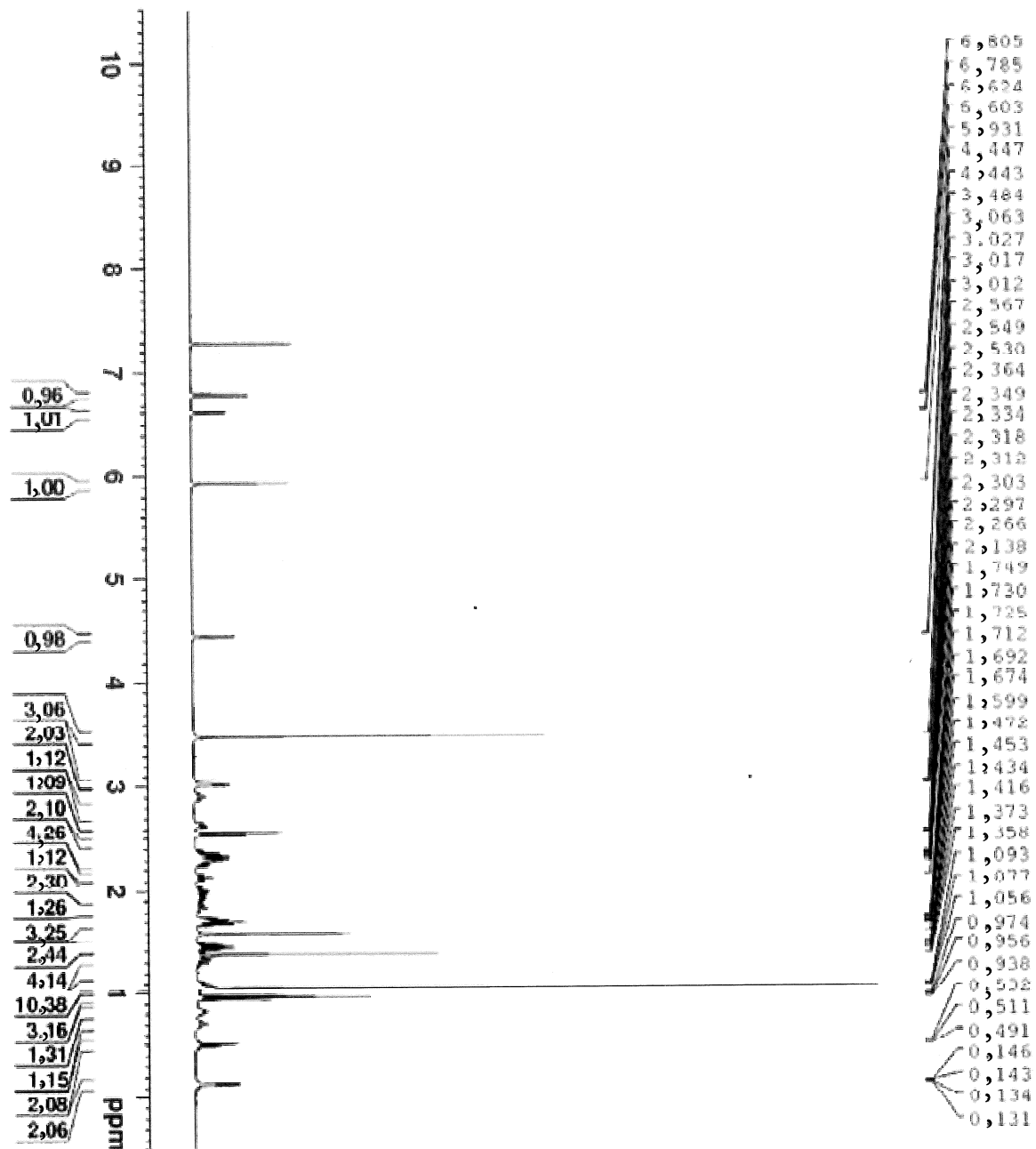
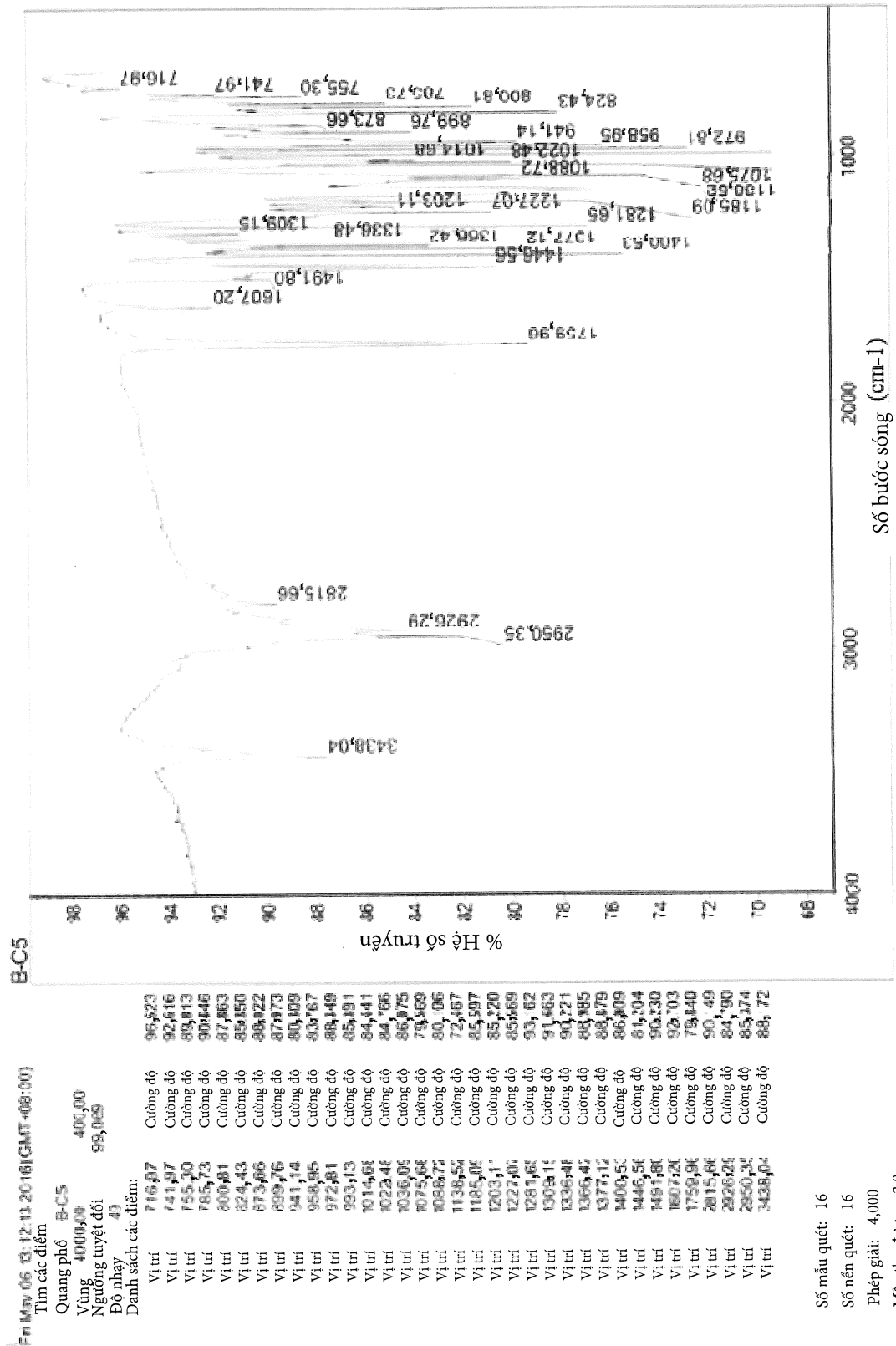


FIG.11

9/25



Số mẫu quét: 16

Số nền quét: 16

Phép giải: 4,000

Mẫu thu được: 2,0

Vận tốc quang học: 0,4747

Khẩu độ: 80,00

FIG.12

10/25

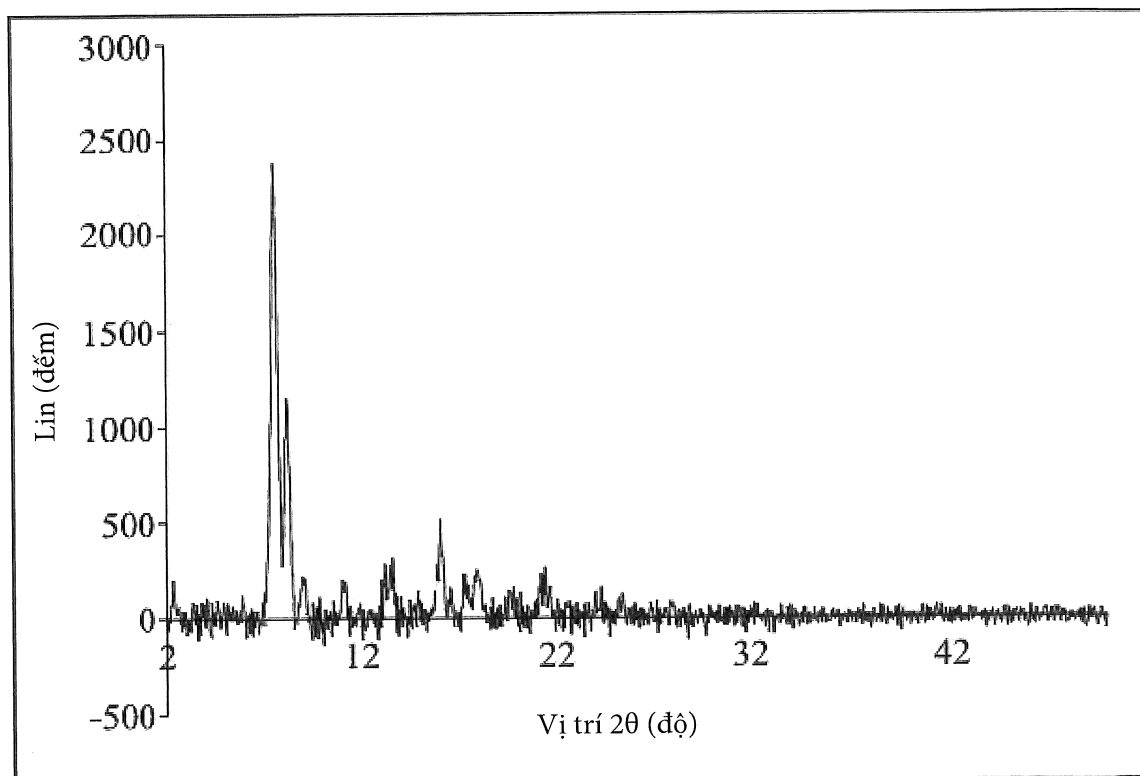


FIG.13

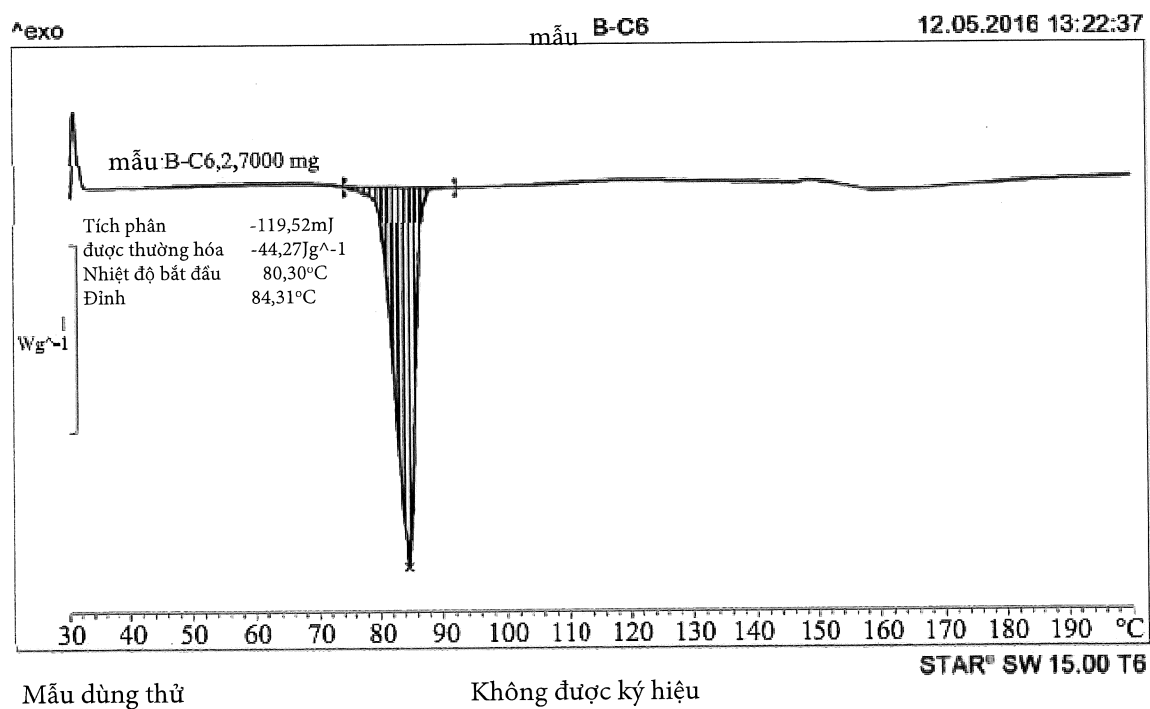


FIG.14

11/25

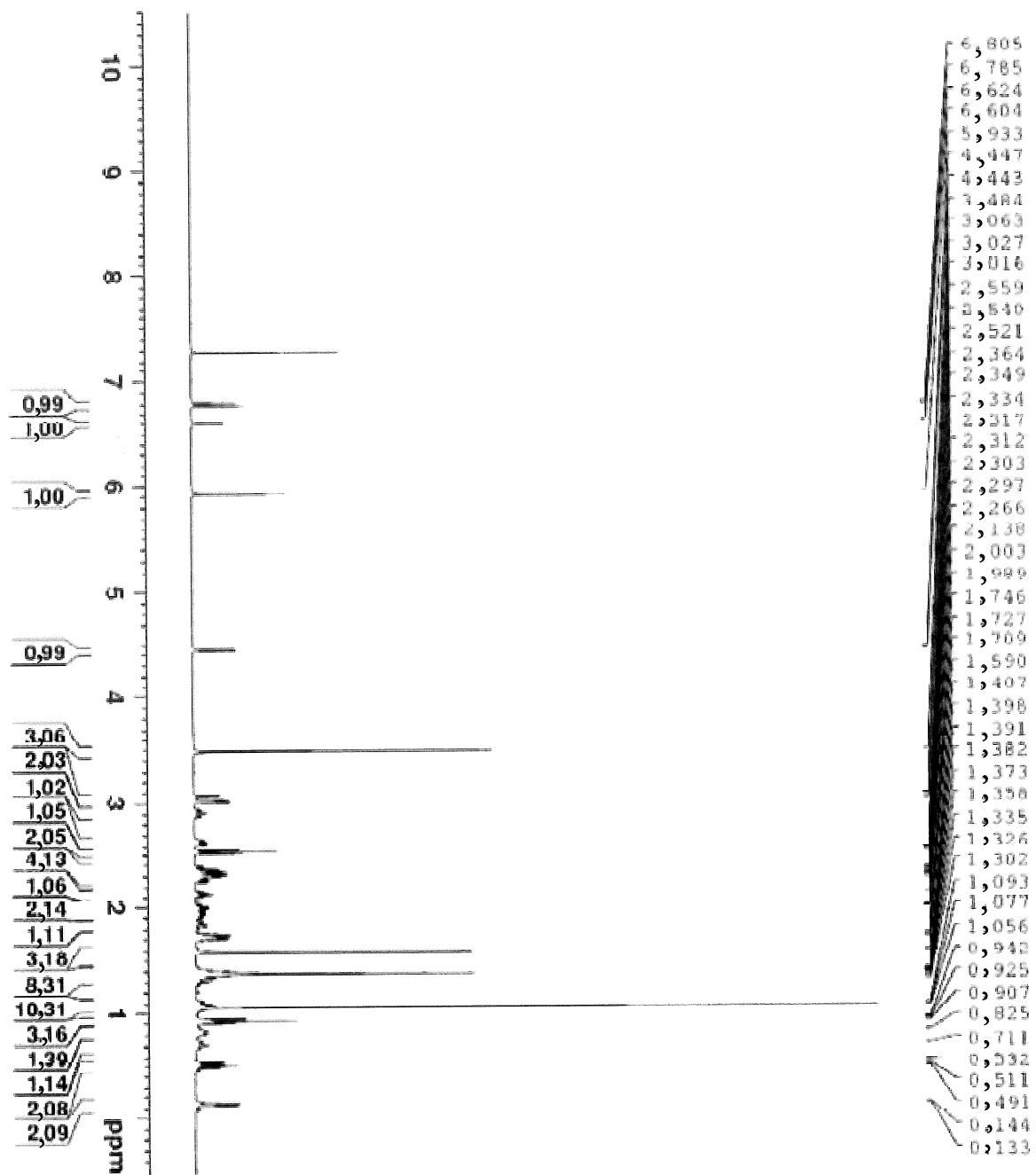


FIG.15

12/25

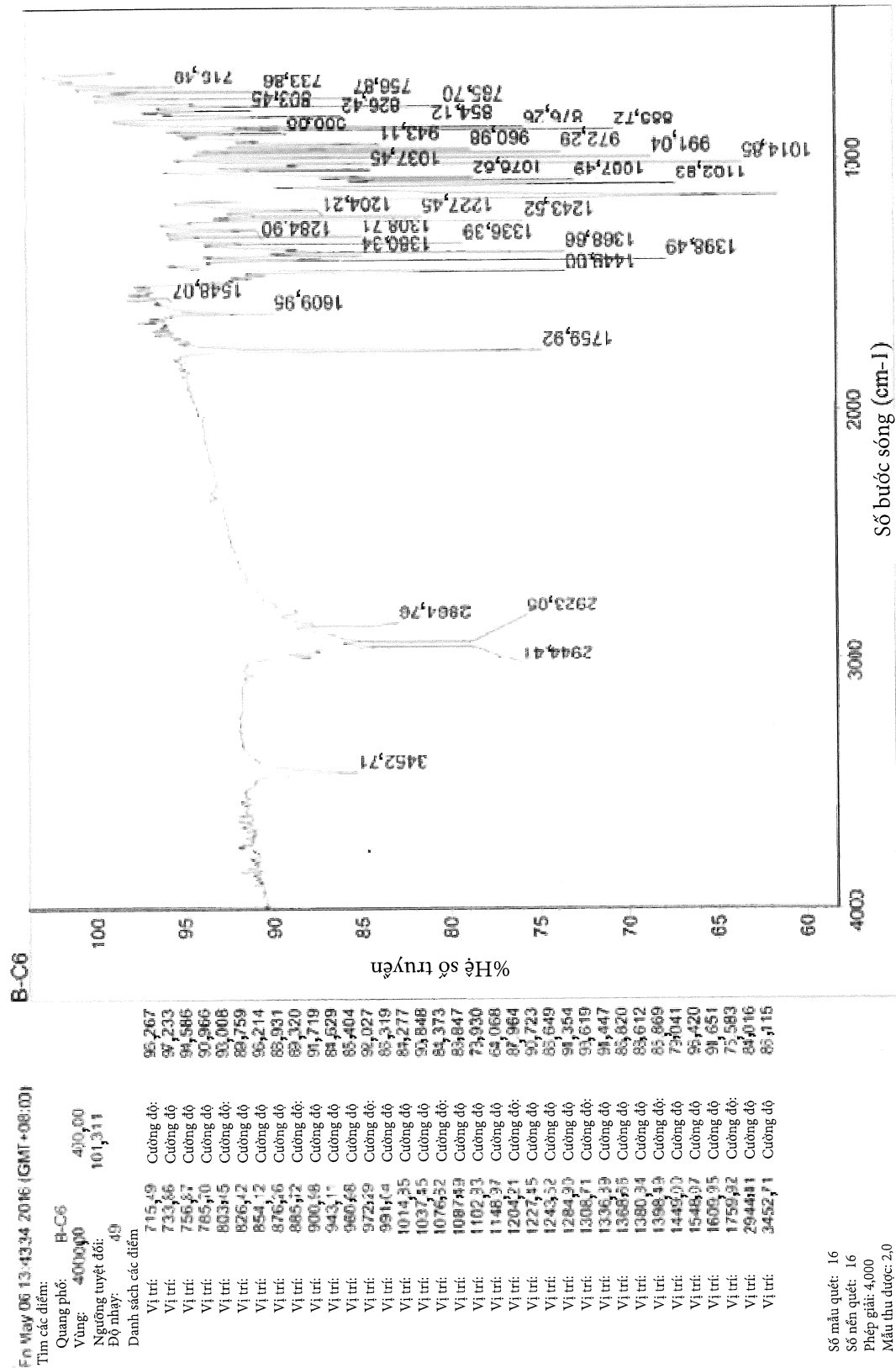


FIG.16

13/25

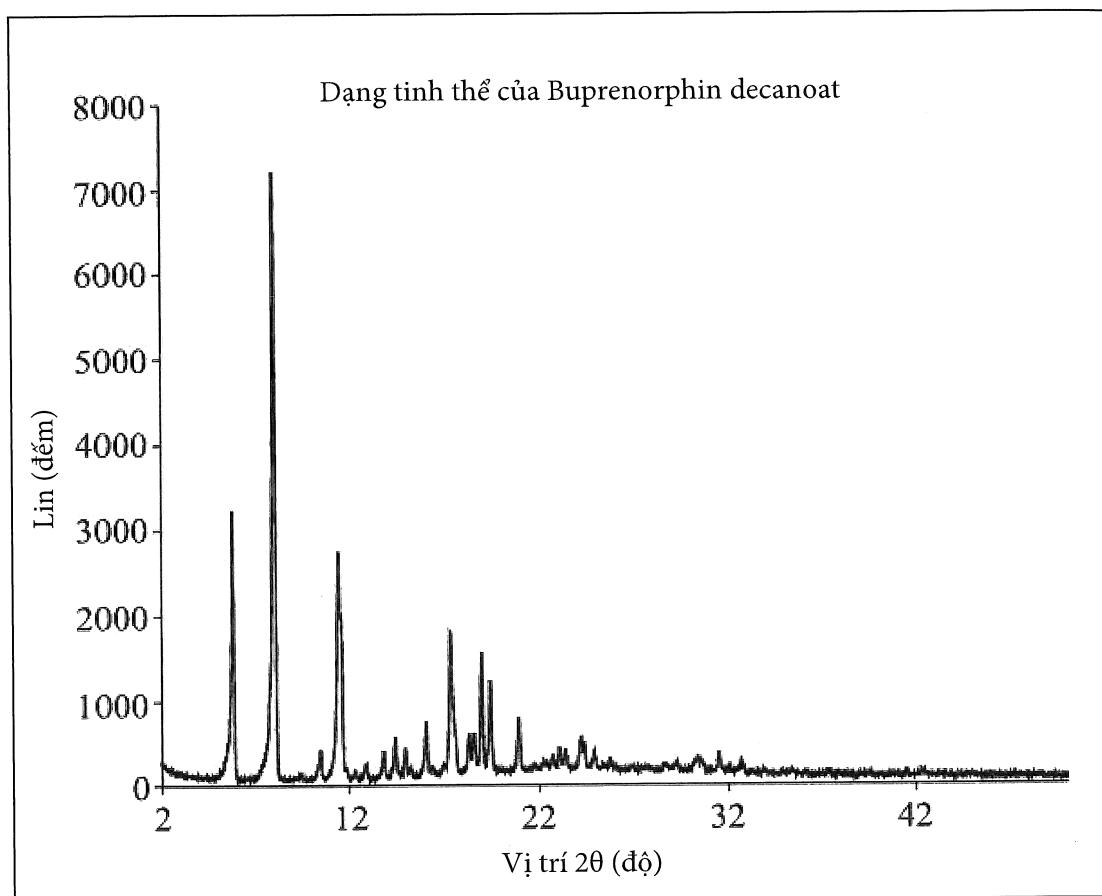


FIG.17

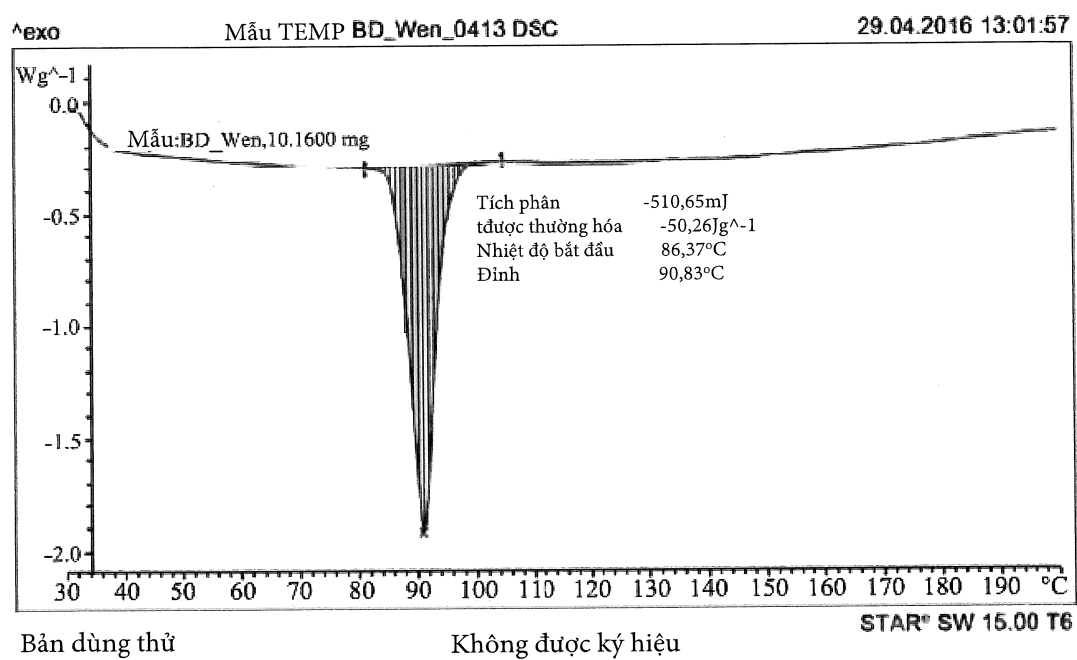


FIG.18

14/25

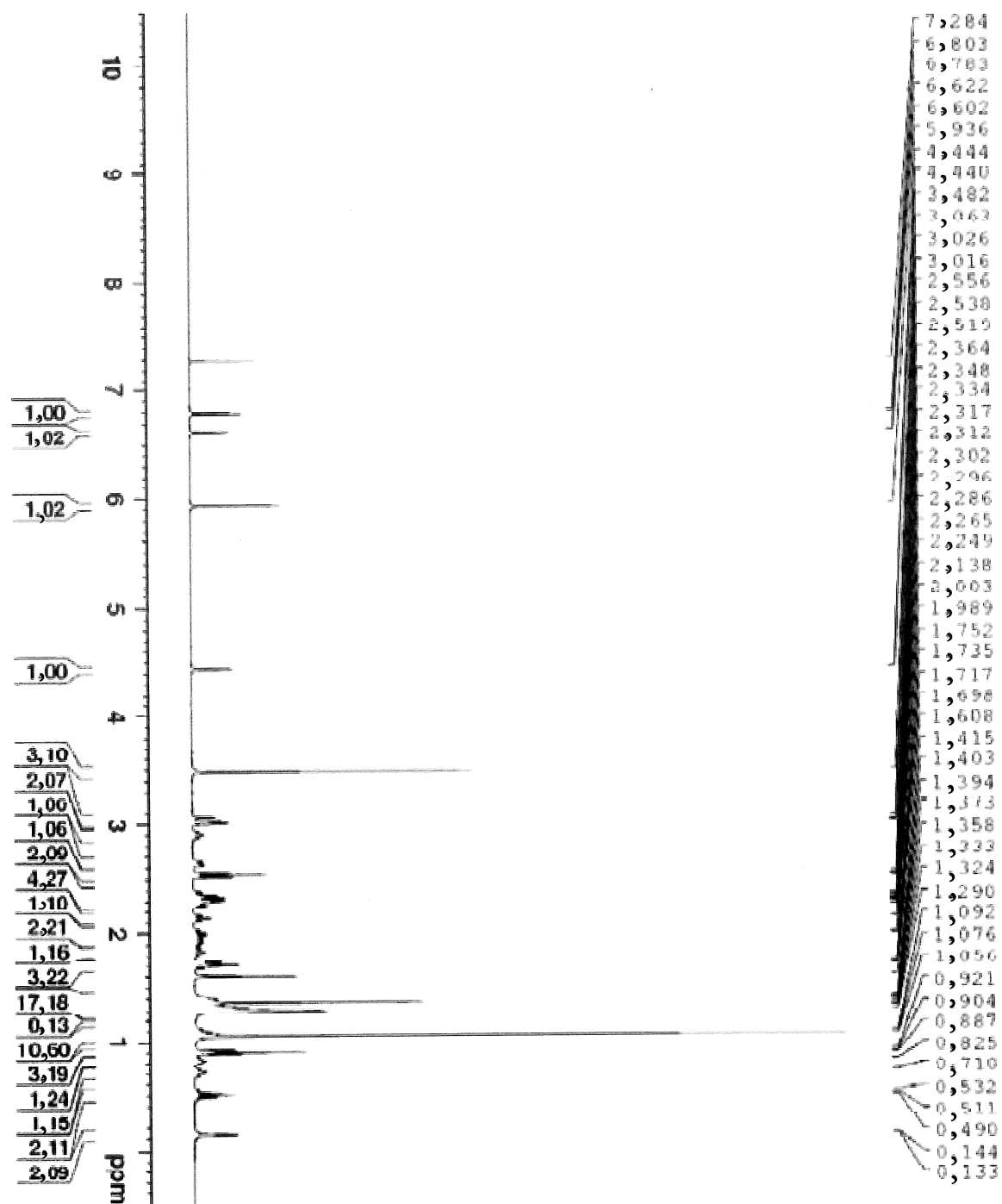


FIG.19

15/25

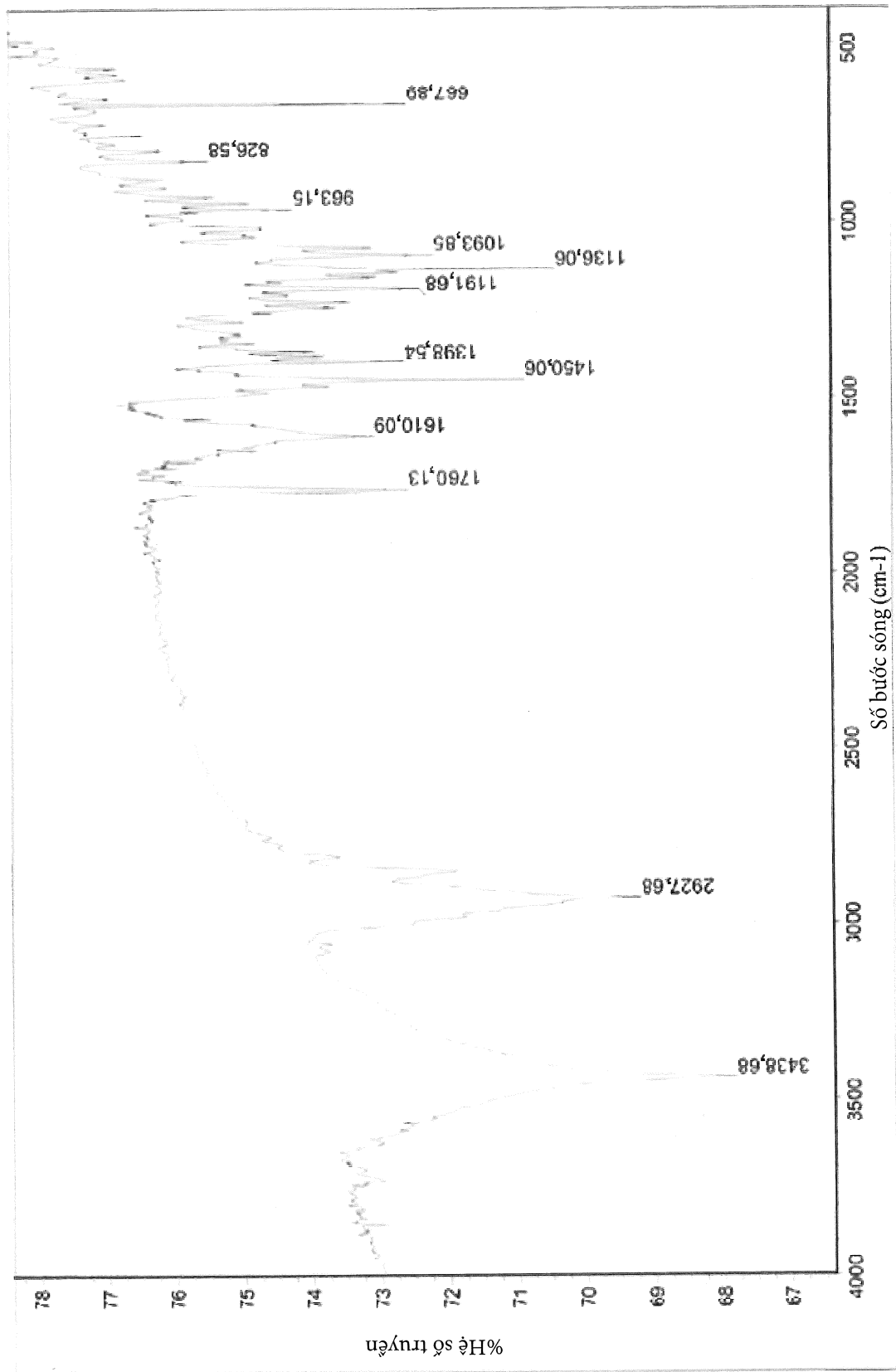


FIG.20

16/25

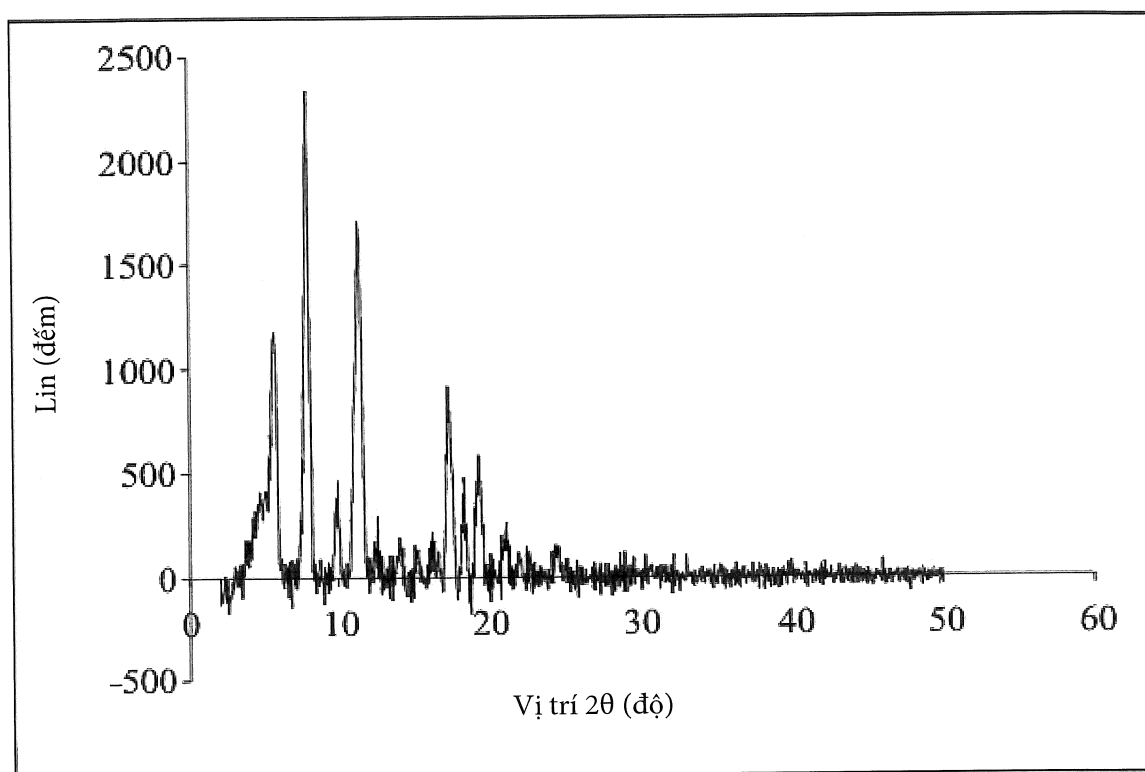


FIG. 21

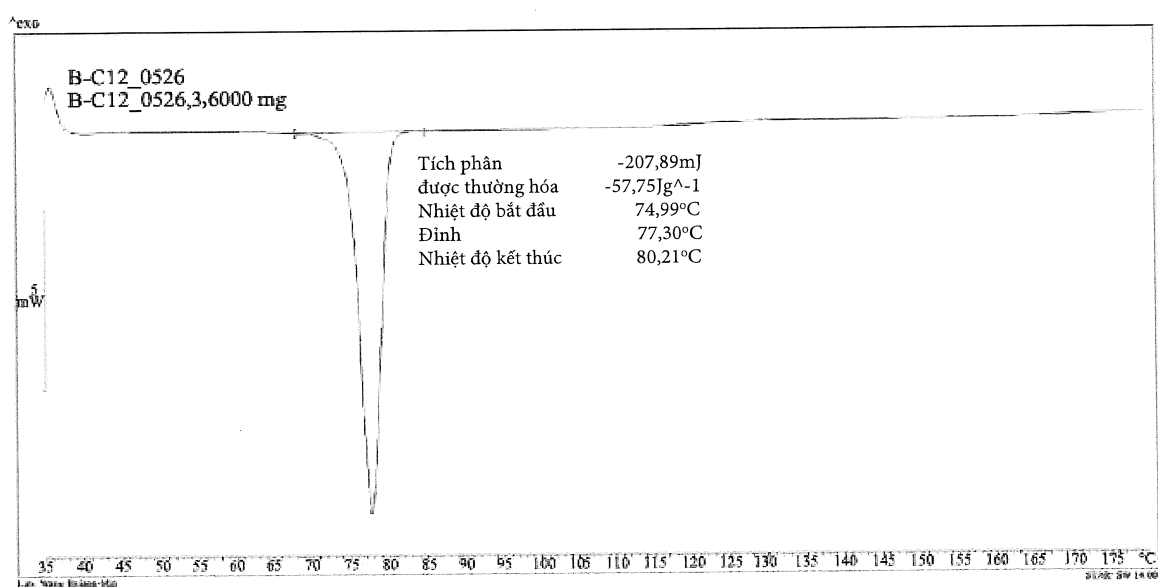


FIG. 22

17/25

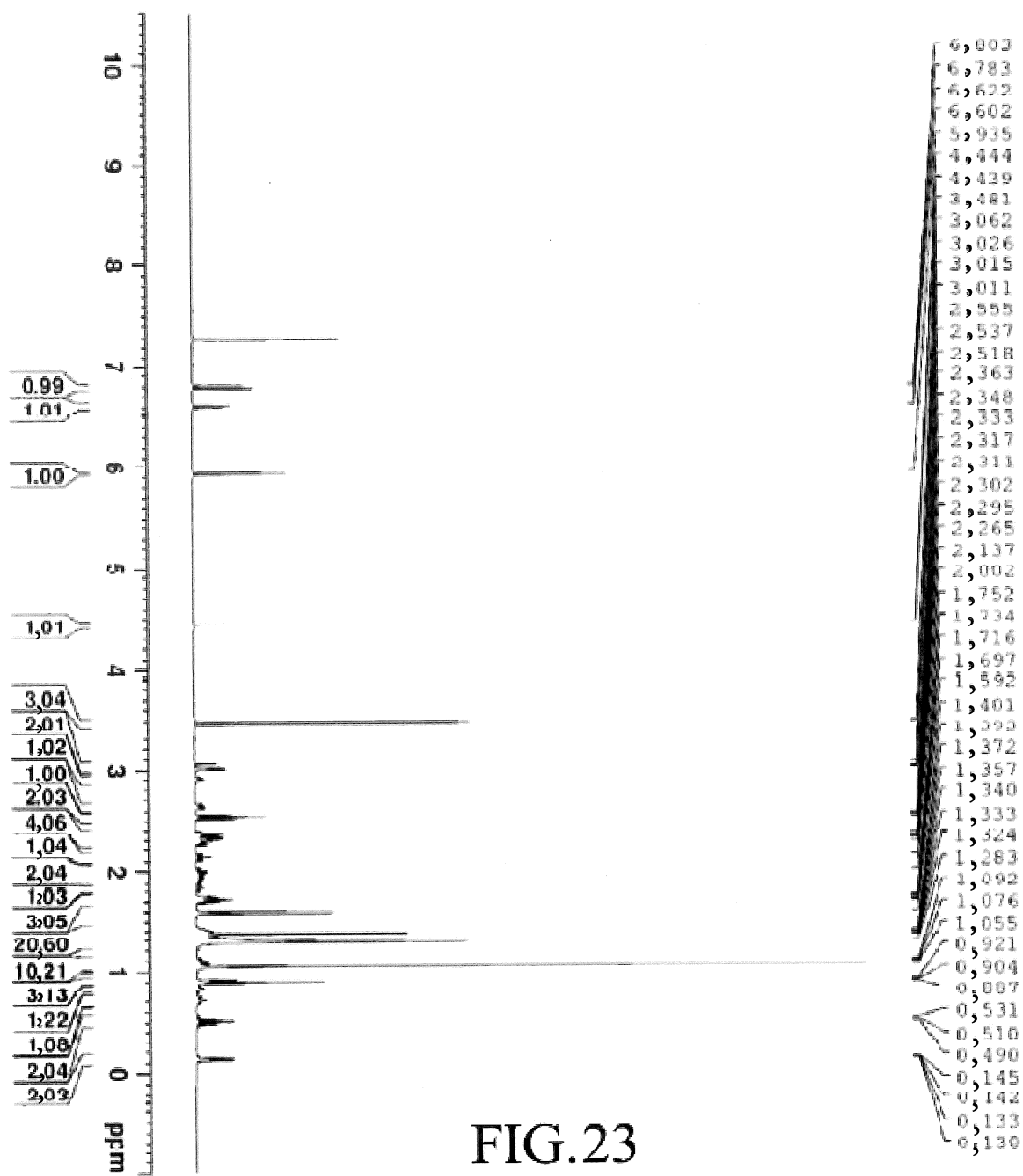
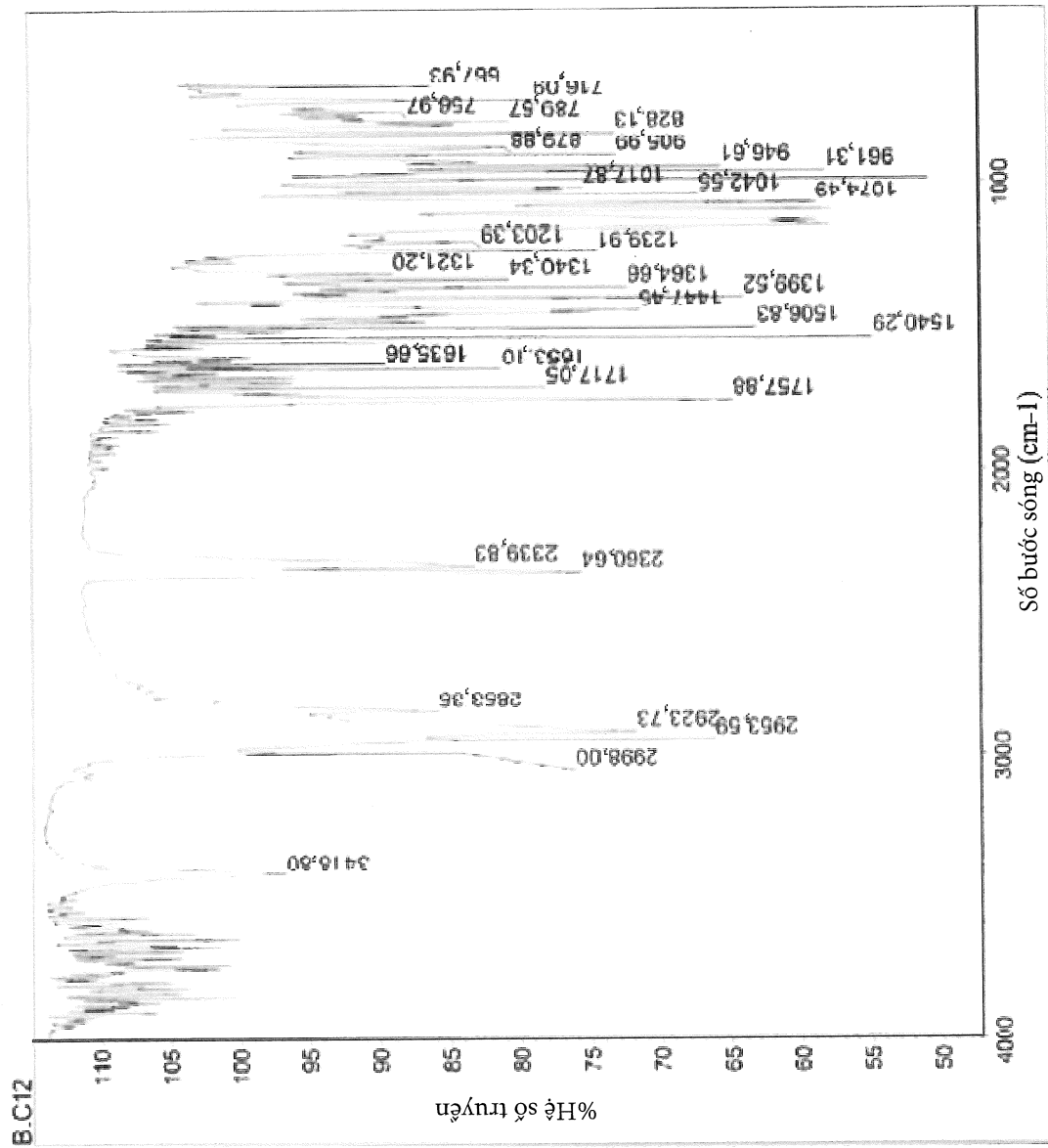


FIG.23

18/25



Tên các điểm: B.C.12
 Quang phổ: 400,00
 Bước sóng tối thiểu: 113,50
 Độ nhạy: 20
 Danh sách các điểm:
 Wavenumber (cm⁻¹) Intensity (%)
 3416,80 100,00
 2998,00 100,00
 2963,69 100,00
 2923,73 100,00
 2863,96 100,00
 2360,64 100,00
 2339,83 100,00
 1757,86 100,00
 1717,05 100,00
 1653,10 100,00
 1635,66 100,00
 1540,29 100,00
 1506,83 100,00
 1447,46 100,00
 1399,52 100,00
 1364,66 100,00
 1340,34 100,00
 1321,20 100,00
 1239,91 100,00
 1203,39 100,00
 1074,49 100,00
 1042,56 100,00
 1017,87 100,00
 946,61 100,00
 905,99 100,00
 879,88 100,00
 828,13 100,00
 789,57 100,00
 758,97 100,00
 716,09 100,00
 667,93 100,00

Số mẫu quét: 16
 Số nền quét: 16
 Phương pháp: 4,000
 Mẫu thu được: 2,0
 Vận tốc quang học: 0,4747
 Khẩu độ: 80,00

FIG.24

19/25

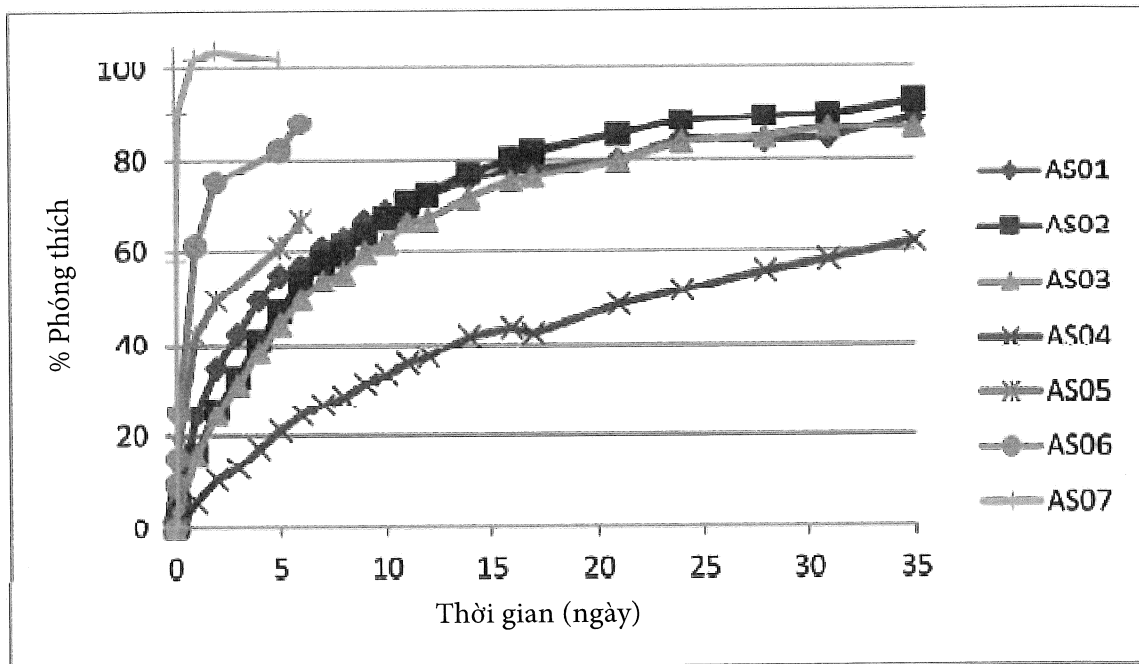


FIG.25

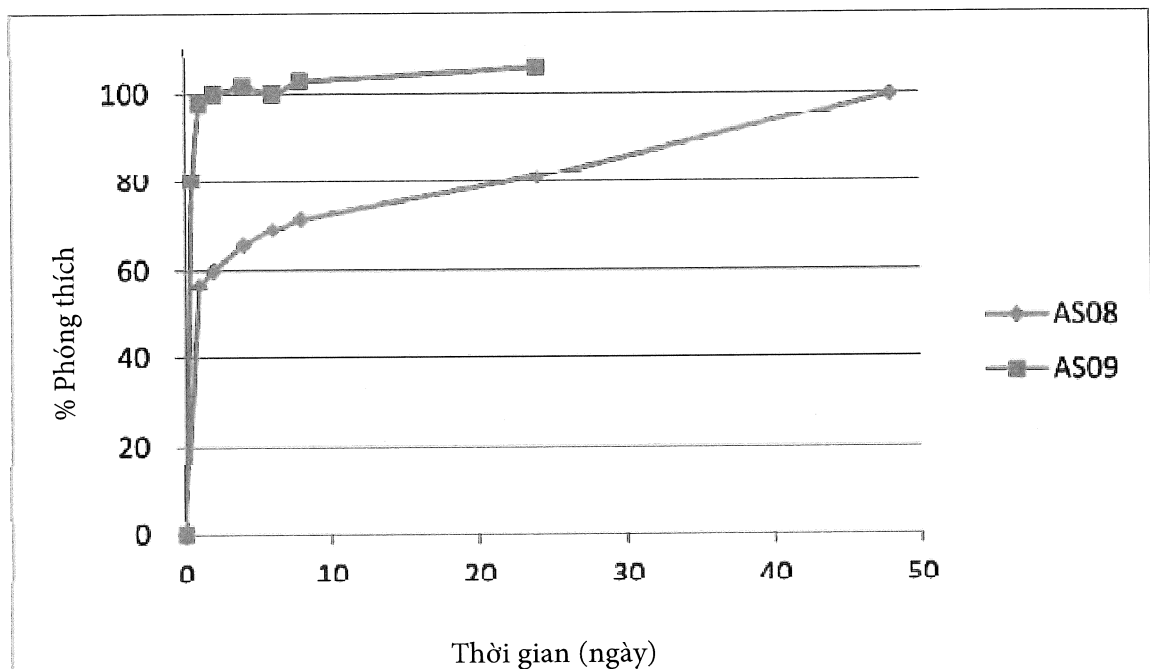


FIG.26

20/25

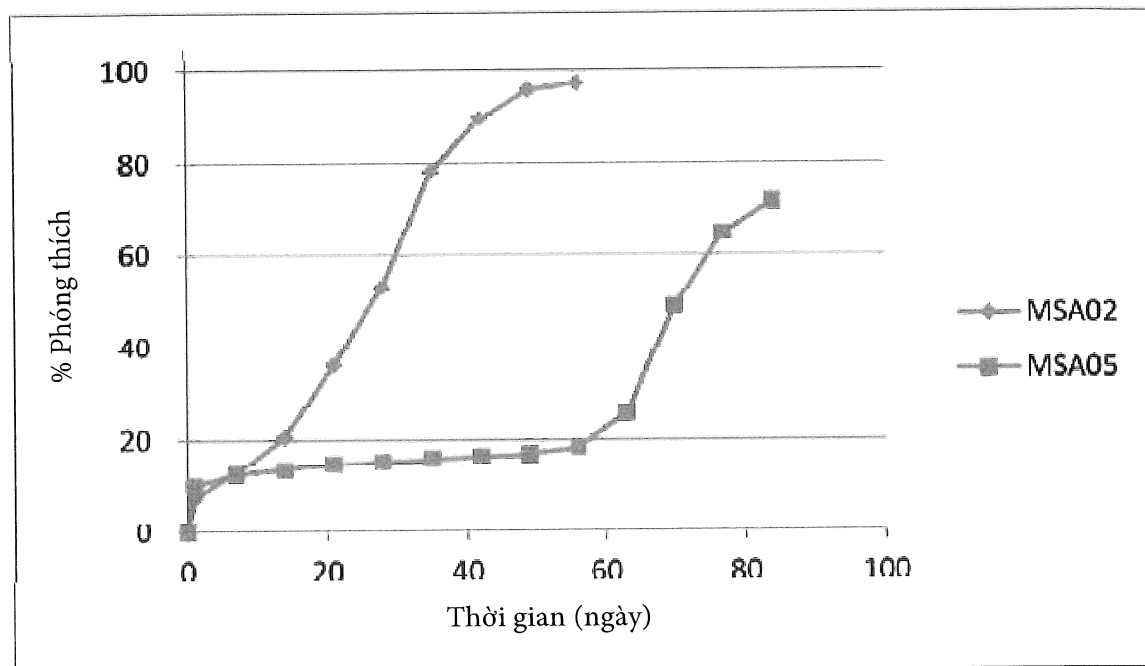


FIG.27

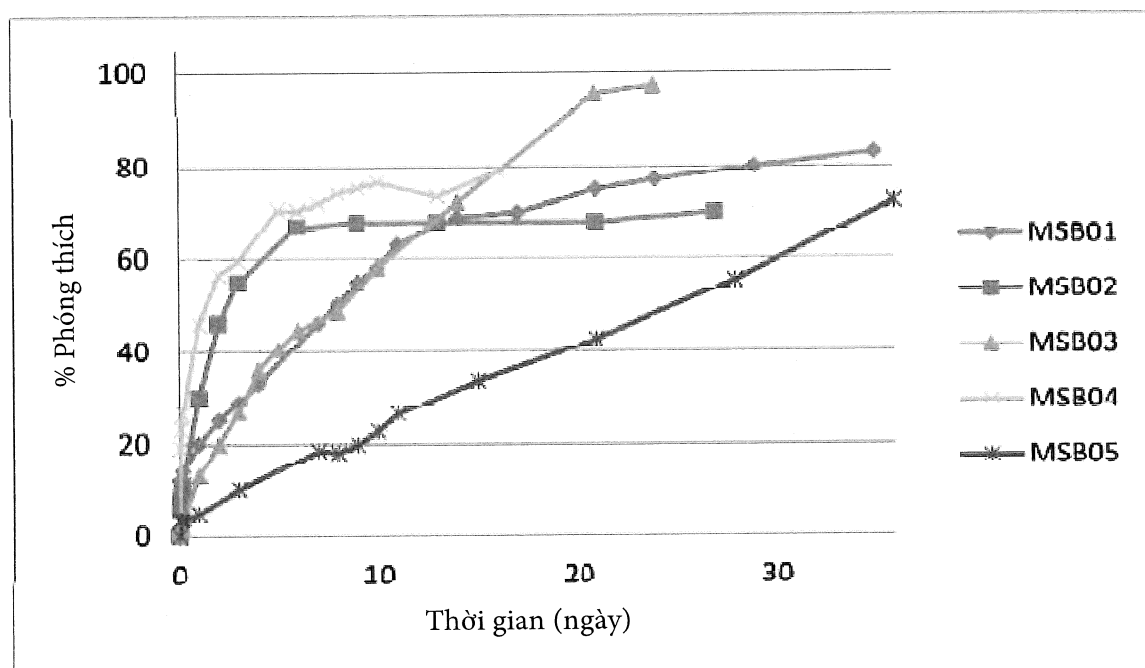


FIG.28

21/25

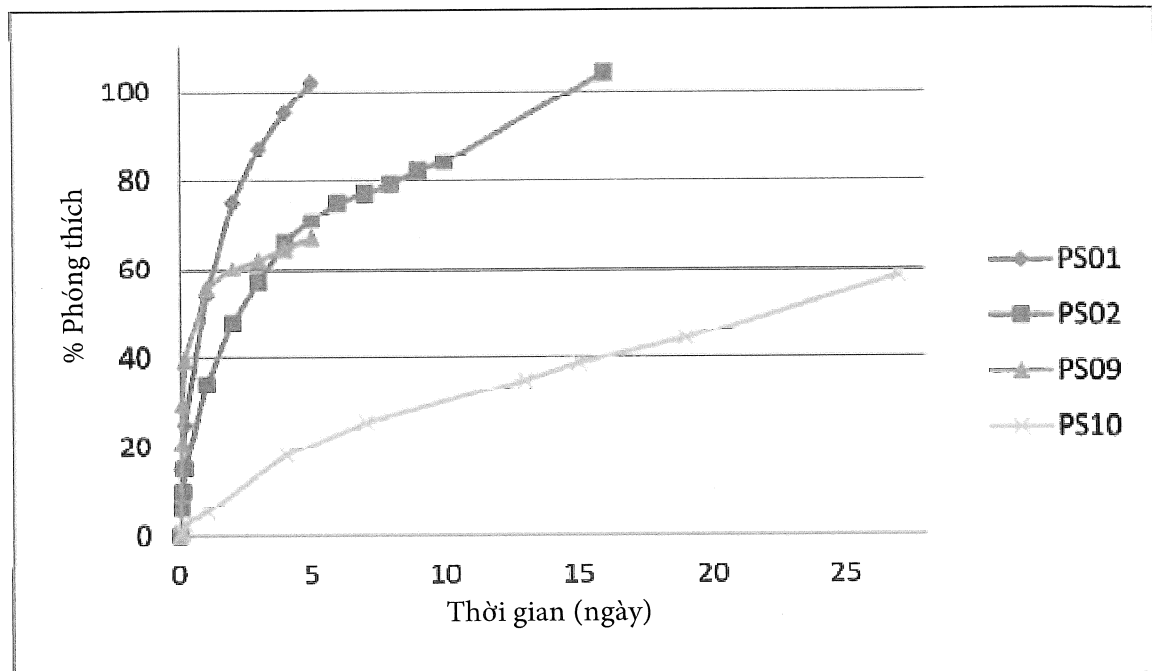


FIG.29

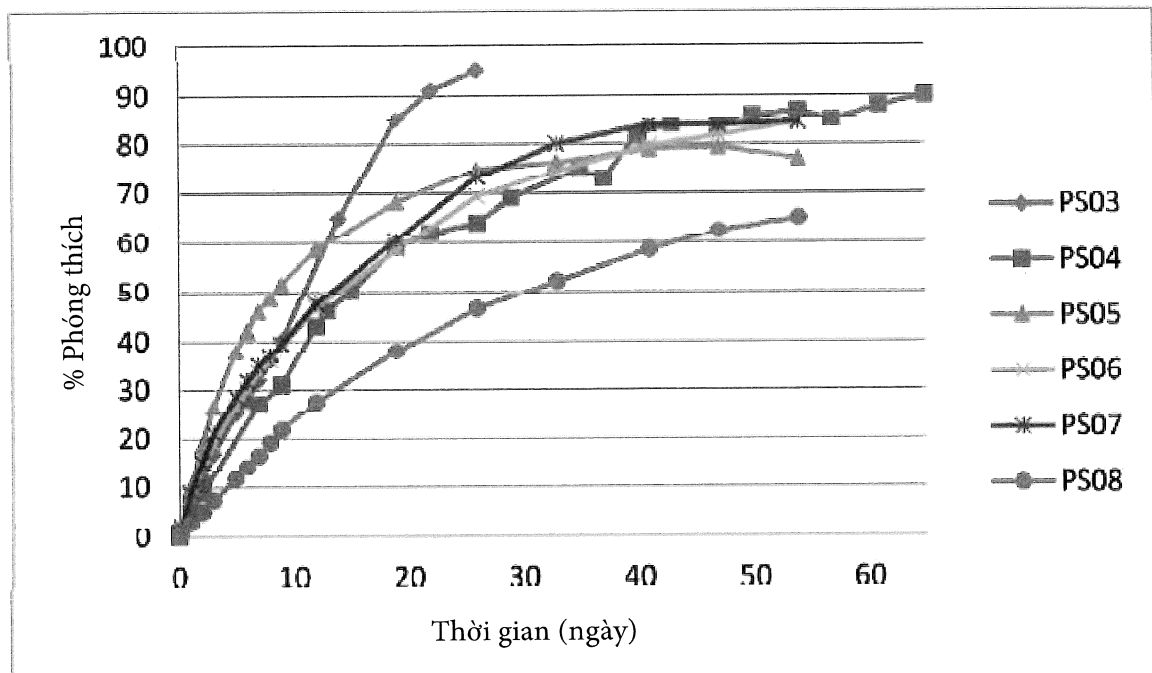


FIG.30

22/25

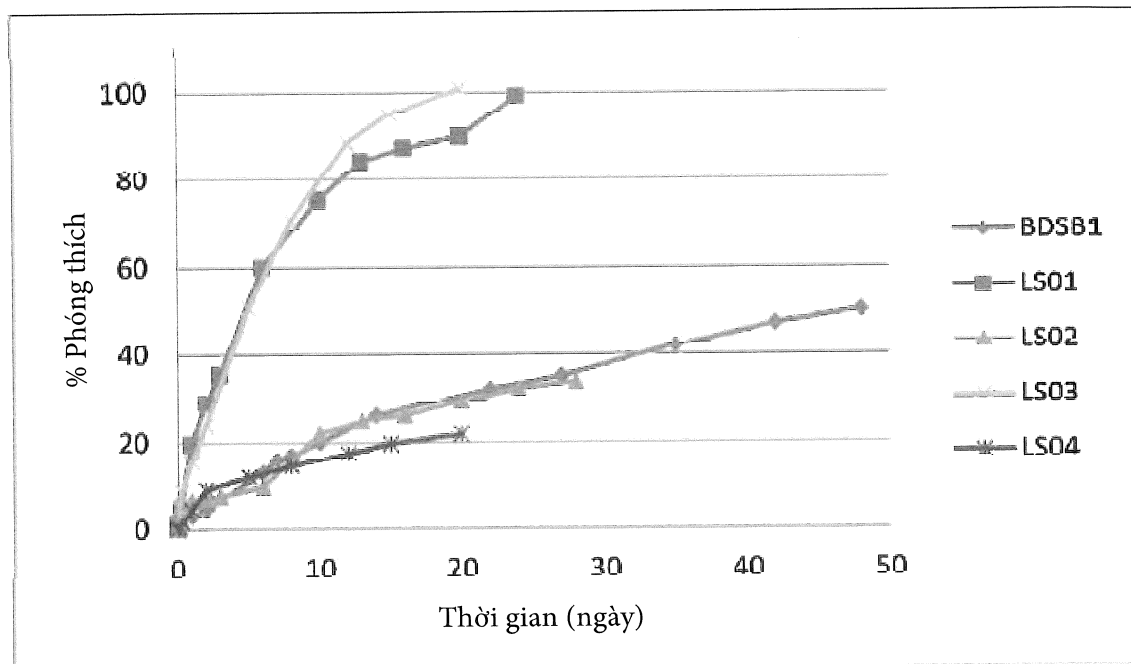


FIG.31

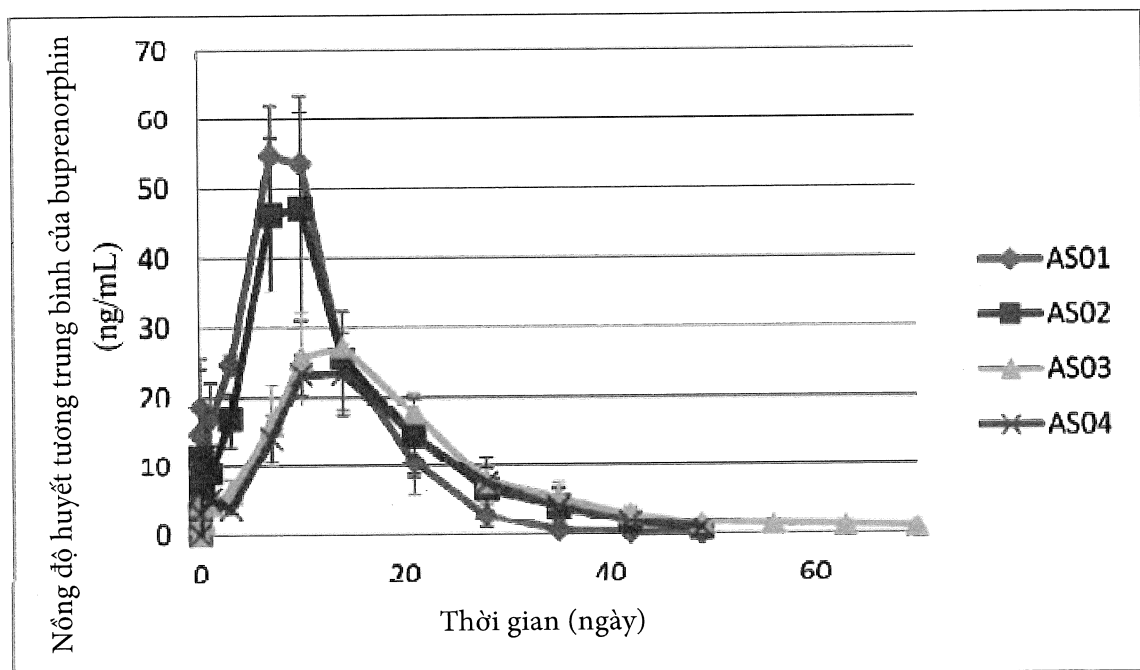


FIG.32

23/25

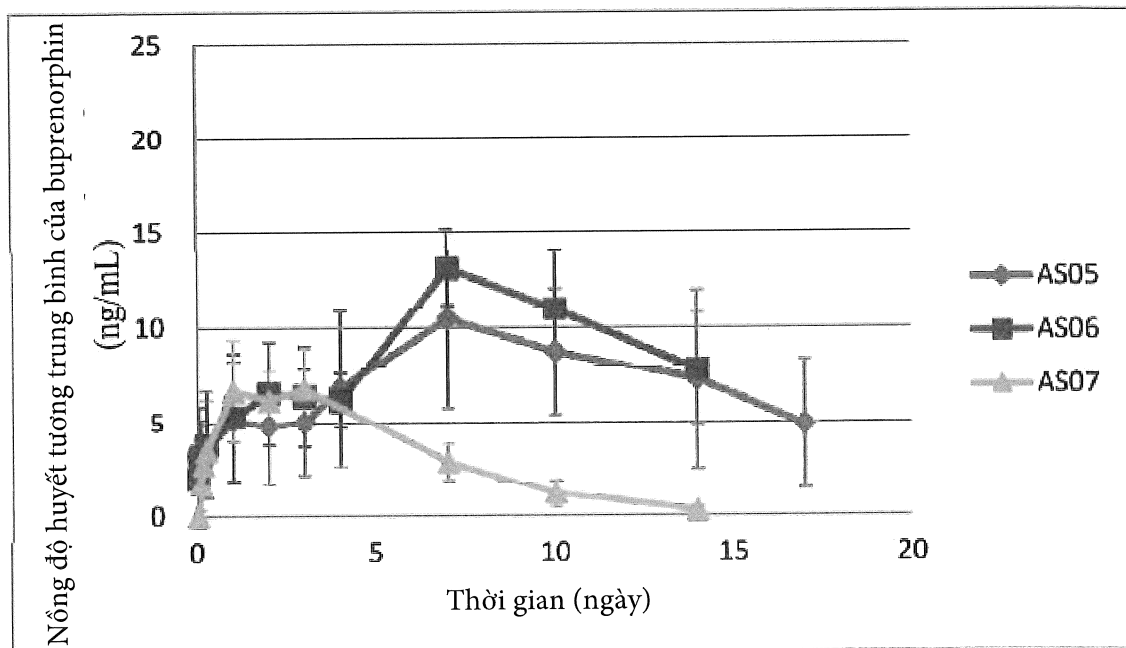


FIG.33

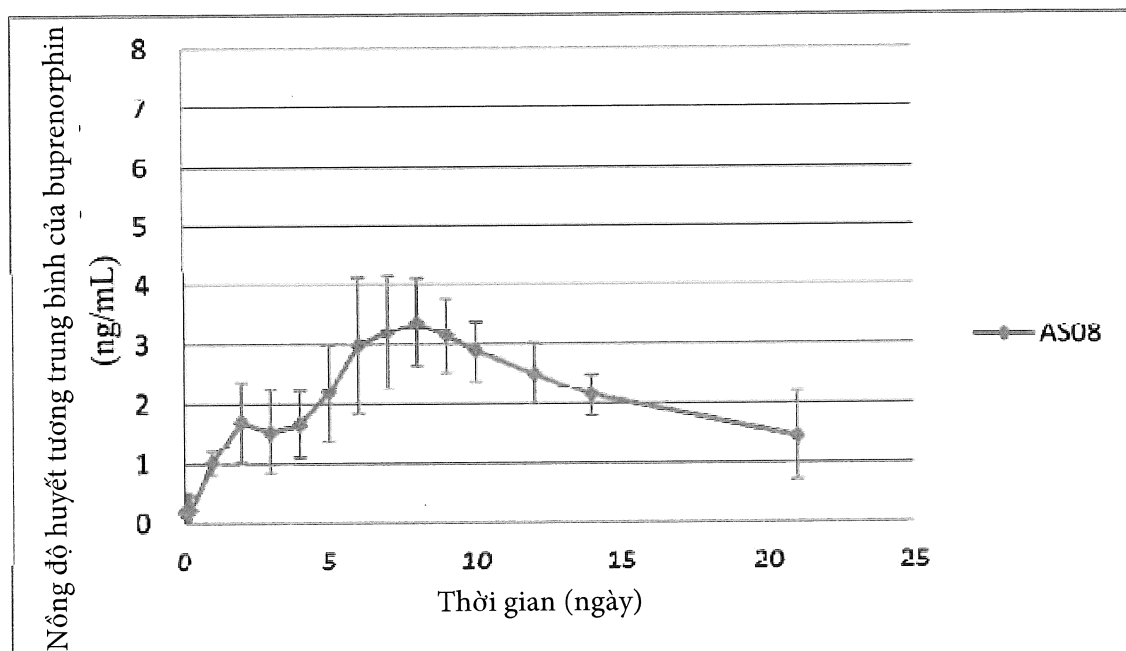


FIG.34

24/25

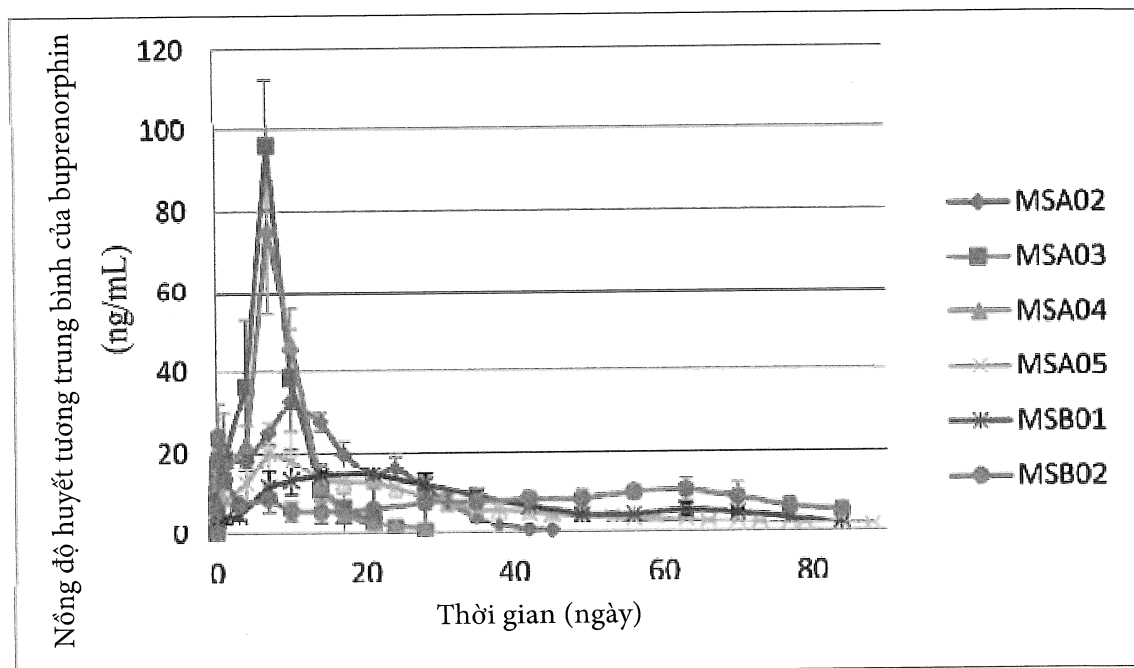


FIG.35

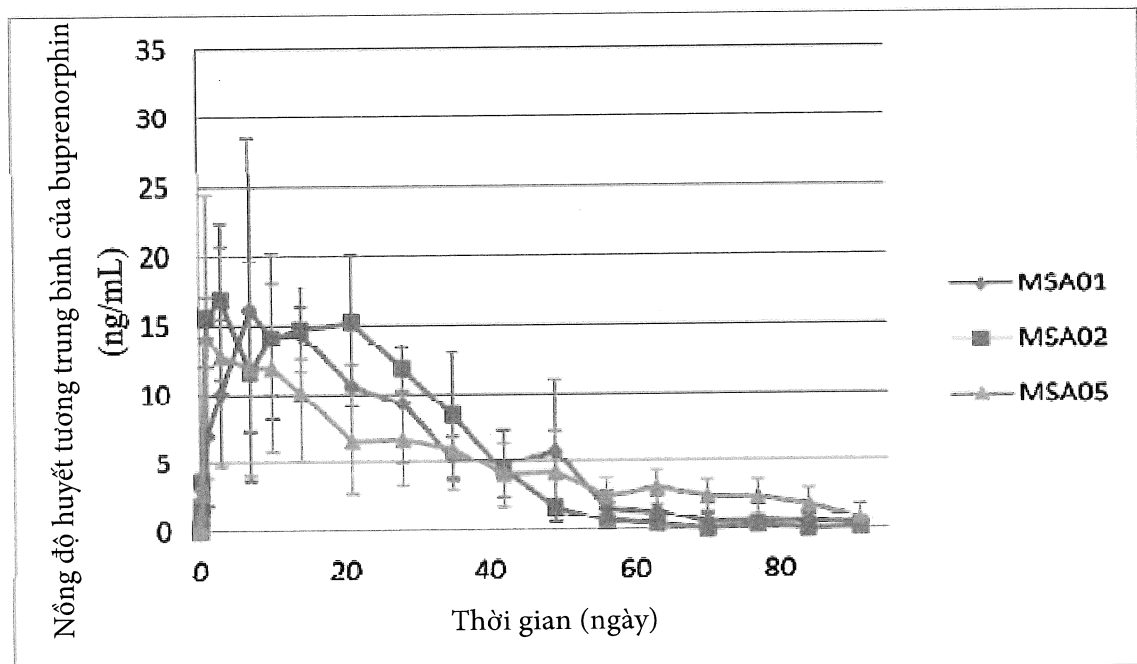


FIG.36

25/25

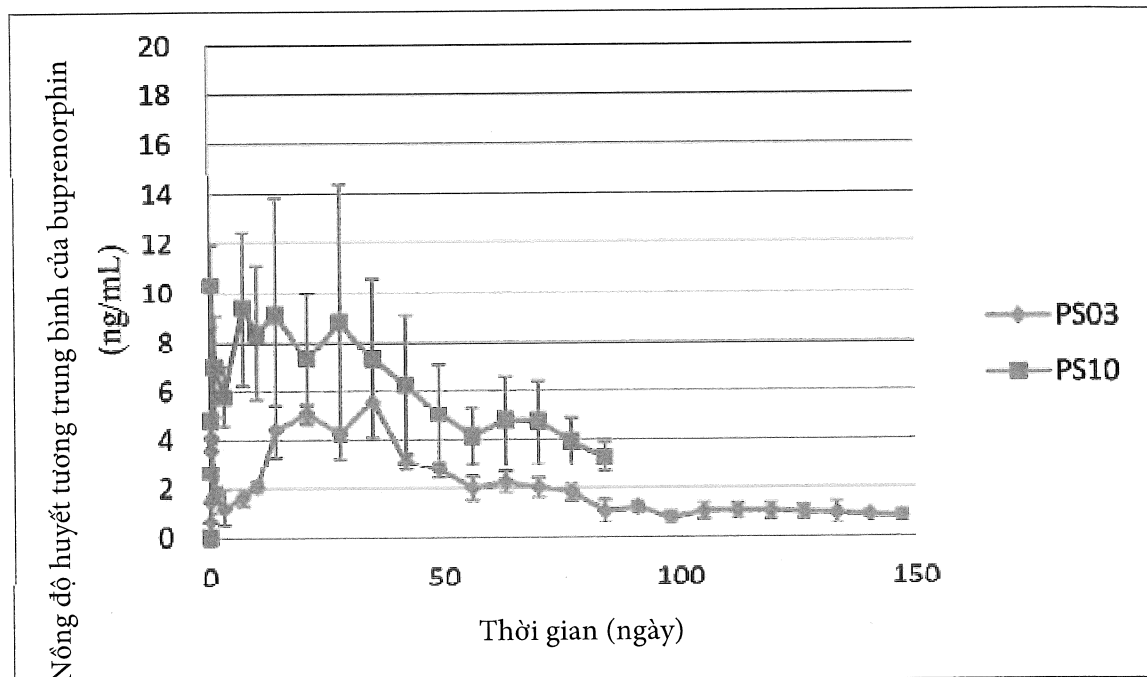


FIG.37