



(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)



1-0044753

(51)^{2020.01} A61K 38/26; A61K 9/00; A61P 3/10; (13) B
A61K 47/18

(21) 1-2021-02285

(22) 25/10/2019

(86) PCT/EP2019/079214 25/10/2019

(87) WO2020/084126 30/04/2020

(30) 18202801.9 26/10/2018 EP; 19158226.1 20/02/2019 EP

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/11/2021 404A

(71) NOVO NORDISK A/S (DK)

Novo Allé, Bagsværd, 2880, Denmark

(72) Dorthe Kot ENGELUND (DK); Søren Skov JENSEN (DK); Joakim LUNDQVIST (SE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LỎNG CHỨA SEMAGLUTIT VÀ KIT CHỨA DƯỢC
PHẨM NÀY

(21) 1-2021-02285

(57) Sáng chế đề cập đến các dược phẩm chứa semaglutit peptit GLP-1 chứa chất ổn định như histidin, việc bào chế các dược phẩm này, kit chứa các dược phẩm này. Các dược phẩm theo sáng chế hữu dụng để sử dụng trong y tế.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực dược phẩm, cụ thể là dược phẩm chứa semaglutit peptit GLP-1 và việc sử dụng chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các peptit giống glucagon 1 (glucagon-like peptide 1 - GLP-1) đã được biết đến là có xu hướng phát triển sự thiếu ổn định trong các dung dịch lỏng, ví dụ thiếu ổn định vật lý hoặc hóa học.

Do đó, mong muốn có các dược phẩm dạng lỏng chứa peptit GLP-1 với độ ổn định tốt hơn. Độ ổn định được cải thiện như vậy có thể là độ ổn định vật lý và/hoặc hóa học và có thể dẫn đến thời hạn sử dụng dược phẩm được cải thiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các dược phẩm dạng lỏng chứa semaglutit và histidin. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các kit chứa dược phẩm như được xác định ở đây. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm như được xác định ở đây để sử dụng trong y tế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các chế phẩm dạng lỏng chứa peptit giống glucagon 1 (GLP-1) được biết là có xu hướng phát triển tính thiếu ổn định ví dụ trong quá trình bảo quản và/hoặc khi tiếp xúc với ánh sáng. Trong quá trình bảo quản dược phẩm dạng lỏng chứa semaglutit, ví dụ trong ống tiêm đã nạp trước hoặc trong hộp chứa, quan sát thấy sự gia tăng tạo thành các tạp chất theo thời gian.

Các tác giả sáng chế đã quan sát thấy rằng khi chất ổn định, như histidin có mặt trong chế phẩm dạng lỏng, hàm lượng thấp của các protein phân tử lượng cao (high molecular weight protein - HMWP) và các tạp chất khác được tạo ra. Do đó, chế phẩm bao gồm chất ổn định theo sáng chế đã cải thiện độ ổn định hóa học và/hoặc vật lý. Độ ổn định được cải thiện dẫn đến các lợi ích cho người bệnh ở dạng thời hạn bảo quản lâu hơn và thời gian sử dụng lâu hơn.

Theo một số phương án, chất ổn định là histidin. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa histidin với nồng độ từ 0,5 mM đến 100 mM, như 1-50 mM hoặc 5-15 mM. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa 0,01-10 mg/ml semaglutit. Theo một số phương án, chế phẩm này tùy ý chứa phenol, ví dụ chế phẩm này chứa lên đến 10 mg/ml phenol, như 5,5 mg/ml. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa ít hơn 0,01% (khối lượng/khối lượng) phenol, như không chứa phenol. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa không lớn hơn 0,01% (khối lượng/khối lượng) phenol, như không chứa phenol. Theo một số phương án, chế phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 6,0-10,0, như 7,0-7,8.

Trừ khi được quy định cụ thể trong bản mô tả, các thuật ngữ ở dạng số ít cũng bao gồm trường hợp số nhiều.

Các dược phẩm

Các thuật ngữ “dược phẩm” và “chế phẩm” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả và đề cập đến các dược phẩm phù hợp để dùng cho đối tượng cần sử dụng chúng.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa 0,01-100 mg/ml semaglutit. Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa 0,1-50 mg/ml, như 0,5-25 mg/ml hoặc 1-15 mg/ml, semaglutit. Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa 0,1-10 mg/ml, như 0,5-5 mg/ml hoặc 1-2 mg/ml, semaglutit. Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa 0,5mg/ml semaglutit.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa chất ổn định. Thuật ngữ chất ổn định ở đây là hợp chất làm giảm thiểu sự tạo thành các tạp chất trong chế phẩm này, như các HMWP hoặc các tạp chất không mong muốn khác được tạo ra trong quá trình bảo quản so với chế phẩm mà không chứa chất ổn định. Theo một số phương án, chất ổn định là histidin. Các HMWP là các protein phân tử lượng cao và có thể được xác định như được mô tả trong thử nghiệm (I) của mục Các phương pháp tổng quát và xác định đặc tính. Thuật ngữ “các tạp chất không mong muốn khác được tạo ra trong quá trình bảo quản” là “các tạp chất kỵ nước 1” hoặc “các tạp chất kỵ nước 2” và có thể được xác định như được mô tả trong thử nghiệm (II) của mục Các phương pháp tổng quát và xác định đặc tính.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa histidin làm chất ổn định với nồng độ 1-50 mM, như 5-20 mM. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa 0,5-

15 mM histidin làm chất ổn định. Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa 10 mM histidin. Theo phương án cụ thể, chất ổn định là histidin với nồng độ là 10 mM.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế có độ pH nằm trong khoảng 3-10, như pH 6-10 hoặc 6-9. Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế có độ pH nằm trong khoảng từ pH 6,5-8,5, như pH 7,0-7,8. Theo phương án cụ thể, độ pH của chế phẩm là 7,4.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa chất đẳng trương, như 1,2-propandiol (propylen glycol).

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa chất đệm, như chất đệm phosphat, TRIS, xitrat, hoặc không chứa chất đệm. Theo một số phương án, chất đệm phosphat là đệm natri phosphat, như dinatri hydro phosphat dihydrat. Theo một số phương án, histidin được bổ sung làm chất ổn định, còn có thể hoạt động làm chất đệm.

Theo một số phương án, chế phẩm này theo sáng chế tùy ý chứa chất bảo quản ví dụ phenol với nồng độ lên đến 10 mg/ml, như 5,5 mg/ml phenol. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa phenol với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 mg/ml đến 5,5 mg/ml. Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế không chứa chất bảo quản, như không chứa phenol. Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng này chứa nhỏ hơn 0,01% (khối lượng/khối lượng) phenol, như không chứa phenol. Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng này chứa không lớn hơn 0,01% (khối lượng/khối lượng) phenol, như không chứa phenol.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm dạng lỏng dưới dạng dung dịch, như dung dịch nước, nghĩa là chứa nước. Theo một số phương án, thuật ngữ “dung dịch nước” như được sử dụng ở đây đề cập đến dung dịch chứa ít nhất 60% (khối lượng/khối lượng) là nước. Theo một số phương án, dung dịch nước chứa 60-99% (khối lượng/khối lượng) là nước. Theo một số phương án, dung dịch nước chứa ít nhất là 75% (khối lượng/khối lượng) là nước, như ít nhất là 80% (khối lượng/khối lượng) là nước hoặc ít nhất là 85% (khối lượng/khối lượng) là nước. Theo một số phương án, dung dịch nước chứa ít nhất là 90% (khối lượng/khối lượng) là nước, như ít nhất 92% (khối lượng/khối lượng) là nước hoặc ít nhất là 94% (khối lượng/khối lượng) là nước.

Theo một số phương án, chế phẩm này chứa semaglutit, chất đẳng trương, và histidin. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa semaglutit, chất đẳng trương, và histidin, trong đó nồng độ của histidin là 0,5-100 mM và trong đó độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 6,0 đến 10,0. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa semaglutit với nồng độ là 0,5-15 mg/ml, histidin với nồng độ là 0,5-100 mM, và chất đẳng trương, trong đó độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 6,0 đến 10,0. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa semaglutit với nồng độ là 0,5-15 mg/ml, histidin với nồng độ là 0,5-100 mM, và propylen glycol, trong đó độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 6,0 đến 10,0. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa semaglutit với nồng độ là 0,5-15 mg/ml, histidin với nồng độ là 0,5-15 mM, và propylen glycol, trong đó độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 6,0 đến 10,0. Theo một số phương án, chế phẩm này chứa semaglutit với nồng độ 0,5-15 mg/ml, histidin với nồng độ 0,5-15 mM, chất đệm phosphat và propylen glycol, trong đó độ pH của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 6,0 đến 10,0.

Semaglutit

Semaglutit peptit GLP-1 có thể được điều chế như được mô tả trong tài liệu WO2006/097537, ví dụ 4. Semaglutit cũng được biết đến là peptit giống glucagon ở người N^{6,26}-{18-[N-(17-cacboxyheptadecanoyl)-L-γ-glutamyl]-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazaoctadecanoyl}-[8-(axit 2-amino-2-propanoic), 34-L-arginin] 1(7-37), (WHO Drug Information tập 24, số 1, 2010).

Theo một số phương án, semaglutit có thể có mặt trong chế phẩm ở dạng ion hóa một phần hoặc hoàn toàn của nó; ví dụ một hoặc nhiều nhóm axit cacboxylic (-COOH) có thể được tách proton thành nhóm cacboxylat (-COO-) và/hoặc một hoặc nhiều nhóm amin (-NH₂) có thể là được proton hóa thành các nhóm -NH₃⁺. Theo một số phương án, semaglutit được bổ sung vào chế phẩm ở dưới dạng muối.

Sử dụng và kit

Chế phẩm theo sáng chế là để dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một số phương án, chế phẩm này là để dùng dưới da, ví dụ dùng bằng ống tiêm, tùy ý là ống tiêm đã nạp trước, như ống tiêm đã nạp trước có kim tiêm gắn sẵn. Theo một số phương án, cách dùng là bút tiêm dùng nhiều lần hoặc bút tiêm nạp trước.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế là để dùng một tuần một lần. Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế là để dùng một ngày một lần, hai hoặc ba ngày một lần.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kit chứa được phẩm như được xác định ở đây và các hướng dẫn sử dụng. Theo một số phương án, các hướng dẫn sử dụng bao gồm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kit chứa được phẩm như được xác định ở đây và dụng cụ tiêm. Theo một số phương án, được phẩm trong ống tiêm đã nạp trước hoặc hộp chứa được đưa vào dụng cụ tiêm. Ví dụ về ống tiêm đã nạp trước là ống tiêm đã nạp trước có kim tiêm gắn sẵn, như ống tiêm thủy tinh hoặc ống tiêm polyme. Theo một số phương án, ống tiêm đã nạp trước có kim tiêm gắn sẵn là ống tiêm thủy tinh. Theo một số phương án, ống tiêm đã nạp trước có kim tiêm gắn sẵn là ống tiêm polyme. Theo một số phương án, dụng cụ tiêm là bút tiêm dùng nhiều lần hoặc bút tiêm nạp trước. Các ví dụ về các bút tiêm dùng nhiều lần là NovoPen®4 hoặc NovoPen® 5 (đều của công ty Novo Nordisk A/S, Denmark). Ví dụ về bút tiêm nạp trước là FlexPen® (công ty Novo Nordisk A/S, Denmark).

Chỉ định

Theo một số phương án, các chế phẩm theo sáng chế là để sử dụng trong y tế. Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho các điều trị y tế sau:

(i) ngăn ngừa và/hoặc điều trị tất cả các dạng bệnh tiểu đường, như tăng đường huyết, bệnh tiểu đường typ 2, suy giảm dung nạp glucoza, bệnh tiểu đường typ 1, bệnh tiểu đường không phụ thuộc insulin, tiểu đường khởi phát khi trưởng thành ở người trẻ tuổi (maturity onset diabetes of the young - MODY), tiểu đường thai kỳ, và/hoặc giảm HbA1c;

(ii) trì hoãn hoặc ngăn ngừa tiến triển bệnh tiểu đường, như tiến triển bệnh tiểu đường typ 2, trì hoãn tiến triển suy giảm dung nạp glucoza (IGT) thành bệnh tiểu đường typ 2 yêu cầu insulin, và/hoặc trì hoãn tiến triển bệnh tiểu đường typ 2 không yêu cầu insulin thành bệnh tiểu đường typ 2 yêu cầu insulin;

(iii) ngăn ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn ăn uống, như béo phì, ví dụ do giảm lượng thức ăn, giảm thể trọng, ngăn chặn sự thèm ăn, gây ra cảm giác no; điều trị hoặc ngăn ngừa chứng ăn vô độ, chán ăn tâm thần và ăn ói, và/hoặc béo phì do việc dùng thuốc chống loạn thần hoặc steroid; làm giảm nhu động dạ dày; và/hoặc trì hoãn làm rỗng dạ dày.

(iv) phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn về gan, như gan nhiễm mỡ, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), viêm gan hoặc gan nhiễm mỡ.

Theo một số phương án, chỉ định là (i). Theo một số phương án, chỉ định là (ii). Vẫn theo khía cạnh cụ thể khác, chỉ định là (iii). Theo một số phương án, chỉ định là (iv). Theo một số phương án, chỉ định là bệnh tiểu đường typ 2 và/hoặc béo phì.

Theo một số phương án, phương pháp hoặc việc sử dụng bao gồm ngăn ngừa, điều trị, làm giảm và/hoặc cảm ứng trong một hoặc nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh được xác định ở đây. Theo một số phương án chỉ định là (i) và (iii). Theo một số phương án, chỉ định là (ii) và (iii). Theo một số phương án, sáng chế bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu peptit GLP-1. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc dùng lượng hữu hiệu của peptit GLP-1. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc dùng lượng hữu hiệu của semaglutit.

Nói chung, tất cả các đối tượng bị béo phì cũng được xem là thừa cân. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa béo phì. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa béo phì. Theo một số phương án, đối tượng bị béo phì là người, như người trưởng thành hoặc người thuộc nhi khoa (bao gồm trẻ sơ sinh, trẻ em, và thanh niên). Chỉ số khối lượng cơ thể (body mass index - BMI) là số đo mỡ cơ thể dựa trên chiều cao và thể trọng. Công thức để tính là $BMI = \text{thể lượng theo kilogam} / \text{chiều cao theo mét}^2$. Đối tượng người bị béo phì có thể có $BMI \geq 30$; đối tượng này có thể cũng được gọi là người béo phì. Theo một số phương án, đối tượng người bị béo phì có thể có $BMI \geq 35$ hoặc BMI ở trong khoảng từ ≥ 30 đến < 40 . Theo một số phương án, béo phì là béo phì nặng hoặc béo phì bệnh lý, trong đó đối tượng người có thể có $BMI \geq 40$.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa thừa cân, tùy ý với sự có mặt của ít nhất là một bệnh liên quan đến thể trọng. Theo một

số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng chế phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa thừa cân, tùy ý với sự có mặt của ít nhất là một bệnh đi kèm liên quan đến thể trọng. Theo một số phương án, đối tượng bị thừa cân là người, như người trưởng thành hoặc người thuộc nhi khoa (bao gồm trẻ sơ sinh, trẻ em, và thiếu niên). Theo một số phương án, đối tượng người bị thừa cân có thể có BMI ≥ 25 , như BMI ≥ 27 . Theo một số phương án, đối tượng người bị thừa cân có BMI ở trong phạm vi từ 25 đến <30 hoặc ở trong phạm vi từ 27 đến <30 . Theo một số phương án, bệnh đi kèm liên quan đến thể trọng được chọn từ nhóm gồm có cao huyết áp, bệnh tiểu đường (như bệnh tiểu đường typ 2), rối loạn mỡ máu, cholesteol cao, và ngưng thở khi ngủ.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp giảm thể trọng. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng chế phẩm để làm giảm thể trọng. Người cần giảm thể trọng theo sáng chế có thể có BMI ≥ 25 , như BMI ≥ 27 hoặc BMI ≥ 30 . Theo một số phương án người cần giảm thể trọng theo sáng chế có thể có BMI ≥ 35 hoặc BMI ≥ 40 . Thuật ngữ “giảm thể trọng” có thể bao gồm điều trị hoặc ngăn ngừa béo phì và/hoặc thừa cân.

Theo một số phương án, như được sử dụng ở đây, các trị số cụ thể được đưa ra có liên quan đến các số hoặc các khoảng có thể được hiểu như trị số cụ thể hoặc là khoảng trị số cụ thể (ví dụ, cộng hoặc trừ 10 phần trăm của trị số cụ thể).

Các phương án của sáng chế

Dưới đây là các phương án không bị giới hạn của sáng chế:

1. Dược phẩm dạng lỏng chứa semaglutit và histidin.
2. Dược phẩm dạng lỏng theo phương án 1, chứa semaglutit, chất đẳng trương và histidin.
3. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này ở dạng dung dịch lỏng.
4. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ của histidin là 0,5-100 mM.
5. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ của histidin là 0,5-15 mM.

6. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ của histidin là 1-50 mM.
7. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ của histidin là 2-20 mM.
8. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ của histidin là 2-15 mM.
9. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ của histidin là 5-15 mM.
10. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ của histidin là 10 mM.
11. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa ít hơn 0,01% (khối lượng/khối lượng) phenol.
12. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa không lớn hơn 0,01% (khối lượng/khối lượng) phenol.
13. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này không chứa phenol.
14. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án từ 1 đến 10, trong đó dược phẩm này chứa chất bảo quản như phenol.
15. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 10 hoặc 14, trong đó dược phẩm này chứa phenol ở nồng độ lên đến 10 mg/ml.
16. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-10 hoặc 14-15, trong đó dược phẩm này chứa phenol với nồng độ 0,1-5,5 mg/ml.
17. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1-10 hoặc 14-16, trong đó dược phẩm này chứa 5,5 mg/ml phenol.
18. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này là dung dịch nước chứa ít nhất 60% (khối lượng/khối lượng) là nước, như ít nhất 70% (khối lượng/khối lượng) là nước hoặc ít nhất 80% (khối lượng/khối lượng) là nước.

19. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ của semaglutit là từ 0,1 đến 20 mg/ml dược phẩm này.
20. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ của semaglutit là từ 0,1 đến 10 mg/ml dược phẩm này.
21. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ của semaglutit là từ 0,5 đến 5 mg/ml dược phẩm này.
22. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó nồng độ của semaglutit là 0,5 mg/ml dược phẩm này.
23. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó semaglutit ở dạng muối dược dụng.
24. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên , trong đó dược phẩm này chứa một hoặc nhiều tá dược dược dụng.
25. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa một hoặc nhiều tác nhân điều chỉnh pH, như HCl, NaOH, hoặc axetat.
26. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa chất đẳng trương.
27. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên , trong đó dược phẩm này chứa chất đệm.
28. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên , trong đó dược phẩm này chứa chất đệm và/hoặc chất đẳng trương.
29. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chất đệm có mặt với nồng độ từ 0,01-50 mM của dược phẩm.
30. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chất đệm là chất đệm phosphat hoặc histidin.
31. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chất đệm được chọn từ natri dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat, axit phosphoric hoặc natri phosphat.

32. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa chất đẳng trương mà có mặt với nồng độ từ 8 mg/ml đến 50 mg/ml, như 14 mg/ml đến 30 mg/ml của dược phẩm.

33. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chất đẳng trương này là propylen glycol.

34. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản.

35. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này có pH ở trong phạm vi từ 6,0-10,0.

36. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này có pH ở trong phạm vi từ 7,0-7,8.

37. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa semaglutit, histidin và một hoặc nhiều tá dược được chọn từ nhóm bao gồm chất đệm, chất đẳng trương, và chất điều chỉnh độ pH.

38. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa semaglutit, histidin, chất đệm, và chất đẳng trương.

39. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này là để dùng ngoài đường tiêu hóa.

40. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này là để dùng qua đường dưới da.

41. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này là ống tiêm đã nạp trước hoặc hộp chứa.

42. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này là ống tiêm đã nạp trước có kim tiêm gắn sẵn.

43. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong các phương án nêu trên, trong đó dược phẩm này được dùng bằng cách sử dụng bút tiêm dùng nhiều lần hoặc bút tiêm nạp trước.

44. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó số tạp chất được tạo ra ít hơn trong quá trình bảo quản.
45. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó số HMWP được tạo ra ít hơn trong quá trình bảo quản.
46. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó số tạp chất kỵ nước 1 ít hơn được tạo ra trong quá trình bảo quản.
47. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó số tạp chất kỵ nước 2 ít hơn được tạo ra trong quá trình bảo quản.
48. Dược phẩm này theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó số tạp chất ít hơn được tạo ra sau khi tiếp xúc ánh sáng.
49. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó thu được độ ổn định hóa học được cải thiện của dược phẩm này.
50. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó thu được độ ổn định vật lý được cải thiện.
51. Kit chứa dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và các hướng dẫn sử dụng.
52. Kit theo phương án 51, trong đó kit này bao gồm dụng cụ tiêm dùng để đưa dược phẩm vào đối tượng.
53. Kit theo phương án bất kỳ trong số các phương án 51-52, trong đó dụng cụ tiêm được chọn từ nhóm bao gồm bút tiêm dùng nhiều lần và bút tiêm nạp trước.
54. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 50 để sử dụng làm thuốc.
55. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 50 để sử dụng trong việc điều trị các bệnh tiểu đường hoặc béo phì.
56. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 50 để sử dụng trong việc điều trị NASH.
57. Phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tiểu đường hoặc béo phì, trong đó dược phẩm được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 50 được dùng cho đối tượng cần sử dụng chúng.

58. Phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị NASH, trong đó được phẩm như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 50 được dùng vào đối tượng cần sử dụng chúng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp tổng quát và xác định đặc tính

Bào chế các chế phẩm chứa semaglutit

Trừ khi có lưu ý khác, các chế phẩm chứa semaglutit được bào chế bằng cách hòa tan chất đệm (dinatrihydro phosphat dihydrat), chất đẳng trương (propylen glycol), phenol (tùy ý) và tùy ý là chất ổn định (histidin) trong nước. Semaglutit được hòa tan vào đó, pH được điều chỉnh đến 7,4 bằng cách sử dụng natri hydroxit và/hoặc axit clohydric, và chế phẩm này cuối cùng được vô trùng bằng cách lọc qua bộ lọc vô trùng 0,22 μm . Các chế phẩm này chứa semaglutit và histidin được bổ sung vào ống tiêm đã nạp trước (Ompi #7600002,8506) hoặc hộp chứa.

Thử nghiệm (I): Xác định hàm lượng các protein có phân tử lượng cao (HMWP) trong chế phẩm chứa semaglutit

Việc xác định hàm lượng HMWP được thực hiện bằng cách sử dụng sắc ký loại trừ theo kích cỡ (SE-HPLC) mà sử dụng cột Waters Insulin HMWP với pha động là natri clorua, natri phosphat, axit phosphoric và isopropanol, rửa giải đẳng dòng và phát hiện ở 280 nm. Hàm lượng của HMWP được tính theo % dưới dạng diện tích kết hợp của các đỉnh sắc ký mà rửa giải sớm hơn đỉnh monome semaglutit (nghĩa là các đỉnh HMWP), so với tổng diện tích các đỉnh của HMWP và monome semaglutit. Các kết quả được thể hiện dưới dạng trị số tuyệt đối và/hoặc % tăng lên mỗi tháng.

Thử nghiệm (II): Xác định các tạp chất kỵ nước 1 và 2 của chế phẩm chứa semaglutit

Việc xác định các tạp chất kỵ nước 1 và 2 của các chế phẩm chứa semaglutit được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao đảo pha (reversed phase high performance liquid chromatography - RP-HPLC). Phương pháp RP-HPLC được thực hiện trên cột Kinetex C18 bắt đầu bằng rửa giải đẳng trương sau đó là gradien rửa giải sử dụng chất rửa giải A (chất đệm phosphat 90% 0,09M, pH 3,6 và 10% axetonitril) và chất rửa giải B (60% axetonitril và 20% isopropanol) từ khoảng 50:50 đến 10:90 và trở về khoảng 50:50 của A:B. Việc phát hiện được thực hiện ở 210 nm.

Các tạp chất kỵ nước 1 được tính toán dưới dạng diện tích của các tất cả các đỉnh rửa giải giữa semaglutit và bắt đầu gradien cuối trong sắc ký đồ so với tổng diện tích của toàn bộ các đỉnh. Các tạp chất kỵ nước 2 được tính toán dưới dạng diện tích của các tất cả các đỉnh rửa giải trong gradien cuối trong sắc ký đồ so với tổng diện tích của toàn bộ các đỉnh.

Thử nghiệm (III): Độ ổn định vật lý của các chế phẩm chứa semaglutit được đánh giá thông qua ThT

Mục đích của thử nghiệm này là để đánh giá độ ổn định vật lý của peptit GLP-1 trong dung dịch nước.

Độ ổn định vật lý thấp của peptit hoặc protein có thể dẫn đến hình thành fibril amyloid. Các fibril là các cấu trúc cao phân tử dạng sợi, có trật tự cấu trúc tốt được tạo thành bởi sự kết tụ của các protein hòa tan và chủ yếu là các cấu trúc tấm-beta. Các sợi hoàn chỉnh không tan và kháng lại sự thoái hóa. Vì lợi ích của chất lượng sản phẩm thuốc và độ an toàn cho bệnh nhân, tốt hơn là giảm thiểu và kiểm soát các sự kiện tạo fibril trong các dược phẩm chứa protein và peptit điều trị. Sự kết tụ protein, bao gồm sự tạo fibril, có thể được đánh giá bằng kiểm tra trực quan mẫu. Sự tạo fibril có thể được đánh giá bằng cách sử dụng thioflavin T (ThT), mẫu dò chỉ thị phân tử nhỏ có độ đặc hiệu cao đối với các fibril. ThT có dấu hiệu huỳnh quang khác biệt khi liên kết vào các fibril so với ThT trong dung dịch [Naiki et al. (1989) Anal. Biochem. 177, 244-249; LeVine (1999) Methods. Enzymol. 309, 274-284].

Sự hình thành sản phẩm trung gian gấp cuộn từng phần của peptit được đề xuất như cơ chế khởi đầu chung cho sự tạo fibril. Lượng nhỏ các sản phẩm trung gian kết cụm tạo thành khuôn mà trên đó các sản phẩm trung gian khác nữa có thể tập hợp lại và sự tạo fibril diễn ra. Thời gian trễ tương ứng với khoảng mà trong đó lượng lớn hạt nhân được sinh ra và hằng số tốc độ biểu kiến là tốc độ ở đó bản thân fibril được tạo ra. Do đó, thời gian trễ được mô tả trong thử nghiệm ThT được thực hiện máy đọc đĩa được xem là chỉ thị của xu hướng tạo fibril của chế phẩm chứa peptit trong dung dịch.

Trước khi thực hiện thử nghiệm, ThT được bổ sung vào các mẫu từ dung dịch gốc trong H₂O đến nồng độ cuối cùng là 20 μ M trong các mẫu. Các phần phân ước mẫu 200 μ l chế phẩm chứa peptit GLP-1 được đưa vào vi đĩa 96 giếng (Thermo Scientific Nunc, đen, 0,4 mL, quang học) với hạt thủy tinh (2,8-3,2 mm, Whitehouse Scientific) được

đưa vào mỗi giếng. Thông thường, tám bản sao của mỗi mẫu được đưa vào đĩa. Đĩa được bịt kín bằng băng bịt kín (Thermo Scientific Nunc).

Ủ ở nhiệt độ nhất định, lắc và phép đo sự phát xạ huỳnh quang ThT được thực hiện trong BMG FLUOStar Omega hoặc BMG FLUOStar Optima. Đĩa được ủ ở 40°C có việc lắc có quỹ đạo đôi ở 300 vòng/ phút với biên độ 2 mm. Phép đo huỳnh quang được thực hiện bằng cách sử dụng sự kích thích thông qua bộ lọc 450 nm và phép đo sự phát xạ thông qua bộ lọc 480 nm. Đĩa được đo 20 phút một lần trong khoảng thời gian mong muốn. Giữa mỗi lần đo, đĩa được lắc và được gia nhiệt như đã mô tả.

Trị số ngưỡng được xác định là độ phát huỳnh quang ThT cao nhất (theo đơn vị huỳnh quang tương đối (relative fluorescence unit - RFU)) được đo trên đĩa ở thời điểm 1 giờ 13 phút, cộng 100 RFU. Sau đó, trị số ngưỡng được sử dụng để tính thời gian trễ bằng phương pháp “thời gian đến ngưỡng” trong phần mềm BMG FLUOstar.

Ví dụ 1

Các chế phẩm chứa semaglutit được thử nghiệm trong ví dụ này. Các chế phẩm được thử nghiệm chứa semaglutit (0,5 mg/ml), propylen glycol (18,5 mg/ml), dinatri hydro phosphat dihydrat (1,42 mg/ml), và tùy ý histidin (10mM) như được chỉ rõ trong bảng 1, ở pH 7,4 trong dung dịch nước. Các chế phẩm này được bào chế như đã mô tả trong mục Các phương pháp tổng quát và xác định đặc tính và các chế phẩm chứa semaglutit, được bổ sung vào ống tiêm đã nạp trước có kim tiêm gắn sẵn (thể tích nạp là 0,5 ml). Các ống tiêm đã nạp trước được bảo quản ở nhiệt độ 30°C hoặc 37°C và độ ổn định hóa học được theo dõi theo thời gian. Một số chế phẩm được cho tiếp xúc với ánh sáng nhân tạo trong thời gian 96 giờ ở 1000 lux. Sau khi tiếp xúc với ánh sáng, độ ổn định hóa học được theo dõi trong quá trình bảo quản ở nhiệt độ 37°C (ở đây còn gọi là “37°C+ánh sáng”). Độ ổn định hóa học được xác định bằng cách đo mức tạo thành HMWP như được mô tả trong thử nghiệm(I) sau khi bảo quản ở nhiệt độ 30°C, 37°C và 37°C+ánh sáng; các kết quả được đưa ra trong bảng 2. Mức tạo thành các tạp chất kỵ nước 1 và 2 được xác định như được mô tả bởi thử nghiệm (II) sau khi bảo quản ở nhiệt độ 30°C, 37°C và 37°C+ánh sáng; các kết quả được đưa ra trong bảng 3 và 4.

Các kết quả được đưa ra trong bảng 2, 3 và 4 bắt ngờ thể hiện rằng độ ổn định hóa học của semaglutit được cải thiện khi histidin có mặt trong chế phẩm này khi có và không có sự tiếp xúc với ánh sáng.

Bảng 1. Các chế phẩm được thử nghiệm trong ví dụ 1

Chế phẩm số	Mô tả
1	không chứa histidin
2	10 mM histidin

Bảng 2. Sự tạo thành HMWP trong các chế phẩm chứa semaglutit trong các điều kiện nhất định.

Các điều kiện	Chế phẩm số	HMWP(%)			
		0 tuần	4 tuần	8 tuần	12 tuần
30°C	1 (không chứa histidin)	0,1	0,3	0,4	-
	2 (10 mM histidin)	0,1	0,2	0,2	-
37°C	1 (không chứa histidin)	0,1	0,4	0,7	0,9
	2 (10 mM histidin)	0,1	0,2	0,3	0,4
37°C + ánh sáng	1 (không chứa histidin)	0,2	0,8	0,8	-
	2 (10 mM histidin)	0,1	0,3	0,6	-

Các kết quả được thể hiện trên bảng 2 cho thấy rằng khi histidin có mặt trong chế phẩm, các HMWP được tạo ra ít hơn trong quá trình bảo quản. Nồng độ HMWP thấp hơn tương ứng với độ ổn định tốt hơn, có nghĩa là các chế phẩm này ổn định hơn về hóa học khi histidin có mặt cả khi có và không có sự tiếp xúc với ánh sáng.

Bảng 3. Sự tạo thành các tạp chất kỵ nước 2 trong các chế phẩm chứa semaglutit trong các điều kiện nhất định.

Các điều kiện	Chế phẩm số	Các tạp chất kỵ nước 2 (%)			
		0 tuần	4 tuần	8 tuần	12 tuần
30°C	1 (không chứa histidin)	<0,1	0,2	0,7	-
	2 (10 mM histidin)	<0,1	0,1	0,2	-
37°C	1 (không chứa histidin)	<0,1	0,3	0,8	1,1
	2 (10 mM histidin)	<0,1	0,1	0,4	0,4
37°C+ánh sáng	1 (không chứa histidin)	0,1	0,8	0,8	-
	2 (10 mM histidin)	0,1	0,4	0,5	-

Các kết quả được thể hiện trên bảng 3 cho thấy rằng khi histidin có mặt trong các chế phẩm, các tạp chất kỵ nước 2 được tạo ra ít hơn trong quá trình bảo quản ở cả nhiệt độ 30°C, 37°C và 37°C+ánh sáng, có nghĩa là các chế phẩm này ổn định hơn khi có mặt histidin.

Bảng 4. Sự tạo thành các tạp chất kỵ nước 1 trong các chế phẩm chứa semaglutit trong các điều kiện nhất định.

Các điều kiện	Chế phẩm số	Các tạp chất kỵ nước 1 (%)			
		0 tuần	4 tuần	8 tuần	12 tuần
30°C	1 (không chứa histidin)	1,6	2,3	2,8	-
	2 (10 mM histidin)	1,5	1,8	2,1	-
37°C	1 (không chứa histidin)	1,6	3,0	4,6	5,7
	2 (10 mM histidin)	1,5	2,5	3,3	4,5
37°C+ánh sáng	1 (không chứa histidin)	2,3	5,0	6,1	-
	2 (10 mM histidin)	1,6	2,7	3,6	-

Các kết quả được thể hiện trên bảng 4 cho thấy rằng khi histidin có mặt trong chế phẩm này, các tạp chất kỵ nước 1 được tạo ra ít hơn trong quá trình bảo quản ở cả nhiệt độ 30°C, 37°C và 37°C+ánh sáng, có nghĩa là chế phẩm này ổn định hơn về hóa học khi có mặt histidin.

Ví dụ 2

Các chế phẩm chứa semaglutit được thử nghiệm trong ví dụ này. Các chế phẩm được thử nghiệm chứa semaglutit (0,5 mg/ml), propylen glycol (18,5 mg/ml), dinatri hydro phosphat dihydrat (1,42 mg/ml), phenol (0, 0,1 hoặc 5,5 mg/ml) và tùy ý histidin (10mM) như được chỉ rõ trong các bảng 5-9, ở pH 7,4 trong dung dịch nước. Các chế phẩm này được bào chế như được mô tả trong mục Các phương pháp tổng quát và xác định đặc tính và các dược phẩm chứa semaglutit được bổ sung vào ống tiêm đã nạp trước (pre-filled syringe - PFS) có kim tiêm gắn sẵn (thể tích nạp là 0,5 ml) hoặc 1,5ml hộp chứa (thể tích nạp là 1,5ml). Các ống tiêm đã nạp trước hoặc các hộp chứa được bảo quản ở nhiệt độ 37°C và độ ổn định hóa học được theo dõi theo thời gian. Một số chế phẩm được cho tiếp xúc với ánh sáng nhân tạo trong thời gian 96 giờ ở 1000 lux. Sau khi cho tiếp xúc với ánh sáng, độ ổn định hóa học được theo dõi trong quá trình bảo quản ở nhiệt độ 37°C. Độ ổn định hóa học được xác định bằng cách đo mức tạo thành HMWP như được mô tả trong thử nghiệm (I) sau khi bảo quản ở nhiệt độ 37°C và 37°C+ánh sáng; các kết quả được đưa ra trong bảng 5. Mức tạo thành các tạp chất kỵ nước 1 và 2 được xác định như được mô tả trong thử nghiệm (II) sau khi bảo quản ở nhiệt độ 37°C và 37°C+ánh sáng; các kết quả được đưa ra trong bảng 6 và 7. Tổng quan về các kết quả độ ổn định hóa học đã tính toán dưới dạng % tăng lên mỗi tháng được đưa ra trong bảng 8. Độ ổn định vật lý như được thể hiện bởi thử nghiệm Thioflavin T (ThT) được xác định bằng thử nghiệm (III) được mô tả ở đây và các kết quả được đưa ra trong bảng 9.

Theo các kết quả của ví dụ 1, các kết quả này thể hiện rằng độ ổn định hóa học của semaglutit được cải thiện khi histidin có mặt trong chế phẩm cả khi có và không có sự tiếp xúc với ánh sáng. Độ ổn định hóa học được cải thiện với sự có mặt của histidin cũng được quan sát thấy không phụ thuộc vào bao gói chính (ống tiêm đã nạp trước hoặc hộp chứa).

Về độ ổn định vật lý, các kết quả được thể hiện trên bảng 9 cho thấy rằng thời gian trễ lâu hơn thu được đối với các chế phẩm chứa histidin với sự có mặt của 5,5 mg/ml phenol có hoặc không có sự tiếp xúc với ánh sáng, có nghĩa là chế phẩm này ổn định về vật lý hơn khi có mặt histidin.

Bảng 5. Sự tạo thành HMWP trong các chế phẩm chứa semaglutit trong các điều kiện nhất định

10 mM histidin (Có/không)	Bao gói chính (PFS/hộp chứa)	Phenol (mg/ml)	Tiếp xúc với ánh sáng (Có/không)	HMWP (%) trong quá trình bảo quản ở nhiệt độ 37°C (tháng)			
				0	1	2	3
Không	PFS	0	Số	0,1	0,6	0,8	0,9
Không	Hộp chứa	0	Số	0,1	0,2	0,3	0,5
Có	PFS	0	Số	0,1	0,2	0,7	0,5
Có	Hộp chứa	0	Số	0,1	0,2	0,3	0,5
Có	Hộp chứa	0	Có	0,2	0,3	0,5	0,7
Không	Hộp chứa	5,5	Số	0,2	2,0	3,9	5,8
Không	PFS	5,5	Số	0,2	2,3	4,4	6,2
Không	Hộp chứa	5,5	Có	0,4	2,3	4,1	6,2
Có	Hộp chứa	5,5	Số	0,1	0,3	0,6	1,3
Có	PFS	5,5	Số	0,1	0,4	1,0	2,0
Có	Hộp chứa	5,5	Có	0,2	0,4	1,0	1,8
Không	Hộp chứa	0,1	Số	0,1	0,2	0,4	0,5
Có	Hộp chứa	0,1	Số	0,1	0,2	0,3	0,5

Bảng 6. Sự tạo thành các tạp chất kỵ nước 2 trong các chế phẩm chứa semaglutit trong các điều kiện nhất định

10 mM histidin (Có/không)	Bao gói chính (PFS/hộp chứa)	Phenol (mg/ml)	Tiếp xúc với ánh sáng (Có/không)	Các tạp chất kỵ nước 2 (%) trong quá trình bảo quản ở nhiệt độ 37°C (tháng)			
				0	1	2	3
Không	PFS	0	Không	0,1	0,6	0,7	1,0
Không	Hộp chứa	0	Không	<0,1	0,3	0,5	0,6
Có	PFS	0	Không	<0,1	0,3	0,6	0,8
Có	Hộp chứa	0	Không	<0,1	0,2	0,4	0,5
Có	Hộp chứa	0	Có	0,1	0,3	0,5	0,6
Không	Hộp chứa	5,5	Không	<0,1	1,4	2,7	4,0
Không	PFS	5,5	Không	0,1	1,7	2,9	4,4
Không	Hộp chứa	5,5	Có	0,2	1,6	2,8	4,7
Có	Hộp chứa	5,5	Không	<0,1	0,2	0,6	1,3
Có	PFS	5,5	Không	<0,1	0,3	1,4	1,4
Có	Hộp chứa	5,5	Có	0,1	0,4	0,9	1,5
Không	Hộp chứa	0,1	Không	<0,1	0,2	0,4	0,6
Có	Hộp chứa	0,1	Không	<0,1	0,2	0,4	0,4

Bảng 7. Sự tạo thành các tạp chất kỵ nước 1 trong các chế phẩm chứa semaglutit trong các điều kiện nhất định

10 mM histidin (Có/không)	Bao gói chính (PFS/hộp chứa)	Phenol (mg/ml)	Tiếp xúc với ánh sáng (Có/không)	Các tạp chất kỵ nước 1 (%) trong quá trình bảo quản ở nhiệt độ 37°C (tháng)			
				0	1	2	3
Không	PFS	0	Không	1,6	3,0	4,5	5,8
Không	Hộp chứa	0	Không	1,6	2,8	4,3	5,6
Có	PFS	0	Không	1,5	2,5	3,7	5,0
Có	Hộp chứa	0	Không	1,5	2,4	3,7	4,8
Có	Hộp chứa	0	Có	1,5	2,5	3,8	4,9
Không	Hộp chứa	5,5	Không	1,7	3,2	5,3	6,7
Không	PFS	5,5	Không	1,7	3,4	5,5	6,9
Không	Hộp chứa	5,5	Có	1,7	3,4	5,5	6,9
Có	Hộp chứa	5,5	Không	1,6	2,6	4,0	5,4
Có	PFS	5,5	Không	1,6	2,7	4,4	5,4
Có	Hộp chứa	5,5	Có	1,6	2,7	4,2	5,5
Không	Hộp chứa	0,1	Không	1,5	2,8	4,4	5,6
Có	Hộp chứa	0,1	Không	1,5	2,5	3,8	4,8

Bảng 8. Tổng quan về độ ổn định hóa học dưới dạng % tăng lên mỗi tháng đối với HMWP, các tạp chất kỵ nước 1 và các tạp chất kỵ nước 2

Bao gói chính (PFS/hộp chứa)	Phenol (mg/ml)	10 mM histidin (Có/không)	Tiếp xúc với ánh sáng (Có/không)	HMWP (%/tháng)	Các tạp chất kỵ nước 1 (%/tháng)	Các tạp chất kỵ nước 2 (%/tháng)
Hộp chứa	0	Không	Không	0,13	1,32	0,17
Hộp chứa	0	Có	Không	0,13	1,10	0,14
Hộp chứa	0	Có	Có	0,17	1,12	0,17
Hộp chứa	0,1	Không	Không	0,14	1,36	0,17
Hộp chứa	0,1	Có	Không	0,13	1,09	0,11
Hộp chứa	5,5	Không	Không	1,83	1,67	1,27
Hộp chứa	5,5	Không	Có	1,88	1,73	1,44
Hộp chứa	5,5	Có	Không	0,38	1,25	0,39
Hộp chứa	5,5	Có	Có	0,53	1,29	0,46
PFS	0	Không	Không	0,25	1,38	0,27
PFS	0	Có	Không	0,17	1,14	0,23
PFS	5,5	Không	Không	1,96	1,73	1,38
PFS	5,5	Có	Không	0,62	1,28	0,49

Bảng 9. Độ ổn định vật lý của các chế phẩm chứa semaglutit như được thể hiện bằng thử nghiệm Thioflavin T (ThT). Thời gian trễ dài hơn tương ứng với độ ổn định vật lý tốt hơn.

10 mM histidin (Có/không)	Bao gói chính (PFS/hộp chứa)	Phenol (mg/ml)	Tiếp xúc với ánh sáng (Có/không)	Thời gian trễ (giờ)
Không	PFS	0	Không	>166
Không	Hộp chứa	0	Không	>166
Có	PFS	0	Không	>166
Có	Hộp chứa	0	Không	>166
Có	Hộp chứa	0	Có	>166
Không	Hộp chứa	5,5	Không	100
Không	PFS	5,5	Không	97
Không	Hộp chứa	5,5	Có	50
Có	Hộp chứa	5,5	Không	>166
Có	PFS	5,5	Không	149
Có	Hộp chứa	5,5	Có	>166
Không	Hộp chứa	0,1	Không	>166
Có	Hộp chứa	0,1	Không	>166

Các kết quả là trung bình của 6 mẫu được thử nghiệm

Ví dụ 3

Các chế phẩm chứa semaglutit được thử nghiệm trong ví dụ này. Các chế phẩm được thử nghiệm chứa semaglutit (0,1, 0,5, 2,0, 5,0 và 10mg/ml), propylen glycol (18,5 mg/ml), dinatri hydro phosphat dihydrat (1,42 mg/ml) và tùy ý histidin (5 và 10mM) như được chỉ rõ trong các bảng 10, ở pH 7,4 trong dung dịch nước. Các chế phẩm này được bào chế như được mô tả trong Các phương pháp tổng quát và xác định đặc tính và các chế phẩm chứa semaglutit, được bổ sung vào ống tiêm đã nạp trước (PFS) có kim tiêm gắn sẵn (thể tích nạp là 0,5 ml). Các ống tiêm đã nạp trước được bảo quản ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 3 tháng và độ ổn định hóa học được theo dõi theo thời gian. Độ ổn định hóa học được xác định bằng cách đo mức tạo thành HMWP như được mô tả trong thử nghiệm(I) sau khi bảo quản ở nhiệt độ 30°C. Mức tạo thành các tạp chất kỵ nước 1 và 2 được xác định như được mô tả trong thử nghiệm (II) sau khi bảo quản ở

hiệt độ 30°C. Các kết quả được tính toán dưới dạng % tăng lên mỗi tháng được đưa ra trong bảng 10.

Bảng 10. Tổng quan về độ ổn định hóa học được đưa ra dưới dạng % tăng lên mỗi tháng đối với HMWP, các tạp chất kỵ nước 1 và 2 trong quá trình bảo quản ở nhiệt độ 30°C.

Histidin (mM)	Semaglutit (mg/ml)	HMWP (%/tháng)	Các tạp chất kỵ nước 1 (%/tháng)	Các tạp chất kỵ nước 2 (%/tháng)
0	0,5	0,35	0,71	0,37
0	5	0,19	0,46	0,19
0	10	0,16	0,44	0,22
5	0,5	0,11	0,41	0,17
10	0,1	0,08	0,41	0,09
10	0,5	0,10	0,36	0,09
10	2	0,08	0,40	0,10
10	5	0,10	0,40	0,10
10	10	0,12	0,39	0,18

Các kết quả thể hiện rằng độ ổn định hóa học của semaglutit được cải thiện khi histidin có mặt trong chế phẩm không phụ thuộc vào lượng semaglutit và không phụ thuộc vào lượng histidin.

Tương tự, các chế phẩm chứa 0,5 mg/ml semaglutit, 18,5 mg/ml propylen glycol, 1,42 mg/ml dinatri hydrogen phosphat dihydrat có và không có 10 mM histidin trong dung dịch nước ở độ pH 7,4 được bảo quản ở nhiệt độ 30 °C trong thời gian ba tháng trong ống tiêm đã nạp trước từ các nhà cung cấp khác nhau. Các kết quả thể hiện rằng độ ổn định hóa học của semaglutit được cải thiện không phụ thuộc vào ống tiêm/nhà cung cấp được sử dụng.

Trong khi các đặc điểm nhất định theo sáng chế đã được minh họa và được mô tả ở đây, nhiều biến thể, thay thế, thay đổi, và tương đương sẽ khả thi đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Do đó, cần hiểu rằng các yêu cầu bảo hộ kèm theo được dự định để bao hàm toàn bộ các biến thể và thay đổi như vật theo tinh thần của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng lỏng chứa semaglutit, chất đẳng trương và histidin, trong đó nồng độ của histidin là 0,5-100 mM và trong đó độ pH của dược phẩm này nằm trong khoảng 6,0-10,0.
2. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó nồng độ của histidin là 0,5-15 mM.
3. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này là dung dịch nước chứa ít nhất 60% (khối lượng/khối lượng) là nước, chẳng hạn ít nhất 70% (khối lượng/khối lượng) là nước hoặc ít nhất 80% (khối lượng/khối lượng) là nước.
4. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nồng độ của semaglutit là 0,1-15 mg/ml dược phẩm này.
5. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nồng độ của semaglutit là 0,1-10 mg/ml dược phẩm này.
6. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng như chất đệm.
7. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa chất đệm phosphat.
8. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này chứa dinatri hydro phosphat dihydrat làm chất đệm.
9. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất đẳng trương là propylen glycol.
10. Dược phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này là ống tiêm đã nạp trước hoặc hộp chứa.
11. Kit chứa dược phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên và hướng dẫn sử dụng.
12. Kit theo điểm 11, trong đó kit này bao gồm ống tiêm đã nạp trước để sử dụng dược phẩm dạng lỏng cho đối tượng.
13. Kit theo điểm 11, trong đó kit này bao gồm bút tiêm dùng nhiều lần hoặc ống tiêm đã nạp trước để sử dụng dược phẩm dạng lỏng cho đối tượng.