



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

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



1-0045271

(51)^{2020.01} A61K 47/02; A61P 3/10; A61K 47/10; (13) B
A61K 38/26

(21) 1-2020-07588

(22) 14/06/2019

(86) PCT/US2019/037146 14/06/2019

(87) WO2019/245893 26/12/2019

(30) 62/688,632 22/06/2018 US

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/03/2021 396A

(71) ELI LILLY AND COMPANY (US)

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America

(72) CORVARI, Vincent John (US); MINIE, Christopher Sears (US); MISHRA, Dinesh Shyandeo (US); QIAN, Ken Kangyi (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA TIRZEPATIDE

(21) 1-2020-07588

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa tirzepatide, trong đó dược phẩm này chứa chất được chọn từ NaCl và propylen glycol; và dinatri hydro phosphat.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa peptit đồng chủ vận GIP/GLP1 để tiêm dưới da. Dược phẩm này chứa tirzepatide, NaCl, và dinatri hydro phosphat. Dược phẩm này tạo ra độ ổn định trong thời hạn sử dụng chấp nhận được về mặt thương mại, độ ổn định khi sử dụng, và có liên quan đến trải nghiệm chấp nhận được của bệnh nhân tại vị trí tiêm. Một dược phẩm thay thế chứa tirzepatide, propylen glycol, và dinatri hydro phosphat mà cũng tạo ra độ ổn định trong thời hạn sử dụng chấp nhận được.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh đái tháo đường là rối loạn mạn tính được đặc trưng bởi chứng tăng glucoza máu do thiếu hụt sự tiết insulin, hoạt tính insulin, hoặc cả hai. Ở bệnh đái tháo đường typ 2 (“T2D”), các tác dụng kết hợp của sự suy giảm tiết insulin và tính kháng insulin có liên quan đến mức glucoza máu tăng. Tirzepatide là peptit đồng chủ vận GIP/GLP1 hữu ích trong việc điều trị bệnh đái tháo đường. Tirzepatide hữu ích trong việc điều trị bệnh béo phì.

US9474780 nói chung mô tả các chế phẩm chứa chất chủ vận GIP/GLP1, được dùng qua đường ngoài đường tiêu hóa. US9474780 mô tả và yêu cầu bảo hộ tirzepatide. Có mong muốn về các chế phẩm chứa tirzepatide tạo ra độ ổn định chấp nhận được và trải nghiệm chấp nhận được của bệnh nhân tại vị trí tiêm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế nhằm đáp ứng các nhu cầu này bằng cách đề xuất các chế phẩm được dụng chứa tirzepatide, hoặc muối được dụng của nó; chứa chất được chọn từ nhóm bao gồm NaCl và propylen glycol; và dinatri hydro phosphat.

Theo một phương án, chất này là NaCl. Theo một phương án, nồng độ NaCl nằm trong khoảng từ khoảng 6,2 mg/ml đến khoảng 9,5 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ NaCl nằm trong khoảng từ khoảng 7,0 mg/ml đến khoảng 9,0 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ NaCl là khoảng 8,2 mg/ml.

Theo một phương án, chất này là propylen glycol. Theo một phương án, nồng độ propylen glycol nằm trong khoảng từ khoảng 12,0 mg/ml đến khoảng 18,0 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ propylen glycol nằm trong khoảng từ khoảng 14,0 mg/ml đến khoảng 16,0 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ propylen glycol là khoảng 15,0 mg/ml.

Theo một phương án, nồng độ dinatri hydro phosphat nằm trong khoảng từ khoảng 0,67 mg/ml đến khoảng 2,68 mg/ml. Theo một phương án, dinatri hydro phosphat nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 mg/ml đến khoảng 3,0 mg/ml. Theo một phương án, dinatri hydro phosphat là khoảng 1,34 mg/ml.

Theo một phương án, nồng độ tirzepatide nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg/ml đến khoảng 30 mg/ml và chất là NaCl. Theo một phương án, nồng độ tirzepatide nằm trong khoảng từ khoảng 10 mg/ml đến khoảng 30 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ tirzepatide nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg/ml đến khoảng 30 mg/ml; nồng độ NaCl là khoảng 8,2 mg/ml, và nồng độ dinatri hydro phosphat nằm trong khoảng từ khoảng 0,67 mg/ml đến khoảng 2,68 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ tirzepatide nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg/ml đến khoảng 30 mg/ml; nồng độ NaCl là khoảng 8,2 mg/ml, nồng độ dinatri hydro phosphat nằm trong khoảng từ khoảng 0,67 mg/ml đến khoảng 2,68 mg/ml, và chế phẩm được trình bày trong thiết bị tiêm tự động dùng một lần.

Theo một phương án, nồng độ tirzepatide nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg/ml đến khoảng 30 mg/ml; và chất là propylen glycol. Theo một phương án, tirzepatide nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg/ml đến khoảng 30 mg/ml; propylen glycol nằm trong khoảng từ khoảng 12,0 mg/ml đến khoảng 18,0 mg/ml, và nồng độ dinatri hydro phosphat là khoảng 1,34 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ tirzepatide nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg/ml đến khoảng 30 mg/ml; propylen glycol là khoảng 15,0 mg/ml, và nồng độ dinatri hydro phosphat là khoảng 1,34 mg/ml.

Theo một phương án, nồng độ tirzepatide nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg/ml đến khoảng 30 mg/ml. Theo các phương án nhất định, nồng độ tirzepatide nằm trong khoảng từ khoảng 10 mg/ml đến khoảng 30 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ tirzepatide được chọn từ nhóm bao gồm 5, 10, 15, 20, 25, và 30 mg/ml. Theo một phương án, 0,5 ml hoặc nhỏ hơn của chế phẩm được dùng dưới dạng liều. Theo một phương án,

nồng độ tirzepatide được chọn từ nhóm bao gồm 10, 20, và 30 mg/ml.

Theo một phương án, chế phẩm tirzepatide còn chứa chất bảo quản. Theo một phương án, chế phẩm tirzepatide chứa tirzepatide, dinatri hydro phosphat, propylen glycol, và chất bảo quản. Theo một phương án, chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm metacresol và phenol. Theo một phương án, nồng độ metacresol nằm trong khoảng từ khoảng 2,0 mg/ml đến khoảng 4,0 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ metacresol nằm trong khoảng từ khoảng 3,0 mg/ml đến khoảng 3,5 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ metacresol là khoảng 3,15 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ phenol nằm trong khoảng từ khoảng 3,0 mg/ml đến khoảng 7,0 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ phenol nằm trong khoảng từ khoảng 4,0 mg/ml đến khoảng 6,0 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ phenol là khoảng 5,0 mg/ml. Theo một phương án, chế phẩm tirzepatide được đề xuất trong đó nồng độ tirzepatide nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg/ml đến khoảng 30 mg/ml; nồng độ propylen glycol nằm trong khoảng từ khoảng 12,0 mg/ml đến khoảng 18,0 mg/ml; nồng độ dinatri hydro phosphat nằm trong khoảng từ khoảng 0,67 đến khoảng 2,68 mg/ml; và nồng độ metacresol nằm trong khoảng từ khoảng 2,0 mg/ml đến khoảng 4,0 mg/ml. Theo một phương án, nồng độ metacresol là khoảng 3,15 mg/ml. Theo một phương án, chế phẩm tirzepatide được đề xuất trong đó nồng độ tirzepatide nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg/ml đến khoảng 30 mg/ml; nồng độ propylen glycol nằm trong khoảng từ khoảng 12,0 mg/ml đến khoảng 18,0 mg/ml; nồng độ dinatri hydro phosphat nằm trong khoảng từ khoảng 0,67 đến khoảng 2,68 mg/ml; và nồng độ phenol nằm trong khoảng từ khoảng 3,0 mg/ml đến khoảng 7,0 mg/ml. Theo một phương án, chế phẩm tirzepatide được đề xuất trong đó nồng độ tirzepatide nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg/ml đến khoảng 30 mg/ml; nồng độ propylen glycol nằm trong khoảng từ khoảng 12,0 mg/ml đến khoảng 18,0 mg/ml; nồng độ dinatri hydro phosphat nằm trong khoảng từ khoảng 0,67 đến khoảng 2,68 mg/ml; và nồng độ phenol là khoảng 5,0 mg/ml.

Theo một phương án, liều của chế phẩm tirzepatide được dùng khoảng mỗi tuần một lần. Theo một phương án, liều của chế phẩm tirzepatide được dùng mỗi bảy ngày một lần.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường

bao gồm việc cho người cần điều trị dùng một trong số các chế phẩm được mô tả trên đây với liều có hiệu quả.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh béo phì bao gồm việc cho người cần điều trị dùng một trong số các chế phẩm được mô tả trên đây với liều có hiệu quả. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra sự giảm cân nặng trị liệu bao gồm việc cho người cần điều trị dùng một trong số các chế phẩm được mô tả trên đây với liều có hiệu quả. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng bệnh qua trung gian hoạt tính đồng chủ vận GIP/GLP1 bao gồm việc cho người cần điều trị dùng một trong số các chế phẩm được mô tả trên đây với liều có hiệu quả.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất một trong số các chế phẩm được mô tả trên đây để sử dụng làm thuốc.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất một trong số các chế phẩm được mô tả trên đây để sử dụng trong việc điều trị bệnh đái tháo đường. Theo một phương án, sáng chế đề xuất một trong số các chế phẩm được mô tả trên đây để sử dụng trong việc điều trị bệnh béo phì.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất một trong số các chế phẩm được mô tả trên đây để sử dụng trong việc tạo ra sự giảm cân nặng trị liệu. Theo một phương án, sáng chế đề xuất một trong số các chế phẩm được mô tả trên đây để sử dụng trong việc tạo ra sự giảm cân nặng không trị liệu.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất vật phẩm sản xuất chứa một trong số các chế phẩm được mô tả trên đây. Theo các phương án nhất định, vật phẩm sản xuất là lọ dùng nhiều lần. Theo các phương án nhất định, vật phẩm sản xuất là bơm tiêm đã được nạp trước. Theo các phương án nhất định, vật phẩm sản xuất là thiết bị tiêm tự động (“máy tiêm tự động”). Một ví dụ về máy tiêm tự động, như được dự tính trong bản mô tả này, có trong patent Hoa Kỳ 8,734,394.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “tirzepatide” có nghĩa là peptit đồng chủ vận GIP/GLP1 như được mô tả trong US 9,474,780 và được mô tả bằng số đăng ký CAS:

2023788-19-2. Tirzepatide được mô tả trong ví dụ 1 của US 9474,780, với trình tự sau: YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS

trong đó X₁ là Aib; X₂ là Aib; K ở vị trí 20 được biến đổi hóa học thông qua sự tiếp hợp vào nhóm epsilon-amino của chuỗi bên K bằng (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)₂-(γGlu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H; và axit amin đầu tận cùng C được amit hóa dưới dạng amit bậc một đầu tận cùng C (SEQ ID NO: 1).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, “muối được dụng” là đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình. Theo một phương án, muối được dụng là muối tirzepatide trifloaxetat.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “không chứa chất hoạt động bề mặt” có nghĩa là chế phẩm không chứa các chất hoạt động bề mặt được bổ sung vào, hoặc chỉ chứa lượng *tối thiểu* của chất hoạt động bề mặt được bổ sung vào.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “propylen glycol” là đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình. Propylen glycol cũng được biểu thị bằng công thức: C₃H₈O₂.

Chế phẩm theo sáng chế có các nồng độ của tirzepatide nằm trong khoảng từ 5 mg/ml đến 30 mg/ml. Chế phẩm theo sáng chế có thể có các nồng độ cụ thể là 5, 10, 15, 20, 25, và 30 mg/ml. Các chế phẩm như vậy có thể được trình bày trong bơm tiêm đã được nạp trước. Bơm tiêm đã được nạp trước như vậy có thể hữu ích để dùng một nửa mililit của chế phẩm như vậy trên mỗi bệnh nhân mỗi liều. Liều của chế phẩm tirzepatide có thể được dùng bằng cách sử dụng phác đồ dùng liều được quyết định bởi thầy thuốc.

Các chế phẩm này là vô trùng khi đầu tiên được sản xuất. Nếu được cung cấp trong lọ hoặc ống dùng nhiều lần, hợp chất hoặc hỗn hợp các hợp chất bảo quản kháng khuẩn mà tương hợp với các thành phần khác của chế phẩm có thể được bổ sung vào ở mức độ đủ để đáp ứng các yêu cầu bảo quản kháng khuẩn áp dụng được của cơ quan quản lý. Các chất bảo quản được dụng là đã được biết rõ trong lĩnh vực này. (Xem, ví dụ, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006). Theo một phương án, chất bảo quản là meta-cresol. Theo một phương án, chất bảo quản là phenol. Chế phẩm dùng cho bơm tiêm đã

được nạp trước dùng một lần không cần chất bảo quản. Theo một phương án, chế phẩm không chứa chất hoạt động bề mặt.

Độ pH của chế phẩm tirzepatide theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,5 và nó được điều chỉnh bằng cách sử dụng các axit và các bazơ thích hợp về mặt sinh lý học, khi có thể cần thiết để đạt được độ pH mong muốn. Theo một phương án, đích độ pH nằm trong khoảng từ 6,7 đến 7,3. Trải nghiệm của bệnh nhân tại vị trí tiêm là vấn đề cần quan tâm đối với chế phẩm được dùng dưới da. Mong muốn lựa chọn chế phẩm liên quan đến sự trải nghiệm chấp nhận được của bệnh nhân tại vị trí tiêm. Ví dụ, NaCl và xitrat có liên quan đến sự đau nhức tại vị trí tiêm. (Laursen, T.; Hansen, B.; Fisker, S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2006, 98, (2), 218-221.), (Fransson, J.; Espander-Jansson, A. Local tolerance of subcutaneous injections. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1996, 48, (10), 1012-1015.) Còn mong muốn làm phù hợp độ trương (tức là, nồng độ molal đồng thẩm áp) của dịch thể tại vị trí tiêm càng gần càng tốt khi dùng các chế phẩm do các dung dịch không gần đẳng trương với dịch thể có thể tạo ra cảm giác đau nhức khi được dùng. Mong muốn rằng các chế phẩm gần đẳng trương với dịch thể tại các vị trí tiêm. Chế phẩm theo sáng chế chứa tirzepatide, NaCl, và dinatri hydro phosphat có liên quan đến trải nghiệm chấp nhận được của bệnh nhân tại vị trí tiêm. Cũng như vậy, chế phẩm chứa tirzepatide, propylene glycol, và dinatri hydro phosphat có liên quan đến trải nghiệm chấp nhận được của bệnh nhân tại vị trí tiêm.

Theo một phương án, độ pH được điều chỉnh bằng cách sử dụng bazơ để tạo thuận lợi cho sự hòa tan trong dung dịch đậm. Việc bổ sung axit vào chế phẩm có thể cần thiết để điều chỉnh độ pH đến khoảng độ pH mong muốn. Theo một phương án, NaOH được sử dụng để tạo thuận lợi cho sự hòa tan của tirzepatide trong chất đậm. Theo một phương án, HCl được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH của chế phẩm chứa tirzepatide đã hòa tan đến khoảng độ pH mong muốn.

Các chế phẩm theo sáng chế thường được dùng dưới da. Các chế phẩm thường được dùng bằng cách sử dụng bút đã được nạp trước, dùng một lần, bút có thể tái sử dụng, hoặc máy tiêm dạng bút tự động. Chế phẩm này có thể được dùng bằng cách sử dụng lọ dùng nhiều lần hoặc dụng cụ bơm. Theo một phương án, dụng cụ này là thiết bị

tiêm tự động như được yêu cầu bảo hộ bởi patent Hoa Kỳ số 8,734,394.

Chế phẩm chứa tirzepatide, NaCl, và dinatri hydro phosphat tạo ra độ ổn định trong thời hạn sử dụng mong muốn và tạo ra cho các bệnh nhân sự trải nghiệm chấp nhận được tại vị trí tiêm. Cũng như vậy, chế phẩm chứa tirzepatide, propylen glycol, và dinatri hydro phosphat tạo ra độ ổn định trong thời hạn sử dụng mong muốn và tạo ra cho các bệnh nhân sự trải nghiệm chấp nhận được tại vị trí tiêm. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “độ ổn định trong thời hạn sử dụng” được đo dưới các điều kiện được kiểm soát ở khoảng 5 độ Celsius. Chế phẩm chứa tirzepatide, NaCl, và dinatri hydro phosphat tạo ra độ ổn định khi sử dụng chấp nhận được. Cũng như vậy, chế phẩm chứa tirzepatide, propylen glycol, và dinatri hydro phosphat tạo ra độ ổn định khi sử dụng chấp nhận được. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “độ ổn định khi sử dụng” được dùng để chỉ độ ổn định của chế phẩm đo được dưới các điều kiện được kiểm soát ở hoặc khoảng 25 độ Celsius hoặc ở hoặc khoảng 40 độ Celsius.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ #1 – Chế phẩm chứa NaCl

Chế phẩm này được bào chế về căn bản như được mô tả trong bản mô tả này. Các chế phẩm chứa 5, 10, 15, 20, 25, và 30 mg/ml tirzepatide, mỗi chế phẩm chứa các thành phần được nêu trong bảng 1. Axit hoặc bazơ tùy ý được bổ sung vào để đạt được khoảng độ pH mong muốn. Nước được bổ sung vào với số lượng đủ (*quantum satis - q.s.*) đến một mililit tổng thể tích cuối.

Bảng 1. Chế phẩm bào chế chứa Tirzepatide, Phosphat, và NaCl

Thành phần	Nồng độ (mg/ml)
Tirzepatide	5, 10, 15, 20, 25, và 30
đinatri hydro phosphat*	1,34
NaCl	8,2

*Dung dịch đệm phosphat 5 mM được sử dụng

Ví dụ #2 – Chế phẩm chứa propylen glycol

Chế phẩm này được bào chế về căn bản như được mô tả trong bản mô tả này. Các chế phẩm này cung cấp các chế phẩm 5, 10, 15, 20, 25, và 30 mg/ml của tirzepatide, mỗi chế phẩm chứa các thành phần được nêu trong bảng 2. Axit hoặc bazơ tùy ý được bổ sung vào để đạt được khoảng độ pH mong muốn. Nước được bổ sung vào với số lượng đủ đến một mililit tổng thể tích cuối.

Bảng 2. Chế phẩm bào chế chứa Tirzepatide, Phosphat, và Propylen Glycol

Thành phần	Nồng độ (mg/ml)
Tirzepatide	5, 10, 15, 20, 25, và 30
đinatri hydro phosphat*	1,34
Propylen glycol	15

*Dung dịch đệm phosphat 5mM được sử dụng

Nghiên cứu độ ổn định khi sử dụng bằng sắc ký loại cỡ (Size Exclusion Chromatography - SEC)

Quy trình này là phương pháp HPLC loại cỡ đẳng dòng với sự phát hiện UV ở 214 nm và được thiết kế để xác định các lượng tương đối của monome tirzepatide và tổng số khối kết tụ. Monome và khối kết tụ được báo cáo dưới dạng tỷ lệ phần trăm diện tích pic so với tổng diện tích. Quy trình này chứng tỏ độ ổn định như được đo bởi khả năng của nó để phân tích các tạp chất đã biết từ tirzepatide. Nghiên cứu này so sánh các chế phẩm thay thế với các chế phẩm theo sáng chế, bào chế được như được thể hiện bởi bảng 3. Độ ổn định từ nghiên cứu này được thể hiện trong bảng 4.

Nghiên cứu độ ổn định so sánh các chế phẩm thay thế:

Bảng 3

Thành phần	Chế phẩm bào chế			
	Đối chứng	NaCl	Manitol	Glyxerol
Tirzepatide (mg/ml)	2	2	2	2
Dinatri hydro phosphat 7H ₂ O (mg/ml)**	2,68	2,68	2,68	2,68

NaCl (mg/ml)	-----	8,8	-----	-----
Manitol (mg/ml)	-----	-----	45	-----
Glyxerol (mg/ml)	-----	-----	-----	27
Nước (mg/ml)	<i>lượng vừa đủ đến 1 ml</i>	<i>lượng vừa đủ đến 1 ml</i>	<i>lượng vừa đủ đến 1 ml</i>	<i>lượng vừa đủ đến 1 ml</i>

**Dung dịch đệm phosphat 10 mM được sử dụng

Bảng 4. Monome tirzepatide (% diện tích pic) bằng sắc ký loại cỡ (SEC)

Chế phẩm	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (tháng)			
		0	0,5	1	2
Đối chứng (bảng 3)	25	98,25	98,15	97,76	96,63
	40		97,62	95,80	93,19
NaCl (bảng 3)	25	98,23	98,13	97,95	97,47
	40		97,84	97,28	96,22
Manitol (bảng 3)	25	98,23	97,87	97,39	95,17
	40		96,72	92,71	83,48
Glyxerol (bảng 3)	25	98,25	98,11	97,77	96,62
	40		97,36	94,51	84,11

Nghiên cứu độ ổn định trong thời hạn sử dụng bằng RP-HPLC:

Quy trình này là phương pháp HPLC pha đảo gradien với sự phát hiện UV ở 214 nm và được thiết kế để xác định lượng, sự nhận diện, và độ tinh khiết của tirzepatide trong sản phẩm thuốc. Sự nhận diện được xác định bằng cách khớp thời gian lưu của pic chính với thời gian lưu của pic chính của chuẩn tham chiếu ngoại. Lượng được xác định bằng cách so sánh diện tích pic chính với pic tương ứng trong chuẩn tham chiếu ngoại. Các tạp chất và các chất liên quan được báo cáo dưới dạng tỷ lệ phần trăm diện tích pic so với tổng diện tích pic. Quy trình này chứng tỏ độ ổn định như được xác định bởi khả năng của nó để phân tích các tạp chất đã biết từ tirzepatide. Như được thể hiện bởi bảng

4, chế phẩm chứa NaCl làm chất điều chỉnh độ trương tạo ra độ ổn định khi sử dụng chấp nhận được.

Nghiên cứu độ ổn định trong thời hạn sử dụng bằng sắc ký loại cỡ (SEC)

Các phương pháp nghiên cứu độ ổn định bằng cách loại cỡ và RP-HPLC được mô tả trên đây trong bản mô tả này được áp dụng để so sánh các chế phẩm chứa NaCl làm chất điều chỉnh độ trương và chất làm ổn định với các chế phẩm chứa propylen glycol làm chất điều chỉnh độ trương và chất làm ổn định. Nghiên cứu này minh họa độ ổn định trong thời hạn sử dụng chấp nhận được của chế phẩm theo sáng chế chứa chất NaCl hoặc chứa chất là propylen glycol. Các chế phẩm được sử dụng cho nghiên cứu này được nêu trong bảng 5. Độ ổn định từ nghiên cứu này được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 5. So sánh giữa NaCl và propylen glycol

Thành phần	Chế phẩm bào chế chứa chất là NaCl	Chế phẩm bào chế chứa chất là propylen glycol
Tirzepatide (mg/ml)	20	20
Dinatri hydro phosphat 7H ₂ O (mg/ml)*	1,34	1,34
NaCl (mg/ml))	8,8	-----
Propylen glycol (mg/ml)	-----	15
Nước	<i>lượng vừa đủ đến ml</i>	<i>lượng vừa đủ đến ml</i>

*Dung dịch đệm phosphat 5 mM được sử dụng trong nghiên cứu

Bảng 6. So sánh NaCl với propylen glycol làm chất trong các chế phẩm bào chế tirzepatide bằng cách xác định monome (% diện tích pic) bằng SEC và độ tinh khiết bằng RP-HPLC

Monome bằng SEC					
Chế phẩm	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (tháng)			
		0	1	2	3
NaCl (bảng 5)	5	99,35	—	—	98,81
	30		97,20	98,03	97,79

Propylen glycol (bảng 5)	5	98,51	98,20		
	30		97,94		
Độ tinh khiết bằng RP-HPLC					
Chế phẩm	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (tháng)			
		0	1	2	3
NaCl (bảng 5)	5	92,87	–	–	95,95
	30		91,70	90,40	89,26
Propylen glycol (bảng 5)	5	93,38	93,31		
	30		92,04		

Nghiên cứu chứng đau khi tiêm:

Tất cả các chế phẩm được bào chế như được mô tả bởi bảng 7. Mỗi lọ chế phẩm dung dịch được giữ ở nhiệt độ trong phòng khoảng 30 phút, nhưng không vượt quá bốn giờ. Các chế phẩm đông khô đã được hoàn nguyên được sử dụng ngay. Tất cả các lần tiêm được quay giữa 4 góc phần tư của bụng, theo thứ tự sau; góc phần tư trái dưới; góc phần tư phải dưới; góc phần tư trái trên; và góc phần tư phải trên. Bơm tiêm với kim tiêm cỡ kim 29 được sử dụng để dùng chế phẩm từ lọ. Nếp gấp của da tại vị trí tiêm được nắm chặt bởi đối tượng, và kim tiêm được lồng vào ở khoảng góc 45 độ. Người thứ hai sử dụng đồng hồ bấm giây để đo độ dài thời gian tiêm. Đối tượng đẩy từ từ pittông của bơm tiêm cho đến khi 0,5 ml chế phẩm được tiêm vào. Thời gian tiêm đích là khoảng thời gian 4 giây, và không nhiều hơn 5 giây. Kim tiêm được rút ra khỏi da sau khi tiêm và da được nhả ra khỏi sự nắm chặt của đối tượng. Đối tượng ngay lập tức đánh giá chứng đau sau mỗi lần tiêm. Các phép đo chứng đau được đánh giá bằng cách sử dụng thang trực quan tương tự (visual analog scale - VAS) đã được phê chuẩn 100 mm đối với chứng đau. VAS là công cụ đã được phê chuẩn tốt để đánh giá chứng đau tại vị trí tiêm (Williamson, A.; Hoggart, B. Pain: A review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing* 2005, 14, (7), 798-804). VAS được trình bày dưới dạng đường 10 cm (100 mm), được neo bằng dấu hiệu mô tả bằng lời, thông thường là “không đau” và “đau tương đương chùng xấu nhất.” Đối tượng được hỏi để đánh dấu đường 100 mm để chỉ ra cường độ đau tại các thời điểm và như được chỉ ra về mặt lâm sàng. Nhân viên sử dụng thước

kẹp để đo khoảng cách từ 0 đến đầu mà đối tượng đặt lên trên VAS, và để ghi lại phép đo trong tài liệu gốc. Các kết quả từ nghiên cứu này xuất hiện trong bảng 8. Trải nghiệm chấp nhận được của bệnh nhân tại vị trí tiêm được phản ánh bởi chỉ thị cường độ đau nhẹ (so với vừa phải hoặc nặng).

Bảng 7

Các chế phẩm cho nghiên cứu cường độ đau.	Chế phẩm bảo chế chứa NaCl	Chế phẩm bảo chế chứa propylen glycol
Thành phần		
Tirzepatide (mg/ml)	20	20
Dinatri hydro phosphat 7H ₂ O (mg/ml)*	1,34	1,34
NaCl (mg/ml))	8,8	-----
Propylen glycol (mg/ml)	-----	15
Nước	<i>lượng vừa đủ đến ml</i>	<i>lượng vừa đủ đến ml</i>

Thành phần	Giả dược chứa NaCl làm chất	Giả dược chứa propylen glycol làm chất
Tirzepatide (mg/ml)	0	0
Dinatri hydro phosphat 7H ₂ O (mg/ml)*	1,34	1,34
NaCl (mg/ml))	8,8	-----
Propylen glycol (mg/ml)	-----	15
Nước	<i>lượng vừa đủ đến ml</i>	<i>lượng vừa đủ đến ml</i>

Thành phần	Chế phẩm bào chế chứa NaCl làm chất-Đông khô
Tirzepatide (mg/ml)	20
Dinatri hydro phosphat 7H ₂ O (mg/ml)*	1,34
NaCl (mg/ml))	8,8
Propylen glycol (mg/ml)	-----
Nước: nước vô trùng để tiêm- hoàn nguyên; khuấy cuộn để hòa tan	<i>lượng vừa đủ đến ml</i>

*Dung dịch đệm phosphat 5 mM được sử dụng trong nghiên cứu

Bảng 8. Điểm chứng đau VAS.

Chế phẩm (trên mỗi bảng 7)	Cường độ đau		
	Nhẹ (VAS: 0 mm – 30 mm)	Vừa phải (VAS: 31 mm – 70 mm)	Nặng (VAS: 71 mm – 100 mm)
Tirzepatide được làm đông khô, được hoàn	90%	5%	5%
Chế phẩm tirzepatide propylen glycol	100%	0%	0%
Chế phẩm tirzepatide NaCl	100%	0%	0%
Chế phẩm giả được NaCl	100%	0%	0%
Chế phẩm giả được propylen glycol	100%	0%	0%

Các trình tự

SEQ ID NO:1

Tirzepatide

YX₁EGTFTSDYSIX₂LDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS

trong đó X₁ là Aib; X₂ là Aib; K ở vị trí 20 được biến đổi hóa học thông qua sự tiếp hợp vào nhóm epsilon-amino của chuỗi bên K bằng (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)₂-(γGlu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H; và axit amin đầu tận cùng C được amit hóa dưới dạng amit bậc một đầu tận cùng C

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa tirzepatide, hoặc muối dược dụng của nó; NaCl; và dinatri hydro phosphat.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó nồng độ tirzepatide, hoặc muối dược dụng của nó, nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 30 mg/mL.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó nồng độ tirzepatide, hoặc muối dược dụng của nó, là 5, 10, 15, 20, 25 hoặc 30 mg/mL.
4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó nồng độ tirzepatide, hoặc muối dược dụng của nó, là 10, 20 hoặc 30 mg/mL.
5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó nồng độ dinatri hydro phosphat nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 mg/mL đến khoảng 3,0 mg/mL.
6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó nồng độ dinatri hydro phosphat nằm trong khoảng từ khoảng 0,67 mg/mL đến khoảng 2,68 mg/mL.
7. Dược phẩm theo điểm 5 hoặc 6, trong đó nồng độ dinatri hydro phosphat là khoảng 1,34 mg/mL.
8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó nồng độ NaCl nằm trong khoảng từ khoảng 6,2 mg/mL đến khoảng 9,5 mg/mL.
9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó nồng độ NaCl là khoảng 8,2 mg/mL.
10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó nồng độ tirzepatide, hoặc muối dược dụng của nó, nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg/ml đến khoảng 30 mg/mL; nồng độ dinatri hydro phosphat nằm trong khoảng từ khoảng 0,67 mg/mL đến khoảng 2,68 mg/mL; và nồng độ NaCl nằm trong khoảng từ khoảng 6,2 mg/mL đến khoảng 9,5 mg/mL.
11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó nồng độ dinatri hydro phosphat là khoảng 1,34 mg/mL; và nồng độ NaCl là khoảng 8,2 mg/mL.
12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó dược phẩm này được trình bày trong thiết bị tiêm tự động.
13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó độ pH của dược

phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 6,5 đến khoảng 7,5.

14. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều chất bảo quản.

15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này còn chứa chất bảo quản được chọn từ metacresol và phenol.

16. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó chất bảo quản là metacresol ở nồng độ từ khoảng 2,0 mg/mL đến khoảng 4,0 mg/mL.

17. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó chất bảo quản là phenol ở nồng độ từ khoảng 3,0 mg/mL đến khoảng 7,0 mg/mL.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Eli Lilly and Company
 <120> DƯỢC PHẨM CHỨA TIRZEPATIDE
 <130> X21660
 <140> PCT/US2019/037146
 <141> 2019-06-14
 <150> US 62/688,632
 <151> 2018-06-22
 <160> 1
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là axit amin không có trong tự nhiên
 axit 2-aminoisobutyric
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit amin không có trong tự nhiên
 axit 2-aminoisobutyric
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Lys ở vị trí 20 được biến đổi hóa học thông qua sự tiếp
 hợp vào nhóm epsilon-amino của chuỗi bên K bằng (2-[2-(2-amino-
 etoxy)-etoxyl)-axetyl)₂-(gamma-Glu)₁-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa dưới dạng amit bậc một đầu
 tận cùng C

<400> 1

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ile Ala Gln Lys Ala Phe Val Gln Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35