(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) **1-0047262**

(51)[2020.01] **A61K 31/196**; A61K 47/20; A61K 47/22; A61P 29/00; A61K 47/32; A61K 47/40; A61K 47/55; A61K 47/61; A61K 47/10; A61K 47/26

(13) **B**

(21) 1-2021-02412
(22) 15/11/2019
(86) PCT/JP2019/044851 15/11/2019
(87) WO 2020/101013 22/05/2020
(30) 2018-215867 16/11/2018 JP
(45) 25/06/2025 447
(43) 25/08/2021 401A
(73) SEIKAGAKU CORPORATION (JP)
6-1, Marunouchi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1000005, Japan
(72) TAKAHATA, Chiaki (JP); YAMASHITA, Naoya (JP); KUNII, Naoko (JP); HOSHI, Hirotaka (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM VÀ KIT CHỨA NÓ

(21) 1-2021-02412

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa dẫn xuất axit hyaluronic có công thức (1) trong phần mô tả hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa dẫn xuất axit hyaluronic.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Viêm xương khớp (sau đây được gọi là "OA" trong bản mô tả này), là sự rối loạn chức năng gây ra do đau khớp hoặc thoái hóa khớp, là bệnh khớp phổ biến nhất trên toàn thế giới, và là một trong những nguyên nhân chính gây ra tình trạng rối loạn cơ thể mà gây cản trở cuộc sống hàng ngày, đặc biệt là ở người cao tuổi. Ngoài ra, viêm khớp dạng thấp (sau đây còn được gọi là "RA" trong bản mô tả này), mà là viêm đa khớp, được biết đến như là bệnh kèm theo sưng và đau ở các khớp tương tự như OA. Cũng trong RA, nếu tình trạng bệnh diễn ra trong thời gian dài và triệu chứng phát triển, sụn và xương bị phá hủy và biến dạng thoái hóa xảy ra, dẫn đến rối loạn thể chất mà cản trở cuộc sống hàng ngày như thu hẹp phạm vi cử động của khớp.

Hiện tại, dạng bào chế thuốc sử dụng axit hyaluronic hoặc dẫn xuất của nó được sử dụng làm thuốc chữa bệnh khớp như viêm xương khớp hoặc viêm khớp dạng thấp. Chế phẩm axit hyaluronic thường được bào chế ở dạng tiêm, và với mục đích cải thiện sự suy giảm chức năng gây ra bởi bệnh khớp và giảm đau thông qua hoạt động bôi trơn, hoạt động hấp thụ tác động, hoạt động cải thiện quá trình dị hóa sụn, hoặc tương tự của axit hyaluronic, chế phẩm axit hyaluronic được tiêm trực tiếp vào khớp gối, khớp vai, hoặc tương tự mà là bộ phận bị ảnh hưởng. Chế phẩm axit hyaluronic mà được sản xuất thành sản phẩm bao gồm, ví dụ, sản phẩm chứa natri hyaluronat tinh khiết làm hoạt chất (ví dụ, ARTZ (nhãn hiệu đã đăng ký) và SUVENYL (nhãn hiệu đã đăng ký)).

Dạng bào chế thuốc này được yêu cầu sử dụng 3 đến 5 lần liên tiếp với tần suất một lần một tuần.

Ngoài ra, đối với dạng bào chế thuốc chứa axit hyaluronic liên kết ngang làm hoạt chất, thuốc được yêu cầu sử dụng 3 lần liên tiếp với tần suất một lần một tuần (ví dụ, Synvisc (nhãn hiệu đã đăng ký)), và thuốc dùng một lần, mà nhờ đó việc điều trị hoàn thành bởi một lần dùng thuốc (ví dụ, Synvisc-One (nhãn hiệu đã đăng ký), Gel-One (nhãn hiệu đã đăng ký), và MONOVISC (nhãn hiệu đã đăng ký)) đã được biết đến.

Mặt khác, steroid và hợp chất chống viêm không steroid được biết đến là thuốc tác dụng nhanh, và cũng được sử dụng trong việc điều trị nhằm làm giảm đau khớp gây ra do OA hoặc RA, hoặc tương tự. Ví dụ, triamxinolon axetonit mà là steroid đã được bán trên thị trường làm thuốc tiêm trong khớp để điều trị bệnh khớp như viêm khớp dạng thấp, và trong việc điều trị, cần phải dùng thuốc mỗi một đến hai tuần. Ngoài ra, đối với hợp chất chống viêm không steroid, ví dụ, thuốc mỡ hoặc thuốc dùng qua đường miệng chứa natri diclofenac làm hoạt chất đã được biết đến, và cần phải dùng thuốc này nhiều lần mỗi ngày để đạt được tác dụng chống viêm.

Cũng được biết đến là hỗn hợp hoặc thể liên hợp của axit hyaluronic hoặc dẫn xuất của nó và steroid hoặc hợp chất chống viêm không steroid được sử dụng làm hoạt chất. Ví dụ, hỗn hợp của axit hyaluronic liên kết ngang và triamxinolon hexaxetonit (CINGAL (nhãn hiệu đã đăng ký)) đã được bào chế thành sản phẩm là thuốc dùng một lần. Ngoài ra, hợp chất trong đó axit hyaluronic hoặc dẫn xuất của nó và steroid hoặc hợp chất chống viêm không steroid được liên kết với nhau cũng được biết đến. Ví dụ, tài liệu sáng chế 1 và

tài liệu sáng chế 2 mô tả các dẫn xuất trong đó hợp chất chống viêm được đưa vào axit hyaluronic thông qua chất đệm. Các dẫn xuất này nhằm mục đích giảm đau nhanh chóng và giảm đau lâu dài thông qua việc cải thiện sự suy giảm chức năng, tuy nhiên, chúng đang trong giai đoạn phát triển và chưa được đưa ra thị trường như một loại thuốc đã được phê duyệt.

Ngoài ra, theo ví dụ khác, sự phát triển của thể liên hợp trong đó diclofenac mà là hợp chất chống viêm được đưa vào chuỗi đường của axit hyaluronic theo tỷ lệ nhất định (sau đây đôi khi được đề cập là "Dic-HA") nhằm mục đích giảm đau nhanh và giảm đau lâu dài thông qua việc cải thiện sự suy giảm chức năng đã được cải tiến. Tuy nhiên, Dic-HA cũng vẫn đang trong giai đoạn phát triển.

Đối với kỹ thuật để ổn định axit hyaluronic, tài liệu sáng chế 3 bộc lộ phương pháp bổ sung chất khử chứa iot và/hoặc chất khử chứa lưu huỳnh vào axit hyaluronic. Ngoài ra, tài liệu sáng chế 4 bộc lộ rằng chế phẩm dạng nước chứa axit hyaluronic được làm ổn định bởi sorbitol.

Danh sách tài liệu trích dẫn:

Tài liệu sáng chế:

Tài liệu sáng chế 1: WO 2005/066214

Tài liệu sáng chế 2: WO 2015/005458

Tài liệu sáng chế 3: JP-A-10-212303

Tài liệu sáng chế 4: WO 2017/131130

Diclofenac được sản xuất từ Dic-HA là hợp chất phân tử thấp, và do đó hầu như không được giữ lại ở vị trí sử dụng (ví dụ, màng hoạt dịch trong khớp), và chuyển đến vị trí khác với vị trí sử dụng như bạch huyết hoặc máu ở giai

đoạn đầu. Do đó, sự tạo thành diclofenac trong dược phẩm trước khi sử dụng vào cơ thể là không được ưu tiên xét về tính bền vững lâu dài của hiệu quả của thuốc. Tuy nhiên, trạng thái trong đó diclofenac được tạo ra từ Dic-HA là không rõ ràng, và không biết được liệu có nhu cầu thực tế để ngăn sự tạo thành này ở vị trí ban đầu hay không, và nếu có nhu cầu, thì làm thế nào để có thể ngăn sự tạo thành này.

Khi các tác giả sáng chế cải tiến sự triển khai, sự hiện diện của sản phẩm phân hủy của Dic-HA đã được quan sát thấy trong chế phẩm chứa Dic-HA. Sau đó, khi sản phẩm phân hủy được phân tích, được thấy là phân tử được tạo ra từ Dic-HA được chứa trong chế phẩm không chỉ là diclofenac, mà còn là diclofenac lactam. Ngoài ra, được thấy là lượng tích tụ của diclofenac lactam được tăng lên theo thời gian bảo quản hoặc do xử lý nhiệt hoặc tương tự.

Khi các tác giả sáng chế cải tiến nghiên cứu, chính diclofenac là chất có hoạt tính sinh lý mà có tác dụng chống viêm, nhưng hoạt tính ức chế Cox-2 của diclofenac lactam mà là một dạng lactam là khoảng 1/100 hoạt tính ức chế Cox-2 của diclofenac, và diclofenac lactam không được coi là chất chống viêm có hoạt tính sinh lý. Kết quả là, tầm quan trọng của việc ngăn sự tạo thành diclofenac lactam không có hoạt tính sinh lý và tạo ra chế phẩm trong đó sự tích tụ diclofenac lactam được ngăn được nhận biết rõ ràng hơn.

Đối với kỹ thuật để làm ổn định axit hyaluronic, tài liệu sáng chế 3 bộc lộ phương pháp bổ sung chất khử chứa iot và/hoặc chất khử chứa lưu huỳnh vào axit hyaluronic, tuy nhiên, các chất khử này là các chất ngăn sự suy giảm khối lượng phân tử của axit hyaluronic, và việc ngăn sự tạo thành thành phần

diclofenac từ thể liên hợp axit hyaluronic không được mô tả hoặc được đề xuất. Ngoài ra, tài liệu sáng chế 4 bộc lộ rằng chế phẩm dạng nước chứa axit hyaluronic được làm ổn định bởi sorbitol, tuy nhiên, thứ được sử dụng làm chỉ số ở đây là việc ngăn sự giảm độ nhớt của chế phẩm dạng nước, và do đó, được hiểu là việc làm ổn định ở đây là việc ngăn sự giảm khối lượng phân tử của axit hyaluronic. Nghĩa là, việc ngăn sự tạo thành thành phần diclofenac từ thể liên hợp axit hyaluronic như Dic-HA không được mô tả hoặc được đề xuất.

Như được mô tả ở trên, có một bản báo cáo về kỹ thuật làm ổn định liên quan đến việc ngăn sự giảm khối lượng phân tử của axit hyaluronic, tuy nhiên, không có phát hiện nào liên quan đến kỹ thuật ngăn sự tạo thành diclofenac lactam do sự phân hủy của Dic-HA. Các tác giả sáng chế đã tìm ra các vấn đề xung đột liên quan đến hiệu suất phân hủy là diclofenac có hoạt tính sinh lý như chất chống viêm được mong đợi được giải phóng theo cách có kiểm soát bằng cách phân hủy từ từ Dic-HA trong cơ thể bệnh nhân sau khi sử dụng trong khi ngăn sự phân hủy của Dic-HA ở giai đoạn trước khi bệnh nhân dùng thuốc (ngăn sự tích tụ diclofenac lactam), nhưng ở trong tình trạng không có giải pháp giải quyết nào được đề xuất trong kỹ thuật đã biết.

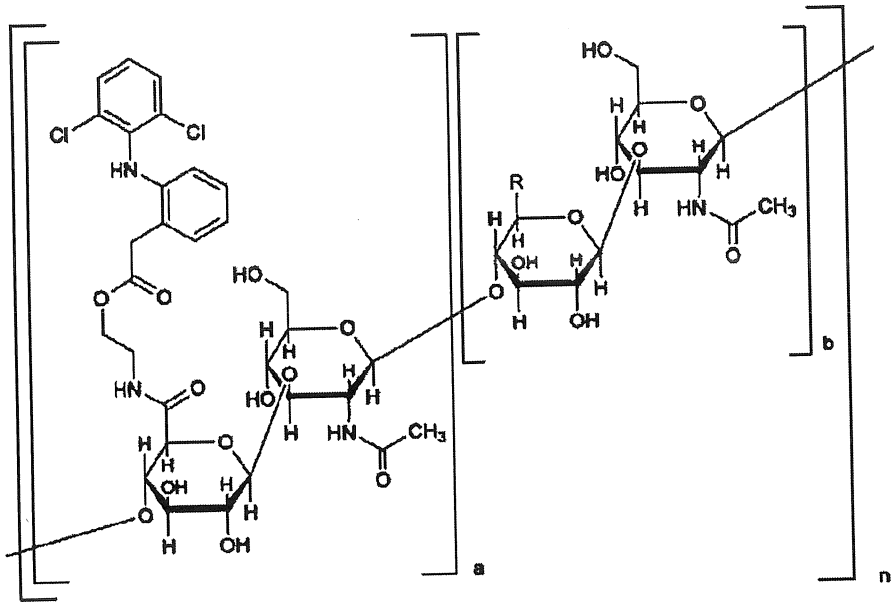
Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra là bằng cách để cho loại hợp chất nhất định cùng tồn tại trong chế phẩm chứa Dic-HA hoặc bằng cách tăng cường khả năng lọc của chế phẩm dạng nước chứa Dic-HA, lượng tích tụ của diclofenac lactam trong chế phẩm chứa Dic-HA có thể được ngăn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một khía cạnh của sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1) sau đây và còn chứa thành phần (A) là ít nhất một loại hợp chất được

chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng. Dược phẩm được ưu tiên sử dụng làm chất điều trị để sử dụng tại chỗ (ví dụ, chất chống viêm hoặc chất ức chế cơn đau), và đặc biệt ưu tiên được sử dụng làm chế phẩm để điều trị bệnh khớp như OA hoặc RA. Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất dược phẩm bao gồm bước để cho hợp chất có công thức (1) và thành phần (A) sau đây cùng tồn tại. Khía cạnh khác nữa của sáng chế đề xuất phương pháp ngăn sự tạo thành diclofenac lactam từ hợp chất có công thức (1) sau đây bao gồm bước để cho thành phần (A) cùng tồn tại với hợp chất có công thức (1) sau đây. Còn khía cạnh khác nữa của sáng chế đề xuất phương pháp ngăn sự tạo thành thành phần diclofenac từ hợp chất có công thức (1) sau đây bao gồm bước để cho thành phần (A) cùng tồn tại với hợp chất có công thức (1) sau đây.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (1) sau đây và thể hiện lượng xử lý tối đa (V_{max}) là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2.



(1)

Lưu ý là trong công thức (1), a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, a+b bằng 1, n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000, các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được bố trí theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên, và mỗi R độc lập là nhóm carboxy hoặc nhóm muối carboxylat trong đơn vị disacarit tạo thành tương ứng này.

Trong bản mô tả này, hợp chất có công thức (1) nêu trên đôi khi được đề cập là "dẫn xuất axit hyaluronic". Ngoài ra, trong công thức (1), đơn vị disacarit tạo thành có mặt với tỷ lệ a còn được gọi là "đơn vị disacarit tạo thành được đưa vào diclofenac", và đơn vị disacarit tạo thành có mặt với tỷ lệ b còn được gọi là "đơn vị disacarit tạo thành axit hyaluronic" (nghĩa là, cấu trúc trong đó N-axetyl-D-glucosamin và axit D-glucuronic hoặc muối của chúng được liên kết thông qua liên kết β-(1,3)). Ngoài ra, "đơn vị disacarit tạo thành được đưa vào diclofenac" và "đơn vị disacarit tạo thành axit hyaluronic" cũng được gọi đơn giản là "đơn vị disacarit tạo thành" mà không phân biệt cụ thể chúng.

Trong bản mô tả này, thành phần (A) và chất cải thiện khả năng lọc cũng được gọi chung là "thành phần bổ sung".

Đối với các ví dụ cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các mục từ [1] đến [23] sau đây.

[1] Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1) và thành phần (A), trong đó thành phần (A) là ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng.

[2] Dược phẩm theo mục [1] nêu trên, mà để sử dụng trong việc điều trị bệnh khớp.

[3] Kit bao gồm dụng cụ tiêm trong đó dược phẩm theo mục [1] hoặc [2] nêu trên được nạp trong xylanh ống tiêm.

[4] Kit bao gồm lọ chứa dược phẩm theo mục [1] hoặc [2] nêu trên và dụng cụ tiêm.

[5] Phương pháp sản xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm bước để cho hợp chất có công thức (1) và thành phần (A) cùng tồn tại.

[6] Phương pháp ngăn sự tạo thành diclofenac lactam từ hợp chất có công thức (1), bao gồm bước để cho thành phần (A) cùng tồn tại với hợp chất có công thức (1).

[7] Sử dụng thành phần (A) để sản xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm bước để cho thành phần (A) và hợp chất có công thức

(1) cùng tồn tại, trong đó dược phẩm là để sử dụng trong việc điều trị bệnh khớp, và thành phần (A) là hợp chất mà ngăn sự tạo thành diclofenac lactam từ hợp chất có công thức (1).

[8] Thành phần (A) để sử dụng trong việc điều trị bệnh khớp ở người và được sử dụng làm thành phần cấu tạo của dược phẩm để điều trị bệnh khớp cùng với hợp chất có công thức (1).

[9] Phương pháp điều trị bệnh khớp ở người, bao gồm bước sử dụng dược phẩm cho khớp của bệnh nhân mắc bệnh khớp, trong đó dược phẩm là dược phẩm chứa lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (1) và thành phần (A).

[10] Chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (1), trong đó lượng xử lý tối đa (V_{max}) của chế phẩm dạng nước là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2, với điều kiện là lượng xử lý tối đa (V_{max}) là giá trị thu được bằng cách lọc chế phẩm dạng nước ở nhiệt độ dung dịch là 70°C dưới điều kiện áp suất là 0,6 MPa sử dụng màng lọc polyvinyliden florua có kích thước lỗ là 0,22 μm, đo tổng lượng lọc trên mỗi diện tích lọc hiệu dụng mỗi 30 giây cho đến khi vận tốc dòng nhỏ hơn hoặc bằng 1/10 vận tốc dòng ở thời điểm bắt đầu lọc, và thay thế giá trị đo thu được vào các công thức tính A và B sau đây:

Công thức tính A:

$$t/V = at+b$$

Công thức tính B:

$$V_{max} = 1/a$$

trong đó t là thời gian lọc (phút), V là tổng lượng lọc trên mỗi diện tích lọc hiệu dụng (g/cm^2), a là hệ số góc trong công thức tính A, và b là đoạn chắn trong công thức tính A.

[11] Chế phẩm dạng nước theo mục [10] nêu trên, còn chứa chất cải thiện khả năng lọc.

[12] Chế phẩm dạng nước theo mục [11] nêu trên, trong đó chất cải thiện khả năng lọc được chọn từ nhóm bao gồm polyalkylen glycol, C_1 đến C_3 mono-alcohol, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, và muối của chúng.

[13] Chế phẩm dạng nước theo mục [11] hoặc [12] nêu trên, trong đó lượng tương đối của diclofenac lactam được đo dưới các điều kiện sau đây là nhỏ hơn hoặc bằng 0,9 (ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 0,8 hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,75):

sau khi mỗi trong số chế phẩm thử nghiệm trong đó hợp chất có công thức (1) và chất cải thiện khả năng lọc được để cho cùng tồn tại, và chế phẩm đối chứng có cùng công thức như chế phẩm thử nghiệm ngoại trừ việc không chứa chất cải thiện khả năng lọc được bảo quản trong 1 tuần trong bồn điều nhiệt ở 60°C, lượng diclofenac lactam được tích tụ trong chế phẩm thử nghiệm và chế phẩm đối chứng được đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao, và lượng diclofenac lactam được tích tụ trong chế phẩm thử nghiệm được tính là lượng tương đối khi lượng diclofenac lactam được tích tụ trong chế phẩm đối chứng được giả định là 1.

[14] Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ [11] đến [13], trong đó lượng tương đối của diclofenac được đo dưới các điều kiện sau đây là nhỏ hơn 1 (ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 0,95 hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,9):

sau khi mỗi trong số chế phẩm thử nghiệm trong đó hợp chất có công thức (1) và chất cải thiện khả năng lọc được để cho cùng tồn tại, và chế phẩm

đối chứng có cùng công thức như chế phẩm thử nghiệm ngoại trừ việc không chứa chất cải thiện khả năng lọc được bảo quản trong 1 tuần trong bồn điều nhiệt ở 60°C, lượng diclofenac được tích tụ trong chế phẩm thử nghiệm và chế phẩm đối chứng được đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao, và lượng diclofenac được tích tụ trong chế phẩm thử nghiệm được tính là lượng tương đối khi lượng diclofenac được tích tụ trong chế phẩm đối chứng được giả định là 1.

[15] Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ [10] đến [14], mà để sử dụng trong việc điều trị bệnh khớp.

[16] Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ [10] đến [15], mà chứa hợp chất có công thức (1) với nồng độ lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 80% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 10% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,5% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 5% trọng lượng/thể tích, hoặc 1% trọng lượng/thể tích.

[17] Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ [11] đến [16], mà chứa chất cải thiện khả năng lọc với nồng độ lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 60% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 30% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 15% trọng lượng/thể tích, hoặc lớn hơn hoặc bằng 2% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn 10% trọng lượng/thể tích.

[18] Chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ [10] đến [17], mà chứa nước với nồng độ lớn hơn hoặc bằng 10% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 99,98% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng

60% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 99,8% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 80% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 98,5% trọng lượng/thể tích, hoặc lớn hơn 89% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 97% trọng lượng/thể tích.

[19] Kit bao gồm dụng cụ tiêm trong đó chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ [10] đến [18] được nạp trong xylanh ống tiêm.

[20] Kit bao gồm lọ chứa chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ [10] đến [18] và dụng cụ tiêm.

[21] Phương pháp sản xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm bước để cho hợp chất có công thức (1) và chất cải thiện khả năng lọc cùng tồn tại.

[22] Phương pháp cải thiện khả năng lọc của hợp chất có công thức (1), bao gồm bước để cho chất cải thiện khả năng lọc cùng tồn tại với hợp chất có công thức (1).

[23] Phương pháp điều trị bệnh khớp ở người, bao gồm bước sử dụng chế phẩm dạng nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ [10] đến [18] cho khớp của bệnh nhân mắc bệnh khớp.

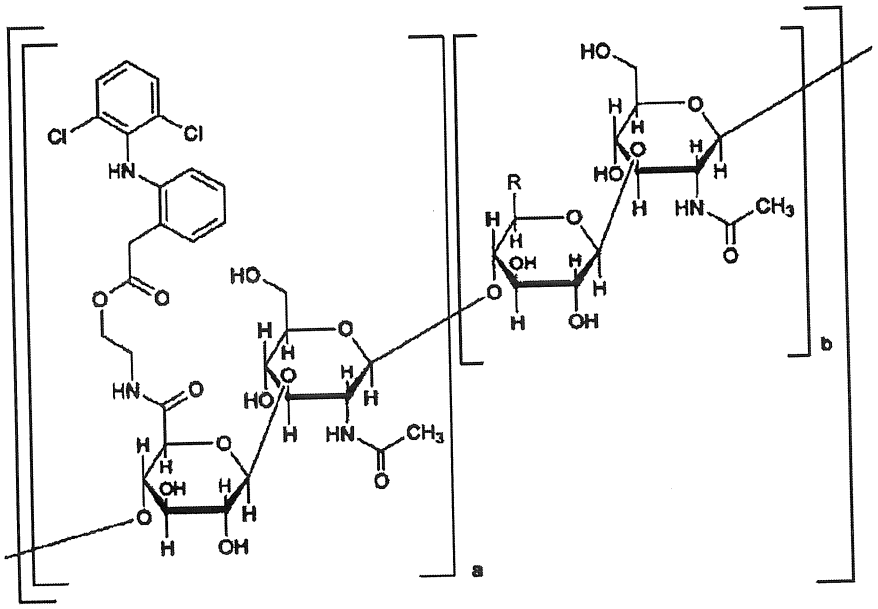
Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, dược phẩm chứa Dic-HA trong đó lượng tích tụ diclofenac lactam được ngăn được đề xuất.

Sau đây, các phương án thực hiện sáng chế sẽ được mô tả dựa vào các ví dụ.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến dược phẩm, chứa hợp chất có công thức (1) và thành phần (A) sau đây là ít nhất một loại hợp chất được chọn

từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng:



(1)

(trong đó a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, a+b bằng 1, n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000, các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được bố trí theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên, và mỗi R độc lập là nhóm carboxy hoặc nhóm muối carboxylat trong đơn vị disacarit tạo thành tương ứng này).

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất dược phẩm, chứa hợp chất có công thức (1) và thành phần bổ sung, trong đó sự tạo thành và/hoặc sự tích tụ của diclofenac được ngăn.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm bước để cho hợp chất có công thức (1) và thành phần (A) là ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao

gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng cùng tồn tại.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp ngăn sự tạo thành diclofenac lactam từ hợp chất có công thức (1), bao gồm bước để cho ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng cùng tồn tại với hợp chất có công thức (1).

Khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến việc sử dụng ít nhất một loại chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng để sản xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1), trong đó dược phẩm là để sử dụng trong việc điều trị bệnh khớp, và ít nhất một loại chất là hợp chất ngăn sự tạo thành diclofenac lactam từ hợp chất có công thức (1).

Khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến ít nhất một loại hợp chất để sử dụng trong việc điều trị bệnh khớp ở người, trong đó ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton,

polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng, và được sử dụng làm thành phần cấu tạo của dược phẩm để điều trị bệnh khớp cùng với hợp chất có công thức (1).

Khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh khớp ở người, bao gồm bước sử dụng dược phẩm cho khớp của bệnh nhân mắc bệnh khớp, trong đó dược phẩm là dược phẩm chứa lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (1) và ít nhất một loại hợp chất, và ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng, và ngăn sự tạo thành thành phần diclofenac từ hợp chất có công thức (1).

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp bảo quản dược phẩm, mà là phương pháp bảo quản hợp chất có công thức (1), trong đó dược phẩm là dược phẩm trong đó sự tạo thành và/hoặc sự tích tụ của diclofenac lactam trong quá trình bảo quản được ngăn, và chứa hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng.

Khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến kit bao gồm dược phẩm và dụng cụ tiêm, trong đó dược phẩm là dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1) và ít nhất một loại hợp chất, ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được

hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng, và ngăn sự tạo thành thành phần diclofenac từ hợp chất có công thức (1).

Theo một khía cạnh của sáng chế, trong dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bằng cách để cho ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng cùng tồn tại, sự tích tụ của diclofenac lactam được tạo thành từ hợp chất có công thức (1) trong quá trình bảo quản dược phẩm có thể được ngăn.

Theo một khía cạnh của sáng chế, trong dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bằng cách để cho ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng cùng tồn tại, sự tích tụ của diclofenac được tạo thành từ hợp chất có công thức (1) trong quá trình bảo quản dược phẩm có thể được ngăn.

Theo một khía cạnh của sáng chế, dược phẩm có độ ổn định trong thời gian dài tuyệt vời và cũng có thời hạn sử dụng kéo dài được đề xuất. Dược phẩm có thể được bảo quản trong đồ chứa làm chế phẩm dạng nước để tiêm (ví dụ, lọ thuốc, xylanh ống tiêm, hoặc tương tự), và sự tích tụ của diclofenac lactam qua thời gian trong suốt thời gian bảo quản được ngăn. Theo đó, việc

cung cấp dược phẩm được thực hiện hiệu quả, và chi phí sản xuất, bảo quản, hoặc tương tự được giảm xuống, và kết quả là, dược phẩm là có lợi cho các bệnh nhân mà là những người sử dụng dược phẩm.

Trong bản mô tả này, "nhóm muối carboxylat" là cấu trúc trong đó carboxylat [—C(=O)—O$^-$] và cation tạo ra muối, và có thể là ở dạng muối dược dụng. Cation mà tạo ra muối carboxylat không bị giới hạn cụ thể với điều kiện là nó có thể tạo ra muối có carboxylat [—C(=O)—O$^-$], ví dụ, ion natri, ion kali, ion canxi, ion magie, và tương tự có thể được sử dụng. Theo phương án ưu tiên, nhóm muối carboxylat được thể hiện là —CO_2Na (nghĩa là, cation là ion natri).

Trong bản mô tả này, đối với "muối dược dụng", muối kim loại như muối natri, muối kali, muối canxi, muối magie, hoặc muối bari; muối nhôm; muối amin như muối metylamin, muối dietylamin, muối etylendiamin, muối xyclohexylamin, hoặc muối etanolamin; muối axit vô cơ như muối hydroclorua, muối sulfat, muối hydro sulfat, muối nitrat, muối phosphat, muối hydrobromua, hoặc muối hydroiodua; muối axit hữu cơ như muối axetat, muối phtalat, muối fumarat, muối maleat, muối oxalat, muối sucxinat, muối metansulfonat, muối p-toluensulfonat, muối tartrat, muối hydro tartrat, hoặc muối malat, hoặc tương tự có thể được sử dụng, nhưng muối không bị giới hạn cụ thể ở đây.

Trong bản mô tả này, "thành phần diclofenac" được sử dụng để đề cập tới diclofenac và diclofenac lactam theo cách riêng hoặc chung. Lượng thành phần diclofenac được đo theo phương pháp sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (high performance liquid chromatography, HPLC) được mô tả trong các ví dụ.

Trong bản mô tả này, thành phần (A) là ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng. Nhờ chứa thành phần (A), dược phẩm trong đó sự tạo thành và/hoặc sự tích tụ của diclofenac lactam được ngăn được tạo ra.

Trong bản mô tả này, cụm từ "được để cho cùng tồn tại" có nghĩa là các chất đích được đặt ở trạng thái trong đó các chất này có thể tiếp xúc với nhau. Ví dụ, có thể được thực hiện bằng cách bổ sung thành phần (A) vào hợp chất có công thức (1), hoặc bằng cách bổ sung hợp chất có công thức (1) vào thành phần (A). Ngoài ra, cũng có thể được thực hiện bằng cách trộn hợp chất có công thức (1) và thành phần (A).

Muối được sử dụng làm thành phần (A) không bị giới hạn cụ thể theo cùng cách như "muối dược dụng" nêu trên, mà ví dụ, muối dược dụng như được mô tả ở trên hoặc tương tự có thể được sử dụng.

Theo một phương án, thành phần (A) có, ví dụ, chức năng ngăn sự tích tụ và/hoặc sự tạo thành diclofenac lactam trong chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1).

Theo phương án ưu tiên, đối với thành phần (A), hợp chất mà ngăn sự tích tụ và/hoặc sự tạo thành diclofenac trong chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1) cũng được chấp nhận.

Trong bản mô tả này, "ngăn" sự tạo thành và sự tích tụ của thành phần diclofenac nghĩa là làm giảm lượng tạo thành và/hoặc lượng tích tụ của thành

phần diclofenac.

Sự tích tụ và/hoặc sự tạo thành thành phần diclofenac có thể được xác định bằng cách bảo quản chế phẩm dạng nước trong đó hợp chất có công thức (1) và thành phần (A) được để cho cùng tồn tại trong bồn điều nhiệt ở 60°C trong 1 tuần, và sau đó đo lượng thành phần diclofenac được tích tụ trong chế phẩm dạng nước. Hiệu quả ngăn sự tích tụ và/hoặc hiệu quả ngăn sự tạo thành thành phần diclofenac bởi thành phần (A) có thể được đánh giá bằng cách tính lượng thành phần diclofenac trong chế phẩm dạng nước thử nghiệm là lượng tương đối khi chế phẩm dạng nước có cùng công thức ngoại trừ việc không chứa thành phần (A) được bảo quản dưới cùng điều kiện và lượng thành phần diclofenac được tích tụ trong chế phẩm dạng nước được giả định là 1 như được mô tả cụ thể hơn trong các ví dụ (khi lượng tương đối là nhỏ hơn 1, sự tích tụ và/hoặc sự tạo thành thành phần diclofenac được ngăn). Bằng phương pháp này, có thể xác định liệu có hay không sự tích tụ và/hoặc sự tạo thành thành phần diclofenac được ngăn trong chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (1).

Lượng tương đối của diclofenac lactam được tính theo các điều kiện nêu trên tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 0,9, tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 0,8, và còn tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 0,75. Ngoài ra, lượng tương đối của diclofenac được tính theo các điều kiện nêu trên tốt hơn là nhỏ hơn 1, tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 0,95, và còn tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 0,9.

Chế phẩm có thể chứa chỉ một loại thành phần (A) hoặc hai hoặc nhiều loại thành phần (A).

Việc kết hợp các thành phần (A) khi hai hoặc nhiều loại được chứa cũng không bị giới hạn cụ thể, nhưng ví dụ, kết hợp của hai loại thành phần (A): polyalkylen glycol và chất hoạt động bề mặt không ion; polyalkylen glycol và xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa; và tương tự, và kết hợp của ba loại thành phần (A): polyalkylen glycol, chất hoạt động bề mặt không ion, và xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa được sử dụng. Như được mô tả trong các ví dụ dưới đây, bằng cách để cho nhiều thành phần (A) cùng tồn tại, hiệu quả ngăn thành phần diclofenac cao hơn có thể được kỳ vọng.

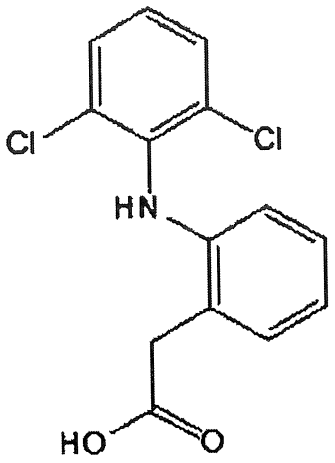
Ngoài ra, khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng nước trong đó hợp chất có công thức (1) và thành phần mà ngăn sự tích tụ và/hoặc sự tạo thành thành phần diclofenac được để cho cùng tồn tại, trong đó lượng tương đối của diclofenac lactam sau khi bảo quản trong bồn điều nhiệt ở 60°C trong 1 tuần là nhỏ hơn hoặc bằng 0,9, và tốt hơn nữa là lượng tương đối là nhỏ hơn hoặc bằng 0,75. Lưu ý là lượng tương đối là giá trị khi chế phẩm dạng nước (chế phẩm đối chứng) mà có cùng công thức ngoại trừ việc không chứa thành phần ngăn sự tích tụ và/hoặc sự tạo thành thành phần diclofenac được bảo quản dưới cùng điều kiện và lượng diclofenac lactam được tích tụ trong chế phẩm đối chứng được giả định là 1.

Theo nghiên cứu của các tác giả sáng chế, được thấy là thành phần (A) cũng có thể được sử dụng làm chất ngăn sự tạo thành thành phần diclofenac, chất ngăn sự tích tụ của diclofenac lactam trong chế phẩm, hoặc chất cải thiện khả năng lọc của chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (1) như được mô tả dưới đây.

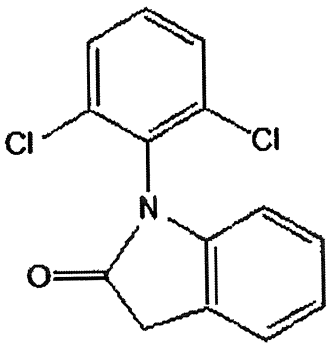
Theo một phương án, thành phần (A) có thể được chứa trong chế phẩm

ở tỷ lệ lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 60% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 0,1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 30% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 15% trọng lượng/thể tích, và đặc biệt tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 2% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn 10% trọng lượng/thể tích.

Ở đây, diclofenac có cấu tạo như công thức (2) sau đây, và diclofenac lactam có cấu tạo như công thức (3) sau đây.



(2)



(3)

Trong bản mô tả này, "chất hoạt động bề mặt không ion" có nghĩa là chất hoạt động bề mặt không ion mà được hiểu theo cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các ví dụ không giới hạn của chất hoạt động bề mặt không ion có thể bao gồm các polysorbat (polysorbat 20, polysorbat 60, polysorbat 80, v.v.), các alkylphenol etoxylat (octylphenol etoxylat (Triton (trademark) X-100), nonylphenol etoxylat, v.v.), các alkyl glucosit (dexyl glucosit, lauryl glucosit, octyl glucosit, v.v.), các polyoxyetylen glycol ete (octaetylen glycol monododexyl ete, pentaetylen monododexyl ete, polyoxyetylen dodexyl ete, polyoxyetylen hexadexyl ete, v.v.), các polyoxyetylen glycol alkylphenol ete (polyoxyetylen glycol octylphenol ete, polyoxyetylen glycol nonylphenol ete, v.v.), polyoxyetylen lauryl ete, các polyoxypropylen glycol alkyl ete, các este glyxerol alkyl, các este polyoxyetylen glycol sorbitan alkyl, monodecanoyl sucroza, cocamit, dodexyldimetylamin oxit, và các rượu được alkoxylat hóa (rượu được etoxylat hóa, rượu được propoxylat hóa, rượu được propoxylat hóa etoxylat hóa, v.v.), và muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án, polysorbat 20, polysorbat 80, Triton X-100, octyl glucosit, và muối dược dụng của chúng được sử dụng làm chất hoạt động bề mặt không ion ưu tiên.

Trong bản mô tả này, "xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa" nghĩa là xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa mà được hiểu theo cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các ví dụ không giới hạn của xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa có thể bao gồm hydroxyetyl-β-xyclodextrin (HE-β-CD) và hydroxypropyl-β-xyclodextrin (HP-β-CD). Theo một phương án, mỗi HE-β-CD và HP-β-CD được sử dụng làm xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa ưu tiên.

Trong bản mô tả này, "C_1 đến C_3 mono-alcohol" nghĩa là mono-alcohol có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon như metanol, etanol, n-propanol và isopropanol.

Theo một phương án, etanol được sử dụng làm C_1 đến C_3 mono-alcohol ưu tiên.

Trong bản mô tả này, "C_2 đến C_3 di-alcohol" nghĩa là di-alcohol có từ 2 đến 3 nguyên tử cacbon như 1,2-etandiol và propylen glycol.

Theo một phương án, propylen glycol được sử dụng làm C_2 đến C_3 di-alcohol ưu tiên.

Trong bản mô tả này, "C_3 đến C_6 tri-alcohol" nghĩa là tri-alcohol có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon như glyxerin, 1,2,3-butantriol và D-glucal.

Theo một phương án, mỗi trong số glyxerin, 1,2,3-butantriol và D-glucal được sử dụng làm C_3 đến C_6 tri-alcohol ưu tiên.

Trong bản mô tả này, "polyalkylen glycol" nghĩa là polyme của alkylen glycol như polyetylen glycol và polypropylen glycol. Các ví dụ không giới hạn của polyetylen glycol có thể bao gồm PEG 100 đến 10.000 (ví dụ, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 500, PEG 600, PEG 4000, và PEG 6000). Tất cả các ví dụ này được sử dụng làm polyalkylen glycol ưu tiên theo một phương án của sáng chế.

Theo phương án ưu tiên, polyetylen glycol có khối lượng phân tử trung bình khối là lớn hơn hoặc bằng 200 và nhỏ hơn hoặc bằng 6.000 được sử dụng.

Theo phương án ưu tiên hơn, polyetylen glycol có khối lượng phân tử trung bình khối là lớn hơn hoặc bằng 400 và nhỏ hơn hoặc bằng 6.000 được sử dụng.

Trong bản mô tả này, "γ-lacton" nghĩa là lacton có vòng 5 cạnh mà được hiểu theo cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các ví dụ không giới hạn về γ-lacton có thể bao gồm D-erythronolacton, natri erythorbat, axit ascorbic, glucuronolacton, và muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án, mỗi trong số D-erythronolacton, natri erythorbat, glucuronolacton, và muối dược dụng của chúng được sử dụng làm γ-lacton ưu tiên.

Trong bản mô tả này, "axit clorogenic" nghĩa là axit clorogenic hoặc hợp chất tương tự của nó như axit clorogenic, axit ferroylquinic, axit dicaffeoylquinic, và muối dược dụng của chúng.

Theo một phương án, axit clorogenic và muối dược dụng của nó được sử dụng làm axit clorogenic ưu tiên.

Trong bản mô tả này, “este alkyl sulfat” nghĩa là este sulfat có nhóm octyl, nhóm nonyl, nhóm dexyl, nhóm dodexyl, hoặc tương tự làm nhóm alkyl, và muối dược dụng của chúng. Đối với este alkyl sulfat đại diện, natri dodexyl sulfat (SDS) có thể được sử dụng.

Theo một phương án, SDS được sử dụng làm este alkyl sulfat ưu tiên.

Từ quan điểm ngăn sự tạo thành và/hoặc sự tích tụ của diclofenac trong chế phẩm, theo phương án ưu tiên, đối với thành phần (A), ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat,

và muối của chúng được sử dụng.

Từ quan điểm đạt được khả năng lọc tuyệt vời của chế phẩm, theo phương án ưu tiên, đối với thành phần (A), hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm polyalkylen glycol, C_1 đến C_3 mono-alcohol, và xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, và muối của chúng được sử dụng.

Theo sáng chế, tốt hơn là dược phẩm là chế phẩm để được sử dụng trong việc điều trị bệnh khớp ở người. Trong bản mô tả này, "bệnh khớp" là bệnh ở các khớp khác nhau như khớp gối, khớp vai, khớp cổ, khớp háng, khớp cột sống, khớp thái dương-hàm, khớp ngón tay, khớp khuỷu tay, khớp cổ tay, và khớp cổ chân. Đối với bệnh khớp, cụ thể hơn là, bệnh viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, tổn thương sụn khớp, hoại tử xương của khớp gối, hoại tử xương của xương đùi, viêm khớp vai, viêm khớp do vi khuẩn, viêm khớp do virut, bệnh khớp do nguyên nhân thần kinh, và tương tự có thể được sử dụng. Chế phẩm để sử dụng trong việc điều trị bệnh khớp theo sáng chế tốt hơn là được sử dụng cho bệnh viêm xương khớp hoặc viêm khớp dạng thấp, và tốt hơn nữa là sử dụng cho bệnh viêm xương khớp.

Trong bản mô tả này, "điều trị" có thể là điều trị cho chính bệnh đó (ví dụ, điều trị để chữa bệnh hoặc cải thiện rối loại cấu trúc trong một căn bệnh) hoặc điều trị các triệu chứng khác nhau đi kèm căn bệnh (ví dụ, làm giảm ADL gây ra bởi khớp như cơn đau, sự cứng khớp, hoặc chức năng khớp (mà có thể được đánh giá bởi, ví dụ, độ khó khăn trong các hoạt động hàng ngày (được thể hiện qua việc đi lên và đi xuống cầu thang, vào và ra khỏi xe hơi, v.v.))). Ngoài ra, thuật ngữ "điều trị" không chỉ bao gồm việc chữa lành hoàn toàn, mà còn bao gồm việc cải thiện một số hoặc tất cả các triệu chứng của bệnh, và

việc ức chế sự tiến triển của bệnh (bao gồm việc duy trì và giảm tốc độ tiến triển) và việc phòng ngừa bệnh. Ở đây, việc phòng ngừa bao gồm, ví dụ, trong trường hợp trong đó rối loại cấu trúc ở khớp được quan sát, nhưng các triệu chứng khác nhau đi kèm bệnh khớp như rối loạn chức năng khớp, đau, và/hoặc cứng khớp không xảy ra, việc phòng ngừa sự khởi đầu của các triệu chứng như vậy. Ngoài ra, việc phòng ngừa bao gồm, ví dụ, trong trường hợp trong đó rối loại cấu trúc rõ ràng ở khớp không được quan sát, nhưng các triệu chứng khác nhau đi kèm bệnh khớp như rối loạn chức năng khớp, cơn đau, và/hoặc sự cứng khớp xảy ra, việc phòng ngừa sự khởi đầu của rối loại cấu trúc hoặc ức chế sự phát triển của các triệu chứng mà không được biểu hiện trong số các triệu chứng khác nhau. Chế phẩm tốt hơn là được sử dụng để cải thiện, chữa khỏi, hoặc ức chế sự tiến triển của các triệu chứng ở bệnh khớp, và tốt hơn nữa là có thể được sử dụng để cải thiện hoặc chữa khỏi các triệu chứng. Theo một phương án, chế phẩm được ưu tiên sử dụng để cải thiện, chữa khỏi, hoặc ức chế sự tiến triển của đau khớp, hoặc cải thiện chức năng khớp.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" nghĩa là lượng thành phần đủ để thu được phản hồi mong muốn mà không có tác dụng phụ quá mức (độc tố, sự kích thích, phản ứng dị ứng, v.v.) tương ứng với tỷ lệ rủi ro/lợi ích hợp lý. "Lượng hữu hiệu" có thể thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố khác nhau như các triệu chứng, thể tạng cơ thể, tuổi tác, và giới tính của bệnh nhân mà sử dụng chế phẩm. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật cũng có thể xác định lượng hữu hiệu trong các trường hợp khác dựa trên các kết quả của một hoặc nhiều ví dụ thử nghiệm cụ thể và kiến thức kỹ thuật mà không cần các thử nghiệm riêng đối với các kết hợp tương ứng của các

thành phần khác nhau.

Axit hyaluronic bao gồm glycosaminoglycan được tạo thành bởi trục chính cơ sở, mà có cấu tạo bao gồm N-axetyl-D-glucosamin và axit D-glucuronic hoặc muối của chúng mà được liên kết thông qua liên kết β-(1,3) làm đơn vị disacarit (đơn vị disacarit tạo thành axit hyaluronic), và trong đó các đơn vị disacarit tạo thành axit hyaluronic được liên kết lặp lại thông qua liên kết β-(1,4), và là glycosaminoglycan được tạo thành bởi trục chính cơ sở. Ngoài ra, axit hyaluronic có thể được sử dụng ngay cả nếu nó thu được theo phương pháp bất kỳ như sản phẩm tinh chế thu được từ động vật hoặc vi sinh vật hoặc sản phẩm tổng hợp theo phương pháp tổng hợp hóa học hoặc tương tự.

Khối lượng phân tử trung bình khối của mỗi trong số axit hyaluronic và hợp chất có công thức (1) không bị giới hạn cụ thể, nhưng ví dụ có thể là lớn hơn hoặc bằng 10.000 và nhỏ hơn hoặc bằng 10.000.000, và tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 500.000 và nhỏ hơn hoặc bằng 5.000.000, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 600.000 và nhỏ hơn hoặc bằng 3.000.000, và còn tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 600.000 và nhỏ hơn hoặc bằng 1.200.000. Lưu ý là trong bản mô tả này, "khối lượng phân tử trung bình khối" của mỗi trong số axit hyaluronic và hợp chất có công thức (1) là giá trị đo được bằng phương pháp độ nhớt nội tại, và có cùng ý nghĩa như "khối lượng phân tử trung bình khối" của mỗi trong số các hợp chất này.

Axit hyaluronic và hợp chất có công thức (1) có thể là ở trạng thái trong đó muối không được tạo ra hoặc ở trạng thái trong đó muối được tạo ra. Đối với muối như vậy, muối dược dụng như được mô tả ở trên có thể được sử

dụng.

Hợp chất có công thức (1) có thể thu được bằng cách liên kết cộng hóa trị diclofenac với axit hyaluronic sử dụng 2-bromoetylamin hydrobromua, 2-aminoetanol hoặc tương tự làm hợp chất đệm.

Trong hợp chất có công thức (1), diclofenac và chất đệm được liên kết thông qua liên kết este, và chất đệm và axit hyaluronic được liên kết thông qua liên kết amit.

Ngoài ra, trong hợp chất có công thức (1), các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được liên kết theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên ở các tỷ lệ lần lượt là a và b. Nghĩa là, đơn vị disacarit tạo thành được đưa vào diclofenac và đơn vị disacarit tạo thành axit hyaluronic được liên kết với nhau thông qua liên kết β-(1,4) theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên.

Đầu chặn mạch của hợp chất có công thức (1) là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydroxy.

Trong công thức (1), a là tỷ lệ số lượng của đơn vị disacarit tạo thành được đưa vào các diclofenac so với số lượng của toàn bộ đơn vị disacarit tạo thành, và b là tỷ lệ số lượng của đơn vị disacarit tạo thành các axit hyaluronic so với số lượng của toàn bộ đơn vị disacarit tạo thành, và a+b bằng 1. Trong công thức (1), khi tỷ lệ được biểu diễn bởi a được thể hiện bởi phần mol, giá trị phần mol được đề cập là "tỷ lệ đưa vào" trong bản mô tả này. Trong công thức (1), a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7 (đối với tỷ lệ đưa vào, lớn hơn hoặc bằng 1% mol và nhỏ hơn hoặc bằng 70% mol, b là lớn hơn hoặc bằng 0,3 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,99), và tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 0,1 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 (lớn hơn hoặc bằng 10% mol và nhỏ hơn

hoặc bằng 20% mol, b là lớn hơn hoặc bằng 0,8 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,9).

Giá trị của a trong công thức (1) hoặc tỷ lệ đưa vào có thể được điều chỉnh bằng cách thay đổi chất làm ngưng tụ, chất hỗ trợ làm ngưng tụ, đương lượng phản ứng của hợp chất đệm, đương lượng phản ứng của diclofenac, hoặc tương tự ở bước phản ứng kết hợp của diclofenac vào axit hyaluronic.

Ở đây, "tỷ lệ đưa vào" trong bản mô tả này là giá trị được tính theo công thức tính 1 sau đây, và có thể được xác định bằng cách đo độ hấp thụ.

Công thức tính 1:

Tỷ lệ đưa vào (% mol) = (số lượng đơn vị disacarit tạo thành được đưa vào các diclofenac / số lượng toàn bộ đơn vị disacarit tạo thành) × 100

Cụ thể hơn là, tỷ lệ đưa vào có thể được tính theo công thức nêu trên sử dụng đường cong điều chỉnh được tạo ra trước đó của diclofenac bằng cách đo độ hấp thụ cụ thể đối với diclofenac theo phương pháp hấp thụ carbazol.

Trong hợp chất có công thức (1), n là số lượng của toàn bộ đơn vị disacarit tạo thành và có thể được tính theo công thức tính 2 hoặc 3 sau đây.

Khi n được xác định từ khối lượng phân tử trung bình khối của axit hyaluronic mà là nguyên liệu thô, n có thể được tính theo công thức tính 2 sau đây.

Công thức tính 2:

n = (khối lượng phân tử trung bình khối của axit hyaluronic / khối lượng phân tử trung bình khối của đơn vị disacarit tạo thành)

Khi n được xác định từ khối lượng phân tử trung bình khối của hợp chất có công thức (1) và a và b trong công thức (1), n có thể được tính theo công thức tính 3 sau đây.

Công thức tính 3:

n = (khối lượng phân tử trung bình khối của hợp chất có công thức (1)) / ((khối lượng phân tử trung bình khối của đơn vị disacarit tạo thành được đưa vào diclofenac × a) + (khối lượng phân tử trung bình khối của đơn vị disacarit tạo thành axit hyaluronic × b))

n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000, tốt hơn là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 1.250 và nhỏ hơn hoặc bằng 12.500, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 1.500 và nhỏ hơn hoặc bằng 7.500, và còn tốt hơn nữa là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 1.500 và nhỏ hơn hoặc bằng 3.000.

Đối với phương pháp đưa chất đệm và diclofenac vào axit hyaluronic, diclofenac có thể được đưa vào axit hyaluronic mà chất đệm đã được đưa vào, hoặc diclofenac mà chất đệm đã được đưa vào trước có thể được phản ứng với axit hyaluronic. Ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật thực hiện theo cách thích hợp phương pháp này dựa vào tài liệu sáng chế 1 hoặc tài liệu sáng chế 2 hoặc tương tự.

Theo một phương án, chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1) với nồng độ lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 80% trọng lượng/thể tích. Theo phương án ưu tiên, hợp chất có công thức (1) được chứa với nồng độ lớn hơn hoặc bằng 0,1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 0,5% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 5% trọng lượng/thể tích, và đặc biệt tốt hơn là 1% trọng lượng/thể tích.

Chế phẩm có thể chứa chất mang dược dụng ngoài hợp chất có công thức (1). Đối với chất mang dược dụng, tốt hơn là môi trường nước như nước

để tiêm, nước muối sinh lý, hoặc dung dịch của Ringer được sử dụng. Theo một phương án, dược phẩm là chế phẩm dạng nước. Theo một phương án, chế phẩm được điều chế bằng cách trộn chất mang dược dụng và hợp chất có công thức (1). Theo yêu cầu, chất phụ gia như dung dịch đệm có thể được bổ sung vào chế phẩm. Ngoài ra, chế phẩm có thể trải qua xử lý như loại bỏ bụi bẩn, loại bỏ vi khuẩn, hoặc khử trùng bằng cách, ví dụ, lọc bằng bộ lọc hoặc tương tự sau khi trộn các thành phần tương ứng.

Nhìn chung, khi chế phẩm như dược phẩm được sử dụng cho sinh vật sống (động vật có vú, đặc biệt là người), việc loại bỏ bụi bẩn và khử trùng là cần thiết. Trong trường hợp chế phẩm dạng nước, từ quan điểm độ ổn định của các thành phần hoặc tính đơn giản, ưu tiên thực hiện bước loại bỏ bụi bẩn và khử trùng bằng cách lọc. Khi chế phẩm được trải qua xử lý khử trùng hoặc tương tự bằng cách lọc bằng bộ lọc, bộ lọc màng, đồ chứa khử trùng, dụng cụ tiêm khử trùng, xylanh ống tiêm, hoặc tương tự có sẵn trên thị trường có thể được sử dụng theo cách thích hợp. Ví dụ, đối với bộ lọc màng, bộ lọc màng có kích thước lỗ là 0,22 μm có thể được sử dụng. Do chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (1) có độ nhớt cao, nó có thể gây khó khăn cho việc điều chế chế phẩm dạng nước, đặc biệt là việc khử trùng bộ lọc do khả năng lọc thấp trong một số phương án.

Ở đây, chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (1) có khả năng lọc thấp. Tài liệu sáng chế 1 cho thấy là bằng cách làm cho dung dịch chứa Dic-HA trải qua xử lý kiềm, dung dịch trong suốt có tính thấm qua bộ lọc có thể được tạo ra. Tuy nhiên, khi các tác giả sáng chế cải tiến nghiên cứu, được thấy là khi chế phẩm dạng nước chứa Dic-HA được trải qua xử lý kiềm,

thì sự tạo thành thành phần diclofenac diễn ra. Mặt khác, được thấy là khi việc khử trùng của chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (1) được thực hiện bằng cách khử trùng bằng nhiệt thay vì khử trùng bằng bộ lọc, thì sự tạo thành thành phần diclofenac sẽ diễn ra sau cùng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (1) và thể hiện lượng xử lý tối đa (V_{max}) là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2 theo phương pháp tính sau đây. Theo chế phẩm dạng nước như vậy, việc lọc bằng bộ lọc có thể được thực hiện, và do đó, sự tạo thành thành phần diclofenac ở bước loại bỏ bụi bẩn và khử trùng có thể được ngăn ngừa/ngăn.

Việc tính lượng xử lý tối đa (V_{max}) cụ thể hơn là được thực hiện như sau. Chế phẩm dạng nước ở nhiệt độ dung dịch là 70°C được lọc dưới điều kiện áp suất là 0,6 MPa sử dụng màng lọc polyvinyliden florua có kích thước lỗ là 0,22 μm. Ở thời điểm đó, tổng lượng lọc trên mỗi diện tích lọc hiệu dụng (V) của màng lọc được đo mỗi 30 giây sau khi vận tốc dòng (Q) nhỏ hơn hoặc bằng 1/10 vận tốc dòng ở thời điểm bắt đầu lọc. Bằng cách vẽ đồ thị các kết quả đo với thời gian lọc (t) theo trục ngang và t/V theo trục dọc, công thức A sau đây được tính trong vùng điểm đo mà ở đó sự chuyển tiếp của t/V là ổn định. Lượng xử lý tối đa (V_{max}) được xác định từ nghịch đảo của hệ số góc a của công thức tính A (nghĩa là, công thức tính B sau đây). Lưu ý là vận tốc dòng (Q) là lượng lọc trên mỗi đơn vị thời gian (nghĩa là, Q = dV/dt).

Công thức tính A:

$$t/V = at+b$$

Công thức tính B:

$$V_{max} = 1/a$$

Trong các công thức tính A và B nêu trên, t là thời gian lọc (phút), V là tổng lượng lọc trên mỗi diện tích lọc hiệu dụng (g/cm^2), a là hệ số góc trong công thức tính A, và b là đoạn chắn trong công thức tính A.

Do lượng xử lý tối đa (V_{max}) là lớn hơn (nghĩa là, do khả năng lọc bằng bộ lọc là cao hơn), nên bộ lọc ít có khả năng bị tắc, và thời gian cần để lọc được giảm xuống.

Lưu ý là chính V_{max} là chỉ số đánh giá được sử dụng trong việc lựa chọn hoặc tối ưu hóa bộ lọc (nếu cần thiết, xem "Vmax Test, Filter Selection and Optimization Methods", được viết bởi Kimihiko Kobayashi, Bioprocess Technical Sheet, Basic Technique No. 2, Japan Millipore, tháng 8 năm 1997).

Chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (1) và thể hiện lượng xử lý tối đa (V_{max}) là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2 là hữu ích làm dược phẩm hoặc chất trung gian của nó. Lượng xử lý tối đa (V_{max}) tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 6,0 g/cm^2, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 8,0 g/cm^2, còn tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 10 g/cm^2, vẫn còn tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 15 g/cm^2, và đặc biệt tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 20 g/cm^2. Giới hạn trên của lượng xử lý tối đa (V_{max}) không bị giới hạn cụ thể, nhưng là, ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 2000 g/cm^2 (nhỏ hơn hoặc bằng 1500 g/cm^2, nhỏ hơn hoặc bằng 1200 g/cm^2, nhỏ hơn hoặc bằng 1000 g/cm^2, nhỏ hơn hoặc bằng 800 g/cm^2, nhỏ hơn hoặc bằng 500 g/cm^2, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 200 g/cm^2). V_{max} có thể là, ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2 và nhỏ hơn hoặc bằng 2000 g/cm^2, lớn hơn hoặc bằng 6,0 g/cm^2 và nhỏ hơn hoặc bằng 1500 g/cm^2, lớn hơn hoặc

bằng 8,0 g/cm^2 và nhỏ hơn hoặc bằng 1000 g/cm^2, lớn hơn hoặc bằng 10 g/cm^2 và nhỏ hơn hoặc bằng 800 g/cm^2, lớn hơn hoặc bằng 15 g/cm^2 và nhỏ hơn hoặc bằng 500 g/cm^2, hoặc lớn hơn hoặc bằng 15 g/cm^2 và nhỏ hơn hoặc bằng 200 g/cm^2.

Theo một phương án, chế phẩm dạng nước còn chứa chất cải thiện khả năng lọc. Theo sáng chế, "chất cải thiện khả năng lọc" không bị giới hạn cụ thể với điều kiện là nó cải thiện khả năng lọc, nghĩa là, lượng xử lý tối đa (V_{max}) của chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (1). Đối với ví dụ cụ thể của chất cải thiện khả năng lọc, ví dụ, thành phần (A) nêu trên có thể được sử dụng, nhưng nó không bị giới hạn cụ thể ở đây.

Theo một phương án, chất cải thiện khả năng lọc được chọn từ nhóm bao gồm polyalkylen glycol, C_1 đến C_3 mono-alcohol, và xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa như được mô tả ở trên.

Từ quan điểm khả năng lọc, theo phương án ưu tiên, PEG 200 đến 6000, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, hydroxyetyl-β-xyclodextrin, và hydroxypropyl-β-xyclodextrin được sử dụng làm chất cải thiện khả năng lọc.

Theo phương án ưu tiên hơn, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm PEG 400, PEG 4000, etanol, và hydroxypropyl-β-xyclodextrin có thể được sử dụng trong chế phẩm làm chất cải thiện khả năng lọc.

Như một phương án, khi PEG 400 được chứa, khả năng lọc được cải thiện đáng kể, và do đó, nó có thể được đặc biệt ưu tiên sử dụng làm chất cải thiện khả năng lọc.

Chế phẩm dạng nước có thể chứa một loại chất cải thiện khả năng lọc

đơn lẻ hoặc hai hoặc nhiều loại chất cải thiện khả năng lọc.

Theo một phương án, trong chế phẩm dạng nước, chất cải thiện khả năng lọc có thể được chứa ở tỷ lệ lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 60% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 0,1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 30% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 15% trọng lượng/thể tích, và đặc biệt tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 2% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn 10% trọng lượng/thể tích.

Trong bản mô tả này, "chế phẩm dạng nước" là chế phẩm chứa nước ở lớn hơn hoặc bằng 10% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 99,98% trọng lượng/thể tích. Chế phẩm dạng nước có thể ở dạng dung dịch, thể huyền phù, hoặc gel. Đối với nước để được sử dụng trong việc điều chế chế phẩm dạng nước, ví dụ, nước để tiêm, nước tinh chế, nước cất, và tương tự có thể được sử dụng. Hàm lượng nước trong chế phẩm dạng nước tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 60% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 99,8% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 80% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 98,5% trọng lượng/thể tích, và đặc biệt tốt hơn là lớn hơn 89% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 97% trọng lượng/thể tích.

Theo một phương án, lượng xử lý tối đa (V_{max}) của chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (1) là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2, và lượng tương đối của diclofenac lactam là nhỏ hơn hoặc bằng 0,9. Theo phương án ưu tiên, lượng xử lý tối đa (V_{max}) của chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (1) là lớn hơn hoặc bằng 6,0 g/cm^2, và lượng tương đối của diclofenac lactam là nhỏ hơn hoặc bằng 0,8. Theo phương án ưu tiên hơn, lượng xử lý tối

đa (V_{max}) của chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (1) là lớn hơn hoặc bằng 8,0 g/cm^2, và lượng tương đối của diclofenac lactam là nhỏ hơn hoặc bằng 0,75. Lưu ý là lượng tương đối của diclofenac lactam thu được bằng cách bảo quản chế phẩm thử nghiệm trong đó hợp chất có công thức (1) và chất cải thiện khả năng lọc được để cho cùng tồn tại, và chế phẩm đối chứng có cùng công thức như chế phẩm thử nghiệm ngoại trừ việc không chứa chất cải thiện khả năng lọc trong 1 tuần trong bồn điều nhiệt ở 60°C, và sau đó đo lượng diclofenac lactam được tích tụ trong chế phẩm thử nghiệm và chế phẩm đối chứng bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao, và tính lượng tương đối khi lượng diclofenac lactam được tích tụ trong chế phẩm đối chứng được giả định là 1.

Đối với dung dịch đệm mà có thể được chứa trong chế phẩm, dung dịch đệm đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng theo cách thích hợp. Đối với ví dụ không giới hạn, việc sử dụng dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm axetat, hoặc dung dịch đệm phosphat làm dung dịch đệm được sử dụng.

Theo một phương án, đối với dung dịch đệm xitrat, dung dịch chứa nồng độ cuối là 0,1 mM đến 500 mM (ví dụ, 1 mM đến 50 mM) như axit xitric được sử dụng. Ở đây, dung dịch đệm xitrat tốt hơn là dung dịch đệm xitrat được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 5,5. Đối với ví dụ về độ pH của dung dịch đệm xitrat được ưu tiên hơn, độ pH nằm trong khoảng từ 4,8 đến 5,4, và một ví dụ nữa là, độ pH 5,1 có thể được sử dụng.

Theo một phương án, đối với dung dịch đệm axetat, dung dịch chứa nồng độ cuối là 0,1 mM đến 500 mM (ví dụ, 1 mM đến 50 mM) như axit axetic được sử dụng. Ở đây, dung dịch đệm axetat tốt hơn là dung dịch đệm

axetat được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 5,5. Đối với ví dụ về độ pH của dung dịch đệm axetat được ưu tiên hơn, độ pH nằm trong khoảng từ 4,8 đến 5,4, và một ví dụ nữa là, độ pH 5,1 có thể được sử dụng.

Theo một phương án, đối với dung dịch đệm phosphat, dung dịch chứa nồng độ cuối là 0,1 mM đến 500 mM (ví dụ, 1 mM đến 50 mM) như axit phosphoric được sử dụng. Ở đây, dung dịch đệm phosphat tốt hơn là dung dịch đệm phosphat được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 7,0. Đối với ví dụ về độ pH của dung dịch đệm phosphat được ưu tiên hơn, độ pH nằm trong khoảng từ 6,3 đến 6,8, và một ví dụ nữa là, độ pH 6,5 có thể được sử dụng.

Theo một phương án, dung dịch đệm xitrat được sử dụng kết hợp với một hoặc hai hoặc nhiều hơn được chọn từ nhóm bao gồm C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, este alkyl sulfat, chất hoạt động bề mặt không ion, C_1 đến C_3 mono-alcohol, γ-lacton, axit clorogenic, C_2 đến C_3 di-alcohol, và polyvinylpyrolidon, và muối của chúng làm thành phần (A).

Theo một phương án, dung dịch đệm axetat được sử dụng kết hợp với một hoặc hai hoặc nhiều hơn được chọn từ nhóm bao gồm xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, polyalkylen glycol, C_1 đến C_3 mono-alcohol, chất hoạt động bề mặt không ion, và polyvinylpyrolidon, và muối của chúng làm thành phần (A).

Theo một phương án, dung dịch đệm phosphat được sử dụng kết hợp với một hoặc hai hoặc nhiều hơn được chọn từ nhóm bao gồm γ-lacton, polyalkylen glycol, và C_3 đến C_6 tri-alcohol, và muối của chúng làm thành phần (A).

Theo một phương án, chế phẩm được điều chế bởi quy trình như được mô tả dưới đây.

(Bước 1) Lượng định trước của hydrat axit xitric, dinatri xitrat hydrat, và PEG 400 được hòa tan trong nước để tiêm (WFI).

(Bước 2) Lượng định trước của hợp chất có công thức (1) (tỷ lệ đưa vào: 18% mol) được hòa tan trong dung dịch của bước 1. Sau đó, dung dịch sau khi hòa tan được gia nhiệt đến 70°C và được khử khí bằng cách gia nhiệt dưới áp suất giảm.

(Bước 3) Dung dịch của bước 2 được khử khuẩn bằng cách lọc qua bộ lọc có kích thước lỗ là 0,22 μm.

(Bước 4) Dung dịch của bước 3 được khử khí bằng cách gia nhiệt ở 70°C, và sau đó được làm lạnh đến 10°C.

(Bước 5) Lượng định trước được nạp trong ống tiêm dưới điều kiện khử trùng.

Nhờ (Bước 1) đến (Bước 5) nêu trên, dược phẩm được khử trùng chứa dẫn xuất axit hyaluronic, PEG 400, và dung dịch đệm xitrat được điều chế. Ở đây, đối với nồng độ của các thành phần tương ứng, dẫn xuất axit hyaluronic: 0,5 đến 5% trọng lượng/thể tích, PEG 400: 3 đến 30% trọng lượng/thể tích, và dung dịch đệm phosphat: 3 đến 30 mM (liên quan đến axit xitric) được sử dụng, tuy nhiên, nồng độ của các thành phần khác nhau trong dược phẩm không bị giới hạn ở các khoảng tương ứng nêu trên. Hiển nhiên là thành phần (A) không bị giới hạn ở PEG 400, và ngoài ra dung dịch đệm không bị giới hạn ở dung dịch đệm xitrat. Điều tương tự cũng áp dụng cho cấu tạo của dẫn xuất axit hyaluronic và kích thước lỗ của bộ lọc màng.

Khi lượng xử lý tối đa (V_{max}) của chế phẩm dạng nước là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2, độ thích hợp để khử trùng bằng bộ lọc nhờ bộ lọc được tăng cường, và do đó, sự tạo thành diclofenac lactam ở bước khử trùng có thể được ngăn.

Dược phẩm được khử trùng sau khi điều chế có thể được bảo quản ở nhiệt độ thấp như 4°C, hoặc ở nhiệt độ bình thường. Để ngăn sự phân hủy của dẫn xuất axit hyaluronic, mong muốn hơn là bảo quản chế phẩm ở nhiệt độ thấp như 4°C. Ví dụ, trong trường hợp trong đó lượng tích tụ của diclofenac lactam là 0,5% trọng lượng/trọng lượng so với lượng dẫn xuất axit hyaluronic trong dược phẩm được thiết lập làm giá trị ngưỡng, và khi lượng tích tụ vượt quá giá trị ngưỡng, chất lượng của sản phẩm dược phẩm được xác định là không đủ tiêu chuẩn, nếu dung dịch được bào chế tốt, thì chế phẩm có thể được bảo quản trong khoảng vài tháng đến 1 năm ngay cả ở môi trường ở nhiệt độ bình thường (25°C) trong khi vẫn giữ được chất lượng tiêu chuẩn. Khoảng thời gian bảo quản có thể được kéo dài khoảng 1 tháng đến trên 3 tháng bằng cách để cho thành phần (A) cùng tồn tại nhờ việc chuyển hóa dựa trên các kết quả của thử nghiệm bảo quản trong các ví dụ được mô tả dưới đây (việc chuyển hóa được thực hiện trên giả thiết là sự tích tụ của diclofenac lactam được ngăn từ 10 đến 25% nhờ việc cùng tồn tại của thành phần (A). Tỷ lệ ngăn là mức có thể đạt được đầy đủ từ, ví dụ, ví dụ 1 được đề cập dưới đây (các kết quả trong (1-2) hoặc tương tự). Nếu thời gian bảo quản dược phẩm mà có thời gian bảo quản với chất lượng tiêu chuẩn là vài tháng có thể được kéo dài thêm 1 đến 3 tháng, thì hiển nhiên là điều này dẫn đến việc giảm chi phí, và giảm gánh nặng cho bệnh nhân, và ngoài ra còn đóng góp vào nền kinh tế y tế.

Ngoài ra, dược phẩm được khử trùng sau khi điều chế tốt hơn nữa là được bảo quản dưới điều kiện chắn sáng. Đối với điều kiện như vậy, việc bảo quản trong tủ lạnh hoặc tương tự trong khi vẫn giữ dược phẩm được khử trùng được đóng gói được sử dụng.

Tần suất sử dụng dược phẩm được điều chỉnh thích hợp theo các triệu chứng của bệnh nhân, hoặc tương tự. Từ quan điểm hiệu quả của thuốc, ví dụ, tần suất một lần một tuần đến một lần mỗi 52 tuần có thể được sử dụng. Đối với ví dụ ưu tiên hơn, tần suất một lần mỗi 2 tuần đến một lần mỗi 26 tuần, hoặc một lần mỗi 4 tuần đến một lần mỗi 13 tuần được sử dụng. Khi sự thuyên giảm đạt được bởi một liều dùng, thì tất nhiên là, chỉ một liều dùng có thể được thông qua. Cách thức điều chế ưu tiên của chế phẩm là dung dịch để tiêm (ví dụ, chế phẩm dạng nước). Ví dụ, khi chế phẩm được dùng để tiêm vào vùng bị ảnh hưởng như khớp gối, mong muốn là khoảng thời gian sử dụng là dài xét về gánh nặng vật chất hoặc gánh nặng tinh thần lên bệnh nhân. Cụ thể, khi chế phẩm được sử dụng để tiêm, các đặc tính dung dịch của chúng tốt hơn là không màu và trong.

Theo một phương án, dụng cụ tiêm trong đó dược phẩm theo sáng chế được nạp trong xylanh ống tiêm được đề xuất. Theo một phương án, kit bao gồm dụng cụ tiêm trong đó dược phẩm theo sáng chế được nạp trong xylanh ống tiêm cũng có thể được đề xuất. Dụng cụ tiêm bao gồm pit tông để đẩy thuốc, hoặc tương tự, và có khả năng đẩy chế phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, chế phẩm được nạp trong dụng cụ tiêm có thể được bố trí ở trạng thái khử trùng. Theo một phương án, liều dùng đơn của chế phẩm được nạp trong xylanh ống tiêm trước. Ngoài ra, kit có thể được tạo thành kit bao gồm

thuốc tiêm được điều chế bằng cách nạp dung dịch trong đó hợp chất có công thức (1) được hòa tan trong dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm phosphat, nước muối sinh lý, hoặc nước để tiêm trong xylanh ống tiêm, và bịt kín xylanh ống tiêm theo cách trượt được nhờ pit tông để đẩy thuốc. Ở đây, áp suất thẩm thấu hoặc độ nhớt của dung dịch có thể được điều chỉnh theo cách thích hợp khi cần thiết. Đối với pit tông để đẩy thuốc, loại được sử dụng thông thường có thể được sử dụng, nhưng nó được tạo ra từ nguyên liệu đàn hồi như cao su hoặc cao su tổng hợp, và được lắp theo cách trượt được vào xylanh ống tiêm ở trạng thái tiếp xúc sát. Ngoài ra, kit có thể bao gồm thanh pit tông để đẩy thuốc nhờ thực hiện thao tác đẩy trong pit tông, hoặc hướng dẫn sử dụng hoặc tờ hướng dẫn đóng gói, hoặc tương tự. Ngoài ra, theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế được cung cấp nhờ được bảo quản trong lọ thuốc thay vì được nạp trong xylanh ống tiêm như được mô tả ở trên. Trong trường hợp đó, lọ thuốc đôi khi có thể được cung cấp cùng với dụng cụ tiêm chứa xylanh ống tiêm trống được khử trùng. Ngoài ra, cũng có thể được cung cấp là kit bao gồm lọ thuốc và dụng cụ tiêm.

Với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, các dấu hiệu và các đặc điểm ưu tiên của một khía cạnh của sáng chế có thể là độc lập với nhau hoặc cũng có thể được sử dụng kết hợp với khía cạnh khác của sáng chế.

Theo một phương án, dược phẩm trong đó sự tạo thành và/hoặc sự tích tụ của diclofenac lactam được ngăn và sự tạo thành và/hoặc sự tích tụ của diclofenac được ngăn, và phương pháp sản xuất dược phẩm này được đề xuất.

Theo một phương án, chế phẩm dạng nước, mà thể hiện lượng xử lý tối đa (V_{max}) là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2, và trong đó sự tạo thành diclofenac

lactam được ngăn, và phương pháp sản xuất chế phẩm này được đề xuất.

Theo một phương án, chế phẩm dạng nước, mà thể hiện lượng xử lý tối đa (V_{max}) là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2, và trong đó sự tạo thành diclofenac được ngăn, và phương pháp sản xuất chế phẩm này được đề xuất.

Theo một phương án, chế phẩm dạng nước, mà thể hiện lượng xử lý tối đa (V_{max}) là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2, và trong đó sự tạo thành diclofenac lactam và sự tạo thành diclofenac được ngăn, và phương pháp sản xuất chế phẩm này được đề xuất.

Theo phương án cụ thể, dược phẩm, mà chứa hợp chất có công thức (1) và ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng, và trong đó sự tạo thành và/hoặc sự tích tụ của diclofenac lactam được ngăn và sự tạo thành và/hoặc sự tích tụ của diclofenac được ngăn, được đề xuất.

Theo phương án cụ thể, dược phẩm, mà chứa hợp chất có công thức (1) và ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm polyalkylen glycol, C_1 đến C_3 mono-alcohol, và xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, và muối của chúng, trong đó sự tạo thành diclofenac lactam được ngăn, và thể hiện lượng xử lý tối đa (V_{max}) là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2, và có khả năng lọc được cải thiện, được đề xuất.

Theo phương án cụ thể, dược phẩm, mà chứa hợp chất có công thức (1) và ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm C_1 đến C_3 mono-alcohol, và xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, và muối của chúng,

trong đó sự tạo thành diclofenac được ngăn, và thể hiện lượng xử lý tối đa (V_{max}) là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2, và có khả năng lọc được cải thiện, được đề xuất.

Theo phương án cụ thể, dược phẩm, mà chứa hợp chất có công thức (1) và ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm C_1 đến C_3 mono-alcohol, và xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, và muối của chúng, trong đó sự tạo thành diclofenac lactam và sự tạo thành diclofenac được ngăn, và mà thể hiện lượng xử lý tối đa (V_{max}) là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2, và có khả năng lọc được cải thiện, được đề xuất.

Theo phương án cụ thể, Phương pháp ngăn sự tạo thành diclofenac lactam và sự tạo thành diclofenac từ hợp chất có công thức (1), bao gồm bước để cho hợp chất có công thức (1) và ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng cùng tồn tại được đề xuất.

Theo phương án cụ thể, Phương pháp ngăn sự tạo thành diclofenac lactam từ hợp chất có công thức (1) và cải thiện khả năng lọc của hợp chất có công thức (1), bao gồm bước để cho hợp chất có công thức (1) và ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm polyalkylen glycol, C_1 đến C_3 mono-alcohol, và xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, và muối của chúng cùng tồn tại được đề xuất.

Theo phương án cụ thể, Phương pháp ngăn sự tạo thành diclofenac từ hợp chất có công thức (1) và cải thiện khả năng lọc của hợp chất có công thức

(1), bao gồm bước để cho hợp chất có công thức (1) và ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm C_1 đến C_3 mono-alcohol, và xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, và muối của chúng cùng tồn tại được đề xuất.

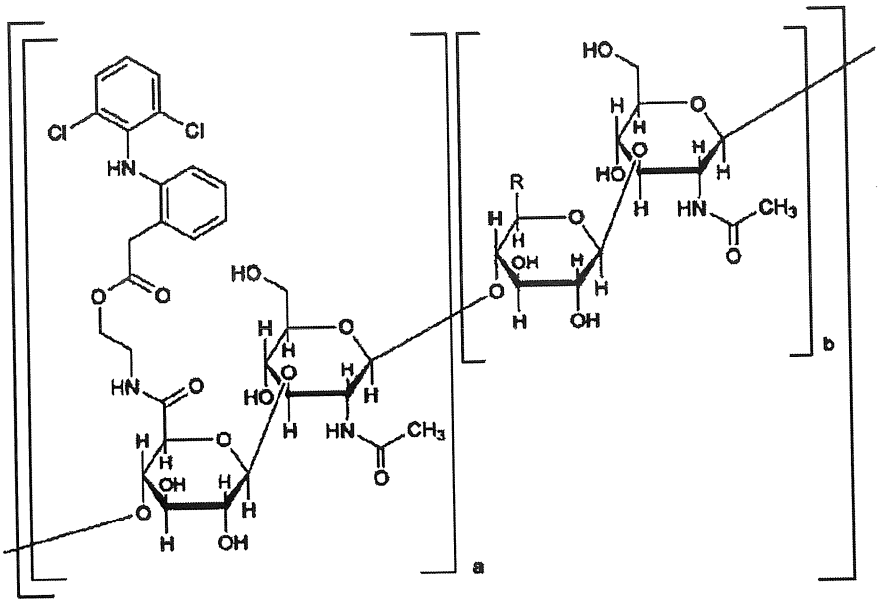
Theo phương án cụ thể, Phương pháp ngăn sự tạo thành diclofenac lactam và sự tạo thành diclofenac từ hợp chất có công thức (1) và cải thiện khả năng lọc của hợp chất có công thức (1), bao gồm bước để cho hợp chất có công thức (1) và ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm C_1 đến C_3 mono-alcohol, và xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, và muối của chúng cùng tồn tại được đề xuất.

<Các phương án>

Các phương án ưu tiên của sáng chế sẽ được mô tả ví dụ dưới đây làm.

[1] Dược phẩm, chứa hợp chất có công thức (1) và thành phần (A):

thành phần (A): ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng:



(1)

trong đó a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, a+b bằng 1, n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000, các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được bố trí theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên, và mỗi R độc lập là nhóm carboxy hoặc nhóm muối carboxylat trong đơn vị disacarit tạo thành tương ứng này.

[2] Dược phẩm theo mục [1] nêu trên, trong đó thành phần (A) được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, và polyalkylen glycol.

[3] Dược phẩm theo mục [1] hoặc [2] nêu trên, trong đó polyalkylen glycol là polyetylen glycol.

[4] Dược phẩm theo mục [3] nêu trên, trong đó khối lượng phân tử trung bình khối của polyetylen glycol là lớn hơn hoặc bằng 200 và nhỏ hơn hoặc bằng 6.000.

[5] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], mà chứa hợp chất có công thức (1) với nồng độ lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng

lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 80% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 10% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,5% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 5% trọng lượng/thể tích, hoặc 1% trọng lượng/thể tích.

[6] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], trong đó nồng độ cuối của thành phần (A) là lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 60% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 30% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 15% trọng lượng/thể tích, hoặc lớn hơn hoặc bằng 2% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn 10% trọng lượng/thể tích.

[7] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], còn chứa dung dịch đệm được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm xitrat, và dung dịch đệm axetat.

[8] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], trong đó độ pH là từ 4,5 đến 7,0.

[9] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8], mà là chế phẩm dạng nước.

[10] Dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9], mà là dược phẩm để điều trị bệnh khớp.

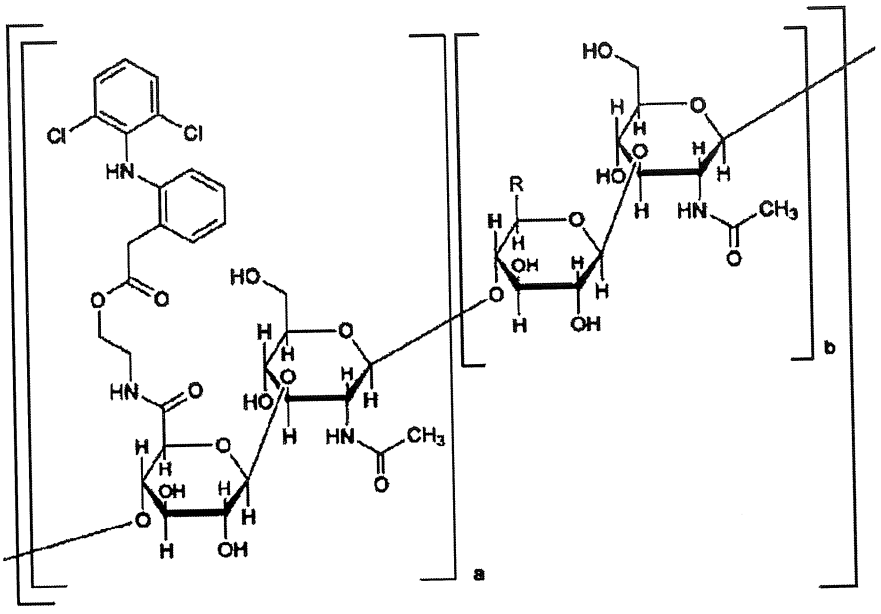
[11] Dược phẩm theo mục [10] nêu trên, trong đó bệnh khớp là bệnh viêm xương khớp hoặc viêm khớp dạng thấp.

[12] Kit bao gồm dụng cụ tiêm trong đó dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [11] được nạp trong xylanh ống tiêm.

[13] Kit bao gồm lọ chứa dược phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [11], và dụng cụ tiêm.

[14] Phương pháp sản xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1) sau đây, bao gồm bước để cho hợp chất có công thức (1) và thành phần (A) sau đây cùng tồn tại:

thành phần (A): ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng:



(1)

trong đó a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, a+b bằng 1, n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000, các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được bố trí theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên, và mỗi R độc lập là nhóm carboxy hoặc nhóm muối carboxylat trong đơn vị disacarit tạo thành tương ứng này.

[15] Phương pháp theo mục [14] nêu trên, trong đó thành phần (A) được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, và polyalkylen glycol.

[16] Phương pháp theo mục [14] hoặc [15] nêu trên, trong đó polyalkylen glycol là polyetylen glycol.

[17] Phương pháp theo mục [16] nêu trên, trong đó khối lượng phân tử trung bình khối của polyetylen glycol là lớn hơn hoặc bằng 200 và nhỏ hơn hoặc bằng 6.000.

[18] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [14] đến [17], trong đó hợp chất có công thức (1) được bổ sung ở nồng độ cuối là lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 80% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 10% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,5% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 5% trọng lượng/thể tích, hoặc 1% trọng lượng/thể tích.

[19] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [14] đến [18], trong đó thành phần (A) được bổ sung ở nồng độ cuối là lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 60% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 30% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 15% trọng lượng/thể tích, hoặc lớn hơn hoặc bằng 2% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn 10% trọng lượng/thể tích.

[20] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [14] đến [19], trong đó hợp chất có công thức (1) và/hoặc thành phần (A) chứa dung dịch đệm được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm

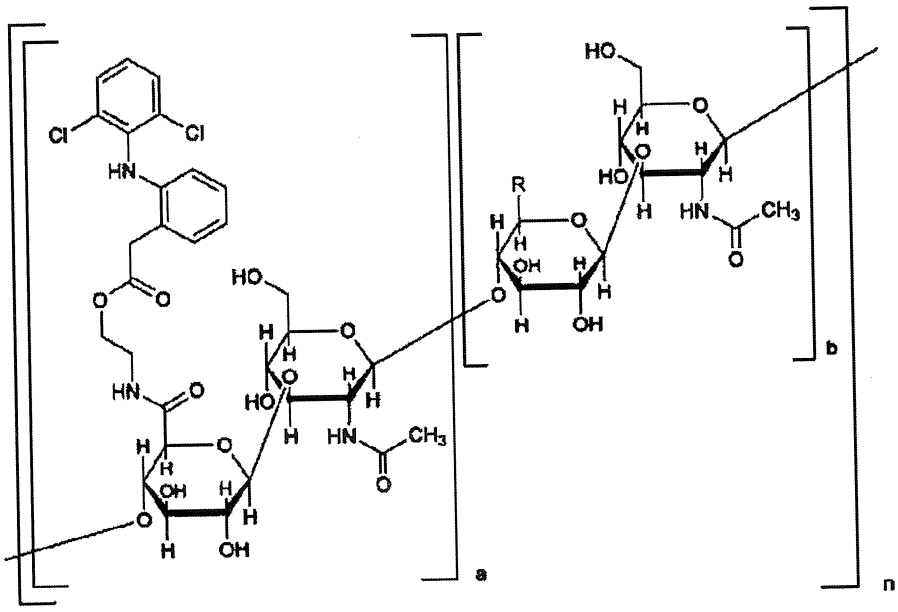
xitrat, và dung dịch đệm axetat.

[21] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [14] đến [20], trong đó độ pH của dược phẩm là từ 4,5 đến 7,0.

[22] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [14] đến [21], trong đó dược phẩm là chế phẩm dạng nước.

[23] Phương pháp ngăn sự tạo thành diclofenac lactam từ hợp chất có công thức (1) sau đây, bao gồm bước để cho thành phần (A) cùng tồn tại với hợp chất có công thức (1) sau đây:

thành phần (A): ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng:



(1)

trong đó a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, a+b bằng 1, n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000,

các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được bố trí theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên, và mỗi R độc lập là nhóm carboxy hoặc nhóm muối carboxylat trong đơn vị disacarit tạo thành tương ứng này.

[24] Phương pháp theo mục [23] nêu trên, trong đó thành phần (A) được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, và polyalkylen glycol.

[25] Phương pháp theo mục [23] hoặc [24] nêu trên, trong đó polyalkylen glycol là polyetylen glycol.

[26] Phương pháp theo mục [25] nêu trên, trong đó khối lượng phân tử trung bình khối của polyetylen glycol là lớn hơn hoặc bằng 200 và nhỏ hơn hoặc bằng 6.000.

[27] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [23] đến [26], trong đó thành phần (A) được bổ sung ở nồng độ cuối là lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 60% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 30% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 15% trọng lượng/thể tích, hoặc lớn hơn hoặc bằng 2% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn 10% trọng lượng/thể tích.

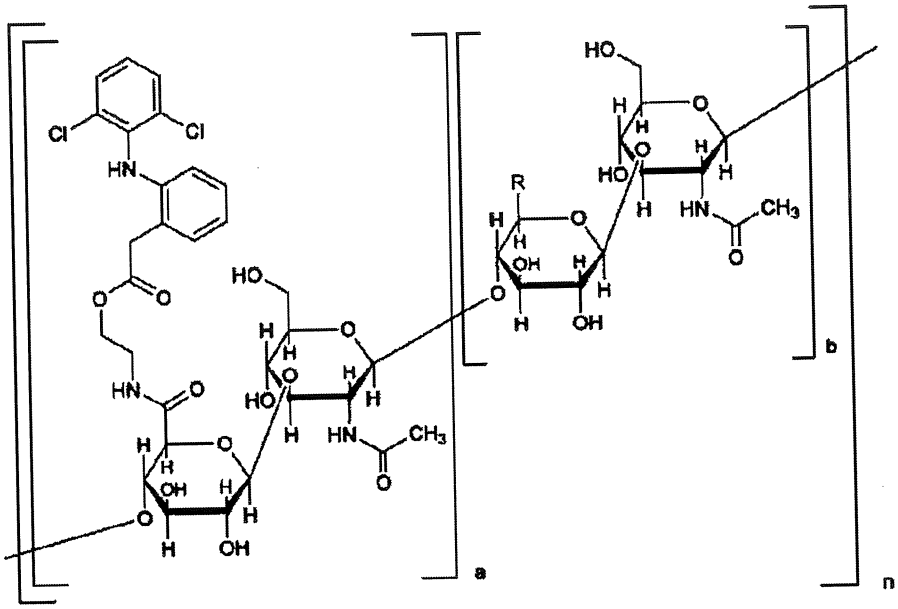
[28] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [23] đến [27], trong đó hợp chất có công thức (1) và/hoặc thành phần (A) chứa dung dịch đệm được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm xitrat, và dung dịch đệm axetat.

[29] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [23] đến [28], mà được thực hiện ở độ pH trong khoảng từ 4,5 đến 7,0.

[30] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [23] đến [29], trong đó hợp chất có công thức (1) và thành phần (A) được để cho cùng tồn tại trong dung môi nước.

[31] Phương pháp ngăn sự tích tụ của diclofenac lactam trong dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1) sau đây, bao gồm bước để cho hợp chất có công thức (1) và thành phần (A) cùng tồn tại:

thành phần (A): ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng:



(1)

trong đó a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, a+b bằng 1, n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000, các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được bố trí theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên, và mỗi R độc lập là nhóm carboxy hoặc nhóm muối

carboxylat trong đơn vị disacarit tạo thành tương ứng này.

[32] Phương pháp theo mục [31] nêu trên, trong đó thành phần (A) được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, và polyalkylen glycol.

[33] Phương pháp theo mục [31] hoặc [32] nêu trên, trong đó polyalkylen glycol là polyetylen glycol.

[34] Phương pháp theo mục nêu trên [33], trong đó khối lượng phân tử trung bình khối của polyetylen glycol là lớn hơn hoặc bằng 200 và nhỏ hơn hoặc bằng 6.000.

[35] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [31] đến [34], trong đó dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1) với nồng độ lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 80% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 10% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,5% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 5% trọng lượng/thể tích, hoặc 1% trọng lượng/thể tích.

[36] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [31] đến [35], trong đó thành phần (A) được bổ sung ở nồng độ cuối là lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 60% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 30% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 15% trọng lượng/thể tích, hoặc lớn hơn hoặc bằng 2% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn 10% trọng lượng/thể tích.

[37] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [31] đến [36], trong đó hợp chất có công thức (1) và/hoặc thành phần (A) chứa dung dịch

đệm được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm xitrat, và dung dịch đệm axetat.

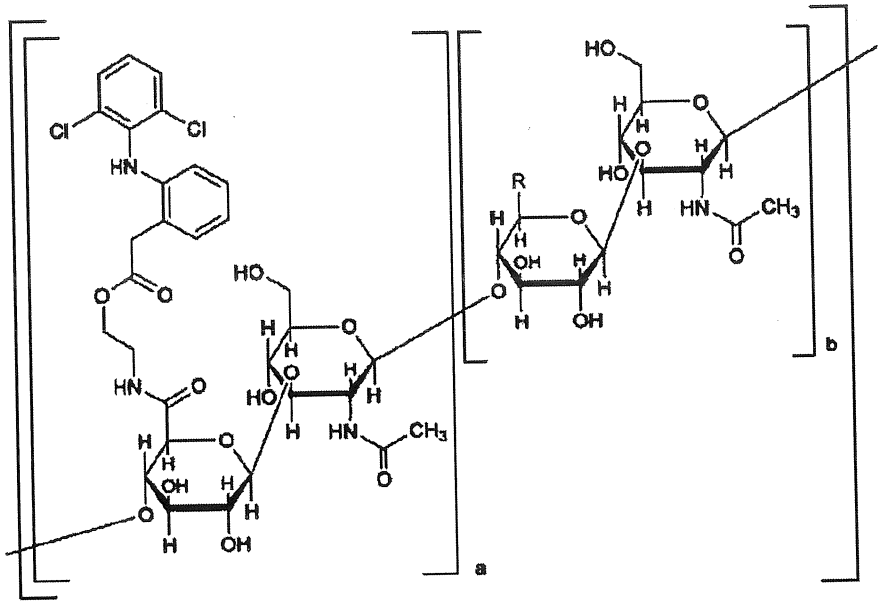
[38] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [31] đến [37], mà được thực hiện ở độ pH trong khoảng từ 4,5 đến 7,0.

[39] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [31] đến [38], trong đó dược phẩm là chế phẩm dạng nước.

[40] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [31] đến [39], trong đó dược phẩm là dược phẩm để điều trị bệnh khớp.

[41] Dược phẩm theo mục [40] nêu trên, trong đó bệnh khớp là bệnh viêm xương khớp hoặc viêm khớp dạng thấp.

[42] Sử dụng thành phần (A) để sản xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1) sau đây, trong đó thành phần (A) là ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng, và việc sản xuất bao gồm bước để cho thành phần (A) và hợp chất có công thức (1) cùng tồn tại:



(1)

trong đó a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, a+b bằng 1, n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000, các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được bố trí theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên, và mỗi R độc lập là nhóm carboxy hoặc nhóm muối carboxylat trong đơn vị disacarit tạo thành tương ứng này.

[43] Sử dụng theo mục [42] nêu trên, trong đó thành phần (A) được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, và polyalkylen glycol.

[44] Sử dụng theo mục [42] hoặc [43] nêu trên, trong đó polyalkylen glycol là polyetylen glycol.

[45] Sử dụng theo mục [44] nêu trên, trong đó khối lượng phân tử trung bình khối của polyetylen glycol là lớn hơn hoặc bằng 200 và nhỏ hơn hoặc bằng 6.000.

[46] Sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [42] đến [45], trong đó dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1) với nồng độ lớn hơn hoặc bằng

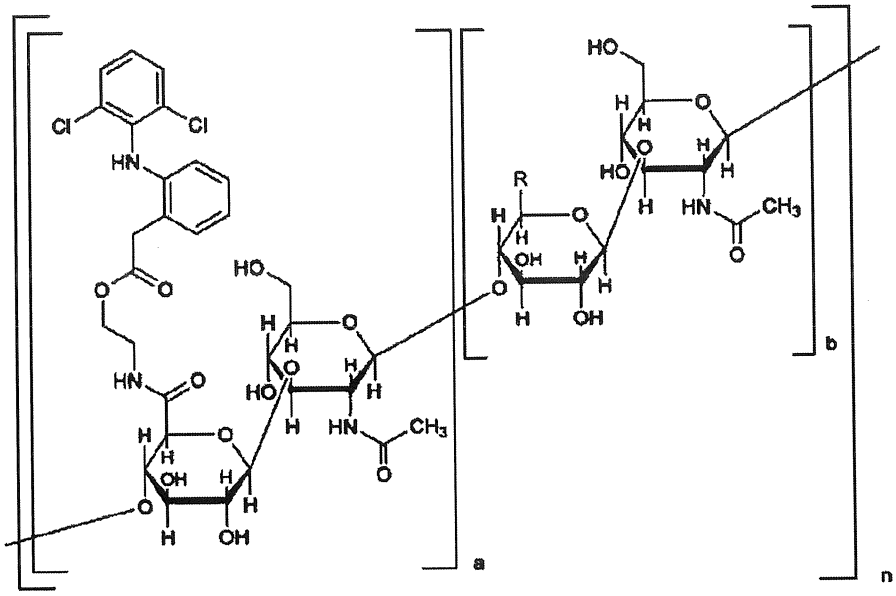
0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 80% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 10% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,5% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 5% trọng lượng/thể tích, hoặc 1% trọng lượng/thể tích.

[47] Sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [42] đến [46], trong đó thành phần (A) được bổ sung ở nồng độ cuối là lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 60% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 30% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 15% trọng lượng/thể tích, hoặc lớn hơn hoặc bằng 2% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn 10% trọng lượng/thể tích.

[48] Sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [42] đến [47], trong đó dược phẩm là dược phẩm để điều trị bệnh khớp.

[49] Sử dụng theo mục nêu trên [48], trong đó bệnh khớp là bệnh viêm xương khớp hoặc viêm khớp dạng thấp.

[50] Thành phần (A), mà để sử dụng trong việc điều trị bệnh khớp ở người, trong đó thành phần (A) là ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng, và trong việc điều trị, cả thành phần (A) và hợp chất có công thức (1) sau đây đều được sử dụng làm thành phần cấu tạo của dược phẩm để điều trị bệnh khớp:



(1)

trong đó a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, a+b bằng 1, n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000, các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được bố trí theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên, và mỗi R độc lập là nhóm carboxy hoặc nhóm muối carboxylat trong đơn vị disacarit tạo thành tương ứng này.

[51] Thành phần (A) theo mục [50] nêu trên, trong đó thành phần (A) được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, và polyalkylen glycol.

[52] Thành phần (A) theo mục [50] hoặc [51] nêu trên, trong đó polyalkylen glycol là polyetylen glycol.

[53] Thành phần (A) theo mục [52] nêu trên, trong đó khối lượng phân tử trung bình khối của polyetylen glycol là lớn hơn hoặc bằng 200 và nhỏ hơn hoặc bằng 6.000.

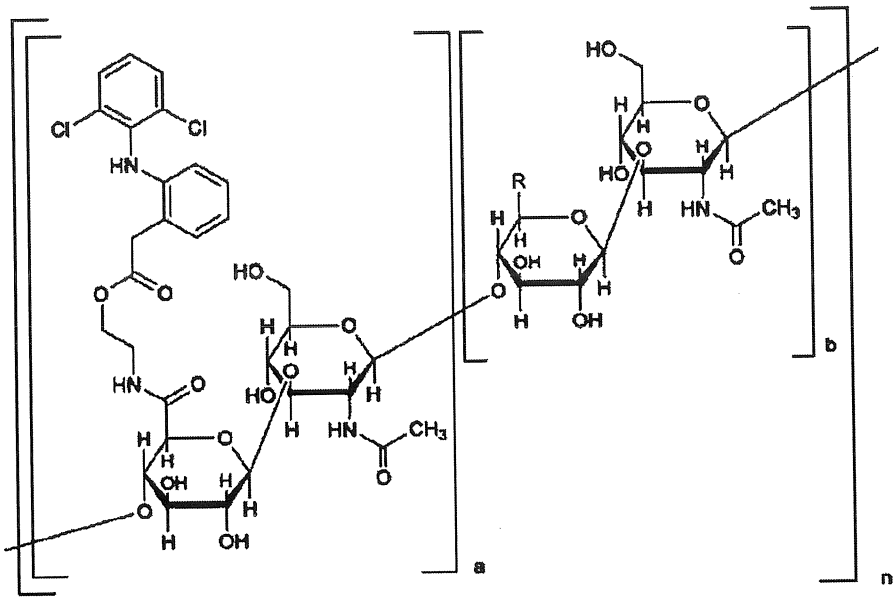
[54] Thành phần (A) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [50] đến [53], trong đó nồng độ cuối là hợp chất có công thức (1) trong dược phẩm là lớn hơn

hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 80% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 10% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,5% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 5% trọng lượng/thể tích, hoặc 1% trọng lượng/thể tích.

[55] Thành phần (A) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [50] đến [54], trong đó nồng độ cuối của thành phần (A) trong dược phẩm là lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 60% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 30% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 15% trọng lượng/thể tích, hoặc lớn hơn hoặc bằng 2% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn 10% trọng lượng/thể tích.

[56] Thành phần (A) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [50] đến [55], trong đó bệnh khớp là bệnh viêm xương khớp hoặc viêm khớp dạng thấp.

[57] Phương pháp điều trị bệnh khớp ở người, bao gồm bước sử dụng dược phẩm cho khớp của bệnh nhân mắc bệnh khớp, trong đó dược phẩm chứa lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (1) và thành phần (A) sau đây, trong đó thành phần (A) là ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng:



(1)

trong đó a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, a+b bằng 1, n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000, các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được bố trí theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên, và mỗi R độc lập là nhóm carboxy hoặc nhóm muối carboxylat trong đơn vị disacarit tạo thành tương ứng này.

[58] Phương pháp theo mục [57] nêu trên, trong đó thành phần (A) được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, và polyalkylen glycol.

[59] Phương pháp theo mục [57] hoặc [58] nêu trên, trong đó polyalkylen glycol là polyetylen glycol.

[60] Phương pháp theo mục [59] nêu trên, trong đó khối lượng phân tử trung bình khối của polyetylen glycol là lớn hơn hoặc bằng 200 và nhỏ hơn hoặc bằng 6.000.

[61] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [57] đến [60], trong đó nồng độ của hợp chất có công thức (1) trong dược phẩm là lớn hơn

hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 80% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 10% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,5% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 5% trọng lượng/thể tích, hoặc 1% trọng lượng/thể tích.

[62] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [57] đến [61], trong đó nồng độ của thành phần (A) trong dược phẩm là lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 60% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 0,01% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 30% trọng lượng/thể tích, lớn hơn hoặc bằng 1% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 15% trọng lượng/thể tích, hoặc lớn hơn hoặc bằng 2% trọng lượng/thể tích và nhỏ hơn 10% trọng lượng/thể tích.

[63] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ [57] đến [62], trong đó bệnh khớp là bệnh viêm xương khớp hoặc viêm khớp dạng thấp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các phương án ưu tiên của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn sử dụng các ví dụ, tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ dưới dây.

<Ví dụ tổng hợp>

Dẫn xuất axit hyaluronic (hợp chất có công thức (1)) được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong các ví dụ của WO 2005/066214 (a: 0,18, n: 2000, khối lượng phân tử trung bình khối của axit hyaluronic: 800.000).

Cụ thể hơn là, việc tổng hợp được thực hiện theo phương pháp sau đây.

2,155g 2-bromoetylamin hydrobromua (10,5 mmol) được hòa tan trong 20mL diclometan, và 1,463mL trietylamin (10,5 mmol) được bổ sung vào dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, và tiếp theo 5mL dung dịch diclometan chứa

2,299g di-tert-butyl-dicarbonat (Boc_2O) (10,5 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, etyl axetat được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được rửa lần lượt bằng dung dịch nước axit xitric 5% theo trọng lượng, nước, và nước muối bão hòa. Sau khi khử nước bằng natri sulfat, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được Boc-aminoetyl bromua.

5mL dung dịch dimetylformamit (DMF) chứa 2,287g Boc-aminoetyl bromua (10,2 mmol) thu được được làm lạnh bằng đá, và 6mL dung dịch DMF chứa 3,255 g natri diclofenac (10,2 mmol) được bổ sung vào, sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Việc khuấy được thực hiện ở 60°C trong 11 giờ, và sau đó việc khuấy được thực hiện qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Etyl axetat được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydro carbonat 5% theo trọng lượng, nước, và nước muối bão hòa. Sau khi khử nước bằng natri sulfat, etyl axetat được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bởi sắc ký cột silica gel (toluen:etyl axetat = 20:1 (thể tích/thể tích), trietylamin 0,5% theo thể tích), nhờ đó thu được Boc-aminoetanol-diclofenac.

2,108g Boc-aminoetanol-diclofenac (4,80 mmol) thu được được hòa tan trong 5mL diclometan, và 20mL axit clohydric/etyl axetat 4M được bổ sung vào dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy trong 2,5 giờ. Dietyl ete và hexan được bổ sung vào để tạo ra chất kết tủa, và chất kết tủa được làm khô dưới áp suất giảm. Kết quả là, thu được aminoetanol-diclofenac hydroclorua. Cấu tạo được xác định bằng ^{1}H-NMR.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 3,18 (2H, t, $NH_2CH_2CH_2O$-), 3,94 (2H,

s, Ph-CH_2-CO), 4,37 (2H, t, $NH_2CH_2CH_2O$-), 6,47-7,31 (8H, m, H thơm, NH)

Sau khi 500mg axit hyaluronic (1,25 mmol/đơn vị disacarit) có khối lượng phân tử trung bình khối là 800.000 được hòa tan trong nước (56,3mL)/dioxan (56,3mL), hydroxysucxinimit (1 mmol)/nước (0,5mL), carbodiimit hydroclorua hòa tan trong nước (WSCI·HCl) (0,5 mmol)/nước (0,5mL), và aminoetanol-diclofenac hydroclorua (0,5 mmol) thu được ở trên/(nước:dioxan = 1:1 (thể tích/thể tích) (5mL)) được bổ sung lần lượt vào, sau đó khuấy trong cả ngày và đêm. 7,5mL dung dịch nước natri hydro carbonat 5% theo trọng lượng được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy trong khoảng 4 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung 215µL dung dịch nước axit axetic 50% (thể tích/thể tích) vào, và sau đó 2,5g natri clorua được bổ sung vào, sau đó khuấy. 400mL etanol được bổ sung vào để tạo ra chất kết tủa, và chất kết tủa được rửa hai lần bằng dung dịch nước etanol 85% (thể tích/thể tích), hai lần bằng etanol, và hai lần bằng dietyl ete, và sau đó được làm khô dưới áp suất giảm qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, nhờ đó thu được dẫn xuất axit hyaluronic (muối natri) (hợp chất có công thức (1)). Tỷ lệ đưa vào của diclofenac được đo bằng quang phổ kế là 18% mol.

Ngoài ra, nguyên liệu khô của dẫn xuất axit hyaluronic (muối natri) có tỷ lệ đưa vào là 18% mol được điều chế theo ví dụ tổng hợp nêu trên.

<Điều chế mẫu thử nghiệm>

· Điều chế dung dịch đệm phosphat

Dung dịch nước natri dihydro phosphat có nồng độ phosphat là 75mM và dung dịch nước dinatri hydro phosphat có nồng độ phosphat là 75mM được trộn ở tỷ lệ (tỷ lệ thể tích) là 17:11, nhờ đó dung dịch đệm phosphat được điều

chế. Độ pH của dung dịch đệm phosphat sau khi điều chế là 6,5.

· Điều chế dung dịch đệm xitrat

Dung dịch nước axit xitric có nồng độ axit xitric là 15mM và dung dịch nước trinatri xitrat có nồng độ xitrat là 15mM được trộn ở tỷ lệ (tỷ lệ thể tích) là 27:37, nhờ đó dung dịch đệm xitrat được điều chế. Độ pH của dung dịch đệm xitrat sau khi điều chế là 5,1.

· Điều chế dung dịch đệm axetat

Dung dịch nước axit axetic có nồng độ axit axetic là 15mM và dung dịch nước natri axetat có nồng độ axetat là 15mM được trộn ở tỷ lệ (tỷ lệ thể tích) là 1:3, nhờ đó dung dịch đệm axetat được điều chế. Độ pH của dung dịch đệm axetat sau khi điều chế là 5,1. Ngoài ra, dung dịch đệm axetat có nồng độ axit axetic là 45mM và độ pH là 5,1 được điều chế theo cách tương tự.

· Điều chế dung dịch dẫn xuất axit hyaluronic 1,5% theo trọng lượng

1,5g dẫn xuất axit hyaluronic của ví dụ tổng hợp nêu trên và 98,5g mỗi trong số các dung dịch đệm khác nhau được điều chế ở trên được trộn và được khuấy trong 2 giờ trong bể nước ở 70°C, nhờ đó dung dịch dẫn xuất axit hyaluronic 1,5% theo trọng lượng được điều chế.

· Điều chế các dung dịch nước thành phần bổ sung khác nhau

Các dung dịch nước thành phần bổ sung cần được thêm vào dung dịch dẫn xuất axit hyaluronic được điều chế sử dụng các thành phần bổ sung khác nhau và WFI sao cho nồng độ của mỗi thành phần cao bằng ba lần nồng độ cuối (% theo trọng lượng).

· Điều chế mẫu thử nghiệm

2,0g dung dịch dẫn xuất axit hyaluronic 1,5% theo trọng lượng được

điều chế ở trên và 1,0g dung dịch nước thành phần bổ sung được trộn, nhờ đó mẫu thử nghiệm (nồng độ cuối của dẫn xuất axit hyaluronic: 1,0% theo trọng lượng) được điều chế. Ngoài ra, dung dịch đối chứng mà không chứa thành phần bổ sung được điều chế bằng cách trộn 1,0g WFI thay cho 1,0g dung dịch nước thành phần bổ sung.

Ví dụ 1: Hiệu quả của thành phần bổ sung lên sự tích tụ của thành phần diclofenac

Các mẫu thử nghiệm được điều chế ở trên chứa mỗi trong số các dung dịch đệm khác nhau (dung dịch đệm phosphat 50mM, dung dịch đệm xitrat 10mM, dung dịch đệm axetat 10mM, hoặc dung dịch đệm axetat 30mM) được trải qua thử nghiệm bảo quản.

Mỗi trong số các mẫu thử nghiệm được bảo quản trong 1 tuần trong phòng điều nhiệt ở 60°C, và sau đó, lượng tích tụ của mỗi trong số diclofenac và diclofenac lactam được đo bằng HPLC.

Lượng diclofenac và lượng diclofenac lactam được tính toán như giá trị tương đối khi mỗi trong số lượng diclofenac và lượng diclofenac lactam xuất hiện trong dung dịch đối chứng (dung dịch dẫn xuất axit hyaluronic 1% theo trọng lượng) sau khi được bảo quản trong 1 tuần ở 60°C được giả định là 1.

Quy trình cụ thể hơn của thử nghiệm bảo quản là như sau.

<Thử nghiệm bảo quản>

Mỗi trong số các mẫu thử nghiệm khác nhau được điều chế được nạp trong lọ vặn (AS ONE Corporation, Cat No. 3-1599-01) và được để đứng ở 60°C trong 1 tuần. Lượng diclofenac và lượng diclofenac lactam xuất hiện trong dung dịch sau khi được để đứng được phân tích định lượng bởi HPLC.

Các điều kiện HPLC là như sau.

Cột: TSGgel ODS-100Z (4.6 mm × 150 mm)

Vận tốc dòng: 1mL/phút

Nhiệt độ: 35°C

Gradient: axetonitril (B) / natri phosphat 20mM (A)

B conc. (mL/phút)

0,40 (0 phút) - 0,80 (30 phút)

0,80 (33 phút) - 0,40 (35 phút)

Thời gian rửa giải của mỗi trong số diclofenac và diclofenac lactam được xác định bằng cách đo trước khi sử dụng chất tiêu chuẩn.

Lưu ý là một tuần bảo quản ở 60°C tương ứng với một năm bảo quản ở 25°C.

(1-1) Thử nghiệm bảo quản khi sử dụng dung dịch đệm phosphat 50mM (pH 6,5)

Đối với thành phần bổ sung, L-acginin hydroclorua (nồng độ cuối trong mẫu thử nghiệm: 3% theo trọng lượng), L-methionin, L-lysin hydroclorua (3% theo trọng lượng), α-xyclodextrin, β-xyclodextrin, γ-xyclodextrin, allyloxy-1,2-propandiol, natri edetat (3% theo trọng lượng), glyxin, diglyxerol, natri thioglycolat (3% theo trọng lượng), tetrakis(4-arboxyphenyl)porphyrin (1,5% theo trọng lượng), nicotinamit, butylhydroxyanisol, phlorizin hydrat (1,5% theo trọng lượng), rượu benzyl, axit boric, rượu polyvinyl (1,5% theo trọng lượng), D-erythronolacton, D-glucal, PEG 200, PEG 4000, natri erythorbat (3% theo trọng lượng), hoặc glyxerin được sử dụng. Các thành phần bổ sung mà có nồng độ không được

thể hiện đều được sử dụng với nồng độ cuối là 5% theo trọng lượng.

<Kết quả>

Khi bất kỳ một trong số L-acginin hydroclorua, L-methionin, L-lysin hydroclorua, α-xyclodextrin, β-xyclodextrin, γ-xyclodextrin, allyloxy-1,2-propandiol, natri edetat, glyxin, diglyxerol, natri thioglycolat, tetrakis(4-arboxyphenyl)porphyrin, nicotinamit, butylhydroxyanisol, phlorizin hydrat, rượu benzyl, axit boric, và rượu polyvinyl được sử dụng làm thành phần bổ sung, lượng diclofenac lactam (giá trị tương đối) vượt quá 1 trong tất cả các trường hợp. Nghĩa là, lượng tạo thành của diclofenac lactam tăng lên so với đối chứng trong đó thành phần bổ sung không được sử dụng, và việc thúc đẩy tạo thành diclofenac lactam được quan sát. Khi các thành phần bổ sung này được sử dụng, lượng diclofenac (giá trị tương đối) vượt quá 1 trong tất cả các trường hợp ngoại trừ ví dụ của butylhydroxyanisol. Lượng diclofenac (giá trị tương đối) trong trường hợp butylhydroxyanisol là 0,99, và hiệu quả của thành phần bổ sung lên sự tạo thành diclofenac hầu như không quan sát được.

Mặt khác, khi bất kỳ một trong số D-erythronolacton, D-glucal, PEG 200, PEG 4000, natri erythorbat, và glyxerin được sử dụng làm thành phần bổ sung, lượng diclofenac lactam (giá trị tương đối) là dưới 1 trong tất cả các trường hợp. Nghĩa là, lượng tạo thành diclofenac lactam giảm xuống so với đối chứng trong đó thành phần bổ sung không được sử dụng, và việc ngăn tạo thành diclofenac lactam được quan sát (Bảng 1).

Do sự tạo thành diclofenac lactam mà không có hoạt tính thực tế như chất ức chế COX-2 được ngăn, nên được thấy là D-erythronolacton, D-glucal, PEG 200, PEG 4000, natri erythorbat, và glyxerin có thể ngăn sự tích tụ của

diclofenac lactam. Ngoài ra, trong trường hợp D-erythronolacton và natri erythorbat trong số chúng, lượng diclofenac (giá trị tương đối) cũng là dưới 1, và do đó, được thấy là các thành phần này cũng ngăn sự tích tụ của diclofenac.

[Bảng 1]

Thành phần bổ sung	Nồng độ cuối (% theo trọng lượng)	Lượng Lac*	Lượng Dic**
D-erythronolacton	5	0,47	0,72
D-glucal	5	0,89	1,15
PEG 200	5	0,73	1,03
PEG 4000	5	0,85	1,02
natri erythorbat	3	0,48	0,81
glyxerin	5	0,64	1,02

*Lượng Lac: giá trị tương đối của lượng diclofenac lactam

**Lượng Dic: giá trị tương đối của lượng diclofenac

(1-2) Thử nghiệm bảo quản khi sử dụng dung dịch đệm xitrat 10mM (pH 5,1)

Đối với thành phần bổ sung, creatinin (1% theo trọng lượng), natri deoxycholat (5% theo trọng lượng), 1,2,3-butantriol (5% theo trọng lượng), PEG 400 (6,3% theo trọng lượng hoặc 16,5% theo trọng lượng), PEG 600 (10% theo trọng lượng), PEG 4000 (10% theo trọng lượng), PEG 6000 (10% theo trọng lượng), SDS (5% theo trọng lượng), Triton X-100 (5% theo trọng lượng), etanol (26% theo trọng lượng), octyl glucosit (5% theo trọng lượng), glucuronolacton (0,1% theo trọng lượng), axit clorogenic (0,1% theo trọng lượng), propylen glycol (10% theo trọng lượng), polysorbat 20 (5% theo trọng lượng), hoặc polyvinylpyrolidon (5% theo trọng lượng) được sử dụng.

Tương tự, đối với thành phần bổ sung, các thành phần bổ sung của hệ hai thành phần là PEG 3350 (10,6% theo trọng lượng) và polysorbat 80 (3% theo trọng lượng), hoặc PEG 3350 (6,0% theo trọng lượng) và hydroxypropyl-β-xyclodextrin (10% theo trọng lượng), hoặc các thành phần bổ sung của hệ ba thành phần là PEG 3350 (5,5% theo trọng lượng), polysorbat 80 (1% theo trọng lượng) và hydroxypropyl-β-xyclodextrin (10% theo trọng lượng) được sử dụng.

<Kết quả>

Khi creatinin hoặc natri deoxycholat được sử dụng làm thành phần bổ sung, lượng diclofenac lactam (giá trị tương đối) vượt quá 1 trong cả hai trường hợp. Nghĩa là, lượng tạo thành của diclofenac lactam tăng lên so với đối chứng trong đó thành phần bổ sung không được sử dụng, và việc thúc đẩy sự tạo thành diclofenac lactam được quan sát. Khi các thành phần bổ sung này được sử dụng, lượng diclofenac (giá trị tương đối) cũng vượt quá 1 trong cả hai trường hợp.

Mặt khác, khi bất kỳ một trong số 1,2,3-butantriol, PEG 400, PEG 600, PEG 4000, PEG 6000, SDS, Triton X-100, etanol, octyl glucosit, glucuronolacton, axit clorogenic, propylen glycol, polysorbat 20, và polyvinylpyrolidon được sử dụng làm thành phần bổ sung, lượng diclofenac lactam (giá trị tương đối) là dưới 1 trong tất cả các trường hợp. Nghĩa là, lượng tạo thành diclofenac lactam giảm xuống so với đối chứng trong đó thành phần bổ sung không được sử dụng, và việc ngăn tạo thành diclofenac lactam được quan sát (Bảng 2). Bảng 2 cũng thể hiện các đặc tính của dung dịch sau khi bảo quản. Đối với các đặc tính của dung dịch, dung dịch là không màu và

trong suốt trong nhiều trường hợp, và ngay cả khi nó có màu, nó có màu hơi vàng, và ngay cả khi nó không trong suốt, nó là hơi vẩn đục. Ngoài ra, khi hệ hai thành phần hoặc hệ ba thành phần được đề cập ở trên được sử dụng, cả lượng diclofenac lactam (giá trị tương đối) và lượng diclofenac (giá trị tương đối) đều dưới 1 trong cả hai trường hợp. Ngoài ra, đối với các đặc tính dung dịch của hệ hai thành phần và hệ ba thành phần, dung dịch là không màu và trong suốt trong cả hai trường hợp (Bảng 3).

Do sự tạo thành diclofenac lactam mà không có hoạt tính thực tế như chất ức chế COX-2 được ngăn, nên được thấy là 1,2,3-butantriol, PEG 400, PEG 600, PEG 4000, PEG 6000, SDS, Triton X-100, etanol, octyl glucosit, glucuronolacton, axit clorogenic, propylen glycol, polysorbat 20, và polyvinylpyrolidon có thể được sử dụng làm chất ngăn sự tích tụ của diclofenac lactam. Hơn nữa, khi sử dụng các thành phần này, lượng diclofenac (giá trị tương đối) cũng là dưới 1, và do đó, được thấy là các thành phần này cũng ngăn sự tích tụ của diclofenac.

[Bảng 2]

Thành phần bổ sung	Nồng độ cuối (% theo trọng lượng)	Lượng Lac*	Lượng Dic**	Đặc tính dung dịch
1,2,3-butantriol	5	0,50	0,93	vàng nhạt và hơi vẩn đục
PEG 400	6,3	0,75	0,90	không màu và trong suốt
PEG 400	16,5	0,72	0,88	không màu và trong suốt
PEG 600	10	0,85	0,93	không màu và trong suốt
PEG 4000	10	0,45	0,64	không màu và trong suốt
PEG 6000	10	0,81	0,88	không màu và trong suốt
SDS	5	0,55	0,97	không màu và trong suốt
Triton X-100	5	0,47	0,52	không màu và trong suốt
etanol	26	0,46	0,71	không màu và trong suốt
octyl glucosit	5	0,30	0,55	không màu và trong suốt
glucuronolacton	0,1	0,29	0,69	hơi vàng và trong suốt
axit clorogenic	0,1	0,37	0,77	vàng nhạt và trong suốt
propylen glycol	10	0,73	0,95	không màu và hơi vẩn đục
polysorbat 20	5	0,73	0,76	không màu và trong suốt
polyvinylpyrolidon	5	0,35	0,71	vàng nhạt và trong suốt

*Lượng Lac: giá trị tương đối của lượng diclofenac lactam

**Lượng Dic: giá trị tương đối của lượng diclofenac

[Bảng 3]

Thành phần bổ sung	Nồng độ cuối (% theo trọng lượng)	Lượng Lac*	Lượng Dic**	Đặc tính dung dịch
PEG 3350 polysorbat 80	10,6 3	0,28	0,47	không màu và trong suốt
PEG 3350 HP-β-CD	6,0 10	0,18	0,42	không màu và trong suốt
PEG 3350 polysorbat 80 HP-β-CD	5,5 1 10	0,18	0,38	không màu và trong suốt

*Lượng Lac: giá trị tương đối của lượng diclofenac lactam

**Lượng Dic: giá trị tương đối của lượng diclofenac

(1-3) Thử nghiệm bảo quản khi sử dụng dung dịch đệm axetat 30mM (pH 5,1)

Đối với thành phần bổ sung, propyl galat (1,5% theo trọng lượng), bất kỳ một trong số axit lactic khan (1,5% theo trọng lượng), hydroxypropyl xenluloza (1,5% theo trọng lượng), tinh bột (1,5% theo trọng lượng), dextran (5% theo trọng lượng), sucroza (5% theo trọng lượng), natri saccharinat dihydrat (5% theo trọng lượng), glyxin (5% theo trọng lượng), natri aspartat (1,5% theo trọng lượng), L-leuxin (1,5% theo trọng lượng), L-phenylalanin (5% theo trọng lượng), L-xerin (5% theo trọng lượng), D-mannitol (1,5% theo trọng lượng), D-sorbitol (5% theo trọng lượng), hydroxypropyl-β-xyclodextrin (3% theo trọng lượng, 5% theo trọng lượng, 10% theo trọng lượng, hoặc 15% theo trọng lượng), và etanol (5% theo trọng lượng, 10% theo trọng lượng, 20% theo trọng lượng, hoặc 26,3% theo trọng lượng) được sử dụng.

<Kết quả>

Khi bất kỳ một trong số propyl galat, axit lactic khan, hydroxypropyl xenluloza, tinh bột, dextran, sucroza, natri saccharinat dihydrat, glyxin, natri aspartat, L-leuxin, L-phenylalanin, L-xerin, D-mannitol, và D-sorbitol được sử dụng làm thành phần bổ sung, lượng diclofenac lactam (giá trị tương đối) vượt quá 1 trong tất cả các trường hợp. Nghĩa là, lượng tạo thành của diclofenac lactam tăng lên so với đối chứng trong đó thành phần bổ sung không được sử dụng, và việc thúc đẩy sự tạo thành diclofenac lactam được quan sát. Khi các thành phần bổ sung này được sử dụng, lượng diclofenac (giá trị tương đối) cũng vượt quá 1 trong tất cả các trường hợp.

Mặt khác, khi hydroxypropyl-β-xyclodextrin (HP-β-CD) hoặc etanol được sử dụng làm thành phần bổ sung, lượng diclofenac lactam (giá trị tương đối) là dưới 1 trong cả hai trường hợp. Nghĩa là, lượng tích tụ của diclofenac lactam giảm so với đối chứng trong đó thành phần bổ sung không được sử dụng, và việc ngăn sự tích tụ của diclofenac lactam được quan sát (Bảng 4).

Do sự tạo thành diclofenac lactam mà không có hoạt tính thực tế như chất ức chế COX-2 được ngăn, nên được thấy là hydroxypropyl-β-xyclodextrin và etanol có thể được sử dụng làm chất ngăn sự tích tụ của diclofenac lactam. Hơn nữa, khi sử dụng các thành phần này, lượng diclofenac (giá trị tương đối) cũng là dưới 1, và do đó, được thấy là các thành phần này cũng ngăn sự tích tụ của diclofenac.

[Bảng 4]

Thành phần bổ sung	Nồng độ cuối (% theo trọng lượng)	Lượng Lac*	Lượng Dic**
HP-β-CD	3	0,45	0,62
HP-β-CD	5	0,34	0,54
HP-β-CD	10	0,23	0,44
HP-β-CD	15	0,17	0,36
etanol	5	0,89	0,93
etanol	10	0,77	0,87
etanol	20	0,60	0,81
etanol	26,3	0,54	0,80

*Lượng Lac: giá trị tương đối của lượng diclofenac lactam

**Lượng Dic: giá trị tương đối của lượng diclofenac

(1-4) Thử nghiệm bảo quản khi sử dụng dung dịch đệm axetat 10mM (pH 5,1)

Đối với thành phần bổ sung, hydroxyetyl-β-xyclodextrin (5% theo trọng lượng), PEG 400 (7,5% theo trọng lượng), PEG 4000 (5% theo trọng lượng hoặc 15% theo trọng lượng), etanol (10% theo trọng lượng), octyl glucosit (5% theo trọng lượng), polysorbat 80 (5% theo trọng lượng hoặc 10% theo trọng lượng), hoặc polyvinylpyrolidon (5% theo trọng lượng) được sử dụng.

<Kết quả>

Khi bất kỳ một trong số hydroxyetyl-β-xyclodextrin (HP-β-CD), PEG 400, PEG 4000, etanol, octyl glucosit, polysorbat 80, và polyvinylpyrolidon được sử dụng làm thành phần bổ sung, lượng diclofenac lactam (giá trị tương

đối) là dưới 1 trong tất cả các trường hợp. Nghĩa là, lượng tích tụ của diclofenac lactam giảm so với đối chứng trong đó thành phần bổ sung không được sử dụng, và việc ngăn sự tích tụ của diclofenac lactam được quan sát (Bảng 5).

Do sự tạo thành diclofenac lactam mà không có hoạt tính thực tế như chất ức chế COX-2 được ngăn, nên được thấy là hydroxypropyl-β-xyclodextrin, PEG 400, PEG 4000, etanol, octyl glucosit, polysorbat 80, và polyvinylpyrolidon có thể được sử dụng làm chất ngăn sự tích tụ của diclofenac lactam. Hơn nữa, khi sử dụng các thành phần này, lượng diclofenac (giá trị tương đối) cũng là dưới 1, và do đó, được thấy là các thành phần này cũng ngăn sự tích tụ của diclofenac.

[Bảng 5]

Thành phần bổ sung	Nồng độ cuối (% theo trọng lượng)	Lượng Lac*	Lượng Dic**
HE-β-CD	5	0,34	0,63
PEG 400	7,5	0,76	0,90
PEG 4000	5	0,56	0,76
PEG 4000	15	0,34	0,56
etanol	10	0,74	0,89
octyl glucosit	5	0,24	0,72
polysorbat 80	5	0,86	0,65
polysorbat 80	10	0,81	0,62
polyvinylpyrolidon	5	0,36	0,72

*Lượng Lac: giá trị tương đối của lượng diclofenac lactam

**Lượng Dic: giá trị tương đối của lượng diclofenac

<Kết luận>

Thông qua các ví dụ này, được khẳng định là polysorbat 20, polysorbat 80, Triton X-100, octyl glucosit, hydroxyetyl-β-xyclodextrin, hydroxypropyl-β-xyclodextrin, etanol, glyxerin, 1,2,3-butantriol, D-glucal, PEG 200, PEG 400, PEG 600, PEG 4000, PEG 6000, D-erythronolacton, natri erythorbat, glucuronolacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, SDS, và propylen glycol có hiệu quả ngăn sự tích tụ của diclofenac lactam.

Do đó, chất hoạt động bề mặt không ion như polysorbat 20, polysorbat 80, Triton X-100, hoặc octyl glucosit; xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa như hydroxyetyl-β-xyclodextrin hoặc hydroxypropyl-β-xyclodextrin; C_1 đến C_3 mono-alcohol như etanol; C_2 đến C_3 di-alcohol như propylen glycol; C_3 đến C_6 tri-alcohol như glyxerin, 1,2,3-butantriol, hoặc D-glucal; polyalkylen glycol như PEG 200, PEG 400, PEG 600, PEG 4000, hoặc PEG 6000; γ-lacton như D-erythronolacton, natri erythorbat, hoặc glucuronolacton; polyvinylpyrolidon, axit clorogenic như axit clorogenic, và este alkyl sulfat như SDS có thể được sử dụng làm chất ngăn sự tạo thành diclofenac lactam từ dẫn xuất axit hyaluronic, và cũng làm chất ngăn sự tích tụ của diclofenac lactam trong dược phẩm chứa dẫn xuất axit hyaluronic. Ngoài ra, muối dược dụng của chúng cũng có thể được sử dụng theo cách tương tự.

Ví dụ 2: Đánh giá khả năng lọc của chế phẩm dạng nước

Đối với hydroxypropyl-β-xyclodextrin (HP-β-CD), etanol, PEG 400, và PEG 4000, việc lọc chế phẩm dạng nước chứa dẫn xuất axit hyaluronic được thẩm định.

<Điều chế mẫu thử nghiệm>

· Điều chế dung dịch dẫn xuất axit hyaluronic 1,5% theo trọng lượng

Dẫn xuất axit hyaluronic được điều chế ở trên và dung dịch đệm axetat 15mM (pH 5,1) được điều chế ở trên được trộn và được khuấy, và sau đó, được khử bọt bằng cách để đứng, nhờ đó dung dịch dẫn xuất axit hyaluronic 1,5% theo trọng lượng được điều chế.

· Điều chế mẫu thử nghiệm

150,0g dung dịch dẫn xuất axit hyaluronic 1,5% theo trọng lượng được điều chế ở trên và 75,0g dung dịch nước thành phần bổ sung được trộn, nhờ đó mẫu thử nghiệm (nồng độ cuối của dẫn xuất axit hyaluronic: 1,0% theo trọng lượng) được điều chế.

Ngoài ra, dung dịch đối chứng trong đó 75,0g WFI được trộn thay vì dung dịch nước thành phần bổ sung cũng được điều chế.

<Phương pháp thử nghiệm khả năng lọc>

Giá đỡ bộ lọc áp suất bằng thép không gỉ trong đó màng polyvinyliden florua (PVDF) (đường kính 47mm, diện tích lọc hiệu dụng: 13,8 cm^2, được sản xuất bởi Merck & Co.) có kích thước lỗ là 0,22 μm được thiết lập, 200mL mẫu thử nghiệm được điều chế ở trên được bổ sung và áp suất được áp dụng là 0,6 MPa ở 70°C. Lượng chất lỏng đi qua bộ lọc được được cân mỗi 30 giây, và lượng xử lý tối đa (V_{max}) được tính từ quan hệ giữa thời gian trôi qua và tổng lượng lọc.

<Kết quả>

Được khẳng định là khi các thành phần bổ sung được sử dụng, lượng xử lý tối đa (V_{max}) là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2 trong tất cả các trường hợp

(Bảng 6). Trên tất cả, trong trường hợp PEG 400, lượng xử lý tối đa (V_{max}) là giá trị cao.

[Bảng 6]

Thành phần bổ sung	Nồng độ cuối (% theo trọng lượng)	Lượng xử lý tối đa (g/cm^2)
(Dung dịch đối chứng)	-	0,5
PEG 400	5	20,6
PEG 400	10	5,1
PEG 400	20	3,4
PEG 4000	5	5,6
PEG 4000	10	5,5
PEG 4000	20	1,6
etanol	5	10,3
etanol	10	8,2
HP-β-CD	5	8,3
HP-β-CD	10	10,4

<Kết luận>

Ở thời điểm lọc bằng bộ lọc, nếu việc lọc dừng lại trước khi vận tốc dòng bằng 1/10 vận tốc dòng ban đầu, bộ lọc không thể được sử dụng hiệu quả, và nếu được sử dụng nhiều hơn lượng này, thời gian lọc dài là cần thiết, mà không được ưu tiên xét về hiệu quả công việc. Giá trị V90 được tính toán là giá trị thu được bằng cách nhân giá trị V_{max} với 0,68 (tỷ lệ giảm của khả năng xử lý của bộ lọc khi vận tốc dòng bằng 1/10 vận tốc dòng ban đầu được giả định là 68%) tương ứng với lượng xử lý cho đến thời điểm khi vận tốc dòng

bằng 1/10 vận tốc dòng ban đầu. Được xác định bằng kinh nghiệm là giá trị V90 là giá trị ưu tiên khi đánh giá lượng có thể lọc (nếu cần thiết, xem "Vmax Test, Filter Selection and Optimization Methods", được viết bởi Kimihiko Kobayashi, Bioprocess Technical Sheet, Basic Technique No. 2, Japan Millipore, tháng 8 năm 1997). Chế phẩm dạng nước mà thể hiện lượng xử lý tối đa (V_{max}) là lớn hơn hoặc bằng 1,0 g/cm^2 như được mô tả ở trên cũng thể hiện giá trị V90 cao và do đó có thể có khả năng lọc tuyệt vời. Nghĩa là, chế phẩm dạng nước như vậy là thích hợp cho việc sản xuất hàng loạt trên quy mô công nghiệp do nó ít có khả năng bị tắc trong quá trình lọc sao cho tần suất thay thế hoặc làm sạch bộ lọc là thấp, và v.v.. Do đó, ngay cả khi nó được đề xuất làm dược phẩm, việc khử trùng bằng nhiệt hoặc tương tự là không cần thiết. Theo đó, nó có thể được đề xuất làm chế phẩm trong đó sự tích tụ của thành phần diclofenac, đặc biệt là lượng tích tụ của diclofenac lactam được ngăn.

Ví dụ 3: Điều chế dược phẩm

Thành phần (A) được sử dụng trong việc điều chế dược phẩm cùng với dẫn xuất axit hyaluronic. Đối với ví dụ, điều chế dược phẩm để tiêm chứa dẫn xuất axit hyaluronic, PEG 400, và dung dịch đệm xitrat sẽ được thể hiện.

(Bước 1) Lượng định trước của hydrat axit xitric, dinatri xitrat hydrat, và PEG 400 được hòa tan trong WFI.

(Bước 2) Lượng định trước của dẫn xuất axit hyaluronic (tỷ lệ đưa vào: 18% mol) được hòa tan trong dung dịch của bước 1. Sau đó, dung dịch sau khi hòa tan được gia nhiệt đến 70°C và được khử khí bằng cách gia nhiệt dưới áp suất giảm.

(Bước 3) Dung dịch của bước 2 được khử khuẩn bằng cách lọc qua bộ lọc có kích thước lỗ là 0,22 μm.

(Bước 4) Dung dịch của bước 3 được khử khí bằng cách gia nhiệt ở 70°C, và sau đó được làm lạnh đến 10°C.

(Bước 5) Lượng định trước được nạp trong ống tiêm dưới điều kiện khử trùng.

Nhờ (Bước 1) đến (Bước 5) nêu trên, dược phẩm được khử trùng chứa dẫn xuất axit hyaluronic, PEG 400, và dung dịch đệm xitrat được điều chế. Ở đây, đối với nồng độ của các thành phần tương ứng, dẫn xuất axit hyaluronic: 0,5 đến 5% trọng lượng/thể tích, PEG 400: 3 đến 30% trọng lượng/thể tích, và dung dịch đệm xitrat: 3 đến 30mM (xét về axit xitric) được sử dụng, tuy nhiên, nồng độ của các thành phần khác nhau trong dược phẩm không bị giới hạn ở các khoảng tương ứng nêu trên.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Sáng chế đề xuất, ví dụ, chế phẩm mang lại hiệu quả cải thiện bệnh khớp đáng kể cho bệnh nhân mắc bệnh khớp ở người (đặc biệt là, bệnh nhân mắc bệnh khớp Chronic), và có độ ổn định tuyệt vời sao cho sự tích tụ của diclofenac lactam mà là thành phần không có hoạt tính sinh lý được ngăn, và do đó có khả năng áp dụng công nghiệp trong công nghiệp dược phẩm hoặc tương tự.

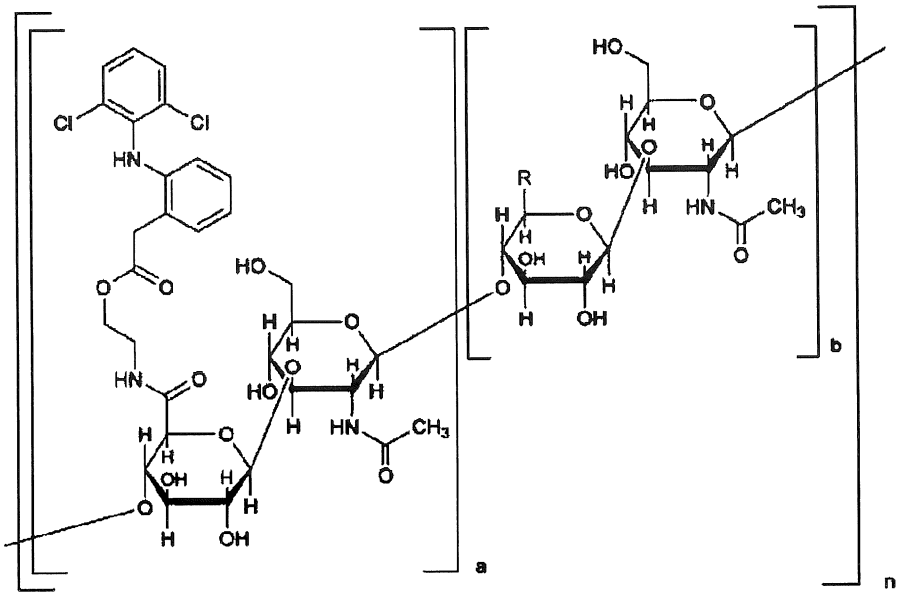
Mặc dù sáng chế đã được mô tả cùng với các ví dụ cụ thể và các phương án khác nhau, nhưng các cải biến và các ứng dụng của các phương án được mô tả ở đây có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Đơn sáng chế này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên dựa trên đơn sáng chế Nhật Bản số 2018-215867 được nộp tại Cục Sở hữu trí tuệ Nhật Bản vào ngày 16/11/2018, mà nội dung của đơn này được tích hợp ở đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1) và thành phần (A) sau đây:

thành phần (A): ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng:



(1)

trong đó a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, a+b bằng 1, n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000, các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được bố trí theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên, và mỗi R độc lập là nhóm carboxy hoặc nhóm muối carboxylat trong đơn vị disacarit tạo thành tương ứng này.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần (A) được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, và polyalkylen glycol.

3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó polyalkylen glycol là polyetylen glycol.

4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó khối lượng phân tử trung bình khối của polyetylen glycol là lớn hơn hoặc bằng 200 và nhỏ hơn hoặc bằng 6.000.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó nồng độ cuối của thành phần (A) là từ 0,01 đến 30% theo trọng lượng.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, còn bao gồm dung dịch đệm được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch đệm phosphat, dung dịch đệm xitrat, và dung dịch đệm axetat.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,0.

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, mà là chế phẩm dạng nước.

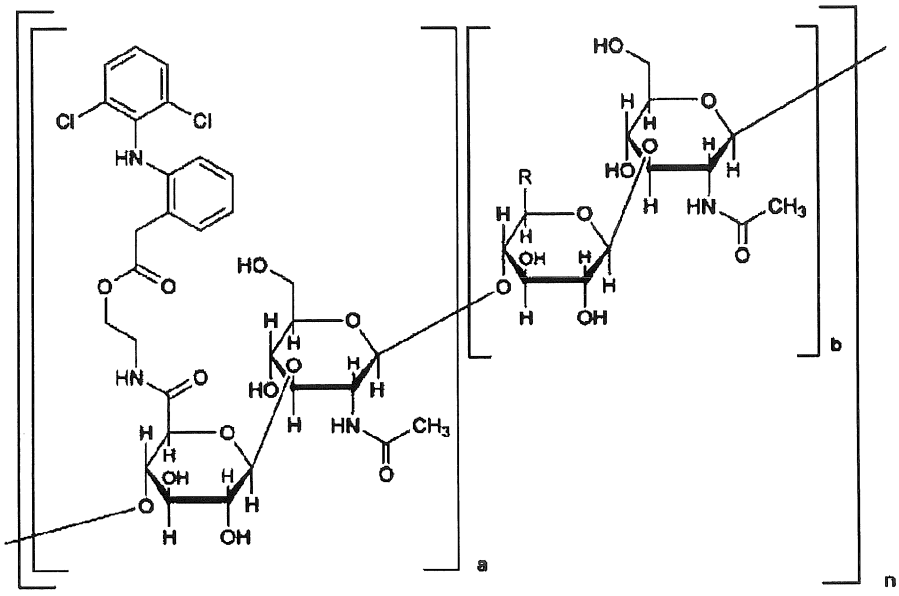
9. Kit bao gồm dụng cụ tiêm trong đó dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 được nạp trong xylanh ống tiêm.

10. Kit bao gồm lọ chứa dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và dụng cụ tiêm.

11. Phương pháp sản xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (1) sau đây, bao gồm bước để cho hợp chất có công thức (1) và thành phần (A) sau đây cùng tồn tại:

thành phần (A): ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và

muối của chúng:

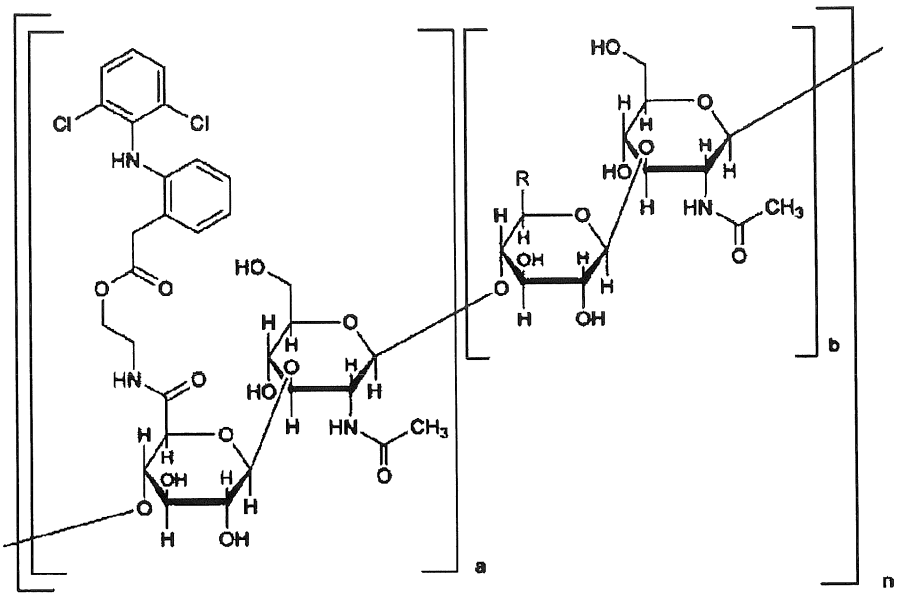


(1)

trong đó a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, a+b bằng 1, n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000, các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được bố trí theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên, và mỗi R độc lập là nhóm carboxy hoặc nhóm muối carboxylat trong đơn vị disacarit tạo thành tương ứng này.

12. Phương pháp ngăn sự tạo thành diclofenac lactam từ hợp chất có công thức (1) sau đây, bao gồm bước để cho hợp chất có công thức (1) và thành phần (A) sau đây cùng tồn tại:

thành phần (A): ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng:



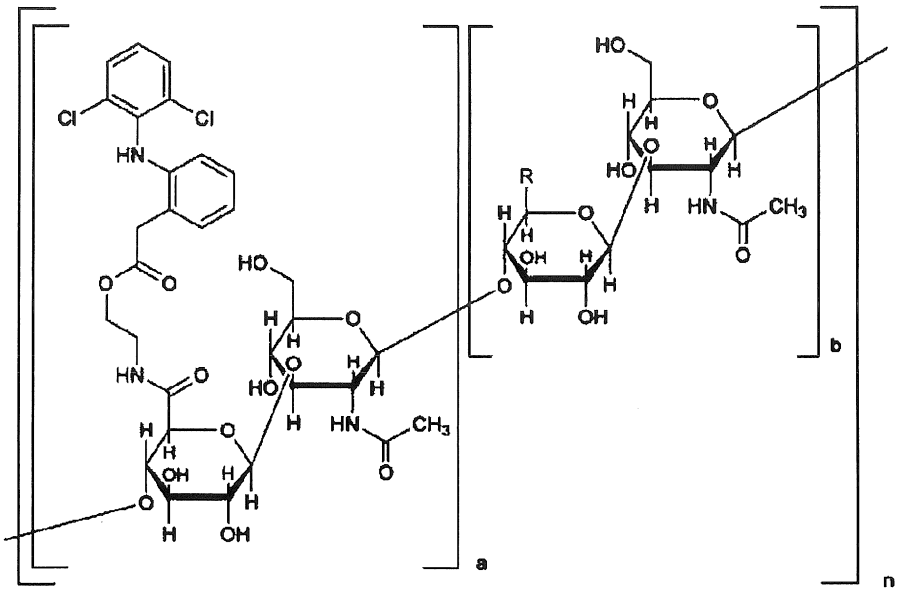
(1)

trong đó a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, a+b bằng 1, n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000, các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được bố trí theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên, và mỗi R độc lập là nhóm carboxy hoặc nhóm muối carboxylat trong đơn vị disacarit tạo thành tương ứng này.

13. Dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh khớp ở người, bao gồm bước sử dụng dược phẩm cho khớp của bệnh nhân mắc bệnh khớp,

trong đó dược phẩm chứa lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (1) sau đây và thành phần (A), và

trong đó thành phần (A) là ít nhất một loại hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, xyclodextrin được hydroxyalkyl hóa, C_1 đến C_3 mono-alcohol, C_2 đến C_3 di-alcohol, C_3 đến C_6 tri-alcohol, polyalkylen glycol, γ-lacton, polyvinylpyrolidon, axit clorogenic, và este alkyl sulfat, và muối của chúng:



(1)

trong đó a là lớn hơn hoặc bằng 0,01 và nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, a+b bằng 1, n là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 25 và nhỏ hơn hoặc bằng 25.000, các đơn vị disacarit tạo thành tương ứng có thể được bố trí theo dạng khối hoặc ngẫu nhiên, và mỗi R độc lập là nhóm carboxy hoặc nhóm muối carboxylat trong đơn vị disacarit tạo thành tương ứng này.