



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

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



1-0048427

(51)^{2021.01} A61K 9/08; A61P 15/00; A61K 38/09; (13) B
A61K 47/12

(21) 1-2022-03156

(22) 23/10/2020

(86) PCT/IB2020/059988 23/10/2020

(87) WO 2021/079339 29/04/2021

(30) 201921043355 24/10/2019 IN

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/11/2022 416A

(73) SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED (IN)

Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (E), Mumbai,
Maharashtra 400 063, India

(72) Jaydip JOSHI (IN); Rakesh THUMMAR (IN); Sudeep AGRAWAL (IN); Subhas
Balaram BHOWMICK (IN); Arunkumar YADAV (IN); Rajamannar THENNATI
(IN).

(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) DẠNG LIỀU DÙNG NGOÀI ĐƯỜNG TIÊU HOÁ CHỨA CETRORELIX
AXETAT

(21) 1-2022-03156

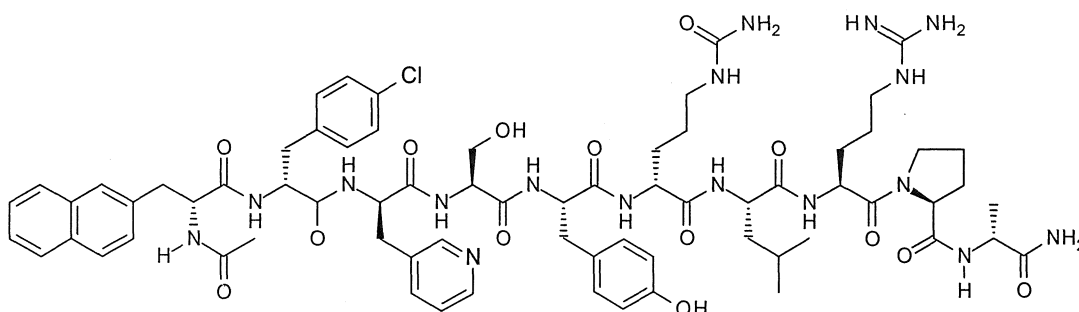
(57) Sáng chế đề xuất dạng liều dùng ngoài qua đường tiêu hóa ổn định với dung dịch nước ổn định vô trùng sẵn sàng để tiêm chứa cetrorelix axetat. Sáng chế còn đề xuất thiết bị tiêm đã được nạp sẵn dung dịch nước, ổn định pha sẵn chứa cetrorelix axetat.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa ổn định với dung dịch cetorelix axetat trong nước, ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm. Sáng chế còn đề cập đến thiết bị tiêm đã được nạp sẵn dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm chứa cetorelix axetat. Sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hiện tượng tăng đột biến hormon lutein sớm ở phụ nữ trải qua kích thích buồng trứng được kiểm soát bao gồm dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa ổn định với dung dịch cetorelix axetat trong nước, ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cetorelix là chất đối kháng hormon giải phóng gonadotrophin (chất đối kháng GnRH) axetyl-D-3-(2'-naphthyl)-alanin-D-4-clophenylalanin-D-3-(3'-pyridyl)-alanin-L-serin-L-tyrosin-D-citrulin-L-leuxin-L-arginin-L-prolin-D-alanin-amit ($C_{70}H_{92}ClN_{17}O_{14}$) có công thức dưới đây. Hợp chất này là decapeptit với nhóm amit axit đầu cuối. Hợp chất này hoạt động bằng cách chặn hoạt động của GnRH trên tuyến yên, nhờ đó nhanh chóng ức chế sự sản xuất và hoạt động của hormon tạo hoàng thể và hormon kích thích nang.



Dung dịch nước chứa peptit là cần thiết cho việc dùng ngoài đường tiêu hóa. Tuy nhiên, dung dịch nước chứa peptit như cetorelix dễ bị thoái biến hóa học. Chúng cũng có xu hướng kết tụ, do đó độ đục hoặc vẩn đục của dung dịch tăng khi bảo quản.

Sản phẩm đầu tiên trên thị trường là Cetrotide®. Nó có sẵn dưới dạng bột đông khô trong lọ thủy tinh chứa 0,25 mg hoặc 3 mg cetorelix. Ống tiêm thủy tinh có sẵn thuốc có 1 ml hoặc 3 ml nước vô trùng để tiêm được cung cấp riêng và dung dịch chỉ

được chuẩn bị trước khi tiêm. Do đó, sản phẩm thứ nhất giải quyết vấn đề phân hủy trong dung dịch nước đơn giản bằng cách tránh điều chế dạng liều chứa dung dịch nước mà được cần được bảo quản theo thời gian. Thay vào đó, nước được loại bỏ và chất đông khô được điều chế để tránh các vấn đề về tính không ổn định. Tuy nhiên, giải pháp đối với vấn đề có nhiều nhược điểm rõ ràng – (1) quy trình tốn kém và mất thời gian; (2) sản phẩm không sẵn sàng để tiêm và cần được hoàn nguyên trước khi dùng; và (3) dung dịch được hoàn nguyên chỉ ổn định trong khoảng thời gian ngắn. Do đó, Cetrotide® không đáp ứng nhu cầu về dung dịch nước sẵn sàng để tiêm.

US 7,718,599 bộc lộ rằng dung dịch nước chứa Cetrorelix dễ kết tụ. Dưới kính hiển vi ánh sáng phân cực, các cấu trúc tinh thể lỏng được quan sát. Vào dung dịch cetrorelix axetat (2,5 mg/ml), axit gluconic được bổ sung, nhờ đó ở các nồng độ axit gluconic thấp hơn 0,07%, dẫn đến độ pH 3,7, hiện tượng kết tụ được quan sát trong 2 ngày. Sự cố tương tự được báo cáo khi độ pH cao hơn 3,7. Khi nồng độ của axit gluconic được tăng đến 0,71%, dẫn đến độ pH 3,1, thì hiện tượng kết tụ được quan sát trong 12 ngày biểu thị rằng nồng độ cao hơn của axit gluconic và do đó độ pH thấp hơn dẫn đến sự cải thiện. Nhược điểm của phương pháp này là mức độ giải quyết vấn đề kết tụ phụ thuộc vào nồng độ axit gluconic và với nhiều axit gluconic hơn thì độ pH giảm. Tuy nhiên, US 7,718,599 không báo cáo tác động của độ pH đến tính ổn định hóa học của cetrorelix. Hơn nữa, không có chế phẩm nào mà hiện tượng kết tụ không quan sát được trong suốt các nghiên cứu tính ổn định khi bảo quản dài hạn.

US 2013/0303464 bộc lộ chế phẩm chứa nước sẵn sàng để sử dụng chứa cetrorelix bao gồm cetrorelix axetat, axit axetic băng, chất điều chỉnh trương lực và nước để tiêm. Độ pH phù hợp được minh họa bằng các ví dụ làm việc mà độ pH là khoảng 3. Độ pH được ưu tiên theo sáng chế là độ pH nằm trong khoảng 2,8 đến 3,5.

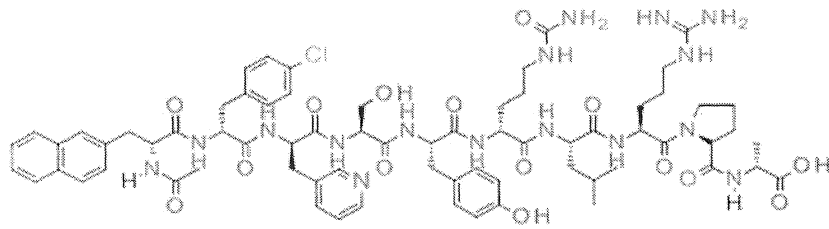
US 7,214,662 bộc lộ các dung dịch nước chứa các peptit kể cả cetrorelix axetat và các giải pháp được đề xuất cho vấn đề kết tụ. Tài liệu này cho thấy rằng axit cacboxylic và đặc biệt là axit hydroxycarboxylic, tốt hơn là axit gluconic, kết hợp với chất hoạt động bề mặt, làm giảm mức độ kết tụ. Việc sử dụng axit vòng cacbon theo US 7,214,662 tạo ra độ pH thấp như độ pH nằm trong khoảng 2,5 đến 3.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dạng liều lượng dùng ngoài đường tiêu hóa chứa dung dịch nước ổn định vô trùng sẵn sàng để tiêm chứa cetorelix axetat. Mục đích khác của sáng chế là đề xuất thiết bị tiêm được nạp dung dịch nước ổn định vô trùng chứa cetorelix axetat. Thuật ngữ “sẵn sàng để tiêm” được sử dụng ở đây có nghĩa là dung dịch nước, ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm chứa cetorelix axetat mà phù hợp để dùng dưới da hoặc tiêm bắp, tức là, sẵn sàng để tiêm và không cần hoàn nguyên hoặc pha loãng trước khi tiêm. Cụ thể hơn, mục đích khác là dung dịch nước ổn định vô trùng chứa cetorelix axetat được phân phối trong thiết bị tiêm sẵn sàng để tiêm, không chỉ ổn định về mặt vật lý nhằm kiểm soát mức độ kết tụ hoặc phát triển độ đục mà còn ổn định về mặt hóa học sao cho tạp chất duy trì ở mức thấp khi dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa được bảo quản trên kệ và cho đến tận khi nó được tiêm vào bệnh nhân dưới da hoặc trong bắp.

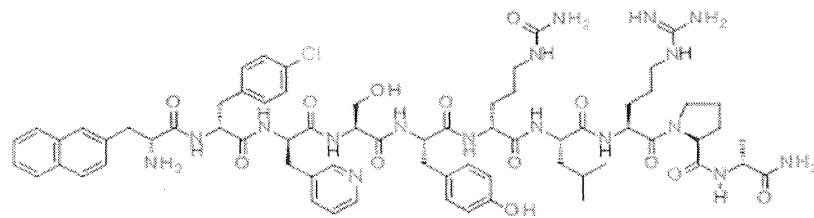
Sự thoái hóa của peptit có thể dẫn đến sự tạo ra peptit khác và/hoặc chất dẫn xuất peptit mà có thể có hoạt tính dược lý. Do đó, mục đích cụ thể hơn là nhằm phát triển phương pháp phù hợp để phân tách các tạp chất riêng lẻ và định lượng chúng. Mục đích là giới hạn nồng độ của các tạp chất này. Các tác giả sáng chế đã phát hiện phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (“HPLC”) mà cho các đỉnh riêng rẽ đối với một vài tạp chất mà chưa từng được báo cáo trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong khi phù hợp với tình trạng kỹ thuật, các trị số độ pH thấp nhằm giảm xu hướng kết tụ, các tác giả sáng chế đã thấy khi áp dụng phương pháp HPLC của họ rằng ở dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế, độ pH nằm trong khoảng 3 đến 5 là tối ưu cho tính ổn định hóa học xét theo mức tăng tạp chất sau một khoảng thời gian và dung dịch nước chứa cetorelix axetat còn có thể được điều chế ở độ pH cao hơn mà không gây vấn đề kết tụ.

Tạp chất mới được phát hiện bởi các tác giả sáng chế là tạp chất A được biểu diễn bởi hợp chất có công thức I dưới đây:



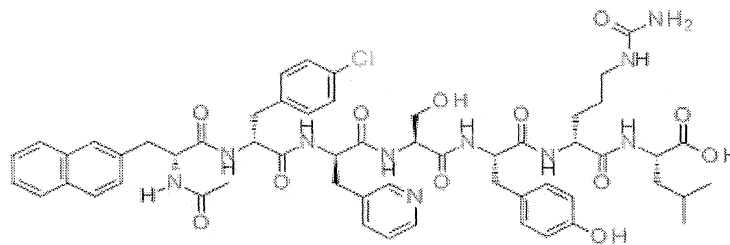
Công thức I.

Tạp chất B được đặc trưng bởi cấu trúc được thể hiện bởi hợp chất có công thức II dưới đây:



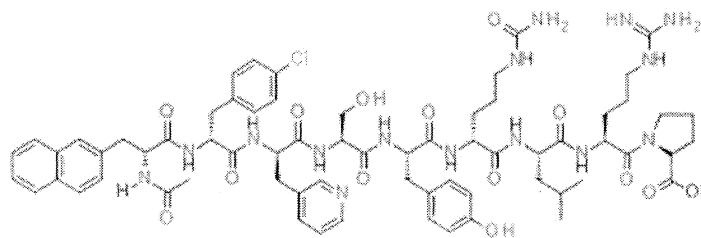
Công thức II.

Tạp chất D được đặc trưng bởi cấu trúc được thể hiện bởi hợp chất có công thức III dưới đây:



Công thức III.

Tạp chất F được đặc trưng bởi cấu trúc được thể hiện bởi hợp chất có công thức IV dưới đây:



Công thức IV.

Trong lĩnh vực kỹ thuật này, độ pH thấp 3,0 được coi là độ pH tối ưu để ổn định; tuy nhiên, các tác giả sáng chế đã thấy rằng ở các trị số độ pH nằm trong khoảng 2,5 đến 3,0 như đã biết theo tình trạng kỹ thuật, thì mức tạp chất A tăng một cách

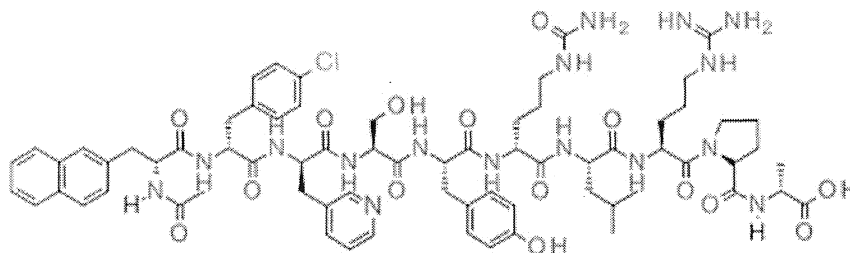
đáng kể khi bảo quản dung dịch ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60%.

Không có tài liệu nào trong lĩnh vực kỹ thuật xác định các hợp chất có công thức I, II, III và IV, tức lần lượt là các tạp chất A, B, D và F.

Các tác giả sáng chế này đã thấy rằng không những dung dịch nước ổn định chứa cetorelix axetat có thể được điều chế ở độ pH nằm trong khoảng 3 đến 5 mà không có vấn đề kết tủa, mà mức tạp chất A và tổng các tạp chất cũng được kiểm soát tốt và duy trì ở nồng độ thấp khi bảo quản dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% trong khoảng thời gian ít nhất là 1 tháng, ít nhất là 2 tháng, ít nhất là 3 tháng, hoặc ít nhất là 6 tháng. Dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa còn có thể được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C với mức độ ổn định tốt trong khoảng thời gian ít nhất là 24 tháng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa chứa dung dịch nước ổn định chứa:

- (i) cetorelix hoặc muối được dụng của nó; và
- (ii) tạp chất có công thức I với lượng ít hơn 5% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix,



(Công thức I).

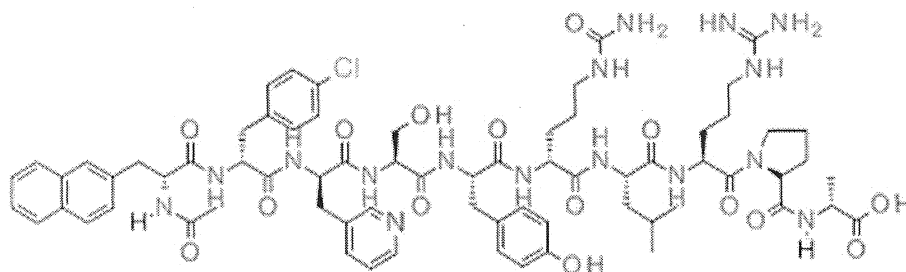
Tốt hơn là, dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tạp chất có công thức I với lượng ít hơn 4% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix. Tốt hơn nữa là, dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tạp chất có công thức I với lượng ít hơn 3% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix. Tốt hơn nữa là, dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tạp chất có công thức I với lượng ít hơn 2% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix. Tốt hơn nữa là, dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tạp chất có công thức I với lượng ít hơn 1% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix.

Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa còn chứa chất thẩm thấu và nước để

tiêm.

Theo khía cạnh ưu tiên, sáng chế đề xuất dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước ổn định bao gồm:

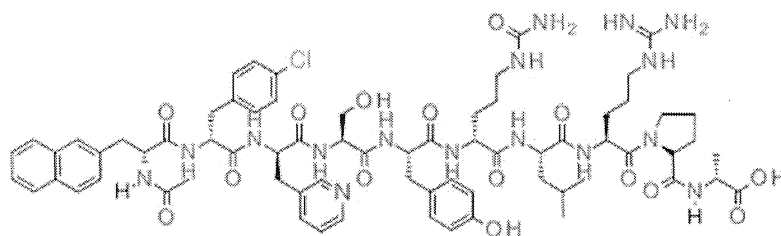
- (i) cetorelix hoặc muối được dụng của nó; và
- (ii) tạp chất có công thức I với lượng ít hơn 1% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix,



Công thức I.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước, ổn định bao gồm:

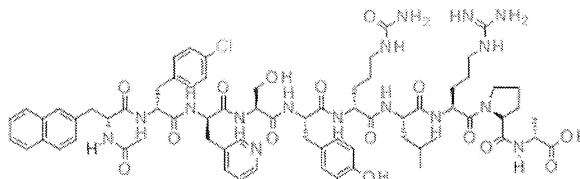
- (i) cetorelix hoặc muối được dụng của nó; và
- (ii) tạp chất có công thức I với lượng ít hơn 1% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix,



Công thức I.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước, ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm bao gồm:

- (i) cetorelix hoặc muối được dụng của nó,
- (ii) axit hữu cơ để điều chỉnh độ pH trong khoảng 3 đến 5,
- (iii) tạp chất A, decapeptit có công thức I, với lượng ít hơn 1% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix

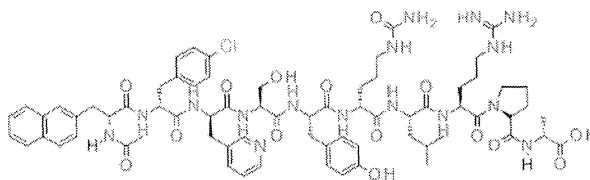


Công thức I,

- (iv) chất thẩm thấu; và
- (v) nước để tiêm.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước, ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm chỉ bao gồm:

- (i) cetorelix hoặc muối được dụng của nó,
- (ii) axit hữu cơ để điều chỉnh độ pH trong khoảng 3 đến 5,
- (iii) tạp chất A, decapeptit có công thức I, với lượng ít hơn 1% khối lượng/thể tích của bazo cetorelix



Công thức I,

- (iv) chất thẩm thấu, và
- (v) nước để tiêm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước chứa cetorelix ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm theo sáng chế duy trì sự ổn định về mặt vật lý hoặc hóa học khi được bảo quản ở nhiệt độ 2°C đến 8°C khoảng ít nhất là 1 tháng, ít nhất là 3 tháng, ít nhất là 6 tháng, ít nhất là 12 tháng, ít nhất là 18 tháng, hoặc ít nhất là 24 tháng; hoặc ở nhiệt độ trong phòng (25°C/độ ẩm tương đối 60%) trong khoảng thời gian ít nhất là 1 tháng, ít nhất là 3 tháng, hoặc ít nhất là 6 tháng.

Các phương án được ưu tiên của dạng liều dùng ổn định ngoài đường tiêu hóa có thể được dán nhãn với thời hạn sử dụng ở nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C ít nhất là 24 tháng hoặc 24 tháng. Các phương án được ưu tiên hơn của dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được dán nhãn với thời hạn sử dụng ít nhất là 6

tháng hoặc 6 tháng trong điều kiện bảo quản ở nhiệt độ trong phòng (25°C/độ ẩm tương đối 60%).

Nồng độ của decapeptit có công thức I (tạp chất A) duy trì trong khoảng 0,001% đến 1,0%, tốt hơn là 0,05% đến 0,5% theo khối lượng của bazơ cetorelix, một tạp chất không xác định lớn nhất duy trì ít hơn 0,5% theo khối lượng của bazơ cetorelix và tổng tạp chất duy trì không nhiều hơn 3,5% theo khối lượng của bazơ cetorelix khi bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C trong khoảng thời gian ít nhất là 1 tháng, ít nhất là 2 tháng, ít nhất là 3 tháng, ít nhất là 6 tháng, ít nhất là 12 tháng, ít nhất là 18 tháng hoặc ít nhất là 24 tháng và/hoặc ở nhiệt độ trong phòng (25°C/độ ẩm tương đối 60%) trong khoảng thời gian ít nhất là 1 tháng, ít nhất là 2 tháng, ít nhất là 3 tháng, hoặc ít nhất là 6 tháng.

Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa chứa dung dịch nước vô trùng sẵn sàng để tiêm chứa cetorelix theo sáng chế là ổn định về mặt vật lý mà không có sự kết tụ, sự hình thành gel hoặc sự kết tủa của dung dịch nước trong suốt thời gian sử dụng. Mức độ kết tụ hoặc hình thành gel có thể được xác định bằng cách đo độ vẩn hoặc độ đục của dung dịch. Nó được đo theo đơn vị FTU (Formazin Turbidity Unit) hoặc đơn vị NTU (Nephelometric Turbidity Unit).

Thử nghiệm được thực hiện theo quy trình được mô tả trong Dược điển Châu Âu (European Pharmacopoeia) 9.0. Dung dịch được cho là không có bất kỳ sự kết tụ hoặc hình thành gel nếu trị số độ vẩn/độ mờ thấp hơn hoặc bằng 8 FTU/NTU. Trị số FTU/NTU càng cao thì độ vẩn hoặc độ đục trong dung dịch càng cao và ngược lại. Trị số NTU của dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa, sẵn sàng để tiêm theo sáng chế duy trì thấp hơn 2 NTU, tốt hơn là thấp hơn 1 NTU, tốt hơn nữa là thấp hơn 0,5 NTU, ban đầu và sau khi bảo quản dài hạn dạng liều ở nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C trong khoảng thời gian ít nhất là 1 tháng, ít nhất là 2 tháng, ít nhất là 3 tháng, ít nhất là 6 tháng, ít nhất là 12 tháng, ít nhất là 18 tháng hoặc ít nhất là 24 tháng và/hoặc ở nhiệt độ trong phòng (25°C/độ ẩm tương đối 60%) trong khoảng thời gian ít nhất là 6 tháng. Do đó, không xảy ra hiện tượng kết tụ, hình thành gel hoặc kết tủa dung dịch nước trong suốt thời gian sử dụng. Cũng không có hiện tượng gia tăng đáng kể về độ nhớt của dung dịch sau khi bảo quản.

Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước chứa cetorelix

ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm theo sáng chế chứa cetrorelix axetat ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,26 mg/ml đến 0,28 mg/ml, mà lượng này tương đương với 0,25 mg/ml bazơ cetrorelix. Tốt hơn là, cetrorelix axetat có mặt trong dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm ở nồng độ tương đương 0,25 mg/ml bazơ cetrorelix.

Theo một phương án, dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước chứa cetrorelix ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm theo sáng chế bao gồm chất điều chỉnh độ pH ở nồng độ đủ để điều chỉnh độ pH trong khoảng 3 đến 6.

Theo phương án được ưu tiên, dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm chứa cetrorelix theo sáng chế bao gồm axit hữu cơ làm chất điều chỉnh độ pH ở nồng độ đủ để điều chỉnh độ pH trong khoảng 3 đến 5, tốt hơn nữa là trong khoảng 4 đến 4,5. Độ pH của dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm theo sáng chế có thể ví dụ là 3, 3,05, 3,10, 3,15, 3,20, 3,25, 3,30, 3,35, 3,40, 3,45, 3,5, 3,55, 3,60, 3,65, 3,70, 3,75, 3,80, 3,85, 3,90, 3,95, 4,00, 4,05, 4,10, 4,15, 4,20, 4,25, 4,30, 4,35, 4,40, 4,45, 4,50, 4,55, 4,60, 4,65, 4,70, 4,75, 4,80, 4,85, 4,90, 4,95, 5,00, 5,05, 5,10, 5,15, 5,20, 5,25, 5,30, 5,35, 5,40, 5,45, 5,50, 5,55 và 6 hoặc các khoảng trung gian của chúng.

Axit hữu cơ có thể được chọn từ axit hữu cơ bất kỳ có thể chấp nhận được ngoài đường tiêu hóa dễ tan trong nước nhưng tốt hơn là axit axetic, tốt hơn nữa là axit lactic. Ví dụ, axit lactic có thể được sử dụng trong dung dịch nước vô trùng sẵn sàng để tiêm theo sáng chế ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,013 mg/ml đến 0,53 mg/ml, tốt hơn là lượng nằm trong khoảng từ 0,033 mg/ml đến khoảng 0,53mg/ml; và các khoảng trung gian của chúng.

Tốt hơn, theo sáng chế, dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm chứa cetrorelix bao gồm cetrorelix (bazơ) và axit hữu cơ theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 0,47:1 đến 19,23:1, tốt hơn là theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,47:1 đến 7,57:1, tốt hơn nữa là theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1,56:1 đến 7,57:1 và các khoảng trung gian của chúng.

Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước chứa cetrorelix ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm theo sáng chế bao gồm chất thẩm thấu hoặc chất điều chỉnh trương lực, với lượng phù hợp để điều chỉnh độ thẩm thấu của dung dịch

trong khoảng từ 250mOsm/kg đến 375mOsm/kg, tốt hơn là 270mOsm/kg đến 330mOsm/kg. Chất thẩm thấu mà có thể được sử dụng trong dung dịch nước theo sáng chế được chọn từ, nhưng không giới hạn ở, mannitol, glyxerol, sorbitol, natri clorua, kali clorua, dextroza, sucroza, và tương tự và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, chất thẩm thấu là mannitol và nó có thể được sử dụng trong dung dịch nước với lượng nằm trong khoảng từ 40,0 mg/ml đến 60,0 mg/ml, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 50,0 mg/ml đến 58,0 mg/ml. Theo một phương án được ưu tiên, chất thẩm thấu là mannitol và nó được sử dụng trong dung dịch nước vô trùng sẵn sàng để tiêm với lượng khoảng 55,0 mg/ml.

Dung dịch nước, vô trùng, sẵn sàng để tiêm của dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế không chứa axit lactic ở dạng chất dẫn xuất của nó, polyme hoặc copolyme như axit polylactic hoặc axit polylactic-co-glycolic. Tốt hơn là, axit lactic được sử dụng làm chất duy nhất điều chỉnh độ pH. Theo các phương án được ưu tiên, dung dịch nước, vô trùng, sẵn sàng để tiêm không chứa chất hoạt động bề mặt bất kỳ, như tween 80, polysorbate, poloxame, spans và chất tương tự. Dung dịch nước, vô trùng, sẵn sàng để tiêm chứa dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa tránh sử dụng các chất hoạt động bề mặt, các chất tạo phức, chất bảo quản hoặc các chất chống oxy hóa để hòa tan hoặc ổn định. Theo các phương án nhất định, dung dịch không chứa các chất tạo phức như xyclodextrin, không chứa các đồng dung môi như rượu hoặc glycol và cũng không chứa các chất bảo quản và các chất chống oxy hóa.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dung dịch nước, vô trùng chứa cetorelix axetat như trên mà vẫn ổn định trong khoảng thời gian ít nhất là 1 tháng, tốt hơn là trong khoảng thời gian ít nhất là 3 tháng và tốt hơn nữa là trong khoảng thời gian ít nhất là 6 tháng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất dung dịch nước, vô trùng chứa cetorelix axetat như trên mà duy trì ổn định khoảng ít nhất là 1 tháng, tốt hơn là khoảng ít nhất là 3 tháng, tốt hơn nữa là khoảng ít nhất là 6 tháng, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng ít nhất là 12 tháng hoặc 18 tháng, và tốt nhất là khoảng ít nhất là 24 tháng ở nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C.

Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa ổn định bao gồm dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm chứa cetorelix theo sáng chế là phù hợp để dùng

qua đường dưới da hoặc đường bắp. Dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm là phù hợp để dùng trực tiếp dưới da, tức là, nó là sẵn sàng để tiêm hoặc sẵn sàng để tự dùng và không cần hoàn nguyên hoặc pha loãng trước khi sử dụng. Dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm theo sáng chế không bao gồm việc đông khô.

Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa ổn định theo sáng chế là phù hợp để tự dùng và cho phép bệnh nhân tự dùng thể tích nhỏ dung dịch nước dưới da. Thể tích của dung dịch nước, vô trùng, sẵn sàng để tiêm chứa cetorelix đã nạp sẵn thuốc trong bình chứa của thiết bị tiêm nằm trong khoảng từ 0,5 ml đến 10,0 ml, tốt hơn là 1,0 ml đến 2,0 ml, tốt hơn nữa là 1,0 ml. Theo một trong các phương án được ưu tiên, dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm chứa cetorelix được nạp vào bình chứa của thiết bị tiêm với thể tích 1,0 ml. Tốt hơn là, dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế là phù hợp để dùng một liều cetorelix axetat. Theo một phương án, dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm thể tích nạp khoảng 1,0 ml dung dịch nước chứa cetorelix axetat phù hợp để tự dùng như liều đơn. Theo một số phương án, dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm dung dịch nước chứa cetorelix với thể tích nạp khoảng 10,0 ml, phù hợp để dùng đa liều.

Thiết bị tiêm cho dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa ổn định theo sáng chế có thể được chọn từ, nhưng không giới hạn ở, các ống tiêm có sẵn thuốc, các bút tiêm tự động và tương tự. Trong một phương án được ưu tiên, thiết bị tiêm là ống tiêm có sẵn thuốc. Trong phương án được ưu tiên khác, thiết bị tiêm là thiết bị tiêm tự động như bút tiêm tự động. Các ống tiêm có sẵn thuốc hoặc các bút tiêm tự động là phù hợp để bệnh nhân có nhu cầu tự dùng hoặc tiêm tự động dung dịch thuốc, bằng cách đó đem lại cho người dùng hướng tiếp cận thân thiện.

Trong một phương án được ưu tiên, thiết bị tiêm là ống tiêm có sẵn thuốc. Ống tiêm có sẵn thuốc bao gồm các thành phần sau: bình chứa như, ví dụ, xilanh hoặc khay chứa, mà giữ dung dịch nước; kim được xếp chồng mà được gắn ở một đầu của vật chứa; tấm chắn kim hoặc đầu kim mà che kim và bịt lỗ hở đầu kim, tùy ý, tấm chắn cứng phủ tấm che kim hoặc đầu kim; chi tiết chặn pittong trụ trượt ở đầu còn lại của vật chứa mà chặn và bịt dung dịch nước đã được nạp vào vật chứa; thanh pittong mà khớp vào chi tiết chặn pittong trụ trượt và được sử dụng để đẩy chi tiết

chặn pittong trụ trượt cùng với dung dịch về phía đầu kim tiêm khi dùng thuốc.

Theo phương án được ưu tiên khác, thiết bị tiêm là bút tiêm tự động. Bút tiêm tự động có thể có thiết kế khác nhau. Trong một thiết kế được ưu tiên, bút tiêm tự động bao gồm các thành phần sau: cụm lắp trung tâm hoặc phần thân mà phù hợp để giữ ống tiêm có sẵn thuốc, ống tiêm bao gồm bình chứa như xilanh hoặc khay chứa mà giữ dung dịch nước, vật chứa có kim được xếp chồng ở một đầu và chi tiết chặn pittong trụ trượt ở đầu còn lại. Phần thân trung tâm có thể có cửa sổ kiểm tra trong suốt mà qua đó có thể nhìn thấy phần dung dịch trong vật chứa. Bút tiêm tự động còn bao gồm cụm trước có phần nắp mà giữ tấm chắn kim hoặc đầu kim, và nó có thể được gắn với cụm trung tâm che kim được xếp chồng và làm kín lỗ hở đầu kim. Bút tiêm tự động còn bao gồm cụm sau mà bao gồm thân nhựa với cụm lò xo và nút kích hoạt. Trong quá trình tự dùng dung dịch nước, đầu tiên, nắp cùng với tấm chắn kim được lấy ra khỏi phần thân để lộ kim tiêm và sau đó sau khi đặt phần thân của bút tiêm tự động vào vị trí dùng nút kích hoạt được nhấn, mà đẩy thân nhựa với cụm lò xo hướng đến chi tiết chặn pittong trụ trượt mà dẫn đến việc vận chuyển dung dịch nước qua kim đến bệnh nhân.

Vật chứa có thể là xilanh hoặc khay chứa, ví dụ như, xilanh của ống tiêm có sẵn thuốc hoặc khay chứa của bút tự tiêm. Nó có thể được làm từ vật liệu được chọn từ thủy tinh, nhựa hoặc vật liệu polyme. Theo một số phương án được ưu tiên, vật chứa được làm từ vật liệu thủy tinh, như thủy tinh được silicon hóa USP loại I hoặc vật liệu thủy tinh không gây sốt. Theo các phương án khác, vật chứa được làm từ vật liệu polyme hoặc vật liệu nhựa không là thủy tinh được chọn từ polyme xycloolefin, copolyme xycloolefin, polyolefin, polyme và copolyme khối trên cơ sở styren-polyolefin, polycacbonat và chất tương tự. Theo một phương án được ưu tiên, vật chứa là xilanh thủy tinh không gây sốt của ống tiêm có sẵn thuốc hoặc hộp thủy tinh không gây sốt của bút tiêm tự động.

Theo một hoặc nhiều phương án, vật chứa có thể có kim được xếp chồng ở một đầu. Theo một số phương án khác, vật chứa không có kim tiêm và có khóa được gắn đầu luer ở một đầu để gắn kim ở đầu luer trước khi sử dụng. Kim tiêm có thân có thể được làm từ thép không gỉ. Mũi kim được che chắn hoặc được che phủ bằng tấm chắn kim hoặc nắp đậy. Vật chứa chứa dung dịch nước vô trùng chứa thuốc còn

được làm kín bằng nút chặn như nút chặn pittong trụ trượt ở đầu còn lại. Các nút chặn, các tấm chắn kim hoặc các đầu kim này là rào chắn vật lý và vô trùng đối với môi trường bên ngoài.

Tốt hơn là, chi tiết chặn pittong trụ trượt, tấm chắn kim/đầu kim hoặc khóa leur được làm từ thành phần không phải thủy tinh. Thành phần không phải thủy tinh có thể là cao su hoặc chất đàn hồi, ví dụ như, cao su bromobutyl, cao su clobutyl, cao su USP dạng II, cao su tự nhiên được làm từ poly-cis-1,4-isopren, cao su styren butadien và chất tương tự. Các vật liệu thích hợp khác gồm polyetylen tỷ trọng cao hoặc polyetylen tỷ trọng thấp hoặc các chất liệu nhựa khác. Theo các phương án được ưu tiên, chi tiết chặn pittong trụ trượt được làm từ vật liệu cao su bromobutyl và tấm chắn kim hoặc đầu kim được làm từ vật liệu cao su tự nhiên. Tấm chắn kim có thể còn được che lên ở phía ngoài bởi tấm chắn cứng được làm từ polypropylen. Nó bảo vệ tấm chắn kim khỏi bị hư hại và thúc đẩy việc loại bỏ tấm chắn kim trước khi tiêm. Cụm thiết bị tiêm có thể có thân pittong trụ trượt mà gắn với chi tiết chặn pittong trụ trượt và được sử dụng để đẩy chi tiết chặn pittong trụ trượt cùng với dung dịch về phía đầu kim tiêm khi dùng thuốc.

Tốt hơn là, dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm chứa cetorelix được nạp vào bình chứa của thiết bị tiêm và được đẩy bằng nút theo cách mà về cơ bản không có không khí ở khoảng trống trên đầu còn lại trong vật chứa. Dung dịch nước trong vật chứa luôn tiếp xúc với chi tiết chặn pittong trụ trượt được làm từ nhựa đàn hồi hoặc vật liệu cao su trong suốt quá trình bảo quản. Trong trường hợp các ống tiêm có sẵn thuốc có kim được xếp chồng được làm từ thép không gỉ, kim được che bằng tấm chắn kim hoặc nắp đầu kim, thì dung dịch nước vẫn tiếp xúc với kim và tấm chắn kim hoặc nắp đầu kim trong suốt quá trình bảo quản.

Thiết bị tiêm có thể tùy ý được đóng gói hoặc được bọc trong bao gói thứ cấp. Bao gói thứ cấp có thể là bao gói dạng vỉ hoặc túi nhôm và/hoặc hộp carton mờ. Chất khử oxy thích hợp có thể tùy ý được đặt trong bao gói thứ cấp.

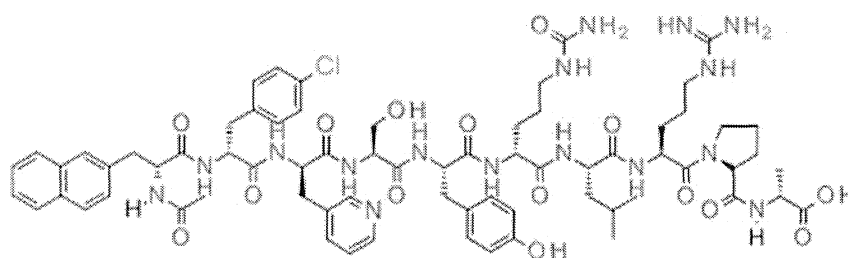
Việc thử nghiệm tính ổn định của dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách bảo quản dạng liều ở nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C và ở nhiệt độ trong phòng (25°C/độ ẩm tương đối 60%). Trong quá trình thử nghiệm tính ổn định, dung dịch vô trùng sẵn sàng để tiêm chứa cetorelix vẫn tiếp xúc với

chi tiết chặn pitong trụ trượt và tấm chắn kim được làm từ vật liệu cao su đàn hồi cũng như với kim được xếp chồng được làm từ thép không gỉ. Theo các phương án được ưu tiên, dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước vô trùng sẵn sàng để tiêm chứa cetorelix theo sáng chế duy trì sự ổn định về mặt vật lý hoặc hóa học trong khoảng thời gian 1 năm, tốt hơn là 2 năm khi được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C và ít nhất trong khoảng thời gian 6 tháng ở nhiệt độ trong phòng (25°C, độ ẩm tương đối 60%). Nồng độ của tạp chất A duy trì thấp hơn 1,0% theo khối lượng của bazơ cetorelix khi bảo quản thiết bị tiêm có sẵn thuốc ở nhiệt độ trong phòng (25°C/độ ẩm tương đối 60%) trong khoảng thời gian ít nhất là 6 tháng và ở nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C trong khoảng thời gian ít nhất là 24 tháng. Thời hạn sử dụng ngoại suy của dung dịch nước chứa cetorelix được xác định bởi tính toán Minitab đối với tạp chất A xem xét các mức độ không nhiều hơn 1%, được thấy là 122 tháng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế sự tăng đột biến hormon lutein sớm ở phụ nữ trải qua kích thích buồng trứng được kiểm soát bao gồm:

dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm: dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm bao gồm:

- (i) cetorelix hoặc muối được dụng của nó; và
- (ii) tạp chất có công thức I với lượng ít hơn 5% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix,



Công thức I.

Tốt hơn là, dung dịch nước ổn định bao gồm tạp chất có công thức I với lượng ít hơn 4% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix. Tốt hơn nữa là, dung dịch nước ổn định bao gồm tạp chất có công thức I với lượng ít hơn 3% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix. Tốt hơn nữa là, dung dịch nước ổn định bao gồm tạp chất có công

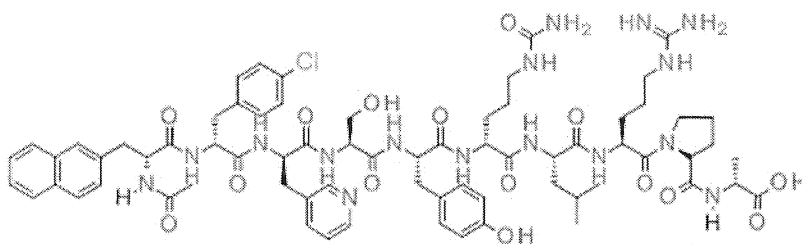
thức I với lượng ít hơn 2% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix. Tốt hơn nữa là, dung dịch nước ổn định bao gồm tạp chất có công thức I với lượng ít hơn 1% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix.

Dung dịch nước ổn định còn bao gồm chất thẩm thấu và nước để tiêm.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế sự tăng đột biến hormon lutein sớm ở phụ nữ trải qua kích thích buồng trứng được kiểm soát bao gồm:

dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm: dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm bao gồm:

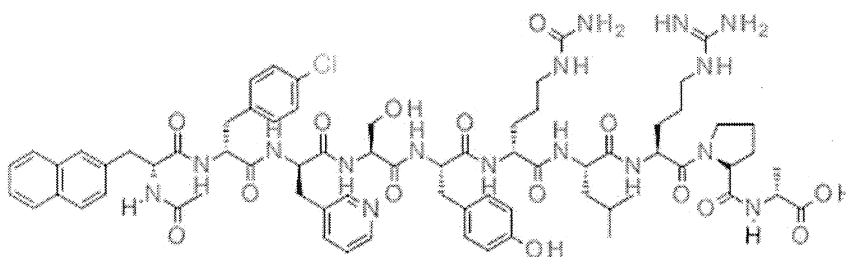
- (i) cetorelix hoặc muối được dụng của nó,
- (ii) tạp chất A, decapeptit có công thức I với lượng ít hơn 1% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix,



Công thức I

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế sự tăng đột biến hormon lutein sớm ở phụ nữ trải qua kích thích buồng trứng được kiểm soát bao gồm: dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm: dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm bao gồm:

- (i) cetorelix hoặc muối được dụng của nó,
- (ii) tạp chất A, decapeptit có công thức I, với lượng ít hơn 1% khối lượng/thể tích của bazơ cetorelix,

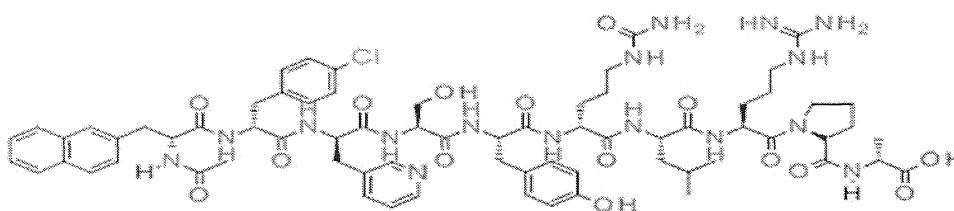


Công thức I.

Theo một khía cạnh được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế sự

tăng đột biến hormon lutein sớm ở phụ nữ trải qua kích thích buồng trứng được kiểm soát bao gồm: dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm: dung dịch nước ổn định, vô trùng, sẵn sàng để tiêm bao gồm:

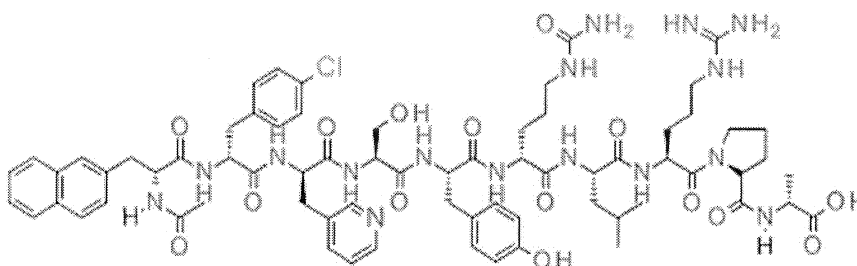
- (i) cetorelix hoặc muối được dụng của nó,
- (ii) axit hữu cơ để điều chỉnh độ pH trong khoảng 3 đến 5,
- (iii) tạp chất A, decapeptit có công thức I, với lượng ít hơn 1% khối lượng/thể tích của bazo cetorelix,



Công thức I,

- (iv) chất thẩm thấu, và
- (v) nước để tiêm.

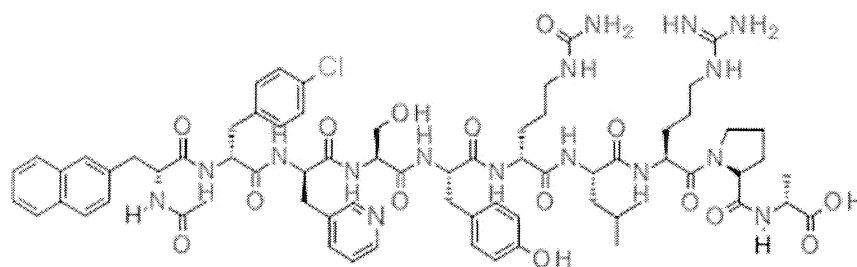
Theo khía cạnh khác, bản mô tả này bộc lộ decapeptit có công thức I



Công thức I.

Hợp chất này được gọi là “tạp chất A” trong bản mô tả này, vì nó là tạp chất của dung dịch cetorelix.

Bản mô tả này còn đề xuất chế phẩm bao gồm decapeptit có công thức I:



Công thức I.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình xác định decapeptit có công thức I theo phân tích HPLC, quy trình này bao gồm:

- a) nạp chất pha loãng bao gồm nước, axetonitril và axit formic vào hệ thống sắc ký,
- b) nạp dung dịch phù hợp hệ thống bao gồm cetorelix axetat, chất pha loãng và dung dịch gốc tạp chất và ghi lại sắc ký,
- c) nạp dung dịch chuẩn bao gồm cetorelix axetat và chất pha loãng vào hệ thống sắc ký,
- d) nạp mẫu bao gồm dung dịch nước chứa cetorelix axetat và chế phẩm giả dược vào hệ thống sắc ký, và
- e) xác định thời gian lưu giữ tương đối và hệ số đáp ứng tương đối của các tạp chất và cetorelix axetat đối với cetorelix axetat.

Bản mô tả này còn đề xuất decapeptit có công thức I, xác định được theo phân tích HPLC, quy trình bao gồm:

- 1. nạp chất pha loãng bao gồm nước, axetonitril và axit formic vào hệ thống sắc ký,
- 2. nạp dung dịch phù hợp hệ thống bao gồm cetorelix axetat, chất pha loãng và dung dịch gốc tạp chất và ghi lại sắc ký,
- 3. nạp dung dịch chuẩn bao gồm cetorelix axetat và chất pha loãng vào hệ thống sắc ký,
- 4. nạp mẫu bao gồm dung dịch nước chứa cetorelix axetat và chế phẩm giả dược vào hệ thống sắc ký, và
- 5. xác định thời gian lưu giữ tương đối và hệ số đáp ứng tương đối của các tạp chất và cetorelix axetat đối với cetorelix axetat,

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong bản mô tả này, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn bằng các ví dụ. Các ví dụ này không nhằm để giới hạn phạm vi sáng chế và chỉ được sử dụng nhằm mục đích minh họa.

Ví dụ 1a. Xác định sản phẩm thoái biến

Để khảo sát mức độ thoái biến cetorelix, các chất liên quan đến peptit của cetorelix được điều chế theo kỹ thuật tổng hợp peptit pha rắn đã biết. Việc tổng hợp



bao gồm việc ghép cặp của một amino axit tại thời điểm bắt đầu liên tục từ axit amin ở đầu tận cùng C trên nhựa. Việc tổng hợp chuỗi peptit được thực hiện sử dụng Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc)/tButyl (Fmoc/tBu) với N,N'-diisopropyl carbodiimide (DIPC) như chất phản ứng ghép cặp. Các nhóm Fmoc được loại bỏ thông qua việc xử lý với 20% piperidin trong dimethylformamid. Peptit tạo ra được trên nhựa được phân cắt hoàn toàn bằng cách sử dụng axit trifluoroacetic để thu các chất liên quan mà còn được tinh sạch tiếp bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao pha ngược (RP-HPLC) trên cột Silica C18 sử dụng gradient acetonitril/nước chứa 0,1% axit trifluoroacetic. Các chất liên quan đến peptit đã được tinh chế được đông khô để thu được dạng rắn tinh khiết. Cấu trúc của các chất được liên quan này được xác định theo phương pháp cộng hưởng từ (NMR) proton, NMR cacbon, phổ khối và phân tích nguyên tố và chúng được gọi là tạp chất A, B, D và F.

tạp chất-A: Ac-2-D-Nal-4-Cl-D-Phe-3-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-OH (cấu trúc chi tiết được mô tả như hợp chất có công thức I),

tạp chất-B: 2-D-Nal-4-Cl-D-Phe-3-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-leu-Arg-Pro-D-Ala-NH₂ (cấu trúc chi tiết được mô tả như hợp chất có công thức II),

tạp chất-D: Ac-2-D-Nal-4-Cl-D-Phe-3-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-OH (cấu trúc chi tiết được mô tả như hợp chất có công thức III), và

tạp chất-F: Ac-2-D-Nal-4-Cl-D-Phe-3-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-OH (cấu trúc chi tiết được mô tả như hợp chất có công thức IV).

Các đỉnh thoái biến tách được trên cột HPLC, được xác định như là các hợp chất của chúng được dựa trên thời gian lưu giữ tương đối của chúng. Chi tiết về phương pháp HPLC được nêu trong Ví dụ 1B dưới đây:

Ví dụ 1b

Cetrorelix và các tạp chất đã xác định được, cụ thể là tạp chất A, tạp chất B, tạp chất D và tạp chất F từ các mẫu dung dịch nước được tách trên cột pha ngược (C-18) sử dụng kỹ thuật gradient (Cột: X-Select CHS C18, (150 x 4,6) mm, 2,5 μ (do Waters, Ireland cung cấp, Part No: 186006729), được phát hiện và được định lượng bằng quang phổ tử ngoại ở bước sóng 225 nm. Pha động chạy ở tốc độ dòng 0,7 ml/phút và 1,0 ml/phút. Thời gian chạy của sắc ký là 150 phút.

Chi tiết pha động:

Pha động A: Hỗn hợp gồm dung dịch đệm dưới đây, với axetonitril và tetrahydrofuran theo tỷ lệ (700:280:20), được khử khí bằng cách siêu âm.

Pha động B: hỗn hợp gồm dung dịch đệm dưới đây, với axetonitril và tetrahydrofuran theo tỷ lệ (500:480:20), được khử khí bằng cách siêu âm.

Chất đệm: 2,5g amoni dihydrogen orthophosphat và 0,75g muối natri của axit 1-octan sulphonic trong 1000 ml nước với độ pH được điều chỉnh đến $8,0 \pm 0,05$ bằng cách sử dụng triethylamin.

Chất pha loãng: hỗn hợp gồm nước, axetonitril và axit formic trong tỷ lệ (700:300:1).

Bảng 1: Chi tiết về rửa giải gradient

Thời gian (phút)	Lưu lượng	Pha động A (% thể tích/thể tích)	Pha động B (% thể tích/thể tích)
0	0,7	100	0
65	0,7	100	0
75	0,7	0	100
76	1,0	0	100
135	1,0	0	100
136	0,7	100	0
150	0,7	100	0

Điều chế dung dịch gốc của các tạp chất:

3,125 mg từng tạp chất A; tạp chất B, tạp chất D và tạp chất F được đưa vào bình định mức loại dung tích 50 ml và được hòa tan trong khoảng 5ml chất pha loãng bằng cách siêu âm, sau đó tạo thể tích bằng cách sử dụng chất pha loãng.

Điều chế dung dịch phù hợp với hệ thống:

Dung dịch này được điều chế bằng cách cân và chuyển khoảng 12,5mg chất chuẩn cetorelix axetat vào bình định mức loại dung tích 100 ml và hòa tan nó trong khoảng 50 ml chất pha loãng bằng cách siêu âm, sau đó bổ sung khoảng 2 ml dung dịch gốc tạp chất và bù thể tích bằng cách sử dụng chất pha loãng.

Điều chế dung dịch chuẩn chứa cetorelix axetat:

Dung dịch chuẩn của cetorelix axetat được điều chế bằng cách cân và chuyển 20 mg chất chuẩn cetorelix axetat vào bình định mức loại dung tích 250 ml và hòa tan nó trong khoảng 50 ml chất pha loãng bằng siêu âm và bù thể tích bằng chất pha loãng. Hai ml dung dịch này được chuyển vào bình định mức loại dung tích 250 ml

và thể tích được bù đến mức đánh dấu bằng cách sử dụng chất pha loãng và trộn lẫn.

Điều chế dung dịch thử nghiệm:

Dung dịch nước chứa cetrorelix axetat từ khoảng 10 ống tiêm đã nạp mẫu cần được thử nghiệm (điều chế được theo ví dụ như được mô tả trên) được trộn trong thùng chứa. Dung dịch bao gồm cetrorelix axetat, axit hữu cơ, chất thẩm thấu và nước để tiêm. Chính xác khoảng 5,0 ml dung dịch này được chuyển vào bình định mức loại dung tích 10 ml và khoảng 3 ml chất pha loãng được bổ sung vào và dung dịch được siêu âm trong thời gian khoảng 5 phút bằng cách lắc ở mức vừa phải. Thể tích được bù bằng cách sử dụng chất pha loãng và trộn lẫn.

Giả dược được điều chế bằng cách chuyển chính xác khoảng 5,0 ml dung dịch giả dược trong bình định mức loại dung tích 10 ml, bổ sung khoảng 3 ml chất pha loãng vào và siêu âm trong thời gian khoảng 5 phút bằng cách lắc ở mức vừa. Thể tích được bù bằng cách sử dụng chất pha loãng và trộn lẫn. 50 microlit thuốc tiêm lặp lại chất pha loãng làm mẫu rỗng được nạp vào hệ thống sắc ký. Sau đó, dung dịch phù hợp hệ thống được nạp và sắc ký được ghi lại. Độ phân giải giữa tạp chất D và tạp chất F không ít hơn 2,0. Sau đó, sáu bản sao của dung dịch chuẩn được nạp. Tiếp đó, chế phẩm mẫu và giả dược được nạp vào hệ thống sắc ký.

Thời gian lưu giữ tương đối và hệ số đáp ứng tương đối của cetrorelix axetat và các tạp chất A, B, D và F đối với cetrorelix axetat được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2:

Tên hợp chất	Thời gian lưu giữ(phút)	Thời gian lưu giữ tương đối
Cetrorelix	42,3	1,00
tạp chất A	23,5	0,55
tạp chất B	56,8	1,34
tạp chất D	16,9	0,39
tạp chất F	20,3	0,48

Phần trăm của các tạp chất A, B, D, F và tạp chất chưa biết được tính ngoại trừ các đỉnh từ chất pha loãng và giả dược. Tổng các tạp chất chưa biết và đã biết cho tổng % các tạp chất.

% của các tạp chất đã xác định được (A, B, D, F) được tính theo công thức sau:

$$\frac{AI}{AS} \times \frac{WS}{250} \times \frac{2}{250} \times \frac{10}{V} \times \frac{P}{LC} \times \frac{1}{RRF}$$

trong đó,

A1 = đáp ứng đỉnh của từng tạp chất đã biết trong sắc ký của chế phẩm thử nghiệm

AS = đáp ứng đỉnh trung bình của cetorelix trong sắc ký của chế phẩm chuẩn

WS = Trọng lượng của chất chuẩn cetorelix axetat theo mg

V = thể tích của mẫu lấy được theo ml

P = % hiệu lực của chất chuẩn cetorelix (trên làm cơ sở)

LC = yêu cầu trên nhãn của cetorelix theo mg/ml (0,25mg/ml)

RRF = yếu tố đáp ứng tương đối của từng tạp chất

% tạp chất chưa biết được tính theo công thức sau

$$\frac{A1}{AS} \times \frac{WS}{250} \times \frac{2}{250} \times \frac{10}{V} \times \frac{P}{LC}$$

trong đó,

A1 = đáp ứng đỉnh của từng tạp chất chưa biết trong sắc ký của chế phẩm thử nghiệm

AS = đáp ứng đỉnh trung bình của cetorelix trong sắc ký của chế phẩm chuẩn

WS = trọng lượng của chất chuẩn cetorelix axetat theo mg

V = thể tích của mẫu lấy được theo ml

P = % hiệu lực của chất chuẩn cetorelix (trên làm cơ sở)

LC = yêu cầu trên nhãn của cetorelix theo mg/ml (0,25mg/ml)

Tổng các tạp chất (%) = tổng của % các tạp chất đã biết và % các tạp chất chưa xác định.

Bảng 3: Chế phẩm

Các ví dụ theo sáng chế										Các ví dụ so sánh				
Số ví dụ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Các thành phần	Số lượng (mg/ml)													
Cetorelix axetat được biểu hiện như cetorelix bazo'	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Mannitol	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8	54,8
Axit lactic	vừa đủ để điều chỉnh độ pH													
Độ pH	3	3,1	3,2	3,3	3,4	3,5	4	4,5	5	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9
Nước để tiêm	vừa đủ đến 1 ml													

Phương pháp điều chế:

Nước để tiêm được đưa ở nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C vào bình. Manitol được bổ sung vào và được hòa tan từ từ trong nước để tiêm và khuấy, đến khi thu được dung dịch trong suốt. Cetrorelix axetat được bổ sung vào hỗn hợp này và được hòa tan từ từ và khuấy. Độ pH của dung dịch được kiểm tra và được điều chỉnh đến độ pH như nêu trong bảng 3 cho từng ví dụ của sáng chế và các ví dụ so sánh, bằng cách sử dụng lượng (thể tích) cụ thể của dung dịch axit lactic 0,1% trọng lượng/thể tích. Thể tích được bù bằng nước để tiêm. Các dung dịch được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút đến 15 phút. Các dung dịch của các ví dụ được lọc vô trùng qua tầng màng lọc 0,2 micron. Dung dịch được nạp trong điều kiện vô trùng vào bình chứa của thiết bị tiêm, tức là vào xilanh của ống tiêm thủy tinh 1 ml với thể tích nạp 1,1 ml. Kim xếp chồng trong xilanh được chặn bởi tấm chắn kim đàn hồi, được che bằng nắp cứng trước khi nạp. Sau khi nạp, ống tiêm (xilanh) thủy tinh được chặn bằng nút chặn pittong trụ trượt bằng cách hãm chân không theo cách như thể hầu như không còn khoảng trống trên đầu bên trong ống tiêm. Dung dịch nước vẫn tiếp xúc với chi tiết chặn pittong trụ trượt được làm từ cao su, kim xếp chồng được làm từ thép không gỉ và tấm chắn kim được làm từ cao su tự nhiên khi bảo quản.

Dung dịch nước sẵn sàng để tiêm theo các ví dụ từ 1 đến 9 và các ví dụ so sánh 10 đến 14 được đưa vào phân tích hóa học ở các giai đoạn khác nhau. Ban đầu, xét nghiệm % cetrorelix trong dung dịch trước và sau khi lọc được phân tích theo phương pháp HPLC nêu trên. Sự thay đổi trong % xét nghiệm hóa học trước và sau khi lọc được xác định.

Tiếp đó, các dung dịch theo các ví dụ được chứa trong ống tiêm thủy tinh được kiểm tra mức độ ổn định bảo quản. Xét nghiệm %, mức độ của sản phẩm thoái biến như các hợp chất công thức I, II, III và IV và mức của các tạp chất đã biết và tổng tạp chất trong dung dịch đã lọc được nạp vào thiết bị tiêm dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa tại điểm thời gian ban đầu và sau khi bảo quản tại các điểm thời gian khác nhau ở nhiệt độ trong phòng (25°C/độ ẩm tương đối 60%) và ở nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C được xác định bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao nêu trên.

Đã thấy rằng sau 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ trong phòng, mức các tạp chất

A, B, đơn tạp chất không xác định tối đa và tổng các tạp chất được duy trì không đổi hoặc mức thay đổi là nhỏ. Dựa trên dữ liệu này, kỳ vọng rằng dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế là ổn định về mặt hóa học sau khoảng thời gian dài. Đã thấy rằng các dung dịch không thể hiện bất kỳ vấn đề nào về việc kết tụ hoặc tăng độ nhớt khi được điều chế và khi được nạp vào thiết bị tiêm và được bảo quản. Dữ liệu còn cho thấy rằng không có hiện tượng hấp thụ hoặc hấp phụ cetorelix lên hoặc vào các thành phần của thiết bị, ví dụ, nút cao su mà tiếp xúc với dung dịch trong quá trình bảo quản.

Các kết quả về tính ổn định đối với dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa ổn định ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% và nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C theo sáng chế được thể hiện trong bảng 4 và bảng 5 dưới đây:

Bảng 4

Quan sát tại các điểm thời gian khác nhau sau khi bảo quản ở (nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60%)																
độ pH	Tạp chất A (%)				Tạp chất B (%)				Đơn tạp chất không xác định tối đa (%)				Tổng tạp chất (%)			
Các điểm thời gian (tháng)																
	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
3	BQL	0,20	0,54	1,0	0,055	ND	ND	BQL	0,113	0,123	0,112	0,431	0,363	0,398	0,748	1,829
3,5	BQL	0,07	0,23	0,40	0,068	ND	BQL	BQL	0,105	0,148	0,189	0,392	0,335	0,292	0,623	1,059
4	BQL	BQL	0,09	0,15	0,039	ND	ND	ND	0,095	0,162	0,196	0,388	0,308	0,302	0,496	0,792
4,5	ND	BQL	BQL	0,04	0,058	ND	ND	ND	BQL	0,159	0,204	0,331	0,308	0,237	0,331	0,563
5	BQL	BQL	-	-	ND	BQL	-	-	0,119	0,125			0,205	0,208	-	-

ND: không phát hiện được; RH – độ ẩm tương đối; BQL: thấp hơn giới hạn có thể định lượng

Bảng 5

Quan sát ở các điểm thời gian khác nhau sau khi bảo quản ở (nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C)																													
Độ pH		tạp chất A (%)						tạp chất B (%)						đơn tạp chất không xác định tối đa (%)						tổng tạp chất (%)									
Các điểm thời gian (tháng)																													
	0	1	3	6	12	18	24	0	1	3	6	12	18	24	0	1	3	6	12	18	24	0	1	3	6	12	18	24	
3	BQL	0,05	0,08	0,18	0,363	0,49	0,545	0,055	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	0,113	0,079	0,08	0,146	0,109	0,138	0,15	0,363	0,206	0,161	0,333	0,551	0,628	0,695	
3,5	BQL	BQL	BQL	0,06	0,144	0,171	0,238	0,068	BQL	ND	ND	BQL	BQL	BQL	0,105	0,087	0,069	0,135	0,108	0,139	0,149	0,335	0,087	0,069	0,197	0,337	0,31	0,387	
4	BQL	BQL	BQL	0,03	0,055	0,068	0,078	0,039	ND	ND	ND	ND	ND	BQL	0,095	0,16	0,144	0,138	0,105	0,186	0,15	0,308	0,23	0,144	0,174	0,242	0,398	0,228	
4,5	ND	BQL	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	0,058	ND	ND	ND	ND	BQL	ND	BQL	0,142	0,136	0,136	0,107	0,134	0,15	0,308	0,213	0,136	0,136	0,193	0,202	0,15	

ND: không phát hiện được; RH – độ ẩm tương đối; BQL: thấp hơn giới hạn có thể định lượng

Bảng 6

Xét nghiệm cetorelix axetat đương lượng với Cetorelix (%)													
Các điều kiện bảo quản													
			2°C đến 8°C							25°C/độ ẩm tương đối 60%			
Độ pH	chưa được lọc	Ban đầu	1M	2M	3M	6M	12M	18M	24M	1M	2M	3M	6M
2,5	104,05	103,97	103,03	105,51	105,04	104,54	103,7	-	-	102,76	102,9	102,9	99,97
3	103,56	101,11	101,8	104,9	105,42	104	103,5	104,93	104,77	102,09	104,71	105,08	102,36
3,5	103,86	102,51	101,82	104,88	102,88	104,2	103,1	104,13	104,16	103,65	103,62	102,23	103,68
4	103,76	102,96	104	104,17	104,75	104,84	103,3	104,48	103,61	102,58	103,28	103,72	103,39
4,5	102,52	99,56	103,43	103,97	103,57	103,59	102,6	103,97	103,86	101,66	103,62	102,79	102,77
5	99,48	-	-	-	-	-				99,02	-	-	-

Các kết quả ổn định đối với các khoảng độ pH trung gian bổ sung được nghiên cứu tại các điểm thời gian khác nhau khi bảo quản ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% và nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C và được thể hiện trong bảng 7 dưới đây:

Bảng 7

Thời điểm	Quan sát tại các thời điểm khác nhau sau khi bảo quản															
Độ pH	Tập chất A (%)					Tập chất B (%)										
	0 M			1 M			3 M			6 M			12 M			
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
Ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60%	3,1	0,04	NA	NA	0,28	0,27	0,27	0,53	0,54	0,53	0,62	0,63	0,62	-	-	-
	3,2	BQL	NA	NA	0,29	0,29	0,29	0,57	0,57	0,57	0,64	0,63	0,64	-	-	-
	3,3	BQL	NA	NA	0,17	0,18	0,17	0,37	0,37	0,37	0,42	0,42	0,42	-	-	-
	3,4	BQL	NA	NA	0,2	0,2	0,20	0,34	0,34	0,34	0,39	0,39	0,39	-	-	-
Ở nhiệt độ 2°C đến 8°C	3,1	0,04	NA	NA	0,14	0,15	0,14	0,25	0,24	0,24	0,17	0,17	0,18	0,24	0,25	0,24
	3,2	BQL	NA	NA	0,14	0,15	0,15	0,26	0,27	0,26	0,17	0,17	0,18	0,29	0,29	0,29
	3,3	BQL	NA	NA	0,1	0,09	0,10	0,17	0,18	0,18	0,11	0,11	0,11	0,18	0,18	0,18
	3,4	BQL	NA	NA	0,09	0,10	0,09	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ND: không phát hiện được; RH – độ ẩm tương đối; BQL: dưới giới hạn có thể định lượng; NA: không có sản

Thời điểm	Quan sát tại các thời điểm khác nhau sau khi bảo quản																													
	Độ pH	Đơn tạp chất không xác định tối đa (%)					Tổng tạp chất (%)																							
		Thời điểm (tháng)																												
		0 M			1 M			3 M			6 M			12 M																
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III														
Ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60%	3,1	0,13	NA	NA	0,15	0,124	0,143	0,223	0,211	0,224	0,192	0,153	0,178	NA	0,567	0,517	0,55	0,865	0,873	0,866	0,9340	0,898	0,93	-	-					
	3,2	0,129	NA	NA	0,136	0,141	0,138	0,214	0,21	0,208	0,18	0,173	0,171	NA	0,569	0,57	0,571	0,906	0,896	0,892	1,0370	0,9320	0,935	-	-					
	3,3	0,137	NA	NA	0,139	0,153	0,137	0,214	0,213	0,211	0,175	0,184	0,175	NA	0,512	0,448	0,429	0,7	0,7	0,586	0,72	0,7250	0,719	-	-					
	3,4	0,131	NA	NA	0,165	0,15	0,12	0,21	0,204	0,203	0,166	0,174	0,167	NA	0,523	0,49	0,485	0,667	0,656	0,66	0,6780	0,6930	0,687	-	-					
Ở nhiệt độ 2°C đến 8°C	3,1	0,13	NA	NA	0,128	0,115	0,123	0,115	0,143	0,129	0,129	0,127	0,134	0,116	0,119	0,121	0,178	NA	0,381	0,361	0,365	0,365	0,46	0,373	0,2990	0,2930	0,311	0,358	0,365	0,364
	3,2	0,129	NA	NA	0,134	0,127	0,127	0,131	0,139	0,126	0,135	0,129	0,134	0,119	0,119	0,123	0,129	NA	0,423	0,436	0,48	0,504	0,581	0,501	0,3790	0,3030	0,311	0,492	0,405	0,41
	3,3	0,137	NA	NA	0,123	0,126	0,12	0,126	0,12	0,123	0,118	0,129	0,129	0,138	0,135	0,13	0,228	NA	0,315	0,4	0,386	0,419	0,415	0,415	0,2940	0,2360	0,2380	0,321	0,319	0,312
	3,4	0,131	NA	NA	0,123	0,128	0,124	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,201	NA	0,333	0,332	0,327	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Bảng 8

Xét nghiệm cetorelix axetat tương đương với Cetorelix (%)									
		Các điều kiện bảo quản							
		2°C đến 8°C					25°C/độ ẩm tương đối 60%		
Độ pH	Chưa được lọc	Ban đầu	1M	3M	6M	12M	1M	3M	6M
3,1	99,96	98,67	99,12	99,32	98,98	98,94	98,65	97,65	97,52
3,2	100,89	100,21	99,9	100,89	99,61	101,27	100,06	100,38	98,2
3,3	99,96	99,05	98,58	100,03	99,13	100,29	98,97	99,87	98,13
3,4	100,02	98,54	99,59	-	-	-	99,91	99,97	99,03

Bảng 9

Dữ liệu ổn định khi tiêm cetorelix axetat 0,25mg/ml, 1 ml PFS ở độ pH 5

Mỗi mL chứa cetorelix axetat tương đương với cetorelix 0,25 Mg, Mannitol 54,8 mg, axit lactic vừa đủ đến độ pH được điều chỉnh 5,0, nước để tiêm vừa đủ đến 1 mL

		Mô tả	Xét nghiệm cetorelix axetat tương đương với Cetorelix	Các chất liên quan			
				Các tạp chất đã biết		Các tạp chất chưa xác định	Tổng các tạp chất
				Tạp chất A	Tạp chất B	Tạp chất không xác định cao nhất	
				95,0% đến 105,0% LC	Không nhiều hơn 1,0%	Không nhiều hơn 1,0%	Không nhiều hơn 0,5%
Không lọc		*	99,59				
Ban đầu		*	99,67	BQL ($<0,035\%$)	ND	0,131	0,131
2°C đến 8°C OTS	1 M	*	98,13	BQL ($<0,035\%$)	ND	0,11	0,182
	2 M	*	98,6	ND	ND	0,109	0,208
	3 M	*	99,98	ND	ND	0,112	0,198
25°C /độ ẩm tương đôi 60% OTS	1 M	*	98	BQL ($<0,035\%$)	ND	0,106	0,106
	2 M	*	98,24	0,074	ND	0,109	0,369
	3 M	*	98,18	0,18	ND	0,107	0,353

ND: không được phát hiện; RH – độ ẩm tương đối; BQL: thấp hơn giới hạn có thể định lượng;

* Dung dịch không màu trong suốt được nạp vào 1 ml PFS

Các ví dụ so sánh:

Bảng 10

Thời điểm	Quan sát tại các thời điểm gian khác nhau sau khi bảo quản												Tập chất B (%)																	
	Độ pH						Tập chất A (%)						Tập chất B (%)																	
	0 M			1 M			3 M			6 M			12 M			0 M			1 M			3 M			6 M			12 M		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Ở (25°C 60% RH)	2,5	0,08	-	-	0,82	-	-	1,97	-	-	3,38	-	-	-	-	0,072	-	-	BQL	-	-	-	0,23	-	-	0,36	-	-	-	-
	2,6	0,08	0,08	0,08	1,28	1,29	1,29	2,20	2,19	2,19	-	-	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	0,23	0,21	0,25	-	-	-	-	-	
	2,7	0,58	0,59	0,58	0,99	1,00	0,98	1,65	1,65	1,64	1,85	1,84	1,86	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	0,21	0,18	BQL	0,18	0,22	0,19	-	-	
	2,8	0,06	0,07	0,07	0,80	0,81	0,80	1,38	1,39	1,39	1,56	1,56	1,56	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	BQL	0,183	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	
Ở 2-8°C	2,9	0,06	0,06	0,05	0,67	0,66	0,66	1,12	1,13	1,12	1,30	1,32	1,30	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	0,2040	0,2040	0,194	-	-	
	2,5	0,08	-	-	0,20	-	-	0,35	-	-	0,63	-	-	1,33	-	-	0,072	-	-	BQL	-	-	BQL	-	-	BQL	-	-	-	-
	2,6	0,08	0,08	0,08	0,72	0,73	0,72	1,12	1,13	1,15	-	-	-	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	-	-	-	-	-	
	2,7	0,58	0,59	0,58	0,58	ND	ND	0,90	0,91	0,91	0,60	0,6	0,59	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-
	2,8	0,06	0,07	0,07	0,48	0,49	0,48	0,74	0,77	0,74	0,46	0,45	0,46	-	-	ND	-	-	ND	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-
	2,9	0,06	0,06	0,05	0,42	0,42	0,42	0,41	0,63	0,63	0,61	0,39	0,39	0,40	-	-	ND	-	-	ND	ND	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-

ND: không phát hiện được; RH – độ ẩm tương đối; BQL: thấp hơn giới hạn có thể định lượng; NA: không có sẵn

Thời điểm	Độ pH	Quan sát tại các thời điểm khác nhau sau khi bảo quản												Tổng tạp chất (%)																					
		Đơn tạp chất không xác định tối đa (%)																																	
		thời điểm (tháng)																																	
0 M			1 M			3 M			6 M			12 M			0 M			1 M			3 M			6 M			12 M								
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III					
Ở nhiệt độ 25°C	2,5	0,105	-	-	0,159	-	-	0,178	-	-	0,151	0,18	0,199	0,201	-	-	0,417	-	-	0,409	-	-	1,067	-	-	2,57	-	-	4,404	-	-	-			
	2,6	0,138	0,125	0,121	0,155	0,154	0,151	0,18	0,199	0,201	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,227	0,214	0,21	1,708	1,69	1,721	2,821	2,789	2,896	-	-	-				
	2,7	0,141	0,153	0,141	0,145	0,148	0,189	0,266	0,237	0,245	0,191	0,2	0,194	-	-	-	-	-	-	0,381	0,393	0,311	1,365	1,344	1,46	2,313	2,269	2,092	2,424	2,486	2,423				
	2,8	0,14	0,133	0,145	0,173	0,129	0,133	0,25	0,218	0,247	0,21	0,166	0,165	-	-	-	-	-	-	0,277	0,209	0,299	1,214	1,162	1,149	1,767	1,909	1,831	2,032	2,011	1,914				
Ở nhiệt độ 2°C	2,9	0,142	0,131	0,14	0,137	0,132	0,139	0,23	0,222	0,223	0,19	0,159	0,167	-	-	-	-	-	-	0,272	0,283	0,195	0,939	0,919	1,048	1,496	1,459	1,457	1,902	1,788	1,799	-	-	-	
	2,5	0,105	-	-	0,173	-	-	0,131	-	-	0,139	-	-	0,139	-	-	-	-	-	0,409	-	-	0,43	-	-	0,484	-	-	0,842	-	-	1,521	-	-	-
	2,6	0,138	0,125	0,121	0,107	0,122	0,114	0,14	0,14	0,142	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,227	0,214	0,21	0,923	1,022	0,93	1,353	1,374	1,383	-	-	-	-	-	-	
	2,7	0,141	0,153	0,141	0,116	0,109	0,111	0,135	0,146	0,191	0,126	0,132	0,113	-	-	-	-	-	-	0,381	0,393	0,311	0,863	0,866	0,786	1,163	1,188	1,373	0,798	0,731	0,779	-	-	-	
	2,8	0,14	0,133	0,145	0,11	0,135	0,135	0,141	0,14	0,125	0,124	0,111	0,11	-	-	-	-	-	-	0,277	0,209	0,299	0,679	0,731	1,077	1,121	0,991	0,655	0,646	0,725	-	-	-	-	-
	2,9	0,142	0,131	0,14	0,126	0,124	0,117	0,137	0,126	0,147	0,112	0,135	0,123	-	-	-	-	-	-	0,272	0,283	0,195	0,673	0,664	0,636	0,897	0,884	0,872	0,505	0,525	0,526	-	-	-	-

Bảng 11

Xét nghiệm cetrorrelix axetat tương đương với Cetrorelix (%)																				
		Các điều kiện bảo quản										Nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60%								
Độ pH	Chưa được lọc	Nhiệt độ 2°C đến 8°C																		
		Ban đầu					1M					6M					1M			
		I	II	III	I	II	I	II	III	I	II	I	II	III	I	II	I	II	III	I
2,6	100,05	100,25	100,04	99,63	98,65	98,32	99,27	98,22	97,45	99,77	99,87	97,82	99	98,36	97,21	96,58	96,25	96,63		
2,7	-	100,75	100,4	100,66	98,69	99,22	98,78	98,94	98,74	99,77	99,85	100,18	99,92	97,64	98,55	97,4	98,04	97,55	96,97	97,09
2,8	-	100,7	100,93	100,99	99,39	98,76	99,05	98,69	99,33	98,57	99,85	100,18	99,92	97,64	97,62	97,74	97,65	97,94	98,12	96,04
2,9	-	97,55	97,6	97,68	98,64	98,62	98,47	95,37	95,42	95,55	97,75	97,8	98,52	96,92	96,84	95,19	94,8	94,8	94,23	95,26

Ví dụ so sánh 2

Dung dịch nước chứa cetorelix axetat được điều chế theo nội dung bộc lộ của US 2013/0303464 (Patel *et al.*). Chế phẩm được minh họa trong bảng 12 dưới đây:

Bảng 12

Các thành phần	Lượng (mg/ml)
cetorelix axetat	0,25
Mannitol	42,0
axit axetic băng	vừa đủ đến độ pH 3,0
nước để tiêm	1 ml

Phương pháp điều chế: Nước để tiêm được đưa ở nhiệt độ nằm trong khoảng 2°C đến 8°C vào trong bình. Mannitol được bổ sung vào và được hòa tan từ từ trong nước để tiêm và khuấy, đến khi thu được dung dịch trong suốt. Cetorelix axetat được bổ sung vào dung dịch này và được hòa tan từ từ trong khi khuấy. Tiếp đó, axit axetic băng được bổ sung vào và độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến khoảng 3,0. Thể tích được bù bằng nước để tiêm. Dung dịch được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút đến 15 phút và tiếp đó được lọc vô trùng qua tầng của bộ lọc màng 0,2µm (viên nang optiscale 47, bộ lọc màng polyetesulfon do Millipore cung cấp). Dung dịch được nạp trong điều kiện vô trùng vào bình chứa của thiết bị tiêm, tức là vào xilanh của ống tiêm thủy tinh 1ml với thể tích nạp 1,1 ml. Kim xếp chồng trong xilanh được chặn bằng tấm chắn kim đàn hồi, được che bằng nắp cứng trước khi nạp. Sau khi nạp, ống tiêm thủy tinh (xilanh) được chặn bằng nút chặn pittong trụ trượt bằng cách hãm chân không theo cách hầu như không còn khoảng trống phía trên trong ống tiêm. Dung dịch nước vẫn tiếp xúc với chi tiết chặn pittong trụ trượt được làm từ cao su, kim xếp chồng được làm từ thép không gỉ và tấm chắn kim được làm từ cao su tự nhiên sau khi bảo quản.

Dung dịch theo ví dụ so sánh này (ví dụ so sánh 2) được nạp vào ống tiêm thủy tinh được thử nghiệm mức độ ổn định bảo quản. Mức độ tạp chất A, tạp chất B và tổng tạp chất trong dung dịch được phân tích ban đầu và sau khi bảo quản ở nhiệt độ trong phòng (25°C/độ ẩm tương đối 60%) theo kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao. Các kết quả được thể hiện trong bảng 13 dưới đây.

Bảng 13: Kết quả về tính ổn định của ví dụ so sánh 2

Tạp chất A (%) (25°C/độ ẩm tương đối 60%)			Tạp chất B (%) (25°C/độ ẩm tương đối 60%)			Tổng tạp chất (%) (25°C/độ ẩm tương đối 60%)		
Thời điểm (tháng)								
0	3	6	0	3	6	0	3	6
0,06	0,84	1,77	ND	0,07	0,17	0,99	1,88	2,83

ND: không phát hiện được; RH - độ ẩm tương đối

Quan sát thấy rằng dung dịch cetorelix axetat theo US 2013/0303464 (so sánh) thể hiện mức gia tăng đáng kể về mức tạp chất A và tổng tạp chất sau khi bảo quản ở nhiệt độ trong phòng. Cụ thể, mức tạp chất A, mà là tạp chất thoái biến, tăng đáng kể và tăng đến 1,77% trọng lượng của cetorelix trong thời gian 6 tháng. Đồng thời, mức tổng tạp chất tăng đến 2,83% trọng lượng của cetorelix trong 6 tháng.

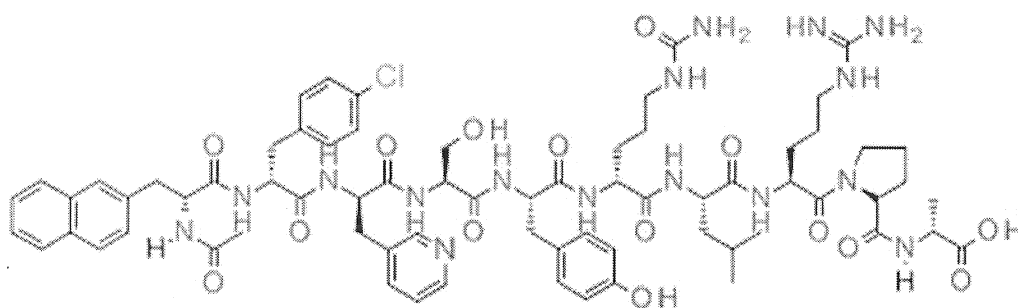
Ngược lại, dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước sẵn sàng để tiêm chứa cetorelix axetat theo sáng chế duy trì ổn định ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian dài, nhờ đó về cơ bản không xảy ra hiện tượng thoái biến hoặc tăng mức tạp chất A, các tạp chất khác hoặc tổng các tạp chất sau khi bảo quản và dung dịch có thời gian sử dụng ngoại suy dài hơn 24 tháng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa chứa:

dung dịch nước ổn định vô trùng sẵn sàng để tiêm chứa:

- (i) cetorelix với lượng 0,25mg/ml, hoặc muối được dụng của nó;
- (ii) axit lactic ở nồng độ đủ để điều chỉnh độ pH trong khoảng 4,00 đến 5,00,
- (iii) tạp chất A, là decapeptit có Công thức I với lượng ít hơn 1% trọng lượng/thể tích của bazơ cetorelix,



Công thức I

- (iv) chất thẩm thấu, và
 - (v) nước để tiêm.
2. Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm 1, trong đó chất thẩm thấu có mặt với lượng đủ để mức độ thẩm thấu của dung dịch nằm trong khoảng 250mOsm/kg đến 375mOsm/kg.
3. Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm 1, trong đó dung dịch nước ổn định vô trùng sẵn sàng để tiêm có mặt trong vật chứa của thiết bị tiêm.
4. Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm 3, trong đó thiết bị tiêm là ống tiêm đã nạp thuốc.
5. Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm 3, trong đó thiết bị tiêm là dụng cụ tiêm tự động.

6. Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm 5, trong đó thiết bị tiêm là bút tiêm tự động.
7. Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, trong đó dung dịch nước, ổn định vô trùng là ổn định trong khoảng thời gian ít nhất là 1 tháng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%.
8. Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, trong đó dung dịch nước, ổn định vô trùng là ổn định khoảng thời gian ít nhất là 3 tháng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%.
9. Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, trong đó dung dịch nước, ổn định là ổn định khoảng ít nhất là 6 tháng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%.
10. Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, trong đó dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa là phù hợp để dùng dưới da.
11. Dạng liều ngoài đường tiêu hóa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, trong đó dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa là phù hợp để tiêm bắp.