



(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)



1-0050918

(51)^{2020.01} A61K 9/48; A61K 31/436

(13) B

(21) 1-2020-07199

(22) 20/06/2019

(86) PCT/KR2019/007460 20/06/2019

(87) WO2019/245309 26/12/2019

(30) 10-2018-0071811 22/06/2018 KR

(45) 25/08/2025 449

(43) 25/03/2021 396A

(73) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)

8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03742, Korea

(72) KIM, Min Young (KR); KIM, Min Soo (KR); PARK, Shin Jung (KR); LIM, Jong
Lae (KR).

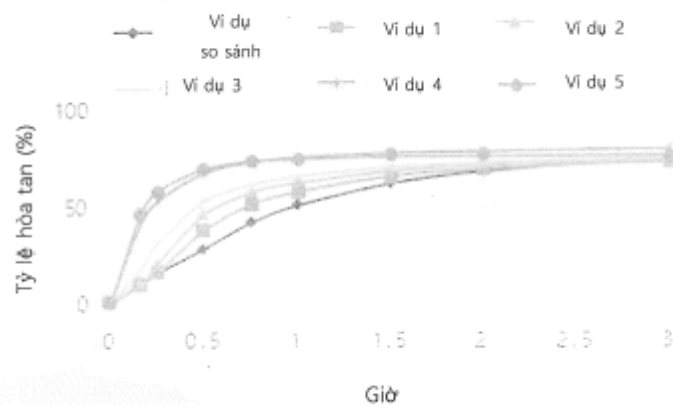
(74) CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN TƯ VẤN ĐẦU TƯ VÀ SỞ HỮU TRÍ TUỆ
INTERFIVE (INTERFIVE CO., LTD)

(54) DƯỢC PHẨM GIẢI PHÓNG KÉO DÀI CHỨA TACROLIMUS VÀ PHƯƠNG
PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(21) 1-2020-07199

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm giải phóng kéo dài chứa tacrolimus, muối dược dụng của nó, hoặc hydrat của nó làm hoạt chất. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa tá dược rã để cải thiện tỷ lệ hòa tan và sinh khả dụng của tacrolimus.

FIG. 1



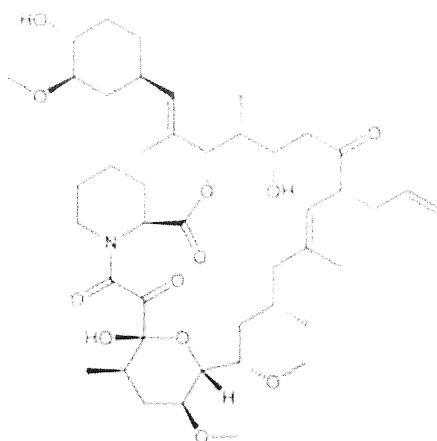
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm giải phóng kéo dài chứa tacrolimus, muối được dụng của nó, hoặc hydrat của nó làm hoạt chất. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa tá được rã để làm tăng sinh khả dụng của tacrolimus.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tacrolimus là chất ức chế miễn dịch dựa trên một macrolit có cấu trúc hóa học là Công thức 1 dưới đây, được tạo ra bởi *Streptomyces tsukubaensis*.

[Công thức 1]



Trong khi tacrolimus khác biệt về cấu trúc với cyclosporin A là chất ức chế miễn dịch được sử dụng rộng rãi hiện nay, nó được biết đến là có cơ chế hoạt động tương tự với cyclosporin A. Tacrolimus được sử dụng làm liệu pháp chính hoặc liệu pháp giảm nhẹ cho hiện tượng thải ghép mô xảy ra sau quá trình cấy ghép thận hoặc gan. Ngoài ra, khi được sử dụng làm liệu pháp chính để ngăn ngừa sự thải ghép mô cấp tính hoặc làm giảm liều corticosteroid, nó được đánh giá là có hiệu quả cao hơn cyclosporin A. Tacrolimus cũng được biết đến là được chất hữu dụng cho việc điều trị hoặc ngăn ngừa sự thải ghép, bệnh ghép chống chủ do ghép tủy xương, bệnh tự miễn

dịch, bệnh viêm nhiễm, hoặc các bệnh tương tự.

Tuy nhiên, tacrolimus rất khó hòa tan trong nước (tức là khoảng 1,58 μM hòa tan trong nước ở nhiệt độ 25°C) và, do tỷ lệ hòa tan rất kém, nó có sinh khả dụng rất thấp khi dùng theo đường uống. Ngoài ra, nó có một loạt sinh khả dụng trong khoảng từ 5 đến 65%.

Do đó, để làm tăng tỷ lệ hòa tan của thành phần tacrolimus, phương pháp bào chế hệ phân tán rắn bằng cách sử dụng polyme tan trong nước như là hydroxypropyl methyl xenluloza đã được mô tả trong Công bố Bằng độc quyền sáng chế Hàn quốc số 1995-7210. Ngoài ra, phương pháp bào chế hệ phân tán rắn giải phóng tức thì bằng cách sử dụng polyme như là hydroxypropyl methyl xenluloza và tá dược rã đã được sử dụng rộng rãi.

Chế phẩm giải phóng tức thì tacrolimus thông thường chứa natri croscarmelloza làm tá dược rã, trong khi chế phẩm giải phóng kéo dài chứa etyl xenluloza làm chất nền cho sự giải phóng kéo dài, chứ không phải là làm tá dược rã vì nó có thể gây ảnh hưởng xấu đến sự giải phóng chậm.

Tương tự như vậy, chế phẩm giải phóng kéo dài dưới dạng hệ phân tán rắn có chứa hydroxypropyl methyl xenluloza và etyl xenluloza nhưng không chứa bất kỳ tá dược rã nào được mô tả trong Bằng độc quyền sáng chế Hàn Quốc số 10-0440553.

Tuy nhiên, trong trường hợp chế phẩm không chứa tá dược rã, tỷ lệ tan rã và hòa tan bị ảnh hưởng lớn dù chỉ với một sự thay đổi nhỏ về tính chất vật lý của hoạt chất và các chất phụ gia, quy trình bào chế (thời gian trộn, độ cứng, v.v.), hoặc các thay đổi tương tự. Như vậy, khả năng sai lệch về tỷ lệ tan rã và hòa tan được tìm thấy trong số các chế phẩm là tương đối cao. Nói cách khác, trong trường hợp sử dụng tá dược rã, tỷ lệ tan rã và hòa tan của chế phẩm bị ảnh hưởng nhiều nhất bởi lượng tá dược rã được sử dụng. Do đó, độ lệch giữa các chế phẩm sẽ thấp hơn trong trường hợp không sử dụng loại tá dược rã nào, nhờ vậy có khả năng tái tạo các giá trị nhất quán của tỷ lệ tan rã và hòa tan.

Chế phẩm giải phóng kéo dài tacrolimus có nồng độ huyết tương tối đa sau khi sử dụng thuốc thấp hơn khoảng 20 đến 30% so với chế phẩm giải phóng tức thì, trong khi tác dụng lên AUC vẫn được giữ ổn định, cho phép việc hấp thu thuốc được duy trì liên tục.

Ngoài ra, để tăng cường việc tuân thủ thuốc ở bệnh nhân cấy ghép tạng, phương pháp sử dụng nên được đơn giản hóa. Việc tuân thủ thuốc tăng cũng là yêu cầu cần thiết để làm tăng hiệu quả điều trị.

Vì thế, để tăng cường việc tuân thủ thuốc ở bệnh nhân cấy ghép tạng sử dụng chế phẩm tacrolimus, sáng chế hướng tới phát triển chế phẩm giải phóng kéo dài tacrolimus có độ lệch không đáng kể khi hấp thu vào cơ thể người.

Tacrolimus rất khó hòa tan trong nước (tức là khoảng $1,58 \mu\text{M}$ được hòa tan trong nước ở nhiệt độ 25°C) và có tỷ lệ hòa tan rất kém, tương quan thấp giữa liều dùng và nồng độ huyết tương thực tế, và chỉ số điều trị thấp. Do đó, nảy sinh nhiều vấn đề khác nhau trong việc thiết kế chế phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để giải quyết được những vấn đề nêu trên, mục đích của sáng chế là hướng tới phát triển chế phẩm giải phóng kéo dài không chỉ có tỷ lệ hòa tan tăng, mà còn có nồng độ huyết tương được cải thiện và độ lệch chuẩn tương đối thấp trong thử nghiệm dược động học (PK). Vì vậy, các tác giả đã điều chỉnh loại và lượng tá dược để đạt được sáng chế.

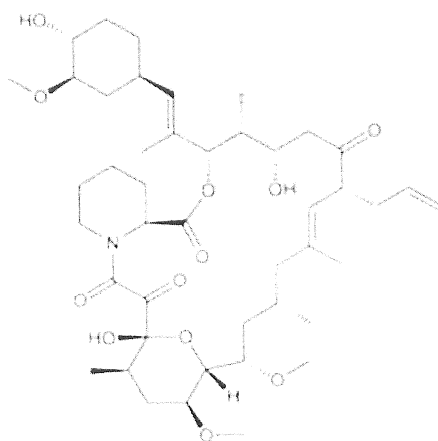
Cụ thể, sáng chế đề xuất được phẩm giải phóng kéo dài chứa tacrolimus, muối được dùng của nó, hoặc hydrat của nó làm hoạt chất; tá dược rã; hydroxypropyl xenluloza; và etyl xenluloza; khác biệt ở chỗ tá dược rã là natri croscarmelloza, và trọng lượng của hydroxypropyl metyl xenluloza và etyl xenluloza là bằng nhau.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 mô tả kết quả thử nghiệm hòa tan của Ví dụ so sánh và các Ví dụ 1 đến 5.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, tacrolimus có cấu trúc hóa học là Công thức 1 dưới đây:
[Công thức 1]



Ngoài ra, tacrolimus theo sáng chế có thể được tạo ra bởi vi sinh vật *Streptomyces* sp., hoặc nó có thể được tổng hợp hóa học. Nó có thể ở dạng muối được dụng và không độc bao gồm muối kim loại kiềm hoặc muối kim loại kiềm thổ như muối natri, muối kali, muối canxi, và muối magiê; hoặc muối amin như muối amoni, muối trietylamin, và muối N-benzyl-N-metylamin.

Ngoài ra, tacrolimus theo sáng chế có thể là một đồng phân cấu tạo hoặc là một hoặc nhiều đồng phân lập thể như đồng phân quang học và hình học sinh ra từ một nguyên tử cacbon không đối xứng hoặc một liên kết đôi. Ngoài ra, tacrolimus cũng tồn tại ở dạng một hydrat hoặc một etanol solvat. Tốt hơn là, nó ở dạng một hydrat.

Tá được rãi được sử dụng theo sáng chế có thể là hydroxypropyl xenluloza thay thế thấp, natri croscarmeloza, crospovidon, hoặc tinh bột natri glycolat. Tốt hơn là, nó là natri croscarmeloza.

Tá được rãi có thể chiếm 0,005 đến 1,000% theo trọng lượng trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Theo sáng chế, nhờ giới hạn loại tá được rãi, độ lệch về sinh khả dụng có thể được giảm bớt mà không làm ảnh hưởng đến việc giải phóng kéo dài của hoạt chất tacrolimus.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm giải phóng kéo dài chứa tacrolimus, muối được dụng của nó, hoặc hydrat của nó làm hoạt chất, bao gồm các bước (i) cho tacrolimus hydrat, hydroxypropyl methyl xenluloza, etyl xenluloza, lactoza, và natri croscarmeloza vào dung môi hữu cơ để bào chế hệ phân tán rắn; và

(ii) trộn lẫn hệ phân tán rắn đã được bào chế với lactoza và magiê stearat.

Natri croscarmelloza làm tá dược rã có thể chiếm khoảng từ 0,005 đến 1,000% theo trọng lượng trên tổng trọng lượng của chế phẩm. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm giải phóng kéo dài cho sự ức chế miễn dịch chứa tacrolimus và tá dược rã. Như vậy, chế phẩm chứa tacrolimus và tá dược rã theo sáng chế sáng chế tạo ra hiệu quả ức chế miễn dịch và có thể được sử dụng một cách có lợi cho việc điều trị hoặc ngăn ngừa sự thải ghép, bệnh ghép chống chủ do ghép tủy xương, bệnh tự miễn dịch, bệnh viêm nhiễm, hoặc các bệnh tương tự.

Chế phẩm được bào chế theo sáng chế có thể được sử dụng làm dược phẩm theo đường uống. Nếu cần thiết có thể còn chứa chất phụ gia dược dụng, ví dụ như chất ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất bôi trơn, chất hòa tan, chất đệm, chất tạo ngọt, chất liên kết, chất chống ôxi, chất độn, hoặc các chất khác tương tự.

Liều lượng và số lượng sử dụng dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chỉnh tùy thuộc các yếu tố khác nhau như tuổi tác, tình trạng, trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, và mức độ nặng của bệnh được điều trị. Tốt hơn là, chế phẩm chứa tacrolimus được dùng một lần một ngày.

Các hiệu quả có lợi của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm giải phóng kéo dài không chỉ làm tăng tỷ lệ hòa tan và sinh khả dụng, mà còn cho thấy nồng độ huyết tương được cải thiện và độ lệch tiêu chuẩn tương đối thấp trong thử nghiệm dược động học (PK).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Từ phần dưới đây, các ví dụ ưu tiên được đưa ra nhằm hiểu rõ hơn sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ dưới đây đưa ra chỉ nhằm làm rõ hơn và dễ hiểu hơn về sáng chế và hiển nhiên là phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi những ví dụ này.

[Ví dụ 1 đến 5]

Bào chế chế phẩm giải phóng kéo dài chứa tacrolimus

Chế phẩm giải phóng kéo dài chứa tacrolimus được bào chế theo phương pháp bào chế dưới đây. Cho dung môi hữu cơ, tacrolimus hydrat, hydroxypropyl methyl

xenluloza, etyl xenluloza, lactoza, và natri croscarmeloza vào để tạo hạt, sau đó được sấy khô và cho qua sàng để bào chế hệ phân tán rắn. Hệ phân tán rắn này được trộn đồng nhất với lactoza và magiê stearat, tiếp đó được nhồi vào viên nang gelatin.

Viên nang theo Ví dụ 1 đến 5 được bào chế bằng cách thay đổi lượng tá dược rã natri croscarmeloza như được mô tả trong Bảng 1 dưới đây.

[Bảng 1]

Ví dụ	1	2	3	4	5
Tacrolimus hydrat	5,10mg	5,10mg	5,10mg	5,10mg	5,10mg
Lactoza hydrat	487,42mg	486,50mg	485,00mg	477,50mg	462,50mg
Hypromeloza	1,20mg	1,20mg	1,20mg	1,20mg	1,20mg
Etyl xenluloza	1,20mg	1,20mg	1,20mg	1,20mg	1,20mg
Natri croscarmeloza	0,08mg	1,00mg	2,50mg	10,00mg	25,00mg
Magiê stearat	5,00mg	5,00mg	5,00mg	5,00mg	5,00mg
Trọng lượng (%) của natri croscarmeloza trên tổng trọng lượng	0,02%	0,20%	0,50%	2,00%	5,00%
Tổng trọng lượng	500,00mg	500,00mg	500,00mg	500,00mg	500,00mg

[Ví dụ thử nghiệm 1]

Thử nghiệm hòa tan

Bằng cách sử dụng các viên nang theo Ví dụ 1 đến 5, một thử nghiệm hòa tan đã được thực hiện dựa trên các điều kiện dưới đây cho việc thử nghiệm hòa tan. Ví dụ so sánh là sử dụng viên nang giải phóng kéo dài ADVAGRAF 5 mg được sản xuất bởi Astellas Pharma Korea.

<Các điều kiện cho việc thử nghiệm hòa tan>

- 1) Phương pháp hòa tan : Dược điển Hàn Quốc Thử nghiệm chung, Các thử nghiệm hòa tan, Phương pháp 2 (Phương pháp khuấy)
- 2) Dung dịch thử nghiệm : 900 mL dung dịch thu được bằng cách cho hydroxypropyl xenluloza (trọng lượng phân tử : khoảng 100.000) vào 0,07% SLS sao cho nó chiếm 0,005%, trong đó 0,07% SLS được điều chỉnh đến độ pH 4,5 nhờ axit

phosphoric loãng (3 → 50), sau đó trộn đều

3) Nhiệt độ hòa tan : $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

4) Tốc độ quay : 50 vòng/phút

<Các điều kiện cho hệ thống sắc ký>

1) Máy dò : Máy quang phổ tử ngoại (bước sóng đo : 205 nm)

2) Cột : Merck-RP 18 (4,0 x 55 mm, 3 μm) hoặc cột tương đương với nó

3) Dung tích bơm tiêm : 100 μl

4) Tỷ lệ chảy : 1,2 mL/phút

5) Nhiệt độ cột : Nhiệt độ không đổi gần 60°C

6) Nhiệt độ mẫu : Nhiệt độ không đổi gần 10°C

7) Pha động : Axetonitril, tert-butyl methyl ete, và axit phosphoric 6 mM (430 : 50 : 520)

Các kết quả thử nghiệm hòa tan được chỉ ra trong Bảng 2 dưới đây và Fig. 1.

[Bảng 2]

Thời gian (giờ)	0,16	0,25	0,50	0,75	1	1,5	2	3
Ví dụ so sánh	9,9%	15,4%	28,4%	42,0%	51,0%	62,3%	68,4%	75,0%
Ví dụ 1	9,4%	15,9%	38,0%	51,4%	58,1%	66,0%	69,7%	73,1%
Ví dụ 2	9,2%	20,4%	46,2%	57,6%	62,7%	68,6%	71,6%	73,9%
Ví dụ 3	17,1%	30,9%	53,1%	61,7%	66,0%	70,7%	72,6%	74,9%
Ví dụ 4	40,7%	53,1%	67,9%	73,3%	76,2%	78,3%	78,9%	79,8%
Ví dụ 5	46,1%	58,4%	70,0%	73,9%	75,0%	76,4%	76,4%	76,3%

Như được chỉ ra trong Bảng 2 trên đây và Fig. 1, các điều kiện cho việc thử nghiệm hòa tan được sử dụng là các điều kiện cho phép xác định kiểu mẫu hòa tan của chế phẩm giải phóng kéo dài (tức là các điều kiện được đặt ra theo hướng dẫn thiết lập tiêu chuẩn hòa tan của thuốc uống được mô tả trong Dược điển Hàn Quốc), trong đó

tỷ lệ hòa tan khoảng 20 đến 30%, 50%, và 80% được xác định. Các Ví dụ 1 đến 3 được xác định là có kiểu mẫu hòa tan giải phóng kéo dài. Tuy nhiên, các Ví dụ 4 và 5 cho thấy sự hòa tan tức thì lúc đầu, do đó không phù hợp làm kiểu mẫu hòa tan giải phóng kéo dài.

[Ví dụ thử nghiệm 2]

Thử nghiệm dược động học (PK)

Thử nghiệm pK được thực hiện với Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh.

1) Ví dụ so sánh : Viên nang giải phóng kéo dài ADVAGRAF 5 mg được sản xuất bởi Astellas Pharma Korea

2) Đối tượng: tổng số 50

3) Cách sắp xếp : nghiên cứu chéo 2 x 2

4) Phương pháp : Tất cả các đối tượng được cho ăn bữa sáng nhiều chất béo với ít nhất 900 Kcal và ít nhất 35% chất béo trong vòng 20 phút từ 8:30 sáng, sau đó dùng thuốc thử nghiệm với 150 mL nước 30 phút sau khi bắt đầu bữa ăn

5) Lấy máu : tổng số 17 thời điểm - ngay trước khi dùng thuốc, 1, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, và 120 giờ sau khi dùng thuốc

6) Nội dung phân tích : Đo nồng độ tacrolimus trong máu

Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

[Bảng 3]

	AUC (ng-hr/mL)		Cmax (ng/mL)		Tmax (giờ)	
	Ví dụ so sánh	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh	Ví dụ 1
Giá trị trung bình	118,76	125,95	6,02	5,83	4,16	5,39
Độ lệch chuẩn (Standard deviation: SD)	47,94	43,65	2,23	1,75	1,73	1,98
Độ lệch chuẩn tương đối (Relative standard deviation: RSD)	40,4%	34,7%	37,0%	30,0%	41,6%	36,7%

Như được thể hiện trong Bảng 3 trên đây, có thể xác định là độ lệch của AUC và Cmax ở Ví dụ 1 nhỏ hơn so với độ lệch ở Ví dụ so sánh. Do liều dùng và cách dùng tacrolimus phụ thuộc vào trọng lượng cơ thể và tình trạng của bệnh nhân, việc hấp thụ ổn định trong cơ thể quan trọng hơn rất nhiều so với các dược phẩm khác.

RSD của AUC và Cmax ở Ví dụ so sánh cao hơn Ví dụ 1 lần lượt tương ứng là khoảng 16% và 23%. Vì vậy, có thể thấy là Ví dụ 1 có tác dụng hấp thụ ổn định trong cơ thể hơn là Ví dụ so sánh.

Tacrolimus có mối tương quan thấp giữa liều dùng và nồng độ huyết tương thực tế, cũng như là có chỉ số điều trị thấp. Do đó, cần thiết phải cung cấp một chế phẩm có RSD thấp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm giải phóng kéo dài chứa tacrolimus, muối dược dụng của nó, hoặc hydrat của nó làm hoạt chất; tá dược rã; hydroxypropyl methyl xenluloza; và etyl xenluloza; khác biệt ở chỗ tá dược rã là natri croscarmeloza, trong đó natri croscarmeloza chiếm từ 0,02% đến 0,5% theo trọng lượng tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm, trọng lượng của hydroxypropyl methyl xenluloza và etyl xenluloza là bằng nhau.

2. Phương pháp bào chế dược phẩm giải phóng kéo dài chứa tacrolimus, muối dược dụng của nó, hoặc hydrat của nó làm hoạt chất, bao gồm các bước:

- cho tacrolimus hydrat, hydroxypropyl methyl xenluloza, etyl xenluloza, lactoza, và natri croscarmeloza vào dung môi hữu cơ để bào chế hệ phân tán rắn; và

- trộn lẫn hệ phân tán rắn đã được bào chế với lactoza và magiê stearat,

khác biệt ở chỗ, natri croscarmeloza chiếm từ 0,02% đến 0,5% theo trọng lượng tính trên tổng trọng lượng của chế phẩm, trọng lượng của hydroxypropyl methyl xenluloza và etyl xenluloza là bằng nhau.

FIG. 1

