



(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)



1-0051746

(51)^{2021.01} A61K 9/19; A61K 47/18; A61K 47/26; (13) B
A61P 31/22; A61K 47/34; A61K 31/517;
A61K 47/32

(21) 1-2022-06072

(22) 01/03/2021

(86) PCT/EP2021/055062 01/03/2021

(87) WO 2021/170878 02/09/2021

(30) 20159699.6 27/02/2020 EP

(45) 25/09/2025 450

(43) 26/06/2023 423A

(73) AIC246 AG & CO. KG (DE)

Friedrich-Ebert-Str. 475 42117 Wuppertal, Germany

(72) BUSCHMANN, Helmut (DE); GOLDNER, Thomas (DE); REDMER, Jessica (DE);
HAWE, Andrea (DE); LUCKE, Matthias (DE); HOHMANN, Dorothea (DE);
ROSA, Monica (DE).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK
CO., LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM BAO GỒM MUỐI NATRI CỦA LETERMOVIR VÀ PHƯƠNG
PHÁP SẢN XUẤT

(21) 1-2022-06072

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm ổn định mới chứa natri 2-[(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]acetat về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức, chẳng hạn như PEG, cyclodextrin, lysin, arginin, đặc biệt là HPBCD. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm nêu trên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm ổn định mới bao gồm muối natri của 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetat, còn được gọi là letermovir, thích hợp cho việc sử dụng qua đường uống, dùng trong tĩnh mạch và để tiêm. Dược phẩm nêu trên về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức đặc biệt, chẳng hạn như PEG, xyclodextrin, lysin, arginin, đặc biệt là hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPBCD). Các chế phẩm nêu trên phù hợp để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh do vi-rút, đặc biệt là nhiễm cytomegalovirut ở người (sau đây gọi là HCMV). Sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp bào chế dược phẩm nêu trên.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

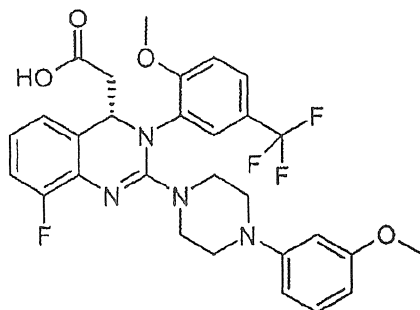
Virut gây ra các bệnh nhiễm trùng (Cytomegalovirut - CMV) là một virut gây bệnh nhiễm trùng cơ hội phổ biến, gây ra tỷ lệ mắc bệnh đáng kể và tỷ lệ tử vong có thể phòng ngừa được sau khi cấy ghép cơ quan rắn và tế bào gốc tạo máu dị sinh.

HCMV là một loài vi-rút thuộc họ vi-rút được gọi là *Herpesviridae* hoặc vi-rút herpes. Nó thường được viết tắt là HCMV và còn được gọi là herpesvirut-5 ở người (HHV-5). Trong họ *Herpesviridae*, HCMV thuộc phân họ *Betaherpesvirinae*, cũng bao gồm các cytomegalovirut từ các động vật có vú khác.

Letermovir được biết đến như một dược chất có hoạt tính cao để giải quyết bệnh nhiễm HCMV và được mô tả nhiều trong tài liệu: *Lischka et al., In Vitro and In Vivo Activities of the Novel Anticytomegalovirut Compound Letermovir. Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54: p.1290–1297, và trong tài liệu: *Kaul et al., First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirut disease with the novel anti-CMV compound Letermovir. Am. J. Transplant.* 2011, 11:1079-1084; cũng như trong tài liệu: *Marschall et al., In Vitro Evaluation of the Activities of the Novel Anticytomegalovirut Compound Letermovir against Herpesviruses and Other Human Pathogenic Viruses. Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56:1135-1137.

Tên hóa học của letermovir là axit 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-

metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl) phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetic và cấu trúc hóa học của letermovir được mô tả dưới đây:



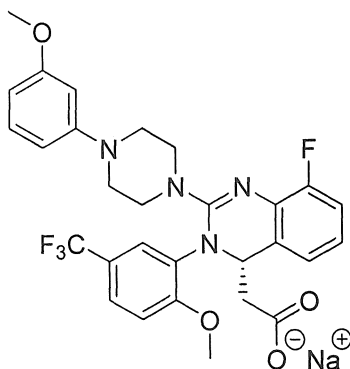
Letermovir được phát triển dưới dạng chất kháng vi-rút, đặc biệt để điều trị, phòng ngừa hoặc dự phòng các bệnh nhiễm trùng do cytomegalovirut ở người (HCMV) gây ra, và được công bố trong Công bố đơn Quốc tế số WO 2004/096778. Ngoài ra, các muối của axit 2-[(4S)-8-flu-2-[4-(3-metoxi-5-(triflometyl)phenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetic cũng được điều chế, như được mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/127971.

Các chế phẩm dược ở dạng lỏng bao gồm letermovir vô định hình được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2013/127970 liên quan đến dược phẩm có thể được sử dụng đặc biệt để dùng trong tĩnh mạch, chứa letermovir, có tính ổn định lâu dài và có thể được bảo quản, và ngoài ra có pH về cơ bản bằng pH sinh lý. Người ta còn phát hiện ra rằng các chế phẩm như vậy có thể được đông khô để thu được dược phẩm rắn, ổn định có thể được hoàn nguyên theo cách đơn giản cho mục đích tiêm, ví dụ bằng cách thêm nước, do đó, kết quả là có thể thu được một dược phẩm ổn định, ví dụ: để dùng trong tĩnh mạch.

Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu đối với các dược phẩm bao gồm letermovir có tính ổn định lâu dài ở pH về cơ bản bằng pH sinh lý, thích hợp để sử dụng cho các đối tượng ở mọi lứa tuổi cần ghép tạng rắn và cấy ghép tế bào gốc tạo máu dị sinh. Hơn nữa, dược phẩm bao gồm letermovir và các chất làm tan tạo phức, chẳng hạn như PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD), có xu hướng gây ra các vấn đề về hạt khi được hòa tan trong chất pha loãng có thể chấp nhận được khi dùng ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn như nước, do đó đòi hỏi phải xử lý thêm trước khi sử dụng như dự định, ví dụ, lọc dược phẩm trước khi sử dụng. Do đó, vẫn có nhu cầu về các dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa không chứa hạt sẵn sàng sử dụng bao gồm letermovir.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa muối natri của letermovir có công thức (I)



(I)

hoặc solvat của chúng, trong đó dược phẩm này về cơ bản không chứa hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD).

Các dược phẩm này chứa letermovir ở nồng độ đủ để thu được hiệu quả điều trị mong muốn, đồng thời có tính ổn định lâu dài và pH về cơ bản bằng pH sinh lý.

Người ta còn phát hiện thêm rằng dược phẩm nêu trên có thể thu được ở dạng đông khô có thể được hoàn nguyên hoàn toàn trong chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn như nước, dung dịch glucoza trong nước hoặc dung dịch lactat Ringer. Các sản phẩm đông khô nêu trên thể hiện sự ổn định lâu dài đáng ngạc nhiên và các chất hoàn nguyên trong chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa có pH về cơ bản bằng pH sinh lý.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm nêu trên, bao gồm các bước sau:

i) cung cấp dung dịch muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng và tùy ý ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm gồm có hydratcacbon, cụ thể là sucroza và manitol; axit amin, đặc biệt là phenylalanin; hợp chất polyalkoxy, cụ thể là poloxamer, cụ thể hơn là poloxamer 188; và polyvinylpyrrolidon (PVP), cụ thể là PVP PF12;

ii) nếu cần, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước i) trong khoảng từ 7 đến 8, tốt hơn là bằng HCl;

iii) tùy ý, lọc dung dịch nêu trên.

Cụ thể, phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm thêm các bước tiếp theo: làm

khô lạnh dung dịch thu được trong bước iii ở trên, để tạo ra sản phẩm đông khô và tùy ý hoàn nguyên sản phẩm đông khô trong chất pha loãng thứ nhất dùng được ngoài đường tiêu hóa để cung cấp, dung dịch hoàn nguyên ở khoảng nồng độ từ 1 đến 100 mg/mL, và có thể tùy ý pha loãng thêm dung dịch đã hoàn nguyên này bằng chất pha loãng thứ hai dùng được ngoài đường tiêu hóa đến nồng độ cuối cùng dùng được để tiêm hoặc truyền, và trong đó chất pha loãng thứ nhất và thứ hai dùng được ngoài đường tiêu hóa có thể là giống nhau hay khác nhau.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng các dược phẩm được mô tả ở đây, để bào chế thuốc điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, đặc biệt là các bệnh nhiễm trùng do vi-rút, tốt hơn là nhiễm cytomegalovirut (HCMV) ở người hoặc nhiễm thành viên khác của nhóm herpes viridae.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm vi-rút, tốt hơn là nhiễm cytomegalovirut (HCMV) ở người hoặc nhiễm thành viên khác của nhóm herpes viridae, ở đối tượng cần đến phương pháp đó bằng cách dùng dược phẩm nêu trên. Đặc biệt, dược phẩm theo sáng chế thích hợp để điều trị trẻ sơ sinh, những đối tượng cần cấy ghép nội tạng rắn cụ thể, ví dụ: đối tượng bị tổn thương thận và đối tượng có nhu cầu ghép tế bào gốc tạo máu dị sinh.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cần lưu ý rằng thuật ngữ “gồm” cũng bao hàm ý nghĩa “gồm có”, ví dụ: một nhóm các thành viên gồm các thành viên đã nêu cũng bao hàm một nhóm các thành viên chỉ gồm có các thành viên này.

Thuật ngữ "nhiệt độ phòng" như được sử dụng ở đây đồng nghĩa với thuật ngữ "nhiệt độ phòng tiêu chuẩn" và dùng để chỉ nhiệt độ trong khoảng từ 19°C đến 26°C. Ví dụ, "làm nguội huyền phù đến nhiệt độ phòng" có nghĩa là "làm nguội huyền phù đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 19°C đến 26°C".

Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ "độ ổn định" được hiểu không chỉ có nghĩa là độ ổn định hóa học của các thành phần của dược phẩm, cụ thể là hoạt chất, mà còn là độ ổn định hóa lý của chính dược phẩm đó. Đặc biệt, dược phẩm theo sáng chế phải ổn định chống lại sự kết tủa của các thành phần.

Trong ngữ cảnh này, thuật ngữ "độ ổn định" có nghĩa là ở 2°C đến 8°C, hoặc ở 25°C hoặc ở 40°C, dược phẩm theo sáng chế chứa tỷ lệ tối thiểu > 90%, tốt hơn là > 95% ,

và tốt hơn nữa là > 98% hoạt chất trong thời gian bảo quản ít nhất một tháng, tốt hơn là ít nhất ba tháng, thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất 6 tháng, thậm chí tốt hơn nữa là 12 tháng, thậm chí tốt hơn nữa là 18 tháng, và tốt nhất là ít nhất 36 tháng, khi được phẩm lỏng nêu trên được đo theo phương pháp HPLC theo sáng chế.

Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ "solvat" đề cập đến các dạng muối natri của Letemovir, tạo thành phức hợp thông qua việc phối trí với các phân tử dung môi. Hydrat là một dạng solvat đặc biệt trong đó sự phối trí diễn ra với nước. Đặc biệt, muối natri của Letemovir có thể là monohydrat hoặc trihydrat.

Thuật ngữ "cyclodextrin" như được sử dụng ở đây, được hiểu là bao gồm cyclodextrin bất kỳ đã được cải biến hoặc không được cải biến, cụ thể là được chọn từ các α -cyclodextrin, β -cyclodextrin hoặc γ -cyclodextrin. Các ví dụ về các β -cyclodextrin được cải biến bao gồm, đặc biệt, các hydroxyalkyl- β -cyclodextrin, ví dụ: hydroxymethyl- β -cyclodextrin, hydroxyethyl- β -cyclodextrin hoặc hydroxyl-propyl- β -cyclodextrin, alkyl-hydroxyalkyl- β -cyclodextrin, ví dụ các methyl-hydroxypropyl- β -cyclodextrin hoặc các ethyl-hydroxypropyl-cyclodextrin hoặc các sulfoalkyl-cyclodextrin. Hydroxypropyl- β -cyclodextrin có sẵn ở nhiều mức độ thay thế khác nhau, đặc biệt 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin có sẵn như Cavasol® W7 HP, Cavitron® W7 HP5 và Cavitron® W7 HP7.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất làm tan tạo phức" dùng để chỉ các hợp chất tăng cường khả năng hòa tan của thành phần hoạt tính của dược phẩm theo sáng chế bằng cách hình thành các liên kết phối trí giữa hợp chất này và phân tử của thành phần hoạt chất, cụ thể là trong dung dịch nước, nghĩa là bằng cách tạo phức trên thực tế và có thể phát hiện được với thành phần hoạt tính của dược phẩm theo sáng chế. Các ví dụ không giới hạn về chất làm tan tạo phức bao gồm chất làm tan không phải polyme, chẳng hạn như lysin hoặc arginin, và chất làm tan polyme, chẳng hạn như PEG hoặc các cyclodextrin.

Như được sử dụng ở đây thuật ngữ "chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa", "chất pha loãng phối trộn dùng được ngoài đường tiêu hóa" và "chất pha loãng thương mại" dùng để chỉ nguyên liệu lỏng bất kỳ được sử dụng để pha loãng thành phần hoạt tính, phù hợp để dùng cho đối tượng theo đường khác ngoài đường uống hoặc tại chỗ. Ví dụ về các đường dùng được ngoài đường tiêu hóa bao gồm trong cơ, nội mạch (bao gồm trong động mạch hoặc tĩnh mạch), trong ổ mắt, thanh sau, trong mũi, trong vòm, trong não

thất, trong âm đạo, trong màng bụng, trong phổi, nội khí quản, nội nang, nội khí quản, quanh cầu mắt, hoặc dùng trong thương tổn. Ví dụ về chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa bao gồm nước, dung dịch glucoza trong nước hoặc dung dịch lactat Ringer. Trong đơn, các thuật ngữ “chất pha loãng thương mại”, “chất pha loãng phổi trộn dùng ngoài đường tiêu hóa” và “chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa” có cùng ý nghĩa và được sử dụng thay thế nhau.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “cacbohydrat” dùng để chỉ các hợp chất là polyhydroxy aldehyt hoặc xeton, hoặc các chất tạo ra các hợp chất như vậy khi thủy phân. Một số hydratcacbon có thể chứa thêm nitơ, photpho hoặc lưu huỳnh. Ví dụ về cacbohydrat bao gồm monosacarit, disacarit, oligosacarit và polysacarit, cụ thể là sucroza hoặc manitol.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axit amin” dùng để chỉ axit amin bất kỳ trong số 20 axit amin có trong tự nhiên hoặc các chất tương tự tổng hợp của chúng với các chuỗi bên không tự nhiên và bao gồm cả đồng phân quang học D và L. Các ví dụ về axit amin bao gồm, đặc biệt, alanin và phenylalanin.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hợp chất polyalkoxy” dùng để chỉ các hợp chất cao phân tử (polyme) trong đó các đơn vị lặp lại là các nhóm alkyl có mạch thẳng hoặc phân nhánh được liên kết với nguyên tử oxy. Các ví dụ về hợp chất polyalkoxy bao gồm các poloxame, đặc biệt là poloxamer 188.

Trong phạm vi của sáng chế, các thuật ngữ “thu được bằng” và “có được thu được” có cùng ý nghĩa và được sử dụng thay thế cho nhau.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dung dịch nước” dùng để chỉ hỗn hợp lỏng đồng nhất bao gồm nước.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đông khô” và “làm khô lạnh” được sử dụng thay thế cho nhau và có nghĩa là một quá trình mà sản phẩm mong muốn chứa dung môi, cụ thể là nước, được làm lạnh đến nhiệt độ đủ, cụ thể là bằng cách sử dụng nitơ lỏng hoặc các giá làm lạnh, tại đó một phần hoặc toàn bộ dung môi được đông lạnh và dung môi đông lạnh được tiếp tục loại bỏ bằng một hoặc nhiều bước làm khô, đặc biệt bằng cách loại bỏ dung môi không liên kết bằng cách thăng hoa và giải hấp phụ. Thuật ngữ “sản phẩm đông khô” và “sản phẩm làm khô lạnh” đề cập đến sản phẩm thu được bằng cách làm khô lạnh và được sử dụng thay thế cho nhau trong toàn bộ đơn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hoàn nguyên” ở dạng danh từ hoặc danh

động từ dùng để chỉ quá trình hòa tan sản phẩm đông khô trong chất pha loãng, tốt hơn là trong chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa, cụ thể là nước. Thuật ngữ “dung dịch đã hoàn nguyên” dùng để chỉ sản phẩm thu được bằng cách hoàn nguyên.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dược phẩm lỏng” dùng để chỉ dung dịch, hỗn dịch hoặc thể phân tán của thành phần hoạt tính được tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dùng trong chất lỏng. Cụ thể, dược phẩm lỏng dùng để chỉ dung dịch của thành phần hoạt tính kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dùng trong chất pha loãng dùng được về mặt sinh lý, đặc biệt là chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn như nước.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dược phẩm rắn” dùng để chỉ dược phẩm có thành phần hoạt tính được tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dùng ở trạng thái rắn. Cụ thể, dược phẩm rắn dùng để chỉ sản phẩm đông khô bao gồm thành phần hoạt tính kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dùng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" ở dạng danh từ hoặc danh động từ được định nghĩa là việc áp dụng hoặc dùng chất điều trị, nghĩa là muối natri của Letermovir hoặc solvat hoặc hydrat của chúng (một mình hoặc kết hợp với dược chất khác) cho đối tượng, hoặc việc áp dụng hoặc dùng chất điều trị cho mô hoặc dòng tế bào đã phân lập từ đối tượng bị nhiễm HCMV, có triệu chứng nhiễm HCMV, hoặc có khả năng phát triển nhiễm HCMV với mục đích chữa khỏi, chữa lành, giảm nhẹ, làm thuyên giảm, thay đổi, khắc phục, khiến cho tốt hơn, cải thiện hoặc tác động đến việc nhiễm HCMV, các triệu chứng nhiễm HCMV hoặc khả năng phát triển nhiễm HCMV. Các phương pháp điều trị như vậy có thể được điều chỉnh hoặc cải biến cụ thể dựa trên kiến thức thu được từ lĩnh vực dược lý học.

Như được sử dụng ở đây thuật ngữ "ngăn chặn", "ngăn ngừa" hoặc "phòng ngừa" có nghĩa là không phát triển rối loạn hoặc bệnh nếu chưa xảy ra, hoặc không phát triển thêm rối loạn hoặc bệnh nếu đã phát triển rối loạn hoặc bệnh. Cũng được xem xét là khả năng phòng ngừa một số hoặc tất cả các triệu chứng liên quan đến rối loạn hoặc bệnh này. Phòng ngừa bệnh bao gồm việc điều trị dự phòng bệnh.

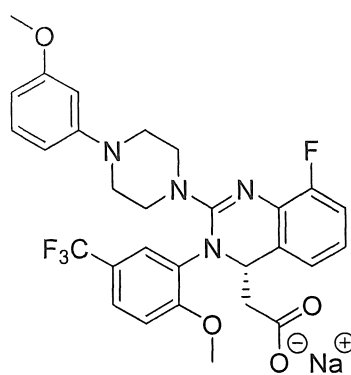
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" dùng để chỉ người hoặc động vật có vú không phải người. Động vật có vú không phải con người bao gồm ví dụ như gia súc và vật nuôi như cừu, bò, lợn, mèo, chó và động vật có vú dưới nước. Tốt hơn là đối tượng là người. Theo một phương án, đối tượng là trẻ nhỏ. Theo một phương án được

ưu tiên, đối tượng là trẻ sơ sinh. Theo một phương án được ưu tiên khác, đối tượng là đối tượng cần cấy ghép nội tạng rắn cụ thể, ví dụ: đối tượng bị tổn thương thận và một đối tượng có nhu cầu ghép tế bào gốc tạo máu dị sinh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dược dụng” dùng để chỉ nguyên liệu như chất mang hoặc chất pha loãng không làm mất hoạt tính sinh học hoặc đặc tính của hợp chất và tương đối không độc hại, nghĩa là nguyên liệu có thể được dùng cho đối tượng mà không gây ra tác động sinh học không mong muốn hoặc tương tác theo cách có hại với thành phần bất kỳ của chế phẩm chứa nó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “về cơ bản không chứa” đề cập đến hàm lượng nhỏ hơn 5 mol%.

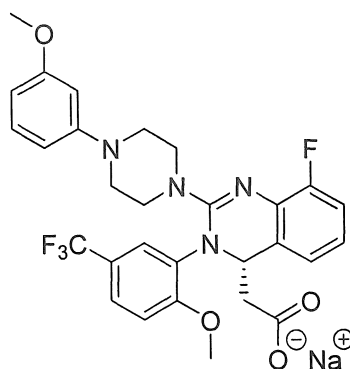
Đối tượng của sáng chế liên quan đến dược phẩm bao gồm muối natri của letermovir có công thức (I)



(I)

hoặc solvat của chúng, trong đó dược phẩm này về cơ bản không chứa chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin và xyclodextrin. Theo một phương án, xyclodextrin là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD).

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế là dược phẩm lỏng bao gồm muối natri của letermovir có công thức (I)



(I)

hoặc solvat của chúng, được hòa tan trong chất pha loãng dùng được về mặt sinh lý, đặc biệt là chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa, trong đó được phẩm lỏng về cơ bản không chứa chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, và xyclodextrin. Theo một phương án, xyclodextrin là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD).

Theo một phương án, dược phẩm lỏng theo sáng chế là dung dịch nước. Theo một phương án, dược phẩm lỏng theo sáng chế là dung dịch trong ít nhất một chất pha loãng dùng được về mặt sinh lý. Chất pha loãng dùng được về mặt sinh lý là chất pha loãng được dụng và cụ thể là chất pha loãng dùng được qua đường uống, nghĩa là chất pha loãng dùng được cho việc sử dụng qua đường uống hoặc chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa, nghĩa là chất pha loãng dùng được cho việc sử dụng dùng ngoài đường tiêu hóa. Các ví dụ không giới hạn về chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa bao gồm nước, dung dịch glucoza trong nước và dung dịch lactat Ringer.

Theo một phương án, dược phẩm lỏng theo sáng chế về cơ bản không chứa hợp chất được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin và xyclodextrin. Theo một phương án, dược phẩm lỏng theo sáng chế về cơ bản không chứa lysin. Theo một phương án khác, dược phẩm lỏng theo sáng chế về cơ bản không chứa arginin. Theo một phương án khác, dược phẩm lỏng theo sáng chế về cơ bản không chứa PEG. Theo một phương án khác, dược phẩm lỏng theo sáng chế về cơ bản không chứa xyclodextrin. Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm lỏng theo sáng chế về cơ bản không chứa hydroxypropyl-beta-yclodextrin. Theo một phương án được ưu tiên khác, dược phẩm lỏng theo sáng chế về cơ bản không chứa PEG, lysin, arginin và xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD).

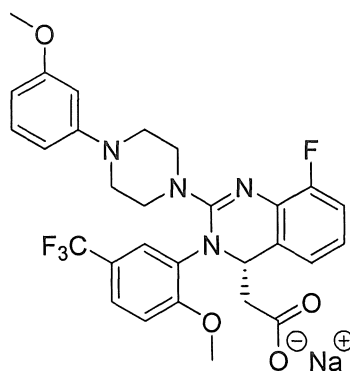
Theo một phương án, dược phẩm lỏng theo sáng chế về cơ bản không chứa các

chất làm tan tạo phức, đặc biệt là về cơ bản không chứa PEG, lysin, arginin và xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD).

Theo một phương án, dược phẩm lỏng theo sáng chế về cơ bản không chứa chất đệm bổ sung bất kỳ.

Theo một phương án, hàm lượng của chất làm tan tạo phức trong dược phẩm lỏng theo sáng chế là nhỏ hơn 5% mol. Theo một phương án được ưu tiên, hàm lượng của chất làm tan tạo phức trong dược phẩm lỏng theo sáng chế là nhỏ hơn 3% mol. Theo một phương án khác, hàm lượng của chất làm tan tạo phức trong dược phẩm lỏng theo sáng chế là nhỏ hơn 1% mol. Theo một phương án được ưu tiên hơn, hàm lượng của chất làm tan tạo phức trong dược phẩm lỏng theo sáng chế là nhỏ hơn 0,5% mol. Được ưu tiên nhất, hàm lượng của các chất làm tan tạo phức trong dược phẩm lỏng theo sáng chế là nhỏ hơn 0,3% mol.

Theo một phương án, dược phẩm lỏng bao gồm muối natri của letermovir có công thức (I)



(I)

hoặc solvat của chúng, trong đó dược phẩm lỏng này về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD), hơn nữa còn bao gồm ít nhất một chất mang dược hoặc tá dược.

Theo một phương án, dược phẩm lỏng theo sáng chế bao gồm ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm gồm có hydratcacbon, chẳng hạn như sucroza hoặc manitol; axit amin, chẳng hạn như phenylalanin; hợp chất polyalkoxy, chẳng hạn như poloxamer, chẳng hạn như poloxamer 188; và polyvinylpyrrolidon (PVP), chẳng hạn như PVP PF12. Theo một phương án được ưu tiên cho biết tá dược này là manitol hoặc sucroza hoặc sự hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, dược phẩm lỏng theo sáng chế về cơ bản không chứa các

chất làm tan tạo phức.

Theo một phương án, dược phẩm lỏng theo sáng chế có thể chứa tá dược thể hiện đặc tính làm tan tạo phức. Theo một phương án, tá dược như vậy là hợp chất polyalkoxy, chẳng hạn như poloxamer. Theo một phương án, poloxamer là poloxamer 188.

Theo một phương án, dược phẩm lỏng theo sáng chế bao gồm hợp chất polyalkoxy, poloxamer, hoặc đặc biệt là poloxamer 188, và về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức khác.

Theo một phương án, các tá dược được sử dụng thích hợp để dùng cho các đối tượng cần ghép tạng rắn cụ thể, ví dụ: đối tượng bị hư thận. Ví dụ không hạn chế về các tá dược như vậy bao gồm sucroza, manitol, phenylalanin và poloxamer, chẳng hạn như poloxamer 188, và polyvinylpyrrolidon (PVP), chẳng hạn như PVP PF12.

Theo một phương án, dược phẩm lỏng theo sáng chế còn bao gồm chất đệm, tốt hơn là Tris hydroxy aminometan (Tris).

Theo một phương án, dược phẩm lỏng theo sáng chế còn bao gồm HCl. Theo một phương án khác, HCl được sử dụng để điều chỉnh độ pH của dược phẩm lỏng.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm lỏng theo sáng chế có pH nằm trong khoảng từ 7 đến 8. Theo một phương án được ưu tiên hơn, dược phẩm lỏng theo sáng chế có pH trong khoảng từ 7,4 đến 7,8.

Theo một phương án, dược phẩm lỏng theo sáng chế thích hợp để dùng qua đường uống.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế là ở dạng rắn. Theo một phương án được ưu tiên cho biết dạng rắn của dược phẩm nêu trên là sản phẩm đông khô. Tốt hơn là dạng rắn nêu trên của dược phẩm nêu trên có thể thu được bằng cách làm khô lạnh dược phẩm lỏng như được xác định trong phương án bất kỳ nêu trên.

Theo một phương án, dạng rắn của dược phẩm theo sáng chế bao gồm muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng, ở dạng vô định hình. Theo một phương án, dạng rắn của dược phẩm theo sáng chế bao gồm muối natri của letermovir là tinh thể monohydrat hoặc tinh thể trihydrat.

Theo một phương án, dược phẩm dạng rắn theo sáng chế về cơ bản không chứa chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin và xyclodextrin. Theo một phương án, xyclodextrin là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD).

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế về cơ bản không chứa hợp

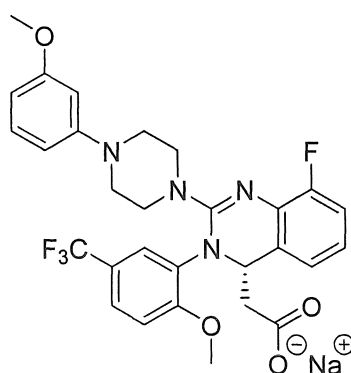
chất được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin và xyclodextrin. Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế về cơ bản không chứa lysin. Theo một phương án khác, dược phẩm rắn theo sáng chế về cơ bản không chứa arginin. Theo một phương án khác, dược phẩm rắn theo sáng chế về cơ bản không chứa PEG. Theo một phương án khác, dược phẩm rắn theo sáng chế về cơ bản không chứa xyclodextrin. Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm rắn theo sáng chế về cơ bản không chứa hydroxypropyl-beta-yclodextrin. Theo một phương án được ưu tiên khác, dược phẩm rắn theo sáng chế về cơ bản không chứa PEG, lysin, arginin và xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD).

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức, đặc biệt là về cơ bản không chứa PEG, lysin, arginin và xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD).

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế về cơ bản không chứa chất đệm bổ sung bất kỳ.

Theo một phương án, hàm lượng của chất làm tan tạo phức trong dược phẩm rắn theo sáng chế là nhỏ hơn 5% mol. Theo một phương án được ưu tiên, hàm lượng của chất làm tan tạo phức trong dược phẩm rắn theo sáng chế là nhỏ hơn 3% mol. Theo một phương án được ưu tiên hơn, hàm lượng của chất làm tan tạo phức trong dược phẩm rắn theo sáng chế là nhỏ hơn 1% mol. Theo một phương án được ưu tiên hơn, hàm lượng của chất làm tan tạo phức trong dược phẩm rắn theo sáng chế là nhỏ hơn 0,5% mol. Được ưu tiên nhất, hàm lượng của các chất làm tan tạo phức trong dược phẩm rắn theo sáng chế là nhỏ hơn 0,3% mol.

Theo một phương án, dược phẩm rắn chứa muối natri của letermovir có công thức (I)



(I)

hoặc solvat của chúng, trong đó dược phẩm rắn này về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD), còn bao gồm ít nhất một chất mang hoặc tá dược được dụng.

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm gồm có hydratecacbon, chẳng hạn như sucroza hoặc manitol; axit amin, chẳng hạn như phenylalanin; hợp chất polyalkoxy, chẳng hạn như poloxamer, chẳng hạn như poloxamer 188; và polyvinylpyrrolidon (PVP), chẳng hạn như PVP PF12. Theo một phương án được ưu tiên, tá dược nêu trên là manitol hoặc sucroza hoặc sự hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức.

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế có thể chứa tá dược thể hiện đặc tính làm tan tạo phức. Theo một phương án, tá dược như vậy là hợp chất polyalkoxy, chẳng hạn như poloxamer. Theo một phương án, poloxamer là poloxamer 188.

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế bao gồm hợp chất polyalkoxy, poloxamer, hoặc đặc biệt là poloxamer 188, và về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức khác.

Theo một phương án, các tá dược được sử dụng thích hợp để dùng cho các đối tượng cần ghép tạng rắn cụ thể, ví dụ: đối tượng bị hư thận. Ví dụ không hạn chế về các tá dược như vậy bao gồm sucroza, manitol, phenylalanin và poloxamer, chẳng hạn như poloxamer 188 cụ thể, và polyvinylpyrrolidon (PVP), chẳng hạn như PVP PF12.

Theo một phương án, dược phẩm rắn theo sáng chế còn bao gồm chất đệm, tốt hơn là Tris hydroxy aminometan (Tris).

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm rắn nêu trên theo sáng chế có pH từ 7 đến 8 sau khi được hòa tan trong chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa mà không cần đệm bổ sung. Theo một phương án được ưu tiên hơn, dược phẩm rắn nêu trên có độ pH nằm trong khoảng từ 7,4 đến 7,8 sau khi được hòa tan trong chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa mà không cần đệm bổ sung. Theo một phương án, dược phẩm rắn nêu trên tùy ý bao gồm thêm HCl.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm rắn nêu trên có khả năng tạo ra dung dịch khi được hòa tan trong nước mà không cần chất đệm bổ sung bất kỳ và không

cần chất làm tan tạo phức bổ sung bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD), trong đó dung dịch nêu trên

o bao gồm muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng ở nồng độ trong khoảng từ 20 đến 100 mg/mL tính theo bazơ tự do letermovir và

o thể hiện độ pH trong khoảng từ 7 đến 8, tốt hơn là từ 7,4 đến 7,8.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm rắn nêu trên:

- về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD), và

- có khả năng tạo ra dung dịch khi được hòa tan trong nước mà không cần thêm bổ sung và không cần chất làm tan tạo phức bổ sung bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD), trong đó dung dịch nêu trên

o bao gồm muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng ở nồng độ trong khoảng từ 20 đến 100 mg/mL tính theo bazơ tự do letermovir và

o thể hiện độ pH trong khoảng từ 7 đến 8, tốt hơn là từ 7,4 đến 7,8.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế là dược phẩm lỏng bao gồm được phẩm rắn như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trước đó được hòa tan trong chất pha loãng dùng được qua đường tiêu hóa mà về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD). Dược phẩm lỏng được ưu tiên nêu trên bao gồm muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng ở nồng độ trong khoảng từ 20 đến 100 mg/mL tính theo bazơ tự do letermovir.

Theo một phương án, dược phẩm lỏng bao gồm được phẩm rắn như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án trước đó được hòa tan trong chất pha loãng thứ nhất dùng được ngoài đường tiêu hóa mà về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD), ở nồng độ trong khoảng từ 20 đến 100 mg/mL tính theo bazơ tự do letermovir, được pha loãng thêm trong chất pha loãng thứ hai dùng được ngoài đường tiêu hóa mà về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-

beta-cyclodextrin (HPBCD), đến nồng độ có thể chấp nhận được cho việc tiêm hoặc truyền tĩnh mạch (IV), trong đó chất pha loãng thứ nhất và thứ hai dùng được ngoài đường tiêu hóa có thể giống hoặc khác nhau.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế là dược phẩm lỏng bao gồm dược phẩm rắn như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trước đó được hòa tan trong nước. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế là dược phẩm lỏng bao gồm dược phẩm rắn như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trước đó được hòa tan trong ít nhất một chất pha loãng dùng được qua đường tiêu hóa. Các ví dụ không giới hạn về chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa bao gồm nước, dung dịch glucoza trong nước và dung dịch lactat Ringer. Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm lỏng nêu trên theo sáng chế có pH nằm trong khoảng từ 7 đến 8. Theo một phương án được ưu tiên hơn, dược phẩm lỏng theo sáng chế có pH trong khoảng từ 7,4 đến 7,8. Theo một phương án, nồng độ của muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng trong dược phẩm lỏng nêu trên theo sáng chế nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mg/mL. Theo một phương án được ưu tiên, nồng độ của muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng trong dược phẩm lỏng nêu trên theo sáng chế nằm trong khoảng từ 20 đến 100 mg/mL.

Trong phạm vi của sáng chế, nồng độ theo khối lượng được đưa ra tính theo bazơ tự do letermovir. Đặc biệt, 20 mg/mL tính theo bazơ tự do letermovir có nghĩa là nồng độ mol của muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng phải bằng nồng độ mol của bazơ tự do letermovir tương ứng với nồng độ theo khối lượng của bazơ tự do letermovir là 20 mg/mL. Ví dụ, khối lượng mol của trihydrat của muối natri của letermovir là 650,6 g/mol. Khối lượng mol của bazơ tự do letermovir là 572,6 g/mol. Về vấn đề này, nồng độ theo khối lượng 20 mg/mL tính theo bazơ tự do letermovir tương ứng với nồng độ theo khối lượng của $20 \cdot 650,6 / 572,6 = 22,7$ mg/mL dựa trên trihydrat của muối natri của letermovir.

Theo một phương án, dược phẩm lỏng nêu trên bao gồm dược phẩm rắn như được xác định trong phương án bất kỳ nêu trên được hòa tan trong ít nhất chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn như nước, thích hợp để dùng trong tĩnh mạch (IV), nghĩa là, để truyền hoặc tiêm trong tĩnh mạch.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế thể hiện tính ổn định theo ICH Q1A (R2) (Thử nghiệm độ ổn định của dược chất và sản phẩm thuốc mới) bao gồm các

vùng khí hậu từ I đến IV. Theo một phương án được ưu tiên, được phẩm theo sáng chế như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trước đó ổn định trong ít nhất một tháng. Theo phương án được ưu tiên hơn, được phẩm theo sáng chế như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trước đó ổn định trong ít nhất ba tháng. Theo một phương án được ưu tiên hơn, được phẩm theo sáng chế như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên ổn định trong ít nhất 6 tháng. Theo một phương án được ưu tiên hơn, được phẩm theo sáng chế như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên ổn định trong ít nhất 12 tháng. Theo một phương án được ưu tiên hơn, được phẩm theo sáng chế như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên ổn định trong ít nhất 18 tháng. Theo một phương án được ưu tiên hơn, được phẩm theo sáng chế như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên ổn định trong ít nhất 36 tháng.

Đối tượng của sáng chế còn liên quan đến phương pháp sản xuất được phẩm theo sáng chế, bao gồm các bước sau:

i) cung cấp dung dịch muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng và tùy ý ít nhất một tá được chọn từ nhóm gồm có cacbohydrat, cụ thể là sucroza và manitol, axit amin, cụ thể là phenylalanin, đặc biệt là hợp chất polyalkoxy, poloxamer, cụ thể hơn là poloxamer 188, và polyvinylpyrrolidon (PVP), cụ thể là PVP PF12.

Theo một phương án, dung dịch được cung cấp trong bước i ở trên là dung dịch trong chất pha loãng dùng được về mặt sinh lý, đặc biệt là chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn như nước.

Theo một phương án, dung dịch được cung cấp ở bước i ở trên về cơ bản không chứa chất đệm bổ sung bất kỳ và chất làm tan tạo phức bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD).

Theo một phương án, việc cung cấp dung dịch theo bước i ở trên bao gồm các bước sau:

a-1) hòa tan trihydrat của muối natri của Letermovir trong chất pha loãng dùng được qua đường tiêu hóa, cụ thể là nước;

b-1) thêm ít nhất một tá được chọn từ nhóm gồm có hydratcacbon, đặc biệt được chọn từ sucroza và manitol, axit amin, cụ thể là phenylalanin, hợp chất polyalkoxy, cụ thể là poloxamer, cụ thể hơn là poloxamer 188, và polyvinylpyrrolidon (PVP), cụ thể

là PVP PF12 vào dung dịch thu được ở bước a-1;

c-1) tùy ý khuấy dung dịch này trong ít nhất 30 phút.

Theo một phương án được ưu tiên, dung dịch ở bước c-1 được khuấy trong ít nhất 2 giờ.

Theo một phương án khác, phương pháp cung cấp dung dịch theo bước i bao gồm việc sử dụng các bước sau từ a-2 đến c-2, thay cho các bước a-1 đến c-1

a-2) hòa tan ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm gồm có hydratcacbon, đặc biệt được chọn từ sucroza và manitol, axit amin, cụ thể là phenylalanin, hợp chất polyalkoxy, cụ thể là poloxamer, cụ thể hơn là poloxamer 188, và a polyvinylpyrrolidon (PVP), cụ thể là PVP PF12n, chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa, cụ thể là nước;

b-2) thêm trihydrat của muối natri của letermovir trong nước vào dung dịch thu được ở bước a-2;

c-2) tùy ý khuấy dung dịch này trong ít nhất 30 phút.

Theo một phương án được ưu tiên, dung dịch ở bước c-2 được khuấy trong ít nhất 2 giờ.

Theo một phương án được ưu tiên, phương pháp sản xuất dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm việc điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được trong bước i đến phạm vi từ 7 đến 8. Theo một phương án được ưu tiên hơn, phương pháp sản xuất dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm việc điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước i trong khoảng từ 7,4 đến 7,8. Theo một phương án được ưu tiên, việc điều chỉnh nêu trên được thực hiện bằng cách thêm HCl. Theo một số phương án, pH của dung dịch thu được ở bước i nằm trong khoảng từ 7 đến 8, được ưu tiên hơn trong khoảng từ 7,4 đến 7,8 và không cần điều chỉnh độ pH.

Theo một phương án, dung dịch thu được sau khi điều chỉnh độ pH được tùy ý khuấy trong ít nhất 10 phút, tốt hơn là ít nhất 30 phút.

Theo một phương án, phương pháp sản xuất dược phẩm theo sáng chế tùy ý bao gồm lọc dung dịch thu được ở bước i. Theo một phương án, phương pháp sản xuất dược phẩm theo sáng chế tùy ý bao gồm việc lọc dung dịch thu được sau khi điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước i ở trên.

Theo một số phương án, muối natri của letermovir được sử dụng ở bước i là ở dạng vô định hình hoặc dạng hòa tan của muối natri của letermovir hoặc là tinh thể

monohydrat hoặc tinh thể trihydrat.

Theo một phương án, phương pháp sản xuất dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm việc làm khô lạnh dung dịch thu được để tạo ra sản phẩm đông khô.

Theo một phương án, phương pháp sản xuất dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm việc hoàn nguyên sản phẩm đông khô trong chất pha loãng thứ nhất dùng được ngoài đường tiêu hóa để tạo ra dung dịch đã hoàn nguyên ở khoảng nồng độ từ 0,1 đến 100 mg/mL tính theo bazơ tự do letermovir và có thể tùy ý pha loãng thêm dung dịch đã hoàn nguyên này bằng chất pha loãng thứ hai dùng được ngoài đường tiêu hóa đến nồng độ cuối cùng dùng được để tiêm hoặc truyền. Các chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa thứ nhất và thứ hai nêu trên có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo một phương án, nồng độ cuối cùng dùng được để tiêm hoặc truyền nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg/mL. Theo một phương án khác, nồng độ cuối cùng dùng được để tiêm hoặc truyền nằm trong khoảng từ 0,8 đến 100 mg/mL. Theo một phương án khác, nồng độ cuối cùng dùng được để tiêm hoặc truyền nằm trong khoảng từ 20 đến 100 mg/mL. Theo một phương án khác, nồng độ cuối cùng dùng được để tiêm hoặc truyền nằm trong khoảng từ 50 đến 100 mg/mL. Theo một phương án khác, nồng độ cuối cùng dùng được để tiêm hoặc truyền nằm trong khoảng từ 20 đến 50 mg/mL. Theo một phương án được ưu tiên, nồng độ cuối cùng dùng được để tiêm hoặc truyền là 0,8 mg/mL.

Theo một phương án được ưu tiên, phương pháp sản xuất dược phẩm theo sáng chế bao gồm các bước sau:

i) cung cấp dung dịch muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng và tùy ý ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm gồm có hydratecacbon như sucroza hoặc manitol; axit amin, chẳng hạn như phenylalanin; hợp chất polyalkoxy, chẳng hạn như poloxamer, đặc biệt là poloxamer 188; và polyvinylpyrrolidon (PVP), chẳng hạn như PVP PF12;

ii) nếu cần, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước i) trong khoảng từ 7 đến 8 bằng axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp;

iii) tùy ý lọc dung dịch thu được.

Theo một phương án của bước ii, axit hữu cơ hoặc vô cơ là HCl.

Theo một phương án được ưu tiên khác, phương pháp sản xuất dược phẩm theo sáng chế bao gồm các bước sau:

i) cung cấp dung dịch muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng và tùy ý

ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm gồm có hydratecacbon, chẳng hạn như sucroza hoặc manitol; axit amin, chẳng hạn như phenylalanin; hợp chất polyalkoxy, chẳng hạn như poloxamer, đặc biệt là poloxamer 188; và polyvinylpyrrolidon (PVP), chẳng hạn như PVP PF12;

ii) nếu cần, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước i trong khoảng từ 7 đến 8 bằng axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp;

iii) tùy ý lọc dung dịch thu được;

iv) làm khô lạnh dung dịch thu được để tạo ra sản phẩm đông khô.

Theo một phương án của bước ii, axit hữu cơ hoặc vô cơ là HCl.

Theo một phương án được ưu tiên khác, phương pháp sản xuất dược phẩm theo sáng chế bao gồm các bước sau:

i) cung cấp dung dịch muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng và tùy ý ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm gồm có cacbohydrat, đặc biệt được chọn từ sucroza và manitol, axit amin, cụ thể là phenylalanin, các hợp chất polyalkoxy, trong poloxamer cụ thể, cụ thể hơn là poloxamer 188, và polyvinylpyrrolidon (PVP), cụ thể là PVP PF12;

ii) nếu cần, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước i trong khoảng từ 7 đến 8 bằng axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp;

iii) tùy ý lọc dung dịch thu được;

iv) làm khô lạnh dung dịch thu được để tạo ra sản phẩm đông khô;

v) hoàn nguyên dung dịch đông khô trong dung dịch pha loãng thứ nhất dùng được ngoài đường tiêu hóa để tạo ra dung dịch đã hoàn nguyên ở khoảng nồng độ từ 1 đến 100 mg/mL và tùy ý pha loãng thêm dung dịch đã hoàn nguyên này bằng chất pha loãng thứ hai dùng được ngoài đường tiêu hóa đến nồng độ cuối cùng dùng được để tiêm hoặc truyền, trong đó chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa thứ nhất và thứ hai nêu trên có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Theo một phương án của bước ii, axit hữu cơ hoặc vô cơ là HCl.

Theo một phương án được ưu tiên, phương pháp sản xuất dược phẩm theo sáng chế bao gồm các bước sau:

i) cung cấp dung dịch muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng và ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm gồm có hydratecacbon, đặc biệt được chọn từ sucroza và manitol, axit amin, cụ thể là phenylalanin, hợp chất polyalkoxy, cụ thể là poloxamer,

cụ thể hơn là poloxamer 188, và polyvinylpyrrolidon (PVP), cụ thể là PVP PF12, trong chất pha loãng dùng được về mặt sinh lý, đặc biệt là chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa, trong đó dung dịch này về cơ bản không chứa chất đệm bổ sung bất kỳ và chất làm tan tạo phức bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD);

ii) nếu cần, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước i trong khoảng từ 7 đến 8, tốt hơn là bằng HCl;

iii) tùy ý lọc dung dịch thu được.

Theo một phương án được ưu tiên, phương pháp sản xuất được phẩm theo sáng chế bao gồm các bước sau:

i) cung cấp dung dịch muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng và ít nhất một tá được được chọn từ nhóm gồm có hydratcacbon, đặc biệt được chọn từ sucroza và manitol, axit amin, cụ thể là phenylalanin, hợp chất polyalkoxy, cụ thể là poloxamer, cụ thể hơn là poloxamer 188, và polyvinylpyrrolidon (PVP), cụ thể là PVP PF12, trong chất pha loãng dùng được về mặt sinh lý, đặc biệt là chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa, trong đó dung dịch này về cơ bản không chứa chất đệm bổ sung bất kỳ và chất làm tan tạo phức bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD);

ii) nếu cần, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước i trong khoảng từ 7 đến 8, tốt hơn là bằng HCl;

iii) tùy ý lọc dung dịch thu được;

iv) làm khô lạnh dung dịch thu được để tạo ra sản phẩm đông khô.

Theo một phương án được ưu tiên, phương pháp sản xuất được phẩm theo sáng chế bao gồm các bước sau:

i) cung cấp dung dịch muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng và ít nhất một tá được được chọn từ nhóm gồm có hydratcacbon, đặc biệt được chọn từ sucroza và manitol, axit amin, cụ thể là phenylalanin, hợp chất polyalkoxy, cụ thể là poloxamer, cụ thể hơn là poloxamer 188, và polyvinylpyrrolidon (PVP), cụ thể là PVP PF12, trong chất pha loãng dùng được về mặt sinh lý, đặc biệt là chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa, trong đó dung dịch này về cơ bản không chứa chất đệm bổ sung bất kỳ và chất làm tan tạo phức bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD);

ii) nếu cần, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước i trong khoảng từ 7 đến 8, tốt hơn là bằng HCl;

iii) tùy ý lọc dung dịch thu được;

iv) làm khô lạnh dung dịch thu được để tạo ra sản phẩm đông khô;

v) hoàn nguyên sản phẩm đông khô nêu trên trong chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa mà về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD).

Các bước trên từ i đến v không nhất thiết biểu thị một trình tự hoặc số bước cụ thể. Tuy nhiên, tốt hơn là các bước của phương pháp được thực hiện theo thứ tự như ở trên. Một số bước nêu trên có thể là tùy ý và theo một số phương án, các bước tùy ý không được triển khai. Ví dụ Theo một phương án, bước ii có thể được tiếp nối trực tiếp bởi bước iv mà không cần thực hiện bước iii. Ngoài ra, các bước được thể hiện ở trên không loại trừ các bước bổ sung không được đề cập rõ ràng. Ví dụ, dung dịch thu được ở bước i và/hoặc ii có thể được khuấy tùy ý.

Đối tượng của sáng chế còn liên quan đến dược phẩm, có thể thu được bằng phương pháp bất kỳ được mô tả ở đây. Cụ thể, đối tượng của sáng chế liên quan đến dược phẩm lỏng thu được bằng phương pháp bao gồm các bước từ i đến iii như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án trước đó. Đối tượng của sáng chế còn liên quan đến dược phẩm rắn thu được bằng phương pháp bao gồm các bước từ i đến iv như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trước đó. Đối tượng của sáng chế còn liên quan đến dược phẩm lỏng bao gồm dược phẩm rắn được hòa tan trong chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa thu được bằng phương pháp bao gồm các bước từ i đến v như được xác định trong phương án bất kỳ nêu trên.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để sản xuất thuốc thích hợp để sử dụng trong các phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm đại diện của nhóm Herpes viridae, đặc biệt là cytomegalovirut, đặc biệt là cytomegalovirut ở người.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các dược phẩm theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, tốt hơn là các bệnh nhiễm vi-rút, đặc biệt là các bệnh nhiễm cytomegalovirut ở người (HCMV) hoặc đại diện khác của nhóm Herpes viridae.

Một khía cạnh bổ sung của sáng chế liên quan đến việc sử dụng các dược phẩm

theo sáng chế trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, tốt hơn là các bệnh nhiễm vi-rút, đặc biệt là các bệnh nhiễm cytomegalovirut ở người (HCMV) hoặc đại diện khác của nhóm Herpes viridae.

Một khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến việc sử dụng các dược phẩm theo sáng chế để bào chế thuốc điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, đặc biệt là các bệnh nhiễm vi-rút, tốt hơn là nhiễm cytomegalovirut (HCMV) ở người hoặc nhiễm thành viên khác của nhóm herpes viridae.

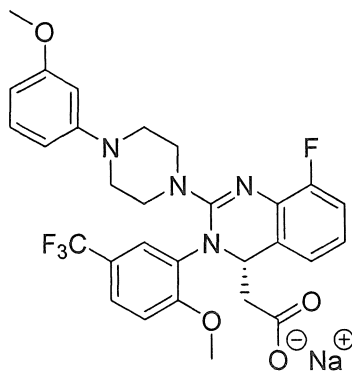
Một khía cạnh khác nữa của sáng chế liên quan đến phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm vi-rút, tốt hơn là nhiễm cytomegalovirut (HCMV) ở người hoặc nhiễm thành viên khác của nhóm herpes viridae, ở đối tượng cần bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, đối tượng này được chọn từ nhóm gồm có trẻ sơ sinh, đối tượng cần cấy ghép nội tạng rắn cụ thể, ví dụ: đối tượng bị tổn thương thận và đối tượng cần ghép tế bào gốc tạo máu dị sinh.

Nói chung, đã được chứng minh là có lợi khi sử dụng dược phẩm trong cách sao cho khoảng 0,001 đến 10 mg mỗi kg, tốt hơn là 0,01 đến 5 mg mỗi kg trọng lượng cơ thể của 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]acetic acid (letermovir) được sử dụng.

Tuy nhiên, có thể cần thay đổi so với lượng letermovir đã nêu, cụ thể là tùy thuộc vào trọng lượng cơ thể, phản ứng của cá nhân với hoạt chất và thời gian và khoảng thời gian mà nó được sử dụng. Ví dụ, trong một số trường hợp nhất định, có thể là đủ nếu dùng ít hơn lượng letermovir tối thiểu nêu trên, trong khi trong các trường hợp khác, giới hạn trên đã nêu có thể bị vượt quá. Khi sử dụng các lượng lớn, có thể khuyến nghị phân phối chúng thành nhiều liều riêng lẻ trong suốt một ngày.

Với bối cảnh trên, các phương án được đánh số liên tiếp sau đây cung cấp các khía cạnh cụ thể hơn nữa của sáng chế:

1. Dược phẩm bao gồm muối natri của letermovir có công thức (I)



(I)

hoặc solvat của chúng, trong đó dược phẩm này về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đặc biệt là hydroxypropyl-beta-yclodextrin (HPBCD).

2. Dược phẩm theo phương án 1, còn bao gồm ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm gồm có hydratcacbon, cụ thể được chọn từ sucroza và manitol, axit amin, cụ thể là phenylalanin, hợp chất polyalkoxy, cụ thể là poloxamer, cụ thể hơn là poloxamer 188, và polyvinylpyrrolidon (PVP), cụ thể là PVP PF12.

3. Dược phẩm theo phương án 1, trong đó dược phẩm về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức.

4. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm chứa hợp chất polyalkoxy, đặc biệt là poloxamer, cụ thể hơn là poloxamer 188, và về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức khác.

5. Dược phẩm theo phương án 2, trong đó tá dược là manitol hoặc sucroza hoặc sự hỗn hợp của chúng.

6. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, còn bao gồm chất đệm, tốt hơn là Tris hydroxy aminometan (Tris).

7. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 6 còn bao gồm HCl.

8. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7 ở dạng rắn.

9. Dược phẩm theo phương án 8, trong đó muối natri của letermovir ở dạng vô định hình.

10. Dược phẩm theo phương án 8 hoặc 9, trong đó, sau khi được hòa tan trong chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa, dạng rắn của dược phẩm này có pH từ 7 đến 8 và trong đó dược phẩm này tùy ý bao gồm thêm HCl.

11. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7, trong đó dược phẩm này ở dạng lỏng.

12. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11, trong đó dược phẩm này ở dạng liều dùng để uống.

13. Dược phẩm theo phương án 11, trong đó dạng lỏng của dược phẩm nêu trên thích hợp để dùng trong tĩnh mạch (IV) hoặc tiêm.

14. Dược phẩm theo phương án 11 hoặc 13 có pH nằm trong khoảng từ 7 đến 8.

15. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 11 đến 14, trong đó nồng độ của muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng trong dược phẩm này nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mg/mL, tốt hơn là từ 20 đến 100 mg/mL tính theo bazơ tự do letermovir.

16. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 15, có độ ổn định phù hợp với ICH Q1A (R2) bao gồm các vùng khí hậu từ I đến IV.

17. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8 đến 10, trong đó dạng rắn của dược phẩm nêu trên là sản phẩm đông khô.

18. Phương pháp sản xuất dược phẩm như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 17, bao gồm các bước sau:

i) cung cấp dung dịch muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng và tùy ý ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm gồm có cacbohydrat, đặc biệt được chọn từ sucroza và manitol, axit amin, cụ thể là phenylalanin, hợp chất polyalkoxy, cụ thể là poloxamer, cụ thể hơn là poloxamer 188, và một polyvinylpyrrolidon (PVP), cụ thể là PVP PF12;

ii) nếu cần, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước i) trong khoảng từ 7 đến 8, tốt hơn là bằng HCl;

iii) tùy ý lọc dung dịch thu được.

19. Phương pháp theo phương án 18, trong đó muối natri của letermovir ở dạng vô định hình hoặc là tinh thể monohydrat hoặc tinh thể trihydrat.

20. Phương pháp theo phương án 18 hoặc 19, còn bao gồm bước bổ sung tiếp theo là làm khô lạnh dung dịch thu được để tạo ra sản phẩm đông khô.

21. Phương pháp theo phương án 20, còn bao gồm bước bổ sung tiếp theo là hoàn nguyên sản phẩm đông khô trong chất pha loãng thứ nhất dùng được ngoài đường tiêu hóa để tạo ra dung dịch đã hoàn nguyên ở khoảng nồng độ từ 1 đến 100 mg/mL và tùy ý pha loãng thêm dung dịch đã hoàn nguyên này bằng chất pha loãng thứ hai dùng được ngoài đường tiêu hóa đến nồng độ cuối cùng dùng được để tiêm hoặc truyền, trong đó chất pha loãng thứ nhất dùng được ngoài đường tiêu hóa thứ nhất và thứ hai nêu trên có thể giống hoặc khác nhau.

22. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 17, có thể thu được bằng phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 18 đến 20.

23. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 16 hoặc 22 để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng bệnh, đặc biệt là các bệnh nhiễm vi-

rút, tốt hơn là nhiễm cytomegalovirus (HCMV) ở người hoặc nhiễm thành viên khác của nhóm herpes viridae.

24. Sử dụng chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 16 hoặc 22 để bào chế thuốc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là các bệnh nhiễm trùng do vi-rút, tốt hơn là nhiễm trùng hoặc nhiễm cytomegalovirus (HCMV) ở người hoặc nhiễm thành viên khác của nhóm herpes viridae.

25. phương pháp để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm vi-rút, tốt hơn là nhiễm cytomegalovirus (HCMV) ở người hoặc nhiễm thành viên khác của nhóm herpes viridae, ở đối tượng cần bằng cách dùng dược phẩm theo một trong các phương án bất kỳ 1 đến 16 hoặc 22.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết trên cơ sở các ví dụ không hạn chế.

Trừ khi có quy định khác, tỷ lệ phần trăm được đưa ra trong các thử nghiệm và ví dụ sau là tỷ lệ phần trăm khối lượng, các phần là tỷ lệ khối lượng, tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và nồng độ của dung dịch lỏng, trong từng trường hợp, theo thể tích.

Các từ viết tắt

API	thành phần có dược tính
h	(các) giờ
HCl	axit hydrochloric
HEPES	(axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazineetansulfonic)
HPBCD	hydroxypropyl-beta-cyclodextrin
HPLC	sắc ký lỏng cao áp
conc.	cô đặc
min.	phút
LO	che khuất ánh sáng
LAF	luồng không khí phân tầng
NMR	quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân
NTU	đơn vị đo độ đục thận
PEG	polyetylen glycol
PDE	tiếp xúc hàng ngày cho phép
R _T	thời gian lưu (trong HPLC)

RP-HPLC sắc ký lỏng cao áp pha đảo

rpm số vòng quay mỗi phút

Phương pháp phân tích

Hoàn nguyên mẫu và thời gian hoàn nguyên

Trước khi phân tích bằng cách kiểm tra trực quan thường, pH, độ thâm thấu, độ đục, độ che khuất ánh sáng và RP-HPLC, các mẫu đã được hoàn nguyên. Đối với mỗi chế phẩm, một mẫu được lấy và đo thời gian cho đến khi hoàn nguyên hoàn toàn của bánh đông khô. Các sản phẩm đông khô được hoàn nguyên trong điều kiện LAF.

Để xem xét hàm lượng rắn khác nhau của các chế phẩm đã chọn, việc xác định trọng lượng nước mất đi trong quá trình đông khô được thực hiện. 6 lọ chứa mỗi chế phẩm được cân trước và sau khi đông khô, và lượng nước mất đi được tính toán. Các mẫu được hoàn nguyên với thể tích nước đã tính toán. Sau khi hoàn nguyên, các mẫu được bảo quản ở 2-8°C.

Thể tích nước đã xác định được thêm vào sản phẩm đông khô (vào giữa lọ) bằng cách sử dụng pipet thích hợp. Lọ được đóng gói cẩn thận. Thời gian hoàn nguyên được đo là thời gian để thu được sự hoàn nguyên hoàn toàn của sản phẩm đông khô sau khi chất lỏng đã được thêm vào.

Kiểm tra trực quan

Các mẫu được kiểm tra sự có mặt hoặc không có mặt các hạt nhìn thấy được bằng cách khuấy nhẹ nhàng, thủ công, hướng tâm trong 5 giây trước nền trắng và trong 5 giây trước nền đen theo Dược điển Châu Âu (ấn bản thứ 9; chuyên khảo 2.9.20). Việc kiểm tra được thực hiện độc lập bởi hai giám định viên được đào tạo. Nếu quan sát thấy các hạt nhìn thấy, chúng được phân loại tiếp thành ít, số lượng trung bình hoặc nhiều hạt.

Hiệu suất của hệ thống được kiểm tra bằng cách đo cường độ ánh sáng bằng máy đo độ sáng trước khi kiểm tra mẫu.

Độ pH

Giá trị pH của các mẫu được đo bằng máy đo pH đã hiệu chuẩn (SevenEasy®, Mettler Toledo AG, Schwerzenbach, Thụy Sĩ) được trang bị điện cực cường độ ion thông thường (InLab Micro Pro-ISM) với cảm biến nhiệt độ. Sau mỗi lần đo, đầu dò đo được rửa kỹ bằng nước. Phép đo pH được thực hiện với thể tích phân tích ~ 150 µl ở n = 1 và nhiệt độ xác định là 22°C ± 3°C.

Hiệu chuẩn 3 điểm của máy đo pH được thực hiện hàng ngày, bằng cách sử dụng

dung dịch đệm có pH 7,00, pH 4,01 và pH 9,21 (InLab Solutions, Mettler Toledo AG). Ngoài ra, dung dịch đệm tham chiếu có pH 7,00 được kiểm tra trước khi bắt đầu các phép đo mẫu.

Độ đục

Một máy đo độ đục Hach 2100AN (Hach Lange, Duesseldorf, Đức) hoạt động ở bước sóng 400-600 nm (sử dụng bộ lọc USEPA) và phát hiện ở góc 90°, được sử dụng để đo độ đục của mẫu. Hệ thống được hiệu chuẩn thường xuyên bằng cách sử dụng tiêu chuẩn độ đục Stablcal® (Hach Lange, Duesseldorf, Đức). Đối với các phép đo, 2,0 ml mẫu được phân tích. Các kết quả được đưa ra theo đơn vị đo độ đục (NTU - Nephelometric turbidity unit).

Che khuấy ánh sáng (LO)

Cảm biến PAMAS SVSS-C HCB-LD-25/25 (Partikelmess-und Analysensysteme GmbH, Rutesheim, Đức) được sử dụng để đo độ che khuấy ánh sáng.

Đối với các phép đo độ che khuấy ánh sáng, tốt hơn là các mẫu được phân tích không pha loãng hoặc sau khi pha loãng với dung dịch đệm phối chế đã lọc đến phạm vi làm việc của thiết bị.

Tất cả các phép đo được thực hiện theo phương pháp thể tích thấp USP <787>. Kết quả trung bình cho các nồng độ hạt được tính toán dựa trên ba lần chạy phụ cuối cùng cho các kích thước hạt lần lượt là $\geq 1, 2, 5, 10, 15, 25, 50$ và $100 \mu\text{m}$.

Trước mỗi phép đo mẫu, bước rửa được thực hiện bằng cách sử dụng nước có độ tinh khiết cao và được kiểm tra độ sạch. Sắc ký lỏng hiệu suất cao pha đảo (RP-HPLC)

RP-HPLC được sử dụng để xác định nồng độ của bazơ tự do letermovir và các sản phẩm phân hủy tiềm năng. Bảng 1 cung cấp tổng quan về các dung môi rửa giải được sử dụng để phân tích RP-HPLC.

Bảng 1

Dung môi rửa giải	Chuẩn bị
Dung môi rửa giải A: (Axit fomic 0,1% trong nước)	Thêm 500 μl axit fomic vào bình định mức và đổ nước có tinh khiết cao đến 500 ml
Dung môi rửa giải B: (Axit fomic 0,1% trong metanol)	Thêm 500 μl axit fomic vào bình định mức và thêm metanol đến 500 ml

Các thông số sau được sử dụng cho phương pháp RP-HPLC:

Dụng cụ: Thermo Scientific Ultimate 3000 UHPLC

Cột: Agilent Zorbax Eclipse XDB C-18, 150 x 4,6 mm, 5 μ m

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml / phút

Dung môi A: Axit fomic 0,1% trong nước

Dung môi B: Axit fomic 0,1% trong metanol

Thời gian dừng: 27 phút

Thể tích tiêm: 5 μ l

Nhiệt độ cột: 35°C

Bước sóng: 260 nm

Nhiệt độ của bộ lấy mẫu tự động: 10°C

Bảng 2 thể hiện gradient được sử dụng cho phương pháp RP-HPLC.

Bảng 2: Gradient áp dụng trong quá trình phân tích RP-HPLC.

Thời gian [phút]	Dung môi rửa giải B [%]
0,00	5,0
1,00	5,0
20,00	95,0
23,00	95,0
23,10	5,0
26,00	5,0

Dung dịch tham chiếu của tinh thể muối natri trihydrat letermovir mới được chuẩn bị ở nồng độ mục tiêu là 1,5 mg/mL (đã hiệu chỉnh theo bazơ tự do letermovir trong dung dịch) trong nước. Dung dịch tham chiếu này được tiêm khi bắt đầu và kết thúc mỗi bước. Đường chuẩn của chất chuẩn tham chiếu được sử dụng để định lượng bazơ tự do Letermovir trong dung dịch, miễn là việc tiêm 1,5 ml/ml dung dịch tham chiếu cho thấy việc thu hồi hoàn toàn.

Các mẫu được pha loãng thành 1 mg/mL trong nước (đã được hiệu chỉnh theo bazơ tự do letermovir trong dung dịch) và được phân tích với thể tích tiêm là 5 μ l. Trước khi tiêm, các mẫu đã pha loãng được ly tâm ở tốc độ 10.000 vòng / phút trong 3 phút. Sau mỗi lần tiêm mẫu hoặc chất chuẩn tham chiếu, hai lần tiêm mẫu trắng (nước) được thực hiện để giảm thiểu việc mang mẫu.

Việc tích hợp đỉnh được thực hiện theo cách thủ công cho tất cả các đỉnh liên quan đến API. Các đỉnh cũng xuất hiện trong các lần tiêm mẫu trắng hoặc đệm phối chế được bỏ qua. Các đỉnh phân cách không theo đường cơ sở được tách ra bằng cách hạ vuông góc được thực hiện trong vùng lõm/ở vai của hai đỉnh.

Hình dáng của bánh đông khô

Các loại bánh đông khô được đánh giá bằng cách kiểm tra trực quan sau khi sấy. Các thông số được quan tâm là độ chắc của bánh, hình dạng của bánh, màu sắc và hình thức tổng thể.

Kiểm tra bằng kính hiển vi sự khô lạnh (FDM)

Tập tính của các chế phẩm đông lạnh trong chân không được phân tích bằng kính hiển vi làm khô lạnh (FDSC 196, Resultec).

Đối với mỗi chế phẩm, 2 μ l mẫu được dùng pipet cho vào chén thạch anh. Mẫu được đông lạnh đến -50°C , sau đó được áp dụng chân không và mẫu được làm nóng bao gồm các bước đẳng nhiệt, ví dụ: ở -40°C cho đến khi quan sát thấy sự phân hủy và tan chảy.

Trong quá trình phân hủy, các hình ảnh được chụp đều đặn. Nhiệt độ bắt đầu phân hủy (T_c , bắt đầu) của dung dịch đông lạnh được xác định từ sự xuất hiện của các chấm mờ hoặc vết nứt phía sau bề mặt thăng hoa băng, dựa trên các hình ảnh.

Đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC)

Phép đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) trong máy đo nhiệt lượng Mettler Toledo DSC1_943 (Mettler Toledo, Giessen, Đức) được sử dụng để xác định các sự kiện nhiệt của chế phẩm đông lạnh (nhiệt độ chuyển thủy tinh của dung dịch đông đặc tối đa (T_g')) và của sản phẩm được làm khô lạnh (nhiệt độ chuyển thủy tinh (T_g)).

Chuẩn độ Karl-Fischer (KF)

Hàm lượng nước của bánh đông khô được xác định bằng cách sử dụng máy chuẩn độ Karl-Fischer đo độ màu Aqua 40.00 (Analytik Jena GmbH, Jena, Đức), được trang bị mô-đun có khoảng không trên đầu. Sản phẩm đã làm khô lạnh được cân vào lọ thủy tinh và đun nóng đến 120°C trong tủ được sấy nối với bình phản ứng thông qua một hệ thống ống. Nước bay hơi được chuyển vào dung dịch chuẩn độ và lượng nước được xác định.

Nhiễu xạ bột tia X (XRD)

Nhiễu xạ bột tia X góc rộng (XRD) được sử dụng để nghiên cứu hình thái của

các sản phẩm đông khô. Máy đo nhiễu xạ tia X Empyrean (Panalytical, Almelo, Hà Lan) được trang bị cực dương bằng đồng (phát xạ 45 kV, 40 mA, $K\alpha 1$ ở bước sóng 0,154 nm) và máy dò PIXcel3D được sử dụng. Sản phẩm đông khô được phân tích ở chế độ phản xạ trong phạm vi góc 2θ từ 5-45°, để phát hiện sự có mặt của cấu trúc tinh thể và/hoặc vô định hình.

Ví dụ 1. Sàng lọc chế phẩm trước khi đông khô

Quy trình chung:

50 ml mỗi chế phẩm từ F1 đến F16 được chuẩn bị bằng cách cân các tá dược tương ứng vào cốc đã rửa sạch và sau đó hòa tan trong nước bằng cách sử dụng khoảng 80% thể tích mục tiêu. Sau đó, letermovir natri trihydrat được hòa tan trong đệm phối chế tương ứng đến nồng độ API cuối cùng là 20 mg/mL (được hiệu chỉnh với hệ số hiệu chỉnh là 1,13 tính theo bazơ tự do letermovir trong dung dịch). Độ pH được điều chỉnh đến mục tiêu, theo Bảng 3. Đối với chế phẩm F16, polysorbat 20 (PS20) được bổ sung vào nguyên liệu đã được điều chỉnh độ pH để thu được nồng độ PS20 cuối cùng là 0,02% (trọng lượng/thể tích). Các chế phẩm cuối cùng được đưa đến thể tích mục tiêu bằng cách sử dụng nước (vừa đủ).

Các chế phẩm được lọc qua bộ lọc dạng xylanh có màng nylon 0,2 μ m trong điều kiện LAF.

Các thể tích 14 ml được chuyển vào lọ thủy tinh 20R đã rửa sạch, khử trùng và làm khô trong điều kiện LAF. Các lọ được đóng bằng nút cao su đã khử trùng và khô và đậy nắp lại. Sau đó, các lọ được sử dụng (i) để thực hiện phân tích thời gian không và (ii) để nghiên cứu độ ổn định của bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Các chế phẩm trước khi đông khô sau đây được nghiên cứu theo quy trình chung, như được thể hiện trong Bảng 3:

Bảng 3. Các chế phẩm trước khi đông khô được nghiên cứu

ID mẫu	pH	Hệ đệm	Thử nghiệm 1	Thử nghiệm 2	Điều chỉnh độ pH
F1	7,5	-	53 mM NaCl	150 mg/ml HP- β -CD	HCl/NaOH
F2	8,0	Tris 20 mM	-	-	HCl vừa đủ
F3	8,0	Natri phosphat 20 mM	-	-	HCl vừa đủ
F4	7,6	Tris 20 mM	-	-	HCl vừa đủ
F5	7,6	Natri phosphat 20 mM	-	--	HCl vừa đủ
F6	7,6	Histidin 20 mM	-	-	HCl vừa đủ
F7	7,6	HEPES 20 mM			HCl vừa đủ
F8	8,0	-	-	-	HCl vừa đủ
F9	7,6	-	-	-	HCl vừa đủ
F10	7,6	-	-	-	Axit xitric vừa đủ
F11	7,6	-	-	-	Axit phosphoric
F12	7,6	-	50 mg/ ml sucroza	L-phenylalanin 10 mg/ml	HCl vừa đủ
F13	7,6	-	Manitol 60 mg/ml	-	HCl vừa đủ
F14	7,6	-	60 mg/ml sucroza	-	HCl vừa đủ
F15	7,6	-	40 mg/ml sucroza	PVP K12 30 mg/ml	HCl vừa đủ
F16	7,6	-	-	Tween 20 0,02%	HCl vừa đủ

Kết quả

Ba chế phẩm (F3, F5 và F7) không hòa tan trong đệm phối chế ban đầu trước khi điều chỉnh độ pH. N photphat 20 mM và HEPES 20 mM không phải là hệ đệm thích hợp để hòa tan dạng muối natri trihydrat Letermovir.

Trong quá trình điều chỉnh độ pH, được chất kết tủa một cách đáng ngạc nhiên khi sử dụng axit xitric và axit photphoric (F10, F11) thay cho HCl. Sau khi khuấy kéo dài trong khoảng 24 giờ ở nhiệt độ phòng, các kết tủa vẫn được quan sát thấy.

Tween 20 dưới dạng chất hoạt động bề mặt (F16) cũng dẫn đến kết tủa. Sau khi khuấy kéo dài trong khoảng 24 giờ ở nhiệt độ phòng, các kết tủa vẫn được quan sát thấy.

Do đó, các chế phẩm F3, F5, F7, F10, F11 và F16 không được nghiên cứu sâu hơn. Việc nghiên cứu sâu hơn chỉ được thực hiện với 10 trong số 16 chế phẩm đã lên kế hoạch.

Không có thay đổi nào về pH, độ thẩm thấu, độ tinh khiết và hàm lượng API (được xác định bằng RP-HPLC)) được quan sát thấy trong tất cả các chế phẩm trong hơn 72 giờ. Chế phẩm sử dụng đệm histidin (F6) và không chứa đệm ở pH 7,6 (F9) cho thấy mức độ đục tăng dần theo thời gian. Các chế phẩm có pH cao hơn (F2 và F8) cho thấy không có hạt nào nhìn thấy được sau 72 giờ.

10 trong số 16 chế phẩm cho thấy dung dịch trong suốt sau khi điều chế và điều chỉnh độ pH. HCl là axit được ưu tiên để điều chỉnh độ pH. Đệm TRIS là hệ đệm phù hợp nhất.

Ví dụ 2. Phát triển chế phẩm đông khô

Các chế phẩm ứng cử viên khác sau đây được chọn dựa trên kết quả sàng lọc theo Ví dụ 1, như được thể hiện trong Bảng 4:

Bảng 4. Các chế phẩm đông khô được nghiên cứu

Số	Nồng độ API (bazơ tự do)	pH	Hệ đệm	Thử nghiệm 1	Thử nghiệm 2	Thử nghiệm 3	Điều chỉnh độ pH	PH kỳ vọng*
F17	20 mg/ml	9,0	-	Sucroza 70 mg/ml	-	-	-	khoảng 7,8-8,0
F18	20 mg/ml	8,0	-	Sucroza 70 mg/ml	-	-	HCl 0,4M	khoảng 7,8
F19	20 mg/ml	7,6	-	PVP K12 70 mg/ml	-	-	HCl 0,4M	khoảng 7,6
F20	20 mg/ml	7,6	-	PVP PF12 50 mg/ml	Bazơ Tris 20 mg/ml	-	HCl 0,4M	khoảng 7,6
F21	20 mg/ml	7,6	-	PVP PF12 50 mg/ml	Bazơ L-Arginin 20 mg/ml	-	HCl 0,4M	khoảng 7,6

Số	Nồng độ API (bazơ tự do)	pH	Hệ đệm	Thử nghiệm 1	Thử nghiệm 2	Thử nghiệm 3	Điều chỉnh độ pH	PH kỳ vọng*
F22	20 mg/ml	8,0	-	Sucroza 40 mg/ml	30 mg/ml PVP PF12	-	HCl 0,4M	khoảng 7,8
F23	20 mg/ml	7,6	-	-	PVP PF12 100 mg/ml	-	HCl 0,4M	khoảng 7,6
F24	20 mg/ml	7,6	35 mM Bazơ Tris	Sucroza 30 mg/ml	PVP PF12 40 mg/ml	Bazơ L- Arginin 20 mg/ml	HCl 0,4M	khoảng 7,6
F25	20 mg/ml	7,4	35 mM Bazơ Tris	Sucroza 30 mg/ml	PVP PF12 40 mg/ml	Bazơ L- Arginin 20 mg/ml	HCl 0,4M	khoảng 7,4
F26	20 mg/ml	8,0	-	Sucroza 50 mg/ml	L- phenylalanin 10 mg/ml	-	HCl 0,4M	khoảng 7,8
F27	20 mg/ml	8,0	-	Manitol 60 mg/ml	-	-	HCl 0,4M	khoảng 7,8
F28	20 mg/ml	7,6	-	Manitol 40 mg/ml	Bazơ L- Arginin 20 mg/ml	-	HCl 0,4M	khoảng 7,6
F29	20 mg/ml	7,6	-	Sucroza 20 mg/ml	PVP PF12 50 mg/ml	0,8% poloxamer 188	HCl 0,4M	khoảng 7,6
F30	80 mg/ml	7,6	-	Sucroza 40 mg/ml	-	-	HCl 0,4M	khoảng 7,6
F31	20 mg/ml	7,6	-	PVP PF12 30 mg/ml	Bazơ L- Arginin 50 mg/ml	-	HCl 0,4M	khoảng 7,6

* Sau khi pha loãng trong chất pha loãng thương mại

Các chế phẩm ứng viên được nghiên cứu theo quy trình chung sau:

Hai trăm năm mươi (250) ml mỗi chế phẩm được chuẩn bị bằng cách cân các tá dược tương ứng vào cốc đã rửa sạch và sau đó hòa tan trong nước bằng cách sử dụng khoảng 80% thể tích mục tiêu. Sau đó, muối trihydrat natri Letermovir được hòa tan trong đệm phối chế tương ứng đến nồng độ API cuối cùng là 20 mg/ml (được hiệu chỉnh với hệ số hiệu chỉnh là 1,13 theo Letermovir bazơ tự do trong dung dịch). Độ pH được điều chỉnh đến giá trị mục tiêu bằng cách thêm HCl 0,4M. Các chế phẩm được thêm

nước (vừa đủ) đến thể tích mục tiêu.

Các chế phẩm được lọc bằng cách sử dụng hệ thống lọc chân không được trang bị màng nylon 0,2 μm .

Các thể tích 13 ml được chuyển vào lọ thủy tinh 20R đã rửa sạch, khử trùng và sấy khô trong điều kiện LAF. Các lọ được đóng một phần bằng nút cao su đã khử trùng và sấy khô và được làm đông khô bằng cách sử dụng chu trình đông khô tiêu chuẩn, như được mô tả trong Bảng 5:

Bảng 5. Chu trình đông khô

Số	Bước	Thời gian [giờ:phút:giây]	Nhiệt độ giá [°C]	Áp suất [mbar]	Tổng thời gian [giờ]	Tốc độ xử lý nhiệt (°C/phút)
1	Nạp và cân bằng ở 5°C	0:00:00	5	1,000	0,0	
2	Đông lạnh	1:40:00	-45	1,000	1,7	0,50
3	Đông lạnh	11:20:00	-45	1,000	13,0	
4	Làm khô sơ bộ	0:30:00	-45	0,1	13,5	
5	Làm khô sơ bộ	0:40:00	-25	0,1	14,2	0,50
6	Làm khô sơ bộ	176:15:00	-25	0,1	74,2	
7	Làm khô lần hai	9:00:00	30	0,1	83,2	0,10
8	Làm khô lần hai	10:00:00	30	0,1	93,2	
9	Sục khí	0:30:00	30	800	93,7	
10	Đóng nút	0:01:00	30	800	93,7	
11	Bảo quản	0:30:00	5	1,000	94,2	

Sau khi đông khô, tất cả các lọ đều được đóng nắp, dán nhãn, phân tích và đặt ở trạng thái ổn định hơn 1 tháng trong điều kiện độ ẩm tương đối 25°C/60% và độ ẩm tương đối 40°C/75%.

Kết quả:

Hai trong số năm chế phẩm chứa arginin (F28 và F31) kết tủa trong quá trình điều chỉnh độ pH. Sau khi khuấy kéo dài trong khoảng 24 giờ ở nhiệt độ phòng, các kết tủa

vẫn được quan sát thấy.

Chế phẩm chứa phenylalanin không yêu cầu bất kỳ sự điều chỉnh độ pH nào.

Do đó, F28 và F31 không được nghiên cứu thêm. Nghiên cứu được tiếp tục với 13 trong số 15 chế phẩm đã được lên kế hoạch.

Các chế phẩm chứa arginin (F21, F24 và F25) cho thấy mức độ đục tăng lên. Arginin không làm tăng khả năng hòa tan của API.

Chế phẩm với Poloxamer (F29) cho thấy ít kết tủa nhất trong quá trình điều chỉnh độ pH, điều này có thể dẫn đến cải thiện khả năng sản xuất của các chế phẩm như vậy.

Ngoại trừ F27, tất cả các chế phẩm đều cho thấy nền bánh vô định hình.

Không có thay đổi nào về DSC, pH, hình thức bánh, hàm lượng nước (xác định bằng phương pháp chuẩn độ Karl Fischer), độ thấm thấu, độ tinh khiết và hàm lượng API (xác định bằng RP-HPLC), XRD được quan sát thấy trong chế phẩm ví dụ bất kỳ trong hơn 1 tháng.

Ví dụ 3. Hoàn nguyên chế phẩm đông khô

Các chế phẩm làm đông khô của Ví dụ 2 được hoàn nguyên tiếp theo quy trình chung sau:

Nước để tiêm được thêm vào sản phẩm đông khô. Việc thêm này được thực hiện sau khi tháo nắp lật bằng cách sử dụng một ống tiêm 20 ml và một kim 20G (dài 40 mm). Chế phẩm trong lọ được đồng nhất một cách cẩn thận bằng cách quay thủ công nhẹ nhàng. Song song với đó, túi truyền rỗng chứa 288 ml hai chất pha loãng phối trộn dùng ngoài đường tiêu hóa (trương ứng là glucoza 5% và dung dịch lactat Ringerd) bằng cách sử dụng ống tiêm 50 ml và Mini-Spike.

Thể tích 12 ml dung dịch đông khô đã hoàn nguyên với nồng độ 20 mg/mL được lấy ra trong mỗi lọ bằng cách sử dụng một ống tiêm 20 ml và một kim 20G (dài 40 mm). Sau đó, thể tích này được tiêm trực tiếp vào túi dịch truyền chứa chất pha loãng để thu được nồng độ cuối cùng là 0,8 mg/mL.

Kết quả:

Tất cả các chế phẩm được hoàn nguyên trong dung dịch được cho sữa của Ringer đều nằm trong khoảng pH sinh lý (7,4 - 7,8).

Chế phẩm có nồng độ API cao hơn 80 mg/mL (F30) cho thấy thời gian hoàn nguyên của ca. 33 phút. Tất cả các chế phẩm khác được hoàn nguyên trong khoảng từ 1 đến 5 phút.

Các mẫu đông khô được bảo quản ổn định được hoàn nguyên theo quy trình chung.

Không có thay đổi nào về thời gian hoàn nguyên, độ đục, pH, độ thẩm thấu và độ tinh khiết (được xác định bằng RP-HPLC) được quan sát thấy trong chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm ví dụ trong hơn 1 tháng.

Ví dụ 4. Tối ưu hóa các chế phẩm khác

Các chế phẩm ứng viên khác sau đây được lựa chọn dựa trên kết quả của các ví dụ trước đó, như được thể hiện trong Bảng 6:

Bảng 6: Các chế phẩm ứng viên cuối cùng

Số	Nồng độ API (đương lượng bazơ tự do)	pH	Hệ đệm	Thử nghiệm 1	Thử nghiệm 2	Thử nghiệm 3	Điều chỉnh độ pH
F32	20 mg/ml	7,8	-	Manitol 60 mg/ml	-	-	HCl 0,4M
F33	20 mg/ml	7,8	-	60 mg/ml sucroza	-	-	HCl 0,4M
F34	20 mg/ml	7,8	-	Sucroza 30 mg/ml	PVP PF12 30 mg/ml	0,8% poloxamer 188	HCl 0,4M
F35	20 mg/ml	7,8	Tris- HCl 35 mM	Sucroza 30 mg/ml	PVP PF12 30 mg/ml	-	HCl 0,4M
F36	20 mg/ml	7,8	-	Sucroza 50 mg/ml	Phenylalanin 20 mg/ml	-	HCl 0,4M

Các sản phẩm đông khô được chuẩn bị theo quy trình chung của Ví dụ 2. Sau khi đông khô, tất cả các lọ được đóng nắp, dán nhãn, phân tích và đặt ở trạng thái ổn định trong 3 tháng dưới 25°C/60% độ ẩm tương đối và 40°C/75% tương đối. độ ẩm.

Không có thay đổi nào về DSC, pH, hình thức bánh, hàm lượng nước (xác định bằng hiệu chuẩn Karl Fischer), độ thẩm thấu, độ tinh khiết và hàm lượng API (xác định

bằng RP-HPLC), XRD được quan sát thấy trong chế phẩm bất kỳ trong hơn 3 tháng.

Các sản phẩm đông khô được hoàn nguyên theo quy trình chung của Ví dụ 3.

Chế phẩm chứa phenylalanin (F36) có thời gian hoàn nguyên là hơn 10 phút. Tất cả các chế phẩm khác được hoàn nguyên trong vòng chưa đầy 2 phút.

Không có thay đổi nào về thời gian hoàn nguyên, độ đục, pH, độ thẩm thấu và độ tinh khiết (xác định bằng RP-HPLC) được quan sát thấy trong chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm ví dụ trong vòng 3 tháng.

Chế phẩm ứng viên ví dụ để dùng trong tĩnh mạch

Dựa trên kết quả của các ví dụ 1-4, các chế phẩm F32, F33, F34 và F35 đã được xác định là phù hợp để dùng trong tĩnh mạch. Trong số các ứng cử viên này, F32 và F33 đã được xác định là thích hợp để dùng trong tĩnh mạch cho trẻ sơ sinh do việc tiếp xúc hàng ngày chấp nhận được đối với chế phẩm dùng trong tĩnh mạch ở trẻ sơ sinh được cho phép đối với các tá dược khác nhau như được nêu trong Bảng 7:

Bảng 7. Mức độ tiếp xúc hàng ngày cho phép đối với một số tá dược nhất định

Thử nghiệm	PDE
Sucroza	11,3 mg/ngày
Lactoza	5,7 mg/ngày
Trehaloza	25,8 mg/ngày
Manitol	75 mg/ngày
Polyvinylpyrrolidon PF12	Không được phép sử dụng trong nhóm trẻ sơ sinh do có nguy cơ tiềm ẩn
Poloxamer	11,3 mg/ngày

Ví dụ 5. Phát triển chế phẩm không chứa tá dược

0,3164 g muối natri trihydrat letermovir được cân trực tiếp vào lọ thủy tinh 20R đã rửa sạch, khử trùng và làm khô. Khi tính đến hệ số hiệu chỉnh là 1,13 đối với muối trihydrat tinh thể, tỷ lệ này tương đương với 280 mg bazơ tự do letermovir trên mỗi lọ. Sáu lọ đã được chuẩn bị tương ứng. Các lọ đã được đóng nút và đóng nắp.

14 ml nước để tiêm được thêm vào mỗi lọ 20R chứa 280 mg bazơ tự do Letermovir tạo ra nồng độ 20 mg/mL. Nước để tiêm được thêm vào sau khi lấy đĩa lật ra khỏi lọ bằng cách sử dụng một ống tiêm 20 ml dùng một lần cùng với một kim 20G dài 40 mm.

Chế phẩm trong lọ được đồng nhất một cách cẩn thận bằng cách quay thủ công

nhẹ nhàng. Song song với đó, 2 túi truyền rỗng được nạp đầy 288 ml mỗi chất pha loãng phối trộn dùng ngoài đường tiêu hóa (lactat Ringer, dung dịch muối 0,9% và dung dịch dextroza 5%, tương ứng) bằng cách sử dụng ống tiêm 50 ml và Mini-Spike. 12 ml chế phẩm trong lọ được rút ra bằng cách sử dụng ống tiêm 20 ml dùng một lần cùng với kim 20G dài 40 mm. Tổng thể tích 12 ml được tiêm trực tiếp vào túi truyền chứa chất pha loãng. Sau khi tiêm, chế phẩm trong túi được đồng nhất một cách cẩn thận bằng cách quay thủ công nhẹ nhàng. Hai chế phẩm độc lập của mỗi chất pha loãng được sử dụng, nghĩa là tổng số 6 túi dịch truyền đã được chuẩn bị. Sau đó, các túi truyền dịch đã chuẩn bị được đưa vào bảo quản ở nhiệt độ phòng (tránh ánh sáng) và một mẫu khác được phân tích sau 24 giờ (T24giờ).

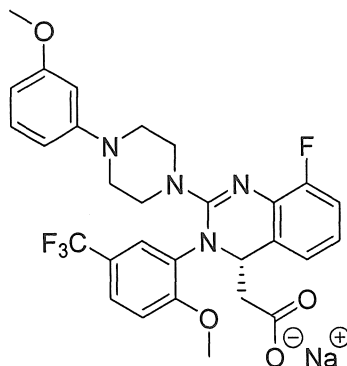
Không có chế phẩm đã hoàn nguyên nào kết tủa trong 24 giờ dựa trên việc kiểm tra trực quan.

Đối với dung dịch được hoàn nguyên bằng lactat Ringer, độ pH là 7,8 đã được quan sát. Đáng ngạc nhiên là không cần điều chỉnh độ pH.

Giá trị pH của hai chất pha loãng còn lại cao hơn một chút (pH 8,0).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất được phẩm lỏng bao gồm muối natri của letermovir có công thức (I):



(I)

hoặc solvat của chúng ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 100 mg/ml tính theo bazơ tự do letermovir bao gồm các bước sau:

i) cung cấp dung dịch muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng và ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm gồm có hydratecacbon, axit amin, hợp chất polyalkoxy, và polyvinylpyrrolidon (PVP) trong chất pha loãng dùng được về mặt sinh lý, trong đó dung dịch này về cơ bản không chứa chất đệm bổ sung bất kỳ và chất làm tan tạo phức bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin;

ii) nếu cần, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước i đến khoảng từ 7 đến 8, tốt hơn là bằng HCl;

iii) tùy ý lọc dung dịch thu được.

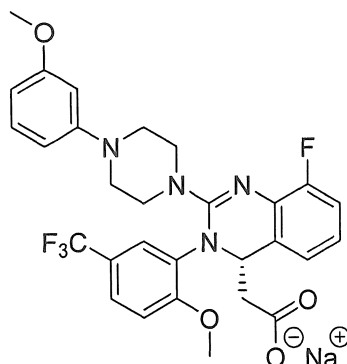
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó muối natri của letermovir ở dạng vô định hình hoặc solvat của muối natri của letermovir hoặc là tinh thể monohydrat hoặc tinh thể trihydrat.

3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước bổ sung tiếp theo là làm khô lạnh dung dịch thu được để tạo ra sản phẩm đông khô.

4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước hoàn nguyên sản phẩm đông khô nêu trên trong chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa mà về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin,

arginin, xyclodextrin.

5. Dược phẩm lỏng bao gồm muối natri của letermovir có công thức (I):



(I)

hoặc solvat của chúng ở nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 100 mg/ml tính theo bazơ tự do letermovir, được hòa tan trong chất pha loãng dùng được về mặt sinh lý, trong đó dược phẩm lỏng này về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin.

6. Dược phẩm lỏng theo điểm 5, trong đó dược phẩm này còn bao gồm ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm gồm có hydratecacbon, axit amin, hợp chất polyalkoxy, và polyvinylpyrrolidon (PVP).

7. Dược phẩm lỏng theo điểm 5 hoặc 6, trong đó dược phẩm này còn bao gồm hợp chất polyalkoxy, và về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức khác.

8. Dược phẩm lỏng theo điểm 6 hoặc 7, trong đó tá dược là manitol hoặc sucroza hoặc hỗn hợp của chúng.

9. Dược phẩm lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 8, trong đó dược phẩm này còn bao gồm chất đệm.

10. Dược phẩm lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 9, trong đó dược phẩm này còn bao gồm HCl.

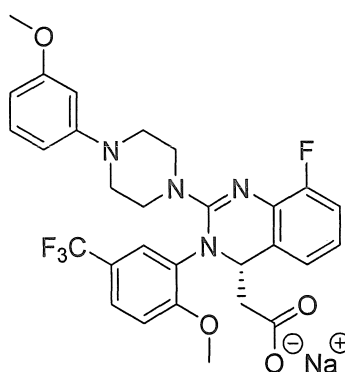
11. Dược phẩm lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 10, trong đó dược

phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 8.

12. Dược phẩm lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 11, trong đó dược phẩm này có thể thu được bằng phương pháp như được xác định trong điểm 1 hoặc 2.

13. Dược phẩm lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 12, trong đó dược phẩm này thích hợp để sử dụng qua đường uống.

14. Dược phẩm rắn bao gồm muối natri của letermovir có công thức (I):



(I)

hoặc solvat của chúng, trong đó dược phẩm rắn nêu trên:

- về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, và

- có khả năng tạo ra dung dịch khi được hòa tan trong nước mà không cần chất đệm bổ sung bất kỳ và không cần chất làm tan tạo phức bổ sung bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, trong đó dung dịch nêu trên:

- o bao gồm muối natri của letermovir hoặc solvat của chúng ở nồng độ trong khoảng từ 20 đến 100 mg/mL tính theo bazơ tự do letermovir và
- o thể hiện độ pH trong khoảng từ 7 đến 8, tốt hơn là từ 7,4 đến 7,8.

15. Dược phẩm rắn theo điểm 14, trong đó dược phẩm này ở dạng sản phẩm đông khô.

16. Dược phẩm rắn theo điểm 15, trong đó dược phẩm này có thể thu được bằng phương pháp như được xác định trong điểm 3.

17. Dược phẩm lỏng theo điểm 5 bao gồm dược phẩm rắn như được xác định theo điểm

bất kỳ trong số các điểm từ 14 đến 16, trong đó chất pha loãng thứ nhất dùng được ngoài đường tiêu hóa về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin.

18. Dược phẩm lỏng theo điểm 17, trong đó dược phẩm này được pha loãng trong dung dịch pha loãng thứ hai dùng được ngoài đường tiêu hóa mà về cơ bản không chứa các chất làm tan tạo phức được chọn từ nhóm gồm có PEG, lysin, arginin, xyclodextrin, đến nồng độ dùng được để tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch (IV), trong đó chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa thứ nhất và thứ hai nêu trên có thể giống hoặc khác nhau.

19. Dược phẩm lỏng theo điểm 17 hoặc 18, trong đó dược phẩm này có độ pH trong khoảng từ 7 đến 8.

20. Dược phẩm lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 19, trong đó dược phẩm này có thể thu được bằng phương pháp như được xác định trong điểm 4.

21. Dược phẩm lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 13, dược phẩm rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 14 đến 16 hoặc dược phẩm lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 17 đến 20, có độ ổn định phù hợp với ICH Q1A (R2) bao gồm các vùng khí hậu I đến IV.

22. Dược phẩm lỏng theo điểm 9, trong đó chất đệm là Tris hydroxy aminometan (Tris).

23. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc dược phẩm lỏng theo điểm 6, trong đó hydrate cacbon được chọn từ sucroza và manitol, axit amin là phenylalamin, hợp chất polyalkoxy là poloxamer, tùy ý là poloxamer 188, và PVP là PVP PF12.

24. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc dược phẩm lỏng theo điểm 5 đến 13, trong đó chất pha loãng dùng được về mặt sinh lý là chất pha loãng dùng được ngoài đường tiêu hóa.

25. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 24, trong đó xyclodextrin là hydroxypropyl-beta-xyclodextrin (HPBCD).