



(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)



1-0052427

(51)^{2020.01} A61K 9/00; A61K 47/10; A61K 47/12; (13) B
A61K 47/14; A61P 5/24; A61K 47/22;
A61P 13/08; A61P 17/14; A61K 31/58;
A61K 47/20

(21) 1-2021-03517

(22) 13/12/2019

(86) PCT/KR2019/017738 13/12/2019

(87) WO2020/122681 18/06/2020

(30) 10-2018-0162464 14/12/2018 KR

(45) 27/10/2025 451

(43) 27/09/2021 402A

(73) Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp. (KR)

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

(72) PARK, Tae Hyun (KR); KO, Ki Seong (KR); PARK, So Hyun (KR); NOH, Sang Myoung (KR); LIM, Jong Lae (KR).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM TIÊM VÀ CHẾ PHẨM DƯỢC CHỨA DUTASTERIT

(21) 1-2021-03517

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm tiêm và chế phẩm dược có chứa dutasterit, trong đó dược phẩm có thể duy trì nồng độ dutasterit trong máu không đổi và giải phóng liên tục thuốc trong một thời gian dài mà không gây kết tủa dutasterit thành dạng rắn khi dược phẩm được đưa vào cơ thể, và có độ an toàn tốt, không gây ra các kích ứng cục bộ tại vị trí sử dụng.

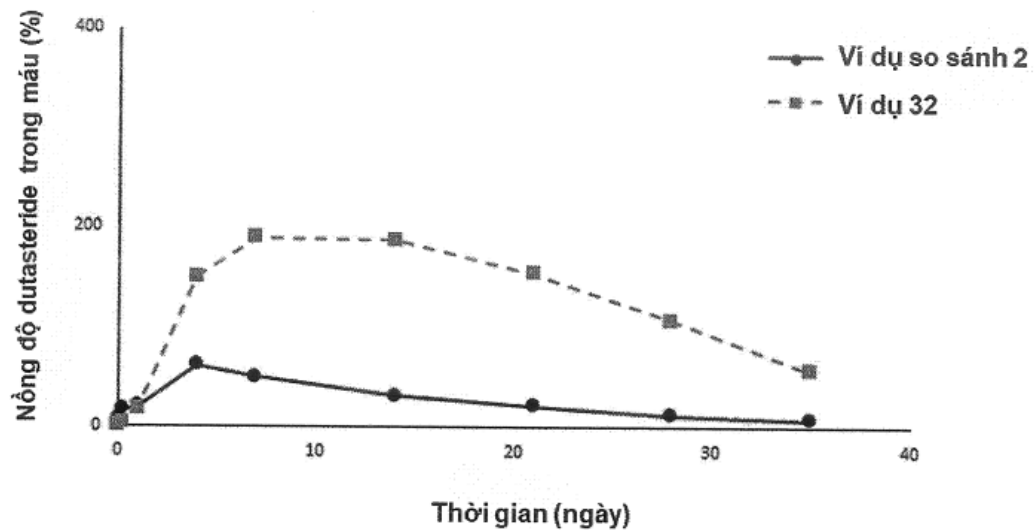


Fig.3

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm tiêm và chế phẩm dược có chứa dutasterit dưới dạng hợp chất có hoạt tính dược lý.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

5-alpha-reductaza là enzym xúc tác sinh học tham gia vào phân giải hormon ở nam giới, cụ thể là phân giải testosterone thành dehydrotestosterone (DHT) trong tuyến tiền liệt, nang lông, tuyến bã, v.v... Chất này có liên quan đến chứng rụng tóc, tăng sản lành tính tuyến tiền liệt và tương tự. Do đó, các chất ức chế 5-alpha-reductaza dùng để ức chế sự sản sinh dehydrotestosterone trong các mô được sử dụng làm tác nhân trị liệu chứng tăng sản lành tính tuyến tiền liệt và cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa và điều trị chứng rụng tóc.

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (BPH) là bệnh lý thường gặp ở nam giới cao tuổi, trong đó tuyến tiền liệt phì đại chèn ép lên niệu đạo nằm ở phía dưới bàng quang và từ đó gây ra khó tiểu tiện. Nguyên nhân gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt có thể là do tuổi cao, ảnh hưởng của hormon nam giới và nguyên nhân tương tự khác. Dehydrotestosterone được chuyển hóa từ testosterone nhờ 5-alpha-reductaza trong tuyến tiền liệt và ảnh hưởng đến sự phát triển và phì đại của tuyến tiền liệt, từ đó gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Bệnh này có thể được điều trị bằng cách phẫu thuật cắt bỏ mô tuyến tiền liệt, tuy nhiên số lượng bệnh nhân đủ điều kiện để thực hiện bị hạn chế do hầu hết bệnh nhân mắc bệnh này là những người cao tuổi. Do đó, tốt hơn là sử dụng liệu pháp dược thay cho phẫu thuật để tránh một số vấn đề, cụ thể như tác dụng phụ sau phẫu thuật, tái phát,... Các chất ức chế 5-alpha-reductaza được sử dụng làm liệu pháp dược nhờ có thể làm giảm triệu chứng khó tiểu bằng cách ức chế có chọn lọc sự sản sinh dehydrotestosterone, biểu hiện hiệu quả kích hoạt chất kháng androgen và giảm kích thích phì đại của tuyến tiền liệt.

Ngoài ra, chứng rụng tóc là tình trạng tóc rụng nhiều hơn bình thường và xảy ra do nhiều nguyên nhân khác nhau như yếu tố di truyền, thiếu hụt dinh dưỡng, căng thẳng, v.v... Chứng rụng tóc thường xảy ra ở nam giới do tăng sinh quá nhiều dehydrotestosterone. Cụ thể là, dehydrotestosterone được biết đến là nguyên nhân gây ra chứng rụng tóc ở nam giới do làm suy giảm sản xuất năng lượng và ức chế tổng hợp protein xung quanh nang tóc, ức chế sự

tăng sinh của các tế bào nang tóc và cảm ứng các protein gây ra rụng tóc. Hơn nữa, 5-alpha-reductaza cũng hoạt động mạnh hơn ở mô nằm trong vùng tóc rụng so với các mô khác trên da đầu. Do đó, các chất ức chế 5-alpha-reductaza có thể ngăn ngừa và điều trị hiệu quả chứng rụng tóc ở nam giới nhờ kìm hãm quá trình sản sinh dehydrotestosteron.

Dutasterit thuộc nhóm chất ức chế 5-alpha-reductaza. Chất này ức chế các 5-alpha-reductaza tuýp I và tuýp II, và được sử dụng bằng đường uống với lượng 0,5 mg một ngày trong điều trị bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, chứng rụng tóc ở nam giới,... Dutasterit không ảnh hưởng đến hoạt động của hormon nam giới testosterone nhưng ức chế có chọn lọc sự sản sinh dehydrotestosteron, và nhờ đó được công nhận là yếu tố trị liệu tương đối an toàn nhưng vẫn thể hiện được hiệu quả khi sử dụng liên tục trong thời gian kéo dài hơn một vài tháng. Ngoài ra, tăng sản lành tính tuyến tiền liệt và rụng tóc ở nam giới đòi hỏi phải được điều trị bằng thuốc trong thời gian dài hoặc suốt đời. Do vậy, mặc dù sản phẩm thương mại chỉ yêu cầu dùng một lần một ngày nhưng vẫn bị hạn chế đối với những bệnh nhân không tuân thủ điều trị.

Theo đó, các tác giả sáng chế đã đề xuất được phẩm có chứa dutasterit dưới dạng hợp chất có hoạt tính được lý. Được phẩm liên tục duy trì nồng độ thuốc trong máu trong một thời gian dài khi được đưa vào cơ thể, và do đó có thể cải thiện sự tuân thủ điều trị bằng thuốc của bệnh nhân và duy trì một cách liên tục tác dụng của thuốc.

Sau đây, các tài liệu kỹ thuật hiện nay có liên quan đến sáng chế được liệt kê.

Sáng chế có số công bố quốc tế WO 2006/099121 đề xuất được phẩm dạng hạt nano có kích thước nhỏ hơn 2000 nanomet (nm). Sáng chế đề xuất finasteride, dutasterit và tamsulosin có thể được sử dụng làm thuốc, và phospholipit và polyoxyetylen sorbitan monooleat có thể được sử dụng làm chất ổn định bề mặt. Tuy nhiên, sáng chế này khác với sáng chế ở điểm chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm dạng lỏng có chứa lipid, trong khi chế phẩm theo sáng chế WO 2006/099121 là chế phẩm dạng hạt có kích thước dưới 2000 nm.

Sáng chế có số công bố quốc tế WO 2004/105694 đề xuất được phẩm có chứa thành phần hoạt tính, vitamin E và chất hoạt động bề mặt, và được mô tả là mức độ phân tán của vitamin E có thể tăng lên 20% tùy thuộc vào sự có mặt của loại thuốc kỵ nước. Tuy nhiên, sáng chế WO 2004/105694 khác với sáng chế này ở chỗ sáng chế không đề cập đến chế phẩm

chứa lipit dùng để tiêm và cũng có mục đích tăng độ phân tán tùy thuộc vào chế phẩm khi chế phẩm được hòa tan trong nước.

Đơn sáng chế Hàn Quốc số KR 10-1745425 đề xuất được phẩm dạng nhũ tương dùng đường uống là dạng bào chế phức hợp có chứa dutasterit và tadalafil, và mô tả liều lượng chi tiết của thành phần chính, dầu và chất hoạt động bề mặt có trong được phẩm. Tuy nhiên, sáng chế số KR 10-1745425 khác với sáng chế này ở chỗ sáng chế không đề cập đến chế phẩm chứa lipit dùng để tiêm và là chế phẩm dạng nhũ tương được bào chế phức hợp dùng đường uống.

Sáng chế có số công bố quốc tế WO 2017/196148 đề xuất được phẩm được bào chế phức hợp dạng viên nang có chứa dutasterit và tadalafil và phương pháp bào chế được phẩm này, và mô tả được phẩm phẩm có chứa dẫn xuất este của axit béo và glyxerol hoặc dẫn xuất este của axit béo và propylene glycol. Tuy nhiên, sáng chế số WO 2017/196148 khác với sáng chế này ở chỗ sáng chế không đề cập đến được phẩm chứa lipit dùng để tiêm và là được phẩm được bào chế phức hợp dạng viên nang.

Đơn sáng chế Hàn Quốc số KR 10-1055412 đề xuất chế phẩm hóa cứng có chứa dutasterit, chất hấp phụ và tá dược, và mô tả chế phẩm hóa cứng có chứa dung dịch phủ bằng cách sử dụng hỗn hợp các polyme tan trong nước hoặc các polyme không tan trong nước. Tuy nhiên, sáng chế số KR 10-1055412 khác với sáng chế này ở chỗ sáng chế không đề cập đến được phẩm chứa lipit dùng để tiêm và là chế phẩm dạng hóa cứng.

Đơn sáng chế Hàn Quốc số KR 10-1467568 đề xuất được phẩm dạng lỏng dùng ngoài da có chứa minoxidil và mô tả chế phẩm có chứa minoxidil có tác dụng cải thiện sự duy trì của chế phẩm trên da và hiệu quả trong cải thiện mọc tóc. Tuy nhiên, đơn sáng chế số KR 10-1467568 khác với sáng chế này ở chỗ sáng chế không đề cập đến được phẩm chứa lipit dùng để tiêm và là được phẩm dùng ngoài da.

Sáng chế có số công bố quốc tế WO 2010/015556 đề xuất chế phẩm được bào chế dạng lỏng tạo màng sử dụng thành phần hoạt tính là finasteride hoặc dịch chiết xuất từ lá nhót tây (*Eriobotrya japonica*) và mô tả được phẩm dùng để giải phóng thuốc cho tóc và da đầu. Tuy nhiên, sáng chế số WO 2010/015556 khác với sáng chế này ở chỗ sáng chế không đề cập đến được phẩm chứa lipit dùng để tiêm và là được phẩm được bào chế dạng lỏng tạo màng.

Tài liệu kỹ thuật có liên quan

Tài liệu sáng chế

(Tài liệu sáng chế 1) Sáng chế có số công bố quốc tế WO 2006/099121

(Tài liệu sáng chế 2) Sáng chế có số công bố quốc tế WO 2004/105694

(Tài liệu sáng chế 3) Đơn sáng chế Hàn Quốc có số công bố KR 10/-1745425

(Tài liệu sáng chế 4) Sáng chế có số công bố quốc tế WO 2017/196148

(Tài liệu sáng chế 5) Đơn sáng chế Hàn Quốc có số công bố KR 10/-1055412

(Tài liệu sáng chế 6) Đơn sáng chế Hàn Quốc có số công bố KR 10/-1467568

(Tài liệu sáng chế 7) Sáng chế có số công bố quốc tế WO 2010/015556

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất dược phẩm dùng để cải thiện sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân bằng cách duy trì nồng độ của dutasterit trong máu trong thời gian dài sau khi thuốc được đưa vào cơ thể.

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết. Cùng với đó, mỗi mô tả và phương án thực hiện trong sáng chế có thể được áp dụng cho các mô tả và phương án thực hiện khác tương ứng của chúng. Nói cách khác, tất cả các kết hợp của những thành phần khác nhau được đề xuất trong sáng chế đều thuộc phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế. Ngoài ra, các mô tả cụ thể và phương án thực hiện được nêu ra sau đây chỉ nhằm mục đích minh họa làm sáng tỏ sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa dutasterit, lipit và dung môi hữu cơ.

Dược phẩm theo sáng chế có thể tăng cường sự tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân và kéo dài thời gian hiệu quả của thuốc nhờ chế phẩm không gây lắng đọng dutasterit tại vị trí sử dụng thuốc khi thuốc được đưa vào cơ thể và duy trì nồng độ dutasterit trong máu không thay đổi trong một thời gian dài. Thêm vào đó, dược phẩm theo sáng chế có độ an toàn cao

do không gây ra các triệu chứng kích ứng cục bộ như làm cứng, mẩn đỏ, viêm, v.v... ở vị trí sử dụng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ thể hiện độ nhót của dược phẩm theo Ví dụ so sánh 3 và Ví dụ 21;

Fig.2 là biểu đồ thể hiện sự giải phóng thuốc *in vitro* theo Ví dụ so sánh 1 và Ví dụ 32;

Fig.3 là biểu đồ thể hiện sự giải phóng thuốc *in vivo* theo Ví dụ so sánh 2 và Ví dụ 32;

Fig.4 là biểu đồ thể hiện lượng thuốc còn lại ở vị trí sử dụng *in vivo* theo Ví dụ so sánh 2 và Ví dụ 32;

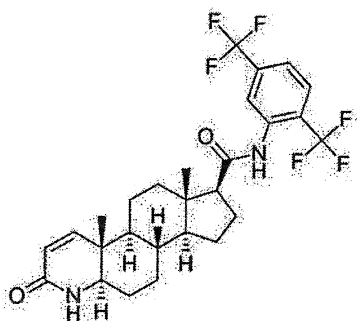
Fig.5 là hình ảnh xác định độ an toàn *in vivo* của dược phẩm theo Ví dụ 21.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cụ thể là, theo sáng chế, dược phẩm có thể là dược phẩm có chứa: a) dutasterit, các đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó; b) lipid; và c) dung môi hữu cơ.

Theo sáng chế, dutasterit là hợp chất có công thức hóa học 1 dưới đây, đồng phân quang học của nó hoặc là muối được dụng của nó.

Công thức hóa học 1



Dutasterit nêu trên là thuốc dùng để ức chế hormon nam giới, tức là androgen, được sử dụng trong điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt và rụng tóc ở nam giới. Dehydrotestosteron được chuyển hóa từ testosterone trong tuyến tiền liệt là hormon gây ra bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt và rụng tóc ở nam giới do làm tăng kích thước tuyến tiền liệt và giảm nang tóc. Testosterone được chuyển hóa thành dehydrotestosteron nhờ enzym

5-alpha-reductaza. Dutasterit ức chế enzym 5-alpha-reductaza và qua đó làm giảm sự sản sinh dehydrotestosteron. Thông qua tác dụng ngăn chặn sản sinh hormon, tức là dehydrotestosteron, dutasterit cũng được sử dụng trong điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, rụng tóc ở nam giới hoặc được sử dụng làm thuốc hỗ trợ trong điều trị sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt triệt căn (radical prostatectomy - RP). Tuy nhiên, hiệu quả của loại thuốc này chỉ đạt được khi thuốc được dùng trong thời gian dài từ vài tháng trở lên và các sản phẩm hiện được bán trên thị trường dưới dạng thuốc uống chỉ cần sử dụng một lần mỗi ngày.

Dutasterit, tức là hợp chất có hoạt tính dược lý theo sáng chế là thuốc cùng nhóm với finasteride cũng được sử dụng với mục đích làm chất ức chế enzym 5-alpha-reductaza. Tuy nhiên, dutasterit chẹn cả 2 enzym 5-alpha-reductaza tuýp I và II, và nhờ đó có thể làm giảm hơn nữa sự sản sinh dehydrotestosteron so với finasteride chỉ chẹn được enzym 5-alpha-reductaza tuýp II.

Hàm lượng dutasterit trong dược phẩm theo sáng chế có thể chiếm khoảng 1-50% tổng trọng lượng dược phẩm, tốt hơn là chiếm khoảng 1-20% tổng trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nữa là chiếm khoảng 1-15% tổng trọng lượng dược phẩm, và tốt nhất là chiếm khoảng 2-12% tổng trọng lượng dược phẩm.

Theo sáng chế, lipit là các chất kỵ nước có thể được trộn lẫn với dutasterit, không tan trong nước và tan trong các dung môi không phân cực. Khi dược phẩm được sử dụng, lipit có mặt cùng với dutasterit tại vị trí sử dụng và đóng vai trò ngăn dutasterit lắng đọng thành chất rắn tại vị trí dùng thuốc. Ngoài ra, lipit được hấp thụ chậm trong cơ thể và sau đó mới ảnh hưởng đến giải phóng và hấp thụ dutasterit. Dutasterit được đưa vào cơ thể người dùng cùng với lipit ở dạng đồng nhất, ở lại vị trí sử dụng và ngăn không bị kết tủa, và nhờ đó có thể được giải phóng liên tục vào máu. Trong sáng chế, lipit có thể là chất được chọn từ nhóm bao gồm tocopherol, tocopherol axetat, dầu thầu dầu, dầu hoa rum, dầu vừng, dầu ôliu, dầu hạnh nhân, dầu hoa trà, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu đậu nành, lipit trung tính chuỗi trung bình (MCT), muối dược dụng của chúng và hỗn hợp của chúng, và tốt hơn là lipit có thể được chọn từ nhóm, nhưng không giới hạn, bao gồm tocopherol, tocopherol axetat, muối dược dụng của chúng và hỗn hợp của chúng.

Hàm lượng lipit có thể được điều chỉnh trong khoảng thích hợp để có thể ngăn dutasterit kết tủa và duy trì khả năng giải phóng dutasterit, và tốt hơn là có thể chiếm khoảng

8-90% tổng khối lượng dược phẩm, tốt hơn nữa là chiếm khoảng 8-70% tổng khối lượng dược phẩm, và tốt nhất là chiếm khoảng 13-70% tổng khối lượng dược phẩm.

Theo ví dụ mẫu của sáng chế, dược phẩm có chứa lipit được xác định là không làm kết tủa dutasterit ở dạng rắn và tỷ lệ hòa tan của nó được tăng lên từ từ để duy trì nồng độ dutasterit không đổi trong máu trong một thời gian dài (Fig.2-4).

Theo sáng chế, dung môi hữu cơ đóng vai trò là đồng dung môi được bổ sung để hòa tan dutasterit, giúp dễ dàng bào chế dược phẩm có chứa dutasterit và giúp thuận tiện trong quá trình sử dụng do làm giảm độ nhớt của dược phẩm. Theo sáng chế, dung môi hữu cơ có thể là chất được chọn từ nhóm bao gồm N-metyl-2-pyrrolidon, dimetyl sunfoxit, benzyl benzoat, rượu benzylic, dimetyl axetamit, etanol, muối được dụng của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, và tốt hơn là, dung môi hữu cơ có thể được chọn từ nhóm, nhưng không giới hạn, bao gồm N-metyl-2-pyrrolidon, dimetyl sunfoxit, benzyl benzoat.

Hàm lượng dung môi hữu cơ có thể được điều chỉnh trong khoảng thích hợp để có thể dược phẩm có độ nhớt phù hợp giúp dễ dàng đưa vào cơ thể, và tốt hơn là có thể chiếm khoảng 10-85% tổng khối lượng dược phẩm, tốt hơn nữa là chiếm khoảng 10-82% tổng khối lượng dược phẩm, và tốt nhất là chiếm khoảng 23-82% tổng khối lượng dược phẩm.

Theo sáng chế, hàm lượng của mỗi thành phần trong dược phẩm nêu trên có thể được điều chỉnh trong khoảng thích hợp để ngăn dutasterit không kết tủa, duy trì khả năng giải phóng dutasterit và giúp dược phẩm có độ nhớt phù hợp để dễ dàng đưa vào cơ thể, và cụ thể là dược phẩm có thể chứa dutasterit với lượng chiếm khoảng 1-20% tổng khối lượng dược phẩm, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó, lipit với lượng chiếm khoảng 13-70% tổng khối lượng dược phẩm và dung môi hữu cơ với lượng chiếm khoảng 10-82% tổng khối lượng dược phẩm; tốt hơn là dược phẩm có thể chứa dutasterit với lượng chiếm khoảng 1-15% tổng khối lượng dược phẩm, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó, lipit với lượng chiếm khoảng 13-70% tổng khối lượng dược phẩm và dung môi hữu cơ với lượng chiếm khoảng 23-82% tổng khối lượng dược phẩm, và tốt nhất là dược phẩm có thể chứa dutasterit với lượng chiếm khoảng 2-12% tổng khối lượng dược phẩm, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó, lipit với lượng chiếm khoảng 13-70% tổng khối lượng dược phẩm và dung môi hữu cơ với lượng chiếm khoảng 23-82% tổng khối lượng dược phẩm.

Theo ví dụ mẫu của sáng chế, dược phẩm theo sáng chế có chứa dung môi hữu cơ, và do đó độ nhớt của dược phẩm được giảm xuống để dược phẩm dễ dàng được đưa vào sử dụng trong cơ thể (Fig.1).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế một cách dễ dàng bằng cách hòa tan dutasterit trong lipit và dung môi hữu cơ, có thể dễ dàng được đưa vào sử dụng trong cơ thể thông qua việc tiêm, và có thể duy trì nồng độ dutasterit trong máu hơn một tuần, cụ thể là duy trì trong hơn một tháng mà không gây ra hiện tượng kết tủa của dutasterit, và do đó dược phẩm theo sáng chế thể hiện khả năng duy trì giải phóng dutasterit tốt.

Dược phẩm theo sáng chế không chứa este sorbitan của axit béo không bão hòa nhưng có thể thể hiện khả năng duy trì giải phóng dutasterit tốt mà không cần đến este sorbitan của axit béo không bão hòa.

Ngoài ra, dutasterit, tức là hợp chất có hoạt tính dược lý của sáng chế là loại thuốc thông thường có tính an toàn tốt ngay cả khi được sử dụng trên toàn bộ cơ thể trong một thời gian dài. Tuy nhiên, khi sử dụng cục bộ trên một bộ phận cơ thể, cụ thể như thông qua dược phẩm thuốc mỡ hoặc thuốc tiêm, và đặc biệt là qua đường tiêm, thì dutasterit gây ra kích ứng như phù nề cục bộ, mẩn đỏ, hóa cứng, v.v... ở vị trí tiêm và do đó việc sử dụng thuốc bị giới hạn. Theo đó, sáng chế đề xuất dược phẩm an toàn, giải phóng liên tục hoạt chất, tức là dutasterit trong một thời gian dài và cũng không gây ra các triệu chứng kích ứng cục bộ như hóa cứng, mẩn đỏ, viêm, v.v... có thể xảy ra khi sử dụng cục bộ trên cơ thể.

Dược phẩm theo sáng chế có thể là dược phẩm dùng để điều trị một bệnh trong nhóm bệnh bao gồm tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, rụng tóc do nội tiết tố androgen và hội chứng “người sói” (hội chứng Ambras). Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc hỗ trợ trong điều trị sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt triệt căn.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng không qua đường tiêu hóa, cụ thể như sử dụng cục bộ, và cụ thể hơn là sử dụng thông qua đường tiêm. Sử dụng thuốc theo đường tiêm có thể là tiêm dưới da, tiêm nội bì và tiêm bắp, và dạng tiêm có thể được lựa chọn thích hợp tùy theo mục đích sử dụng dược phẩm. Cụ thể như, nếu dược phẩm theo sáng chế được sử dụng để điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt thì dược phẩm có thể được tiêm vào xung quanh tuyến tiền liệt. Trong trường hợp này, dược phẩm có thể giải phóng từ từ hoạt chất, tức là dutasterit dưới da. Ngoài ra, nếu dược phẩm theo sáng chế được sử dụng để điều trị rụng

tóc thì dược phẩm có thể được tiêm vào vùng nhất định trên da đầu để kích thích mọc tóc. Trong trường hợp này, dược phẩm có thể giải phóng từ từ hoạt chất, tức là dutasterit dưới da đầu.

Liều dùng dược phẩm theo sáng chế giống như liều dùng đã biết của hợp chất có hoạt tính dược lý được sử dụng trong dược phẩm, nhưng cũng có thể thay đổi tùy theo loại bệnh, mức độ bệnh, tuổi tác, giới tính, v.v...

Hàm lượng các thành phần của dược phẩm giống như mô tả nêu trên.

Theo sáng chế, dược phẩm có chứa dutasterit, lipit và dung môi hữu cơ là dược phẩm có thể duy trì lượng hoạt chất trong máu khi nó được đưa vào cơ thể, và không làm kết tủa hợp chất có hoạt tính dược lý thành dạng rắn tại vị trí sử dụng, và do đó thể hiện độ an toàn tốt của dược phẩm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các ví dụ và ví dụ thực nghiệm sẽ được trình bày để làm rõ sáng chế. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng các ví dụ được mô tả sau đây chỉ nhằm mục đích minh họa mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các chất phụ gia được sử dụng trong sáng chế là các tá dược theo tiêu chuẩn của dược điển và được mua từ công ty Aldrich, Croda.

Ví dụ 1 đến 38: Sản xuất dược phẩm theo sáng chế

Ví dụ 1 đến 38

Dược phẩm theo sáng chế được sản xuất bằng cách sử dụng các thành phần và hàm lượng được thể hiện trên bảng 1-3 dưới đây.

Cụ thể là, thành phần hoạt tính, tức là dutasterit được trộn lẫn với dung môi hữu cơ và được hòa tan bằng cách khuấy 1000-3000 vòng/phút ở nhiệt độ phòng (25°C) trong 0,5 -1 giờ, sau đó lipit được thêm vào hỗn hợp dung dịch. Hỗn hợp được khuấy 1000-3000 vòng/phút trong khoảng 5-30 phút để tan hoàn toàn tạo thành dược phẩm ở dạng lỏng.

Bảng 1

(đơn vị: mg)	Các ví dụ										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Dutasterit	9	9	9	9	9	9	9	9	27	27	27
Tocopherol									150	300	150
Tocopherol axetat	15										
Dầu thầu dầu											
Dầu hoa Rum		136									
Dầu vừng			136								
Dầu ôliu				136							
Dầu hạnh nhân					136						
Dầu hoa trà											
Dầu ngô						136					
Dầu hạt bông							136				
Dầu đậu nành								136			
Lipit trung tính chuỗi trung bình (MCT)											
N-metylpyrrolidon (NMP)	45	45	45	45	45	45	45	45	101	101	101
Dimetyl sulfoxit	29	29	29	29	29	29	29	29			
Benzyl benzoat											
Rượu benzylic											101
Dimetyl axetamit											
Etanol											

Bảng 2

(đơn vị: mg)	Các ví dụ												
	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Dutasterit	27	27	27	27	27	27	27	27	27	56	27	27	27
Tocopherol	150	300	300	229	152	150	300	100	100	312			
Tocopherol axetat													
Dầu thầu dầu						68		33	126		128	133	78
Dầu hoa Rum													
Dầu vừng													
Dầu ôliu													
Dầu hạnh nhân													
Dầu hoa trà													
Dầu ngô													
Dầu hạt bông													
Dầu đậu nành													
Lipit trung tính chuỗi trung bình (MCT)													
N-metylpiprolidon (NMP)						101	101	101	101	210		101	
Dimetyl sulfoxit	87						33	33	33	68			
Benzyl benzoat		300	450				100	50				100	
Rượu benzylic				229	305						200		
Dimetyl axetamit													136
Etanol													

Bảng 3

(đơn vị: mg)	Các ví dụ													
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
Dutasterit	27	27	27	56	56	9	6	27	27	27	27	56	9	9
Tocopherol		300		312	312			300	300	300	150	156		
Tocopherol axetat						50	5							
Dầu thầu dầu	275		700											
Dầu hoa Rum					263									
Dầu vừng				263										
Dầu ôliu														
Dầu hạnh nhân														
Dầu hoa trà													136	
Dầu ngô														
Dầu hạt bông														
Dầu đậu nành														
Lipit trung tính chuỗi trung bình (MCT)														50
N-methylpyrrolidon (NMP)		101		210	210	33	30	101	120	120	101	210	45	34
Dimetyl sulfoxit	408		408	68	68		20	33				68	29	29
Benzyl benzoat		100	100						100	100				
Rượu benzylic														
Dimetyl axetamit														
Etanol											3			

Ví dụ so sánh 1-3Ví dụ so sánh 1-3

Dạng thô của dutasterit được sử dụng trong Ví dụ so sánh 1 làm thành phần hoạt tính.

Trong Ví dụ so sánh 2-3 thể hiện trên bảng 4, thành phần hoạt tính là dutasterit được trộn với dung môi hữu cơ hoặc lipid và sau đó được khuấy tan ở nhiệt độ phòng (25°C) với tốc độ 1000-3000 vòng/phút trong 0,5-12 giờ để tạo thành được phẩm ở pha lỏng.

Bảng 4

(đơn vị: mg)	Ví dụ so sánh		
	1	2	3
Dutasterit	56	27	56
Tocopherol			312
Tocopherol axetat			
Dầu thầu dầu			
Dầu hoa Rum			
Dầu vừng			
Dầu ôliu			
Dầu hạnh nhân			
Dầu hoa trà			
Dầu ngô			
Dầu hạt bông			
Dầu đậu nành			
Lipit trung tính chuỗi trung bình (MCT)			
N-methylpyrrolidon (NMP)		101	
Dimetyl sulfoxit		33	
Benzyl benzoat			
Rượu benzylic			
Dimetyl axetamit			
Etanol			

Ví dụ thử nghiệm 1: Xác định hàm lượng các thành phần hoạt tính trong dược phẩm

Để xác định hàm lượng hoạt chất trong dược phẩm được bào chế theo các Ví dụ của sáng chế, thì hàm lượng dutasterit được sử dụng làm hoạt chất trong dược phẩm được xác định và kết quả được thể hiện trên bảng 5 sau đây. Hàm lượng dutasterit được định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và các điều kiện phân tích như sau:

Các điều kiện để phân tích dutasterit:

- Cột sắc ký: 4,6 mm x 250 mm, 5 μ m
- Nhiệt độ cột: 35°C
- Máy dò: Máy quang phổ hấp thụ UV-VIS (bước sóng: 220 nm)
- Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút.
- Thể tích bơm vào: 10 μ l
- Pha động: Nước, axetonitril và axit trifloaxetic (48: 52: 0,025)

Bảng 5

(đơn vị: %)	Ví dụ so sánh		Các ví dụ			
	2	3	9	19	21	33
Hàm lượng	103,1	100,7	102,0	101,9	100,5	98,5

Như thể hiện trên bảng 5, các dược phẩm của Ví dụ so sánh 2, Ví dụ so sánh 3, Ví dụ 9, Ví dụ 19, Ví dụ 21 và Ví dụ 33 có giá trị đo lý tương dao động trong khoảng $\pm 3\%$ so với hàm lượng dutasterit chuẩn (100%).

Ví dụ thử nghiệm 2: Xác định độ nhớt của dược phẩm *in vitro*

Độ nhớt của dược phẩm *in vitro* theo sáng chế được xác định thông qua thử nghiệm sau đây. Độ nhớt được đo bằng thiết bị đo độ nhớt và độ nhớt đo được của dược phẩm theo Ví dụ 21 mà có chứa dutasterit, lipid và dung môi hữu cơ, và độ nhớt của Ví dụ so sánh 3 mà không chứa dung môi hữu cơ được so sánh với độ nhớt của các Ví dụ khác. Các điều kiện để đo độ nhớt như sau:

Các điều kiện để đo độ nhớt của dược phẩm:

- Máy đo độ nhớt: máy đo lưu biến (RHEOSENSE Inc.)
- Nhiệt độ phân tích: $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Độ nhớt được đo và phân tích bằng máy đo lưu biến có lắp đặt bộ điều chỉnh nhiệt độ, và kết quả được thể hiện trên Fig.1. Kết quả trên Fig.1 thể hiện giá trị độ nhớt trung bình của phép đo lặp lại 5 lần.

Trong trường hợp Ví dụ so sánh 3 thiếu dung môi hữu cơ so với Ví dụ 21, các kết quả đo độ nhớt trong năm lần tương ứng là 2553 mPa, 2565 mPa, 2557 mPa, 2547 mPa, 2543 mPa, do đó thể hiện độ nhớt trung bình là 2553 mPa. Mặt khác, trong trường hợp Ví dụ 21 có chứa dutasterit, lipid và dung môi hữu cơ thì các kết quả đo độ nhớt trong năm lần tương ứng là 40,5 mPa, 40,4 mPa, 40,4 mPa, 40,9 mPa, 40,8 mPa, do đó thể hiện độ nhớt trung bình là 40,6 mPa. Từ các kết quả trên có thể xác định rằng dược phẩm theo sáng chế có chứa dung môi hữu cơ giúp làm giảm độ nhớt của dược phẩm và qua đó giúp dễ dàng đưa dược phẩm vào cơ thể.

Ví dụ thử nghiệm 3: Xác định tỷ lệ hòa tan của dược phẩm *in vitro*

Tỷ lệ hòa tan của dược phẩm *in vitro* theo sáng chế được xác định thông qua thử nghiệm sau đây. Ví dụ 32 được hút vào kim tiêm dùng một lần với lượng dutasterit tương ứng là 56 mg và sau đó được tiêm vào môi trường hòa tan và Ví dụ so sánh 1 có chứa tương ứng 56 mg dutasterit được đặt trực tiếp vào giỏ quay. Thí nghiệm này được thực hiện theo phép thử độ hòa tan I trong Dược điển Hàn Quốc bản chỉnh sửa thứ 10 và các điều kiện hòa tan được nêu ra sau đây.

Các điều kiện hòa tan dược phẩm:

- Phương pháp hòa tan: Phương pháp-I - Dược điển Hàn Quốc (Phụ lục-1 - Giỏ quay)
- Dung dịch hòa tan: 900 ml dung dịch có chứa natri dodecyl sulfat 1% (w/v)
- Nhiệt độ hòa tan: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Tốc độ quay: 100 vòng/phút
- Thời gian thử nghiệm: 1, 3, 6, 12 và 24 giờ.

Tốc độ hòa tan trong 24 giờ của dược phẩm được xác định thông qua nồng độ của dutasterit trong mẫu hòa tan bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) dưới điều kiện của Ví dụ thử nghiệm 1 và các kết quả được thể hiện trên Fig.2.

Trong trường hợp đưa trực tiếp Ví dụ so sánh 1 vào dung dịch hòa tan có chứa chất hoạt động bề mặt thì chỉ có một phần thuốc tan trong dung dịch hòa tan và tỷ lệ hòa tan hầu như không tăng lên theo thời gian sau một giờ quay. Tuy nhiên, trong trường hợp Ví dụ 32

có chứa lipid, có thể xác định rằng dutasterit không bị kết tủa thành chất rắn trong dung dịch hòa tan và tỷ lệ hòa tan tăng chậm theo thời gian.

Ví dụ thử nghiệm 4: Xác định dược động học (PK) của dược phẩm *in vivo*

Khả năng giải phóng thuốc *in vivo* của dược phẩm theo sáng chế được xác định thông qua thử nghiệm sau đây. Mỗi dược phẩm của Ví dụ so sánh 2 và Ví dụ 32 được hút vào kim tiêm dùng một lần và sau đó được tiêm bắp tương ứng vào đùi của sáu con chuột nâu Sprague Dawley (đực) chín tuần tuổi và nặng trung bình 300 gam với lượng dutasterit là 27 mg.

Nồng độ dutasterit trong mẫu huyết tương của chuột Sprague Dawley (chuột SD) được phân tích kiểu dược động học bằng cách sử dụng sắc ký lỏng/khối phổ (LC-MS/MS) và kết quả được thể hiện trên Fig.3.

Trong trường hợp Ví dụ 32, dược phẩm lipid có chứa dutasterit được xác định rằng có nồng độ dutasterit trong máu không đổi được duy trì trong hơn một tháng sau khi được sử dụng *in vivo*. Mặt khác, trong trường hợp Ví dụ so sánh 2, tức là dược phẩm không chứa lipid, thì nồng độ dutasterit trong máu thấp hơn nhiều so với Ví dụ 32. Có thể xác định thông qua Ví dụ thử nghiệm 5 sau đây nguyên nhân gây kết tủa dutasterit thành dạng bột tại vị trí sử dụng.

Từ các kết quả này có thể xác định rằng dược phẩm theo sáng chế duy trì nồng độ không đổi trong máu trong hơn một tháng và do đó thể hiện khả năng duy trì giải phóng tốt trong khi không gây kết tủa dutasterit thành dạng bột tại vị trí sử dụng.

Ví dụ thí nghiệm 5: Xác định lượng dutasterit lắng đọng tại vị trí sử dụng *in vivo*

Dược phẩm được sử dụng *in vivo* thông qua thử nghiệm sau đây để xác định lượng thuốc lắng đọng tại vị trí sử dụng theo thời gian xác định. Mỗi dược phẩm của Ví dụ so sánh 2 và Ví dụ 32 được hút vào kim tiêm dùng một lần và sau đó được tiêm bắp tương ứng vào đùi của sáu con chuột nâu Sprague Dawley (đực) chín tuần tuổi và nặng trung bình 300 gam với lượng dutasterit là 27 mg.

Sau 30 ngày, các con chuột được mổ khám nghiệm tử thi để thu thập các mô cơ ở vị trí tiêm thuốc. Các mô cơ thu thập được được bổ sung 20 ml etanol và được nghiền đồng thể trong khoảng 30 phút. Sau đó, các mô đã nghiền được ly tâm ở 3000 vòng/phút trong 20 phút

bằng máy ly tâm và thu lấy dịch trong suốt. Dịch trong suốt được định lượng dưới các điều kiện phân tích cho dutasterit trong Ví dụ thử nghiệm 1 và kết quả được thể hiện trên Fig.4.

Có thể xác định rằng, đối với Ví dụ 32, lượng dutasterit lắng đọng tại vị trí dùng thuốc là khoảng 28% sau một tháng sử dụng và do đó đã có 72% thuốc đã được hấp thụ *in vivo*. Mặt khác, đối với Ví dụ so sánh 2, có thể xác định rằng khoảng 96% dutasterit vẫn còn ở vị trí tiêm sau một tháng dùng thuốc.

Từ các kết quả trên có thể xác định rằng dược phẩm theo sáng chế có chứa lipit được hấp thụ liên tục tại vị trí dùng thuốc *in vivo* và do đó có thể duy trì nồng độ thuốc trong máu không đổi trong một thời gian dài, và cũng xác định được rằng đối với Ví dụ so sánh 2, tức là dược phẩm không chứa lipit, thuốc hầu như không được hấp thụ và lắng đọng tại vị trí dùng thuốc *in vivo*. Điều này có thể giải thích cho các kết quả thử nghiệm dược động học trong Ví dụ thử nghiệm 3.

Ví dụ thí nghiệm 6: Xác định sự dung nạp cục bộ của dược phẩm *in vivo*

Độ an toàn *in vivo* của dược phẩm theo sáng chế được xác định thông qua thử nghiệm sau đây. Dược phẩm của Ví dụ 21 được hút vào kim tiêm dùng một lần và sau đó được tiêm bắp vào đùi của sáu con chuột SD (đực) chín tuần tuổi và nặng trung bình 300 gam với lượng dutasterit là 27 mg. Sau khi tiêm, các dấu hiệu phù nề, mẩn đỏ, hóa cứng, hoại tử và dịch rỉ được xác định bằng mắt thường ở vị trí tiêm thông qua giải phẫu khám nghiệm 7, 14, 30 và 60 ngày sau tiêm; và kết quả được thể hiện trên Fig.5.

Như được thể hiện trên Fig.5, có thể xác định rằng dược phẩm theo sáng chế là dược phẩm an toàn và không gây ra các kích ứng như phù nề, mẩn đỏ, hóa cứng, v.v... tại vị trí tiêm ở tất cả các thời điểm giải phẫu.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm tiêm chứa dutasterit, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó, lipit và dung môi hữu cơ, trong đó:

lipit được chọn từ nhóm bao gồm tocopherol, tocopherol axetat và hỗn hợp của chúng, và hàm lượng lipit chiếm khoảng 13-70% tổng khối lượng dược phẩm; và

dung môi hữu cơ có thể là chất được chọn từ nhóm bao gồm N-metyl-2-pyrrolidon, dimetyl sunfoxit, benzyl benzoat và hỗn hợp của chúng.

2. Dược phẩm tiêm theo điểm 1, trong đó dược phẩm được sử dụng thông qua đường tiêm.

3. Chế phẩm được sử dụng bằng một trong các cách tiêm dưới da, tiêm nội bì hoặc tiêm bắp để phòng hoặc điều trị bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt hoặc rụng tóc do nội tiết tố androgen, trong đó dược phẩm chứa dutasterit, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó, lipit và dung môi hữu cơ, trong đó:

lipit được chọn từ nhóm bao gồm tocopherol, tocopherol axetat và hỗn hợp của chúng, và hàm lượng lipit chiếm khoảng 13-70% tổng khối lượng dược phẩm; và

dung môi hữu cơ có thể là chất được chọn từ nhóm bao gồm N-metyl-2-pyrrolidon, dimetyl sunfoxit, benzyl benzoat và hỗn hợp của chúng.

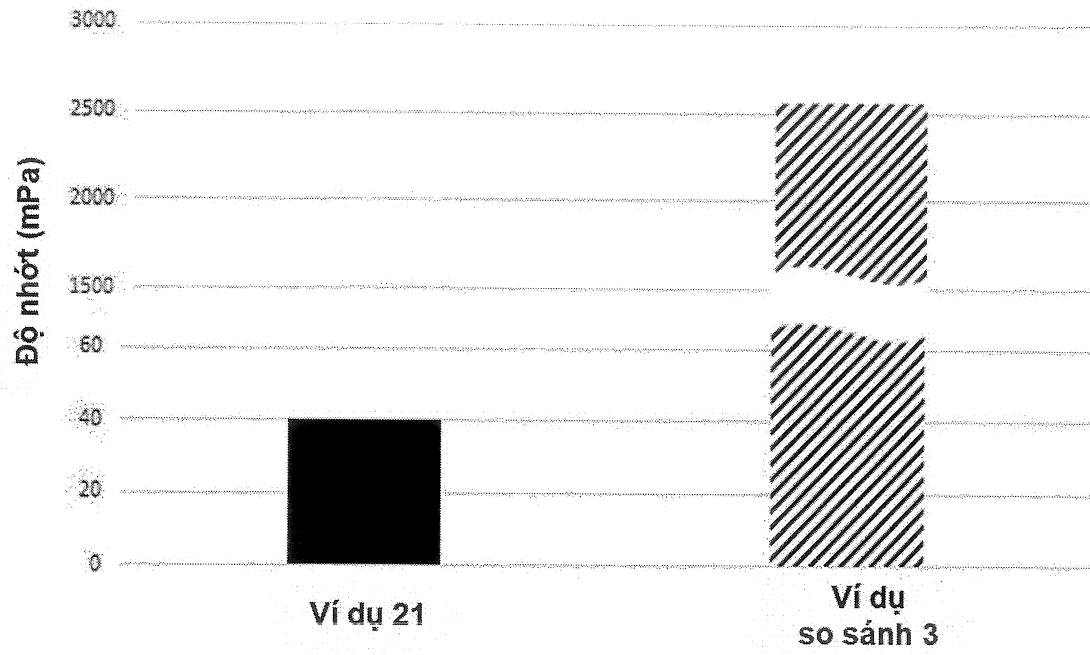


Fig.1

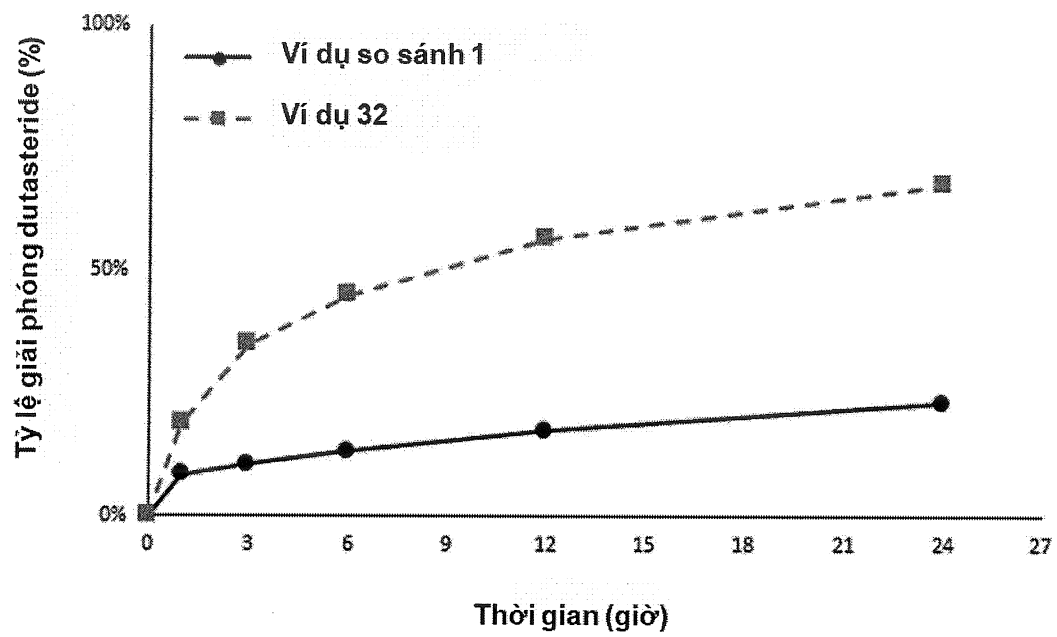


Fig.2

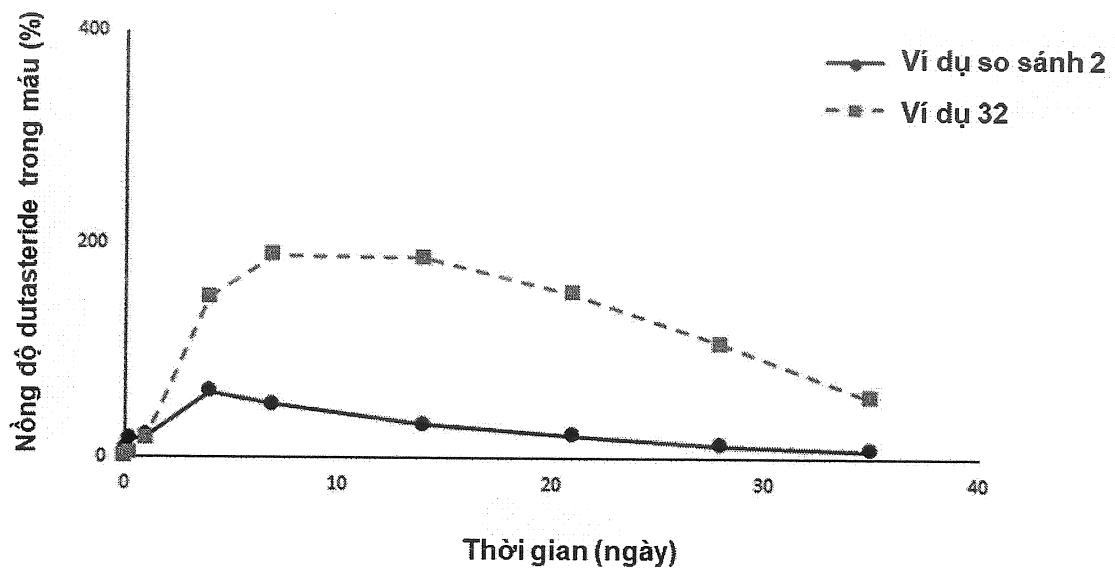


Fig.3

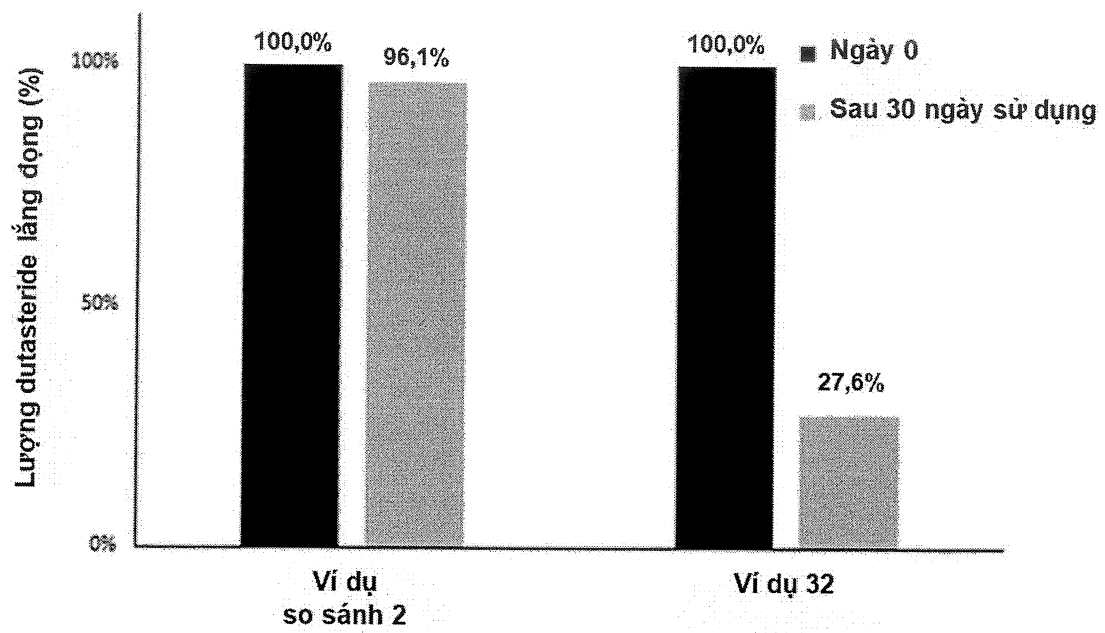


Fig.4

Thời gian sau sử dụng	7 ngày	14 ngày	30 ngày	60 ngày
Ví dụ 21				

Fig.5