



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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

(11) 
1-0019845

(51)⁷ **A61K 31/519**, 31/517, A61P 35/00, A61K (13) **B**
31/198, 47/18, 47/20, 9/00

(21)	1-2015-01737	(22)	29.11.2013		
(86)	PCT/KR2013/010967	29.11.2013	(87)	WO2014/084651	05.06.2014
(30)	10-2012-0137375	29.11.2012	KR		
(45)	25.09.2018	366	(43)	25.09.2015	330
(73)	CJ HEALTHCARE CORPORATION (KR) 330, Dongho-ro, Jung-gu, Seoul 100-400, Republic of Korea				
(72)	PARK, Young Joon (KR), SHIN, Myung Jin (KR), JIN, Hong Chul (KR), CHOI, Ha Yong (KR), CHOI, Nak Hyun (KR)				
(74)	Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)				

(54) **CHẾ PHẨM ỔN ĐỊNH CHỨA PEMETREXED**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm ổn định chứa pemetrexed, và cụ thể hơn là chế phẩm ổn định chứa pemetrexed chứa axetylxystein làm chất chống oxy hóa và muối xitrat làm chất đệm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm ổn định chứa pemetrexed, cụ thể là chế phẩm ổn định chứa pemetrexed chứa axetylxystein làm chất chống oxy hóa và muối xitrat làm chất đệm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất cụ thể có hoạt tính kháng hoạt động của axit folic đã được biết đến là tác nhân dùng cho hóa trị liệu trong điều trị ung thư. Patent Mỹ số 5.344.932 bộc lộ quy trình điều chế các dẫn xuất kháng hoạt động của axit folic trên cơ sở pyrolo[2,3-d]pyrimidin được thế ở vị trí nhất định, bao gồm pemetrexed, và công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu EP 0434426 bộc lộ một loạt dẫn xuất của axit 4-hydroxypyrolo [2,3-d]pyrimidin-L-glutamic.

Pemetrexed, pyrolo[2,3-d]pyrimidin được thế ở vị trí số 5, là thành phần kháng hoạt động của axit folic đa đích thể hiện tác dụng chống ung thư, có khả năng chống lại nhiều loại ung thư khác nhau, bao gồm ung thư phổi tế bào không nhỏ, bằng cách ức chế hoạt tính của các chất chuyển hóa có liên quan đến sự chuyển hóa folat.

Đã biết là pemetrexed đi vào các tế bào qua chất mang folat bị khử (RFC) vốn là hệ vận chuyển folat chính, và tiếp đó được hoạt hóa bởi folylpolyglutamat synthetaza (FPGS) để tạo thành dẫn xuất polyglutamat hướng tới thymidylat syntaza (TS) và dihydrofolat reductaza (DHFR).

Hiện nay, pemetrexed được bán trên thị trường dưới tên thương mại Alimta và được sử dụng làm tác nhân điều trị u trung biểu mô màng phổi ác tính và ung thư phổi tế bào không nhỏ (xem tài liệu: Physicians' Desk Reference, 60th ed., trang 1722-1728 (2006)). Alimta được bán dưới dạng chế phẩm đông khô và cần phải hoàn nguyên trước khi sử dụng. Cụ thể là, Alimta được bán dưới dạng chế phẩm bột đông khô (100 mg hoặc 500mg), chế phẩm này cần được hoàn nguyên trong dung dịch natri clorua 0,9% và tiếp tục được pha loãng trong dung dịch natri clorua 0,9% để đạt được nồng độ cuối cùng của chế phẩm là 0,25 mg/ml trước khi được sử dụng cho bệnh nhân.

Chế phẩm dạng bột đông khô là khá phức tạp để bào chế, và chi phí cho quy trình bào chế chế phẩm này rất cao. Ngoài ra, chế phẩm đông khô có nguy cơ bị nhiễm vi khuẩn trong quá trình hoàn nguyên, ngoài ra, các dược sĩ, bác sĩ, y tá và những người có liên quan đến việc chuẩn bị thuốc chứa chế phẩm này phải tiếp xúc với các hóa chất phá hủy tế bào. Do vậy, yêu cầu đặt ra là chất chống ung thư gây độc tế bào như pemetrexed cần được phát triển thành chế phẩm dạng lỏng dùng được ngay và có thể được bảo quản trong thời gian dài thay vì được phát triển thành chế phẩm dạng đông khô.

Trong nhiều trường hợp, vấn đề của chế phẩm dạng lỏng là không ổn định trong quá trình bảo quản. Do không ổn định, nên rất nhiều chế phẩm để tiêm được sử dụng dưới dạng chế phẩm đông khô được hòa tan ngay trước khi tiêm. Ngay cả trong trường hợp pemetrexed hoặc muối được dùng của nó, là những loại gần đây được cung cấp dưới dạng chế phẩm đông khô, việc chuẩn bị dưới dạng công thức dung dịch chứa nước gây ra các vấn đề gia tăng tạp chất không xác định khi được bảo quản ở nhiệt độ phòng trong một thời gian dài. Tóm lại, vấn đề kỹ thuật của chế phẩm dung dịch chứa nước là tính không ổn định. Do vấn đề liên quan tới tính ổn định của chế phẩm dung dịch nước, nên hiện nay pemetrexed hoặc muối được dùng của nó mới chỉ được sử dụng ở dạng chế phẩm đông khô trong các ứng dụng lâm sàng.

Để khắc phục những hạn chế nêu trên, một số chế phẩm đã được đề xuất. Ví dụ, patent Mỹ số 6.686.365 (tương ứng với công bố đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 2002-0081293) bộc lộ chế phẩm dạng lỏng ổn định của pemetrexed, chế phẩm này chứa pemetrexed với lượng hữu hiệu, chất chống oxy hóa với lượng hữu hiệu và tá dược, trong đó chất chống oxy hóa được chọn từ nhóm gồm: monothioglycerol, L-cysteine và axit thioglycolic.

Tuy nhiên, chế phẩm được mô tả trong sáng chế trên có nhược điểm là, khi chế phẩm được bảo quản ở 25°C trong thời gian dài thì xảy ra hiện tượng kết tủa, điều đó cho thấy tính ổn định lâu dài của chế phẩm chưa thể được bảo đảm như mong muốn (Công bố đơn quốc tế số WO2012/015810). Cho đến nay, cả trong thực nghiệm cũng như trong thương mại, vẫn chưa có chế phẩm dạng lỏng chứa pemetrexed nào có tính ổn định khi bảo quản lâu dài. Trong thực tế, các tác giả sáng chế đã điều chế thử nghiệm chế phẩm dạng lỏng chứa pemetrexed sử dụng chất chống oxy hóa L-cysteine nêu trên và tiến hành kiểm tra tính ổn định đối với chế phẩm được điều chế, kết quả

là vẫn còn một số vấn đề được quan sát thấy sau hai tuần kiểm tra dưới điều kiện khắc nghiệt, bao gồm sự thay đổi về hình thức, cụ thể là sự đổi màu, sự gia tăng tạp chất, sự giảm độ pH. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã điều chế chế phẩm dạng lỏng chứa pemetrexed thử nghiệm với khoảng 60 loại chất ổn định, bao gồm axit ascorbic, natri thiosunphat, hydroxylanisol butylat, propyl galat, EDTA, L-methionin và axetyl xystein, nhưng tất cả các chế phẩm này đều thiếu tính ổn định.

Trong bối cảnh nêu trên, các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu sâu rộng để khắc phục vấn đề về tính ổn định của chế phẩm dạng lỏng chứa pemetrexed, kết quả là, khi axetylxystein được sử dụng làm chất chống oxy hóa và muối xitrat là chất đệm được sử dụng cùng nhau, thì chế phẩm chứa pemetrexed có tính ổn định cao và duy trì trạng thái lỏng trong suốt mà không bị kết tủa trong quá trình bảo quản, trong đó sự tạo thành của tạp chất đồng phân pemetrexed và tạp chất không xác định được kiểm soát hoặc hạn chế một cách hiệu quả, từ đó sáng chế được hoàn thành.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm ổn định chứa pemetrexed. Đồng thời, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa pemetrexed có thể được sản xuất thương mại một cách dễ dàng, có thể ngăn ngừa được nguy cơ nhiễm khuẩn xảy ra trong quá trình đông khô và hoàn nguyên, và nâng cao tính tiện lợi và tính ổn định của chế phẩm. Ngoài ra, sáng chế đề xuất chế phẩm ổn định chứa pemetrexed chứa axetylxystein làm chất chống oxy hóa cùng với natri xitrat làm chất đệm, và không cho thấy sự bất thường về các đặc tính cảm quan, cụ thể là sự đổi màu hoặc kết tủa, và đáp ứng các tiêu chí yêu cầu, hoàn toàn khác biệt với các chế phẩm dạng lỏng để tiêm chứa pemetrexed thông thường hiện nay.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ minh họa so sánh các chỉ tiêu cảm quan giữa chế phẩm dạng lỏng để tiêm chứa pemetrexed thông thường (các ví dụ so sánh 1, 12 và 14) và chế phẩm dạng lỏng để tiêm chứa pemetrexed theo sáng chế (ví dụ 11) sau khi kiểm tra tính ổn định kéo dài 4 tuần dưới điều kiện khắc nghiệt (60°C và 80%). Để so sánh, vế ngoài của nước để tiêm (WFI) cũng được minh họa trên Fig.1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa pemetrexed chứa: pemetrexed hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính; N-axetyl-L-xystein; và muối xitrat.

Theo sáng chế, pemetrexed hoặc muối được dụng của nó, N-axetyl-L-xystein và muối xitrat có thể được sử dụng với tỉ lệ nồng độ tương ứng là 1-30 : 0,15-2,0 : 1,0-15,0.

Tốt nhất là, pemetrexed hoặc muối được dụng của nó, N-axetyl-L-xystein và muối xitrat được sử dụng với tỉ lệ nồng độ tương ứng là 1-30 : 1,5 : 1,0-15,0.

Theo sáng chế, chế phẩm có thể là chế phẩm dạng lỏng có thể bảo quản ở trạng thái dung dịch.

Theo sáng chế, chế phẩm có thể là chế phẩm dạng lỏng để tiêm chứa trong đồ chứa được bịt kín sẵn sàng để sử dụng ngay.

Tuy nhiên, phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi chế phẩm dạng lỏng để tiêm mà bao gồm cả các chế phẩm dạng lỏng khác và các chế phẩm không phải lỏng, các chế phẩm này có thể được bào chế, thực hiện bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng hoặc theo các phương pháp thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật có liên quan.

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Nhìn chung, rất nhiều chất chống oxy hóa được sử dụng để làm ổn định chế phẩm, và ví dụ cụ thể về chúng bao gồm các dẫn xuất este của axit parahydroxybenzoic, rượu, dẫn xuất phenol, thimerosal, anhydrit axetic, natri cacboxylat, lauryl sunphat, chất chống oxy hóa, hợp chất sulfua, sulfit, xystin, xystein, xisteamin, axit amin, axit hữu cơ như axit ascorbic, retinol, tocopherol, hydroxyanisol butylat, v.v..

Ngoài ra, đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 10-0774366 mô tả N-axetyl axit amin làm chất chống oxy hóa cho paclitaxel, và đơn yêu cầu cấp patent Hàn Quốc số 10-2007-0028331 mô tả monothioglycerol và axit etylendiamintetraaxetic làm chất chống oxy hóa cho chế phẩm chứa diclofenac.

Các tác giả sáng chế đã thử nghiệm các chất chống oxy hóa nói trên trong chế phẩm chứa pemetrexed để tiêm, nhưng liều dùng hàng ngày của chất được sử dụng

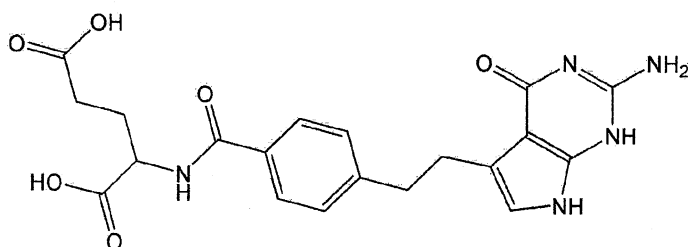
thông thường bị giới hạn khi được sử dụng dưới dạng tá dược (chất chống oxy hóa), mà không phải API, cụ thể là chế phẩm để tiêm. Hơn nữa, khi axit ascorbic, axit lactic và các chất tương tự thường dùng trong chế phẩm để tiêm thông thường được sử dụng, thì các chế phẩm để tiêm đổi màu một phần và/hoặc gây kết tủa, điều đó cho thấy các chế phẩm này đều không ổn định (các ví dụ thử nghiệm 1 và 2).

Tuy nhiên, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng, khi hỗn hợp bao gồm pemetrexed hoặc muối được dùng của nó làm thành phần hoạt tính được sử dụng cùng với axetylxcystein và natri xitrat, thì thành phần hoạt tính không bị biến đổi đáng kể trong quá trình kiểm tra tính ổn định 4 tuần dưới điều kiện kiểm tra khắc nghiệt (60°C và 80%) và không xảy ra hiện tượng đổi màu hay kết tủa, điều đó cho thấy hỗn hợp có độ ổn định thỏa mãn yêu cầu các tiêu chí đặt ra (ví dụ thử nghiệm 1 và 2). Cả axetylxcystein và natri xitrat đều là các hợp chất thường được sử dụng và có ưu điểm về mặt thương mại do có giá rẻ.

Chế phẩm chứa pemetrexed theo sáng chế bao gồm pemetrexed hoặc muối được dùng của nó làm thành phần hoạt tính. Pemetrexed theo sáng chế bao gồm được chất có hoạt tính được hoặc được chất trở nên có hoạt tính được nhờ quá trình hóa học hoặc enzym *in vivo*. Cụ thể, pemetrexed được sử dụng theo sáng chế có thể chính là được chất pemetrexed hoặc muối được dùng của nó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “pemetrexed” dùng để chỉ hợp chất với danh pháp là pyrolo[2,3-d]pyrimidin được thế ở vị trí số 5. Cụ thể, thuật ngữ này được dùng để chỉ thành phần kháng hoạt động của axit folic đa đích có công thức 1 dưới đây và có hoạt tính chống ung thư, chống lại nhiều loại ung thư khác nhau, bao gồm ung thư phổi tế bào không nhỏ và u trung biểu mô màng phổi ác tính.

Công thức 1



Pemetrexed thể hiện hiệu quả chống ung thư chống lại nhiều loại ung thư khác nhau, bao gồm ung thư phổi tế bào không nhỏ và u trung biểu mô màng phổi ác tính

bằng cách ức chế hoạt tính của các chất chuyển hóa có liên quan đến sự chuyển hóa folat.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ muối được điều chế theo phương pháp thông thường được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp điều chế có thể hiểu rõ và thực hiện được bởi người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Muối được dụng có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: muối có nguồn gốc từ axit vô cơ được dụng hoặc phù hợp sinh lí, các axit hoặc bazơ hữu cơ được mô tả dưới đây. Cụ thể, một số axit phù hợp gồm: axit clohydric, axit bromic, hydrobromit, axit sulfuric, axit nitric, axit pecloric, axit fumaric, axit maleic, axit phosphoric, axit glycolic, axit lactic, axit salixylic, axit succinic, axit toluen-p-sulfonic, axit tatric, axit axetic, axit xitric, axit metanesulfonic, axit formic, axit benzoic, axit malonic, axit naphthalen-2-sulfonic, axit sulfonic benzen, v.v.. Mặc dù không bị giới hạn, một số muối có nguồn gốc từ bazơ phù hợp gồm: các muối kim loại kiềm như natri và kali, và các muối kim loại kiềm thổ như magie.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axetylxystein” dùng để chỉ hợp chất được định danh là N-axetyl-L-xystein (NAC, $C_5H_9NO_3S$, CAS số 616-91-1), được sử dụng làm chất chống oxy hóa trong chế phẩm chứa pemetrexed theo sáng chế. Trong sáng chế, “axetylxystein” và “N-axetyl-L-xystein” có thể được dùng thay thế cho nhau.

Axetylxystein là chất chống oxy hóa được mô tả trong Dược điển Mỹ (xem U.S. Pharmacopeia 35 - National Formulary 10, p 2069). Axetylxystein là tiền chất của axit amin L-xystein thu nhận từ thức ăn. Xystein dễ dàng thay đổi thành hợp chất không hòa tan bởi quá trình oxy hóa, trong khi đó axetylxystein ổn định và không dễ biến đổi, vì vậy axetylxystein được sử dụng qua đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

Như được sử dụng ở đây, “muối xitrat” dùng để chỉ muối của axit xitric và là hợp chất được sử dụng làm chất đệm trong chế phẩm chứa pemetrexed theo sáng chế. Muối xitrat có thể là natri xitrat.

Theo sáng chế, chế phẩm chứa pemetrexed cho phép pemetrexed cần được bảo quản được tính một cách ổn định ở 1-30°C trong thời gian dài bằng cách sử dụng axetylxystein làm chất chống oxy hóa cùng với natri xitrat làm chất đệm.

Trong chế phẩm chứa pemetrexed theo sáng chế, tỉ lệ nồng độ của pemetrexed hoặc muối được dụng của nó : N-axetyl-L-xystein: muối xitrat là 1-30: 0,15-2,0: 1,0-

15,0, và tốt nhất là 1- 30: 1,5: 1,0-15,0. Ở đây, đơn vị nồng độ được sử dụng là mg/ml. Có thể thấy rằng, trong trường hợp các chế phẩm chứa pemetrexed có tỉ lệ nồng độ nằm ngoài phạm vi tỉ lệ nồng độ trên, thì khả năng phát sinh tạp chất tăng cao hơn tiêu chí chấp nhận sau thời gian bảo quản (ví dụ thử nghiệm 1).

Theo sáng chế, chế phẩm chứa pemetrexed có thể bao gồm chất mang dược dụng và chất điều chỉnh độ pH.

Theo sáng chế, tốt hơn là, chế phẩm chứa pemetrexed là chế phẩm dạng lỏng có thể bảo quản ở trạng thái dung dịch, và tốt nhất là, chế phẩm dạng lỏng để tiêm chứa trong bao gói kín sẵn sàng để sử dụng ngay.

Khi chế phẩm chứa pemetrexed theo sáng chế là chế phẩm dạng lỏng để tiêm, thì chất mang dược dụng là nước để tiêm (WFI).

Theo sáng chế, độ pH của chế phẩm dạng lỏng để tiêm của pemetrexed nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0, và tốt nhất là từ 7,2 đến 7,8. Độ pH của chế phẩm dạng lỏng có thể được điều chỉnh bằng cách sử dụng axit như axit clohydric, hoặc bazơ như natri hydroxit.

Chế phẩm chứa pemetrexed theo sáng chế có thể không chứa các chất chất phụ trợ khác ngoài axetylxystein và muối xitrat, nhưng nó cũng có thể còn bao gồm tá dược. Cụ thể, các tá dược bao gồm chất phụ trợ được biến đổi có thể là lactoza, dextroza, xyclodextrin và dẫn xuất của nó, saccaroza, glyxerol, natri cacbonat. Tá dược tốt nhất là natri clorua và manitol.

Trong quá trình bào chế chế phẩm của sáng chế, bước lọc bằng khí trơ như nitơ hoặc argon có thể được thực hiện nhằm duy trì điều kiện oxy thấp, sau đó là bước khử trùng và lọc.

Ngoài ra, chế phẩm ổn định chứa pemetrexed theo sáng chế có thể được đóng gói trong đồ chứa thích hợp đã biết trong lĩnh vực này. Cụ thể, đồ chứa có thể là lọ thủy tinh, chai thủy tinh, hộp, ống tiêm nạp sẵn hoặc tương tự. Tốt nhất, đồ chứa là lọ thủy tinh.

Theo sáng chế, chế phẩm dạng lỏng để tiêm chứa pemetrexed được phân phối vào đồ chứa được rửa sạch và vô trùng trước, và đồ chứa (lọ thủy tinh) được đóng kín bằng nút teflon có bề mặt không phản ứng với chế phẩm dạng lỏng. Nếu cần thiết

khoảng trống giữa chế phẩm và nút có thể được nạp đầy khí trơ. Nút được gắn chặt vào lọ bằng cách sử dụng kim kẹp, và tiếp đó nếu cần thiết, lọ chứa đầy chế phẩm dạng lỏng để tiêm được làm nóng và khử trùng.

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn cùng với các ví dụ thực hiện cụ thể. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng, các ví dụ thực hiện này chỉ nhằm mục đích minh họa cho sáng chế mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ 1-14: Chuẩn bị dung dịch để tiêm chứa pemetrexed chứa axetylxystein với lượng khác nhau làm chất chống oxy hóa và natri xitrat làm chất đệm.

2,5g D-manitol được hòa tan vào 100 ml nước để tiêm, tiếp đó axetylxystein và natri xitrat lần lượt được thêm vào rồi hòa tan hoàn toàn với nồng độ được nêu trong bảng 1 dưới đây. 2,5g pemetrexed được thêm từ từ vào dung dịch (3,0g pemetrexed được thêm từ từ vào chế phẩm theo ví dụ 14), và dung dịch được khuấy đến khi hòa tan hoàn toàn. Tiếp đó, dung dịch được điều chỉnh về trị số độ pH như nêu trong bảng 1 bằng cách sử dụng dung dịch nước của axit clohydric hoặc natri hydroxit. Dung dịch được lọc vô trùng qua màng lọc vô trùng 0,22 μ m trong phòng sạch. Dung dịch thu được được rót vào đồ chứa có thể bịt kín đã rửa sạch/khử trùng, đồ chứa này đã được làm sạch trước đó bằng nitơ.

Các thành phần và độ pH của dung dịch để tiêm chứa pemetrexed thu được được nêu trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

	Nồng độ thành phần hoạt tính (mg/ml)	Chất chống oxy hóa	Nồng độ chất chống oxy hóa (mg/ml)	Chất đệm	Nồng độ chất đệm (mg/ml)	pH
Ví dụ 1	25	Axetylxystein	0,15	Natri xitrat	2,0	7,3
Ví dụ 2	25	Axetylxystein	0,3	Natri xitrat	2,0	7,2
Ví dụ 3	25	Axetylxystein	0,5	Natri xitrat	1,0	7,2
Ví dụ 4	25	Axetylxystein	0,5	Natri xitrat	2,0	7,2
Ví dụ 5	25	Axetylxystein	0,5	Natri xitrat	3,0	7,3
Ví dụ 6	25	Axetylxystein	0,5	Natri xitrat	4,0	7,4
Ví dụ 7	25	Axetylxystein	0,5	Natri xitrat	5,0	7,4
Ví dụ 8	25	Axetylxystein	1,0	Natri xitrat	2,0	7,4
Ví dụ 9	25	Axetylxystein	1,5	Natri xitrat	1,0	7,5
Ví dụ 10	25	Axetylxystein	1,5	Natri xitrat	2,0	7,5
Ví dụ 11	25	Axetylxystein	1,5	Natri xitrat	5,0	7,5
Ví dụ 12	25	Axetylxystein	1,5	Natri xitrat	15,0	7,5
Ví dụ 13	25	Axetylxystein	2,0	Natri xitrat	5,0	7,4
Ví dụ 14	30	Axetylxystein	1,5	Natri xitrat	5,0	7,4

Các ví dụ 15 và 16: Chuẩn bị dung dịch để tiêm chứa pemetrexed có độ pH khác nhau

2,5g D-manitol được hòa tan vào 100 ml nước để tiêm, tiếp đó axetylxystein và natri xitrat lần lượt được thêm vào rồi hòa tan hoàn toàn với nồng độ được nêu trong bảng 2 dưới đây. 2,5g pemetrexed được thêm từ từ vào dung dịch, và dung dịch được khuấy đến khi trong. Tiếp đó, dung dịch được điều chỉnh về giá trị pH như nêu trong bảng 2 bằng cách sử dụng dung dịch nước của axit clohydric hoặc natri hydroxit. Dung dịch được lọc vô trùng qua màng lọc vô trùng 0,22 μ m trong phòng sạch. Dung dịch thu được được rót vào đồ chứa có thể bịt kín đã rửa sạch/khử trùng, đồ chứa này đã được làm sạch trước đó bằng nitor.

Thành phần và trị số độ pH của dung dịch để tiêm chứa pemetrexed thu được được nêu trong bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

	Nồng độ thành phần hoạt tính (mg/ml)	Chất chống oxy hóa	Nồng độ chất chống oxy hóa (M)	Chất đệm	Nồng độ chất đệm (mg/ml)	pH
Ví dụ 15	25	Axetylzystein	1,5	Natri xitrat	5,0	6,8
Ví dụ 16	25	Axetylzystein	1,5	Natri xitrat	5,0	7,2

Các ví dụ so sánh 1-8: Chuẩn bị dung dịch để tiêm chứa pemetrexed sử dụng nhiều loại chất chống oxy hóa khác nhau

Theo thành phần và lượng được nêu trong bảng 3 dưới đây, dung dịch chứa pemetrexed được chuẩn bị theo cách giống như được mô tả ở ví dụ 1. Ở ví dụ so sánh 1, dung dịch không chứa chất chống oxy hóa và chỉ có nước để tiêm làm chất mang đã được chuẩn bị.

Bảng 3

	Nồng độ thành phần hoạt tính (mg/ml)	Loại chất chống oxy hóa	Nồng độ chất chống oxy hóa (mg/ml)	pH
Ví dụ so sánh 1	25	-	-	7,5
Ví dụ so sánh 2	25	Axit ascorbic	0,3	6,5
Ví dụ so sánh 3	25	Natri thiosunphat	0,3	7,5
Ví dụ so sánh 4	25	Hydroxylanisol butylat	0,3	9,9
Ví dụ so sánh 5	25	Propyl galat	0,3	9,5
Ví dụ so sánh 6	25	EDTA	0,3	6,8
Ví dụ so sánh 7	25	L-Xystin	0,3	7,5
Ví dụ so sánh 8	25	L-Methionin	0,3	7,4

Các ví dụ so sánh 9-14: Chuẩn bị dung dịch để tiêm chứa pemetrexed bao gồm nhiều loại chất chống oxy hóa khác nhau và có hoặc không có chất đệm

Theo thành phần và lượng được nêu trong bảng 4 dưới đây, dung dịch chứa pemetrexed được chuẩn bị theo cách giống như được mô tả ở ví dụ 1.

Bảng 4

	Nồng độ thành phần hoạt tính (mg/ml)	Loại chất chống oxy hóa	Nồng độ chất chống oxy hóa (mg/ml)	Chất đệm	Nồng độ chất đệm (mg/ml)	pH
Ví dụ so sánh 9	25	-	-	Natri xitrat	1,5	7,4
Ví dụ so sánh 10	25	-	-	Natri xitrat	2,0	7,3
Ví dụ so sánh 11	25	Axetylxystein	0,5	-	-	7,2
Ví dụ so sánh 12	25	Axetylxystein	1,5	-	-	7,5
Ví dụ so sánh 13	25	L-xystein	0,5	-	-	7,5
Ví dụ so sánh 14	25	L-xystein	1,5	-	-	7,5

Các ví dụ so sánh 15-17: Chuẩn bị dung dịch để tiêm chứa pemetrexed bao gồm nhiều loại chất đệm khác nhau

Theo thành phần và lượng được nêu trong bảng 5 dưới đây, dung dịch chứa pemetrexed được chuẩn bị theo cách giống như được mô tả ở ví dụ 1.

Bảng 5

	Nồng độ thành phần hoạt tính (mg/ml)	Loại chất chống oxy hóa	Nồng độ chất chống oxy hóa (mg/ml)	Chất đệm	Nồng độ chất đệm (mg/ml)	pH
Ví dụ so sánh 15	25	Axetylxystein	1,5	Natri axetat	5,0	7,4
Ví dụ so sánh 16	25	Axetylxystein	1,5	Natri hydro phosphat	5,0	7,5
Ví dụ so sánh 17	25	Axetylxystein	1,5	Kali dihydro phosphat	5,0	7,5

Ví dụ thử nghiệm: Kiểm tra tính ổn định

Thử nghiệm về tính ổn định của các hỗn hợp được chuẩn bị trong các ví dụ 1-16 và các ví dụ so sánh 1-17 trong các điều kiện thử nghiệm khắc nghiệt (60°C và 80%)

trong 4 tuần. Trong số các hỗn hợp này, tính ổn định của các hỗn hợp của ví dụ 11 và ví dụ so sánh 1, 12 và 14 đã được kiểm tra dưới điều kiện đẩy nhanh tiến độ (40°C và 70%) trong 4 tháng. Việc đánh giá tính ổn định đã được thực hiện bằng cách đo lượng pemetrexed và tạp chất trong dung dịch nước bằng cách sử dụng phương pháp sắc kí lỏng hiệu năng cao dưới điều kiện như được nêu trong bảng 6 dưới đây.

Bảng 6

Cột	Cột 8, 150×4,6 mm, 3,5 µm
Máy dò	Máy quang phổ kế tia cực tím(250nm)
Pha động	Phương pháp gradient - Pha động A - đệm axit axetic : axetonitrin (97:3) - Pha động B - đệm axit axetic : axetonitrin (87,5:12,5) - Đệm axit axetic(0,03 mol/lít, pH=5,5) - nhận được bằng cách bổ sung 3,4 ml axit axetic (100%) vào 2 lít nước, khuấy đều dung dịch và điều chỉnh độ pH đến 5,5 bằng natri hydroxit 50%
Tốc độ dòng	1 ml/phút
Nhiệt độ cột	35oC
Thời gian phân tích	55 phút

Ví dụ thử nghiệm 1: Kiểm tra tính ổn định trong điều kiện khắc nghiệt (đánh giá ở 60°C/80% trong 4 tuần)

Kiểm tra tính ổn định trong điều kiện khắc nghiệt đã được thực hiện như được mô tả ở trên, và kết quả kiểm tra được trình bày trên các bảng 7-11 dưới đây.

Ngoài ra, Fig.1 cho thấy sự so sánh về hình thức bên ngoài giữa chế phẩm dạng lỏng để tiêm chứa pemetrexed theo sáng chế (ví dụ 11) và chế phẩm dạng lỏng để tiêm chứa pemetrexed thông thường (các ví dụ so sánh 1, 12 và 14) trong quá trình kiểm tra tính ổn định kéo dài 4 tuần dưới điều kiện kiểm tra khắc nghiệt (60°C và 80%). Để so sánh, hình thức bên ngoài của nước để tiêm cũng được minh họa trên Fig.1.

Bảng 7

	Nồng độ thành phần hoạt tính (mg/ml)	Chất chống oxy hóa	Nồng độ chất chống oxy hóa (mg/ml)	Chất đệm	Nồng độ chất đệm (mg/ml)	pH		Tạp chất (%) riêng/tổng số
Ví dụ 1	25	Axetyl xystein	0,15	Natri xitrat	2,0	7,3	Ban đầu	0,05/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,09/0,3 (màu vàng)
							4 tuần	0,11/0,6 (màu vàng)
Ví dụ 2	25	Axetyl xystein	0,3	Natri xitrat	2,0	7,2	Ban đầu	0,07/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,10/0,3 (màu vàng nhạt)
							4 tuần	0,12/0,6 (màu vàng)
Ví dụ 3	25	Axetyl xystein	0,5	Natri xitrat	1,0	7,2	Ban đầu	0,07/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,10/0,1 (màu hơi vàng nhạt)
							4 tuần	0,11/0,4 (màu vàng nhạt)
Ví dụ 4	25	Axetyl xystein	0,5	Natri xitrat	20	7,2	Ban đầu	0,07/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,10/0,1 (màu vàng nhạt)
							4 tuần	0,13/0,5 (màu vàng nhạt)
Ví dụ 5	25	Axetyl xystein	0,5	Natri xitrat	3,0	7,3	Ban đầu	0,07/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,15/0,3 (màu vàng nhạt)
							4 tuần	0,10/0,4 (màu vàng nhạt)
Ví dụ 6	25	Axetyl xystein	0,5	Natri xitrat	4,0	7,4	Ban đầu	0,07/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,10/0,2 (không màu và trong suốt)
							4 tuần	0,12/0,5 (màu vàng nhạt)

Ví dụ 7	25	Axetyl xystein	0,5	Natri xitrat	5,0	7,4	Ban đầu	0,07/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,10/0,2 (không màu và trong suốt)
							4 tuần	0,12/0,5 (màu vàng nhạt)
Ví dụ 8	25	Axetyl xystein	1,0	Natri xitrat	2,0	7,4	Ban đầu	0,08/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,11/0,2 (không màu và trong suốt)
							4 tuần	0,13/0,5 (không màu và trong suốt)
Ví dụ 9	25	Axetyl xystein	1,5	Natri xitrat	1,0	7,5	Ban đầu	0,08/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,11/0,2 (không màu và trong suốt)
							4 tuần	0,10/0,3 (không màu và trong suốt)
Ví dụ 10	25	Axetyl xystein	1,5	Natri xitrat	2,0	7,5	Ban đầu	0,08/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,12/0,1 (không màu và trong suốt)
							4 tuần	0,12/0,3 (không màu và trong suốt)
Ví dụ 11	25	Axetyl xystein	1,5	Natri xitrat	5,0	7,5	Ban đầu	0,07/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,10/0,1 (không màu và trong suốt)
							4 tuần	0,11/0,2 (không màu và trong suốt)
Ví dụ 12	25	Axetyl xystein	1,5	Natri xitrat	15,0	7,5	Ban đầu	0,07/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,11/0,1 (không màu và trong suốt)
							4 tuần	0,11/0,2 (không màu và trong suốt)

Ví dụ 13	25	Axetyl xystein	2,0	Natri xitrat	5,0	7,4	Ban đầu	0,20/0,2 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,25/0,4 (màu hơi vàng nhạt)
							4 tuần	0,25/0,6 (màu hơi vàng nhạt)
Ví dụ 14	30	Axetyl xystein	1,5	Natri xitrat	5,0	7,5	Ban đầu	0,11/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,15/0,2 (không màu và trong suốt)
							4 tuần	0,15/0,3 (màu hơi vàng nhạt)

Kết quả trên bảng 7 cho thấy, chế phẩm chứa 1,5 mg/ml axetylxystein làm chất chống oxy hóa cùng với 1-15 mg/ml natri xitrat làm chất đệm có lượng tạp chất riêng bằng hoặc nhỏ hơn 0,2% và lượng tạp chất tổng số bằng hoặc nhỏ hơn 1,0% trong suốt quá trình kiểm tra kéo dài 4 tuần dưới điều kiện khắc nghiệt, điều đó chỉ ra rằng các chế phẩm này (các ví dụ 9-12) có độ ổn định rất tốt.

Ngoài ra, chế phẩm chứa 1,0-1,5 mg/ml axetylxystein làm chất chống oxy hóa và 2,0 mg/ml natri xitrat làm chất đệm cho thấy lượng tạp chất riêng bằng hoặc nhỏ hơn 0,2% và lượng tạp chất tổng số bằng hoặc nhỏ hơn 1,0%, điều đó chỉ ra rằng các chế phẩm này (mẫu 8 và 10) có độ ổn định rất tốt. Tuy nhiên, kết quả quan sát cho thấy, khi nồng độ axetylxystein thấp hơn 1,0-1,5 mg/ml thì xảy ra sự thay đổi về hình thức bên ngoài (đổi màu) mặc dù lượng tạp chất thỏa mãn tiêu chí chấp nhận (ví dụ 1 và 2).

Ngoài ra, khi nồng độ axetylxystein là 2,0 mg/ml và nồng độ natri xitrat là 5,0 mg/ml, thì lượng tạp chất thỏa mãn tiêu chí chấp nhận, nhưng xảy ra sự biến đổi về hình thức (đổi màu) (ví dụ 13).

Hơn nữa, khi nồng độ axetylxystein là 0,5 mg/ml và nồng độ natri xitrat là 1,0-5,0 mg/ml, thì lượng tạp chất thỏa mãn tiêu chí chấp nhận, nhưng xảy ra sự biến đổi về hình thức (đổi màu) (các ví dụ 3-7).

Bảng 8

	Nồng độ thành phần hoạt tính (mg/ml)	Loại chất chống oxy hóa	Nồng độ chất chống oxy hóa (mg/ml)	Chất đệm	Nồng độ chất đệm (mg/ml)	pH		Tạp chất (%) riêng/tổng số
Ví dụ 15	25	Axetyl xystein	1,5	Natri xitrat	5,0	6,9	Ban đầu	0,16/0,2 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,18/0,2 (không màu và trong suốt)
							4 tuần	0,17/0,3 (không màu và trong suốt)
Ví dụ 16	25	Axetyl xystein	1,5	Natri xitrat	5,0	7,2	Ban đầu	0,14/0,2 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,15/0,3 (không màu và trong suốt)
							4 tuần	0,14/0,2 (không màu và trong suốt)
Ví dụ 11	25	Axetyl xystein	1,5	Natri xitrat	5,0	7,5	Ban đầu	0,07/0,1 (không màu và trong suốt)
							2 tuần	0,10/0,1 (không màu và trong suốt)
							4 tuần	0,11/0,2 (không màu và trong suốt)

Kết quả trên bảng 8 trên đây cho thấy, các chế phẩm chứa axetylxystein làm chất chống oxy hóa cùng với natri xitrat làm chất đệm có lượng tạp chất riêng bằng hoặc nhỏ hơn 0,2% và lượng tạp chất tổng số bằng hoặc nhỏ hơn 1,0% trong suốt quá trình kiểm tra kéo dài 4 tuần dưới điều kiện khắc nghiệt bất chấp sự thay đổi pH, điều đó chỉ ra rằng các chế phẩm này có độ ổn định rất tốt.

Bảng 9

	Nồng độ thành phần hoạt tính (mg/ml)	Loại chất chống oxy hóa	Nồng độ chất chống oxy hóa (mg/ml)	pH		Tạp chất (%) riêng/tổng số
Ví dụ so sánh 1	25	-	-	7,5	Ban đầu	0,01/0,1
					2 tuần	0,33/0,8
					4 tuần	0,66/2,1
Ví dụ so sánh 2	25	Axit ascobic	0,3	6,5	Ban đầu	0,63/0,7
					2 tuần	0,6/1,0
					4 tuần	Không thỏa mãn về hình thức (NA)
Ví dụ so sánh 3	25	Natri thiosunphat	0,3	7,5	Ban đầu	0,04/0,2
					2 tuần	0,24/0,6
					4 tuần	0,72/1,7
Ví dụ so sánh 4	25	Hydroxyanisol butylat	0,3	9,9	ban đầu	0,1/0,3
					2 tuần	0,45/1,3
					4 tuần	Không thỏa mãn về hình thức (NA)
Ví dụ so sánh 5	25	Propyl galat	0,3	9,5	Ban đầu	0,11/0,4
					2 tuần	1,03/2,7
					4 tuần	Không thỏa mãn về hình thức (NA)
Ví dụ so sánh 6	25	EDTA	0,3	6,5	Ban đầu	0,53/2,7
					2 tuần	1,23/3,0
					4 tuần	Không thỏa mãn về hình thức (NA)
Ví dụ so sánh 7	25	L-xistin	0,3	7,5	Ban đầu	0,05/0,2
					2 tuần	0,38/1,0
					4 tuần	0,71/1,8
Ví dụ so sánh 8	25	L-methionin	0,3	7,4	Ban đầu	0,05/0,2
					2 tuần	0,35/0,9
					4 tuần	0,51/1,3

Kết quả trên bảng 9 trên đây cho thấy, trong các chế phẩm chứa các chất chống oxy hóa mà thường được sử dụng, thì sự thay đổi về hình thức (kết tủa hoặc đổi màu) xảy ra trong suốt quá trình kiểm tra tính ổn định dưới điều kiện khắc nghiệt, hoặc lượng

tạp chất riêng tăng lên cao hơn 0,2% và lượng tạp chất tổng số tăng lên cao hơn 1%. Điều này chỉ ra rằng dung dịch tiêm chứa pemetrexed chứa các chất chống oxy hóa mà thường được sử dụng không bảo đảm tính ổn định cần thiết về tạp chất và sự thay đổi hình thức bên ngoài.

Bảng 10

	Nồng độ thành phần hoạt tính (mg/ml)	Loại chất chống oxy hóa	Nồng độ chất chống oxy hóa (mg/ml)	Chất đệm	Nồng độ chất đệm (mg/ml)	pH		Tạp chất (%) riêng/tổng số
Ví dụ so sánh 9	25	-		Natri xitrat	15	7,4	Ban đầu	0,15/0,2 (không màu và trong suốt)
						7,4	2 tuần	0,13/0,6 (màu vàng đậm)
						-	4 tuần	Không thỏa mãn về hình thức (NA)
Ví dụ so sánh 10	25	-		Natri xitrat	2,0	7,3	Ban đầu	0,03/0,0 (không màu và trong suốt)
						7,0	2 tuần	0,11/0,3 (màu vàng đậm)
						7,0	4 tuần	0,17/0,5 (màu vàng đậm)
Ví dụ 11	25	Axetyl xystein	1,5	Natri xitrat	5,0	7,5	Ban đầu	0,07/0,1 (không màu và trong suốt)
						7,3	2 tuần	0,10/0,1 (không màu và trong suốt)
						7,2	4 tuần	0,11/0,2 (không màu và trong suốt)
Ví dụ so sánh 11	25	Axetyl xystein	0,5	-	-	7,2	Ban đầu	0,12/0,1 (không màu và trong suốt)
						6,9	2 tuần	0,14/0,3 (màu vàng nhạt)
						6,9	4 tuần	0,15/0,5 (màu vàng nhạt)

Mẫu 8	25	Axetyl xystein	0,5	Natri xitrat	5,0	7,4	Ban đầu	0,07/0,1 (không màu và trong suốt)
						7,1	2 tuần	0,10/0,2 (không màu và trong suốt)
						7,1	4 tuần	0,12/0,5 (màu vàng nhạt)
Ví dụ so sánh 12	25	Axetyl xystein	1,5	-	-	7,5	Ban đầu	0,09/0,1 (không màu và trong suốt)
						7,1	2 tuần	0,12/0,3 (không màu và trong suốt)
						7,0	4 tuần	0,12/0,3 (màu hơi vàng nhạt)
Ví dụ so sánh 13	25	L- xixtêin	0,5	-	-	7,5	Ban đầu	0,12/0,2 (không màu và trong suốt)
						6,9	2 tuần	0,12/0,2 (màu vàng nhạt và mùi bất thường)
						6,9	4 tuần	0,12/0,3 (màu vàng nhạt)
Ví dụ so sánh 14	25	L- xystein	1,5	-	-	7,5	Ban đầu	0,09/0,1 (không màu và trong suốt)
						7,4	2 tuần	0,11/0,1 (mùi bất thường)
						7,2	4 tuần	0,12/0,2 (mùi bất thường)

Kết quả trên bảng 10 trên đây cho thấy, khi chế phẩm chứa axetyl xystein làm chất chống oxy hóa cùng với natri xitrat làm chất đệm, tốt nhất là khi nồng độ axetyl xystein là 1,5 mg/ml và nồng độ natri xitrat là 5,0 mg/ml thì chế phẩm có lượng tạp chất riêng bằng hoặc nhỏ hơn 0,2% và lượng tạp chất tổng số bằng hoặc nhỏ hơn 1,0% trong suốt quá trình kiểm tra kéo dài 4 tuần dưới điều kiện khắc nghiệt, điều đó chỉ ra rằng chế phẩm có độ ổn định rất tốt (ví dụ 11).

Tuy nhiên, trong trường hợp mà trong đó dung dịch chế phẩm chỉ chứa natri xitrat làm chất đệm, màu sắc của dung dịch bắt đầu chuyển sang màu vàng đậm sau 2 tuần dưới điều kiện khắc nghiệt (các ví dụ so sánh 9 và 10). Ngoài ra, trong trường hợp mà trong đó chế phẩm chứa L-xystein hoặc axetyl xystein làm chất chống oxy hóa, màu

sắc của dung dịch bắt đầu chuyển sang màu vàng nhạt sau 2 tuần dưới điều kiện khắc nghiệt và pH giảm đáng kể trong suốt quá trình kiểm tra kéo dài 4 tuần dưới điều kiện khắc nghiệt (các ví dụ so sánh 11 và 12-14). Nói cách khác, việc sử dụng kết hợp axetylxystein và natri xitrat đã cho thấy có sự cải thiện đáng kể về độ ổn định và lượng tạp chất, không giống như việc sử dụng riêng lẻ axetylxystein hoặc natri xitrat.

Ngoài ra, kết quả trên bảng 10 cũng cho thấy, trong dung dịch chế phẩm của các ví dụ so sánh 13 và 14, ví dụ mà chỉ có L-xystein, mùi bất thường như mùi trứng thối bắt đầu xuất hiện sau 2 tuần dưới điều kiện khắc nghiệt, nhưng trong chế phẩm theo sáng chế không thấy xuất hiện mùi bất thường.

Bảng 11

	Nồng độ thành phần hoạt tính (mg/ml)	Loại chất chống oxy hóa	Nồng độ chất chống oxy hóa (mg/ml)	Chất đệm	Nồng độ chất đệm (mg/ml)	pH		Tạp chất (%) riêng/tổng số
Ví dụ 11	25	Axetyl xystein	1,5	Natri xitrat	5,0	7,5	Ban đầu	0,07/0,1 (không màu và trong suốt)
						7,3	2 tuần	0,10/0,1 (không màu và trong suốt)
Ví dụ so sánh 15	25	Axetyl xystein	1,5	Natri axetat	5,0	7,4	Ban đầu	0,89/1,45 (màu vàng nhạt)
						7,1	2 tuần	0,86/2,3 (màu vàng đậm)
Ví dụ so sánh 16	25	Axetyl xystein	1,5	Natri hydro phosphat	5,0	7,5	Ban đầu	0,23/0,2 (không màu và trong suốt)
						7,4	2 tuần	0,21/0,9 (màu vàng)
Ví dụ so sánh 17	25	Axetyl xystein	1,5	Kali dihydro phosphat	5,0	7,5	Ban đầu	0,24/0,2 (không màu và trong suốt)
						7,2	2 tuần	0,23/0,8 (màu hơi vàng nhạt)

Kết quả trên bảng 11 trên đây cho thấy, sự ổn định của các chế phẩm chứa axetylxystein làm chất chống oxy hóa và chất đệm thường được sử dụng khác nhau đã được so sánh, và kết quả chỉ ra rằng, khi chất đệm được sử dụng không phải là natri xitrat thì sự thay đổi về hình thức (đổi màu) xảy ra ngay trong giai đoạn đầu, hoặc

lượng tạp chất riêng tăng lên cao hơn 0,2% và lượng tạp chất tổng số tăng lên cao hơn 1,0%.

Do vậy, có thể khẳng định rằng chỉ dung dịch tiêm chứa pemetrexed chứa axetylxystein làm chất chống oxy hóa cùng với natri xitrat làm chất đệm mới cho thấy độ ổn định tốt nhất.

Ví dụ thử nghiệm 2: Kiểm tra tính ổn định trong điều kiện tăng tốc (đánh giá ở 40°C/70% trong 4 tháng)

Kiểm tra tính ổn định trong điều kiện tăng tốc đã được thực hiện như được mô tả ở trên, kết quả kiểm tra được nêu trong bảng 12 dưới đây.

Bảng 12

	Nồng độ thành phần hoạt tính (mg/ml)	Loại chất chống oxy hóa	Nồng độ chất chống oxy hóa (mg/ml)	Chất đệm	Nồng độ chất đệm (mg/ml)	pH		Tạp chất (%) riêng/tổng số
Ví dụ 11	25	Axetyl xystein	1,5	Natri xitrat	5,0	7,5	Ban đầu	0,07/0,1 (không màu và trong suốt)
						7,3	2 tháng	0,10/0,1 (không màu và trong suốt)
						7,3	4 tháng	0,14/0,2 (không màu và trong suốt)
						7,2	6 tháng	0,18/0,4 (màu hơi vàng nhạt)
Ví dụ so sánh 1	25	-	-	-	-	7,5	Ban đầu	0,01/0,1
						-	2 tháng	0,04/0,1 (màu vàng)
						-	4 tháng	0,60/1,5 (màu vàng)
Ví dụ so sánh 12	25	Axetyl xystein	1,5	-	-	7,5	Ban đầu	0,09/0,1 (không màu và trong suốt)
						7,1	4 tháng	0,33/0,8 (không màu và trong suốt)
Ví dụ so sánh 14	25	L-xystein	1,5	-	-	7,5	Ban đầu	0,09/0,1 (không màu và trong suốt)
						7,2	4 tháng	0,12/0,2 (không màu, trong suốt, và mùi bất thường)

Kết quả trên bảng 12 trên đây cho thấy, trong chế phẩm của ví dụ so sánh 1 vốn được chuẩn bị bằng cách chỉ sử dụng nước để tiêm làm chất mang mà không bổ sung chất chống oxy hóa, thì về ngoài của dung dịch chuyển sang màu vàng sau 1 tháng dưới điều kiện tăng tốc, và dung dịch có lượng tạp chất riêng bằng hoặc cao hơn 0,2% và lượng tạp chất tổng số bằng 1% sau 4 tháng, điều đó chỉ ra rằng chế phẩm không đáp ứng được yêu cầu về tính ổn định. Trong khi đó, trong chế phẩm của ví dụ 11, ví dụ mà chứa axetylxystein làm chất chống oxy hóa cùng với natri xitrat làm chất đệm, có lượng tạp chất riêng bằng hoặc nhỏ hơn 0,2% và lượng tạp chất tổng số bằng hoặc nhỏ hơn 1,0% trong suốt quá trình kiểm tra kéo dài 6 tháng dưới điều kiện tăng tốc, điều đó chỉ ra rằng chế phẩm của ví dụ 11 có độ ổn định rất tốt.

Ngược lại, trong chế phẩm chỉ chứa axetylxystein làm chất chống oxy hóa, thì màu sắc của dung dịch chuyển sang màu vàng sau 4 tháng dưới điều kiện tăng tốc, và lượng tạp chất riêng cao hơn 0,2%, điều đó cho thấy chế phẩm (ví dụ so sánh 12) không đáp ứng được yêu cầu về tính ổn định.

Ngoài ra, trong trường hợp chế phẩm của ví dụ so sánh 14, mà trong đó chế phẩm chỉ chứa L-xystein, thì kết quả kiểm tra tính ổn định trong điều kiện khắc nghiệt cho thấy lượng tạp chất không thỏa mãn tiêu chí chấp nhận, mùi bất thường giống mùi trứng thối xuất hiện. Tuy nhiên, mùi bất thường không xuất hiện trong chế phẩm theo sáng chế (chế phẩm của ví dụ 11).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa pemetrexed bao gồm: pemetrexed hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính; N-axetyl-L-xystein; và muối xitrat.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó tỉ lệ nồng độ của pemetrexed hoặc muối được dụng của nó : N-axetyl-L-xystein : muối xitrat là 1-30 : 0,15-2,0 : 1,0-15,0.
3. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó tỉ lệ nồng độ của pemetrexed hoặc muối được dụng của nó : N-axetyl-L-xystein : muối xitrat là 1-30 : 1,5 : 1,0-15,0.
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó muối xitrat là natri xitrat.
5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này là chế phẩm dạng lỏng có thể bảo quản được ở trạng thái dung dịch.
6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này là chế phẩm dạng lỏng có thể tiêm được được chứa trong đồ chứa được bịt kín sẵn sàng để sử dụng được ngay.



Nước để
tiêm

Ví dụ 11

Ví dụ so
sánh 12

Ví dụ so
sánh 14

Ví dụ so
sánh 1

FIG.1