



(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

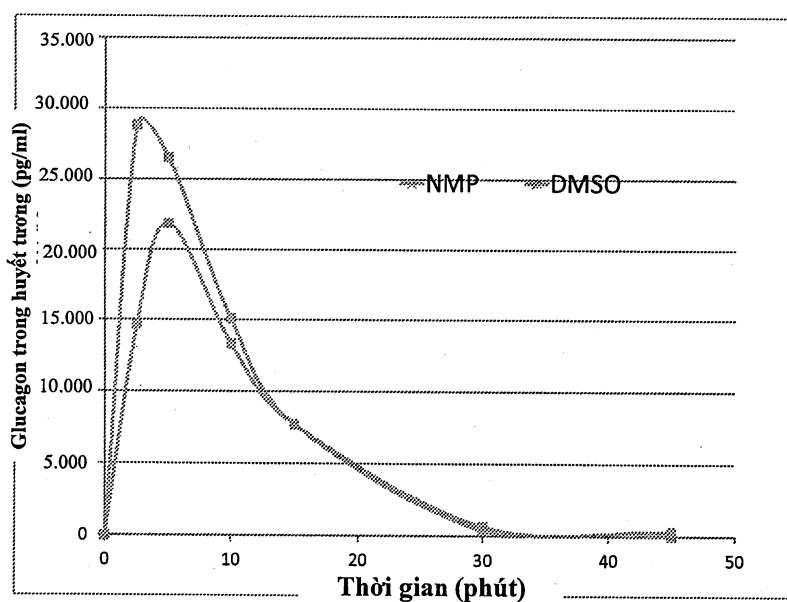
(11) 
1-0021692

(51)⁷ **A61K 9/19, 38/22, 38/26, 38/28, 9/00,** (13) **B**
9/08

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2013-02839 | (22) | 09.03.2012 | | |
| (86) | PCT/US2012/028621 | 09.03.2012 | (87) | WO2012/122535 | 13.09.2012 |
| (30) | 61/451,568 | 10.03.2011 | US | | |
| | 61/478,692 | 25.04.2011 | US | | |
| | 61/553,388 | 31.10.2011 | US | | |
| | 61/609,123 | 09.03.2012 | US | | |
| (45) | 25.09.2019 | 378 | (43) | 26.05.2014 | 314 |
| (73) | XERIS PHARMACEUTICALS, INC. (US)
3925 W. Braker Lane, Third Floor, Austin, TX 78759, United States of America | | | | |
| (72) | PRESTRELSKI, Steven (US), KINZELL, John (CA) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.) | | | | |
-

(54) **DUNG DỊCH ỔN ĐỊNH DÙNG ĐỂ TIÊM THUỐC PEPTIT NGOÀI ĐƯỜNG TIÊU HÓA VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DUNG DỊCH NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến dung dịch ổn định để tiêm thuốc peptit ngoài đường tiêu hóa và phương pháp sản xuất dung dịch ổn định này. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến dung dịch ổn định để tiêm glucagon ngoài đường tiêu hóa. Dung dịch chứa glucagon này hữu dụng để điều trị chứng giảm glucoza huyết, cụ thể là chứng giảm glucoza huyết nghiêm trọng trong các tình huống khẩn cấp.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm và, cụ thể hơn, đề cập đến dược phẩm chứa peptit có tính ổn định được cải thiện.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh tiểu đường là vấn đề sức khỏe nghiêm trọng trong xã hội hiện đại. Insulin là biện pháp điều trị có tính quyết định đối với cả bệnh tiểu đường typ I và typ II. Các nghiên cứu trong hai thập kỷ trước đã chứng minh rằng việc kiểm soát chặt chẽ sự chuyển hóa của glucoza bằng cách sử dụng insulin không chỉ làm giảm tỷ lệ mắc bệnh, mà còn làm chậm sự phát triển của các biến chứng ở người mắc bệnh tiểu đường typ 1 và typ 2. Đáng tiếc rằng, liệu pháp insulin tăng liều cần thiết để đạt được sự kiểm soát glucoza chặt chẽ cũng có liên quan đến việc gia tăng đáng kể nguy cơ xuất hiện chứng giảm glucoza huyết hoặc “đường máu thấp”.

Triệu chứng của chứng giảm glucoza huyết khác nhau nhiều giữa các bệnh nhân, nhưng thường bao gồm run, hồi hộp, dễ kích thích, lo lắng, bồn chồn, đói, mạch nhanh, đầu đau và xanh xao. Triệu chứng thường giảm bớt khi glucoza trong huyết tương được phục hồi về mức bình thường. Nếu chứng giảm glucoza huyết không đảo ngược được, sự giảm thêm của glucoza trong huyết tương có thể dẫn đến sự cạn kiệt của glucoza ở hệ thần kinh trung ương và triệu chứng thần kinh trung ương do hạ đường huyết có liên quan, chẳng hạn như sự khó tập trung, nói lắp, nhìn mờ, giảm nhiệt độ cơ thể, thay đổi hành vi và, nếu không được điều trị, bất tỉnh, lên cơn động kinh và có khả năng tử vong.

Nhìn chung, chứng giảm glucoza huyết có thể được phân định theo chứng giảm glucoza huyết từ nhẹ đến trung bình hoặc là chứng giảm glucoza huyết nghiêm trọng như sau:

Chứng giảm glucoza huyết từ nhẹ đến trung bình: Các giai đoạn mà bệnh nhân có thể tự điều trị, bất kể độ nghiêm trọng của triệu chứng, hoặc các số đo glucoza

trong máu không có triệu chứng bất kỳ trong đó mức glucoza trong máu nhỏ hơn 70 mg/dL (3,9 mmol/L).

Chứng giảm glucoza huyết nghiêm trọng: Được xác định về mặt hoạt động là một giai đoạn của chứng giảm glucoza huyết mà bệnh nhân không thể tự điều trị do đó cần có sự giúp đỡ từ bên ngoài. Thông thường, triệu chứng thần kinh trung ương do hạ đường huyết và sự suy giảm nhận thức bắt đầu ở mức glucoza trong máu vào khoảng 50 mg/dL (2,8 mmol/L).

Hầu hết các giai đoạn của chứng giảm glucoza huyết từ nhẹ đến trung bình có thể tự điều trị được một cách tương đối dễ dàng bằng cách ăn carbohydrat tác dụng nhanh chẳng hạn như viên nén glucoza hoặc thực phẩm (nước ép, đồ uống không cồn hoặc đồ ăn nhanh có đường). Chứng giảm glucoza huyết nghiêm trọng, theo định nghĩa, không thể tự điều trị được và do đó cần có sự can thiệp từ bên ngoài. Nếu bệnh nhân có thể nuốt và hợp tác, có thể sử dụng gel hoặc sản phẩm chẳng hạn như mật ong hoặc thạch được đặt ở bên trong má. Nếu bệnh nhân không thể nuốt, thì glucagon, mà được tiêm dưới da hoặc trong cơ, được sử dụng để điều trị chứng giảm glucoza huyết nghiêm trọng.

Glucagon là hormon peptit có trong tự nhiên có chiều dài là 29 axit amin và được tiết bởi tế bào α của tuyến tụy. Chức năng cơ bản của glucagon là duy trì sự sản xuất glucoza thông qua cả sự phân giải glycogen và sự tân tạo glucoza, hầu hết là thông qua gan. Glucagon là hormon chính điều hoà ngược đối với insulin và được sử dụng như là phương pháp điều trị hàng đầu của chứng giảm glucoza huyết nghiêm trọng ở bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường.

Đã có nhiều nỗ lực được thực hiện để tạo ra thuốc giải phóng glucagon để điều trị chứng giảm glucoza huyết nghiêm trọng trong các tình huống khẩn cấp. Hiện nay, có hai kit glucagon có bán trên thị trường ở Mỹ, được sản xuất bởi Eli Lilly (Glucagon Emergency Kit) và Novo Nordisk (GlucaGen® HypoKit). Cả hai sản phẩm kết hợp lọ glucagon đông khô với ống tiêm được làm đầy sẵn bởi dịch pha loãng trong nước. Glucagon đông khô phải được hoàn nguyên bằng cách sử dụng quy trình phức tạp khó sử dụng trong tình huống khẩn cấp. Các sản phẩm này cũng tạo ra lượng thuốc tiêm thể tích lớn bởi vì glucagon tan ít trong nước. Gần đây, người ta tập trung vào việc cải thiện tính ổn định của glucagon trong dung dịch nước, để tạo ra các chất tương

tự glucagon ổn định hơn và/hoặc để cải thiện sự phân phối của glucagon thông qua phương pháp tiêm thuốc bột.

Mặc dù một số bước tiến đã được tạo ra, vẫn cần có thuốc giải phóng glucagon thân thiện hơn với người dùng để điều trị chứng giảm glucoza huyết nghiêm trọng trong các tình huống khẩn cấp. Thuốc giải phóng glucagon này cần phải được mang theo liên tục bởi người mắc bệnh tiểu đường và/hoặc người chăm sóc họ và, do đó, cần phải ổn định ở nhiệt độ không được làm lạnh (25-30°C) trong thời gian dài (>2 năm). Lý tưởng là, nó cũng cần phải đơn giản để dùng cho dân chúng nói chung, và không đòi hỏi phải xử lý quá mức/hoàn nguyên trước khi sử dụng cho bệnh nhân giảm glucoza trong máu. Thuốc giải phóng glucagon cũng cần phải có tác dụng trong một khoảng nhiệt độ, bao gồm nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là khắc phục các nhược điểm nêu trên và các vấn đề khác.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất chế phẩm giải phóng glucagon ổn định để điều trị chứng giảm glucoza huyết nghiêm trọng. Có lợi là, glucagon được làm ổn định trong chế phẩm theo sáng chế nhờ đó cho phép bảo quản trong thời gian dài và/hoặc phân phối trong thời gian kéo dài. Như vậy, chế phẩm glucagon theo sáng chế ổn định ở nhiệt độ không được làm lạnh trong thời gian dài, đơn giản để sử dụng, mà không cần phải hoàn nguyên, và có tác dụng trong một khoảng nhiệt độ, bao gồm khoảng từ 0°C đến 30°C.

Quan trọng là, công nghệ bào chế theo sáng chế có thể áp dụng rộng rãi để phân phối nhiều loại peptit khác mà, giống như glucagon, có tính ổn định và độ tan kém hoặc hạn chế trong môi trường nước. Trên thực tế, rõ ràng là việc bào chế peptit với dung môi phân cực không proton như DMSO, NMP, etyl axetat, hoặc hỗn hợp của chúng thành dung dịch không chứa nước, nồng độ cao, là nền tảng phân phối có giá trị đối với nhóm peptit điều trị quan trọng. Ngoài ra, công nghệ bào chế theo sáng chế có thể áp dụng rộng rãi để phân phối hai hoặc nhiều hơn hai peptit trong cùng một dung dịch.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm ổn định để tiêm ngoài đường tiêu hóa, chế phẩm này chứa: (a) peptit hoặc muối của chúng, trong đó peptit được làm khô trong chất đệm không bay hơi, và trong đó peptit được làm khô có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit này trong chất đệm không bay hơi; và (b) dung môi phân cực không proton; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 5%, và trong đó peptit được làm khô duy trì độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit này trong chất đệm không bay hơi khi peptit khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm ổn định để tiêm ngoài đường tiêu hóa, chế phẩm này chứa: (a) peptit thứ nhất hoặc muối của chúng, trong đó peptit thứ nhất này được làm khô trong chất đệm không bay hơi thứ nhất, và trong đó peptit được làm khô thứ nhất có độ pH ghi nhớ thứ nhất gần bằng độ pH của peptit thứ nhất này trong chất đệm không bay hơi thứ nhất; (b) peptit thứ hai hoặc muối của chúng, trong đó peptit thứ hai này được làm khô trong chất đệm không bay hơi thứ hai, và trong đó peptit được làm khô thứ hai có độ pH ghi nhớ thứ hai gần bằng độ pH của peptit thứ hai này trong chất đệm không bay hơi thứ hai; và (c) dung môi phân cực không proton; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 5%, trong đó peptit được làm khô thứ nhất duy trì độ pH ghi nhớ thứ nhất gần bằng độ pH của peptit thứ nhất này trong chất đệm không bay hơi thứ nhất khi peptit được làm khô thứ nhất được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton này, và trong đó peptit được làm khô thứ hai duy trì độ pH ghi nhớ thứ hai gần bằng độ pH của peptit thứ hai này trong chất đệm không bay hơi thứ hai khi peptit được làm khô thứ hai được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm ổn định để tiêm ngoài đường tiêu hóa, chế phẩm này chứa: peptit hoặc muối của chúng (chẳng hạn như muối hydroclorua hoặc muối axetat của chúng); và dung môi phân cực không proton, trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 5%.

Chế phẩm ổn định được mô tả trong bản mô tả này hữu dụng để tiêm ngoài đường tiêu hóa peptit bất kỳ mà có tính ổn định hoặc độ tan hạn chế hoặc kém trong môi trường nước. Do đó, theo một số phương án, peptit (hoặc mỗi peptit thứ nhất và thứ hai) hoặc muối của chúng được chọn từ nhóm bao gồm glucagon, pramlintide,

insulin, leuprolide, chất chủ vận LHRH, hormon tuyến cận giáp (PTH), amylin, độc tố botulinum, hematit, peptit dạng tinh bột, cholecystikinin, conotoxin, peptit ức chế dạ dày, yếu tố sinh trưởng giống insulin, yếu tố giải phóng hormon sinh trưởng, yếu tố kháng khuẩn, glatiramer, peptit giống glucagon-1 (GLP-1), chất chủ vận GLP-1, exenatide, chất tương tự của chúng, và hỗn hợp của chúng. Theo phương án được ưu tiên, peptit là glucagon hoặc chất tương tự glucagon hoặc chất giả peptit glucagon. Theo một phương án khác, peptit là hormon tuyến cận giáp. Theo một phương án khác nữa, peptit là leuprolide. Theo một phương án khác nữa, peptit là glatiramer. Theo một phương án khác nữa, peptit thứ nhất là pramlintide và peptit thứ hai là insulin. Theo một phương án khác nữa, peptit thứ nhất là glucagon và peptit thứ hai là exenatide.

Peptit (hoặc, theo các phương án trong đó chế phẩm chứa hai hoặc nhiều peptit, mỗi peptit trong số các peptit này) được trộn với chất đệm không bay hơi và được làm khô thành bột peptit khô. Chất đệm không bay hơi thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất đệm glyxin, chất đệm xitrat, chất đệm phosphat, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án được ưu tiên, chất đệm không bay hơi là chất đệm glyxin. Theo một phương án được ưu tiên khác, chất đệm không bay hơi là hỗn hợp của chất đệm xitrat và chất đệm phosphat. Theo một số phương án, trong đó chế phẩm này chứa hai hoặc nhiều peptit, chất đệm không bay hơi thứ nhất và chất đệm không bay hơi thứ hai là giống nhau. Theo một số phương án, trong đó chế phẩm này chứa hai hoặc nhiều peptit, chất đệm không bay hơi thứ nhất và chất đệm không bay hơi thứ hai là khác nhau.

Trong một số chế phẩm theo sáng chế, peptit được trộn với chất đệm không bay hơi và tá dược làm ổn định, và sau đó được làm khô thành bột peptit khô. Tá dược làm ổn định thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường, tinh bột, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, đường là trehaloza. Theo một số phương án, tinh bột là tinh bột hydroxyetyl (HES). Theo một số phương án, tá dược làm ổn định có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 1% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 60% (khối lượng/thể tích), từ 1% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 50% (khối lượng/thể tích), từ 1% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 40% (khối lượng/thể tích), từ 1% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 30% (khối lượng/thể tích), từ 1% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 20% (khối lượng/thể tích), từ 5% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 60% (khối lượng/thể tích), từ 5% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 50% (khối

lượng/thể tích), từ 5% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 40% (khối lượng/thể tích), từ 5% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 30% (khối lượng/thể tích), từ 5% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 20% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 60% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 50% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 40% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 30% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 10% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 20% (khối lượng/thể tích). Theo một số phương án, trong đó chế phẩm này chứa hai peptit, cả peptit thứ nhất trong chất đệm không bay hơi thứ nhất và peptit thứ hai trong chất đệm không bay hơi thứ hai còn chứa tá dược làm ổn định, và tá dược làm ổn định này với peptit thứ nhất trong chất đệm không bay hơi thứ nhất và tá dược làm ổn định này với peptit thứ hai trong chất đệm không bay hơi thứ hai là giống nhau. Theo phương án khác, trong đó chế phẩm này chứa hai peptit, cả peptit thứ nhất trong chất đệm không bay hơi thứ nhất và peptit thứ hai trong chất đệm không bay hơi thứ hai còn chứa tá dược làm ổn định, và tá dược làm ổn định này với peptit thứ nhất trong chất đệm không bay hơi thứ nhất và tá dược làm ổn định này với peptit thứ hai trong chất đệm không bay hơi thứ hai là khác nhau.

Khi peptit hoặc các peptit và chất đệm không bay hơi hoặc (các) peptit, chất đệm không bay hơi và tá dược làm ổn định được làm khô thành bột, bột peptit khô được hoà tan hoặc được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton. Ví dụ về dung môi phân cực không proton bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dung môi sau: dimethylsulfoxit (DMSO), dimethylformamit (DMF), etyl axetat, n-metyl pyrrolidon (NMP), dimethylaxetamit (DMA), propylen carbonat, và hỗn hợp của chúng. Dimethylsulfoxit (DMSO), n-metyl pyrrolidon (NMP), etyl axetat, và hỗn hợp của một hoặc nhiều DMSO, NMP, và etyl axetat là các dung môi phân cực không proton được đặc biệt ưu tiên. Theo phương án được ưu tiên, dung môi phân cực không proton là DMSO. Theo một phương án được ưu tiên khác, dung môi phân cực không proton là hỗn hợp của DMSO và NMP. Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, dung môi phân cực không proton là hỗn hợp của DMSO và etyl axetat.

Theo một số phương án, peptit hoặc các peptit được hoàn nguyên trong hỗn hợp gồm dung môi phân cực không proton (ví dụ, dimethylsulfoxit (DMSO), dimethylformamit (DMF), etyl axetat, n-metyl pyrrolidon (NMP), dimethylaxetamit (DMA), propylen carbonat, hoặc hỗn hợp của chúng) và đồng dung môi làm hạ điểm

đông đặc của chế phẩm này. Theo một số phương án, đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này ít nhất là khoảng 5°C, ít nhất là khoảng 10°C, ít nhất là khoảng 15°C, hoặc ít nhất là khoảng 20°C. Theo một số phương án, đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này đến khoảng 3°C, đến khoảng 2°C, đến khoảng 1°C, hoặc đến khoảng 0°C hoặc thấp hơn. Theo một số phương án, đồng dung môi là dung môi phân cực proton. Theo phương án được ưu tiên, đồng dung môi được chọn từ etanol, propylen glycol (PG), glyxerol, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, đồng dung môi có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 10% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 50% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 40% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 30% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 25% (khối lượng/thể tích), từ 15% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 50% (khối lượng/thể tích), từ 15% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 40% (khối lượng/thể tích), từ 15% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 30% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 15% (khối lượng/thể tích) đến khoảng 25% (khối lượng/thể tích).

Quan trọng là, chế phẩm theo sáng chế có rất ít hơi ẩm sót lại và, do đó, peptit trong chế phẩm này vẫn ổn định trong thời gian dài. Theo phương án được ưu tiên, hàm lượng ẩm của chế phẩm theo sáng chế nhỏ hơn khoảng 4%, tốt hơn là, nhỏ hơn khoảng 3%, tốt hơn là, nhỏ hơn khoảng 2%, và tốt hơn nữa là, nhỏ hơn khoảng 1%, tốt hơn là, nhỏ hơn khoảng 0,5%, tốt hơn là, nhỏ hơn khoảng 0,25%, tốt hơn là, nhỏ hơn khoảng 0,2%, tốt hơn là, nhỏ hơn khoảng 0,15%, hoặc tốt hơn là, nhỏ hơn khoảng 0,1%. Theo phương án được ưu tiên khác, hàm lượng ẩm của chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,01% đến khoảng 4%, tốt hơn là, từ 0,01% đến khoảng 3%, tốt hơn là, từ 0,01% đến khoảng 2%, tốt hơn là, từ 0,01% đến khoảng 1%, tốt hơn là, từ 0,1% đến khoảng 4%, tốt hơn là, từ 0,1% đến khoảng 3%, tốt hơn là, từ 0,1% đến khoảng 2%, tốt hơn là, từ 0,1% đến khoảng 1%, tốt hơn là, từ 0,25% đến khoảng 4%, tốt hơn là, từ 0,25% đến khoảng 3%, tốt hơn là, từ 0,25% đến khoảng 2%, tốt hơn là, từ 0,25% đến khoảng 1%, hoặc tốt hơn là, từ 0,5% đến khoảng 1%.

Khi peptit được trộn với chất đệm không bay hơi, chất đệm không bay hơi được chọn sao cho peptit có độ pH mà có tính ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất trong môi trường nước. Khi được làm khô, peptit sẽ có độ pH ghi nhớ mà có tính ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất và duy trì độ

pH ghi nhớ đó khi được hoà tan hoặc được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton. Như vậy, theo phương án được ưu tiên, peptit trong chế phẩm này sẽ có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0 để đảm bảo tính ổn định lớn nhất, khả năng hoà tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất. Theo phương án khác, peptit trong chế phẩm này sẽ có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 3,0 đến 5,0 để đảm bảo tính ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất. Theo phương án khác, peptit trong chế phẩm này sẽ có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 4,0 đến 5,0 để đảm bảo tính ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất. Theo phương án khác nữa, peptit sẽ có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 4,0 đến khoảng 6,0 để đảm bảo tính ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất. Theo phương án khác nữa, peptit sẽ có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0 để đảm bảo tính ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất. Theo một số phương án, trong đó chế phẩm chứa hai peptit, peptit thứ nhất có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0 để đảm bảo tính ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất, và peptit thứ hai này có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5, hoặc từ 6,0 đến 8,0, để đảm bảo tính ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất. Theo một số phương án, trong đó chế phẩm chứa hai peptit, peptit thứ nhất có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 3,0 đến 5,0 để đảm bảo tính ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất, và peptit thứ hai này có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5, hoặc từ 6,0 đến 8,0, để đảm bảo tính ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất. Theo phương án khác, trong đó chế phẩm chứa hai peptit, peptit thứ nhất có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0 để đảm bảo tính ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất, và peptit thứ hai này có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 4,0 đến 5,0 để đảm bảo tính ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực biết rõ việc làm thế nào để xác định độ pH tối ưu để thu được peptit có tính ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất.

Liều thích hợp bất kỳ của peptit hoặc các peptit có thể được bào chế trong chế phẩm ổn định theo sáng chế. Thông thường, peptit (hoặc, trong các phương án chứa hai hoặc nhiều peptit, mỗi peptit trong số các peptit này) có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 mg/mL đến 100 mg/mL. Theo một số phương án, peptit có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 10 mg/mL đến 60

mg/mL. Theo phương án khác, peptit có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 20 mg/mL đến 50 mg/mL. Theo phương án khác nữa, peptit có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 5 mg/mL đến 15 mg/mL. Theo phương án khác nữa, peptit có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 mg/mL đến 2 mg/mL. Theo phương án khác nữa, peptit có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg/mL đến 50 mg/mL. Hơn nữa, người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng liều peptit có thể được thay đổi tùy thuộc vào peptit được sử dụng và bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cần điều trị.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế còn chứa chất chống oxy hoá. Theo phương án khác, chế phẩm này còn chứa chất càn hoá. Theo phương án khác nữa, chế phẩm theo sáng chế còn chứa chất bảo quản.

Theo một khía cạnh khác, tác giả sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn mà có thể được điều trị, được làm thuyên giảm, hoặc được ngăn ngừa bằng cách cho đối tượng dùng chế phẩm peptit ổn định như được mô tả trong bản mô tả này với lượng hữu hiệu để điều trị, làm thuyên giảm hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn. Theo một số phương án, bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn là chứng giảm glucoza huyết. Theo một số phương án, trong đó bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn là chứng giảm glucoza huyết, phương pháp này bao gồm bước sử dụng chế phẩm glucagon ổn định theo sáng chế với lượng hữu hiệu để điều trị chứng giảm glucoza huyết. Theo một số phương án, bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn là bệnh tiểu đường. Trong một số phương án, trong đó bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn là bệnh tiểu đường, phương pháp này bao gồm bước sử dụng chế phẩm insulin và pramlintide ổn định theo sáng chế với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh tiểu đường.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm ổn định để tiêm ngoài đường tiêu hóa, quy trình này bao gồm các bước: làm khô peptit và chất đệm không bay hơi thành bột peptit khô; và hoàn nguyên bột peptit khô bằng dung môi phân cực không proton, bằng cách đó tạo ra chế phẩm ổn định, trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm ổn định nhỏ hơn 5%. Theo một số phương án, bột peptit khô có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit trong chất đệm không bay hơi, và bột

peptit khô này duy trì độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit trong chất đệm không bay hơi khi bột peptit khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất bộ kit để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn, bộ kit này chứa: chế phẩm ổn định chứa một hoặc nhiều peptit hoặc muối của chúng, trong đó (các) peptit được làm khô trong chất đệm không bay hơi, và trong đó (các) peptit khô có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của (các) peptit trong chất đệm không bay hơi; và dung môi phân cực không proton; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 5%, và trong đó (các) peptit khô duy trì độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của (các) peptit này trong chất đệm không bay hơi khi (các) peptit khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton; và ống tiêm để sử dụng chế phẩm ổn định này cho đối tượng.

Theo một số phương án, bộ kit này là để điều trị chứng giảm glucoza huyết và chế phẩm ổn định bao gồm chế phẩm glucagon như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, bộ kit này là để điều trị bệnh tiểu đường và chế phẩm ổn định bao gồm chế phẩm insulin và pramlintide như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, ống tiêm là một phần của dụng cụ tiêm dạng bút, dụng cụ tiêm tự động hoặc bơm. Theo một số phương án, ống tiêm được nạp sẵn chế phẩm ổn định. Theo một số phương án, bộ kit này còn chứa tờ hướng dẫn sử dụng, trong đó tờ hướng dẫn sử dụng này hướng dẫn việc sử dụng chế phẩm ổn định để điều trị cho đối tượng cần chúng.

Các mục đích, đặc điểm, và ưu điểm của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực nhờ phần mô tả chi tiết và yêu cầu bảo hộ sau đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa hàm lượng glucagon trong huyết tương sau khi tiêm glucagon đông khô-glyxin-trehaloza được hoà tan trong DMSO hoặc NMP.

Fig.2 minh họa hàm lượng glucoza trong máu sau khi tiêm glucagon đông khô-glyxin-trehaloza được hoà tan trong DMSO hoặc NMP.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Mở đầu

Peptit có thể thoái biến thông qua một số cơ chế khác nhau, bao gồm phản ứng tách nhóm amit, phản ứng oxy hoá, thủy phân, trao đổi disulfua và sự triệt quang hoá. Ngoài ra, nước đóng vai trò làm chất dẻo hoá, mà tạo thuận lợi cho sự tháo xoắn của phân tử protein và sự kết tụ phân tử không thuận nghịch. Do đó, để tạo ra chế phẩm peptit mà ổn định theo thời gian ở nhiệt độ môi trường xung quanh hoặc nhiệt độ sinh lý, chế phẩm peptit không chứa nước hoặc gần như không chứa nước thường là cần thiết.

Việc biến đổi chế phẩm peptit dạng nước thành chế phẩm bột khô là một cách để làm tăng tính ổn định của dược phẩm peptit. Ví dụ, chế phẩm peptit có thể được làm khô bằng cách sử dụng các kỹ thuật khác nhau, bao gồm phun sấy, làm đông khô hoặc sấy thăng hoa, và hút ẩm. Chế phẩm bột peptit khô thu được bằng các kỹ thuật này có tính ổn định theo thời gian tăng lên đáng kể ở nhiệt độ môi trường xung quanh hoặc thậm chí ở nhiệt độ sinh lý.

Sáng chế một phần dựa trên sự phát hiện bất ngờ rằng chế phẩm peptit ổn định (ví dụ, chế phẩm giải phóng glucagon ổn định) có thể được bào chế dễ dàng bằng cách trước tiên làm đông khô một hoặc nhiều peptit (ví dụ, peptit glucagon) trong chất đệm không bay hơi thành bột peptit khô. Peptit khô có “độ pH ghi nhớ” xác định của độ pH của peptit này trong chất đệm không bay hơi mà peptit được làm khô từ đó. Khi được làm khô, bột peptit thu được, ví dụ, glucagon đông-khô, được hoà tan trong dung môi phân cực không proton, bằng cách đó tạo thành chế phẩm ổn định, trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 5% và, tốt hơn là, nhỏ hơn 4%, nhỏ hơn 3%, nhỏ hơn 2%, nhỏ hơn 1%, nhỏ hơn 0,5%, nhỏ hơn 0,25%, nhỏ hơn 0,15%, hoặc nhỏ hơn 0,1%. Peptit khô duy trì độ pH ghi nhớ xác định của nó khi được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton, tức là, độ pH của peptit khi được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton gần bằng độ pH của peptit này trong chất đệm không bay hơi mà nó được làm khô từ đó. Có lợi là, khi được bào chế, chế phẩm này (ví dụ, chế phẩm glucagon) ổn định trong thời gian dài, sẵn sàng để sử dụng mà không cần phải hoàn nguyên, và có tác dụng trong một khoảng nhiệt độ.

Quan trọng là, kỹ thuật bào chế theo sáng chế có thể áp dụng rộng rãi để phân phối nhiều loại peptit khác mà, giống như glucagon, có tính ổn định và độ tan kém

hoặc hạn chế trong môi trường nước. Trên thực tế, rõ ràng là việc bào chế peptit với dung môi phân cực không proton (ví dụ, DMSO, NMP, etyl axetat, hoặc hỗn hợp của chúng) thành dung dịch không chứa nước, nồng độ cao là nền tảng phân phối vô giá đối với nhóm dược chất—peptit điều trị quan trọng. Chế phẩm ổn định được mô tả trong bản mô tả này tăng cường có lợi sự phân phối đồng đều của thuốc peptit và tạo ra độ ổn định bảo quản bổ sung chống lại các con đường thoái biến liên quan đến sự kết tụ, oxy hóa và thủy phân.

Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, chế phẩm ổn định được mô tả trong bản mô tả này bảo quản thuốc peptit ở dạng ổn định trong khoảng thời gian dài, ví dụ, trong khoảng thời gian đủ để tạo ra thời hạn sử dụng mong muốn của chế phẩm này mà không có sự thoái biến ở mức độ không chấp nhận được của dược chất trước khi sử dụng. Tính chất mong muốn của chế phẩm tiêm là chúng không chứa nước và không phản ứng với peptit. Theo các phương án này, có thể bảo quản chế phẩm tiêm trực tiếp trong chính dụng cụ tiêm.

Chế phẩm tiêm ổn định theo sáng chế chứa liều được phân phối cần thiết của peptit hoặc các peptit điều trị (ví dụ, liều cần thiết cho việc điều trị bằng thuốc) và tốt hơn là ở thể tích nhỏ. Ví dụ, theo một số phương án chế phẩm tiêm chứa liều điều trị của peptit (ví dụ, glucagon) có thể tích bằng ít nhất là khoảng 1,0 microlit (giới hạn dưới là chức năng của thiết bị nạp), tốt hơn nằm trong khoảng từ 10 mililit đến 250 microlit. Sự phân phối liều điều trị của peptit ở thể tích nhỏ được thực hiện theo các phương án được ưu tiên nhất định bằng cách cô đặc liều của peptit hoặc các peptit điều trị (ví dụ, glucagon) ở dạng ổn định trong dung môi phân cực không proton thích hợp để tiêm theo sáng chế.

Ngoài ra, chế phẩm ổn định theo sáng chế là thích hợp để sử dụng mà không cần pha loãng trước khi tiêm. Nhiều sản phẩm peptit điều trị và vắc xin có bán trên thị trường hiện nay được sản xuất ở dạng hạt rắn để tăng cường tính ổn định khi bảo quản. Các chế phẩm này được pha loãng trước khi tiêm trong nước tiệt trùng, dung dịch đệm phosphat, hoặc nước muối đẳng trương. Ngược lại, theo các phương án được ưu tiên nhất định theo sáng chế, peptit điều trị được cô đặc bằng cách sử dụng các kỹ thuật xử lý chế phẩm hạt (ví dụ, sấy phun, làm đông khô, v.v.) thường được sử dụng trong ngành công nghiệp dược phẩm để bào chế chế phẩm để tiêm. Theo phương án được ưu

tiên, liều điều trị của thuốc peptit thu được bằng cách hoà tan peptit, mà trước hết được làm đông khô với chất đệm không bay hơi (và tuỳ ý các thành phần bổ sung chẳng hạn như tá dược làm ổn định) thành bột khô có rất ít hàm lượng ẩm sót lại. Khi bào chế xong, bột peptit khô được hoà tan trong dung môi phân cực không proton, chẳng hạn như DMSO, NMP, etyl axetat, hoặc hỗn hợp của các dung môi này. Do đó, theo mục đích của sáng chế, chế phẩm ổn định, thể tích nhỏ theo sáng chế được tiêm, được truyền, hoặc được sử dụng theo cách khác cho động vật (ví dụ, người bệnh), mà không cần pha loãng trước chế phẩm này trước khi tiêm như được yêu cầu đối với hầu hết các sản phẩm hoàn nguyên. Như vậy, theo phương án được ưu tiên, chế phẩm thể tích nhỏ theo sáng chế có thể sử dụng được mà không cần pha loãng, hoặc hoàn nguyên, hoặc làm lạnh trước.

II. Định nghĩa

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ sau đây có nghĩa như sau:

Thuật ngữ “dược chất” bao hàm hợp chất peptit cùng với muối dược dụng của chúng. Muối hữu dụng là đã biết đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực và bao gồm muối với axit vô cơ, axit hữu cơ, bazơ vô cơ, hoặc bazơ hữu cơ. Dược chất hữu dụng theo sáng chế là các hợp chất peptit mà mang lại hiệu quả mong muốn, có lợi, và thường là có tác dụng dược lý khi sử dụng cho người hoặc động vật, dù là riêng lẻ hoặc kết hợp với tá dược hoặc thành phần trợ khác.

Các thuật ngữ “peptit,” “polypeptit” và/hoặc “hợp chất peptit” dùng để chỉ polyme có lên đến khoảng 80 gốc axit amin liên kết với nhau bởi liên kết amit (CONH). Chất tương tự, dẫn xuất, chất chủ vận, chất đối kháng và muối dược dụng của hợp chất peptit bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này đều thuộc phạm trù này. Các thuật ngữ này cũng bao gồm peptit và/hoặc hợp chất peptit mà có D-axit amin, axit amin được cải biến, được tạo dẫn xuất hoặc không có trong tự nhiên ở cấu hình D- hoặc L- và/hoặc đơn vị giả peptit như là một phần của cấu trúc của chúng.

Thuật ngữ “chất mang dược dụng” dùng để chỉ dung môi dược dụng, chất tạo huyền phù hoặc tá dược lỏng để phân phối hợp chất peptit theo sáng chế cho động vật có vú chẳng hạn như động vật hoặc người. Theo phương án được ưu tiên, chất mang dược dụng là dung môi phân cực không proton.

Thuật ngữ “dung môi phân cực không proton” dùng để chỉ dung môi phân cực mà không chứa hydro có tính axit và không có tác dụng như là chất cho liên kết hydro. Ví dụ về dung môi phân cực không proton bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimethylsulfoxit (DMSO), dimethylformamit (DMF), etyl axetat, n-metyl pyrrolidon (NMP), dimethylaxetamit (DMA), và propylen carbonat. Thuật ngữ dung môi phân cực không proton cũng bao hàm hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi phân cực không proton, ví dụ, hỗn hợp của hai hoặc nhiều dimethylsulfoxit (DMSO), dimethylformamit (DMF), etyl axetat, n-metyl pyrrolidon (NMP), dimethylaxetamit (DMA), và propylen carbonat.

Thuật ngữ thành phần, tá dược hoặc phần tử “dược dụng” là thành phần mà thích hợp để sử dụng cho người và/hoặc động vật mà không gây ra tác dụng phụ bất lợi không thích hợp (chẳng hạn như gây độc, gây kích thích và đáp ứng dị ứng) tương xứng với tỷ lệ có lợi/nguy cơ hợp lý.

Thuật ngữ “tính ổn định hoá học” nghĩa là đối với dược chất, tỷ lệ phần trăm chấp nhận được của các sản phẩm thoái biến bị tạo ra bằng con đường hoá học chẳng hạn như sự oxy hoá hoặc sự thủy phân được tạo thành. Cụ thể là, chế phẩm được coi là ổn định về mặt hoá học nếu không nhiều hơn khoảng 20% sản phẩm bị phân hủy được tạo ra sau một năm bảo quản ở nhiệt độ bảo quản dự kiến của sản phẩm này (ví dụ, nhiệt độ trong phòng); hoặc bảo quản sản phẩm ở nhiệt độ 30°C/độ ẩm tương đối 60% trong thời gian một năm; hoặc bảo quản sản phẩm ở nhiệt độ 40°C/ độ ẩm tương đối 75% trong thời gian một tháng, và tốt hơn là ba tháng. Theo một số phương án, chế phẩm ổn định hoá học chứa sản phẩm bị phân hủy với lượng nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 15%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 4%, nhỏ hơn 3%, nhỏ hơn 2%, hoặc nhỏ hơn 1% được tạo ra sau thời gian bảo quản dài ở nhiệt độ bảo quản dự kiến của sản phẩm.

Thuật ngữ “tính ổn định vật lý” có nghĩa là đối với dược chất, tỷ lệ phần trăm chấp nhận được của khối kết tụ (ví dụ, dime, trime và dạng khác lớn hơn) được tạo thành. Cụ thể là, chế phẩm được coi là ổn định về mặt vật lý nếu không nhiều hơn khoảng 15% khối kết tụ được tạo ra sau một năm bảo quản ở nhiệt độ bảo quản dự kiến của sản phẩm (ví dụ, nhiệt độ trong phòng); hoặc bảo quản sản phẩm ở nhiệt độ 30°C/độ ẩm tương đối 60% trong thời gian một năm; hoặc bảo quản sản phẩm ở nhiệt

độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% trong một tháng, và tốt hơn là ba tháng. Theo một số phương án, chế phẩm ổn định vật lý chứa khối kết tụ với lượng nhỏ hơn 15%, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 4%, nhỏ hơn 3%, nhỏ hơn 2%, hoặc nhỏ hơn 1% được tạo ra sau thời gian bảo quản dài ở nhiệt độ bảo quản dự kiến của sản phẩm.

Thuật ngữ “chế phẩm ổn định” dùng để chỉ ít nhất là khoảng 65% dược chất ổn định về mặt hoá học và vật lý còn lại sau hai tháng bảo quản ở nhiệt độ trong phòng. Chế phẩm được đặc biệt ưu tiên là chế phẩm trong đó ít nhất là khoảng 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% dược chất ổn định về mặt hoá học và vật lý còn lại trong các điều kiện bảo quản này. Chế phẩm ổn định được đặc biệt ưu tiên là chế phẩm không bị thoái biến sau khi chiếu xạ tiệt trùng (ví dụ, gamma, beta hoặc chùm electron).

Cụm từ “chủ yếu bao gồm” được sử dụng trong bản mô tả này để loại trừ yếu tố bất kỳ mà có thể làm thay đổi đáng kể các tính chất quan trọng của chế phẩm ổn định mà cụm từ này đề cập đến.

Thuật ngữ “sinh khả dụng” được xác định theo mục đích của sáng chế để chỉ mức độ mà dược chất, chẳng hạn như hợp chất peptit, được hấp thụ từ chế phẩm này.

Thuật ngữ “toàn thân” có nghĩa là, đối với việc phân phối hoặc sử dụng dược chất, chẳng hạn như hợp chất peptit, cho đối tượng, dược chất này có thể phát hiện được ở mức nồng độ có ý nghĩa về mặt sinh học trong huyết tương máu của đối tượng.

Thuật ngữ “giải phóng có kiểm soát” được xác định theo mục đích của sáng chế là sự giải phóng của dược chất ở tốc độ mà nồng độ trong máu (ví dụ, huyết tương) được duy trì trong khoảng có tác dụng điều trị, nhưng thấp hơn nồng độ gây độc trong một khoảng thời gian là khoảng một giờ hoặc lâu hơn, tốt hơn là 12 giờ hoặc lâu hơn.

Thuật ngữ “tiêm ngoài đường tiêu hóa” dùng để chỉ việc sử dụng dược chất, chẳng hạn như hợp chất peptit, bằng cách tiêm dưới hoặc qua một hoặc nhiều lớp da hoặc màng nhầy của động vật, chẳng hạn như người. Tiêm ngoài đường tiêu hóa tiêu chuẩn được thực hiện ở vùng trong da, dưới da, hoặc trong cơ của động vật, ví dụ, người bệnh. Theo một số phương án, vị trí sâu là đích để tiêm dược chất như được mô tả trong bản mô tả này.

Các thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” dùng để chỉ việc trì hoãn sự khởi phát, việc làm chậm hoặc việc đảo ngược tiến trình, hoặc làm thuyên giảm hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh mà áp dụng thuật ngữ này, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh này.

Các thuật ngữ “bệnh nhân,” “đối tượng”, hoặc “cá thể” được dùng thay thế lẫn nhau để chỉ động vật có vú, ví dụ, người hoặc động vật có vú không phải là người, ví dụ, động vật linh trưởng, chó, mèo, bò, cừu, lợn, ngựa, chuột, chuột nhắt, chuột hang, thỏ, hoặc chuột lang.

III. Chế phẩm peptit ổn định

Theo một khía cạnh của sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm ổn định để tiêm ngoài đường tiêu hóa. Có lợi là, khi được bào chế, chế phẩm này ổn định trong thời gian dài, sẵn sàng để sử dụng mà không cần phải hoàn nguyên, và có tác dụng trong một khoảng nhiệt độ. Ngoài ra, chế phẩm ổn định theo sáng chế là hữu dụng để tiêm ngoài đường tiêu hóa peptit bất kỳ mà có tính ổn định hoặc độ tan hạn chế hoặc kém trong môi trường nước. Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế làm tăng độ ổn định vật lý của peptit hoặc các peptit của chế phẩm này, ví dụ, bằng cách ngăn ngừa hoặc làm giảm sự tạo thành khối kết tụ của peptit hoặc các peptit.

Theo một số phương án, chế phẩm này chứa: (a) peptit hoặc muối của chúng, trong đó peptit này được làm khô trong chất đệm không bay hơi, và trong đó peptit khô có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit trong chất đệm không bay hơi; và (b) dung môi phân cực không proton; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 5%, và trong đó peptit khô duy trì độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit trong chất đệm không bay hơi khi peptit khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton.

Theo một số phương án, chế phẩm này chứa: (a) peptit thứ nhất hoặc muối của chúng, trong đó peptit thứ nhất này được làm khô trong chất đệm không bay hơi thứ nhất, và trong đó peptit khô thứ nhất có độ pH ghi nhớ thứ nhất gần bằng độ pH của peptit thứ nhất trong chất đệm không bay hơi thứ nhất; (b) peptit thứ hai hoặc muối của chúng, trong đó peptit thứ hai này được làm khô trong chất đệm không bay hơi thứ hai, và trong đó peptit khô thứ hai có độ pH ghi nhớ thứ hai gần bằng độ pH của peptit thứ hai này trong chất đệm không bay hơi thứ hai; và (c) dung môi phân cực

không proton; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 5%, trong đó peptit khô thứ nhất duy trì độ pH ghi nhớ thứ nhất gần bằng độ pH của peptit thứ nhất trong chất đệm không bay hơi thứ nhất khi peptit khô thứ nhất được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton, và trong đó peptit khô thứ hai duy trì độ pH ghi nhớ thứ hai gần bằng độ pH của peptit thứ hai này trong chất đệm không bay hơi thứ hai khi peptit khô thứ hai được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton.

Theo một số phương án, chế phẩm này về cơ bản chứa: (a) peptit hoặc muối của chúng, trong đó peptit này được làm khô trong chất đệm không bay hơi, và trong đó peptit khô có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit trong chất đệm không bay hơi; và (b) dung môi phân cực không proton; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 5%, và trong đó peptit khô duy trì độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit trong chất đệm không bay hơi khi peptit khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton.

A. Peptit

Chế phẩm ổn định theo sáng chế chứa một, hai, ba, bốn, hoặc nhiều peptit hoặc muối, chất tương tự, và/hoặc hỗn hợp của chúng. Peptit (cũng như là muối của chúng) thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glucagon, pramlintide, insulin, leuprolide, chất chủ vận hormon giải phóng hormon lutein hóa (LHRH), hormon tuyến cận giáp (PTH), amylin, độc tố botulinum, hematit, peptit dạng tinh bột, cholecystikinin, peptit ức chế dạ dày, yếu tố sinh trưởng giống insulin, yếu tố giải phóng hormon sinh trưởng, yếu tố kháng khuẩn, glatiramer, peptit giống glucagon-1 (GLP-1), chất chủ vận GLP-1, exenatide, chất tương tự của chúng, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, peptit là muối hydroclorua hoặc muối axetat.

Theo phương án được ưu tiên, peptit là glucagon hoặc chất tương tự glucagon hoặc chất giả peptit, hoặc muối của chúng (ví dụ, glucagon axetat). Theo một phương án khác, peptit là hormon tuyến cận giáp. Theo một phương án khác nữa, peptit là leuprolide. Theo một phương án khác nữa, peptit là glatiramer. Theo phương án khác, peptit là amylin hoặc giả amylin (ví dụ, pramlintide). Theo phương án khác nữa, peptit là insulin hoặc chất tương tự insulin (ví dụ, Lispro). Theo một số phương án, insulin

hoặc chế phẩm tương tự insulin là chế phẩm có hàm lượng kẽm thấp hoặc không chứa kẽm.

Theo một số phương án, chế phẩm này chứa hai peptit, trong đó peptit thứ nhất này là amylin hoặc giả amylin và peptit thứ hai là insulin hoặc chất tương tự insulin. Theo một số phương án, peptit thứ nhất là pramlintide và peptit thứ hai là insulin. Theo một số phương án, peptit thứ nhất là pramlintide và peptit thứ hai là chế phẩm insulin có hàm lượng kẽm thấp hoặc chế phẩm insulin không chứa kẽm.

Theo một số phương án, chế phẩm này chứa hai peptit, trong đó peptit thứ nhất này là glucagon và peptit thứ hai là peptit giống glucagon-1 (GLP-1) hoặc chất tương tự hoặc chất chủ vận GLP-1 (ví dụ, exenatide). Theo một số phương án, peptit thứ nhất là glucagon và peptit thứ hai là GLP-1. Theo một số phương án, peptit thứ nhất là glucagon và peptit thứ hai là exenatide.

Liều dùng thích hợp bất kỳ của peptit hoặc các peptit có thể được sử dụng bằng cách sử dụng chế phẩm theo sáng chế. Liều dùng được sử dụng, tất nhiên, sẽ thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố đã biết, chẳng hạn như đặc điểm dược động học của peptit cụ thể, muối, hoặc tổ hợp của chúng; tuổi tác, sức khỏe, hoặc thể trọng của đối tượng; bản chất và mức độ của triệu chứng; đặc điểm chuyển hóa của dược chất và bệnh nhân, loại phương pháp điều trị đang tiến hành; tần suất điều trị; hoặc hiệu quả mong muốn. Thông thường, peptit (hoặc, trong đó chế phẩm ổn định chứa hai hoặc hơn hai peptit, mỗi peptit trong số các peptit này) có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 mg/mL đến 100 mg/mL (ví dụ, khoảng 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, hoặc 100 mg/mL).

Theo một số phương án, peptit có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 mg/mL đến 60 mg/mL. Theo một số phương án, peptit có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 10 mg/mL đến 50 mg/mL. Theo phương án khác, peptit có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 20 mg/mL đến 50 mg/mL. Theo phương án khác nữa, peptit có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 5 mg/mL đến 15 mg/mL. Theo phương án khác nữa, peptit có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 mg/mL đến 2 mg/mL. Một lần nữa, người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng liều

peptit có thể thay đổi tùy thuộc vào peptit được sử dụng và bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cần điều trị.

Theo phương án được ưu tiên hơn, peptit được trộn với chất đệm không bay hơi, và tùy ý với tá được làm ổn định, và sau đó được làm khô thành bột peptit khô. Theo các phương án, trong đó chế phẩm ổn định chứa hai hoặc hơn hai peptit, thì mỗi peptit được trộn riêng với chất đệm không bay hơi, và tùy ý tá được làm ổn định, và sau đó được làm khô thành bột peptit khô. Peptit dễ bị thủy phân ở các liên kết với gốc asparagin và sự oxy hoá của metionin, do đó việc sử dụng chất đệm không bay hơi trong chế phẩm theo sáng chế sẽ tác động có lợi đến tính ổn định hoá học. Như được mô tả chi tiết hơn dưới đây, mặc dù độ pH không liên quan trong dung môi phân cực không proton, profil điện tích của peptit trong dung môi phân cực không proton sẽ ảnh hưởng đến tính ổn định của nó. Profil điện tích của peptit trong dung môi phân cực không proton sẽ là hàm số của độ pH của dung dịch nước mà từ đó nó được làm khô trước đó, *tức là*, có “độ pH ghi nhớ” sau khi hoà tan hoặc hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton. Để đạt được profil điện tích mong muốn đối với peptit được hoà tan trong dung môi phân cực không proton, peptit được làm khô từ dung dịch nước được đệm ở độ pH mà mang lại độ ổn định tối ưu, độ tan tối ưu, và sự thoái biến ít nhất trong dung môi phân cực không proton.

Như vậy, chất đệm không bay hơi mà hữu ích trong chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này là các chất đệm mà hỗ trợ cho sự tạo thành độ pH có độ ổn định lớn nhất, độ tan lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất cũng như là các chất đệm hỗ trợ cho việc loại bỏ hơi ẩm sót lại hoặc hàm lượng nước khỏi bột peptit khô. Chất đệm không bay hơi bao gồm chất đệm mà không bay hơi ra ngoài theo cách tương tự như nước khi sấy/làm đông khô. Chất đệm không bay hơi thích hợp bao gồm, ví dụ, chất đệm glyxin, chất đệm xitrat, chất đệm phosphat, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất đệm không bay hơi là chất đệm glyxin hoặc chất đệm xitrat. Theo một số phương án, chất đệm không bay hơi là chất đệm glyxin. Theo một số phương án, chất đệm không bay hơi là hỗn hợp của chất đệm glyxin và chất đệm xitrat. Theo một số phương án, chất đệm không bay hơi là hỗn hợp của chất đệm xitrat và chất đệm phosphat.

B. Tá dược làm ổn định

Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được làm ổn định hơn nữa để đảm bảo tính ổn định của peptit được bao gồm trong đó. Theo một số phương án, tính ổn định của chế phẩm tiêm được tăng cường bằng cách bao gồm một hoặc nhiều chất làm ổn định hoặc tá dược làm ổn định vào chế phẩm này trước khi làm khô peptit hoặc các peptit. Theo phương án khác, tính ổn định của chế phẩm tiêm được tăng cường bằng cách hoàn nguyên peptit khô hoặc các peptit khô bằng chất làm ổn định hoặc tá dược làm ổn định trong dung môi phân cực không proton.

Theo một số phương án, tá dược làm ổn định là chất bảo quản đông lạnh (cryoprotectant). Như thể hiện dưới đây trong phần ví dụ, việc bổ sung chất bảo quản đông lạnh, chẳng hạn như trehaloza, bảo vệ chế phẩm peptit theo sáng chế chống lại tính không ổn định liên quan đến các chu trình đông lạnh-rã đông. Ngoài ra, đã thể hiện trong bản mô tả này là việc bổ sung chất bảo quản đông lạnh trehaloza cũng thúc đẩy sự rã đông nhanh của chế phẩm peptit đã được làm đông lạnh. Tính chất rã đông nhanh là ưu điểm bất ngờ, đặc biệt là trong trường hợp y tế khẩn cấp, chẳng hạn như giai đoạn giảm glucoza huyết nghiêm trọng, trong đó chế phẩm peptit theo sáng chế được làm đông và cần được sử dụng nhanh. Do đó, theo một khía cạnh khác của sáng chế, chế phẩm ổn định có tính ổn định đông lạnh- rã đông được cải thiện, tốc độ rã đông được gia tăng, và/hoặc profil rã đông được gia tăng.

Theo một số phương án, tá dược làm ổn định được chọn từ đường, tinh bột, rượu đường, và hỗn hợp của chúng. Ví dụ về đường thích hợp để làm tá dược làm ổn định bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trehaloza, glucoza, sucroza, v.v. Ví dụ về tinh bột thích hợp để làm tá dược làm ổn định bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột hydroxyetyl (HES). Ví dụ về rượu đường thích hợp để làm tá dược làm ổn định bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, manitol và sorbitol. Theo một số phương án, ít nhất là một tá dược làm ổn định (ví dụ, đường, tinh bột, rượu đường, hoặc hỗn hợp của chúng) có khả năng tăng cường tính ổn định của peptit trong quy trình làm đông lạnh - rã đông, gia tăng tốc độ rã đông của chế phẩm này, hoặc gia tăng profil rã đông của chế phẩm này.

Theo một số phương án, tá dược làm ổn định có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 1% (khối lượng/thể tích) đến 60% (khối lượng/thể tích), từ 1% (khối lượng/thể tích) khoảng 50% (khối lượng/thể tích), từ 1% (khối lượng/thể tích) đến 40% (khối lượng/thể tích), từ 1% (khối lượng/thể tích) đến 30% (khối lượng/thể tích), từ 1% (khối lượng/thể tích) đến 20% (khối lượng/thể tích), từ 5% (khối lượng/thể tích) khoảng 60% (khối lượng/thể tích), từ 5% (khối lượng/thể tích) đến 50% (khối lượng/thể tích), từ 5% (khối lượng/thể tích) đến 40% (khối lượng/thể tích), từ 5% (khối lượng/thể tích) đến 30% (khối lượng/thể tích), từ 5% (khối lượng/thể tích) đến 20% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến 60% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến 50% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến 40% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến 30% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 10% (khối lượng/thể tích) đến 20% (khối lượng/thể tích). Theo một số phương án, tá dược làm ổn định có mặt trong chế phẩm này với lượng vào khoảng 1%, vào khoảng 5%, vào khoảng 10%, vào khoảng 15%, vào khoảng 20%, vào khoảng 25%, vào khoảng 30%, vào khoảng 35%, vào khoảng 40%, vào khoảng 45%, vào khoảng 50%, vào khoảng 55%, hoặc vào khoảng 60% (khối lượng/thể tích).

Trong chế phẩm chứa hai hoặc nhiều peptit, theo một số phương án, mỗi peptit này được làm khô trong hỗn hợp gồm có chất đệm không bay hơi và tá dược làm ổn định. Hỗn hợp của chất đệm không bay hơi và tá dược làm ổn định có thể giống nhau đối với mỗi peptit, hoặc chất đệm không bay hơi, tá dược làm ổn định, hoặc cả chất đệm không bay hơi và tá dược làm ổn định mà được sử dụng để làm khô mỗi peptit có thể là khác nhau. Theo phương án khác, một vài nhưng không phải tất cả các peptit có thể được làm khô trong hỗn hợp gồm có chất đệm không bay hơi và tá dược làm ổn định, trong khi peptit khác có thể được làm khô trong chất đệm không bay hơi khi không có mặt tá dược làm ổn định.

Theo một số phương án, chế phẩm này còn chứa chất làm ổn định bổ sung bao gồm, ví dụ, chất chống oxy hoá, chất càngh hoá và chất bảo quản. Ví dụ về chất chống oxy hoá thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit ascorbic, xystein, methionin, monothioglycerol, natri thiosulphat, sulfit, BHT, BHA, ascorbyl palmitat, propyl gallate, N-axetyl-L-xystein (NAC), và Vitamin E. Ví dụ về chất càngh hoá thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, EDTA, axit tartaric và muối của chúng,

glyxerin, và axit xitric và muối của chúng. Ví dụ về chất bảo quản thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu benzylic, methyl paraben, propyl paraben, và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, chế phẩm này còn chứa polyol làm ổn định. Chế phẩm và các nguyên liệu này được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 6,290,991 và 6,331,310.

C. Hoàn nguyên peptit được làm khô

Trong chế phẩm ổn định theo sáng chế, khi peptit và chất đệm không bay hơi (và tùy ý tá được làm ổn định) được làm khô thành bột, hoặc khi chế phẩm này chứa hai hoặc nhiều peptit, mỗi peptit này và chất đệm không bay hơi (mỗi peptit tùy ý cũng chứa tá được làm ổn định) được làm khô thành bột, bột peptit khô này, hoặc các bột peptit khô, được hoà tan hoặc được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton. Theo một số phương án, dung môi phân cực không proton được chọn từ dimetylsulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), etyl axetat, n-metyl pyrrolidon (NMP), dimetylaxetamit (DMA), propylen carbonat, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi phân cực không proton là hỗn hợp của hai hoặc hơn hai dimetylsulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), etyl axetat, n-metyl pyrrolidon (NMP), dimetylaxetamit (DMA), và propylen carbonat. Dimetylsulfoxit (DMSO), etyl axetat, và n-metyl pyrrolidon (NMP) là dung môi phân cực không proton được đặc biệt ưu tiên, mỗi dung môi này là dung môi tương thích sinh học. Theo một số phương án, dung môi phân cực không proton là dimetylsulfoxit (DMSO). Theo phương án khác, dung môi phân cực không proton là n-metyl pyrrolidon (NMP). Theo phương án khác, dung môi phân cực không proton là hỗn hợp của dimetylsulfoxit (DMSO) và n-metyl pyrrolidon (NMP). Theo phương án khác nữa, dung môi phân cực không proton là hỗn hợp của dimetylsulfoxit (DMSO) và etyl axetat. Theo một số phương án, bột peptit khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton mà là “nguyên chất,” tức là, không chứa đồng dung môi. Theo một số phương án, bột peptit khô được hoàn nguyên trong dung dịch chứa dung môi phân cực không proton và không chứa nước làm đồng dung môi.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế còn chứa ít nhất là một đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này. Đồng dung môi là dung môi phân

cực proton. Theo một số phương án, đồng dung môi được chọn từ etanol, propylen glycol (PG), glyxerol, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, đồng dung môi là etanol hoặc propylen glycol (PG). Đồng dung môi có thể có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 10% (khối lượng/thể tích) đến 50% (khối lượng/thể tích), ví dụ, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, hoặc khoảng 50% (khối lượng/thể tích). Theo một số phương án, đồng dung môi có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 10% (khối lượng/thể tích) đến 50% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến 40% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến 30% (khối lượng/thể tích), từ 10% (khối lượng/thể tích) đến 25% (khối lượng/thể tích), từ 15% (khối lượng/thể tích) đến 50% (khối lượng/thể tích), từ 15% (khối lượng/thể tích) đến 40% (khối lượng/thể tích), từ 15% (khối lượng/thể tích) đến 30% (khối lượng/thể tích), hoặc từ 15% (khối lượng/thể tích) đến 25% (khối lượng/thể tích). Theo một số phương án, ít nhất là một đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này ít nhất là 5°C, ít nhất là 10°C, ít nhất là 15°C, ít nhất là 20°C hoặc nhiều hơn so với chế phẩm giống như vậy mà không chứa đồng dung môi. Theo một số phương án, ít nhất là một đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này đến khoảng 3°C, đến khoảng 2°C, đến khoảng 1°C, hoặc đến khoảng 0°C hoặc thấp hơn.

D. Hàm lượng ẩm

Chế phẩm theo sáng chế có rất ít hơi ẩm sót lại và, do đó, peptit trong chế phẩm này vẫn ổn định trong thời gian dài. Theo một số phương án, chế phẩm ổn định theo sáng chế có hàm lượng ẩm nhỏ hơn 5%. Theo một số phương án, hàm lượng ẩm nhỏ hơn 4%, nhỏ hơn 3%, nhỏ hơn 2%, nhỏ hơn 1%, nhỏ hơn 0,5%, nhỏ hơn 0,4%, nhỏ hơn 0,3%, nhỏ hơn 0,25%, nhỏ hơn 0,2%, nhỏ hơn 0,15%, nhỏ hơn 0,1%, nhỏ hơn 0,075%, nhỏ hơn 0,05%, nhỏ hơn 0,025%, hoặc nhỏ hơn 0,01%. Theo một số phương án được ưu tiên, hàm lượng ẩm của chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,01% đến 5%, từ 0,01% đến 4%, từ 0,01% đến 3%, từ 0,01% đến 2%, từ 0,01% đến 1,5%, hoặc từ 0,01% đến 1%. Theo phương án được ưu tiên khác, hàm lượng ẩm của chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5%, từ 0,1% đến 4%, từ 0,1% đến 3%, từ 0,1% đến 2%, từ 0,1% đến 1,5%, hoặc từ 0,1% đến 1%. Theo phương án được ưu tiên khác, hàm lượng ẩm của chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,25% đến 5%, từ 0,25% đến 4%, từ 0,25% đến 3%, từ 0,25% đến 2%, hoặc từ 0,25%

đến 1,5%. Theo phương án được ưu tiên khác nữa, hàm lượng ẩm của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1%.

E. Độ pH ghi nhớ

“Độ pH ghi nhớ” của peptit là profil điện tích thu được (trạng thái proton hoá) sau khi làm khô peptit từ dung dịch nước được đệm (ví dụ, từ chất đệm không bay hơi). Trạng thái proton hoá, và do đó độ tan và tính ổn định của peptit, trong dung môi không chứa nước có hàm lượng ẩm rất thấp hoặc bằng không bị ảnh hưởng bởi độ pH trong nước của dung dịch peptit trước khi làm khô và điều kiện làm khô được sử dụng. Nếu peptit được làm khô trong loại chất đệm trong đó cả thành phần axit và thành phần bazơ đều không bay hơi, độ pH ghi nhớ của peptit khô sẽ gần bằng độ pH của peptit trong chất đệm không bay hơi. Xem tài liệu, ví dụ, *Enzymatic Reactions in Organic Media*, Koskinen, A.M.P., và Klibanov, A.M., eds., Springer (1996). Ngoài ra, độ pH của dung dịch nước được đệm (ví dụ, chất đệm không bay hơi) trong đó peptit được làm khô có thể được tối ưu hoá để tạo ra độ pH ghi nhớ cho peptit mà mang lại tính ổn định peptit tối ưu, độ tan tối đa, và sự thoái biến ít nhất khi peptit khô sau đó được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton. Bởi vì dung môi phân cực không proton không có khả năng trao đổi proton, khi peptit khô được hoàn nguyên vào dung môi phân cực không proton, chế phẩm được hoàn nguyên sẽ duy trì các tính chất về độ tan và tính ổn định của độ pH ghi nhớ tối ưu.

Đối với chế phẩm ổn định chứa hai, ba, bốn, hoặc nhiều peptit, mỗi peptit được làm khô sao cho nó có độ pH ghi nhớ riêng được làm cho tối ưu để có độ tan tối đa, độ ổn định lớn nhất, và sự thoái biến ít nhất. Theo các phương án trong đó có hai hoặc nhiều peptit trong chế phẩm này, khoảng pH ghi nhớ của peptit thứ nhất có thể gộp một phần lên khoảng pH ghi nhớ của peptit thứ hai (ví dụ, độ pH ghi nhớ của peptit thứ nhất có thể nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0, và độ pH ghi nhớ của peptit thứ hai có thể nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0), hoặc khoảng pH ghi nhớ của peptit thứ nhất có thể không gộp lên khoảng pH ghi nhớ của peptit thứ hai (ví dụ, độ pH ghi nhớ của peptit thứ nhất có thể nằm trong khoảng từ 4,0 đến 5,0, và độ pH ghi nhớ của peptit thứ hai có thể nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0).

Độ pH ghi nhớ của peptit có thể được đo bằng một số cách. Theo một phương pháp, độ pH ghi nhớ của peptit được đo bằng cách hoàn nguyên peptit khô vào nước

không được đệm và đo độ pH của peptit được hoàn nguyên bằng chất chỉ thị pH chẳng hạn như giấy pH hoặc điện cực pH đã chuẩn độ. Theo cách khác, độ pH ghi nhớ của peptit có thể được xác định đối với peptit mà đã được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton (ví dụ, DMSO) bằng cách bổ sung ít nhất là 20% nước vào dung môi phân cực không proton (ví dụ, DMSO) và đo độ pH bằng chất chỉ thị pH. Xem tài liệu, ví dụ, Baughman and Kreevoy, "Determination of Acidity in 80% Dimethyl Sulfoxide-20% Water," *Journal of Physical Chemistry*, 78(4):421-23 (1974). Việc đo độ pH trong dung dịch nước-dung môi phân cực không proton có thể đòi hỏi có sự hiệu chỉnh nhỏ (tức là, không nhiều hơn 0,2 đơn vị pH đối với mỗi Baughman và Kreevoy, trên đây).

Theo một số phương án, peptit khô có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit trong chất đệm không bay hơi mà từ đó nó được làm khô khi độ pH ghi nhớ của peptit được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton nằm trong phạm vi một đơn vị độ pH của độ pH của peptit trong chất đệm không bay hơi mà từ đó nó được làm khô (do đó, ví dụ, đối với peptit có độ pH là 3,0 trong chất đệm không bay hơi mà từ đó peptit được làm khô, độ pH ghi nhớ đối với peptit này là từ 2,0 đến 4,0, khi được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton, sẽ nằm trong phạm vi một đơn vị độ pH, và do đó độ pH ghi nhớ của peptit khô sẽ gần bằng độ pH của peptit này trong chất đệm không bay hơi). Theo một số phương án, peptit khô có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit này trong chất đệm không bay hơi mà từ đó nó được làm khô khi độ pH ghi nhớ của peptit khi nó được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton nằm trong khoảng một nửa đơn vị độ pH của độ pH của peptit này trong chất đệm không bay hơi mà từ đó nó được làm khô (do đó, ví dụ, đối với peptit có độ pH là 3,0 trong chất đệm không bay hơi mà từ đó peptit được làm khô, độ pH ghi nhớ đối với peptit này từ 2,5 đến 3,5, khi được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton, sẽ nằm trong khoảng một nửa đơn vị độ pH, và do đó độ pH ghi nhớ của peptit được làm khô sẽ gần bằng độ pH của peptit này trong chất đệm không bay hơi).

Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ là nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0. Theo một số

phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,5 đến 4,0. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 3,0 đến 5,0. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 3,0 đến 4,5. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 4,0 đến 5,0. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8,0. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,5. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 6,5 đến 9,0. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 7,0 đến 9,0. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 7,5 đến 9,0. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 8,0 đến 10,0. Theo một số phương án, peptit của chế phẩm ổn định có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 8,5 đến 10,0. Theo một số phương án, độ pH ghi nhớ của peptit có thể là khoảng 1,5, khoảng 2,0, khoảng 2,5, khoảng 3,0, khoảng 3,5, khoảng 4,0, khoảng 4,5, khoảng 5,0, khoảng 5,5, khoảng 6,0, khoảng 6,5, khoảng 7,0, khoảng 7,5, khoảng 8,0, khoảng 8,5, khoảng 9,0, khoảng 9,5, hoặc khoảng 10,0.

F. Chế phẩm điển hình

Theo một số phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm glucagon ổn định, chế phẩm glucagon chứa: peptit glucagon hoặc muối của chúng (ví dụ, glucagon axetat), trong đó glucagon được làm khô trong chất đệm không bay hơi được chọn từ chất đệm glyxin, chất đệm xitrat, chất đệm phosphat, và hỗn hợp của chúng, và trong đó glucagon khô có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0; và dung môi phân cực không proton được chọn từ nhóm bao gồm dimetylsulfoxit (DMSO), etyl axetat, n-metyl pyrrolidon (NMP), và hỗn hợp của chúng; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 5%, và trong đó glucagon khô duy trì độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0 khi glucagon khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton. Theo một số phương án, glucagon có mặt trong chế phẩm này với lượng

nằm trong khoảng từ 0,5 mg/mL đến 100 mg/mL, hoặc từ 1 mg/mL đến 50 mg/mL. Theo một số phương án, hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn khoảng 2%, nhỏ hơn khoảng 1%, nhỏ hơn khoảng 0,5%, hoặc nhỏ hơn khoảng 0,01%. Theo một số phương án, hàm lượng ẩm của chế phẩm này nằm trong khoảng từ 0,01% đến 3%. Theo một số phương án, chế phẩm này còn chứa tá dược làm ổn định được chọn từ đường (ví dụ, trehaloza), tinh bột (ví dụ, tinh bột hydroxyetyl (HES)), và hỗn hợp của chúng. Tá dược làm ổn định có thể có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 1% (khối lượng/thể tích) đến 60% (khối lượng/thể tích). Theo một số phương án, chế phẩm này còn chứa đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này, trong đó đồng dung môi được chọn từ etanol, propylen glycol, glyxerol, và hỗn hợp của chúng. Đồng dung môi có thể có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 10% (khối lượng/thể tích) đến 50% (khối lượng/thể tích).

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất chế phẩm glucagon ổn định, chế phẩm glucagon chứa: peptit glucagon hoặc muối của chúng (hoặc chất tương tự glucagon hoặc chất giả peptit); và dung môi phân cực không proton được chọn từ nhóm bao gồm dimetylsulfoxit (DMSO), n-metyl pyrrolidon (NMP) và hỗn hợp của chúng; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 3%. Theo phương án được ưu tiên, hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 2%, nhỏ hơn 1%, nhỏ hơn 0,5% và nhỏ hơn 0,25%. Theo phương án được ưu tiên khác, hàm lượng ẩm nằm trong khoảng từ 0,25% đến 3%, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,25 % đến 2%, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,25 % đến 1,5%, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,25% đến 1%, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1%.

Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm glucagon ổn định còn chứa chất đệm không bay hơi và tá dược làm ổn định là đường, tinh bột, hoặc rượu đường. Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm glucagon còn chứa chất đệm glyxin và manitol, hoặc chất đệm xitrat và manitol, hoặc chất đệm phosphat và manitol. Theo một số phương án, chế phẩm glucagon còn chứa chất đệm glyxin và trehaloza, hoặc chất đệm xitrat và trehaloza, hoặc chất đệm phosphat và trehaloza. Theo các phương án này, dung môi phân cực không proton có thể là DMSO, NMP, etyl axetat, hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, theo một phương án được ưu tiên, dung môi phân cực không proton là DMSO, và chất đệm không bay hơi là chất đệm glyxin. Theo một phương án được ưu tiên khác, dung môi phân cực không proton là DMSO, chất đệm không bay hơi là

chất đệm xitrat và tá dược làm ổn định là manitol. Theo một phương án được ưu tiên khác, dung môi phân cực không proton là DMSO, chất đệm không bay hơi là chất đệm glyxin, và tá dược làm ổn định là trehaloza. Theo phương án được ưu tiên khác, dung môi phân cực không proton là DMSO, và chất đệm không bay hơi là chất đệm xitrat. Theo phương án được ưu tiên khác, dung môi phân cực không proton là NMP, và chất đệm không bay hơi là chất đệm glyxin.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất chế phẩm ổn định chứa: glucagon hoặc muối của chúng (ví dụ, glucagon axetat), trong đó glucagon được làm khô trong chất đệm không bay hơi, và trong đó glucagon khô có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của glucagon trong chất đệm không bay hơi được chọn từ chất đệm glyxin, chất đệm xitrat, chất đệm phosphat, và hỗn hợp của chúng, trong đó độ pH ghi nhớ của glucagon khô nằm trong khoảng từ 2,0 đến khoảng 3,0; và dung môi phân cực không proton được chọn từ dimetylsulfoxit (DMSO), n-metyl pyrrolidon (NMP), etyl axetat, và hỗn hợp của chúng; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 1%, và trong đó glucagon khô duy trì độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của glucagon trong chất đệm không bay hơi khi glucagon khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton. Theo một số phương án, chế phẩm glucagon còn chứa đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này, trong đó đồng dung môi được chọn từ etanol, propylen glycol, glyxerol, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chế phẩm glucagon còn chứa tá dược làm ổn định được chọn từ đường, tinh bột, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, glucagon có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg/mL đến 50 mg/mL.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất chế phẩm glucagon ổn định, chế phẩm glucagon chủ yếu bao gồm: peptit glucagon hoặc muối của chúng (ví dụ, glucagon axetat), trong đó glucagon được làm khô trong chất đệm không bay hơi được chọn từ chất đệm glyxin, chất đệm xitrat, chất đệm phosphat, và hỗn hợp của chúng, và trong đó glucagon khô có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0; và dung môi phân cực không proton được chọn từ nhóm bao gồm dimetylsulfoxit (DMSO), etyl axetat, n-metyl pyrrolidon (NMP), và hỗn hợp của chúng; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 5%, và trong đó glucagon được làm khô duy trì độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,0 đến khoảng 3,0 khi glucagon khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton.

Theo phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm glucagon ổn định, chế phẩm glucagon chủ yếu bao gồm: peptit glucagon hoặc muối của chúng (ví dụ, glucagon axetat), trong đó glucagon được làm khô trong chất đệm không bay hơi được chọn từ chất đệm glyxin, chất đệm xitrat, chất đệm phosphat, và hỗn hợp của chúng, và trong đó glucagon khô có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,0 đến khoảng 3,0; và hỗn hợp của dung môi phân cực không proton và đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này, trong đó dung môi phân cực không proton được chọn từ nhóm bao gồm dimetylsulfoxit (DMSO), etyl axetat, n-metyl pyrrolidon (NMP), và hỗn hợp của chúng và trong đó đồng dung môi được chọn từ etanol, propylen glycol, glyxerol, và hỗn hợp của chúng; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 5%, và trong đó glucagon được làm khô duy trì độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,0 đến khoảng 3,0 khi glucagon khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton.

Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề xuất chế phẩm glucagon ổn định, chế phẩm glucagon chủ yếu bao gồm: peptit glucagon hoặc muối của chúng (ví dụ, glucagon axetat), trong đó glucagon được làm khô trong hỗn hợp của chất đệm không bay hơi và tá dược làm ổn định, trong đó chất đệm không bay hơi được chọn từ chất đệm glyxin, chất đệm xitrat, chất đệm phosphat, và hỗn hợp của chúng, và tá dược làm ổn định được chọn từ đường (ví dụ, trehaloza), tinh bột (ví dụ, tinh bột hydroxyetyl (HES)), và hỗn hợp của chúng, và trong đó glucagon khô có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0; và dung môi phân cực không proton được chọn từ nhóm bao gồm dimetylsulfoxit (DMSO), etyl axetat, n-metyl pyrrolidon (NMP), và hỗn hợp của chúng; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 5%, và trong đó glucagon khô duy trì độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0 khi glucagon khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton.

Theo phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm ổn định chứa: insulin, trong đó insulin được làm khô trong chất đệm không bay hơi thứ nhất được chọn từ chất đệm glyxin, chất đệm xitrat, chất đệm phosphat, và hỗn hợp của chúng, và trong đó insulin khô có độ pH ghi nhớ thứ nhất gần bằng độ pH của insulin trong chất đệm không bay hơi thứ nhất, trong đó độ pH ghi nhớ thứ nhất nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5, hoặc từ 6,0 đến 8,0; pramlintide, trong đó pramlintide được làm khô trong chất đệm không bay hơi thứ hai được chọn từ chất đệm glyxin, chất đệm xitrat,

chất đệm phosphat, và hỗn hợp của chúng, và trong đó pramlintide khô có độ pH ghi nhớ thứ hai gần bằng độ pH của pramlintide trong chất đệm không bay hơi thứ hai, trong đó độ pH ghi nhớ thứ hai nằm trong khoảng từ 3,0 đến 5,0, hoặc từ 4,0 đến 6,0; và dung môi phân cực không proton được chọn từ dimetylsulfoxit (DMSO), n-metyl pyrrolidon (NMP), etyl axetat, và hỗn hợp của chúng; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 1%, trong đó insulin khô duy trì độ pH ghi nhớ thứ nhất gần bằng độ pH của insulin trong chất đệm không bay hơi thứ nhất khi insulin khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton, và trong đó pramlintide khô duy trì độ pH ghi nhớ thứ hai gần bằng độ pH của pramlintide trong chất đệm không bay hơi thứ hai khi pramlintide khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton. Theo một số phương án, chế phẩm insulin và pramlintide còn chứa đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này, trong đó đồng dung môi được chọn từ etanol, propylen glycol, glyxerol, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, một trong số hoặc cả insulin trong chất đệm không bay hơi thứ nhất và pramlintide trong chất đệm không bay hơi thứ hai còn chứa tá dược làm ổn định được chọn từ đường, tinh bột, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất đệm không bay hơi thứ nhất và chất đệm không bay hơi thứ hai là giống nhau. Theo một số phương án, chất đệm không bay hơi thứ nhất và chất đệm không bay hơi thứ hai là khác nhau. Theo một số phương án, mỗi insulin và pramlintide có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg/mL đến 50 mg/mL. Theo một số phương án, độ pH ghi nhớ thứ nhất nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5. Theo một số phương án, độ pH ghi nhớ thứ nhất nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0. Theo một số phương án, độ pH ghi nhớ thứ hai nằm trong khoảng từ 3,0 đến 5,0. Theo một số phương án, độ pH ghi nhớ thứ hai nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0. Theo một số phương án, độ pH ghi nhớ thứ nhất nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5 và độ pH ghi nhớ thứ hai nằm trong khoảng từ 3,0 đến 5,0.

IV. Phương pháp bào chế chế phẩm peptit ổn định

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm ổn định để tiêm ngoài đường tiêu hóa. Theo một số phương án, quy trình này bao gồm các bước: làm khô peptit và chất đệm không bay hơi thành bột peptit khô; và hoàn nguyên bột peptit khô bằng dung môi phân cực không proton, bằng cách đó tạo ra chế phẩm ổn định, trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm ổn định nhỏ hơn 5%. Theo một số phương án, bột peptit khô có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit trong chất

đệm không bay hơi, và bột peptit khô duy trì độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit này trong chất đệm không bay hơi khi bột peptit khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton.

Quy trình sản xuất chế phẩm peptit ổn định có thể được sử dụng để bào chế peptit bất kỳ mà có tính ổn định hoặc độ tan hạn chế hoặc kém trong môi trường nước. Peptit (hoặc muối của chúng) thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glucagon, insulin, leuprolide, chất chủ vận hormon giải phóng hormon gây lutein hóa (LHRH), pramlintide, hormon tuyến cận giáp (PTH), amylin, độc tố botulinum, conotoxin, hematit, peptit dạng tinh bột, cholecystikinin, peptit ức chế dạ dày, yếu tố sinh trưởng giống insulin, yếu tố giải phóng hormon sinh trưởng, yếu tố kháng khuẩn, glatiramer, peptit giống glucagon-1 (GLP-1), chất chủ vận GLP-1, exenatide, và chất tương tự của chúng. Theo phương án được ưu tiên, peptit là glucagon hoặc chất tương tự glucagon hoặc chất giả peptit. Theo một phương án khác, peptit là hormon tuyến cận giáp. Theo một phương án khác nữa, peptit là leuprolide. Theo một phương án khác nữa, peptit là glatiramer.

Theo một số phương án, hai, ba, bốn hoặc nhiều peptit được bào chế thành chế phẩm ổn định. Theo các phương án trong đó hai hoặc nhiều peptit được bào chế thành một chế phẩm ổn định, mỗi peptit được làm khô riêng với chất đệm không bay hơi thành bột peptit khô, và mỗi bột peptit khô có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit này trong chất đệm không bay hơi (tức là, peptit thứ nhất có độ pH ghi nhớ thứ nhất gần bằng độ pH của peptit thứ nhất trong chất đệm không bay hơi thứ nhất, và peptit thứ hai có độ pH ghi nhớ thứ hai gần bằng độ pH của peptit thứ hai này trong chất đệm không bay hơi thứ hai). Hai hoặc nhiều bột peptit khô này được hoàn nguyên bằng dung môi phân cực không proton, bằng cách đó tạo ra chế phẩm ổn định, trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm ổn định nhỏ hơn 5%, và trong đó mỗi bột peptit khô duy trì độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của peptit này trong chất đệm không bay hơi khi bột peptit khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton (tức là, peptit khô thứ nhất duy trì độ pH ghi nhớ thứ nhất khi peptit khô thứ nhất này được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton, và peptit khô thứ hai duy trì độ pH ghi nhớ thứ hai khi peptit khô thứ hai này được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton).

Trong quy trình sản xuất chế phẩm peptit ổn định, chất đệm không bay hơi thích hợp bao gồm, ví dụ, chất đệm glyxin, chất đệm xitrat, chất đệm phosphat, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất đệm không bay hơi là chất đệm glyxin hoặc chất đệm xitrat. Theo một số phương án, chất đệm không bay hơi là hỗn hợp của chất đệm xitrat và chất đệm phosphat. Theo một số phương án, peptit được trộn với cả chất đệm không bay hơi và tá dược làm ổn định (chẳng hạn như đường, tinh bột, hoặc hỗn hợp của chúng) và sau đó được làm khô thành bột peptit khô. Theo phương án khác, tá dược làm ổn định (chẳng hạn như đường, tinh bột, rượu đường, hoặc hỗn hợp của chúng) được bổ sung vào peptit được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton. Theo một số phương án, tá dược làm ổn định có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 1% (khối lượng/thể tích) đến 60% (khối lượng/thể tích), ví dụ, khoảng 1%, khoảng 5%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, hoặc khoảng 60% (khối lượng/thể tích). Theo một số phương án, tá dược làm ổn định là trehaloza. Theo một số phương án, tá dược làm ổn định là HES. Theo một số phương án, tá dược làm ổn định là hỗn hợp của trehaloza và HES.

Như giải thích ở trên, khi peptit được trộn với chất đệm không bay hơi, chất đệm không bay hơi được chọn sao cho peptit này có độ pH mà có tính ổn định tối đa/sự thoái biến ít nhất trong môi trường nước. Khi khô, peptit sẽ có độ pH ghi nhớ có tính ổn định cao nhất/sự thoái biến ít nhất và sẽ giữ được độ pH ghi nhớ đó khi được hoà tan trong hoặc được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton. Như vậy, theo một phương án, độ pH của chất đệm không bay hơi là sao cho bột peptit khô có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2 đến 3. Theo một phương án khác, độ pH của chất đệm không bay hơi là phải sao cho bột peptit khô có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 4 đến 6. Theo một phương án khác nữa, độ pH của chất đệm không bay hơi là sao cho bột peptit khô có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 4 đến 5. Theo một phương án khác nữa, độ pH của chất đệm không bay hơi là sao cho bột peptit khô có độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 6 đến 8.

Khi peptit và chất đệm không bay hơi (và tùy ý các thành phần khác, chẳng hạn như tá dược làm ổn định, mà được bổ sung vào peptit và chất đệm không bay hơi trước khi làm khô) được làm khô thành bột, bột peptit khô được hoà tan hoặc được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton như được mô tả trong bản mô tả

này (ví dụ, dimethylsulfoxit (DMSO), n-metyl pyrrolidon (NMP), etyl axetat, và hỗn hợp của chúng). Theo một số phương án, dung môi phân cực không proton là dimethylsulfoxit (DMSO). Theo phương án khác, dung môi phân cực không proton là n-metyl pyrrolidon (NMP).

Theo một số phương án, bước hoàn nguyên bột peptit khô bao gồm bước pha loãng hoặc hoàn nguyên peptit khô bằng hỗn hợp chứa dung môi phân cực không proton và đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này. Theo một số phương án, đồng dung môi được chọn từ etanol, propylen glycol, glyxerol, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, đồng dung môi có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 10% (khối lượng/thể tích) đến 50% (khối lượng/thể tích), ví dụ, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, hoặc khoảng 50% (khối lượng/thể tích).

Chế phẩm theo sáng chế có rất ít hơi ẩm sót lại và, do đó, peptit trong chế phẩm này vẫn ổn định trong thời gian dài. Theo phương án được ưu tiên, hàm lượng ẩm của chế phẩm ổn định mà được sản xuất bằng quy trình theo sáng chế nhỏ hơn 4%, nhỏ hơn 3%, nhỏ hơn 2%, nhỏ hơn 1%, nhỏ hơn 0,5%, nhỏ hơn 0,4%, nhỏ hơn 0,3%, nhỏ hơn 0,25%, nhỏ hơn 0,2%, nhỏ hơn 0,15%, nhỏ hơn 0,1%, nhỏ hơn 0,075%, nhỏ hơn 0,05%, nhỏ hơn 0,025%, hoặc nhỏ hơn 0,01%.

Trong quy trình nêu trên, bước làm khô hợp chất peptit bằng chất đệm không bay hơi (và tùy ý tá được làm ổn định) được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật sấy-phun, các kỹ thuật sấy thăng hoa hoặc các kỹ thuật làm đông khô. Các kỹ thuật sấy phun là đã biết đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực. Quy trình sấy phun bao gồm các bước phun dung dịch chứa một hoặc nhiều chất rắn (ví dụ, dược chất) qua đĩa quay có vòi phun, hoặc dụng cụ khác, sau đó làm bay hơi dung môi từ các giọt này. Bản chất của bột tạo thành là hàm số của một số biến số bao gồm nồng độ chất tan ban đầu, sự phân bố kích thước của giọt được tạo ra và tốc độ loại bỏ chất tan. Hạt được tạo thành có thể là khối kết tụ của các hạt sơ cấp bao gồm tinh thể và/hoặc chất rắn vô định hình tùy thuộc vào tốc độ và điều kiện loại bỏ dung môi.

Quy trình sấy phun để bào chế bột siêu mịn của đại phân tử sinh học như protein, oligopeptit, polysaccarit có khối lượng phân tử cao, và axit nucleic được mô tả trong, ví dụ, patent Mỹ số 6,051,256. Quy trình làm đông khô là đã biết trong lĩnh vực,

và được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 4,608,764 và patent Mỹ số 4,848,094. Các quy trình phun-làm đông lạnh-sấy được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 5,208,998. Các kỹ thuật sấy phun khác được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 6,253,463; 6,001,336; 5,260,306; và công bố quốc tế PCT số WO 91/16882 và WO 96/09814.

Các kỹ thuật làm đông khô là đã biết đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực. Làm đông khô là kỹ thuật khử nước diễn ra trong khi sản phẩm ở trạng thái đông lạnh (sự thăng hoa nước đá trong chân không) và trong chân không (làm khô bằng cách gia nhiệt nhẹ). Các điều kiện này làm ổn định sản phẩm, và làm giảm thiểu sự oxy hoá và các quá trình thoái hoá khác. Điều kiện làm đông khô cho phép vận hành quy trình ở nhiệt độ thấp, do đó, sản phẩm không bền nhiệt có thể được bảo vệ. Các bước trong quy trình làm đông khô bao gồm xử lý sơ bộ, làm đông lạnh, sấy khô sơ cấp và sấy khô thứ cấp. Xử lý sơ bộ bao gồm phương pháp bất kỳ để xử lý sản phẩm trước khi làm đông lạnh. Phương pháp này có thể bao gồm bước cô đặc sản phẩm, điều chỉnh chế phẩm (tức là, bổ sung các thành phần để làm tăng tính ổn định và/hoặc cải thiện việc xử lý), làm giảm dung môi có áp suất hơi cao hoặc làm tăng diện tích bề mặt. Phương pháp xử lý sơ bộ bao gồm: cô đông lạnh, cô đặc pha dung dịch, và bào chế đặc hiệu để bảo vệ bề ngoài sản phẩm hoặc tạo ra tác dụng bảo vệ đông lạnh cho sản phẩm hoạt tính, và được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 6,199,297. Điều kiện làm đông khô “tiêu chuẩn”, được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 5,031,336, và trong tài liệu “Freeze Drying of Pharmaceuticals” (DeLuca, Patrick P., J. Vac. Sci. Technol., Vol. 14, No. 1, January/February 1977); và “The Lyophilization of Pharmaceuticals: A Literature Review” (Williams, N. A., and G. P. Polli, Journal of Parenteral Science and Technology, Vol. 38, No. 2, March/April 1984).

Theo các phương án được ưu tiên nhất định, chu trình đông khô nhanh được thực hiện một phần trên nhiệt độ chuyển thủy tinh (T_g) của chế phẩm được chất để gây ra sự sụp đổ khối để tạo thành bánh đặc chứa hơi ẩm còn lại. Theo phương án khác, chu trình làm đông khô được thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ chuyển thủy tinh để tránh sự sụp đổ để đạt được sự sấy khô hoàn toàn của hạt.

V. Phương pháp điều trị

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh bằng cách cho đối tượng sử dụng chế phẩm ổn định như được mô tả

trong bản mô tả này với lượng hữu hiệu để điều trị, làm thuyên giảm hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn. Theo một số phương án, bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn cần điều trị bằng chế phẩm ổn định theo sáng chế là tình trạng bệnh tiểu đường. Ví dụ về tình trạng bệnh tiểu đường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh tiểu đường typ 1, bệnh tiểu đường typ 2, bệnh tiểu đường thời kỳ thai nghén, tiền tiểu đường, chứng tăng glucoza huyết, chứng giảm glucoza huyết, và hội chứng chuyển hoá. Theo một số phương án, bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn là chứng giảm glucoza huyết. Theo một số phương án, bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn là bệnh tiểu đường.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị theo sáng chế bao gồm bước điều trị chứng giảm glucoza huyết bằng cách cho đối tượng mắc chứng giảm glucoza huyết sử dụng chế phẩm ổn định như được mô tả trong bản mô tả này với lượng hữu hiệu để điều trị chứng giảm glucoza huyết. Theo một số phương án, đối tượng được sử dụng chế phẩm ổn định chứa glucagon.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị theo sáng chế bao gồm bước điều trị bệnh tiểu đường bằng cách cho đối tượng mắc bệnh tiểu đường sử dụng chế phẩm ổn định như được mô tả trong bản mô tả này với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh tiểu đường. Theo một số phương án, đối tượng này được sử dụng chế phẩm ổn định chứa insulin. Theo một số phương án, đối tượng được sử dụng chế phẩm ổn định chứa pramlintide. Theo một số phương án, đối tượng được sử dụng chế phẩm ổn định chứa insulin và pramlintide. Theo một số phương án, đối tượng được sử dụng chế phẩm ổn định chứa exenatide. Theo một số phương án, đối tượng được sử dụng chế phẩm ổn định chứa glucagon và exenatide.

Liều dùng đối với thuốc peptit như được mô tả trong bản mô tả này để điều trị bệnh, tình trạng bệnh, rối loạn (ví dụ, tình trạng bệnh tiểu đường, ví dụ, chứng giảm glucoza huyết hoặc bệnh tiểu đường) là phù hợp với liều lượng và phác đồ được thực hiện bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực. Hướng dẫn chung về liều thích hợp của tất cả các dược chất được sử dụng theo phương pháp này được cung cấp trong tài liệu Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, xuất bản lần thứ 11, 2006, như trên, và trong tài liệu a Physicians' Desk Reference (PDR), ví dụ, trong Xuất bản lần thứ 65 (2011) hoặc 66 (2012), PDR Network, LLC. Liều lượng

thích hợp của thuốc peptit để điều trị bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn như được mô tả trong bản mô tả này sẽ thay đổi theo một số yếu tố, bao gồm quy trình bào chế chế phẩm, đáp ứng của bệnh nhân, độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, thể trọng của đối tượng, và sự đánh giá của thầy thuốc. Liều hiệu quả của chế phẩm được mô tả phân phối lượng có tác dụng điều trị của thuốc peptit. Liều này có thể được tăng lên hoặc giảm đi theo thời gian, nếu cần bởi bệnh nhân cụ thể.

Việc xác định lượng hoặc liều hữu hiệu nằm trong khả năng của người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực, đặc biệt là với sự hướng dẫn trong phần mô tả chi tiết sáng chế này. Thông thường, các chế phẩm phân phối các liều này có thể chứa một, hai, ba, bốn, hoặc nhiều peptit hoặc chất tương tự peptit (gọi chung là “peptit,” trừ khi chất tương tự peptit được loại trừ), trong đó mỗi peptit có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 mg/mL lên đến giới hạn hoà tan của peptit này trong chế phẩm. Nồng độ này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 mg/mL đến 100 mg/mL, ví dụ, khoảng 1 mg/mL, khoảng 5 mg/mL, khoảng 10 mg/mL, khoảng 15 mg/mL, khoảng 20 mg/mL, khoảng 25 mg/mL, khoảng 30 mg/mL, khoảng 35 mg/mL, khoảng 40 mg/mL, khoảng 45 mg/mL, khoảng 50 mg/mL, khoảng 55 mg/mL, khoảng 60 mg/mL, khoảng 65 mg/mL, khoảng 70 mg/mL, khoảng 75 mg/mL, khoảng 80 mg/mL, khoảng 85 mg/mL, khoảng 90 mg/mL, khoảng 95 mg/mL, hoặc khoảng 100 mg/mL.

Chế phẩm theo sáng chế có thể là để dùng dưới da, trong da, hoặc trong cơ (ví dụ, bằng cách tiêm hoặc bằng cách truyền). Theo một số phương án, chế phẩm này được sử dụng dưới da.

Chế phẩm theo sáng chế được sử dụng bằng cách truyền hoặc bằng cách tiêm bằng cách sử dụng dụng cụ thích hợp bất kỳ. Ví dụ, chế phẩm theo sáng chế có thể được để trong ống tiêm, dụng cụ tiêm dạng bút, dụng cụ tiêm tự động, hoặc dụng cụ bơm. Theo một số phương án, dụng cụ tiêm là dụng cụ bơm tiêm đa liều hoặc dụng cụ tiêm tự động đa liều. Chế phẩm này được để trong dụng cụ theo cách sao cho chế phẩm này có thể dễ dàng chảy ra khỏi kim tiêm khi khởi động dụng cụ tiêm, chẳng hạn như dụng cụ tiêm tự động, để phân phối thuốc peptit. Dụng cụ dạng bút/tiêm tự động thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dụng cụ dạng bút/tiêm tự động được sản xuất bởi Becton-Dickenson, Swedish Healthcare Limited (SHL Nhóm), YpsoMed Ag, và hãng tương tự. Dụng cụ bơm thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,

dụng cụ bơm được sản xuất bởi Tandem Diabetes Care, Inc., Delsys Pharmaceuticals và hãng tương tự.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế được cung cấp để sử dụng ngay ở trong lọ, ống chứa, hoặc ống tiêm được nạp sẵn thuốc.

Theo một khía cạnh khác, tác giả sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm ổn định như được mô tả trong bản mô tả này đối với chế phẩm thuốc để điều trị bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn bất kỳ mà có thể được điều trị bằng peptit của chế phẩm này. Theo một số phương án, chế phẩm ổn định được sử dụng để bào chế thuốc để điều trị tình trạng bệnh tiểu đường, ví dụ, bệnh tiểu đường typ 1, bệnh tiểu đường typ 2, bệnh tiểu đường thời kỳ thai nghén, tiền tiểu đường, chứng tăng glucoza huyết, chứng giảm glucoza huyết, hoặc hội chứng chuyển hoá.

Theo một số phương án, chế phẩm ổn định được sử dụng để bào chế thuốc để điều trị chứng giảm glucoza huyết. Theo một số phương án, chế phẩm ổn định chứa glucagon hoặc muối của chúng (ví dụ, glucagon axetat). Theo một số phương án, chế phẩm ổn định chứa glucagon và exenatide.

Theo một số phương án, chế phẩm ổn định được sử dụng để bào chế thuốc để điều trị bệnh tiểu đường. Theo một số phương án, chế phẩm ổn định chứa insulin. Theo một số phương án, chế phẩm ổn định chứa exenatide. Theo một số phương án, chế phẩm ổn định chứa pramlintide. Theo một số phương án, chế phẩm ổn định chứa insulin và pramlintide.

VI. Bộ kit

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất bộ kit để điều trị bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, bộ kit này chứa: chế phẩm ổn định chứa một, hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn peptit hoặc muối của chúng, trong đó (các) peptit này được làm khô trong chất đệm không bay hơi, và trong đó (các) peptit khô có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của (các) peptit trong chất đệm không bay hơi; và dung môi phân cực không proton; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 5%, và trong đó (các) peptit duy trì độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của (các) peptit trong chất đệm không bay hơi khi (các) peptit

khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton; và ống tiêm để phân phối chế phẩm ổn định cho đối tượng.

Theo một số phương án, bộ kit này chứa chế phẩm glucagon ổn định như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong việc điều trị chứng giảm glucoza huyết ở đối tượng. Theo một số phương án, bộ kit này chứa chế phẩm glucagon chứa: glucagon hoặc muối của chúng (ví dụ, glucagon axetat), trong đó glucagon được làm khô trong chất đệm không bay hơi, và trong đó glucagon khô có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của glucagon trong chất đệm không bay hơi được chọn từ chất đệm glyxin, chất đệm xitrat, chất đệm phosphat, và hỗn hợp của chúng, trong đó độ pH ghi nhớ của glucagon khô nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0; và dung môi phân cực không proton được chọn từ dimethylsulfoxit (DMSO), n-metyl pyrrolidon (NMP), etyl axetat, và hỗn hợp của chúng; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 1%, và trong đó glucagon khô duy trì độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của glucagon trong chất đệm không bay hơi khi glucagon khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton. Theo một số phương án, chế phẩm glucagon còn chứa đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này, trong đó đồng dung môi được chọn từ etanol, propylen glycol, glyxerol, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chế phẩm glucagon còn chứa tá dược làm ổn định được chọn từ đường, tinh bột, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, glucagon có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg/mL đến 50 mg/mL.

Theo một số phương án, bộ kit này chứa chế phẩm insulin và pramlintide ổn định như được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong việc điều trị bệnh tiểu đường cho đối tượng. Theo một số phương án, bộ kit này chứa chế phẩm insulin và pramlintide chứa: insulin, trong đó insulin được làm khô trong chất đệm không bay hơi thứ nhất được chọn từ chất đệm glyxin, chất đệm xitrat, chất đệm phosphat, và hỗn hợp của chúng, và trong đó insulin khô có độ pH ghi nhớ thứ nhất gần bằng độ pH của insulin trong chất đệm không bay hơi thứ nhất, trong đó độ pH ghi nhớ thứ nhất nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5 hoặc từ 6,0 đến 8,0; pramlintide, trong đó pramlintide được làm khô trong chất đệm không bay hơi thứ hai được chọn từ chất đệm glyxin, chất đệm xitrat, chất đệm phosphat, và hỗn hợp của chúng, và trong đó pramlintide khô có độ pH ghi nhớ thứ hai gần bằng độ pH của pramlintide trong chất đệm không bay hơi thứ hai, trong đó độ pH ghi nhớ thứ hai nằm trong khoảng từ 3,0 đến 5,0 hoặc

từ 4,0 đến 6,0; và dung môi phân cực không proton được chọn từ dimethylsulfoxit (DMSO), n-metyl pyrrolidon (NMP), etyl axetat, và hỗn hợp của chúng; trong đó hàm lượng ẩm của chế phẩm này nhỏ hơn 1%, trong đó insulin khô duy trì độ pH ghi nhớ thứ nhất gần bằng độ pH của insulin trong chất đệm không bay hơi thứ nhất khi insulin khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton, và trong đó pramlintide khô duy trì độ pH ghi nhớ thứ hai gần bằng độ pH của pramlintide trong chất đệm không bay hơi thứ hai khi pramlintide khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton. Theo một số phương án, chế phẩm insulin và pramlintide còn chứa đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này, trong đó đồng dung môi được chọn từ etanol, propylen glycol, glyxerol, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, một hoặc cả hai insulin trong chất đệm không bay hơi thứ nhất và pramlintide trong chất đệm không bay hơi thứ hai còn chứa tá dược làm ổn định được chọn từ đường, tinh bột, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất đệm không bay hơi thứ nhất và chất đệm không bay hơi thứ hai là giống nhau. Theo một số phương án, chất đệm không bay hơi thứ nhất và chất đệm không bay hơi thứ hai là khác nhau. Theo một số phương án, mỗi insulin và pramlintide có mặt trong chế phẩm này với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg/mL đến 50 mg/mL. Theo một số phương án, độ pH ghi nhớ thứ nhất nằm trong khoảng từ 1,5 đến khoảng 2,5. Theo một số phương án, độ pH ghi nhớ thứ nhất nằm trong khoảng từ 6,0 đến khoảng 8,0. Theo một số phương án, độ pH ghi nhớ thứ hai nằm trong khoảng từ 3,0 đến 5,0. Theo một số phương án, độ pH ghi nhớ thứ hai nằm trong khoảng từ 4,0 đến 6,0. Theo một số phương án, độ pH ghi nhớ thứ nhất nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5 và độ pH ghi nhớ thứ hai nằm trong khoảng từ 3,0 đến 5,0.

Theo một số phương án, bộ kit này chứa ống tiêm và nó là một phần của dụng cụ tiêm dạng bút, dụng cụ tiêm tự động hoặc bơm. Theo một số phương án, ống tiêm được nạp sẵn chế phẩm ổn định. Theo một số phương án, bộ kit này còn chứa tờ hướng dẫn sử dụng, trong đó tờ hướng dẫn sử dụng hướng dẫn việc sử dụng chế phẩm ổn định để điều trị cho đối tượng cần chúng (ví dụ, đối tượng mắc chứng giảm glucoza huyết hoặc bệnh tiểu đường).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới hình thức các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau đây chỉ nhằm mục đích minh họa, và không bị coi là làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng nhận ra sự thay đổi của các thông số không quan trọng là có thể được thay đổi hoặc được cải biến để mang lại kết quả về cơ bản là không thay đổi.

Ví dụ 1: Điều chế dung dịch glucagon để sử dụng trong bước làm đông khô

Các dung dịch khác nhau được điều chế để chứa glucagon ở nồng độ là 10 mg/mL. Ngoài ra, các dung dịch này chứa glyxin, xitrat hoặc phosphat ở nồng độ 5mM, nói chung, tạo thành chất đệm tạo ra độ pH là 3. Dung dịch này cũng chứa đường, đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp, với lượng bằng lượng khối lượng/thể tích của glucagon (1:1) hoặc ở tỷ lệ 200% (2:1) của lượng glucagon. Đường là trehaloza, HES, và β -cyclodextrin (β -CD). Một số dung dịch cũng chứa Tween-20 ở hàm lượng 0,10% khối lượng/thể tích làm chất hoạt động bề mặt. Các chế phẩm khác nhau được trộn đến mức gần như đồng nhất với lượng như được mô tả trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1. Hỗn hợp glucagon cho bước làm đông khô tiếp theo

Chế phẩm #	Glucagon (mg/ml)	Chất đệm glyxin (mM)	Chất đệm xitrat (mM)	Chất đệm phosphat (mM)	Trehaloza (mg/ml)	HES (mg/ml)	β -CD (mg/ml)	Tween-20 (mg/ml)
1	5	5	0	0	0	0	0	0
2	5	5	0	0	0	0	0	0,01
3	5	5	0	0	10	0	0	0
4	5	5	0	0	0	10	0	0
5	5	5	0	0	5	5	0	0
6	5	5	0	0	0	0	10	0
7	5	0	5	0	0	0	0	0
8	5	0	5	0	0	0	0	0,01
9	5	0	5	0	10	0	0	0
10	5	0	5	0	0	10	0	0
11	5	0	5	0	5	5	0	0
12	5	0	5	0	0	0	10	0
13	5	0	0	5	0	0	0	0
14	5	0	0	5	0	0	0	0,01
15	5	0	0	5	10	0	0	0
16	5	0	0	5	0	10	0	0
17	5	0	0	5	5	5	0	0
18	5	0	0	5	0	0	10	0
19	5	5	0	0	10	0	0	0,01
20	5	5	0	0	0	10	0	0,01
21	5	5	0	0	5	5	0	0,01

Để điều chế hỗn hợp, glucagon được hoà tan trong chất đệm tương ứng (chất đệm phosphat, xitrat, và/hoặc glyxin, 5 mM, pH 3,0) ở nồng độ 10 mg/mL. Sau đó, dung dịch được trộn ở tỷ lệ 1:1 (thể tích/thể tích) với nhiều chất tan khác nhau, mà được điều chế ở hai lần nồng độ mong muốn bằng cách sử dụng chất đệm tương ứng, để thu được nồng độ glucagon cuối cùng là 5 mg/mL và nồng độ chất tan mong muốn cuối cùng. Sau đó, dung dịch được lọc thông qua màng PES vi lỗ 0,2 μ m để loại bỏ các chất không tan. Việc điều chế mẫu được thực hiện trong phòng lạnh 4°C. nồng độ và độ tinh khiết của glucagon được xác định bằng RP- HPLC và HPLC loại cỡ (SE).

Ví dụ 2: Điều chế bột glucagon khô bằng cách làm đông khô

Các chế phẩm trên đây trong bảng 1 được nhỏ bằng pipet (0,3 mL) vào lọ đông khô 3-mL (13-mm ID). Các chế phẩm này được làm đông khô trong thiết bị làm đông khô FTS Durastop (Stoneridge, NY). Các mẫu được làm đông lạnh ở nhiệt độ -40°C ở tốc độ thay đổi nhiệt độ là 2,5°C/phút và được duy trì trong thời gian 2 giờ (h) cho phép làm đông lạnh đủ. Sau đó, nhiệt độ mẫu được làm tăng đến -5°C ở tốc độ thay đổi nhiệt độ là 2°C/phút và được giữ trong thời gian 2 h làm bước ủ. Sau đó, nhiệt độ được làm giảm đến 30°C ở tốc độ thay đổi nhiệt độ là 1,5°C/phút và chân không

được bật ở 60 mTorr. Bước làm khô sơ cấp được thiết lập trong thời gian 24 h. Nhiệt độ được tăng dần đến 40°C ở tốc độ thay đổi nhiệt độ là 0,5°C/phút và được giữ thêm 10 h nữa. Sau khi hoàn thành việc làm khô, lọ được đậy nắp trong chân không bằng cách sử dụng nút XX của công ty West Pharmaceutical (sản phẩm # 10123524). Không có chế phẩm nào thể hiện bằng chứng bất kỳ về sự vỡ bánh sau khi làm đông khô. Hàm lượng ẩm của sản phẩm khô cuối cùng nhỏ hơn 1% khối lượng/khối lượng.

Ví dụ 3: Bào chế chế phẩm glucagon trong dung môi phân cực không proton

Sáu bột khô được tạo ra từ dung dịch trong bảng 1 được chọn để bào chế trong dung môi phân cực, không proton:

1. Chất đệm (glyxin) + trehaloza (200% so với glucagon) (chế phẩm #3)
2. Chất đệm (glyxin) + HES (200% so với glucagon) (chế phẩm #4)
3. Chất đệm (glyxin) + trehaloza (100% so với glucagon) + HES (100% tương ứng với glucagon) (chế phẩm #5)
4. Chất đệm (glyxin) + Tween-20 (0,01% khối lượng/thể tích) + trehaloza (200% so với glucagon) (chế phẩm #19)
5. Chất đệm (glyxin) + Tween-20 (0,01% khối lượng/thể tích) + HES (200% so với glucagon) (chế phẩm #20)
6. Chất đệm (glyxin) + Tween-20 (0,01% khối lượng/thể tích) + trehaloza (100% so với glucagon) + HES (100% so với glucagon) (chế phẩm #21)

Ví dụ 4: Điều chế dung dịch glucagon có độ pH ghi nhớ bằng 4-5

Các dung dịch được điều chế để chứa glucagon ở nồng độ 10-20 mg/mL. Các dung dịch này chứa chất đệm xitrat để tạo ra độ pH bằng 4-5. Dung dịch này cũng chứa rượu đường, manitol, ở nồng độ là 50-100 mg/mL. Chế phẩm được trộn đến khi gần như đồng nhất và làm đông khô bằng chu trình làm khô được mô tả trong ví dụ 2 để có hơi ẩm sót lại nhỏ hơn 0,5% khối lượng/khối lượng. Bột khô được hoà tan trong DMSO đến nồng độ glucagon là 10-20 mg/mL và nồng độ manitol là 50-100 mg/mL.

Ví dụ 5: Điều chế dung dịch PTH (1-34) có hàm lượng ẩm thấp và điểm đông đặc thấp

Các dung dịch được điều chế để chứa PTH (1-34) ở nồng độ là 10-20 mg/mL. Các dung dịch này chứa chất đệm xitrat để tạo ra độ pH bằng 4-5. Dung dịch cũng chứa rượu đường, manitol, ở nồng độ là 50 mg/mL. Chế phẩm này được trộn đến mức gần như đồng nhất và được làm đông khô bằng chu trình làm khô được mô tả trong ví dụ 2 để có hàm lượng ẩm còn lại nhỏ hơn 0,5% khối lượng/khối lượng. Bột khô được hoà tan vào DMSO đến nồng độ PTH (1-34) là 10-20 mg/mL và nồng độ manitol là 50-100 mg/mL.

Ví dụ 6: Sự gia tăng mức glucagon trong máu và mức glucoza trong máu sau khi sử dụng chế phẩm glucagon

Hai chế phẩm glucagon không chứa nước trong dung môi phân cực không proton, dựa trên bột glucagon-glyxin-trehaloza được hoà tan trong NMP hoặc DMSO, được thử nghiệm trong nghiên cứu dược động học và dược lực học ở chuột nhắt và được so sánh với chế phẩm chứa nước. Tất cả chuột nhắt được cho dùng liều là 10 µg glucagon/con chuột nhắt. Dung dịch glucagon không chứa nước được cung cấp bằng các lần tiêm dưới da 10 µL, như với dung dịch đối chứng chứa nước. Tất cả chế phẩm được thử nghiệm cho thấy sự tăng lên nhanh của nồng độ glucagon trong máu (xem Fig. 1).

Các tham số dược động học (PK) được phân tích đối với bốn nhóm điều trị cộng với đối chứng chứa nước. Phân tích PK không ngăn được thực hiện đối với mỗi con chuột nhắt. $C_{lớn nhất}$ và $T_{lớn nhất}$ được tính từ số liệu quan sát được. Các đánh giá diện tích dưới đường cong (AUC) tính được mà không ngoại suy. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng ANOVA năm nhóm để so sánh các tham số PK giữa các nhóm. Không có sự khác biệt đáng kể về $C_{lớn nhất}$, $T_{lớn nhất}$ hoặc AUC giữa ba nhóm được quan sát. Sinh khả dụng tương đối của chế phẩm NMP và DMSO so với nhóm đối chứng chứa nước đều gần với 100% (lần lượt là 76% và 92%). Do đó, chế phẩm không chứa nước gần như là tương đương sinh học với chế phẩm glucagon chứa nước dựa trên kết quả của các nghiên cứu PK ở chuột nhắt này.

Như được dự đoán từ kết quả được động học, chế phẩm glucagon không chứa nước tạo ra profil được lực học gần như tương đương với chế phẩm glucagon được hoàn nguyên trong nước ở cùng mức liều (xem, Fig. 2).

Ví dụ 7: Độ tan được gia tăng của glucagon trong dung môi phân cực không proton so với dung dịch nước

Glucagon được điều chế ở nồng độ 1,0 mg/mL bằng cách hoà tan trong một chất đệm trong số các chất đệm sau đây:

1. 2 mM axit xitric, độ pH=2,0 (được chuẩn độ bằng HCl đặc) ("C2,0")
2. 2 mM axit xitric, độ pH=3,0 (được chuẩn độ bằng HCl đặc) ("C3,0")

Mỗi chế phẩm được để trong lọ tiệt trùng 2 cc, ở thể tích nạp 1 mL. Các mẫu được làm đông khô đến hàm lượng ẩm còn lại thấp và được hoàn nguyên đến các nồng độ danh định khác nhau trong DMSO, NMP, hoặc đồng dung môi DMSO/NMP 50/50. Nồng độ hoàn nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 30 mg/mL. Độ tan được đo bằng cách quan sát bằng mắt thường về độ trong, độ đục bằng A_{630} , và RP-HPLC.

Như được thể hiện trong bảng 2 dưới đây, glucagon được làm đông khô với chất đệm xitrat ở độ pH ghi nhớ là 2,0 và 3,0 là dễ dàng hoà tan đến nồng độ 30 mg/mL. Chế phẩm giống như vậy chỉ hoà tan hoàn toàn trong H₂O ở nồng độ thấp hơn. Đối với độ pH ghi nhớ là 3,0, sự hoàn nguyên hoàn toàn chỉ đạt được ở nồng độ 5 mg/mL trong H₂O. Hơn nữa, glucagon được hoà tan trong H₂O chỉ giả ổn định, tức là, nó chỉ duy trì sự hoà tan trong một vài giờ và sau đó bắt đầu gel hóa hoặc tạo sợi với tốc độ phụ thuộc vào độ pH và nồng độ, trong khi đó glucagon đã hoà tan trong dung môi phân cực không proton/đồng dung môi là ổn định vô hạn.

Bảng 2. Độ tan của glucagon ở độ pH ghi nhớ là 2,0 và 3,0

Chế phẩm	Dung môi	1 mg/ml	5 mg/ml	10 mg/ml	20 mg/ml	30 mg/ml
C2,0	H ₂ O	1	5	10	18	24
	DMSO	1	5	10	20	30
	DMSO/NMP	1	5	10	20	30
	NMP	1	5	10	20	30
C3,0	H ₂ O	1	5	7	17	9
	DMSO	1	5	10	20	30
	DMSO/NMP	1	5	10	20	30
	NMP	1	5	10	20	30

Ví dụ 8: Ảnh hưởng của độ pH lên độ tan của glucagon trong dung môi phân cực không proton

Khi dữ liệu được thể hiện trong ví dụ 8 và bảng 2 được xem xét từ góc độ pH ghi nhớ, rõ ràng là độ tan cao hơn của glucagon có thể đạt được trong dung môi phân cực không proton ở độ pH ghi nhớ thấp hơn (ví dụ, độ pH=2,0) so với ở độ pH cao hơn. Ngoài ra, mặc dù sự phục hồi trong bảng 2 cho thấy gần như 100% nồng độ danh định, phép đo A_{630} thể hiện sự tăng độ đục của dung dịch glucagon 30 mg/mL ở độ pH ghi nhớ là 3,0 (C3,0) trong NMP nguyên chất và đồng dung môi DMSO/NMP, trong khi đó chế phẩm C2,0 có độ pH ghi nhớ là 2,0 vẫn gần như không bị đục.

Trong ví dụ khác, ảnh hưởng của độ pH lên độ tan của glucagon trong dung môi phân cực không proton được xác định đối với glucagon axetat được hoà tan trong H_2O ở nồng độ 2 mg/mL với 2 mL glyxin hoặc 2 mM chất đệm xitrat và độ pH được điều chỉnh đến giá trị mong muốn. Các mẫu được làm đông khô và được hoàn nguyên đến các nồng độ danh định khác nhau trong DMSO, NMP, hoặc đồng dung môi DMSO/NMP 50/50. Độ tan được xác định bằng cách quan sát bằng mắt thường về độ trong, độ đục bằng A_{630} , và RP-HPLC.

Đã phát hiện ra rằng “độ pH ghi nhớ” từ bước làm đông khô có ảnh hưởng lớn đến tính ổn định glucagon. Glucagon có thể hoà tan ở nồng độ hoàn nguyên lên đến 30 mg/mL đối với chất ưa dung môi “G2,5” (độ pH ghi nhớ 2,5) DMSO, DMSO/NMP, và NMP. Độ tan bị giảm đáng kể được quan sát thấy đối với chất ưa dung môi “G3,5” (độ pH ghi nhớ 3,5). Tất cả chất ưa dung môi G3,5 vẫn đục và thu hồi được ít hơn hoàn toàn, ngay cả ở nồng độ hoàn nguyên danh định là 10 mg/mL. DMSO và đồng dung môi DMSO/NMP có khả năng thu hồi 95%, trong khi đó NMP có khả năng thu hồi chỉ là khoảng 60%.

Ví dụ 9: Ảnh hưởng của loại chất đệm lên tính ổn định glucagon trong DMSO

Glucagon axetat được điều chế ở nồng độ 1,0 mg/mL bằng cách hoà tan trong một chất đệm trong số các chất đệm sau đây:

1. 2 mM L-glyxin, độ pH=3,0 (được chuẩn độ bằng HCl đặc)
2. 2 mM axit xitric, độ pH=3,0 (được chuẩn độ bằng HCl đặc)

Các chế phẩm này được làm đông khô và được hoàn nguyên trong DMSO ở nồng độ danh định là 5 mg/mL glucagon. Chế phẩm được đặt trong tủ áp ổn định ở nhiệt độ 5°C, 25°C, và 40°C. Độ tinh khiết glucagon được xác định bằng phương pháp HPLC pha đảo.

Tính ổn định của chế phẩm trong chất đệm glyxin lớn hơn đáng kể sau 1 tháng ủ ở các nhiệt độ khác nhau. Bảng 3 dưới đây thể hiện độ tinh khiết RP-HPLC ở các thời gian ủ khác nhau ở nhiệt độ 40°C.

Bảng 3. Ảnh hưởng của loại chất đệm lên tính ổn định của glucagon trong DMSO

Chế phẩm	Thời gian =0	1 tuần	2 tuần	4 tuần
Glyxin, độ pH=3,0	99,4	99,1	99,0	96,6
Xitrat, độ pH=3,0	98,6	97,7	97,3	92,7

Ví dụ 10: Ảnh hưởng của hơi ẩm lên tính ổn định glucagon trong DMSO

Glucagon axetat được điều chế ở nồng độ 1,0 mg/mL bằng cách hoà tan trong một chất đệm trong số các chất đệm sau đây:

1. 2 mM L-glyxin, độ pH=3,0 (được chuẩn độ bằng HCl đặc)
2. 2 mM L-glyxin, độ pH=3,0 (được chuẩn độ bằng HCl đặc)

Các chế phẩm này được làm đông khô nhanh và được hoàn nguyên trong DMSO ở nồng độ danh định là 5 mg/mL glucagon. Hơi ẩm bổ sung được bổ sung vào chế phẩm thứ hai. Hàm lượng ẩm được đo bằng cách sử dụng phương pháp Karl Fisher. Chế phẩm thứ nhất có hàm lượng ẩm là 0,13% (khối lượng/khối lượng), trong khi đó chế phẩm thứ hai có hàm lượng ẩm là 0,54% (khối lượng/khối lượng). Chế phẩm được đặt trong tủ áp ổn định ở nhiệt độ 5°C, 25°C, và 40°C. Độ tinh khiết glucagon được xác định bằng phương pháp HPLC pha đảo.

Tính ổn định của chế phẩm có hàm lượng ẩm thấp hơn lớn hơn đáng kể sau 1 tháng ủ ở các nhiệt độ khác nhau. Bảng 4 dưới đây thể hiện độ tinh khiết RP-HPLC ở các thời gian ủ khác nhau ở nhiệt độ 40°C. Ngay cả ở các hàm lượng ẩm thấp hơn 1%, có thể phát hiện được sự khác biệt đáng kể về tính ổn định.

Bảng 4. Ảnh hưởng của hơi ẩm sót lại lên tính ổn định của glucagon trong DMSO

Chế phẩm	Thời gian =0	1 tuần	2 tuần	4 tuần
Hàm lượng ẩm thấp hơn	99,4	99,1	99,0	96,6
Hàm lượng ẩm bổ sung	99,2	98,9	98,8	95,6

Ví dụ 11: Sự hạ điểm đông đặc của dung dịch DMSO

Bằng cách sử dụng thiết bị đo nhiệt quét vi sai (“DSC”) PerkinElmer Instruments PYRIS Diamond, các mẫu được làm lạnh xuống -40°C và được gia nhiệt lên 40°C ở tốc độ 8°C mỗi phút để sàng lọc.

Hỗn hợp DMSO/NMP

Các hỗn hợp DMSO và NMP khác nhau được thử nghiệm, bao gồm:

1. 90% DMSO + 10% NMP
2. 80% DMSO + 20% NMP
3. 70% DMSO + 30% NMP
4. 60% DMSO + 40% NMP
5. 50% DMSO + 50% NMP

Việc quét DSC cho thấy rằng nhiệt độ kết tinh của các dung môi giảm dần từ $\sim 18^{\circ}\text{C}$ đối với DMSO nguyên chất đến $-5,7^{\circ}\text{C}$ đối với hỗn hợp 50% NMP/50% DMSO. Sự bổ sung glucagon axetat, chất ưa dung môi glyxin đến nồng độ glucagon là 5 mg/mL dẫn đến sự giảm thêm $\sim 1^{\circ}\text{C}$ của điểm đông đặc.

Hỗn hợp DMSO/Etyl Axetat

Các hỗn hợp DMSO và etyl axetat khác nhau được thử nghiệm, bao gồm:

1. 80% DMSO + 20% etyl axetat ($T_c = 16^{\circ}\text{C}$)
2. 70% DMSO + 30% etyl axetat
3. 60% DMSO + 40% etyl axetat ($T_c = 6,5^{\circ}\text{C}$)
4. 50% DMSO + 50% etyl axetat ($T_c = 2,9^{\circ}\text{C}$)
5. 40% DMSO + 60% etyl axetat ($T_c =$ không quan sát thấy)

Việc quét DSC cho thấy rằng nhiệt độ kết tinh của các dung môi giảm dần từ $\sim 18^{\circ}\text{C}$ đối với DMSO nguyên chất xuống $2,9^{\circ}\text{C}$ đối với hỗn hợp 50% NMP/50%

DMSO. Không quan sát thấy đỉnh kết tinh đối với hỗn hợp 40% DMSO/60% etyl axetat. Ngoài ra, các chế phẩm này được bảo quản ở nhiệt độ lạnh (4°C) trong một vài ngày và quan sát bằng mắt thường về hiện tượng đông lạnh. Tất cả các chế phẩm có 30% etyl axetat hoặc lớn hơn trong đồng dung môi vẫn ở trạng thái lỏng và không hoá đông. Điều này khác biệt một chút so với T_c quan sát được trong nghiên cứu DSC.

Dung dịch DMSO với đồng dung môi rượu

Các dung dịch DMSO khác nhau mà đồng dung môi rượu (etanol, glyxerol, hoặc propylen glycol) được bổ sung vào được tiến hành thử nghiệm, bao gồm:

1. 95% DMSO + 5% rượu
2. 90% DMSO + 10% rượu
3. 80% DMSO + 20% rượu
4. 70% DMSO + 30% rượu
5. 60% DMSO + 40% rượu
6. 50% DMSO + 50% rượu
7. 40% DMSO + 60% rượu
8. 30% DMSO + 70% rượu
9. 20% DMSO + 80% rượu
10. 10% DMSO + 90% rượu

Các chế phẩm này được bảo quản ở nhiệt độ lạnh (4°C) trong một vài ngày và quan sát bằng mắt thường hiện tượng đông lạnh. Tất cả các chế phẩm với 20% đồng dung môi rượu hoặc nhiều hơn vẫn ở trạng thái lỏng và không hoá đông. Việc quét DSC chỉ ra điểm đông đặc của đồng dung môi rượu 20% là 2,3°C, 0,6°C, và 3,3°C lần lượt đối với etanol, glyxerol, và propylen glycol.

Ví dụ 12: Độ ổn định đông lạnh- rã đông của glucagon

Glucagon axetat được điều chế ở nồng độ 1,0 mg/mL bằng cách hoà tan trong 2 mM L-glyxin, độ pH=3,0 (được chuẩn độ bằng HCl đặc). Chế phẩm glucagon được làm đông khô và được hoàn nguyên trong DMSO ở nồng độ danh định là 5 mg/mL

glucagon. Các mẫu dung dịch được chia nhỏ và trehaloza được bổ sung vào một dung dịch đến nồng độ là 5%. Các chế phẩm này được chia vào các lọ và được đặt trong tủ ướp ổn định ở nhiệt độ 5°C. Ở nhiệt độ 5°C, quan sát thấy các dung dịch này hoá đông. Dung dịch glucagon được rã đông ở các khoảng thời gian khác nhau và độ đục được xác định bằng cách đo độ hấp thụ ở bước sóng 630 nm.

Bảng 5 dưới đây thể hiện độ đục của dung dịch glucagon ở nhiều thời gian ủ khác nhau ở nhiệt độ 5°C. Dung dịch mà không chứa trehaloza thể hiện sự tăng độ đục ở các thời điểm ủ khác nhau. Tuy nhiên, dung dịch chứa trehaloza không thể hiện sự tăng độ đục. Phép đo độ đục được xác định bằng cách quan sát bằng mắt thường. Các mẫu đông lạnh và được ủ mà không có trehaloza bị vẩn đục hoặc mù sương khi quan sát.

Bảng 5. Độ đục của dung dịch glucagon sau khi ủ ở nhiệt độ 5°C

Chế phẩm	Thời gian=0	1 tuần	2 tuần	4 tuần
Không trehaloza	0,024	0,142	0,130	0,160
5% trehaloza	0,016	0,029	0,028	0,035

Ngạc nhiên là, việc sử dụng chất phụ gia hydrat cacbon chẳng hạn như trehaloza trong dung dịch chứa peptit trong DMSO làm gia tăng tính ổn định của peptit trong quy trình đông lạnh-rã đông.

Ví dụ 13: Tốc độ rã đông được tăng cường bằng trehaloza

Glucagon axetat được điều chế ở nồng độ 1,0 mg/mL bằng cách hoà tan trong 2 mM L-glyxin, độ pH=3,0 (được chuẩn độ bằng HCl đặc) như được mô tả trong ví dụ 13 ở trên. Khi lấy ra khỏi nơi bảo quản ở nhiệt độ 5°C, các mẫu dung dịch glucagon chứa trehaloza được quan sát thấy là rã đông hoàn toàn trong thời gian ngắn hơn nhiều so với dung dịch không chứa trehaloza. Các mẫu chứa trehaloza được quan sát thấy là rã đông hoàn toàn trong ít hơn 30 giây, ngược lại với dung dịch glucagon không chứa trehaloza, thường được quan sát thấy là rã đông hoàn toàn trong một vài phút. Khả năng rã đông nhanh của chế phẩm peptit có thể là đặc biệt có lợi trong tình huống y tế khẩn cấp, trong trường hợp dung dịch được làm đông lạnh và cần phải được tiêm nhanh chóng.

Ví dụ 14: Ảnh hưởng của độ pH lên độ tan của insulin

Insulin được hoà tan trong H₂O ở nồng độ 10 mg/mL với 10 mM chất đệm phosphat/xitrat-1 mM EDTA ở độ pH=2 hoặc độ pH=7. Các dung dịch này được làm đông khô đến khô (hơi ẩm còn lại >1%) bằng cách sử dụng chu trình bảo toàn và được hoàn nguyên đến các nồng độ danh định khác nhau trong DMSO. Độ tan được đo bằng cách nhìn bằng mắt thường về độ trong và độ đục bằng A₆₃₀.

Ở độ pH bằng 2, insulin được quan sát thấy là hoà tan đến các nồng độ ít nhất là 100 mg/mL. Tuy nhiên, ở độ pH ghi nhớ bằng 7, thậm chí là ở nồng độ được thử nghiệm thấp nhất, 10 mg/mL, khả năng hoà tan kém của insulin được quan sát thấy dưới dạng dung dịch vẫn đục hoặc mù sương với ánh sáng nhấp nháy tăng dần (A₆₃₀). Một số nồng độ thấp hơn, ví dụ, 10 mg/mL, dung dịch insulin có độ pH ghi nhớ là 7 được quan sát thấy là hoà tan chậm thành dung dịch trong suốt trong khoảng thời gian là khoảng 24 giờ.

Ví dụ 15: Ảnh hưởng của độ pH lên độ tan của pramlintide

Pramlintide axetat được hoà tan trong H₂O ở nồng độ 2 mg/mL với 10 mM chất đệm xitrat, độ pH=4 hoặc 10 mM chất đệm phosphat, độ pH=7. Các dung dịch này được đông khô đến khô (hơi ẩm sót lại >1%) bằng cách sử dụng chu trình bảo toàn và được hoàn nguyên đến các nồng độ danh định khác nhau trong DMSO. Khả năng hoà tan được xác định bằng mắt thường về độ trong và độ đục thông qua A₆₃₀.

Không có nồng độ nào của pramlintide có độ pH ghi nhớ bằng 7 hoà tan trong DMSO. Tuy nhiên, nồng độ pramlintide thấp với độ pH ghi nhớ bằng 4 hoà tan trong DMSO.

Ví dụ 16: Đồng chế phẩm của peptit trong dung môi phân cực không proton

Việc bào chế đồng chế phẩm được thực hiện bằng cách làm khô riêng các chế phẩm của từng hợp chất cụ thể từ dung dịch nước mà tạo ra độ tan/tính ổn định tối ưu khi hoàn nguyên vào dung môi phân cực không proton. Độ pH dung dịch là tính chất có ảnh hưởng đến độ tan peptit, và peptit khô, khi được hoàn nguyên vào dung môi phân cực không proton, sẽ giữ được “độ pH ghi nhớ” của chế phẩm nước mà từ đó nó được làm khô khi chất đệm không bay hơi được sử dụng. Vì dung môi phân cực không

proton không có proton có thể trao đổi, từng peptit cụ thể sẽ duy trì các đặc tính về độ tan và tính ổn định của độ pH ghi nhớ tối ưu.

Các chế phẩm pramlintide và insulin hiện nay xung đột với nhau trong hệ đệm của chúng, gây khó khăn cho sự tương hợp của chế phẩm hỗn hợp. Hầu hết các insulin và chất tương tự insulin có điểm đẳng điện nằm trong khoảng từ 5 đến 6 và do đó được tạo chế phẩm ở độ pH bằng khoảng 7 hoặc ở độ pH thấp hơn bằng khoảng 2. Pramlintide có điểm đẳng điện $>10,5$ và được bào chế ở độ pH bằng khoảng 4 khi nó ổn định tối ưu. Sự tương tác của chế phẩm pramlintide và insulin ở các độ pH khác nhau và các khả năng đệm khác nhau thường gây ra sự kết tủa của các thành phần insulin hoà tan hoặc sự hoà tan của các thành phần insulin tinh thể. Các nghiên cứu in vitro với pramlintide và chế phẩm insulin tác dụng nhanh và kéo dài phát hiện thấy sự thay đổi đáng kể về độ tan insulin khi các lượng khác nhau của insulin được trộn với lượng cố định của pramlintide.

Do đó, sáng chế đề xuất chế phẩm trong đó cả loại insulin tác dụng nhanh và chất tương tự amylin đều ổn định và có thể được sử dụng đồng thời từ một chế phẩm duy nhất để tiêm hoặc bào chế. Chế phẩm này bắt chước đáp ứng sinh lý tự nhiên đối với sự tăng glucoza trong máu sau bữa ăn giống hơn so với giải pháp đã biết.

Các ví dụ về peptit mà có thể được bào chế đồng thời bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: (1) insulin-amylin (insulin ở độ pH ghi nhớ là khoảng 2,0 hoặc khoảng 7,0, và amylin hoặc chất tương tự amylin (ví dụ, pramlintide) ở độ pH ghi nhớ là khoảng 4,0); và (2) glucagon-GLP-1 (glucagon ở độ pH ghi nhớ là khoảng 3,0 hoặc thấp hơn, và peptit giống glucagon-1 (GLP-1) hoặc chất tương tự của chúng (ví dụ, exenatide) ở độ pH ghi nhớ là khoảng 4,0-5,0).

Đồng chế phẩm của insulin và pramlintide được bào chế như sau: chế phẩm insulin gồm 100 mg/mL insulin, độ pH ghi nhớ 2, được sản xuất như được mô tả ở trên trong ví dụ 14. Chế phẩm pramlintide chứa 1 mg/mL pramlintide, độ pH ghi nhớ 4, được sản xuất như được mô tả ở trên trong ví dụ 15. 5 μ l chế phẩm insulin được trộn với 95 ml dung dịch pramlintide. Dung dịch thu được được quan sát thấy là trong suốt và do đó tạo ra đồng chế phẩm hoà tan của insulin và pramlintide với độ pH ghi nhớ tương ứng lần lượt là 2 và 4.

Cần hiểu rằng phần mô tả ở trên chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Nhiều phương án sẽ trở nên rõ ràng đối với chuyên gia trung bình trong lĩnh vực khi đọc phần mô tả này. Do đó, phạm vi bảo hộ của sáng chế không chỉ dựa vào phần mô tả ở trên, mà cần được xác định theo các yêu cầu bảo hộ kèm theo, cùng với phạm vi đầy đủ của các dạng tương đương với các yêu cầu bảo hộ. Việc bộc lộ tất cả các bài báo và tài liệu tham khảo, bao gồm các đơn sáng chế, patent và công bố đơn PCT chỉ nhằm mục đích tham khảo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dung dịch ổn định dùng để tiêm ngoài đường tiêu hóa, chứa:
 - (a) glucagon hoặc muối của nó, trong đó glucagon này được làm khô trong chất đệm không bay hơi, trong đó đệm không bay hơi này là đệm glyxin, và trong đó glucagon khô này có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của glucagon này trong chất đệm không bay hơi trong đó độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,0 đến khoảng 3,0; và
 - (b) dung môi phân cực không proton; trong đó hàm lượng ẩm của dung dịch này nhỏ hơn 5%, và trong đó glucagon khô này duy trì độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của glucagon này trong chất đệm không bay hơi khi glucagon khô được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton.
2. Dung dịch theo điểm 1, trong đó dung môi phân cực không proton được chọn từ dimethylsulfoxit (DMSO), n-metyl pyrrolidon (NMP), etyl axetat, và hỗn hợp của chúng.
3. Dung dịch theo điểm 2, trong đó dung môi phân cực không proton là DMSO.
4. Dung dịch theo điểm 1, trong đó dung dịch này còn chứa đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này, trong đó đồng dung môi được chọn từ etanol, propylen glycol, glyxerol, và hỗn hợp của chúng.
5. Dung dịch theo điểm 1, trong đó tá dược làm ổn định được chọn từ đường, tinh bột, và hỗn hợp của chúng.
6. Dung dịch theo điểm 5, trong đó tá dược làm ổn định là trehaloza.
7. Dung dịch theo điểm 1, trong đó glucagon có mặt trong dung dịch với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 mg/mL đến giới hạn độ tan của glucagon khô hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 mg/mL đến 100 mg/mL hoặc từ 1 mg/mL đến khoảng 30 mg/mL.
8. Phương pháp sản xuất dung dịch ổn định dùng để tiêm ngoài đường tiêu hóa, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:
 - (a) làm khô hỗn hợp chứa glucagon hoặc muối của nó trong chất đệm không bay hơi, trong đó chất đệm không bay hơi này là đệm glyxin, thành bột glucagon khô,

trong đó bột glucagon khô này có độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của glucagon trong chất đệm không bay hơi, trong đó độ pH ghi nhớ nằm trong khoảng từ 2,0 đến 3,0 và

(b) hoàn nguyên bột glucagon khô này trong dung môi phân cực không proton; trong đó hàm lượng ẩm của dung dịch này nhỏ hơn 5%, và trong đó bột glucagon khô này duy trì độ pH ghi nhớ gần bằng độ pH của glucagon này trong chất đệm không bay hơi khi bột glucagon khô này được hoàn nguyên trong dung môi phân cực không proton.

9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó dung môi phân cực không proton được chọn từ dimethylsulfoxit (DMSO), n-metyl pyrrolidon (NMP), etyl axetat, và hỗn hợp của chúng.

10. Phương pháp theo điểm 8, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước làm khô peptit và chất đệm không bay hơi với tá dược làm ổn định, trong đó tá dược làm ổn định được chọn từ đường, tinh bột, và hỗn hợp của chúng.

11. Phương pháp theo điểm 8, trong đó bước (b) bao gồm việc hoàn nguyên bột peptit khô trong dung dịch chứa dung môi phân cực không proton và đồng dung môi làm hạ điểm đông đặc của chế phẩm này, trong đó đồng dung môi được chọn từ etanol, propylen glycol, glyxerol, và hỗn hợp của chúng.

12. Phương pháp theo điểm 8, trong đó peptit này có mặt trong hỗn hợp với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 mg/mL đến giới hạn độ tan của glucogan khô hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 mg/mL đến khoảng 100 mg/mL hoặc từ 1 mg/mL đến khoảng 30 mg/mL.

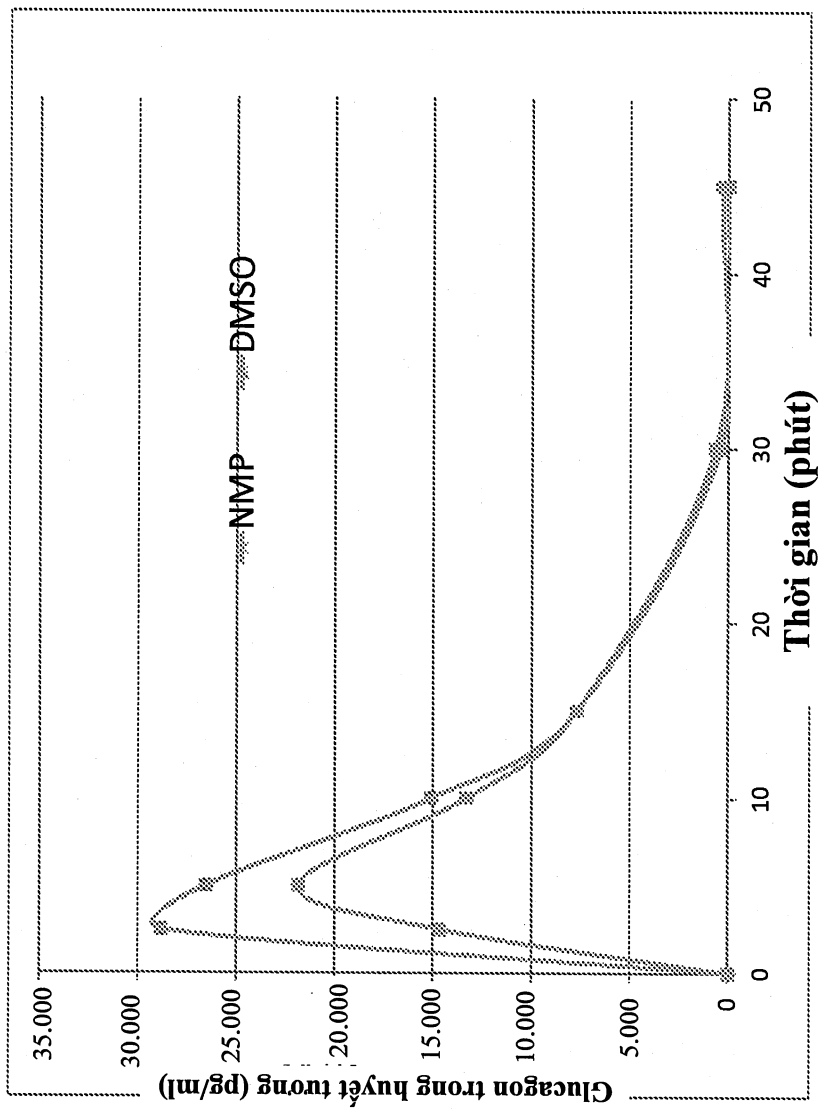


Fig. 1

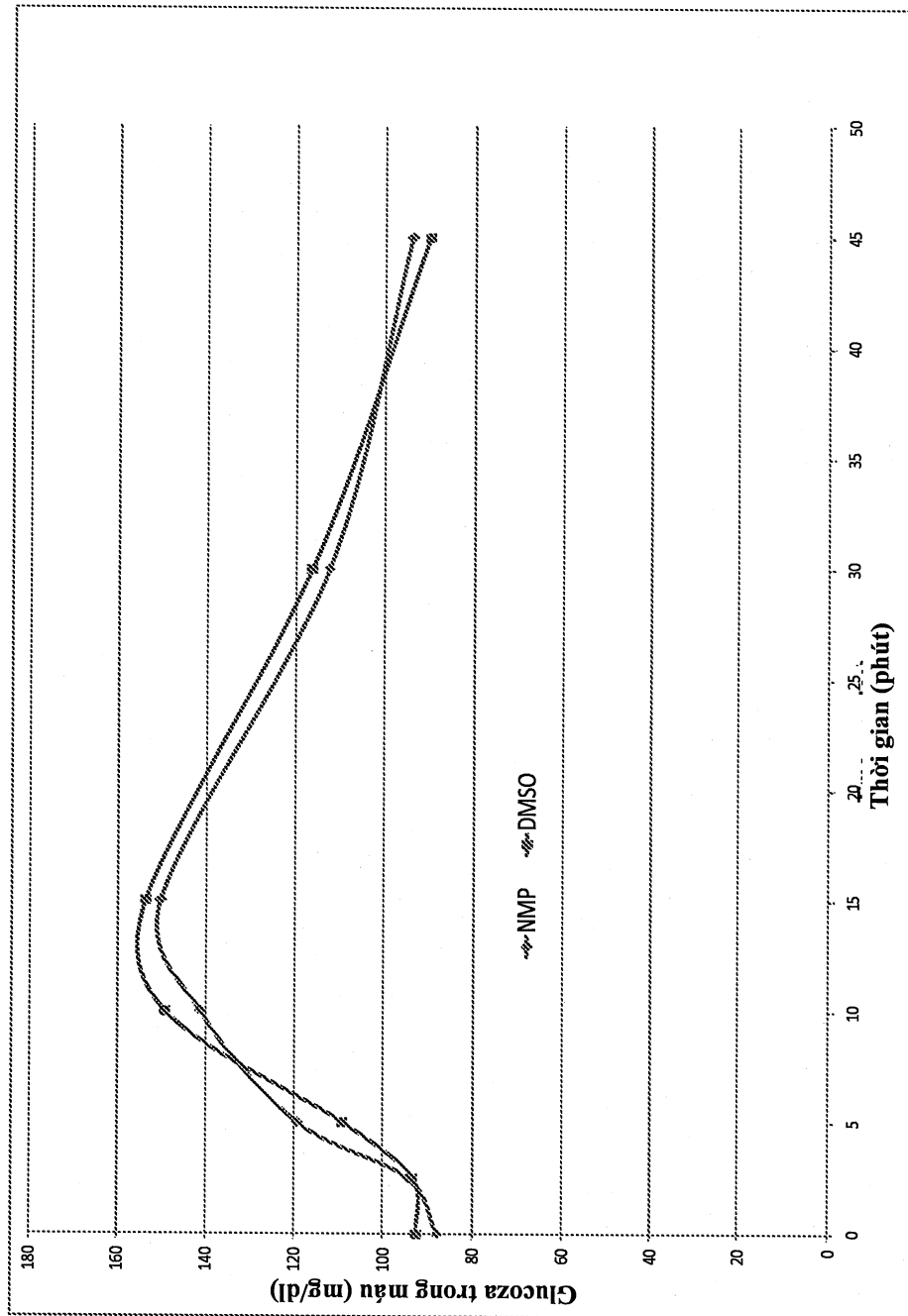


Fig. 2