



(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) 
1-0023014

(51)⁷ A61K 9/00, 31/5377, 9/14

(13) B

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2012-00042 | (22) | 08.06.2010 | | |
| (86) | PCT/IB2010/001659 | 08.06.2010 | (87) | WO2010/143074 | 16.12.2010 |
| (30) | 61/185,130 | 08.06.2009 | US | | |
| (45) | 25.02.2020 | 383 | (43) | 25.05.2012 | 290 |
| (73) | ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG (DE)
Mainzer Str. 81, 65189 Wiesbaden, Germany | | | | |
| (72) | PACKHAEUSER, Claudia (DE), STEIGER, Norbert (DE), LIEPOLD, Bernd (DE),
KOSTELAC, Drazen (DE), KNOBLOCH, Martin (DE) | | | | |
| (74) | Công ty Luật TNHH T&G (TGVN) | | | | |
-

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LIỀU CHỨA CHẤT ỨC CHẾ HỌ BCL-2 VÀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa sản phẩm dạng phân tán rắn bao gồm N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5 -dimetyl-1 -xyclohex-1 -en-1 -yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-(phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)- 3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamid hoặc muối, hydrat hoặc solvat của nó, ít nhất một polyme dược dụng, và ít nhất một chất hòa tan dược dụng. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm này có tác dụng để điều trị các rối loạn tăng sinh và quy trình bào chế dược phẩm này.

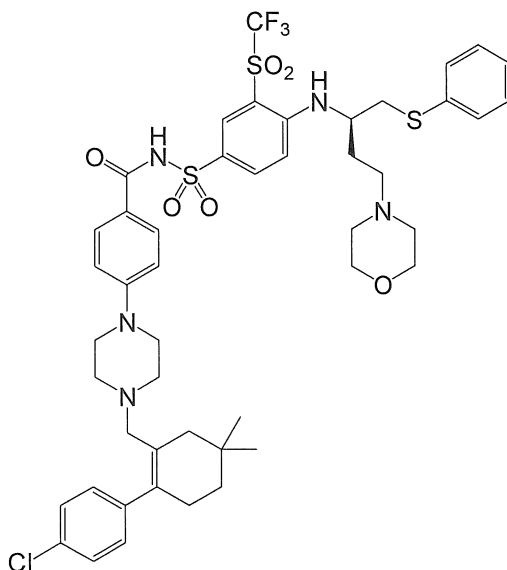
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dạng liều chứa chất ức chế họ Bcl-2 để dùng đường qua miệng, và phương pháp bào chế được phẩm dạng liều này. Được phẩm dạng liều theo sáng chế hữu dụng để điều trị các chứng rối loạn tăng sinh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein họ Bcl-2, ví dụ Bcl-2, Bcl-xL và Mcl-1, làm cho các tế bào tránh khỏi sự chết tế bào theo chương trình. Các protein này có liên quan đến bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh khác. Chúng thường được điều hòa tăng trong các tế bào ung thư, mà ở đó chúng cô lập và trung hòa các protein gây ra sự gây chết tế bào theo chương trình, do đó làm cho các tế bào ung thư sống sót mặc dù có các tín hiệu khởi động sự chết tế bào theo chương trình. Do đó, các chất ức chế các protein họ Bcl-2 là các ứng viên hữu ích để điều trị bệnh ung thư. Nhiều chất ức chế đã được mô tả, ví dụ trong WO 2007/040650.

Chất ức chế họ Bcl-2 được ưu tiên là N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenyl-sulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-(triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit (ABT-263), việc điều chế hợp chất này được mô tả trong US 2007/0027135. Cấu trúc phân tử của ABT-263 được minh họa dưới đây:



Đáng tiếc là các dạng kết tinh của các hợp chất này được đặc trưng bằng khả năng hòa tan kém trong dung dịch nước mà ít nhiều đã được thông báo, ảnh hưởng đến tốc độ hòa tan và tính sinh khả dụng của nó. Thước đo về sự hữu ích tiềm năng của dạng liều dùng qua đường miệng của dược chất là tính sinh khả dụng quan sát được sau khi dạng liều này được dùng qua đường miệng. Nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến tính sinh khả dụng của thuốc khi được dùng qua đường miệng. Các yếu tố này bao gồm khả năng hòa tan trong dung dịch nước, độ hấp thụ thuốc qua đường dạ dày ruột, nồng độ liều dùng và hiệu ứng vượt qua lần đầu (first-pass effect). Khả năng hòa tan trong dung dịch nước là yếu tố quan trọng nhất trong số các yếu tố này.

Vì nhiều lý do, như sự tuân thủ của bệnh nhân và khả năng che vị, dạng liều rắn thường được ưu tiên so với dạng liều lỏng. tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp, dạng liều rắn dùng qua đường miệng của thuốc mang lại tính sinh khả dụng thấp hơn so với các dung dịch thuốc dùng qua đường miệng.

Đã có những nỗ lực để cải thiện tính sinh khả dụng của các dạng liều rắn bằng việc tạo ra các dung dịch thuốc rắn. Các dung dịch rắn là các hệ sinh lý được ưu tiên vì các thành phần trong đó dễ dàng tạo thành các dung dịch lỏng khi được tiếp xúc với môi trường lỏng như dịch dạ dày. Khả năng hòa tan dễ dàng một phần có thể do năng lượng cần thiết để hòa tan các thành phần của dung dịch rắn là thấp hơn so với năng lượng cần thiết để hòa tan các thành phần từ pha rắn tinh thể hoặc vi tinh thể. Tuy nhiên, quan trọng là thuốc được giải phóng từ dung dịch rắn vẫn tan được trong nước trong các dịch nước của đường dạ dày ruột; nếu không, thuốc có thể kết tủa trong đường dạ dày ruột, dẫn đến tính sinh khả dụng thấp.

WO 01/00175 mô tả các dược phẩm dạng liều ổn định về cơ học mà là các dung dịch rắn của hoạt chất trên nền chất phụ trợ. Nền này chứa homopolyme hoặc copolyme copolymecủa N-vinyl pyrrolidon và chất hoạt động bề mặt lỏng hoặc bán rắn.

WO 00/57854 mô tả các dược phẩm dạng liều ổn định về cơ học để dùng qua đường miệng mà chứa ít nhất một hoạt chất, ít nhất một chất phụ trợ tạo nền, đúc dẻo nóng được và trên 10% và đến không quá 40% trọng lượng chất hoạt động bề mặt mà có HLB từ 2 đến 18, là lỏng ở 20°C, hoặc có điểm chảy giọt (drop point) từ 20°C đến 50°C.

US 2005/0208082 mô tả chế phẩm hòa tan chứa hỗn hợp của vitamin E TPGS và axit linoleic. Chế phẩm hòa tan này được sử dụng để phân tán chất ưa mỡ trong pha nước. Chất ưa mỡ có thể là chất ưa mỡ có tác dụng điều trị như là các vitamin ưa mỡ, coenzym Q10, các carotenoid, các axit alpha-lipoic hoặc các axit béo thiết yếu.

US 2005/0236236 mô tả được phẩm để sử dụng các thuốc kỵ nước, cụ thể là các steroid. Dược phẩm này bao gồm thuốc kỵ nước, chất vitamin E và chất hoạt động bề mặt. Tài liệu này yêu cầu bảo hộ tác dụng hiệp đồng giữa thuốc kỵ nước và chất vitamin E.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do sự có mặt của nhóm sulfanyl trong cấu trúc phân tử, nên ABT-263 có xu hướng oxy hóa thành các sulfoxit mà không giữ được tác dụng điều trị của ABT-263. Vì các lý do này, các dung dịch ABT-263 lỏng dùng qua đường miệng được bảo chế ngay trước khi sử dụng.

Các tác giả sáng chế hiện đã phát hiện rằng thể phân tán rắn của ABT-263 và ít nhất một polyme được dùng không chỉ thể hiện tính sinh khả dụng đầy đủ sau khi dùng qua đường miệng mà còn dẫn đến một dạng liều sử dụng được ngay, ổn định trong bảo quản. Thật bất ngờ là, trong các thể phân tán rắn, phân tử ABT-263 bền với sự oxy hóa thậm chí khi chỉ có một lượng nhỏ chất chống oxy hóa hoặc khi không có chất chống oxy hóa, mặc dù trạng thái của nó là trạng thái vô định hình chủ yếu không yếu tinh. “Trạng thái vô định hình chủ yếu không kết tinh” nghĩa là không quá 5%, tốt hơn là không quá 2% kết tinh, được xác định bằng phân tích nhiễu xạ tia X, và tốt nhất là không phát hiện được độ kết tinh khi xác định bằng kính hiển vi phân cực.

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm dạng liều chứa sản phẩm dạng phân tán rắn chứa hoạt chất, ít nhất một polyme được dùng, và ít nhất một chất hòa tan được dùng, trong đó hoạt chất này là N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamid, muối, hydrat hoặc solvat của nó. Dược phẩm dạng liều chứa: N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamid, muối, hydrat, hoặc solvat của nó;

ít nhất một polyme được dụng chứa copolyme của N-vinyl pyrrolidon; và, một chất hòa tan được dụng duy nhất, trong đó chất hòa tan được dụng duy nhất này là hợp chất tocopheryl có gốc polyalkylen glycol; trong đó N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl) metyl) piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl) propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit, muối, hydrat, hoặc solvat của nó được phân tán trong sản phẩm dạng phân tán rắn với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5% đến 40% trọng lượng, sản phẩm dạng phân tán rắn còn chứa ít nhất một polyme được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 97,5% trọng lượng và một chất hòa tan được dụng duy nhất với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 20% trọng lượng.

Mô tả văn tắt hình vẽ

Fig. 1 thể hiện nồng độ huyết tương ở thời điểm khác nhau của ABT-263 được cung cấp dưới dạng muối dihydroclorua trong dược phẩm chứa Span 20 làm chất hòa tan, trong đó dược phẩm này được dùng qua đường miệng với các liều 50, 100 hoặc 200 mg cho chó bị bỏ đói hoặc được cho ăn.

Fig. 2 thể hiện nồng độ huyết tương ở các thời điểm khác nhau của ABT-263 được cung cấp dưới dạng muối dihydroclorua trong dược phẩm chứa Vitamin E-TPGS làm chất hòa tan, trong đó dược phẩm được dùng qua đường miệng với các liều 50, 100 hoặc 200 mg cho chó bị bỏ đói hoặc được cho ăn.

Fig. 3 thể hiện nồng độ huyết tương ở các thời điểm khác nhau của ABT-263 được cung cấp dưới dạng bazơ tự do trong dược phẩm chỉ chứa Vitamin E-TPGS (dược phẩm 13), hoặc dưới dạng muối dihydroclorua trong dược phẩm chứa Vitamin E-TPGS cùng với propylen glycol làm chất làm dẻo hóa (dược phẩm 10), trong đó dược phẩm được dùng qua đường miệng với liều 50 mg cho chó được cho ăn.

Fig. 4 và Fig. 5 thể hiện kết quả của nghiên cứu độ ổn định được gia tốc sử dụng các đĩa mở, trong đó hàm lượng sulfoxit của các dược phẩm ABT-263 khác nhau được xác định ở các thời điểm khác nhau.

Fig. 6 và Fig. 7 thể hiện kết quả của nghiên cứu độ ổn định được gia tốc sử dụng các chai đóng kín, trong đó hàm lượng sulfoxit của các dược phẩm ABT-263

khác nhau được xác định ở các thời điểm khác nhau.

Fig. 8 thể hiện sự giải phóng ABT-263 từ các viên nén chứa các dược phẩm ABT-263 khác nhau.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong các dược phẩm dạng liều theo sáng chế, hoạt chất được có mặt ở dạng phân tán rắn hoặc dạng dung dịch rắn. Thuật ngữ “dạng phân tán rắn” định nghĩa một hệ ở trạng thái rắn (trái với trạng thái lỏng hoặc khí) chứa ít nhất hai thành phần, trong đó một thành phần được phân tán đều vào một thành phần khác hoặc các thành phần khác. Ví dụ, hoạt chất hoặc tổ hợp hoạt chất được phân tán trong một nền gồm (các) polyme được dụng và các chất hòa tan được dụng. Thuật ngữ “dạng phân tán rắn” bao gồm các hệ có tiểu phân kích cỡ nhỏ, thông thường có đường kính dưới $1\mu\text{m}$, của một pha được phân tán trong một pha còn lại. Khi sự phân tán của các thành phần sao cho hệ đồng đều hoặc đồng nhất về mặt hóa học và vật lý hoặc có một pha (như được định nghĩa trong nhiệt động học), thì dạng phân tán rắn như vậy sẽ được gọi là “dung dịch rắn” hoặc “dung dịch thủy tinh”. Dung dịch thủy tinh là hệ trong suốt, đồng nhất, trong đó chất tan được hòa tan trong dung môi thủy tinh. Các dung dịch thủy tinh và các dung dịch rắn là các hệ sinh lý được ưu tiên. Các hệ này không chứa lượng hoạt chất đáng kể bất kỳ ở trạng thái tinh thể hoặc vi tinh thể, như được chứng tỏ bằng phép phân tích bằng nhiệt (DSC) hoặc phép phân tích nhiễu xạ tia X (WAXS).

Các dược phẩm dạng liều theo sáng chế được đặc trưng bằng độ ổn định tuyệt vời và, cụ thể là, thể hiện sự độ bền cao chống lại sự kết tinh lại hoặc sự phân hủy của (các) hoạt chất.

Các dược phẩm dạng liều theo sáng chế thể hiện khả năng giải phóng và hấp thu mà được đặc trưng bằng AUC (diện tích dưới đường cong của nồng độ huyết tương theo thời gian từ 0 đến 48 giờ hoặc các khoảng thời gian được chỉ định khác) đạt được cao, C_{max} (nồng độ huyết tương tối đa) đạt được cao, và T_{max} (thời gian để đạt tới nồng độ huyết tương tối đa) thấp.

Thuật ngữ “AUC” nghĩa là “diện tích dưới đường cong” và được sử dụng theo nghĩa thông thường của nó, *nghĩa là*, là diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương theo thời gian. “AUC₀₋₄₈” và “AUC₀₋₂₄” chỉ diện tích dưới đường cong nồng độ

huyết tương theo thời gian lần lượt từ 0 đến 48 giờ hoặc từ 0 giờ đến 24 giờ.

Thể phân tán được tạo thành khi tiếp xúc với dung dịch nước có thể cũng hữu ích như vậy, ví dụ dưới dạng dược phẩm dạng liều lỏng dùng qua đường miệng hoặc dạng tiêm ngoài đường tiêu hóa.

Nói chung, sản phẩm dạng phân tán rắn chứa

- từ khoảng 0,5 đến 40% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 1 đến 25% trọng lượng là ABT-263,
- từ khoảng 40 đến 97,5% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 50 đến 94% trọng lượng là ít nhất một polyme được dụng,
- từ khoảng 2 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 5 đến 20% trọng lượng là ít nhất một chất hòa tan, và
- từ khoảng 0 đến 15% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0 đến 10% trọng lượng là các chất phụ gia.

Trong khi dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể gồm hoàn toàn sản phẩm dạng phân tán rắn, thì các chất phụ gia và các chất phụ trợ thường được sử dụng để bào chế sản phẩm dạng phân tán rắn thành các dược phẩm dạng liều. Nói chung, dược phẩm dạng liều bao gồm ít nhất 10% trọng lượng, tốt hơn là ít nhất 40% trọng lượng, và tốt nhất là ít nhất 45% trọng lượng, là sản phẩm dạng phân tán rắn, dựa trên tổng trọng lượng của dạng liều rắn.

Thông thường, dược phẩm dạng liều đơn theo sáng chế chứa lượng tương đương với khoảng 50 mg đến khoảng 1000 mg, tốt hơn là khoảng 75 mg đến khoảng 600 mg, cụ thể là khoảng 100 mg đến khoảng 500 mg ABT-263.

Dược phẩm dạng liều theo sáng chế chứa ABT-263 hoặc tổ hợp của ABT-263 với một hoặc nhiều chất ức chế họ Bcl-2 khác. Dược phẩm dạng liều có thể chứa tổ hợp của ABT-263 và ít nhất một hoạt chất khác.

ABT-263 có thể ở dạng muối cộng axit, muối cộng bazơ hoặc các ion lưỡng tính. Các muối của ABT-263 được điều chế trong quá trình phân lập chúng hoặc sau khi tinh chế chúng. Các muối cộng axit là các muối thu được từ phản ứng của ABT-263 với axit. Theo đó, các muối này bao gồm các muối axetat, adipat, alginat, bicarbonat, xitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat (besylat), bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, digluconat, format, fumarat, glyxerophosphat, glutamat, hemisulfat,

heptanoat, hexanoat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactobionat, lactat, maleat, mesitylensulfonat, metansulfonat, naphtylensulfonat, nicotinat, oxalat, pamoat, pectinat, persulfat, phosphat, picrat, propionat, succinat, tartrat, thioxyanat, tricloaxetic, trifloaxetic, para-toluensulfonat và undecanoat của ABT-263 được bao gồm trong sáng chế này. Muối cộng bazơ của các hợp chất mà thu được từ phản ứng của ABT-263 với bicacbonat, cacbonat, hydroxit hoặc phosphat của các cation như là lithi, natri, kali, canxi và magie.

Theo các phương án thích hợp, hoạt chất được chọn từ nhóm gồm có bazơ tự do, muối natri và dihydroclorua của ABT-263, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án ưu tiên, hoạt chất là ABT-263 dạng bazơ tự do.

Thuật ngữ “chất hòa tan được dụng” như được sử dụng ở đây đề cập đến chất hoạt động bề mặt không ion được dụng. Chất hòa tan có thể thực hiện sự nhũ hóa tức thì hoạt chất được giải phóng từ dạng liều và/hoặc ngăn chặn sự kết tủa hoạt chất trong các dịch nước của đường dạ dày ruột. Chất hòa tan đơn cũng như tổ hợp các chất hòa tan có thể được sử dụng. Chất hòa tan có thể được chọn từ nhóm gồm có các chất hòa tan không ion, các chất hòa tan anion và các hỗn hợp của chúng. Theo một phương án của sáng chế, sản phẩm dạng phân tán rắn bao gồm hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất hòa tan được dụng.

Theo một phương án của sáng chế, chất hòa tan không ion được dụng được chọn từ nhóm gồm có các este của axit béo với polyol, các este của axit béo với polyol được alkoxy hóa nhiều lần, các ete của rượu béo được alkoxy hóa nhiều lần, các hợp chất tocopheryl hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đó, và chất hòa tan anion được dụng được chọn từ nhóm gồm có các alkyl sulfat, các alkylcarboxylat, các alkylbenzol sulfat và các sulfonat của alkan bậc hai.

Các chất hòa tan không ion ưu tiên được chọn từ các este của axit béo sorbitan, các este của axit béo được alkoxy hóa nhiều lần như là, ví dụ, các glycerit được alkoxy hóa nhiều lần, các este của axit béo sorbitan được alkoxy hóa nhiều lần hoặc các este của axit béo của các polyalkylen glycol, các ete của rượu béo được alkoxy hóa nhiều lần, các hợp chất tocopheryl hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất trong đó. Chuỗi axit béo trong các hợp chất này thông thường bao gồm từ 8 đến 22 nguyên tử cacbon. Các khối polyalkylen oxit bao gồm trung bình từ 4 đến 50 đơn vị alkylen oxit,

tốt hơn là các đơn vị etylen oxit, trong một phân tử.

Các este của axit béo sorbitan thích hợp là sorbitan monolaurat, sorbitan monopalmitat, sorbitan monostearat (Span® 60), sorbitan monooleat (Span® 80), sorbitan tristearat, sorbitan trioleat, sorbitan monostearat, sorbitan monolaurat hoặc sorbitan monooleat.

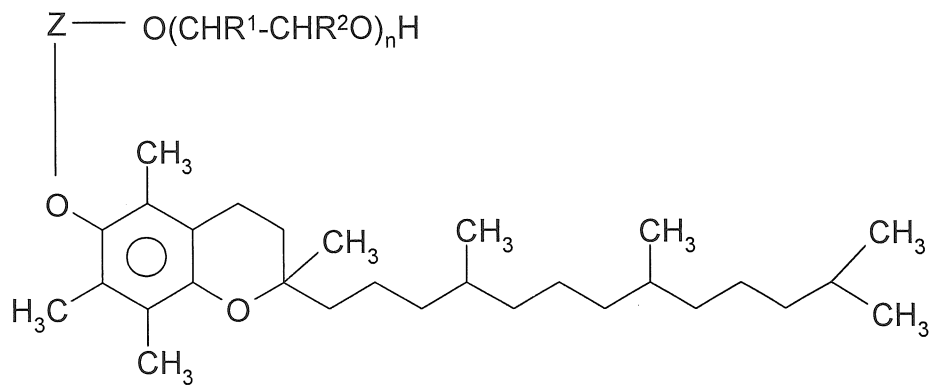
Ví dụ về các este của axit béo sorbitan được alkoxyl hóa nhiều lần thích hợp là polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat, polyoxyetylen (20) sorbitan monopalmitat, polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat, polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat (Tween® 80), polyoxyetylen (20) sorbitan tristearat (Tween® 65), polyoxyetylen (20) sorbitan trioleat (Tween® 85), polyoxyetylen (4) sorbitan monostearat, polyoxyetylen (4) sorbitan monolaurat hoặc polyoxyetylen (4) sorbitan monooleat.

Các glyxerit được alkoxyl hóa nhiều lần thích hợp thu được ví dụ bằng cách alkoxyl hóa các glyxerit tự nhiên hoặc đã hydro hóa hoặc bằng cách trao đổi este các glyxerit tự nhiên hoặc đã hydro hóa với các polyalkylen glycol. Ví dụ về các chất có bán sẵn trên thị trường là polyoxyetylen glyxerol ricinoleat 35, polyoxyetylen glyxerol trihydroxystearat 40 (Cremophor® RH40, BASF AG) và các glyxerit được alkoxyl hóa nhiều lần như các chất có thể thu được dưới tên độc quyền Gelucire® và Labrafil® từ Gattefosse, ví dụ, Gelucire® 44/14 (lauroyl macrogol 32 các glyxerit được điều chế bằng sự este hóa trao đổi của dầu hạt cọ được hydro hóa với PEG 1500), Gelucire® 50/13 (các glyxerit stearyl macrogol 32, được điều chế bằng phản ứng trao đổi este của dầu cọ được hydro hóa với PEG 1500) hoặc Labrafil M1944 CS (các glyxerit oleoyl macrogol 6 được điều chế bằng phản ứng trao đổi este của dầu hạt quả mơ với PEG 300).

Este axit béo thích hợp của các polyalkylen glycol là, ví dụ axit hydroxystearic PEG 660 (polyglycol este của axit 12-hydroxystearic (70 mol %) với 30 mol % etylen glycol).

Các ete được alkoxyl hóa nhiều lần thích hợp của các rượu béo là, ví dụ ete stearyl PEG (2) (Brij® 72), ete cetylstearyl macrogol 6 hoặc ete cetylstearyl macrogol 25.

Nói chung, hợp chất tocopheryl tương ứng với công thức dưới đây:



trong đó Z là nhóm liên kết, R¹ và R² độc lập với nhau là hydro hoặc C₁–C₄ alkyl và n là số nguyên từ 5 đến 100, tốt hơn là từ 10 đến 50. Thông thường, Z là gốc của axit hai bazơ béo như axit glutaric, axit succinic, hoặc axit adipic. Tốt hơn là, cả R¹ và R² là hydro.

Hợp chất tocopheryl được ưu tiên là alpha tocopheryl polyetylen glycol succinat, mà thông thường được viết tắt là vitamin E-TPGS. Vitamin E-TPGS là dạng tan trong nước của vitamin E tự nhiên được điều chế bằng cách tạo este của d-alpha-tocopheryl axit succinat với polyetylen glycol 1000. Vitamin E-TPGS có bán trên thị trường bởi công ty Eastman Chemical Company, Kingsport, TN, Mỹ, hoặc công ty Cognis (Düsseldorf, Đức) và được liệt kê trong tài liệu US Pharmacopeia và National Formulary (NF).

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, chất hòa tan được dụng được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất tocopheryl có gốc polyalkylen glycol (như α-tocopheryl polyetylen glycol succinat), este của axit béo sorbitan (như sorbitan monolaurat) và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan (như polyoxyetylen sorbitan monolaurat) và tổ hợp của hai hoặc nhiều chất này. Phương án này đặc biệt có ích khi hoạt chất là ABT-263 dạng bazơ tự do.

Theo một phương án ưu tiên khác, dược phẩm dạng liều bao gồm ít nhất một chất hòa tan không ion được dụng và ít nhất một chất hòa tan anion được dụng. Ưu tiên là, chất hòa tan không ion được dụng được chọn từ nhóm gồm các este của axit béo sorbitan, các este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và α-tocopheryl polyetylen glycol succinat (ở đây còn gọi là Vitamin E-TPGS hoặc Vit. E-TPGS); và chất hòa tan anion được dụng là natri laurylsulfat (cũng được đề cập ở đây là SDS). Phương án này đặc biệt có ích khi hoạt chất là muối cộng axit của ABT-263 như là ABT-263

dihydroclorua.

Việc bào chế dung dịch rắn ABT-263 có thể được thúc đẩy bằng cách kết hợp dung môi không bay hơi cho hoạt chất vào sản phẩm dạng phân tán rắn. Dung môi không bay hơi thích hợp được chọn từ các dung môi có khả năng hòa tan cao đối với ABT-263, mà ở dạng lỏng ở nhiệt độ môi trường và áp suất môi trường. Các ví dụ không giới hạn về các dung môi thích hợp bao gồm các polyetylen glycol lỏng, ví dụ, polyetylen glycol 400 (PEG-400); N-metylpyrrolidon; 1,3-bis(pyrrolidon-1-yl)-butan; và propylen glycol. Dung môi được ưu tiên là propylen glycol. Lượng dung môi không bay hơi được sử dụng không nên quá cao để làm hại các tính chất cơ học của sản phẩm dạng phân tán rắn và thường là từ 2% đến 10% trọng lượng, dựa trên trọng lượng của sản phẩm dạng phân tán rắn, ví dụ, từ 3% đến 5% trọng lượng.

Polyme được dụng có thể được chọn từ các polyme tan trong nước, các polyme phân tán được trong nước hoặc các polyme trương nở được trong nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Các polyme được coi là tan được trong nước nếu chúng tạo thành dung dịch đồng nhất trong nước. Khi được hòa tan ở 20°C trong dung dịch nước ở 2% (trọng lượng/thể tích), polyme tan được trong nước tốt hơn là có độ nhớt biểu kiến từ 1 đến 5000 mPa.s, tốt hơn nữa là từ 1 đến 700 mPa.s, và tốt nhất là từ 5 đến 100 mPa.s. Các polyme phân tán được trong nước là các chất mà, khi tiếp xúc với nước, hình thành dạng phân tán keo hơn là dung dịch trong. Khi tiếp xúc với nước hoặc dung dịch nước, các polyme trương nở được trong nước thường tạo thành gel cao su.

Tốt hơn là, polyme được dụng được sử dụng trong sáng chế có Tg ít nhất là 40°C, tốt hơn ít nhất là +50°C, tốt nhất là từ 80°C đến 180°C. “Tg” nghĩa là nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh. Các phương pháp để xác định các giá trị Tg của các polyme hữu cơ được mô tả trong tài liệu “Introduction to Physical Polyme Science”, 2nd Edition của L.H. Sperling, được công bố bởi John Wiley & Sons, Inc., 1992. Giá trị Tg có thể được tính bằng tổng có trọng số của các giá trị Tg của các homopolyme thu được từ từng monome riêng biệt, i, mà tạo ra polyme: $T_g = \sum W_i X_i$ trong đó W là phần trăm trọng lượng của monome i trong polyme hữu cơ, và X là giá trị Tg của homopolyme thu được từ monome i. Giá trị Tg của các homopolyme có thể xem trong tài liệu “Polymer Handbook”, 2nd Edition by J. Brandrup and E.H. Immergut, Editors, được

xuất bản bởi John Wiley & Sons, Inc., 1975.

Nhiều chất phụ gia chứa trong sản phẩm dạng phân tán rắn hoặc thậm chí bản thân (các) hoạt chất có thể tạo ra tác dụng hóa dẻo trên polyme và do đó làm giảm Tg của polyme đến mức sản phẩm dạng phân tán rắn cuối cùng có Tg hơi thấp hơn polyme ban đầu được sử dụng để điều chế nó. Nói chung, sản phẩm dạng phân tán rắn cuối cùng có Tg là 20°C hoặc cao hơn, tốt hơn là 25°C hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là 30°C hoặc cao hơn và tốt nhất là 40°C hoặc cao hơn, ví dụ, Tg từ khoảng 45°C đến khoảng 60°C.

Ví dụ, các polyme được dùng được ưu tiên có thể được chọn từ nhóm bao gồm các homopolyme và các copolyme của các N-vinyl lactam, đặc biệt là các homopolyme và các copolyme của N-vinyl pyrrolidon, ví dụ, polyvinylpyrrolidon (PVP), các copolyme của N-vinyl pyrrolidon và vinyl axetat hoặc vinyl propionat, các este xenluloza và các ete xenluloza, cụ thể là metylxenluloza và etylxenluloza, các hydroxyalkylxenluloza, cụ thể là hydroxypropylxenluloza, các hydroxyalkylalkylxenluloza, cụ thể là hydroxypropyl-metylxenluloza, các xenluloza phtalat hoặc succinat, cụ thể là xenluloza axetat phtalat và hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza succinat hoặc hydroxypropylmetylxenluloza axetat succinat; các polyalkylen oxit trọng lượng phân tử cao như polyetylen oxit và polypropylen oxit và các copolyme của etylen oxit và propylen oxit, các copolyme ghép với rượu polyvinyllic-polyetylen glycol (có bán trên thị trường với tên gọi Kollicoat® IR từ công ty BASF AG, Ludwigshafen, Đức); các polyacrylat và các polymetacrylat như các copolyme axit metacrylic/etyl acrylat, các copolyme axit metacrylic/metyl metacrylat, các copolyme butyl metacrylat/2-dimetyl-aminoetyl metacrylat, các poly(hydroxyalkyl acrylat), các poly(hydroxyalkyl metacrylat), các polyacrylamit, các polyme vinyl axetat như các copolyme của vinyl axetat và axit crotonic, polyvinyl axetat được thủy phân một phần (cũng được gọi là “rượu polyvinyllic” được xà phòng hóa một phần), rượu polyvinyllic, các oligo và polysaccarit như là các tảo caragen, các galactomanan và gôm xanthan, hoặc các hỗn hợp của một hoặc nhiều chất đó.

Trong số chúng, các homopolyme hoặc các copolyme của N-vinyl pyrrolidon, cụ thể là copolyme của N-vinyl pyrrolidon và vinyl axetat, được ưu tiên. Polyme được ưu

tiên đặc biệt là copolyme gồm 60% trọng lượng copolyme là N-vinyl pyrrolidon và 40% trọng lượng copolyme là vinyl axetat.

Một polyme khác mà có thể được sử dụng thích hợp là Kollidon® SR (có bán trên thị trường bởi BASF AG, Ludwigshafen, Đức) mà bao gồm hỗn hợp của PVP và polyvinylaxetat.

Sản phẩm dạng phân tán rắn của hoạt chất có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp khác nhau.

Tốt hơn, sản phẩm dạng phân tán rắn được điều chế bằng phương pháp ép đùn tan chảy. Theo đó, sản phẩm dạng phân tán rắn là hỗn hợp hóa rắn, được xử lý tan chảy. Quy trình ép đùn tan chảy bao gồm các bước điều chế dạng tan chảy đồng nhất của hoạt chất hoặc tổ hợp hoạt chất, polyme được dùng và các chất hòa tan, và làm mát dạng tan chảy cho đến khi nó hóa rắn. “Tan chảy” nghĩa là sự chuyển tiếp thành trạng thái lỏng hoặc trạng thái tựa cao su trong đó một thành phần có thể được nhúng đồng nhất trong một thành phần khác. Thông thường, một thành phần sẽ tan chảy và các thành phần khác sẽ hòa tan trong phần tan chảy, do đó hình thành dung dịch. Sự tan chảy thường có liên quan đến việc làm nóng trên điểm làm mềm của polyme được dùng. Việc bào chế dạng tan chảy có thể thực hiện theo nhiều cách khác nhau. Việc trộn các thành phần có thể thực hiện trước, trong hoặc sau khi hình thành dạng tan chảy. Ví dụ, các thành phần có thể được trộn trước và sau đó được làm tan chảy hoặc được trộn và làm tan chảy đồng thời. Thông thường, dạng tan chảy được đồng hóa để phân tán hoạt chất hiệu quả. Ngoài ra, có thể thuận lợi nếu làm tan chảy polyme được dùng trước và sau đó trộn lẫn và đồng hóa các hoạt chất.

Thông thường, nhiệt độ tan chảy nằm trong khoảng từ 70°C đến 250°C, tốt hơn là từ 80°C đến 180°C, tốt nhất là từ 100°C đến 140°C.

Hoạt chất có thể được dùng ở dạng thông thường hoặc dưới dạng dung dịch hoặc dạng phân tán trong dung môi thích hợp như là các rượu, các hydrocacbon béo hoặc các este. Một dung môi khác mà có thể được sử dụng là cacbon dioxit lỏng. Dung môi được loại bỏ, ví dụ, được bốc hơi, khi điều chế dạng tan chảy. Theo cách khác, các dạng phân tán rắn của hoạt chất cũng có thể được điều chế với dung môi không bay hơi cho hoạt chất như đã đề cập trên đây.

Nhiều chất phụ gia có thể được bao gồm trong dạng tan chảy, ví dụ các chất

điều chỉnh sự chảy như silic dioxit keo; chất làm trơn, chất độn (chất điền đầy), chất gây phân rã, chất làm dẻo, các chất ổn định như là các chất chống oxi hóa, các chất ổn định nhẹ, chất khử gốc tự do, hoặc các chất ổn định chống lại sự tấn công của vi sinh vật.

Việc làm tan chảy và/hoặc trộn tiến hành trong thiết bị thường dùng cho mục đích này. Thiết bị thích hợp cụ thể là máy đùn hoặc máy trộn. Các máy đùn thích hợp bao gồm các máy đùn trục vít đơn, máy đùn trục vít ăn khớp hoặc là máy đùn nhiều trục vít, tốt hơn là máy đùn trục vít kép, mà có thể cùng quay hoặc quay ngược lại và, tùy ý, được trang bị với các đĩa nhào trộn hoặc các bộ phận trục vít khác để trộn hoặc phân tán dạng tan chảy. Cần hiểu rằng nhiệt độ hoạt động cũng sẽ được xác định theo loại máy đùn hoặc loại cấu hình dạng trong máy đùn được sử dụng. Phần năng lượng cần để làm tan chảy, trộn và hòa tan các thành phần trong máy đùn có thể được cung cấp bởi các bộ phận làm nóng. Tuy nhiên, độ ma sát và độ trượt của nguyên liệu trong máy đùn cũng có thể tạo ra một lượng năng lượng đáng kể cho hỗn hợp và trợ giúp sự hình thành dạng tan chảy đồng nhất của các thành phần.

Sản phẩm ép đùn từ máy đùn nằm trong khoảng từ nhão đến nhót. Trước khi để cho sản phẩm ép đùn hóa rắn, thì sản phẩm ép đùn có thể được tạo hình trực tiếp thành gần như hình dạng mong muốn bất kỳ. Việc tạo hình sản phẩm ép đùn có thể được thực hiện một cách thuận tiện bằng máy cán lò có hai con lăn quay ngược chiều với các chỗ lõm trùng khít lẫn nhau trên bề mặt chúng. Có thể tạo ra nhiều dạng viên nén bằng cách sử dụng các con lăn với chỗ lõm có hình dạng khác nhau. Nếu con lăn không có chỗ lõm trên bề mặt chúng, thì có thể thu được các màng. Theo cách khác, sản phẩm ép đùn được đúc thành dạng mong muốn bằng các đúc phun. Theo cách khác, sản phẩm ép đùn được ép đùn biên dạng và cắt thành các mảnh, trước (cắt nóng) hoặc sau khi hóa rắn (cắt lạnh).

Ngoài ra, có thể tạo ra bọt nếu sản phẩm ép đùn chứa chất đẩy như khí, ví dụ, cacbon dioxit, hoặc hợp chất bay hơi, ví dụ, hydrocacbon trọng lượng phân tử thấp, hoặc hợp chất mà có thể phân hủy bằng nhiệt thành khí. Chất đẩy được hòa tan trong sản phẩm ép đùn trong các điều kiện áp suất tương đối cao trong máy đùn và, khi sản phẩm ép đùn nhô ra từ khuôn máy đùn, áp suất bị giảm đột ngột. Do đó, độ hòa tan của chất đẩy bị giảm và/hoặc chất đẩy bốc hơi để tạo thành bọt.

Tùy ý, chế phẩm dung dịch rắn thu được được nghiền hoặc tán thành hạt. Các hạt sau đó có thể được nạp vào viên nang hoặc có thể được ép. Việc ép nghĩa là quy trình trong đó khối bột chứa các hạt được làm chắc lại trong áp suất cao để thu được khối kết đặc có độ xốp thấp, ví dụ, viên nén. Việc nén khối bột thường được thực hiện trong máy ép viên nén, cụ thể hơn là trong khuôn thép giữa hai bộ phân dập di chuyển.

Tốt hơn là, được phẩm dạng liệu rắn bao gồm ít nhất một chất phụ gia được chọn từ các chất điều chỉnh tính chất chảy, chất gây rã, chất độn và chất bôi trơn.

Ít nhất một chất phụ gia được chọn từ các chất điều chỉnh tính chất chảy, chất gây rã, chất độn (các chất điền đầy) và chất bôi trơn được ưu tiên sử dụng trong việc ép các hạt. Chất gây rã thúc đẩy sự phân rã nhanh của khối kết đặc trong dạ dày và giữ các hạt được giải phóng tách rời nhau. Chất gây rã thích hợp là các polyme liên kết ngang như là polyvinyl pyrrolidon liên kết ngang và natri carboxymetyl xenluloza liên kết ngang. Chất độn (còn gọi là “các chất điền đầy”) thích hợp được chọn từ manitol, lactoza, canxi hydro phosphat, xenluloza vi tinh thể (Avicel®), magie oxit, tinh bột khoai tây hoặc ngô, rượu đường isomalt, rượu polyvinyllic.

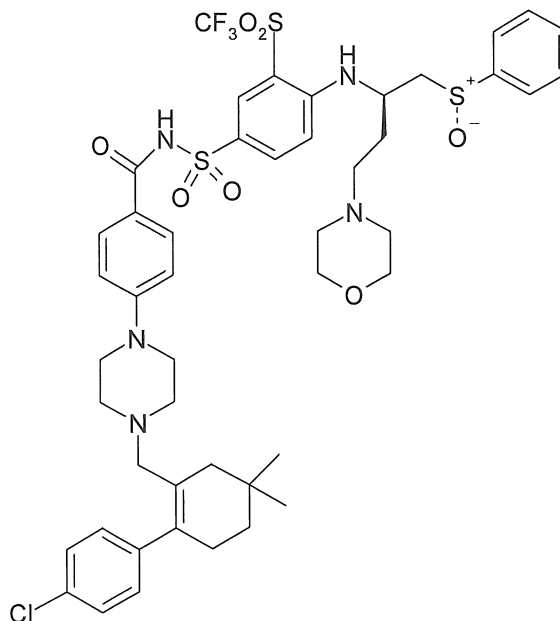
Các chất điều chỉnh tính chất chảy thích hợp được chọn từ silic dioxit phân tán cao (Aerosil®) (ở đây còn gọi là silic dioxit keo), và chất béo hoặc sáp động vật hoặc thực vật.

Chất bôi trơn được ưu tiên sử dụng trong việc ép các hạt. Chất bôi trơn thích hợp được chọn từ polyetylen glycol (ví dụ, có trọng lượng phân tử từ 1000 đến 6000), magie và canxi stearat, natri stearyl fumarat, talc, và các chất tương tự.

Nhiều chất phụ gia khác có thể được sử dụng, ví dụ các chất màu như là các chất màu azo, chất màu hữu cơ hoặc chất màu vô cơ như nhôm oxit hoặc titan dioxit, hoặc các chất màu có nguồn gốc tự nhiên; chất làm ổn định như là các chất chống oxi hóa, các chất làm ổn định nhẹ, chất khử gốc tự do, hoặc các chất làm ổn định chống lại sự tấn công của vi sinh vật. Các chất phụ gia này đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này, và ví dụ không giới hạn là ví dụ các chất chống oxi hóa bao gồm Vitamin E hoặc các dẫn xuất của nó (ví dụ, Vitamin E-TPGS), butylhydroxytoluen (BTH), xystein và axit ascorbic hoặc các dẫn xuất của chúng.

Như được đề cập ở trên, phân tử ABT-263 nhạy với sự phân hủy bằng nhiệt độ và/hoặc oxy hóa, tạo ra nhiều sản phẩm phân hủy, cấu trúc chính xác của chúng chưa

được làm sáng tỏ hoàn toàn. Đã cho rằng các sản phẩm phân hủy chính là các sulfoxit được tạo thành bởi sự oxi hóa nhóm sulfanyl của ABT-263. Công thức tạm thời của sản phẩm phân hủy sulfoxit được thể hiện dưới đây. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ thấy rõ rằng nguyên tử lưu huỳnh đóng góp tâm bất đối, tạo ra nhiều dạng đồng phân không đối quang khác nhau, tất cả chúng được gọi chung bằng thuật ngữ “các sản phẩm phân hủy sulfoxit”.



Theo một phương án, dược phẩm dạng liều chứa dưới 1,5% trọng lượng là sản phẩm phân hủy sulfoxit của hoạt chất, tốt hơn là dưới 1,2% và tốt nhất là dưới 0,9% trọng lượng là sản phẩm phân hủy sulfoxit của hoạt chất, so với trọng lượng của hoạt chất.

Theo đó, một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm dạng liều rắn theo sáng chế, trong đó a) phần tan chảy đồng nhất của dược chất, muối, hydrat hoặc solvat của nó, ít nhất một polyme được dụng và của ít nhất một chất hòa tan được điều chế, và b) dạng tan chảy này được để cho hóa rắn để thu được chế phẩm dạng phân tán rắn.

Theo một phương án, phương pháp này còn bao gồm việc nghiền sản phẩm dạng phân tán rắn này và ép sản phẩm dạng phân tán rắn này thành viên nén.

Dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng dược phẩm dạng liều gồm nhiều lớp, ví dụ các viên nén nhiều lớp hoặc nhiều tầng. Chúng có thể ở dạng mở hoặc dạng đóng. “Các dược phẩm dạng liều đóng” là các dạng trong

đó một lớp được bao bọc hoàn toàn bởi ít nhất một lớp khác. Các dạng nhiều lớp có ưu điểm ở chỗ hai hoạt chất không tương thích với nhau có thể được xử lý, hoặc ở chỗ các đặc tính giải phóng của (các) hoạt chất có thể được kiểm soát. Ví dụ, có thể cung cấp liều ban đầu bằng cách đưa hoạt chất vào một trong số các lớp ngoài, và liều duy trì bằng cách đưa hoạt chất vào (các) lớp bên trong. Các kiểu viên nén nhiều lớp có thể được sản xuất cách nén hai lớp hạt hoặc nhiều hơn. Theo cách khác, dược phẩm dạng liều nhiều lớp có thể được sản xuất bằng quy trình đã được biết là “quy trình ép đùn đồng thời”. Về bản chất, quy trình này bao gồm việc bào chế ít nhất hai thành phần tan chảy khác nhau như được giải thích trên đây, và cho các thành phần tan chảy này đi vào khuôn ép đùn đồng thời kết nối. Hình dạng của khuôn ép đùn đồng thời này phụ thuộc vào dạng thuốc được yêu cầu. Ví dụ, các khuôn với khoảng trống trên khuôn phẳng, được gọi là khuôn có rãnh, và các khuôn có khe hở hình vòng khuyên là thích hợp.

Để động vật có vú dễ dàng hấp thu dược phẩm dạng liều này, thì thuận lợi là tạo ra dược phẩm dạng liều có hình dạng thích hợp. Các viên nén lớn mà có thể nuốt được một cách thoải mái do đó tốt hơn là ở dạng dài hơn là ở dạng tròn.

Màng bao trên viên nén cũng góp phần vào việc làm nó dễ nuốt. Mànng bao còn cải thiện vị và mang lại hình dạng bên ngoài đẹp. Nếu muốn, mànng bao có thể là mànng bao tan trong ruột. Mànng bao thường bao gồm nguyên liệu tạo mànng polyme như là hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, và các copolyme acrylat hoặc methacrylat. Ngoài polyme tạo thành mànng, mànng bao có thể còn bao gồm chất làm dẻo, ví dụ, polyetylen glycol, chất hoạt động bề mặt, ví dụ, loại Tween®, và tùy ý chất màu, ví dụ, titan dioxit hoặc các sắt oxit. Mànng bao cũng có thể bao gồm talc làm chất chống kết dính. Mànng bao thường chiếm dưới khoảng 5% trọng lượng của dược phẩm dạng liều.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm dạng liều rắn, trong đó phương pháp này còn bao gồm việc nghiền sản phẩm dạng phân tán rắn và nạp đầy sản phẩm dạng phân tán rắn này vào vỏ nang.

Các nguyên liệu thích hợp làm vỏ nang đã được biết trong lĩnh vực này, và bao gồm ví dụ gelatin, các gôm như gôm caragenan hoặc gelan, và xenluloza hoặc các dẫn xuất xenluloza như hydroxypropylmetylxenluloza.

Theo một khía cạnh của sáng chế, được phẩm dạng liều được sử dụng để điều trị bệnh trong đó một hoặc nhiều protein Bcl-2 chống lại sự chết tế bào theo chương trình, protein Bcl-X_L chống lại sự chết tế bào theo chương trình và protein Bcl-w chống lại sự chết tế bào theo chương trình được biểu hiện quá mức.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, được phẩm dạng liều được sử dụng trong phương pháp điều trị các bệnh tăng trưởng tế bào bất thường và/hoặc cơ chế chết tế bào theo chương trình bị rối loạn điều hòa, đặc biệt là các rối loạn tăng sinh, bao gồm việc cung cấp được phẩm dạng liều này cho đối tượng cần điều trị, và/hoặc được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị các bệnh tăng trưởng tế bào bất thường và/hoặc cơ chế chết tế bào theo chương trình bị rối loạn điều hòa, đặc biệt là các rối loạn tăng sinh, trong đó việc điều trị bao gồm việc cung cấp được phẩm cho đối tượng cần điều trị.

Theo đó, các được phẩm dạng liều theo sáng chế hữu ích để điều trị các rối loạn tăng sinh, đặc biệt là khối u hoặc ung thư. Rối loạn tăng sinh có thể được chọn từ nhóm gồm u trung biểu mô, ung thư bàng quang, ung thư tụy, ung thư da, ung thư đầu hoặc cổ, u melanin ở da hoặc trong mắt, ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư tử cung, ung thư biểu mô ống phalop, ung thư biểu mô màng trong dạ con, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô âm đạo, ung thư biểu mô âm hộ, ung thư xương, ung thư cổ, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư hậu môn, ung thư dạ dày, ung thư dạ dày ruột (dạ dày, ruột kết và tá tràng), bệnh bạch cầu tế bào lymphô mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào lymphô cấp tính, ung thư thực quản, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, xacôm mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, ung thư tinh hoàn, ung thư thuộc tế bào gan (gan và ống dẫn mật), khối u hệ thần kinh trung ương khởi phát hoặc thứ phát, khối u não khởi phát hoặc thứ phát, bệnh Hodgkin, bệnh bạch cầu mãn tính hoặc cấp tính, bệnh bạch cầu dạng tủy mạn tính, u lymphô tế bào lymphô, bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô, u lymphô nang, u ác tính lymphô có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh đa u tủy, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư thận và niệu quản, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư biểu mô khung chậu thận, khối u hệ thần kinh trung ương, u lymphô hệ thần kinh trung ương khởi phát, u lymphô không

phải Hodgkin, khối u trực tủy sống, u thần kinh đệm thân não, u tuyến tuyến yên, ung thư vòm họng thượng thận-thận, ung thư túi mật, ung thư lá lách, ung thư ống dẫn mật, xacôm xơ, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào vồng mạc, và các dạng kết hợp của chúng.

Liều chính xác và tần suất sử dụng phụ thuộc vào tình trạng cụ thể được điều trị, độ tuổi, thể trọng và tình trạng sinh lý chung của bệnh nhân cụ thể cũng như được phẩm khác mà bệnh nhân có thể đang dùng, như người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết.

Dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể được dùng cùng với dược chất khác hoặc chứa các dược chất khác. Các dược chất khác này có thể là các hợp chất đã biết là hữu dụng để điều trị các rối loạn tăng sinh, dùng đơn độc hoặc kết hợp với các hợp chất khác.

Các liệu pháp điều trị kết hợp làm ví dụ bao gồm việc cung cấp dược phẩm dạng liều theo sáng chế đồng thời với một hoặc nhiều chất trong số bortezomib, carboplatin, cisplatin, cyclophosphamid, dacarbazin, dexamethason, docetaxel, doxorubicin, etoposid, fludarabin, irinotecan, paclitaxel, rapamycin, rituximab, vincristin và tương tự, ví dụ với liệu pháp nhiều chất như là CHOP (cyclophosphamid + doxorubicin + vincristin + prednison), RCVP (rituximab + cyclophosphamid + vincristin + prednison), R-CHOP (rituximab + CHOP) hoặc DA-EPOCH-R (etoposid được điều chỉnh liều, prednison, vincristin, cyclophosphamid, doxorubicin và rituximab).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tác nhân ankyl hóa, các chất ức chế sự hình thành mạch, các kháng thể, các chất chống chuyển hóa, chất chống phân bào, chất chống tăng sinh, chất chống virus, các chất ức chế kinaza cực quang, các chất xúc tiến sự chết tế bào theo chương trình khác (ví dụ, Bcl-xL, Bcl-w và Bfl-1 các chất ức chế), các chất hoạt hóa con đường thụ thể chết, các chất ức chế kinaza Bcr-Abl, các kháng thể BiTE (chất kết nối tế bào T đặc hiệu kép), các liên hợp kháng thể-thuốc, các chất biến đổi đáp ứng sinh học, các chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin (CDK), các chất ức chế chu kỳ tế bào, các chất ức chế xyclooxygenaza-2 (COX-2), các protein liên kết vùng biến đổi kép (DVD), các chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng

biểu bì người 2 (ErbB2 hoặc HER/2neu), các chất ức chế yếu tố sinh trưởng, các chất ức chế protein sốc do nhiệt (HSP)-90, các chất ức chế histon deacetylaza (HDAC), liệu pháp hormon, liệu pháp miễn dịch học, các chất ức chế protein chết tế bào theo chương trình (IAPB), kháng sinh xen kẽ, các chất ức chế kinaza, các chất ức chế kinesin, các chất ức chế JAK2, các chất ức chế đích của rapamycin trên động vật có vú (mTOR), các microARN, các chất ức chế kinaza điều hòa tín hiệu ngoại bào hoạt hóa bằng mitogen (MEK), các protein liên kết đa hóa trị, các thuốc chống viêm không phải steroid (NSAID), các chất ức chế poly-ADP (adenosin diphosphat)-riboza polymeaza (PARP), các hóa trị liệu dùng platin, các chất ức chế kinaza giống Polo (Plk), các chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (PI3K), các chất ức chế proteasom, các chất tương tự purin, các chất tương tự pyrimidin, các chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể, retinoit, deltoit, alkaloit thực vật, các axit ribonucleic ức chế nhỏ (siARN), các chất ức chế topoisomeraza, các chất ức chế ubiquitin ligaza, và tương tự.

Các kháng thể BiTE là các kháng thể đặc hiệu kép mà hướng các tế bào T tấn công vào các tế bào ung thư bằng cách đồng thời liên kết hai tế bào này. Sau đó, tế bào T tấn công vào tế bào ung thư đích. Ví dụ các kháng thể BiTE bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) và các kháng thể tương tự. Không bị hạn chế bởi lý thuyết, một trong số các cơ chế trong đó các tế bào T gây ra sự chết tế bào theo chương trình của tế bào ung thư đích là bằng quy trình xuất bào các thành phần hạt phân giải tế bào, bao gồm perforin và granzym B. Về mặt này, Bcl-2 đã cho thấy đạt là làm giảm sự cảm ứng cơ chế chết tế bào theo chương trình bởi cả perforin và granzym B. Các dữ liệu này cho thấy rằng sự ức chế Bcl-2 có thể làm tăng các tác dụng độc tế bào của các tế bào T khi nhắm đến các tế bào ung thư (Sutton *et al.* (1997) *J. Immunol.* 158:5783–5790).

Các siARN là các phân tử có các bazơ ARN nội sinh hoặc các nucleotit được cải biến hóa học. Các cải biến này không làm mất hoạt tính tế bào, nhưng phần nào làm tăng độ ổn định và/hoặc làm tăng hiệu lực tế bào. Ví dụ về các cải biến hóa học bao gồm các nhóm phosphothioat, 2'-deoxynucleotit, các ribonucleotit chứa 2'-OCH₃, các 2'-F-ribonucleotit, các 2'-metoxyetyl ribonucleotit, các tổ hợp của chúng và tương tự. siARN có thể có các độ dài khác nhau (ví dụ, 10–200 bps) và cấu trúc khác nhau (ví dụ, thanh kẹp, sợi đơn/kép, chỗ phòng, khía/khoảng trống, không khớp nhau) và

được xử lý trong các tế bào để gây ra sự bất hoạt gen hoạt động. siARN sợi kép (dsARN) có thể có số lượng nucleotit như nhau trên mỗi sợi (đầu tù) hoặc các đầu không đối xứng (đầu thừa). Đầu thừa gồm 1–2 nucleotit có thể có mặt trên sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa, cũng như có trên đầu 5'- và/ hoặc 3' của sợi nhất định. Ví dụ, các siARN định hướng Mcl-1 đã cho thấy thúc đẩy hoạt tính của ABT-263 hoặc ABT-737 trong nhiều dòng tế bào khối u khác nhau (Tse *et al.* (2008) Cancer Res. 68:3421–3428 và các tài liệu tham khảo trong đó).

Các protein liên kết đa hóa trị là các protein liên kết có hai hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên. Các protein liên kết đa hóa trị được tạo ra để có ba vị trí liên kết kháng nguyên hoặc nhiều hơn và thường không phải là các kháng thể có trong tự nhiên. Thuật ngữ “protein liên kết đa đặc hiệu” nghĩa là protein liên kết có khả năng liên kết với hai đích có liên quan hoặc không có liên quan hoặc nhiều hơn. Các protein liên kết có vùng biến đổi kép (dual variable domain - DVD) là các protein liên kết hóa trị bốn hoặc đa hóa trị bao gồm hai hoặc nhiều hơn hai vị trí liên kết kháng nguyên. Các DVD này có thể là đặc hiệu đơn (nghĩa là, có khả năng liên kết với một kháng nguyên) hoặc đa đặc hiệu (nghĩa là, có khả năng liên kết với hai hoặc nhiều kháng nguyên). Các protein liên kết DVD bao gồm hai polypeptit DVD chuỗi nặng và hai polypeptit DVD chuỗi nhẹ được gọi là Ig DVD. Mỗi nửa Ig DVD bao gồm polypeptit DVD chuỗi nặng, polypeptit DVD chuỗi nhẹ, và hai vị trí liên kết kháng nguyên. Mỗi vị trí liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ với tổng 6 CDR có liên quan đến việc liên kết kháng nguyên trên một vị trí liên kết kháng nguyên.

Các tác nhân ankyl hóa bao gồm altretamin, AMD-473, AP-5280, apaziquon, bendamustin, brostallicin, busulfan, carboquon, carmustin (BCNU), clorambucil, Cloretazine™ (laromustin, VNP 40101M), xyclophosphamit, dacarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamid, ifosfamid, KW-2170, lomustin (CCNU), mafosfamid, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustin, mù tạt nitơ N-oxit, ranimustin, temozolomit, thiotepa, treosulfan, trofosfamid và các chất tương tự.

Các chất ức chế sự hình thành mạch bao gồm các chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGFR), các chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể đặc hiệu màng trong (Tie-2), các chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng insulin 2 (IGFR-2), các chất

ức chế metalloproteinaza-2 gốc (MMP-2), các chất ức chế metalloproteinaza-9 gốc (MMP-9), các chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGFR), các chất tương tự thrombospondin, các chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể yếu tố sinh trưởng màng trong mạch (VEGFR) và các chất tương tự.

Các chất chống chuyển hóa bao gồm Alimta™ (pemetrexed dinatri, LY231514, MTA), 5-azacitidin, Xeloda™ (capecitabin), carmofur, Leustat™ (cladribin), clofarabin, xytarabin, xytarabin ocfosfat, xytosin arabinosit, decitabin, deferoxamin, doxifluridin, eflornithin, EICAR (5-etynyl-1-β-D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamit), enocitabin, etenylcytidin, fludarabin, 5-flouracil (5-FU) đơn độc hoặc kết hợp với leucovorin, Gemzar™ (gemcitabin), hydroxyurea, Alkeran™ (melphalan), mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosit, metotrexat, axit mycophenolic, nelarabin, nolatrexed, ocfosfat, pelitrexol, pentostatin, raltitrexed, ribavirin, S-1, triapin, trimetrexat, TS-1, tiazofurin, tegafur, vidarabin, UFT và các chất tương tự.

Các kháng virus bao gồm ritonavir, hydroxycloquin và các chất tương tự.

Các chất ức chế kinaza cực quang bao gồm ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, các chất ức chế kinaza đặc hiệu A cực quang, các chất ức chế kinaza đặc hiệu B cực quang, các chất ức chế kinaza liên cực quang và các chất tương tự.

Các chất ức chế protein họ Bcl-2 không phải là ABT-263 bao gồm AT-101 ((-)-gossypol), Genazanse™ oligonucleotit đối nghĩa hướng đích Bcl-2 (G3139 hoặc oblimersen), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-clo(1,1'-biphenyl)-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(dimethylamino)-1-((phenylsulfanyl)metyl) propyl)amino)-3-nitrobenzensulfonamit) (ABT-737), GX-070 (obatoclox) và các chất tương tự.

Các chất ức chế Bcr-Abl kinaza bao gồm dasatinib (BMS-354825), Gleevec™ (imatinib) và các chất tương tự.

Các chất ức chế CDK bao gồm AZD-5438, BMI-1040, BMS-387032, CVT-2584, flavopyridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202 hoặc R-roscovitine), ZK-304709 và các chất tương tự.

Các chất ức chế COX-2 bao gồm ABT-963, Arcoxia™ (etoricoxib), Bextra™ (valdecoxib), BMS-347070, Celebrex™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, Deramaxx™ (deracoxib), JTE-522, 4-metyl-2-(3,4-dimetylphenyl)-1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrol, MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067,

SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, Vioxx™ (rofecoxib) và các chất tương tự.

Các chất ức chế EGFR bao gồm ABX-EGF, liposom miễn dịch kháng EGFR, EGF-vaccin, EMD-7200, Erbitux™ (cetuximab), HR3, kháng thể IgA, Iressa™ (gefitinib), Tarceva™ (erlotinib hoặc OSI-774), TP-38, protein hỗn hợp EGFR, Tykerb™ (lapatinib) và các chất tương tự.

Các chất ức chế thụ thể ErbB2 bao gồm CP-724714, CI-1033 (canertinib), Herceptin™ (trastuzumab), Tykerb™ (lapatinib), Omnitarg™ (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vaccin HER2), APC-8024 (vaccin HER2), kháng thể đặc hiệu kép kháng HER/2neu, B7.her2IgG3, các kháng thể đặc hiệu kép ba chức AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 và các chất tương tự.

Các chất ức chế histon deacetylaza bao gồm depsipeptit, LAQ-824, MS-275, trapoxin, axit suberoylanilic hydroxamic (SAHA), TSA, axit valproic và các chất tương tự.

Các chất ức chế HSP-90 bao gồm 17AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamycin, IPI-504, KOS-953, Mycograb™ (kháng thể tái tổ hợp người của HSP-90), nab-17AAG, NCS-683664, PU24FcI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090, VER-49009 và các chất tương tự.

Các chất ức chế các protein gây chết tế bào theo chương trình bao gồm HGS-1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 và các chất tương tự.

Các thể liên hợp kháng thể-thuốc bao gồm kháng CD22-MC-MMAF, kháng CD22-MC-MMAE, kháng CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19A, SGN-35, SGN-75 và các chất tương tự.

Các chất hoạt hóa con đường thụ thể gây chết bao gồm TRAIL và các kháng thể hoặc các chất khác mà hướng đích TRAIL hoặc các thụ thể gây chết (ví dụ, DR4 và DR5) như là apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762, trastuzumab và các chất tương tự.

Các chất ức chế kinesin bao gồm các chất ức chế Eg5 như là AZD-4877 và ARRY-520, các chất ức chế CENPE như là GSK-923295A, và các chất tương tự.

Các chất ức chế JAK2 bao gồm CEP-701 (lesaurtinib), XL019, INCB-018424 và các chất tương tự.

Các chất ức chế MEK bao gồm ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 và các chất tương tự.

Các chất ức chế mTOR bao gồm AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamycin, temsirolimus, các chất ức chế TORC1/TORC2 cạnh tranh ATP, bao gồm PI-103, PP242, PP30 và Torin 1, và tương tự.

Các thuốc chống viêm không phải steroid bao gồm Amigesic™ (salsalat), Dolobid™ (diflunisal), Motrin™ (ibuprofen), Orudis™ (ketoprofen), Relafen™ (nabumeton), Feldene™ (piroxicam), kem ibuprofen, Aleve™ và Naprosyn™ (naproxen), Voltaren™ (diclofenac), Indocin™ (indomethacin), Clinoril™ (sulindac), Tolectin™ (tolmetin), Lodine™ (etodolac), Toradol™ (ketorolac), Daypro™ (oxaprozin) và các chất tương tự.

Các chất ức chế PDGFR bao gồm CP-673451, CP-868596 và các chất tương tự.

Các hóa trị liệu bằng platin bao gồm cisplatin, Eloxatin™ (oxaliplatin), eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, Paraplatin™ (carboplatin), picoplatin, satraplatin và các chất tương tự.

Các chất ức chế kinaza giống Polo bao gồm BI-2536 và các chất tương tự.

Các chất ức chế phosphoinositid-3 kinaza bao gồm wortmannin, LY-294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 và các chất tương tự.

Các chất tương tự thrombospondin bao gồm ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 và các chất tương tự.

Các chất ức chế VEGFR bao gồm Avastin™ (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, Angiozyme™ (ribozym ức chế sự hình thành mạch (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO) và Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547632, IM-862, Macugen™ (pegaptanib), Nexavar™ (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787 hoặc ZK-222584), Sutent™ (sunitinib hoặc SU-11248), VEGF trap, Zactima™ (vandetanib hoặc ZD-6474) và các chất tương tự.

Các kháng sinh bao gồm các kháng sinh xen kẽ như là aclarubicin, actinomycin

D, amrubicin, annamycin, Adriamycin™ (doxorubicin), Blenoxane™ (bleomycin), daunorubicin, Caelyx™ và Myocet™ (liposomal doxorubicin), elsamitrucin, epirubicin, glarubicin, idarubicin, mitomycin C, nemorubicin, neocarzinostatin, peplomycin, pirarubicin, rebeccamycin, stimalamer, streptozocin, Valstar™ (valrubicin), zinostatin và các chất tương tự.

Các chất ức chế topoisomeraza bao gồm aclarubicin, 9-aminocamptothecin, amonafit, amsacrin, becatecarin, belotecan, BN-80915, Camptosar™ (irinotecan hydroclorua), camptothecin, Cardioxane™ (dexrazoxan), diflomotecan, edotecarin, Ellence™ và Pharmorubicin™ (epirubicin), etoposit, exatecan, 10-hydroxycamptothecin, gimatecan, lurtotecan, mitoxantron, orathecin, pirarbucin, pixantron, rubitecan, sobuzoxan, SN-38, tafluposit, topotecan và các chất tương tự.

Các kháng thể bao gồm Avastin™ (bevacizumab), các kháng thể đặc hiệu CD40, chTNT-1/B, denosumab, Erbitux™ (cetuximab), Humax-CD4™ (zanolimumab), các kháng thể đặc hiệu IGF1R, lintuzumab, Panorex™ (edrecolomab), Rencarex™ (WX G250), Rituxan™ (rituximab), ticilimumab, trastuzumab, các kháng thể CD20 typ I và II và các chất tương tự.

Các liệu pháp điều trị bằng hormon bao gồm Arimitx™ (anastrozol), Aromasin™ (exemestan), arzoxifen, Casodex™ (bicalutamit), Cetrotide™ (cetrorelix), degarelix, deslorelin, Desopan™ (trilostan), dexamethason, Drogeinil™ (flutamit), Evista™ (raloxifen), Afema™ (fadrozol), Fareston™ (toremifen), Faslodex™ (fulvestrant), Femara™ (letrozol), formestan, các glucocorticoit, Hectorol™ (doxercalciferol), Renagel™ (sevelamer cacbonat), lasofoxifen, leuprolit axetat, Megace™ (megestrol), Mifeprex™ (mifepriston), Nilandron™ (nilutamit), tamoxifen bao gồm Nolvadex™ (tamoxifen xitrat), Plenaxis™ (abarelix), prednison, Propecia™ (finasterit), rilostan, Suprefact™ (buserelin), hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể (LHRH) bao gồm Trelstar™ (triptorelin), histrelin bao gồm Vantas™ (histrelin cấy ghép), Modrastane™ (trilostan), Zoladex™ (goserelin) và các chất tương tự.

Các deltoit và retinoit bao gồm seocalcitol (EB1089 hoặc CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinit, Panretin™ (alitretinoin), tretinoin bao gồm Atragen™ (tretinoin liposom), Targretin™ (bexaroten), LGD-1550 và các chất tương tự.

Các chất ức chế PARP bao gồm ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281,

AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 và các chất tương tự.

Các alkaloit thực vật bao gồm vincristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin và các chất tương tự.

Các chất ức chế proteasom bao gồm Velcade™ (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 và các chất tương tự.

Các ví dụ về các chất gây miễn dịch bao gồm các interferon và các chất tăng cường miễn dịch khác. Các interferon bao gồm interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gama-1a, Actimmune™ (interferon gama-1b), interferon gama-n1, các hỗn hợp của chúng và các chất tương tự. Các chất khác bao gồm Alfaferon (IFN- α), BAM-002 (glutathion bị oxi hóa), Beromun™ (tasmôtrmin), Bexxar™ (tositumomab), Campath™ (alemtuzumab), CTLA4 (kháng nguyên tế bào lymphô độc tế bào 4), dacarbazin, denileukin, epratuzumab, Granocyte™ (lenograstim), lentinan, alpha interferon bạch cầu, imiquimod, MDX-010 (kháng CTLA-4), vacxin u melanin, mitumomab, molgramostim, Mylotarg™ (gemtuzumab ozogamicin), Neupogen™ (filgrastim), OncoVAC-CL, Ovarex™ (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), Provenge™ (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofiran, teceleukin, Theracys™ (BCG hoặc Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, Virulizin™ (liệu pháp miễn dịch, công ty dược Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (chất đặc hiệu của Maruyama hoặc SSM), WF-10 (tetraclodecaoxit hoặc TCDO), Proleukin™ (aldesleukin), Zadaxin™ (thymalfasin), Zenapax™ (daclizumab), Zevalin™ (90Y-ibritumomab tiuxetan) và các chất tương tự.

Các chất biến đổi đáp ứng sinh học là các chất làm thay đổi cơ chế phòng vệ của các sinh vật sống hoặc các đáp ứng sinh học, như là sự tồn tại, sinh trưởng hoặc biệt hóa các tế bào mô để hướng chúng vào có hoạt tính kháng khối u, và bao gồm krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex và các chất tương tự.

Các chất tương tự pyrimidin bao gồm xytarabin (xytosin arabinosit, ara C hoặc arabinosit C), doxifluridin, Fludara™ (fludarabin), 5-FU (5-flouracil), floxuridin, Gemzar™ (gemcitabin), Tomudex™ (raltitrexed), triaxetyluridin, Troxatyl™ (troxacitabin) và các chất tương tự.

Các chất tương tự purin bao gồm Lanvis™ (thioguanin), Purinhol™

(mercaptopurin) và các chất tương tự.

Các chất chống phân bào bao gồm batabulin, epothilon D (KOS-862), N-(2-((4-hydroxy-phenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-metoxymethylbenzenesulfonamid, ixabepilone (BMS-247550), paclitaxel, Taxotere™ (docetaxel), larotaxel (PNU-100940, RPR-109881 hoặc XRP-9881), patupilone, vinflunin, ZK-EPO (epothilon tổng hợp) và các chất tương tự.

Các chất ức chế ubiquitin ligaza bao gồm các chất ức chế MDM2 như nutlin, các chất ức chế NEDD8 như là MLN4924, và các chất tương tự.

Dược phẩm theo sáng chế này có thể còn được sử dụng dưới dạng các chất làm nhạy phóng xạ mà tăng cường hoạt lực của liệu pháp phóng xạ. Ví dụ về liệu pháp phóng xạ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, liệu pháp phóng xạ chùm ngoài (XBRT), liệu pháp phóng xạ xa, liệu pháp phóng xạ gần, liệu pháp phóng xạ nguồn bật kín, liệu pháp phóng xạ nguồn không bật kín và các liệu pháp tương tự.

Ngoài ra hoặc theo cách khác, dược phẩm theo sáng chế này có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất kháng khối u hoặc hóa trị liệu được chọn từ Abraxane™ (ABI-007), ABT-100 (chất ức chế farnesyl transferaza), Advexin™ (vacxin Ad5CMV-p53 hoặc contusagen adenovect), Altacor™ hoặc Mevacor™ (lovastatin), Ampligen™ (poly(I)-poly(C12U), ARN tổng hợp), Aptosyn™ (exisulind), Aredia™ (axit pamidronic), arglabin, L-asparaginaza, atamestan (1-methyl-3,17-dion-androsta-1,4-dien), Avage™ (tazaroten), AVE-8062 (dẫn xuất combretastatin), BEC2 (mitumomab), cachectin hoặc cachexin (yếu tố hoại tử khối u), Canvaxin™ (vacxin u melanin), CeaVac™ (vacxin ung thư), Celeuk™ (celmoleukin), histamin bao gồm Ceplene™ (histamin dihydroclorua), Cervarix™ (vacxin từ virus papillom người hấp thu chất bổ trợ AS04 (HPV)), CHOP (Cytosan™ (cyclophosphamid) + Adriamycin™ (doxorubicin) + Oncovin™ (vincristin) + prednison), combretastatin A4P, Cypat™ (cyproteron), DAB(389)EGF (vùng xúc tác và chuyển đoạn của độc tố bạch hầu được liên hợp qua cầu nối His-Ala với yếu tố tăng trưởng biểu bì người), dacarbazin, dactinomycin, Dimericine™ (dung dịch nước liposom T4N5), axit 5,6-dimethylxanthenon-4-axetic (DMXAA), discodermolite, DX-8951f (exatecan mesylat), eniluracil (etynyluracil), squalamin bao gồm Evizon™ (squalamin lactat), enzastaurin, EPO-906 (epothilon B), Gardasil™ (vacxin tái tổ hợp

virut papilom người hóa trị bốn (các typ 6, 11, 16, 18)), Gastrimmune™, Genazanse™ (oblimersen), GMK (vacxin liên hợp gangliosit), GVAX™ (vacxin ung thư tuyến tiền liệt), halofuginon, histerelin, hydroxycarbamit, axit ibandronic, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), ngoại độc tố IL-13-pseudomonas, interferon- α , interferon- γ , Junovan™ và Mepact™ (mifamurtit), lonafarnib, 5,10-metylentetrahydrofolat, miltefosin (hexadecylphosphocholin), Neovastat™ (AE-941), Neutrexin™ (trimetrexat glucuronat), Nipent™ (pentostatin), Onconaza™ (ranpirnaza, enzym ribonucleaza), Oncophage™ (vitespen, điều trị bằng vacxin u melanin), OncoVAX™ (IL-2 vacxin), Orathecin™ (rubitecan), Osidem™ (thuốc tế bào dựa vào kháng thể), Ovarex™ MAb (kháng thể đơn dòng chuột), các hạt nano ổn định albumin paclitaxel, paclitaxel, Pandimex™ (các saponin aglycon từ Nhân sâm bao gồm 20(S)-protopanaxadiol (aPPD) và 20(S)-protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, Panvac™-VF (vacxin ung thư đang nghiên cứu), pegaspargaza, peginterferon alfa (PEG interferon A), phenoxodiol, procarbazin, rebimastat, Removab™ (catumaxomab), Revlimid™ (lenalidomit), RSR13 (efaproxiral), Somatuline™ LA (lanreotit), Soriatane™ (acitretin), staurosporin (bào tử vi khuẩn hiếu khí), talabostat (PT100), Targretin™ (bexaroten), Taxoprexin™ (axit docosaheptaenoic (DHA) + paclitaxel), Telcyta™ (canfosfamit, TLK-286), Temodar™ (temozolomit), tesmilifen, tetrandrin, thalidomit, Theratope™ (vacxin STn-KLH), Thymitaq™ (nolatrexed dihydroclorua), TNFerade™ (chất mang vectơ adrenalin: ADN chứa gen của yếu tố hoại tử khối u - α), Tracleer™ hoặc Zavesca™ (bosentan), TransMID-107R™ (KSB-311, độc tố bạch hầu), tretinoin (retin-A), Trisenox™ (arsenic trioxit), Ukrain™ (dẫn xuất của alkaloid từ cây celandin lớn), Virulizin™, Vitaxin™ (kháng thể kháng $\alpha v\beta 3$), Xcytrin™ (motexafin gadolinium), Xinlay™ (atrasentan), Xyotax™ (paclitaxel poliglumex), Yondelis™ (trabectedin), ZD-6126 (N-axetylcolchicol-O-phosphat), Zinecard™ (dexrazoxan), axit zoledronic, zorubicin và tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây sẽ nhằm mục đích minh họa sáng chế mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Bào chế và xác định đặc tính các sản phẩm dạng phân tán rắn

Dạng bào chế của các dược phẩm được tạo ra là như được thể hiện trong bảng 1 dưới đây. ABT-263 được trộn trong máy trộn với hỗn hợp được tạo hạt sẵn của copovidon (copolyme của N-vinyl pyrrolidon và vinyl axetat) và (các) chất hòa tan. Khi được chỉ định, 1% silic dioxit keo được thêm vào để cải thiện các tính chất chảy. Hỗn hợp bột được ép đùn trong máy đùn Leistritz micro 18 GMP ở nhiệt độ ép đùn như được thể hiện trong bảng 1.

Độ sinh khả dụng tuyệt đối so sánh độ sinh khả dụng (được ước tính bằng diện tích dưới đường cong, hoặc AUC) của dược chất trong vòng tuần hoàn hệ thống sau khi dùng qua đường miệng với độ sinh khả dụng của cùng loại dược chất sau khi dùng qua tĩnh mạch. Trong bảng 1, độ sinh khả dụng F được xác định sau khi dùng liều 50 mg ABT-263 cho chó được cho ăn.

Bảng 1

Dạng bào chế	1	2	3	4	5	6	7	8
ABT-263	10% 2HCl	10,7% 2HCl	10,7% 2HCl	10,7% 2HCl	10% 2HCl	10% 2HCl	10% 2HCl	10% 2HCl
Copovidon (%)	80	72,3	72,3	72,3	80	79	80	79
PS-20 (%)	10	10		5				
Span 20 (%)					5	5		
Vitamin E-TPGS (%)			10	2			5	5
SDS (%)		6	6	6				
PG (%)				3	5	5	5	5
Silic dioxit keo (%)		1	1	1		1		1
Nhiệt độ ép đùn (°C)	140	140	140	140	140	140	130	130
Tổng các sản phẩm thoái hóa (%)	1,83	1,11	1,22	1,05	2,78	1,07	1,68	0,93
Tổng các sulfoxit (%)	N/D	0,77	0,71	0,69	N/D	N/D	N/D	N/D
F (%)	27,5	32,6	25,9	27,0	31,7	N/D	26,7	N/D
F (%) cho dung dịch lipid cạnh tranh trong nghiên cứu giống hệt *	22,4	31,5	29,2	29,2	22,4	N/D	22,4	N/D
F tương đối (%) **	122,8	103,5	88,7	92,5	141,5		119,2	

Bảng 1 (tiếp tục)

Dạng bào chế	9	10	11	12	13	14	15
ABT-263	10,7% 2HCl	10,7% 2HCl	10,7% 2HCl	10% Na	10 % f.b.	10 % f.b.	10,7% 2HCl
Copovidon (%)	78,3	78,3	72,3	79	79	79	72,3
PS-20 (%)				10			
Span 20 (%)							10
Vitamin E-TPGS (%)	5	5	5		10	10	
SDS (%)			5				6
PG (%)	5	5	5				
Silic dioxit keo (%)	1	1	1	1	1	1	1
Nhiệt độ ép đùn (°C)	130	135	140	130	125	130	130
Tổng các sản phẩm thoái hóa (%)	0,66	0,83	1,23	0,73	0,80	0,41	1,27
Tổng các sulfoxit (%)	0,37	0,42	0,72	0,29	0,43	0,30	0,62
F (%)	N/D	29,6	N/D	32,1	33,7	N/D	N/D
F (%) cho dung dịch lipid cạnh tranh trong nghiên cứu giống hết *	N/D	N/D	N/D	31,5	N/D	N/D	N/D
F tương đối (%) **				101,9			

Các chữ viết tắt được sử dụng:

“2HCl”, muối dihydroclorua của ABT-263;

“Na”, muối natri của ABT-263;

“f.b.”, ABT-263 dạng bazơ tự do;

“PS-2”, Polysorbat 20;

“SDS”, natri lauryl sulfat;

“Vitamin E-TPGS”, alpha tocopheryl polyetylen glycol succinat;

“PG”, propylen glycol;

N/D, không xác định được

* 25 mg ABT-263/ml trong Phosal 53 NCC / etanol (90:10)

** được tính bằng cách lấy tỷ lệ độ sinh khả dụng F so với độ sinh khả dụng của dung dịch lipid so sánh làm 100%

Ví dụ 2: Đánh giá độ sinh khả dụng

a) Quy trình nghiên cứu độ sinh khả dụng qua đường miệng

Để đánh giá độ sinh khả dụng, các sản phẩm ép đùn như được mô tả trong Ví dụ 1 được nghiền và nạp vào viên nang. Mỗi viên nang chứa 50 mg ABT-263.

Đáp ứng liều và hiệu quả dinh dưỡng của hai dạng bào chế được đánh giá trên các chó săn thỏ (cả đực và cái, trọng lượng khoảng 10kg). Các nhóm gồm 5 chó mỗi chó được cho dùng liều ABT-263 50 mg (1 viên nang/chó), 100 mg (2 viên nang/chó) hoặc 200 mg (4 viên nang/chó) qua đường miệng trong cả hai điều kiện bị bỏ đói và có cho ăn. Sau khi sử dụng liều cho được cho uống khoảng 10 ml nước. Với tất cả các nghiên cứu, các chó săn thỏ bị bỏ đói qua đêm trước khi sử dụng liều, nhưng được cho uống nước tùy ý. Thức ăn được đưa trở lại cho các chó khoảng 30 phút trước khi sử dụng liều (điều kiện có cho ăn) hoặc 4 giờ sau khi sử dụng liều (điều kiện bị bỏ đói). Giai đoạn rửa trôi /phục hồi là 1 tuần giữa hai giai đoạn sử dụng liều. Các mẫu máu được thu nhận từ mỗi chó trước khi sử dụng liều và ở các thời điểm thuận tiện được chọn trong số 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15, 24, 36 và 48 giờ sau khi dùng thuốc. Huyết tương được tách khỏi các tế bào hồng cầu bằng cách ly tâm và được đông lạnh (-30°C) cho đến khi phân tích. Các nồng độ ABT-263 được xác định bằng HPLC-MS/MS đảo pha sau khi chiết lỏng-lỏng các mẫu huyết tương. Diện tích dưới đường cong (AUC) được tính bằng phương pháp hình thang trong khoảng thời gian nghiên cứu. Mỗi dạng liều được đánh giá trong một nhóm gồm 5 chó; các giá trị được báo cáo là giá trị trung bình của từng nhóm chó.

b) Tác dụng của liều dùng và việc dùng đối với chó bị bỏ đói hoặc cho ăn

Các dạng bào chế 6 hoặc 8 của ABT 263 như được xác định trong Bảng 1 được dùng cho chó bị bỏ đói hoặc được cho ăn với liều tương ứng với lượng ABT-263 như được chỉ ra trong Fig. 1 và Fig. 2. Sau đó, các nồng độ ABT-263 huyết tương được xác định từ các mẫu máu được lấy ở các thời điểm chỉ định. Trong Fig. 1 và Fig. 2 các biểu tượng mở và đóng biểu thị lần lượt các chó được cho ăn hoặc bị bỏ đói. Hình vuông, tam giác và hình tròn biểu thị liều ABT-263 lần lượt là 50 mg, 100 mg, hoặc 200 mg.

Với cả hai dạng bào chế, nồng độ ABT-263 huyết tương cao hơn khi được dùng cho chó được cho ăn. Tác dụng này nổi trội hơn ở các liều cao hơn là 100 mg và 200

mg. Trong số các chó được cho ăn, có thể quan sát thấy sự tuyến tính theo liều. Các giá trị AUC của dạng bào chế 6 ở các chó không được cho ăn thấp hơn ở các chó được cho ăn 40–60%. Khi dạng bào chế 8 được dùng, giá trị AUC ở các chó bị bỏ đói thấp hơn khoảng 30%.

c) So sánh dạng bào chế dạng bazơ tự do với dạng bào chế dạng muối HCl

Các chó được cho ăn được nhận qua đường miệng một trong số hai dạng bào chế sau đây dưới dạng viên nang chứa dạng bào chế 13 hoặc dạng bào chế 10 như được chỉ ra trong Bảng 1, tương ứng với lượng ABT-263 là 50 mg.

Nồng độ ABT-263 huyết tương được xác định từ các mẫu máu được thu thập ở các thời điểm như được chỉ ra trong Fig. 3, thể hiện nồng độ huyết tương trung bình của năm chó được cho sử dụng lần lượt dạng bào chế 13 hoặc dạng bào chế 10.

Dữ liệu sinh khả dụng thu được từ thử nghiệm này được tổng kết trong Bảng 2 dưới đây (được thể hiện bằng giá trị trung bình của 6 chó; độ lệch chuẩn đặt trong dấu ngoặc đơn).

Bảng 2

Dạng bào chế	C _{max}	C _{max} /D	T _{max}	AUC	AUC/D	F
13	10,4 (2,1)	2,03	3,2 (0,5)	78,7 (15,7)	15,3	33,7 (5,5)
10	8,6 (0,7)	1,74	3,6 (0,6)	67,6 (7,9)	13,4	29,6 (3,4)

C_{max}: nồng độ ABT-263 huyết tương tối đa (đơn vị: µg/ml)

C_{max}/D: nồng độ tối đa trên một liều (đơn vị: µg/ml trên mg/kg)

T_{max}: thời gian đạt nồng độ huyết tương tối đa (đơn vị: giờ)

AUC: diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương (đơn vị: µg•hr/ml)

AUC/D: diện tích dưới đường cong trên một liều (đơn vị: µg•hr/ml trên mg/kg)

F: sinh khả dụng trung bình (đơn vị: %)

Ví dụ 3: Độ ổn định trong bảo quản

Đối với các dạng bào chế được chọn (6 và 8 theo Bảng 1) độ ổn định trong bảo quản được xác định. Các dạng bào chế được giữ trong các vật chứa kín ở điều kiện môi trường (khoảng từ 19°C đến 25°C ở độ ẩm tương đối 60% hoặc thấp hơn). Hàm lượng ABT-263 và hàm lượng các sản phẩm phân hủy của hoạt chất bao gồm các sulfoxit được xác định ở thời điểm bắt đầu bảo quản (giá trị ban đầu) và sau 4 tháng bằng cách tách bằng HPLC (hoặc UPLC) và phát hiện bằng máy dò UV/VIS. Kết quả được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Dạng bào chế	6	8
Hàm lượng ABT-263 (ban đầu)	97,8%	97,0%
các sản phẩm thoái hóa (ban đầu)	1,07%	0,93%
Hàm lượng ABT-263 (sau 4 tháng)	96,7%	98,9%
các sản phẩm thoái hóa (sau 4 tháng)	1,16%	0,96%

Các dược phẩm là ổn định về mặt hóa học vì hàm lượng và mức tạp chất không thay đổi trong khi bảo quản.

Ví dụ 4: Xác định sự hình thành sulfoxit

Các dạng bào chế 2, 3, 12, 4, 9, 11, 10, 13 và 14 như được xác định trong Bảng 1 được đánh giá về sự hình thành sulfoxit trong nghiên cứu độ ổn định được gia tốc, bằng cách phơi ra trên đĩa mở ở độ ẩm tương đối 40°C/75%. Hàm lượng sulfoxit được xác định ở thời điểm bắt đầu thí nghiệm (dưới 0,8% trong tất cả các trường hợp), sau 1 tuần, 3 tuần và 6 tuần đối với các dạng bào chế được đề cập đến trong Fig. 4, và ở các thời điểm đã chọn trong số 4 tuần, 5 tuần và 7 tuần đối với các dạng bào chế được đề cập đến trong Fig. 5.

Dữ liệu được thể hiện trong Fig. 4 chỉ ra rằng nhiệt độ ép đùn thấp hơn tạo ra hàm lượng các sulfoxit thấp hơn. Các mức sulfoxit tương đối thấp cũng được quan sát thấy trong các dạng bào chế được đề cập đến trong Fig. 5, tất cả chúng được ép đùn ở nhiệt độ 135°C hoặc nhỏ hơn. Hàm lượng sulfoxit tăng đáng kể nhất đối với các dạng bào chế 2 và 4, cả hai đều chứa polysorbat 20. Do đó, việc đưa polysorbat 20 vào thể hiện là thúc đẩy sự hình thành các sulfoxit.

Trong thí nghiệm thứ hai, sự hình thành sulfoxit được xác định trong các mẫu, mà được giữ trong các bình đóng kín HDPE 1,5 oz ở độ ẩm tương đối 40°C/75%. Kết quả được thể hiện trong Fig. 6 và Fig. 7.

Ví dụ 5: Độ kết tinh của các sản phẩm ép đùn ABT-263

Các dạng bào chế 9, 2, 13 và 14 như được xác định trong bảng 1 được tạo ra, sử dụng các thông số quy trình như được chỉ ra trong bảng 4 dưới đây. Các sản phẩm ép đùn được đánh giá về sự có mặt của hoạt chất kết tinh bằng kính hiển vi phân cực.

Bảng 4

Dạng bào chế	10	13	14	15
Các thông số xử lý:				
Tốc độ cho ăn	0,5 kg/h	1,0 kg/h	1,0 kg/h	0,5 kg/h
Nhiệt độ	135°C	125°C	130°C	130°C
Dữ liệu xử lý:				
Độ kết tinh	phát hiện được	không phát hiện được	không phát hiện được	không phát hiện được

Ví dụ 6: Độ kết tinh của các sản phẩm ép đùn ABT-263 trong khi bảo quản dài

Nhiều sản phẩm ép đùn khác nhau như được chỉ ra trong bảng 5 được giữ ở các điều kiện lão hóa gia tốc trong các đĩa mở hoặc các bình đóng kín. Ở các thời điểm được chỉ ra, sự có mặt của hoạt chất kết tinh được đánh giá bằng kính hiển vi phân cực.

Bảng 5: Độ ổn định vật lý (độ kết tinh)

Thời gian	0 tuần	1 tuần	3 tuần	6 tuần	1 tháng
Các điều kiện bảo quản		đĩa mở 40°C/độ ẩm tương đối 75%			các chai HDPE 1,5 oz được đóng kín ở 40°C/độ ẩm tương đối 75%
2	phát hiện được (++)	phát hiện được (++)	phát hiện được (++)	phát hiện được (++)	phát hiện được (++)
3	phát hiện được (++)	phát hiện được (++)	phát hiện được (++)	phát hiện được (++)	phát hiện được (++)
12	không phát hiện được	không phát hiện được	không phát hiện được	không phát hiện được	không phát hiện được
4	không phát hiện được	phát hiện được (+)	phát hiện được (++)	phát hiện được (++)	phát hiện được (++)
9	phát hiện được (+)	không phát hiện được	không phát hiện được	phát hiện được (+)	phát hiện được (+)
11	phát hiện được (+)	phát hiện được (++)	phát hiện được (++)	phát hiện được (++)	phát hiện được (++)
10	phát hiện được (+)	phát hiện được (+)	phát hiện được (+)	phát hiện được (+)	phát hiện được (+)
13	không phát hiện được	không phát hiện được	không phát hiện được	không phát hiện được	không phát hiện được
14	không phát hiện được	không phát hiện được	không phát hiện được	không phát hiện được	không phát hiện được

(+) phát hiện được một ít tinh thể

(++) phát hiện được nhiều tinh thể

Ví dụ 7: Sản xuất viên nén

Theo quy trình của Ví dụ 1, sản phẩm ép đùn được thu nhận từ các chế phẩm dạng phân tán rắn được liệt kê trong Bảng 6 dưới đây. Các sản phẩm ép đùn từ Ví dụ 1 được nghiền và bột được trộn với các tá dược tạo viên nén được liệt kê trong Bảng 6. Phương pháp ép viên bằng chày đơn được sử dụng để bào chế các viên nén chứa 50 mg ABT-263.

Bảng 6: Dược phẩm viên nén

Dạng bào chế	16	17	18
Sản phẩm ép đùn (ABT-263 dạng bazơ tự do:Copovidon: Vitamin E-TPGS: Silic dioxit keo 10:79:10:1)	98%	83%	83%
Natri Croscarmelloza			15%
Manitol		15%	
Silic dioxit keo	1,0%	1,0%	1,0%
Natri stearyl fumarat	1,0%	1,0%	1,0%
Tổng khối lượng viên nén	510,2 mg	602,4 mg	602,4 mg

Các viên nén được ngâm trong HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C (để mô phỏng các điều kiện trong dạ dày) và được khuấy bằng cách khuấy cánh ở tốc độ 75 vòng/phút (rpm). Lượng ABT-263 giải phóng được xác định ở các thời điểm khác nhau bằng HPLC-UV/VIS. Kết quả được thể hiện trong Fig. 8.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng liều chứa:

N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit, muối, hydrat, hoặc solvat của nó;

ít nhất một polyme được dụng chứa copolyme của N-vinyl pyrrolidon; và,

một chất hòa tan được dụng duy nhất, trong đó chất hòa tan được dụng duy nhất này là hợp chất tocopheryl có gốc polyalkylen glycol;

trong đó N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit, muối, hydrat, hoặc solvat của nó được phân tán trong sản phẩm dạng phân tán rắn với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5% đến 40% trọng lượng, sản phẩm dạng phân tán rắn còn chứa ít nhất một polyme được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 97,5% trọng lượng và một chất hòa tan được dụng duy nhất với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 20% trọng lượng.

2. Dược phẩm dạng liều theo điểm 1, trong đó hợp chất tocopheryl có gốc polyalkylen glycol là alpha tocopheryl polyetylen glycol succinat.

3. Dược phẩm dạng liều theo điểm 1, trong đó sản phẩm dạng phân tán rắn còn chứa thêm dung môi không bay hơi dùng cho dược chất, dung môi này ở dạng lỏng ở nhiệt độ môi trường và áp suất môi trường.

4. Dược phẩm dạng liều theo điểm 3, trong đó dung môi không bay hơi này là propylen glycol.

5. Dược phẩm dạng liều theo điểm 1, trong đó dược chất được chọn từ nhóm gồm bazơ tự do, muối natri và muối dihydroclorua của N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit, và tổ hợp của chúng.

6. Dược phẩm dạng liều theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa ít nhất một chất phụ gia được chọn từ chất điều chỉnh tính chất chảy, chất gây rã, chất độn và chất làm trơn.
7. Dược phẩm dạng liều theo điểm 1, trong đó sản phẩm dạng phân tán rắn chứa các chất phụ gia, trong đó nồng độ của các chất phụ gia là nhỏ hơn 15% trọng lượng của sản phẩm dạng phân tán rắn.
8. Dược phẩm dạng liều theo điểm 1, trong đó sản phẩm dạng phân tán rắn chứa các sản phẩm phân hủy sulfoxit, và trong đó nồng độ của các sản phẩm phân hủy sulfoxit là nhỏ hơn 1,5% trọng lượng so với trọng lượng của thành phần hoạt tính.
9. Dược phẩm dạng liều theo điểm 1, trong đó sản phẩm dạng phân tán rắn chứa các sản phẩm phân hủy sulfoxit, và trong đó nồng độ của các sản phẩm phân hủy sulfoxit là nhỏ hơn 1,2% trọng lượng so với trọng lượng của thành phần hoạt tính.
10. Dược phẩm dạng liều theo điểm 1, trong đó sản phẩm dạng phân tán rắn chứa các sản phẩm phân hủy sulfoxit, và trong đó nồng độ của các sản phẩm phân hủy sulfoxit là nhỏ hơn 0,9% trọng lượng so với trọng lượng của thành phần hoạt tính.
11. Dược phẩm dạng liều theo điểm 1, trong đó sản phẩm dạng phân tán rắn là hỗn hợp được xử lý tan chảy, hóa rắn.
12. Quy trình bào chế dược phẩm dạng liều theo điểm 1, bao gồm các bước: (a) điều chế sản phẩm tan chảy đồng nhất của dược chất hoặc muối, hydrat hoặc solvat của nó, ít nhất một polyme dược dụng và một chất hòa tan duy nhất, và (b) để cho sản phẩm tan chảy này hóa rắn để thu được sản phẩm dạng phân tán rắn.
13. Quy trình theo điểm 12, trong đó quy trình này còn bao gồm bước nghiền sản phẩm dạng phân tán rắn và ép sản phẩm dạng phân tán rắn này thành viên nén.
14. Quy trình theo điểm 12, trong đó quy trình này còn bao gồm bước nghiền sản phẩm dạng phân tán rắn và nạp sản phẩm dạng phân tán rắn này vào vỏ nang.
15. Dược phẩm dạng liều theo điểm 1, trong đó dược chất chứa bazơ tự do của N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit.

16. Dược phẩm dạng liều theo điểm 1, trong đó dược chất chứa N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit ở dạng vô định hình, không phải tinh thể.

17. Sản phẩm dạng phân tán rắn bao gồm:

dược chất là N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit, muối, hydrat hoặc solvat của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 40% trọng lượng;

ít nhất một polyme được dụng là copolyme của N-vinyl pyrrolidon với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 97,5% trọng lượng;

một chất hòa tan được dụng duy nhất là hợp chất tocopheryl có gốc polyalkylen glycol với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 20% trọng lượng;

dung môi không bay hơi dùng cho dược chất với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 10% trọng lượng, dung môi này là lỏng ở nhiệt độ môi trường và áp suất môi trường; và

silic dioxit dạng keo.

18. Dược phẩm dạng liều chứa:

sản phẩm dạng phân tán rắn chứa dược chất là N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit, muối, hydrat hoặc solvat của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 40% trọng lượng;

ít nhất một polyme được dụng là copolyme của N-vinyl pyrrolidon với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 97,5% trọng lượng;

một chất hòa tan được dụng duy nhất là hợp chất tocopheryl có gốc polyalkylen glycol với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 20% trọng lượng;

dung môi không bay hơi dùng cho dược chất với lượng nằm trong khoảng từ 2%

đến 10% trọng lượng, dung môi này dạng lỏng ở nhiệt độ môi trường và áp suất môi trường; và

silic dioxit dạng keo;

chất gây rã;

chất độn;

chất điều chỉnh tính chất chảy; và

chất làm trơn.

19. Dược phẩm dạng liều theo điểm 6, trong đó dược phẩm này chứa chất điều chỉnh tính chất chảy, trong đó chất điều chỉnh tính chất chảy chứa silic dioxit dạng keo.

1/4

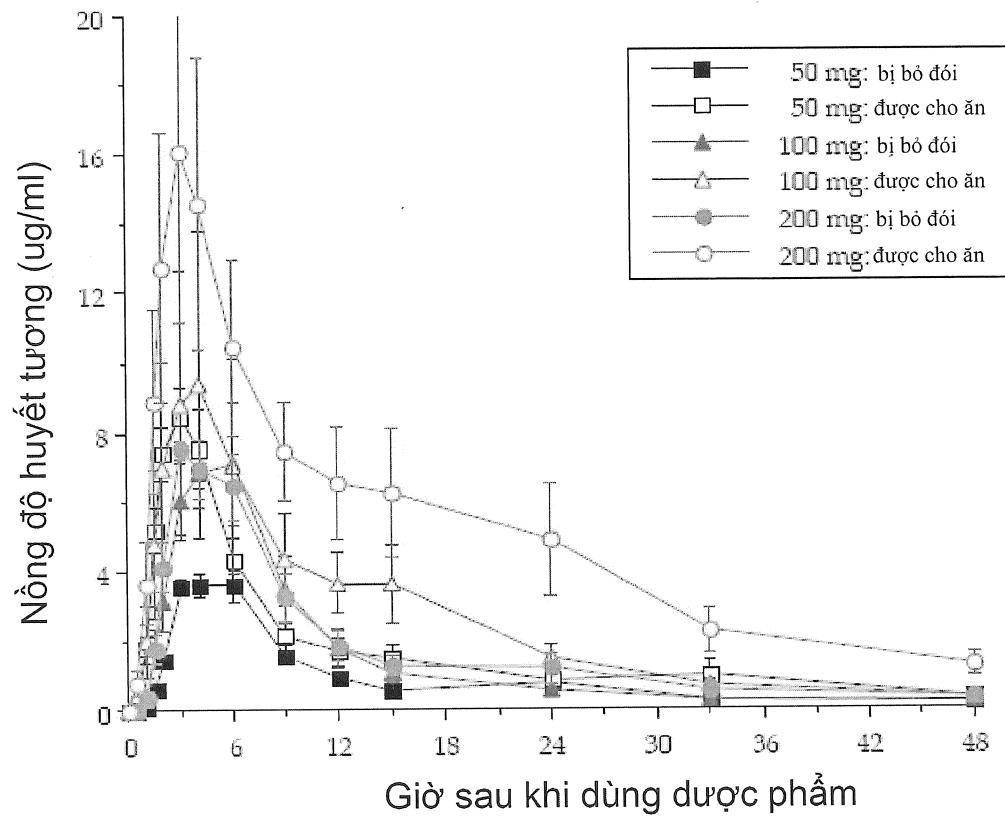


Fig. 1

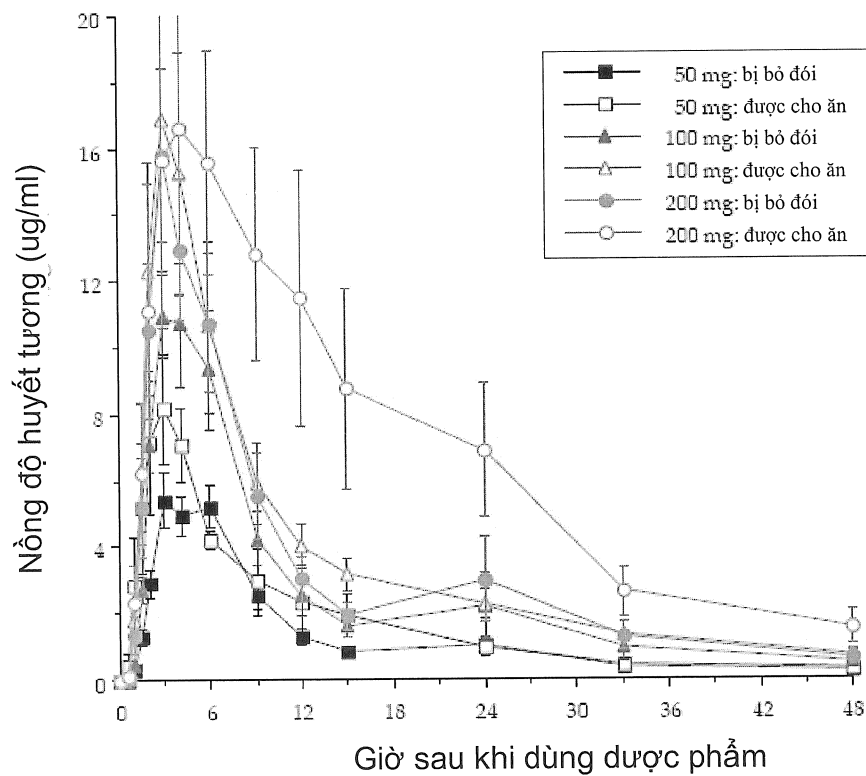


Fig. 2

2/4

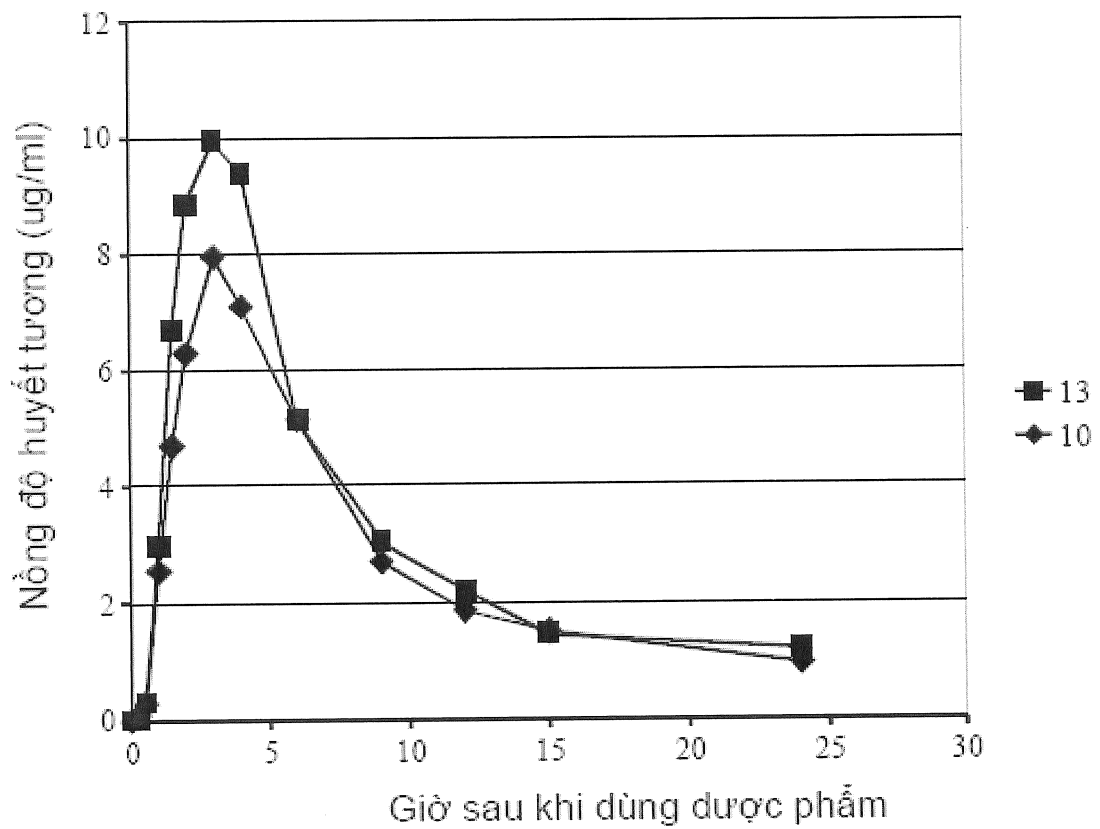


Fig. 3

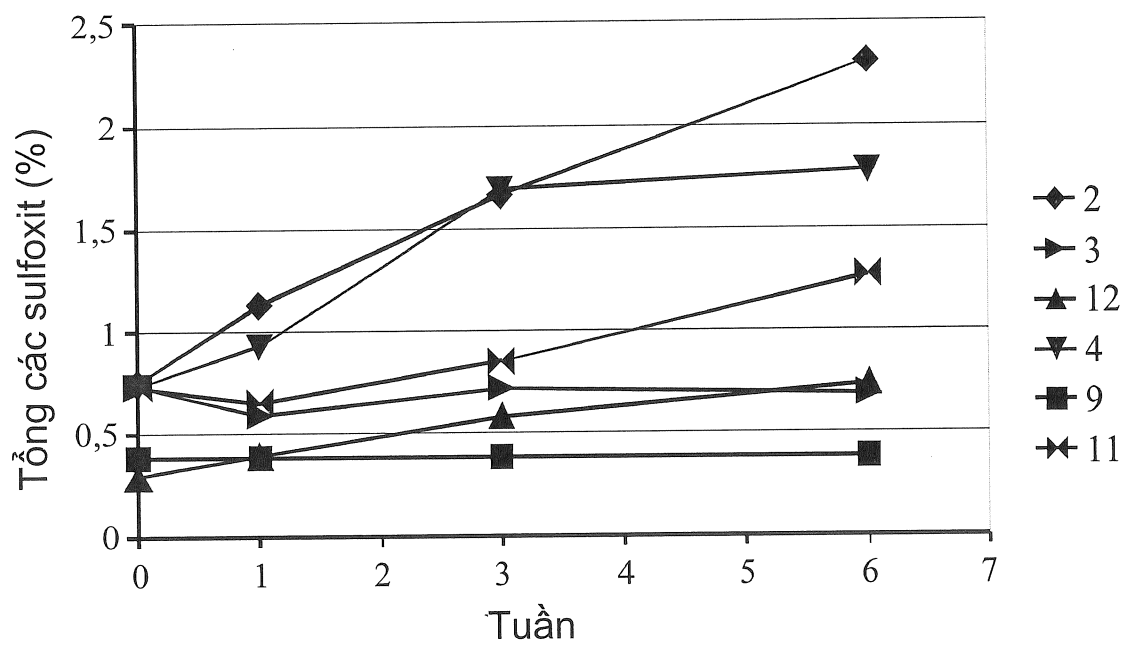


Fig. 4

3/4

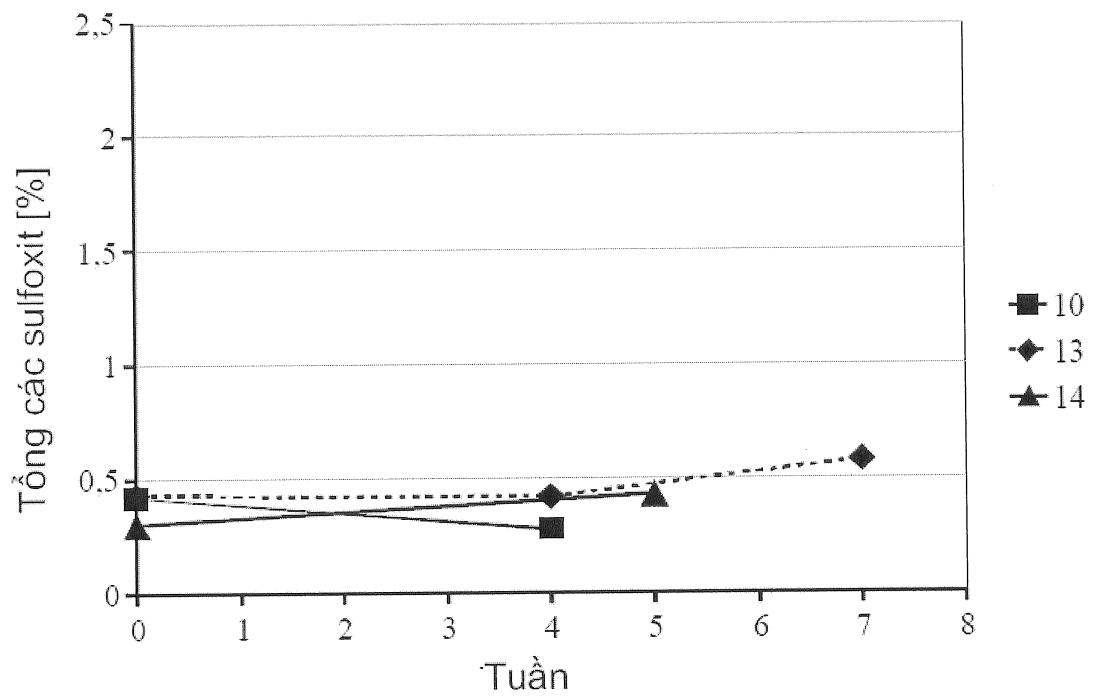


Fig. 5

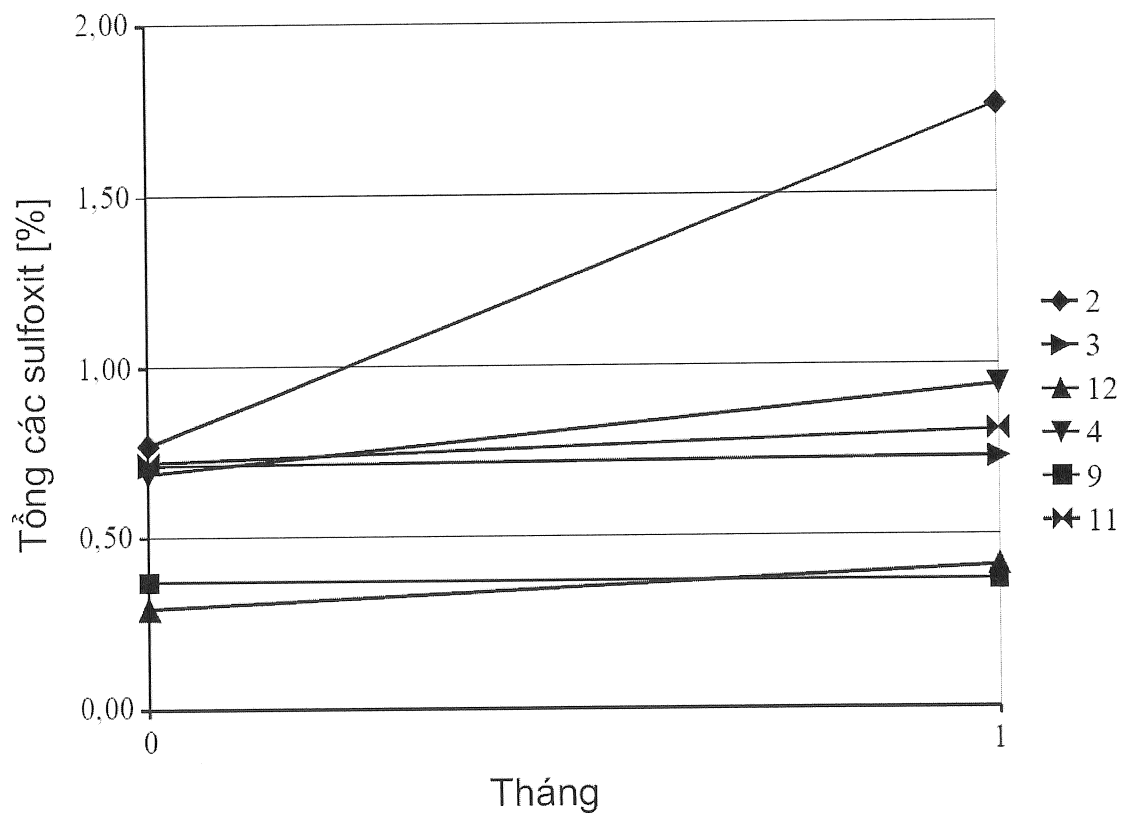


Fig. 6

4/4

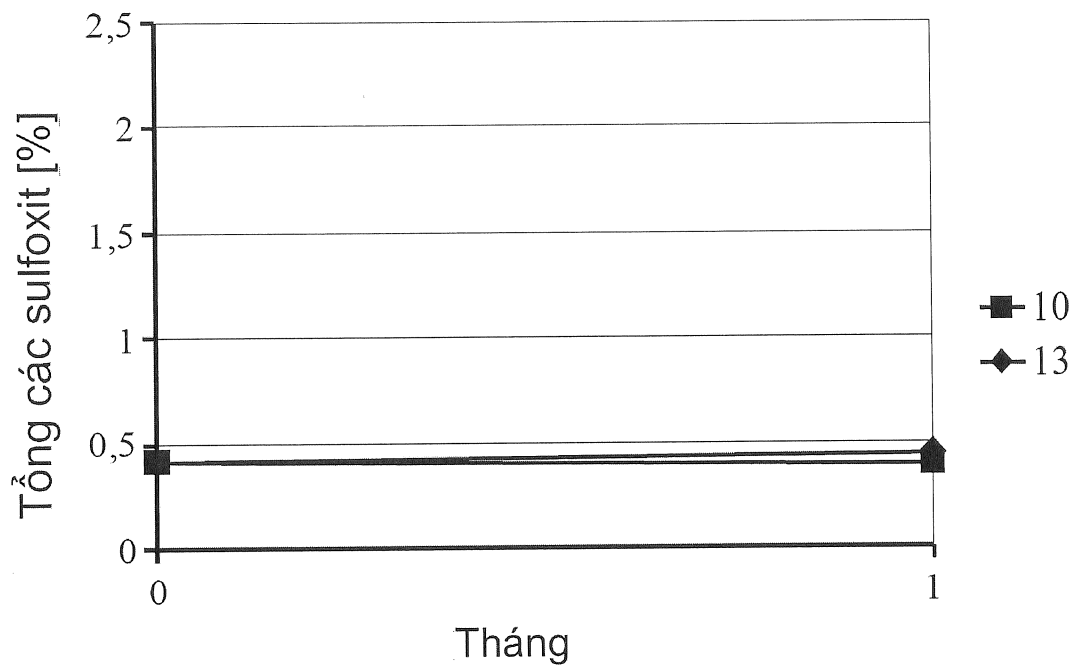


Fig. 7

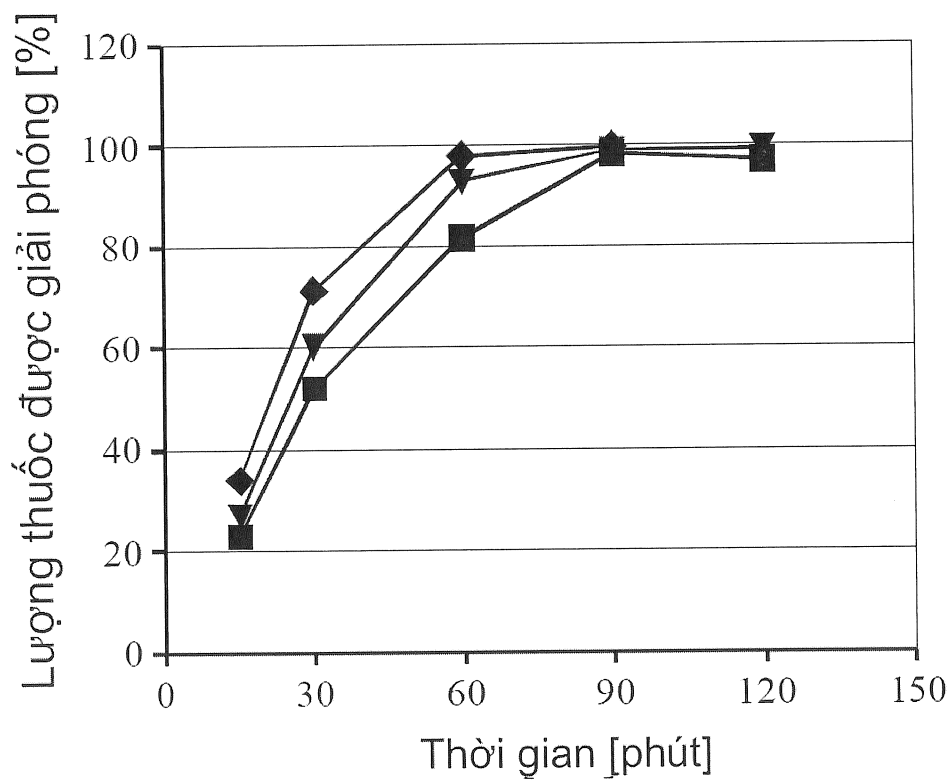


Fig. 8