



(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) 
1-0023021

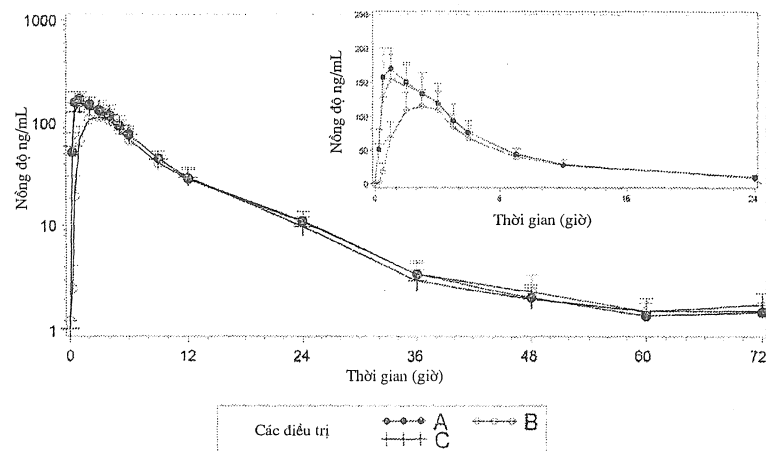
(51)⁷ A61K 9/08, 31/437, 47/34, 47/36, 47/38 (13) B

- (21) 1-2015-01081 (22) 26.09.2013
(86) PCT/US2013/062051 26.09.2013 (87) WO2014/052678 03.04.2014
(30) 61/705,943 26.09.2012 US
61/773,032 05.03.2013 US
(45) 25.02.2020 383 (43) 27.07.2015 328
(73) 1. BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND (CH)
Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen, Switzerland
2. PFIZER INC. (US)
235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America
(72) BADAWY Sherif Ibrahim Farag (US), LUM Susan (US)
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẾ PHẨM DẠNG LÔNG CHỨA APIXABAN

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng lông chứa apixaban.

Nghiên cứu 3: profin nồng độ huyết tương apixaban trung bình theo thời gian (các thanh sai số thể hiện độ lệch chuẩn +1)



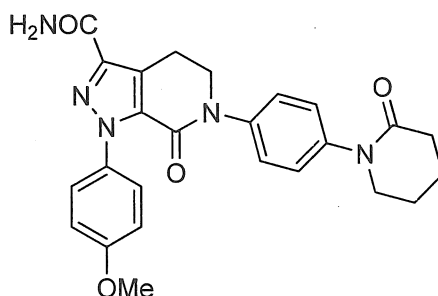
A = chế phẩm dạng lông chứa apixaban 5mg được cấp qua đường miệng (N=20)
B = chế phẩm dạng lông chứa apixaban 5mg được cấp sau Boost Plus qua NGT (N=20)
C = viên nén đã nghiền nhỏ chứa apixaban 5mg được cấp qua NGT (N=20)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm apixaban. Cụ thể, sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Apixaban là một hợp chất đã biết có cấu trúc:



Tên gọi hoá học của apixaban là 4,5,6,7-tetrahydro-1-(4-metoxypheyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamit (tên CAS) hoặc 1-(4-metoxypheyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamit (tên IUPAC).

Apixaban đã được mô tả trong patent Mỹ số 6,967,208 và trong các Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2012/0087978 và 2013/0045245. Apixaban có tính hữu dụng làm chất ức chế yếu tố Xa, và đang được phát triển để dùng qua đường miệng trong các chỉ dẫn dùng thuốc khác nhau mà cần đến việc sử dụng tác nhân chống huyết khối, như ở các bệnh nhân sau phẫu thuật hông hoặc đầu gối tự chọn và phòng bệnh đột quỵ trong chứng rung nhĩ hoặc để điều trị chứng huyết khối tĩnh mạch.

Chế phẩm dạng lỏng là quan trọng để dùng apixaban cho trẻ em và người lớn không thể nuốt được dạng liều rắn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban và chất dẫn thuốc. Độ hoà tan của apixaban trong chất dẫn thuốc này có thể ít nhất là 0,50mg/mL.

Chất dẫn thuốc này có thể gồm nước và ít nhất hai chất hòa tan được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, chất hoạt động bề mặt ion, polyme ưa nước, etanol, rượu đa chức, polyetylen glycol, và hydrat cacbon.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm dạng lỏng này là thích hợp để dùng qua đường miệng và/hoặc dùng qua ống thông mũi dạ dày và/hoặc ống thông dạ dày bằng cách sử dụng bơm tiêm định liều.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị chứng rối loạn huyết khối tắc mạch, bao gồm việc cho người bệnh cần điều trị bệnh này dùng lượng hữu hiệu trị liệu của chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban và chất dẫn thuốc.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện profin nồng độ huyết tương của apixaban trung bình theo thời gian (các cột sai số thể hiện độ lệch chuẩn +1) của (A) viên nén chứa apixaban và (B) chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban dùng qua đường miệng theo một phương án của sáng chế (Nghiên cứu 1).

Fig.2 thể hiện profin nồng độ huyết tương của apixaban trung bình theo thời gian của chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban dùng qua đường miệng theo một phương án của sáng chế được dùng (A) qua đường miệng qua đường bơm tiêm qua miệng, (B) qua đường NGT (mũi dạ dày) được tiếp ngay sau bởi 60mL D5W qua đường NGT, và (C) qua đường NGT được tiếp ngay sau bởi 60mL sữa trẻ em qua đường NGT (Nghiên cứu 2).

Fig.3 thể hiện profin nồng độ huyết tương của apixaban trung bình theo thời gian (các cột sai số thể hiện độ lệch chuẩn +1) của chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban dùng qua đường miệng theo một phương án của sáng chế được dùng (A) qua đường miệng, (B) sau khi dùng Boost Plus, và (C) viên nén chứa apixaban đã được nghiền nhỏ được dùng qua đường NGT (Nghiên cứu 3).

Mô tả chi tiết sáng chế

Độ hoà tan thấp của apixaban trong nước (0,04mg/mL) là một rào cản lớn đối với việc phát triển chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban. Các nghiên cứu sâu rộng về độ hòa tan đã được thực hiện để nhận diện một chất dẫn thuốc mà xác nhận một nồng độ liều lượng thấp.

Đã xác định được là nồng độ apixaban 0,4mg/mL trong một chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng xác nhận một cách thích hợp khoảng liều lượng được mong muốn từ 0,04 mg tới 5,0mg cùng với các khoảng thể tích có thể chấp nhận được, ví dụ, khoảng từ 0,10mL tới 12,5mL, có thể xác nhận được một cách chính xác và dùng một cách thuận tiện cho quần thể bệnh nhân cần điều trị bệnh. Các nghiên cứu sâu rộng về khả năng hòa tan đã được thực hiện để xác định một chất dẫn thuốc xác nhận nồng độ 0,4mg/mL. Độ hoà tan tối thiểu của apixaban ít nhất là 0,50mg/mL ở nhiệt độ trong phòng (15-25°C) có thể tạo ra một xác nhận thích hợp nồng độ đích 0,4mg/mL. Vì tốt hơn là chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng của apixaban theo sáng chế trở nên thích hợp để cất giữ ở nhiệt độ môi trường, nên độ hoà tan này giúp cho việc duy trì apixaban ở trạng thái đã hòa tan trong khoảng nhiệt độ mà chế phẩm có thể phải chịu trong quá trình vận chuyển và sử dụng bởi bệnh nhân.

Các chất đồng dung môi và các chất hoạt động bề mặt được xác định làm các chất hòa tan nếu độ hoà tan đích nêu trên của apixaban có thể đạt được. Cụ thể, các chất hòa tan có thể chấp nhận được để sử dụng trong các dược phẩm được đánh giá. Ngoài ra, tốt hơn nếu nồng độ của một chất hòa tan nhất định trong chế phẩm này không vượt quá mức hấp thu hàng ngày có thể chấp nhận được của tá dược theo các quy định thông thường và các tài liệu an toàn về tá dược.

Nhiều sự kết hợp của các chất đồng dung môi và các chất hoạt động bề mặt đã được đánh giá nhưng đều không tạo ra độ hoà tan mong muốn. Các ví dụ so sánh 1-4 đưa ra một vài chất dẫn thuốc đã được thử nghiệm cùng với sự kết hợp của các chất hoạt động bề mặt và các chất đồng dung môi đều không cho kết quả về độ hoà tan của apixaban trong chất dẫn thuốc ít nhất là 0,50mg/mL. Các ví dụ so sánh này được tóm tắt trong Bảng 3.

Đã xác định được là các chất hòa tan và/hoặc các chất hoạt động bề mặt cụ thể sẽ được ưu tiên dùng cho một chất dẫn thuốc nếu tạo ra độ hoà tan của apixaban trong chất dẫn thuốc ít nhất là 0,50mg/mL. Chất dẫn thuốc được ưu tiên gồm nước và ít nhất hai chất hòa tan được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, chất hoạt động bề mặt ion, polyme ưa nước, etanol, rượu đa chức, polyetylen glycol, và hydrat cacbon. Cụm từ “ít nhất hai chất hòa tan” nêu trên có nghĩa là, ví dụ, chúng có thể gồm một chất hoạt động bề mặt không ion và

một polyme ưa nước, nhưng cũng có thể là, ví dụ, gồm hai chất hoạt động bề mặt ion khác nhau phù hợp với cụm từ “ít nhất hai chất hòa tan”. Do đó, ít nhất hai chất hoạt động bề mặt không ion, ít nhất hai chất hoạt động bề mặt ion, ít nhất hai polyme ưa nước, ít nhất hai rượu đa chức, ít nhất hai polyetylen glycol, và/hoặc ít nhất hai hydrat cacbon có thể được sử dụng làm ít nhất hai chất hòa tan như vậy. Tốt hơn là, chất dẫn thuốc này bao gồm nhiều chất hòa tan.

Do đó, tốt hơn nếu chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban và chất dẫn thuốc bao gồm nước và ít nhất hai chất hòa tan được chọn từ nhóm bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion, chất hoạt động bề mặt ion, polyme ưa nước, etanol, rượu đa chức, polyetylen glycol, và hydrat cacbon, và độ hoà tan của apixaban trong chất dẫn thuốc ít nhất là 0,50mg/mL. Tốt hơn nữa, độ hoà tan của apixaban trong chất dẫn thuốc ít nhất là 0,51mg/mL; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 0,52mg/mL; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 0,53mg/mL; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 0,54mg/mL; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 0,55mg/mL; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 0,56mg/mL; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 0,57 mg/mL; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 0,58mg/mL, thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 0,59mg/mL, và thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 0,60mg/mL ở nhiệt độ trong phòng (15-25°C).

Độ hoà tan của apixaban trong chất dẫn thuốc có thể là, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,60mg/mL đến 0,8mg/mL, nằm trong khoảng từ 0,60mg/mL đến 0,75mg/mL, hoặc nằm trong khoảng từ 0,70mg/mL đến 0,74mg/mL.

Tốt hơn là, ít nhất 90% khối lượng; tốt hơn nữa là, ít nhất 91% khối lượng; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 92%; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 93%; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 94 % khối lượng; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 95% khối lượng; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 96% khối lượng; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 97% khối lượng; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 98% khối lượng; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 99% khối lượng; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất là 99,5% khối lượng; và thậm chí tốt hơn là, 100% khối lượng apixaban có mặt trong chế phẩm dạng lỏng được hòa tan trong chất dẫn thuốc.

Độ hoà tan của apixaban có thể được xác định bằng các phương pháp đã biết. Ví dụ, độ hoà tan có thể được đo bởi việc trộn apixaban dư với chất dẫn thuốc trong khoảng thời gian thích hợp cho đến khi nồng độ của apixaban trong

mẫu chất dẫn thuốc đã được lọc đạt nồng độ cân bằng và không thay đổi theo thời gian. Nồng độ cân bằng như vậy thể hiện độ hoà tan của apixaban trong chất dẫn thuốc như được đề cập đến ở đây.

Theo một phương án của sáng chế, hàm lượng nước trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 20% khối lượng đến 30% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 23% khối lượng đến 27% khối lượng, thậm chí tốt hơn là, nằm trong khoảng từ 23,5% khối lượng đến 26% khối lượng của chất dẫn thuốc; hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 11% khối lượng đến 14% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 11,5% khối lượng đến 13,5% khối lượng, thậm chí tốt hơn là nằm trong khoảng từ 12% khối lượng đến 13% khối lượng của chất dẫn thuốc; hàm lượng chất hoạt động bề mặt ion trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 1% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,8% khối lượng, thậm chí tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,4% khối lượng đến 0,6% khối lượng của chất dẫn thuốc; hàm lượng polyme ưa nước trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 6% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 5% khối lượng, thậm chí tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2,2% khối lượng đến 4,2% khối lượng của chất dẫn thuốc; hàm lượng rượu đa chức trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 31% khối lượng đến 37% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 32% khối lượng đến 36% khối lượng, thậm chí tốt hơn là nằm trong khoảng từ 33% khối lượng đến 35% khối lượng của chất dẫn thuốc; hàm lượng polyetylen glycol trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 4% khối lượng đến 6% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4,5% khối lượng đến 5,5% khối lượng, thậm chí tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,8% khối lượng đến 5,2% khối lượng của chất dẫn thuốc; và hàm lượng hydrat cacbon trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 18% khối lượng đến 22% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 19% khối lượng đến 21% khối lượng, thậm chí tốt hơn là nằm trong khoảng từ 19,8% khối lượng đến 20,2% khối lượng chất dẫn thuốc.

Tốt hơn là, chất dẫn thuốc gồm hai hoặc nhiều chất hòa tan được chọn trong số sau: chất hoạt động bề mặt không ion, chất hoạt động bề mặt ion, polyme ưa nước, etanol, rượu đa chức, polyetylen glycol, và hydrat cacbon.

Chất hoạt động bề mặt không ion khi được đề cập đến ở đây chỉ chất có hoạt tính bề mặt không ion làm giảm sức căng bề mặt của một chất lỏng và nhờ đó cho phép tạo bọt hoặc làm ướt một chất rắn. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các chất hoạt động bề mặt không ion mà có thể được sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban gồm các este của axit béo polyoxyetylen sorbitan (polysorbat), các poloxame, các dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, polyoxyglyxerit, vitamin E polyetylen glycol succinat, và macrogol 15 hydroxystearat. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về polysorbat bao gồm polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, và polysorbate 80. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về poloxame bao gồm poloxamer 124, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338, và poloxamer 407. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen gồm dầu thầu dầu polyoxyl 35 và thầu dầu đã hydro hóa bằng polyoxyl 40. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về polyoxyglyxerit bao gồm polyetylen glyxerit glycol-8 caprylic/capric.

Chất hoạt động bề mặt ion khi được đề cập đến ở đây chỉ chất có hoạt tính bề mặt có (các) nhóm có thể ion hóa được làm giảm sức căng bề mặt của một chất lỏng và nhờ đó cho phép tạo bọt hoặc làm ướt một chất rắn. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các chất hoạt động bề mặt ion mà có thể được sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban bao gồm natri lauryl sulfat và docusat natri.

Polyme ưa nước khi được đề cập đến ở đây chỉ hợp chất có trọng lượng phân tử cao thu được bằng cách bổ sung nhiều đơn vị nhỏ hơn và có ái lực mạnh với nước. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các polyme ưa nước mà có thể được sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban bao gồm povidon (ví dụ Povidon K25 hoặc 29/32), copovidon, hydroxypropyl xenluloza, và hydroxypropyl metylxenluloza.

Rượu đa chức khi được đề cập đến ở đây chỉ hợp chất có nhiều nhóm hydroxyl. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các rượu đa chức mà có thể được sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban bao gồm glyxerin, propylen glycol, sorbitol, và manitol.

Polyetylen glycol khi được đề cập đến ở đây chỉ polyme của etylen glycol được tạo thành bởi phản ứng của etylen oxit và nước. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về polyetylen glycol mà có thể được sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban bao gồm polyetylen glycol 200, polyetylen glycol 300, và polyetylen glycol 400.

Hydrat cacbon khi được đề cập đến ở đây chỉ nhóm các hợp chất hữu cơ gồm các polyhydroxy aldehyt hoặc polyhydroxy keton. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các hydrat cacbon mà có thể được sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban bao gồm fructoza, sucroza, và lactoza.

Theo một phương án khác của sáng chế, chất dẫn thuốc của chế phẩm dạng lỏng này bao gồm: glyxerin, với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 30% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15% khối lượng đến 25% khối lượng của chất dẫn thuốc; propylen glycol, với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 20% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 7% khối lượng đến 20% khối lượng của chất dẫn thuốc; polyetylen glycol, với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 20% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 7% khối lượng của chất dẫn thuốc; polysorbat, với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 20% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 18% khối lượng của chất dẫn thuốc; povidon, với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 7% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 5% khối lượng của chất dẫn thuốc; sorbitol, với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 30% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15% khối lượng đến 25% khối lượng của chất dẫn thuốc; natri lauryl sulfat, với lượng nằm trong khoảng từ 0% đến 2%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,25% khối lượng đến 1% khối lượng của chất dẫn thuốc; copovidon, với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 7% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 5% khối lượng của chất dẫn thuốc; poloxame, với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 7% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 7% khối lượng của chất dẫn thuốc; fructoza, với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 30% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15% khối lượng đến 25% khối lượng của chất dẫn thuốc, và sucroza, với lượng nằm trong khoảng từ 0%

khối lượng đến 30% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15% khối lượng đến 25% khối lượng chất dẫn thuốc.

Theo một phương án của sáng chế, chất dẫn thuốc của chế phẩm dạng lỏng này bao gồm: glyxerin, với lượng khoảng 20% khối lượng của chất dẫn thuốc; propylen glycol, với lượng khoảng 14% khối lượng của chất dẫn thuốc, polyetylen glycol 400, với lượng khoảng 5% khối lượng của chất dẫn thuốc; và polysorbate 80, với lượng khoảng 12,5% khối lượng chất dẫn thuốc.

Các chất hòa tan được ưu tiên và các khoảng nồng độ được ưu tiên của chúng được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: Các chất hòa tan được ưu tiên và các khoảng nồng độ trong chất dẫn thuốc (khối lượng/ khối lượng của chất dẫn thuốc)

Chất hòa tan	% khối lượng/ khối lượng
Glyxerin	0-30
Propylen glycol	0-20
Polyetylen Glycol 300 hoặc 400	0-20
Polysorbate 20, 40, 60, hoặc 80	0-20
Povidon K25 hoặc 29/32	0-7
Sorbitol	0-30
Natri lauryl sulfat	0-2
Copovidon	0-7
Poloxame	0-7
Fructoza	0-30
Sucroza	0-30

Các khoảng nồng độ được ưu tiên hơn cho các chất hòa tan này được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2: Các khoảng nồng độ được ưu tiên hơn trong chất dẫn thuốc (khối lượng/khối lượng của chất dẫn thuốc)

Các chất hòa tan	% khối lượng
Glyxerin	15-25
Propylen glycol	7-20
Polyetylen Glycol 300 hoặc 400	2-7
Polysorbate 20, 40, 60, hoặc 80	5-18
Povidon K25 hoặc 29/32	2-5
Sorbitol	15-25
Natri lauryl sulfat	0,25-1
Copovidon	2-5
Poloxame	2-7

Fructoza	15-25
Sucroza	15-25

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm dạng lỏng chứa: apixaban, với lượng khoảng 0,034% khối lượng của chế phẩm dạng lỏng; glycerin, với lượng khoảng 20% khối lượng của chế phẩm dạng lỏng; propylen glycol, với lượng khoảng 14% khối lượng của chế phẩm dạng lỏng; polyetylen glycol 400, với lượng khoảng 5% khối lượng của chế phẩm dạng lỏng; polysorbate 80, với lượng khoảng 12,5% khối lượng của chế phẩm dạng lỏng; povidon K25, với lượng khoảng 4% khối lượng của chế phẩm dạng lỏng; natri lauryl sulfat, với lượng khoảng 0,5 khối lượng/khối lượng của chế phẩm dạng lỏng; và fructoza, với lượng khoảng 20% % khối lượng của chế phẩm dạng lỏng.

Chế phẩm dạng lỏng theo sáng chế cũng có thể bao gồm hương liệu, chất tạo ngọt, chất bảo quản, chất đệm, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các hương liệu gồm các mùi vị cam (thương phẩm có bán dưới dạng Ungerer #FN924), anh đào, dâu tây, bạc hà, nho, và nước ép trái cây. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về chất làm ngọt gồm sucraloza, aspartam, axesulfam kali, sacarin natri, sucroza, fructoza, và xirô ngũ cốc có hàm lượng fructoza cao. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về chất bảo quản gồm metylparaben, etylparaben, propylparaben, axit benzoic, và axit sorbic. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về chất đệm gồm chất đệm xitrat, chất đệm axetat, và dung dịch đệm phosphat.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm dạng lỏng này là thích hợp để dùng qua đường miệng. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, chế phẩm dạng lỏng này là thích hợp để dùng qua ống thông mũi dạ dày (NGT) và/hoặc qua ống thông dạ dày (ống G) nhờ sử dụng bơm tiêm định liều. Trong các trường hợp lâm sàng, dextroza 5% (D5W) có thể được sử dụng để đẩy trôi trong NGT ở trẻ em khó uống thuốc, mặc dù sữa trẻ em có thể được sử dụng ở trẻ em khó uống thuốc. Đối với những người lớn không thể nuốt dạng liều rắn, thì thức ăn qua đường ruột có thể được dùng.

Tốt hơn là, chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban có các tính chất sinh khả dụng và dược động học tương tự như các viên nén Eliquis® (apixaban). Ví dụ, chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban có C_{max} , AUC_{inf} , và/hoặc $AUC_{(0-T)}$ lần lượt nằm

trong khoảng từ 80% đến 125% của $C_{\max}$, AUC_{inf} , và/hoặc $AUC_{(0-T)}$, của viên nén chứa apixaban dùng qua đường miệng bao gồm các hạt apixaban tinh thể có D_{90} (90% thể tích) khi đo được bằng cách quét tia laze, bằng hoặc nhỏ hơn khoảng $89\mu\text{m}$, và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng, như được mô tả trong các Công bố yêu cầu cấp patent Mỹ số 2013/0045245. Các chất pha loãng hoặc chất mang như vậy có thể bao gồm lactoza khan, xenluloza vi tinh thể, croscarmeloza natri, magie stearat, natri lauryl sulfat, chất phân tán opadry, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban gồm apixaban và chất dẫn thuốc lỏng dùng qua đường miệng được dụng, trong đó chế phẩm này hầu như không chứa tinh thể apixaban. Khi được sử dụng trong Phần mô tả liên quan tới chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban, cụm từ “hầu như không chứa tinh thể apixaban” có nghĩa là apixaban có mặt trong chế phẩm ở dạng tinh thể với lượng dưới khoảng 10% khối lượng, bao gồm dưới 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 % khối lượng, và cũng bao gồm 0% khối lượng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị chứng rối loạn huyết khối tắc mạch bao gồm việc cho người bệnh cần điều trị bệnh này dùng lượng hữu hiệu trị liệu của chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban và chất dẫn thuốc như được mô tả ở trên.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp cung cấp dược phẩm, trong đó phương pháp này bao gồm việc cấp một liều lượng của dược phẩm chứa apixaban trong chế phẩm dạng lỏng được dụng dùng qua đường miệng, trong đó liều lượng này là dưới 30mL và được cấp ít nhất là một lần hằng ngày. Ví dụ, liều lượng này có thể được cấp hai lần hằng ngày.

Liều lượng này có thể là nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 25mL, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 20mL, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 15mL, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 10mL, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 7,5mL, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 5mL, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 3mL, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 2,5mL, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 2mL, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 1mL, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 0,5mL.

Chế phẩm được cung cấp này có thể gồm khoảng từ 0,50mg tới khoảng 5,0mg apixaban. Chế phẩm này có thể bao gồm, ví dụ, khoảng 0,5mg apixaban,

khoảng 0,75mg apixaban, khoảng 1,00mg apixaban, khoảng 1,25mg apixaban, khoảng 1,50mg apixaban, khoảng 1,75mg apixaban, khoảng 2,00mg apixaban, khoảng 2,25mg apixaban, khoảng 2,50mg apixaban, khoảng 2,75mg apixaban, khoảng 3,00mg apixaban, khoảng 3,25mg apixaban, khoảng 3,50mg apixaban, khoảng 3,75mg apixaban, khoảng 4,00mg apixaban, khoảng 4,25mg apixaban, khoảng 4,50mg apixaban, khoảng 4,75mg apixaban, và khoảng 5,00mg apixaban, hoặc lượng bất kỳ của apixaban nằm giữa các khoảng trị số này.

Một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban và chất dẫn thuốc như được mô tả ở trên để dùng cho việc điều trị chứng rối loạn huyết khối tắc mạch.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban và chất dẫn thuốc như được mô tả ở trên để điều trị chứng rối loạn huyết khối tắc mạch.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế là đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban và chất dẫn thuốc như được mô tả ở trên để bào chế thuốc để điều trị chứng rối loạn huyết khối tắc mạch.

Các rối loạn huyết khối tắc mạch nêu trên bao gồm các rối loạn huyết khối tắc mạch đã được mô tả trong patent Mỹ số 6,967,208. Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các rối loạn huyết khối tắc mạch bao gồm các rối loạn huyết khối tắc động mạch tim, các rối loạn huyết khối tắc tĩnh mạch tim, và các rối loạn huyết khối tắc mạch trong các ngăn tim. Các rối loạn huyết khối tắc mạch cũng có thể bao gồm chứng đau thắt ngực không ổn định, hội chứng mạch vành cấp tính, nhồi máu cơ tim lần đầu, nhồi máu cơ tim tái phát, đột tử do chứng thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu cục bộ thoáng qua, bệnh đột quỵ, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh tắc động mạch ngoại biên, chứng huyết khối tĩnh mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, chứng viêm tắc tĩnh mạch, chứng thuyên tắc động mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, chứng tắc mạch não, chứng tắc mạch thận, chứng tắc mạch phổi, và chứng huyết khối do (a) việc cấy ghép van hoặc các vật cấy ghép khác, (b) việc đặt ống thông, (c) stent, (d) việc nối tắt tim phổi, (e) việc chạy thận nhân tạo, hoặc (f) các phương pháp khác trong đó máu tiếp xúc với bề mặt nhân tạo thúc đẩy chứng huyết khối.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế tiếp theo sẽ được minh họa bằng cách dựa vào các ví dụ nêu dưới đây. Cần phải hiểu rằng các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế và sẽ không được hiểu theo bất kỳ khía cạnh nào để giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Bảng 3: Các Ví dụ 1-3 và các Ví dụ so sánh 1-4

Thành phần	Ví dụ so sánh 1 (% khối lượng/ khối lượng)	Ví dụ so sánh 2 (% khối lượng/ khối lượng)	Ví dụ so sánh 3 (% khối lượng/ khối lượng)	Ví dụ so sánh 4 (% khối lượng/ khối lượng)	Ví dụ 1 (% khối lượng/ khối lượng)	Ví dụ 2 (% khối lượng/ khối lượng)	Ví dụ 3 (% khối lượng/ khối lượng)
Glycerin	20,00	20,00	25,50		20,00	20,00	19,953
Propylen glycol	14,00	7,00	14,00	10,00	14,00	14,00	13,967
PEG 400	5,00	5,00	5,00	15,00	5,00	5,00	4,988
Polysorbate 80	7,00	12,50	7,00	12,50	12,50	12,50	12,471
Povidon K29/32	2,50	2,50	2,50		2,50		
Povidon K25						4,00	3,991
Sorbitol (70%)	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	
Fructoza							19,953
Natri lauryl sulfat	0,50	0,50	0,50	0,25	0,50	0,50	
Nước cất, USP	31,00	32,5	25,50	42,25	25,50	24,00	23,944
Axit benzoic							0,213
Axit xitric khan							0,008
Natri xitrat dihydrat							0,013
Tổng cộng	100,00	100,00	100,00	100	100,00	100,00	100,000
Độ hoà tan của apixaban (mg/mL)	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	0,634	0,707	0,741

Các Ví dụ 1 và 2 có chất dẫn thuốc gồm glycerin, propylen glycol, polyetylen glycol 400, polysorbate 80, povidon, natri lauryl sulfat, nước, và sorbitol.

Ví dụ 3 có thành phần tương tự như trong các Ví dụ 1 và 2, nhưng sử dụng fructoza thay cho sorbitol. Ví dụ 3 tạo ra sự tăng cường hơn nữa về khả năng hòa tan.

Ví dụ 4 là chế phẩm có thành phần như nêu trong Ví dụ 3 và còn chứa hương liệu, chất tạo ngọt, và chất bảo quản, chúng được bổ sung vào để tạo ra mùi vị có thể chấp nhận được và cải thiện các thuộc tính kháng khuẩn của chế phẩm này. Trong chế phẩm này, apixaban được hòa tan.

Ví dụ 4

Thành phần	% khối lượng	Hàm lượng (mg/mL)
Apixaban	0,034	0,40
Glyxerin	19,953	235,45
Propylen Glycol	13,967	164,81
PEG 400	4,988	58,86
Polysorbate 80	12,471	147,16
Povidon K25	3,991	47,09
Natri Lauryl Sulfat	0,499	5,89
Fructoza	19,953	264,20
Axit xitric Khan	0,0127	235,45
Natri Xitrat Dihydrat	0,0057	0,150
Sucraloza	0,400	0,067
Mùi vị cam, Ungerer #FN924	1,250	4,72
Metyl Paraben	0,0770	14,75
Propyl Paraben	0,0085	0,909
Nước cất	22,390	0,100

Ví dụ 5: Tính dễ chịu

Tính dễ chịu là một khía cạnh quan trọng đối với thuốc nhi khoa do nó trực tiếp ảnh hưởng đến sự chấp thuận và sự tuân thủ điều trị bệnh của người bệnh. Một loạt nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá các thuộc tính mùi vị của chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban và định hướng việc phát triển chế phẩm.

Ba nghiên cứu đánh giá mùi vị đã được thực hiện trong quá trình nghiên cứu phát triển một chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban có tính dễ chịu, và ở thời điểm sau khi sản xuất 1 và 2 năm để đảm bảo tính dễ chịu sau khi cất giữ. Trong mỗi nghiên cứu, các chế phẩm này được đánh giá bởi bốn tới năm thành viên cảm quan chuyên nghiệp bằng cách áp dụng phương pháp profin mùi vị cho phép phân tích cảm quan mô tả để nhận diện và định lượng các thuộc tính mùi vị (như ngọt, thơm, và chua). Tiêu chí định hướng mùi vị (Flavor Leadership Criteria) được sử dụng để diễn giải các profin mùi vị và định hướng sự tối ưu hóa vị giác. Các hệ chất bảo quản, chất tạo ngọt, và hương liệu khác nhau được đánh giá và được điều chỉnh cho chế phẩm cuối. Phương pháp đánh giá mùi vị được mô tả một cách chi tiết hơn trong phần mô tả Phương pháp đánh giá mùi vị trong Ví dụ 5. Các đánh giá về tính an toàn được thực hiện trong tất cả các nghiên cứu.

Các kết quả của các nghiên cứu đánh giá mùi vị được thể hiện trong phần mô tả Các kết quả của các nghiên cứu đánh giá mùi vị trong Ví dụ 5. Profin mùi vị

là một số đo về tính dễ chịu toàn bộ, và đích cho các sản phẩm thuốc là $1\frac{1}{2}$ (thường là vượt ra ngoài thang điểm 0-3 từ 1 tới 2) dựa trên dữ liệu lịch sử của được phẩm và của người dùng. Điểm số biên độ của loạt thử nghiệm lâm sàng của chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban có mùi vị cam của Ví dụ 4 nằm trong khoảng từ 1 tới $1\frac{1}{2}$ tại thời điểm sản xuất. Điểm số này là 1 sau khi sản xuất 1 và 2 năm, là có thể chấp nhận được.

Ví dụ 6

Độ sinh khả dụng tương đối (Frel) của chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban 0,4mg/mL của Ví dụ 4 được đánh giá thông qua một loạt nghiên cứu. Chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban này được dùng qua đường miệng (PO), qua ống thông mũi dạ dày (NGT) cùng với các môi trường đẩy trôi khác nhau, hoặc cùng với thức ăn qua đường ruột (BOOST Plus®). Frel của viên nén đã được nghiền nhỏ được dùng qua đường NGT so với chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng cũng được đánh giá. Viên nén này chứa các hạt apixaban tinh thể có D_{90} nhỏ hơn $89\mu\text{m}$, cũng như lactoza khan, xenluloza vi tinh thể, croscarmelloza natri, magie stearat, natri lauryl sulfat, và chất phân tán opadry. Mức độ ảnh hưởng của các môi trường đẩy trôi khác nhau [D5W và sữa trẻ em (Similac®)] và các chất bổ sung sinh dưỡng hỗ trợ (Boost Plus®) tới độ sinh khả dụng của chế phẩm dạng lỏng được đánh giá.

Ba nghiên cứu chéo ghi nhãn mở, ngẫu nhiên đã được thực hiện. Trong nghiên cứu đầu tiên, là một nghiên cứu chéo 2 đường, ghi nhãn mở, ngẫu nhiên, 14 đối tượng khỏe mạnh được cho dùng apixaban 10mg ở dạng viên nén ($2 \times 5\text{mg}$) và chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng ($25\text{mL} \times 0,4\text{mg/mL}$). Trong nghiên cứu thứ hai, là một nghiên cứu chéo 3 đường, ghi nhãn mở, ngẫu nhiên, 21 đối tượng khỏe mạnh được cho dùng apixaban 5mg ở dạng chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng ($12,5\text{mL} \times 0,4\text{mg/mL}$), qua đường NGT được đẩy trôi bởi 60mL D5W, và qua đường NGT được đẩy trôi bởi 60mL sữa trẻ em. Trong nghiên cứu thứ ba, là một nghiên cứu chéo 3 đường, ghi nhãn mở, ngẫu nhiên, 21 đối tượng khỏe mạnh được cho dùng apixaban 5mg ở dạng chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng ($12,5\text{mL} \times 0,4\text{mg/mL}$), chế phẩm dạng lỏng ($12,5\text{mL} \times 0,4\text{mg/mL}$) qua đường NGT cùng với 240mL BOOST Plus®, và viên nén đã nghiền nhỏ (5mg)

được tạo huyền phù trong 60mL D5W qua đường NGT. Các mẫu được động học liên tiếp đã được thu thập. Các ước lượng điểm và các khoảng tin cậy 90% (CI) đối với các tỷ lệ của các trị số trung bình nhân (GMR) được tạo ra đối với C_{max} , $AUC_{(0-T)}$ và AUC_{inf} . Frel được xác định là tỷ số giữa các AUC_{inf} .

Trong các nghiên cứu này, các tiêu chí thu nạp chính bao gồm: (i) các đối tượng khỏe mạnh, độ tuổi 18-45 tuổi, chỉ số khối cơ thể 18-30kg/m² được chọn; không có sự sai lệch đáng kể về mặt lâm sàng so với mức bình thường về tiền sử y học, điện tâm đồ xét nghiệm cơ thể (ECG), và các xét nghiệm lâm sàng trong phòng thí nghiệm; và (ii) phụ nữ có khả năng mang thai có xét nghiệm có thai huyết thanh âm tính trong vòng 24 giờ trước khi bắt đầu dùng sản phẩm nghiên cứu. Các tiêu chí loại trừ chính bao gồm: (i) có tiền sử hoặc dấu hiệu bất kỳ về các rối loạn chảy máu không bình thường hoặc các rối loạn đông máu, xuất hiện nội sọ, hoặc sự chảy máu không bình thường; (ii) phẫu thuật đường dạ dày ruột bất kỳ có thể ảnh hưởng tới mức độ hấp thu thuốc nghiên cứu; và (iii) hiện có hoặc mới có (trong vòng 3 tháng) bệnh đường dạ dày ruột bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rối loạn tiêu hóa, chứng viêm loét dạ dày, chứng giãn tĩnh mạch thực quản hoặc dạ dày, hoặc các bệnh trĩ.

Để đánh giá về mặt dược động học, các mẫu máu đã được thu thập đối với thử nghiệm nồng độ apixaban cho tới 72 giờ sau khi dùng liều. Các thông số PK (C_{max} , AUC_{inf} , $AUC_{(0-T)}$, T_{max} , và $T_{1/2}$) đã thu từ profin nồng độ huyết tương-thời gian của apixaban.

Hàm lượng dinh dưỡng của các chế phẩm dạng lỏng được nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây.

Bảng 4: Hàm lượng dinh dưỡng của các chế phẩm dạng lỏng được nghiên cứu

Hàm lượng dinh dưỡng			
	Nghiên cứu 2		Nghiên cứu 3
	60mL D5W	60mL Similac	240mL Boost Plus
Calo	12	49	365
Tổng lượng chất béo (g)		2	14
Chất béo bão hòa (g)		2	2
Chất béo Trans (g)		0	0
Tổng lượng hydrat cacbon (g)		6	46
Chất xơ thực phẩm (g)		0	3
Đường (g)	3	6	24

Protein (g)		2	14
Cholesterol (mg)		2	10
Natri (mg)		20	203

Trong nghiên cứu đầu tiên (Nghiên cứu 1), $C_{\max}$ và AUC trung bình của apixaban là tương đương đối với hai điều trị, tức là chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng và viên nén, như được thể hiện trong các bảng dưới đây. $T_{\max}$ trung bình là 2 giờ đối với hai điều trị. $T_{1/2}$ trung bình của apixaban là tương đương đối với hai điều trị (12,3 và 13,8 giờ) như thấy được trên Fig.1. Độ sinh khả dụng tương đối của chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban so với viên nén là 105%.

Bảng 5: Các thông số dược động học của huyết tương của apixaban

Điều trị	$C_{\max}$ (ng/mL) Trung bình nhân (%CV)	$T_{\max}$ (h) Trung bình (Min-Max)	$AUC_{(0-T)}$ (ng.h/mL) Trung bình nhân (%CV)	AUC_{inf} (ng.h/mL) Trung bình nhân (%CV)	$T_{1/2}$ (h) Trung bình (SD)	Frel (%)
A (N = 13)*	294 (37)	2,00 (0,50-4,05)	2663 (22)	2707 (21)	12,3 (4,53)	B so với A 105
B (N = 13)*	287 (30)	2,00 (1,00-4,00)	2790 (21)	2855 (21)	13,8 (6,09)	

N = 14 đối với điều trị A: $C_{\max}$ và $T_{\max}$

A = Các viên nén chứa apixaban 2 x 5mg Giai đoạn 3

B = Chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban 25mL x 0,4mg/mL

Bảng 6: Phân tích thống kê các thông số dược động học của huyết tương của apixaban

Ví dụ điều trị và Ví dụ So sánh	$C_{\max}$ (ng/mL) Trung bình nhân đã được điều chỉnh	AUC_{inf} (ng.h/mL) Trung bình nhân đã được điều chỉnh (CV)	$AUC_{(0-T)}$ (ng.h/mL) Trung bình nhân đã được điều chỉnh (CV)
A	293,99	2712,48	2668,31
B	287,43	2848,97	2784,37
B so với A	AGM(90% CI) 0,977(0,756,1,261)	AGM(90% CI) 1,050(0,938,1,176)	AGM(90% CI) 1,043(0,933,1,167)

Trong nghiên cứu thứ hai (Nghiên cứu 2), trung bình số apixaban $T_{\max}$ là 0,5-1 giờ qua 3 điều trị, tức là chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng, qua đường NGT được đẩy trôi bởi 60mL D5W, và qua đường NGT được đẩy trôi bởi 60mL sữa trẻ em, như được thể hiện trong bảng dưới đây. Trung bình số apixaban

$T_{1/2}$ là tương đương qua 3 điều trị (khoảng 10,5 giờ) như thấy được trên Fig.4. Việc cung cấp chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban qua đường NGT và được đẩy trôi bởi 60mL D5W đã thu được sinh khả dụng tương đương với việc dùng qua đường miệng chế phẩm dạng lỏng như thấy được trong các bảng dưới đây (Frel là 96,7%). Khi chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban 5mg được dùng qua NGT và được đẩy trôi bởi 60mL sữa trẻ em, trị số trung bình nhân đối với C_{max} , AUC_{inf} và $AUC_{(0-T)}$ của apixaban lần lượt thấp hơn 19%, 8% và 8% so với các trị số quan sát được sau khi dùng qua đường miệng chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban 5mg như thấy được trong các bảng dưới đây (Frel là 92,2%).

Bảng 7: Các thông số dược động học của huyết tương của apixaban

Điều trị	C_{max} (ng/h/mL) Trung bình nhân (CV)	$AUC_{(0-T)}$ (ng.h/mL) Trung bình nhân (CV)	AUC_{inf} (ng.h/mL) Trung bình nhân (CV)	T_{max} (h) Trung bình (Min-Max)	$T_{1/2}$ (h) Trung bình (SD)	Frel Trung bình nhân (%CV)
A (N = 21)	189 (23)	1257 (21)	1280 (21)	0,517 (0,48-2,00)	10,5 (4,2)	N/A
B (N = 21)	180 (22)	1214 (26)	1239 (25)	1,000 (0,30-2,00)	10,4 (4,5)	0,967 (11)
C (N = 21)	153 (20)	1154 (26)	1181 (26)	1,00 (0,48-2,00)	10,6 (3,8)	0,922 (7)

A = Apixaban liều lượng đơn 5mg (12,5mL) được dùng qua đường miệng qua đường bơm tiêm qua miệng

B = Apixaban liều lượng đơn 5mg (12,5mL) được dùng qua đường NGT được tiếp ngay sau bởi 60mL D5W qua đường NGT

C = Apixaban liều lượng đơn 5mg (12,5mL) được dùng qua đường NGT được tiếp ngay sau bởi 60mL sữa trẻ em qua đường NGT

Bảng 8: Phân tích thống kê các thông số dược động học của huyết tương của apixaban

Ví dụ điều trị và Ví dụ So sánh	C_{max} (ng/h/mL) Trung bình nhân đã được điều chỉnh	AUC_{inf} (ng.h/mL) Trung bình nhân đã được điều chỉnh (CV)	$AUC_{(0-T)}$ (ng.h/mL) Trung bình nhân đã được điều chỉnh (CV)
A	191	1293	1270
B	182	1251	1226

C	154	1192	1167
		Tỷ số giữa các giá trị Trung bình nhân đã được điều chỉnh (90% CI)	
B so với A	0,953 (0,873,1,040)	AGM (90% CI)	AGM (90% CI)
C so với A	0,805 (0,749,0,865)	0,922 (0,899,0,947)	0,919 (0,896,0,942)

Trong nghiên cứu thứ ba (Nghiên cứu 3), trung bình số apixaban $C_{\max}$ và AUC là tương đương giữa việc dùng qua đường miệng chế phẩm dạng lỏng và viên nén đã nghiền nhỏ, trong khi Boost Plus qua đường NGT có $C_{\max}$ và AUC thấp hơn 32% và 19% như thấy được trong các bảng dưới đây. $T_{\max}$ trung bình là 1 giờ đối với việc cung cấp chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng và viên nén đã nghiền nhỏ qua đường NGT, trong khi $T_{\max}$ là 3 giờ đối với chế phẩm dạng lỏng qua đường NGT với sự có mặt của Boost Plus. Trung bình số apixaban $T_{1/2}$ là tương đương giữa 3 điều trị (9,6-11,2 giờ) như thấy được trên Fig.5. Khi 5mg (12,5mL) chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban dùng qua đường miệng được dùng qua NGT với sự có mặt của chế độ ăn lỏng, Boost Plus®, apixaban $C_{\max}$, $AUC_{\inf}$ và $AUC_{(0-T)}$ lần lượt thấp hơn 32%, 19%, và 19% so với các trị số quan sát được sau khi cung cấp chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban dùng qua đường miệng theo bơm tiêm qua đường miệng. Khi viên nén chứa apixaban 5mg viên nén đã được nghiền nhỏ được dùng qua NGT được tạo huyền phù trong 60mL D5W, thì các CI 90% cho các tỷ lệ trung bình nhân được ước tính cho $C_{\max}$, $AUC_{\inf}$, và $AUC_{(0-T)}$ giảm xuống hoàn toàn nằm trong khoảng tương đương sinh học đã định trước (0,80-1,25).

Bảng 9: Tóm tắt thống kê các thông số dược động học của Apixaban

Điều trị	$C_{\max}$ (ng·h/mL) Trung bình nhân (%CV)	$AUC_{\inf}$ (ng·h/mL) Trung bình nhân (%CV)	$AUC_{(0-T)}$ (ng·h/mL) Trung bình nhân (%CV)	$T_{\max}$ (h) Trung bình (Min- Max)	$T_{1/2}$ (h) Trung bình (SD)	Frel Trung bình nhân (%CV)
TRT A (n = 20)	177(19)	1380 (15)	1354(15)	1,00 (0,5- 2,0)	11,21 (6,903)	
TRT B (n=20)	121 (21)	1122 (18)	1098 (18)	3,00 (1,0- 4,2)	9,56 (2,424)	0,813 (16)
TRT C (n=21)	158 (22)	1321 (18)	1295 (18)	1,00 (0,5- 3,0)	10,40 (7,835)	0,951 (13) ^a

TRT A = Chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban 5mg dùng qua đường miệng (0,4mg/mL x 12,5mL) được dùng qua đường miệng

TRT B = Chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban 5mg dùng qua đường miệng (0,4mg/mL x 12,5mL) sau khi cấp Boost Plus® qua đường NGT

TRT C = Viên nén chứa apixaban 5mg đã nghiền nhỏ qua đường NGT

Lưu ý: đối tượng dùng trong Giai đoạn 1 trong Điều trị C.

^an=20

Bảng 10: Phân tích thống kê Apixaban C_{max} , $AUC_{(INF)}$, và $AUC_{(0-T)}$

Ví dụ điều trị và Ví dụ so sánh	C_{max} (ng/h/mL) Trung bình nhân đã được điều chỉnh	AUC_{inf} (ng/h/mL) Trung bình nhân đã được điều chỉnh (CV)	$AUC_{(0-T)}$ (ng/h/mL) Trung bình nhân đã được điều chỉnh (CV)
TRT A	179	1398	1373
TRT B	122	1136	1112
TRT C	158	1327	1301 ^a
		Tỷ số giữa các giá trị Trung bình nhân đã được điều chỉnh (90% CI)	
TRT B so với TRT A	0,682 (0,621, 0,748)	0,813 (0,766, 0,863)	0,810 (0,764, 0,860)
TRT C so với TRT A	0,884 (0,830, 0,942)	0,950 (0,905, 0,997)	0,947 (0,903, 0,994)

TRT A = Chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban 5mg dùng qua đường miệng (0,4mg/mL x 12,5mL) được dùng qua đường miệng

TRT B = Chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban 5mg dùng qua đường miệng (0,4mg/mL x 12,5mL) sau khi cấp Boost Plus® qua đường NGT

TRT C = Apixaban 5mg viên nén đã nghiền nhỏ qua đường NGT

Lưu ý: đối tượng dùng trong Giai đoạn 1 trong Điều trị C.

^an=20

Frel của chế phẩm dạng lỏng so với viên nén là 105%. Frel của chế phẩm dạng lỏng cùng với chất đẩy D5W, cùng với chất đẩy sữa trẻ em, cùng với BOOST Plus®, và viên nén đã nghiền nhỏ so với chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng lần lượt là 97%, 92%, 81%, và 95%. Các tiêu chí GMR và tương đương sinh học xác nhận CI 90% (BE) cho tất cả các AUC trừ BOOST Plus® (0,813 [0,766, 0,863]). GMR và 90% CI cho mỗi tiêu chí BE xác nhận C_{max} trừ chế phẩm

dạng lỏng so với viên nén (0,977 [0,756, 1,261]); hoặc so với chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng cho chế phẩm dạng lỏng qua đường NGT có chất đẩy bằng sữa trẻ em (0,805 [0,749, 0,865]), và chế phẩm dạng lỏng qua đường NGT cùng với BOOST Plus® (0,682 [0,621, 0,748]). Mỗi $T_{\max}$ là tương đương ở tất cả các điều trị (trung bình 0,5—2 giờ) trừ BOOST Plus® ($T_{\max} = 3$ giờ). Do vậy, Frel tương đương quan sát được giữa chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban dùng qua đường miệng và viên nén, và giữa chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng và dung dịch qua đường NGT chế phẩm dạng lỏng được đẩy trôi bởi D5W và sữa trẻ em, hoặc viên nén đã nghiền nhỏ. Việc cung cấp chế phẩm dạng lỏng qua đường NGT cùng với BOOST Plus® đã thu được sự phơi thấp hơn 19% so với sự phơi thu được sau khi cung cấp chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban dùng qua đường miệng đã nhin ăn.

Các đánh giá về tính an toàn được thực hiện dựa trên cơ sở các kết quả về tác dụng phụ và các kết quả các số đo dấu hiệu quan trọng, các ECG, các xét nghiệm thân thể, và các thử nghiệm lâm sàng trong phòng thí nghiệm. Đã thấy rằng apixaban có tính an toàn và được dung nạp tốt bởi các đối tượng trong các nghiên cứu.

Ví dụ 7

Dung dịch apixaban với liều lượng 0,21mg/m² được dùng qua đường miệng hoặc qua đường ống thông mũi dạ dày (NG) hoặc ống thông dạ dày (ống G) nhờ sử dụng bơm tiêm định liều vào sáng Ngày 1 cho trẻ sơ sinh đến 27 ngày tuổi.

Ví dụ 8

Dung dịch apixaban với liều lượng 1,08 mg/m² được dùng qua đường miệng hoặc qua đường ống thông mũi dạ dày (NG) hoặc ống thông dạ dày (ống G) nhờ sử dụng bơm tiêm định liều vào sáng Ngày 1 cho các đối tượng thuộc nhóm độ tuổi ≥ 28 ngày tới < 2 năm.

Ví dụ 9

Dung dịch apixaban với liều lượng 1,17 mg/m² được dùng qua đường miệng hoặc qua đường ống thông mũi dạ dày (NG) hoặc ống thông dạ dày (ống G)

nhờ sử dụng bơm tiêm định liều vào sáng Ngày 1 cho các đối tượng thuộc nhóm độ tuổi 2 năm tới < 6 năm.

Ví dụ 10

Dung dịch apixaban với liều lượng 1,80mg/m² được dùng qua đường miệng hoặc qua đường ống thông mũi dạ dày (NG) hoặc ống thông dạ dày (ống G) nhờ sử dụng bơm tiêm định liều vào sáng Ngày 1 cho các đối tượng thuộc nhóm độ tuổi 6 năm tới <12 năm.

Ví dụ 11

Dung dịch apixaban với liều lượng 2,19 mg/ m² được dùng qua đường miệng hoặc qua đường ống thông mũi dạ dày (NG) hoặc ống thông dạ dày (ống G) nhờ sử dụng bơm tiêm định liều vào sáng Ngày 1 cho các đối tượng thuộc nhóm độ tuổi 12 năm tới <18 năm.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả ở trên có viện dẫn tới các phương án cụ thể của nó, song điều chắc chắn là nhiều thay đổi, cải biến, và các biến thể có thể được thực hiện mà không vượt quá phạm vi của sáng chế đã mô tả. Do đó, điều được dự định là tất cả các thay đổi, cải biến và biến thể như vậy là đều nằm trong tinh thần và phạm vi của Yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Phương pháp đánh giá mùi vị

- Các nghiên cứu nhân mở thu nạp 4-5 thành viên cảm quan độ tuổi trưởng thành đã được tập huấn. Các thành viên này phải có văn bản chấp thuận đồng ý thử nghiệm, nói chung khỏe mạnh, và không bị chống chỉ định với việc thử nếm apixaban.
- Tất cả các đối tượng được đồng thời cho thử nếm mẫu điều trị như nhau. Mỗi mẫu được ngậm trong miệng trong khoảng 10 giây để đủ thời gian đánh giá, và sau đó nhổ mẫu ra (khạc và nhổ).
- Mùi vị ban đầu và các thuộc tính cảm giác trong miệng và các thuộc tính hậu vị được ghi lại.
- Giữa các lần ngậm mẫu, các đối tượng được làm thanh vị bằng cách sử

dụng nước và bánh cracker không muối. Khoảng thời gian nghỉ giải lao giữa các lần ngậm mẫu tối thiểu 10 phút.

- Các đề cương nghiên cứu được phê duyệt bởi một hội đồng đánh giá độc lập thích hợp.
- Đánh giá vật lý (tiền sử bệnh, khám lâm sàng, xét nghiệm thử thai ở phụ nữ) được thực hiện khi tuyển chọn.
- Tất cả các đối tượng được theo dõi về tác dụng phụ.
- Nhiều chất bảo quản, chất làm ngọt, và mùi vị được đánh giá trong các đánh giá mùi vị.

Phương pháp profin mùi vị

- Các mẫu nghiên cứu được đánh giá bằng cách sử dụng Phương pháp profin mùi vị 3 của phương pháp cảm quan mô tả. Profin mùi vị được sử dụng để xác định, đặc tả, và định lượng các thuộc tính cảm quan của các sản phẩm, ví dụ, các vị cơ bản, mùi thơm, cấu trúc, và cảm giác trong miệng.
- Các tiêu chuẩn tham chiếu hóa học được sử dụng để thiết lập thang cường độ và duy trì sự cân bằng giữa các thành viên.

Các định nghĩa profin mùi vị

- Biên độ: Cảm giác chung ban đầu là bình thường và dễ chịu. Được xác định trong các chế phẩm được tạo mùi vị.
- Thang biên độ:

0 = Không

1 = Thấp

2 = Vừa phải

3 = Cao

- Các lưu ý đặc tả: Mùi thơm, các vị cơ bản, và các yếu tố cảm giác (được liệt kê theo sự xuất hiện cùng với số đo cường độ).
- Thang cường độ:

0 = Không

1 = Một chút

2 = Vừa phải

3 = Mạnh

- Hậu vị: Đo lường tất cả các cảm quan còn lại sau 1, 3, 5, và 10 phút.

Thể hiện profin mùi vị

Các tiêu chuẩn quản lý mùi vị (Flavor Leadership Criteria) được sử dụng để thể hiện các kết quả cảm quan và định hướng sự phát triển các sản phẩm có thể phân biệt được dựa trên cơ sở chất lượng mùi vị cảm nhận được.

Các tiêu chuẩn quản lý mùi vị

- Tác động ngay lập tức của mùi vị xác định, ví dụ, cam, dâu, bạc hà
- Sự phát triển nhanh chóng của đầy đủ mùi vị, đã đạt trạng thái cân bằng, khi đo được bằng biên độ
- Các yếu tố cảm giác trong miệng phù hợp, ví dụ, sự kích thích đột ngột tối thiểu
- Không có mùi vị khó chịu, ví dụ, cay đắng, sự kích thích đột ngột, các mùi khó chịu
- Dư vị ngắn (hoặc thích hợp), ví dụ, khoảng thời gian đáng kể bao trùm các thuộc tính khó chịu

Chấm điểm biên độ

- Kết thúc mỗi lần đánh giá thử nếm, một điểm biên độ được chấm theo thang điểm 0-3.
- Biên độ mục tiêu của được phẩm dễ chịu là $1\frac{1}{2}$ (nằm trong khoảng 1-2 đường như có thể chấp nhận được).
- Điểm số biên độ mục tiêu phải đủ cao để sản phẩm có thể chấp nhận được cho bệnh nhân, đồng thời cũng không được quá cao khiến cho sản phẩm có thể gây ra nguy cơ quá liều.

- Các mục tiêu khác bao gồm làm giảm các thuộc tính gây khó chịu của hệ tá được, đặc biệt là các mùi vị thơm khó chịu (dầu đã bị oxy hóa, gỗ/nonenal, cay đắng, và các cảm giác trong miệng).

Các kết quả đánh giá mùi vị

- Các tá được cuối được chọn dựa trên cơ sở cả tính năng chức năng lẫn tính năng cảm quan.
- Lựa chọn tá được theo cảm quan

	Tá được được đánh giá	Nằm trong Chế phẩm cuối
Chất bảo quản	Parabens	Parabens
Chất làm ngọt	Axit benzoic	
	Chất dinh dưỡng: sucroza, fructoza, fructoza cao, xirô ngô	Fructoza
	Cường độ cao: sucraloza, natri sacarin, axesulfam kali (Ace-K)	Sucraloza
Mùi vị	Cam, anh đào, nho, hoa quả	Cam

- Profin mùi vị của các chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng không có mùi vị và đã được tối ưu hóa (đã được tạo mùi vị) được trình bày trong bảng dưới đây. Sự cải thiện profin mùi vị cũng được trình bày.

Profin Mùi vị: Chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban dùng qua đường miệng đã được tạo mùi vị cam và không có mùi vị

	Ban đầu		1 phút		3 phút		5 phút		10 phút	
	Góc ban đầu	Chế phẩm đã tối ưu	Góc ban đầu	Chế phẩm đã tối ưu	Góc ban đầu	Chế phẩm đã tối ưu	Góc ban đầu	Chế phẩm đã tối ưu	Góc ban đầu	Chế phẩm đã tối ưu
Biên độ	NA	1 ^{1/2}	-	-	-	-	-	-	-	-
Ngọt	2	2 ^{1/2}	1	2	1 ^{1/2}	1 ^{1/2}	-	1	-	1 ^{1/2}
Hương cam ép	-	1 ^{1/2}	-	1	-	1 ^{1/2}	-	1 ^{1/2}	-	-
Hương tinh dầu thơm bị oxy hóa	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Chua	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Mùi gỗ/nonenal	2	1	2	1 ^{1/2}	1 ^{1/2}	1 ^{1/2}	1	-	1 ^{1/2}	-
Cảm giác trong miệng có dầu	2	1 ^{1/2}	1 ^{1/2}	1	1	-	1 ^{1/2}	-	-	-
Đắng	1 ^{1/2}	-	1	-	1	-	1 ^{1/2}	-	1 ^{1/2}	-
Vani	-	1 ^{1/2}	-	-	-	-	-	-	V	-
Nóng ấm	1 ^{1/2}	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Rất lưỡi	1	-	1	1 ^{1/2}	1	1 ^{1/2}	1 ^{1/2}	-	1 ^{1/2}	-
Tê	-	1 ^{1/2}	1	1 ^{1/2}	1	1 ^{1/2}	-	-	-	-
Khô	-	-	-	-	-	1 ^{1/2}	1	1 ^{1/2}	1	1 ^{1/2}

Chữ viết tắt: NA, không có.

Diễn giải quản lý mùi vị

1. Xác định mùi thơm	2. Biên độ	3. Cảm giác trong miệng	4. Mùi vị khó chịu	5. Hậu vị
Hương thơm cam ép xuất hiện ngay từ đầu cùng với các mùi vani cơ bản	Chế phẩm đã tối ưu có mức độ từ thấp tới vừa phải về sự thăng bằng và sự no đủ (Biên độ) thích hợp cho các sản phẩm thuốc dùng qua đường miệng	Hệ mùi vị làm giảm các cảm giác trong miệng về vị dầu, nóng ẩm, tế rất lưỡi và khô miệng	Hệ mùi vị làm mất một cách hiệu quả vị đắng và tinh dầu thơm bị oxy hóa và làm giảm mùi gỗ/nonenal	Ở chế phẩm đã tối ưu, hương thơm cam ép và vị ngọt nán lại thành hậu vị, tạo ra sự che lấp các mùi vị khó chịu

- Chất lượng mùi vị (Biên độ và sự che lấp các thuộc tính cảm quan gây khó chịu) của chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban đã không thay đổi nhiều sau các khoảng thời gian cất giữ 1 và 2 năm, như được đánh giá bởi các thành viên cảm quan có thâm niên đã được đào tạo. Profin mùi vị ở thời điểm sau 2 năm sản xuất được trình bày trong bảng dưới đây.

Profin mùi vị: Chế phẩm Apixaban CTM lỏng dùng qua đường miệng đã được tạo mùi vị cam (sau khi sản xuất hai năm)

	Ban đầu	1 phút	3 phút	5 phút	10 phút
Biên độ	1	-	-	-	-
Ngọt	2	2 ¹ / ₂	1 ¹ / ₂	1	1 ¹ / ₂
Dầu bị oxy hóa/nonenal	1 ¹ / ₂	1 ¹ / ₂	1	1	1 ¹ / ₂
Hương cam ngọt	1 ¹ / ₂	1	1	1 ¹ / ₂	1 ¹ / ₂
Cảm giác trong miệng có dầu	1 ¹ / ₂	1	1 ¹ / ₂	-	-
Chua	1	1 ¹ / ₂	-	-	-
Nóng ẩm	1	1 ¹ / ₂	-	-	-
Rất lưỡi	1 ¹ / ₂	1 ¹ / ₂	1 ¹ / ₂	1 ¹ / ₂	1 ¹ / ₂
Tê	-	1 ¹ / ₂	1 ¹ / ₂	1 ¹ / ₂	-
Khô	-	-	1 ¹ / ₂	1	1 ¹ / ₂

Chữ viết tắt: CTM, Chất liệu thử nghiệm lâm sàng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban và chất dẫn thuốc, trong đó:
hàm lượng nước trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 20% đến 30% khối lượng của chất dẫn thuốc;
hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 11% đến 14% khối lượng của chất dẫn thuốc;
hàm lượng chất hoạt động bề mặt ion trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 0,2% đến 1% khối lượng của chất dẫn thuốc;
hàm lượng polyme ưa nước trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 1% đến 6% khối lượng của chất dẫn thuốc;
hàm lượng rượu đa chức trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 31% đến 37% khối lượng của chất dẫn thuốc;
hàm lượng polyetylen glycol trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 4% đến 6% khối lượng của chất dẫn thuốc; và
hàm lượng hydrat cacbon trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 18% đến 22% khối lượng của chất dẫn thuốc;
trong đó độ hoà tan của apixaban trong chất dẫn thuốc ít nhất là 0,50mg/mL.
2. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó độ hoà tan của apixaban trong chất dẫn thuốc ít nhất là 0,60mg/mL.
3. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó độ hoà tan của apixaban trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 0,70mg/mL đến 0,74 mg/mL.
4. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó:
hàm lượng nước trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 23% đến 27% khối lượng của chất dẫn thuốc;
hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 11,5% đến 13,5% khối lượng của chất dẫn thuốc;
hàm lượng chất hoạt động bề mặt ion trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,8% khối lượng của chất dẫn thuốc;

hàm lượng polyme ưa nước trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 2% đến 5% khối lượng của chất dẫn thuốc;

hàm lượng rượu đa chức trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 32% đến 36% khối lượng của chất dẫn thuốc;

hàm lượng polyetylen glycol trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 4,5% đến 5,5% khối lượng của chất dẫn thuốc; và

hàm lượng hydrat cacbon trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 19% đến 21% khối lượng của chất dẫn thuốc.

5. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó:

hàm lượng nước trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 23,5% đến 26% khối lượng của chất dẫn thuốc;

hàm lượng chất hoạt động bề mặt không ion trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 12% đến 13% khối lượng của chất dẫn thuốc;

hàm lượng chất hoạt động bề mặt ion trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 0,4% đến 0,6% khối lượng;

hàm lượng polyme ưa nước trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 2,2% đến 4,2% khối lượng của chất dẫn thuốc;

hàm lượng rượu đa chức trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 33% đến 35% khối lượng của chất dẫn thuốc;

hàm lượng polyetylen glycol trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 4,8% đến 5,2% khối lượng của chất dẫn thuốc; và

hàm lượng hydrat cacbon trong chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 19,8% đến 20,2% khối lượng.

6. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa ít nhất một hợp chất trong số các hợp chất sau:

glyxerin,

propylen glycol,

polyetylen glycol,

polysorbat,

povidon,

sorbitol,
natri lauryl sulfat,
copovidon,
poloxame,
fructoza, và
sucroza.

7. Chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban và chất dẫn thuốc, trong đó chất dẫn thuốc này gồm:

nước;

glyxerin, với hàm lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 25% khối lượng của chất dẫn thuốc;

propylen glycol, với hàm lượng nằm trong khoảng từ 7% đến 20% khối lượng của chất dẫn thuốc;

polyetylen glycol, với hàm lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 7% khối lượng của chất dẫn thuốc;

polysorbat, với hàm lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 18% khối lượng của chất dẫn thuốc;

povidon, với hàm lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 5% khối lượng của chất dẫn thuốc;

sorbitol, với hàm lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 25% khối lượng của chất dẫn thuốc;

natri lauryl sulfat, với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến 1% khối lượng của chất dẫn thuốc;

copovidon, với hàm lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 5% khối lượng của chất dẫn thuốc;

poloxame, với hàm lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 7% khối lượng của chất dẫn thuốc;

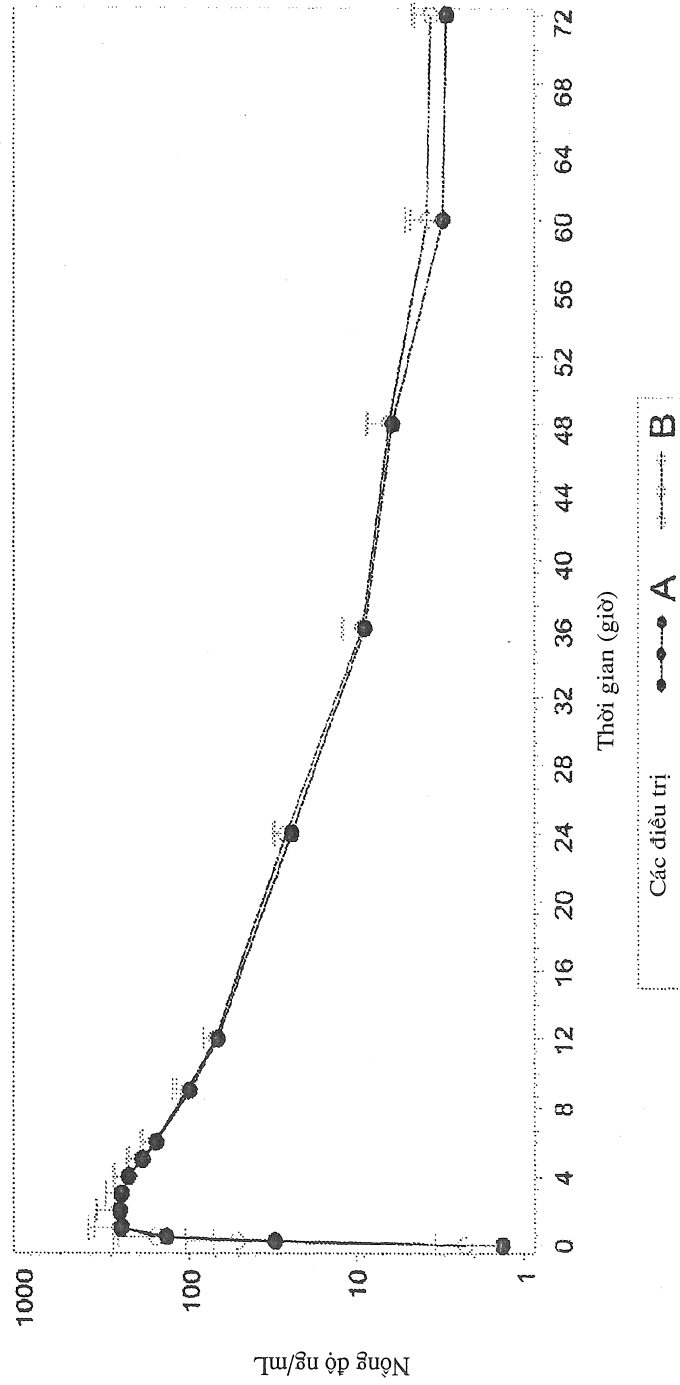
fructoza, với hàm lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 25% khối lượng của chất dẫn thuốc; và

sucroza, với hàm lượng nằm trong khoảng từ 15% đến 25% khối lượng của chất dẫn thuốc.

8. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó chất dẫn thuốc là chất hoạt động bề mặt không ion được chọn từ nhóm bao gồm polyoxyetylen sorbitan béo axit este, poloxame, dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, polyoxyglyxerit, vitamin E polyetylen glycol succinat, và macrogol 15 hydroxystearat.
9. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó chất dẫn thuốc là chất hoạt động bề mặt ion được chọn từ nhóm bao gồm natri lauryl sulfat và đocusat natri.
10. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó chất dẫn thuốc là polyme ưa nước được chọn từ nhóm bao gồm povidon và copovidon.
11. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó chất dẫn thuốc là rượu đa chức được chọn từ nhóm bao gồm glyxerin, propylen glycol, sorbitol, và manitol.
12. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó chất dẫn thuốc là hydrat cacbon được chọn từ nhóm bao gồm fructoza và sucroza.
13. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa tinh thể apixaban với lượng nhỏ hơn 10% khối lượng.

Fig.1

Nghiên cứu 1: profin nồng độ huyết tương apixaban trung bình theo thời gian (các thành sai số thể hiện độ lệch chuẩn +1)

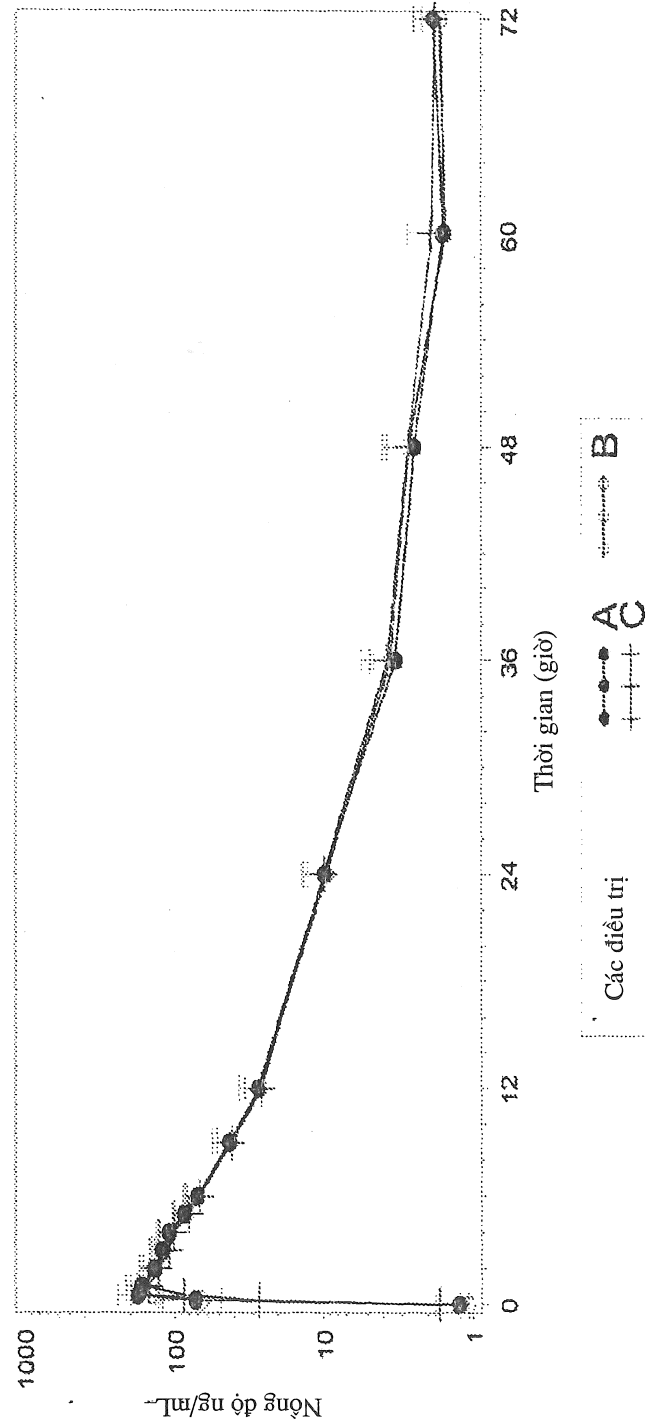


A = các viên nén apixaban 2x5mg giai đoạn 3

B = chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban 25mLx0,4mg/mL

Fig.2

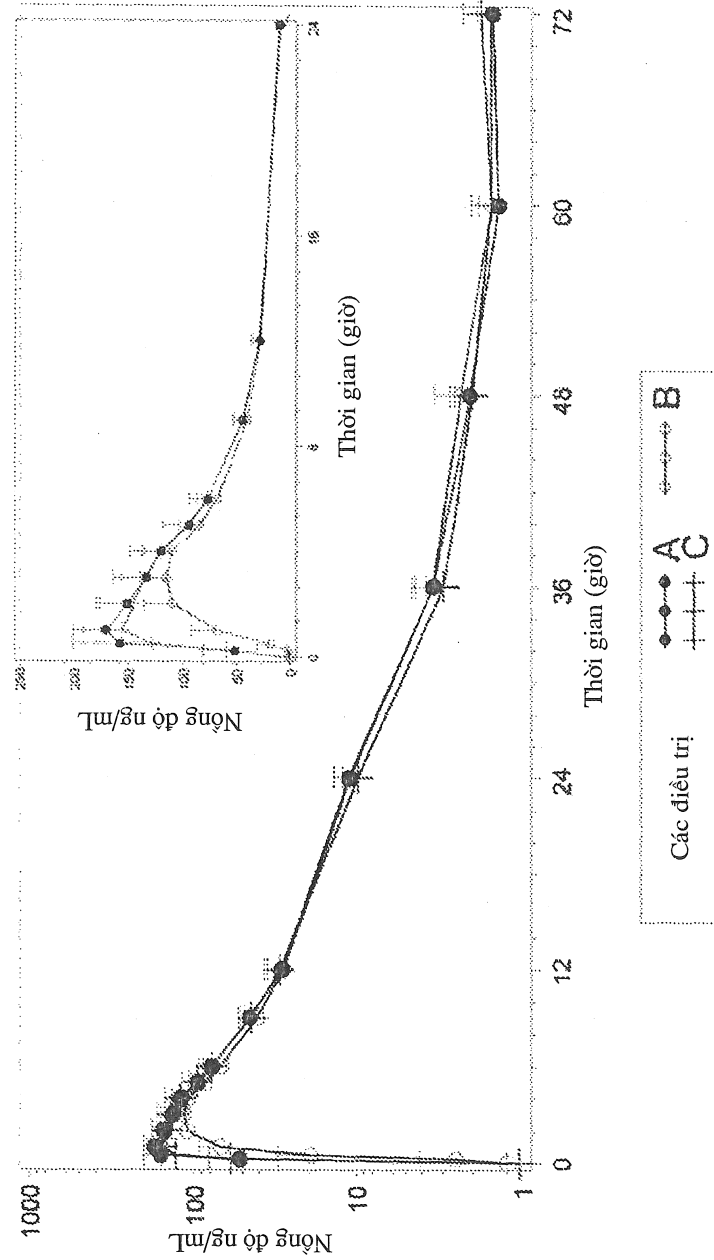
Nghiên cứu 2: profin nồng độ huyết tương apixaban trung bình theo thời gian (các thanh sai số thể hiện độ lệch chuẩn +1)



A = chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban liều lượng đơn 5mg (12,5ml) được cấp qua đường miệng bằng bơm tiêm qua miệng
 B = chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban liều lượng đơn 5mg (12,5ml) được cấp qua NGT được tiếp ngay sau bởi 60 mL D5W qua NGT
 C = chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban liều lượng đơn 5mg (12,5ml) được cấp qua NGT được tiếp ngay sau bởi 60 mL sữa trẻ em qua NGT

Fig.3

Nghiên cứu 3: profin nồng độ huyết tương apixaban trung bình theo thời gian (các thanh sai số thể hiện độ lệch chuẩn +1)



A = chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban 5mg được cấp qua đường miệng (N=20)
 B = chế phẩm dạng lỏng chứa apixaban 5mg được cấp sau Boost Plus qua NGT (N=20)
 C = viên nén đã nghiền nhỏ chứa apixaban 5mg được cấp qua NGT (N=20)