



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

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**

CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0023183

(51)⁷ **C07D 401/12, C07C 69/604, A61K**

(13) **B**

31/517, A61P 35/00

(21) 1-2014-00052

(22) 18.05.2012

(86) PCT/KR2012/003970 18.05.2012

(87) WO2012/169733 13.12.2012

(30) 10-2011-0054685 07.06.2011 KR

(45) 25.02.2020 383

(43) 25.04.2014 313

(73) HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)

#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910, Republic of Korea

(72) KIM, Yong Il (KR), KIM, Kyeong Soo (KR), KIM, Jin Cheul (KR), KIM, Yo Han (KR), PARK, Jae Hyun (KR), WOO, Jong Soo (KR)

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) **DUỢC PHẨM CHỨA DẪN XUẤT AMIT ỨC CHẾ SỰ TĂNG TRƯỞNG CỦA TẾ BÀO UNG THƯ VÀ TÁ DUỢC TRƠN KHÔNG CHỨA MUỐI KIM LOẠI, PHƯƠNG PHÁP BÀO CHẾ VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM ỔN ĐỊNH DUỢC PHẨM NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa dẫn xuất amit hoặc muối dược dụng của nó và tá dược trơn không chứa muối kim loại, có tác dụng như là chất ức chế tăng trưởng tế bào ung thư hữu hiệu do có độ bền khi bảo quản tăng lên và không bị thay đổi chất lượng theo thời gian. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế và phương pháp làm ổn định dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa dẫn xuất amit hoặc muối được dùng của nó có tác dụng ức chế sự tăng trưởng của tế bào ung thư và tá dược trong không chứa muối kim loại, phương pháp bào chế và phương pháp làm ổn định dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết là thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR: epidermal growth factor receptor) có bốn dạng, đó là EGFR/ErbB1, Her-2/ErbB2, Her-3/ErbB3, và Her-4/ErbB4. Các dạng này đều biểu hiện quá mức một cách bất thường ở phần lớn tế bào khối u rắn. Ngoài ra, sự hoạt hoá thụ thể này bởi các phối tử sẽ kích hoạt quá trình truyền tín hiệu trong tế bào, dẫn đến sự tăng trưởng, biệt hoá, tạo mạch, di căn, và tính đề kháng của tế bào khối u (A. Wells, Int. J. Biochem. Cell Biol., 1999, 31, 637-643). Do đó, người ta cho rằng việc phong bế quá trình truyền tín hiệu tế bào ung thư qua trung gian thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì sẽ có tác dụng dụng trị khối u. Vì vậy, đến nay đã có nhiều nghiên cứu phát triển thuốc trị bệnh ung thư hướng đích thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì.

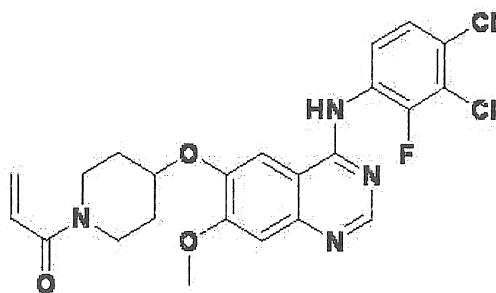
Các thuốc trị bệnh ung thư hướng đích tới thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì như vậy được phân thành hai nhóm: nhóm kháng thể đơn dòng hướng đích miễn ngoại bào và thuốc phân tử nhỏ hướng đích tyrosin kinaza trong tế bào. Các kháng thể đơn dòng có ưu điểm là cho hiệu quả dược lý tốt với ít tác dụng phụ hơn do nó có tác dụng gắn kết chọn lọc trên thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì. Tuy nhiên, kháng thể đơn dòng có nhược điểm là chúng khá đắt tiền và phải cấp bằng cách tiêm. Trong khi đó, thuốc phân tử nhỏ hướng đích tyrosin kinaza tương

đôi không đắt tiền và có thể dùng qua đường miệng, và cũng có hiệu quả được lý tốt thông qua tương tác với các dạng thụ thể (ví dụ, EGFR, Her-2, Her-3 và Her-4) khác nhau một cách chọn lọc hoặc đồng thời.

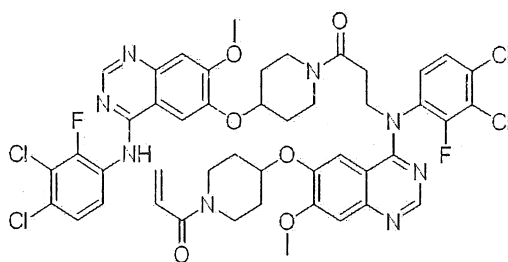
Ví dụ về các thuốc phân tử nhỏ này bao gồm các chất ức chế chọn lọc EGFR như Iressa[®] (Gefitinib, AstraZenaca) và Tarceva[®] (Erlotinib, Roche), và các chất ức chế có tác động kép đồng thời phong bế EGFR và Her-2 như Tykerb[®] (Lapatinib, GlaxoSmithKline). Các thuốc này hiện nay đang được sử dụng để điều trị, lần lượt, bệnh ung thư phổi và bệnh ung thư vú dương tính Her-2 giai đoạn tiến triển. Thử nghiệm lâm sàng cho các thuốc này cũng đang được thực hiện để tăng hiệu quả đối với khối u rắn khác.

Nghiên cứu gần đây đã cho thấy rằng đột biến thứ hai, tức là việc thay thế threonin thành metionin ở vị trí axit amin 790 trong vị trí gắn kết của adenosin triphosphat (ATP: adenosine triphosphate) với miền tyrosin kinaza của EGFR, có thể làm giảm khả năng gắn kết của thuốc, dẫn đến làm giảm đáng kể mức đáp ứng của thuốc (C.H. Gow, et al., PLoS Med., 2005, 2(9), e269). Do đó, cần phát triển thuốc có hoạt tính ức chế nâng cao với tế bào ung thư kháng EGFR.

Công bố đơn patent (Laid-open Publication) Hàn quốc số 2008-0107294 bộc lộ hợp chất có công thức (I), ức chế một cách chọn lọc và hiệu quả sự tăng trưởng của tế bào ung thư và phát triển của tính kháng thuốc do EGFR và các dạng đột biến của nó gây ra mà không gây ra tác dụng phụ. Tuy nhiên, đã nhận thấy rằng được phẩm chứa hoạt chất là hợp chất có công thức (I) và các chất phụ gia được dùng để tạo ra hợp chất có công thức (II) (sau đây, được gọi là hợp chất liên quan có công thức IV) ở điều kiện bảo quản nhất định, do đó làm giảm lượng hợp chất có công thức (I).



(I)



(II)

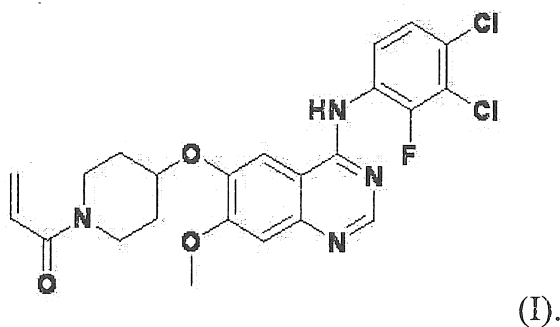
Độ tinh khiết của hoạt chất là một yếu tố quan trọng để tạo ra dược phẩm an toàn và hữu hiệu vì một số tạp chất có trong thuốc có thể gây ra tác dụng phụ trong quá trình điều trị. Một số tạp chất có thể được loại bỏ trong quá trình bào chế thuốc. Tuy nhiên, một số chất khác nhau tạo ra do sự phân hủy thuốc dưới các điều kiện thay đổi khác nhau như nhiệt độ, độ ẩm và ánh sáng có thể vẫn có mặt dưới dạng tạp chất.

Các tác giả sáng chế đã nỗ lực nghiên cứu các yếu tố thúc đẩy sự tạo ra hợp chất liên quan có công thức IV trong quá trình bảo quản chế phẩm dược chứa hợp chất có công thức (I) và đã nhận thấy rằng các chất phụ gia dược dụng, đặc biệt các muối kim loại trong tá dược trơn, là nguyên nhân tạo ra hợp chất liên quan có công thức IV. Do đó, các tác giả sáng chế đã phát triển dược phẩm có độ ổn định tăng lên bằng cách sử dụng tá dược trơn không chứa muối kim loại, tức là không có thành phần là muối kim loại.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa dẫn xuất amit hoặc muối được dụng của nó, có độ ổn định cải thiện và có thể ức chế một cách hiệu quả sự tăng trưởng của tế bào ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và tá được tron không chứa muối kim loại:



Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Mục đích và các dấu hiệu nêu trên và khác nữa của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả sau của sáng chế, khi tham khảo các hình vẽ kèm theo, lần lượt thể hiện:

Fig. 1: các kết quả của thử nghiệm độ ổn định thể hiện lượng hợp chất liên quan có công thức IV tạo ra sau khi gia nhiệt được phẩm theo Ví dụ 1 đến 8 và Ví dụ so sánh 1 ở nhiệt độ 60°C;

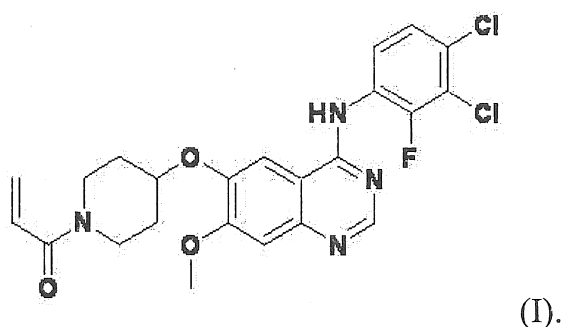
Fig. 2: các kết quả của thử nghiệm độ ổn định thể hiện lượng hợp chất liên quan có công thức IV tạo ra sau khi gia nhiệt được phẩm theo các Ví dụ so sánh 1 đến 4 và Ví dụ 1 ở nhiệt độ 60°C;

Fig. 3: các kết quả của thử nghiệm độ ổn định sau khi bảo quản trong điều kiện gia tốc thể hiện lượng hợp chất liên quan có công thức IV tạo ra sau khi để được phẩm theo Ví dụ 1 và 2 và các Ví dụ so sánh 1 và 3 trong điều kiện gia tốc (40°C và độ ẩm tương đối 75%); và

Fig. 4: các kết quả của thử nghiệm độ ổn định sau khi bảo quản trong điều kiện gia tốc trong chai HDPE thể hiện lượng hợp chất liên quan có công thức IV tạo ra sau khi để được phẩm theo Ví dụ 1 và 2 và các Ví dụ so sánh 1 và 3 ở điều kiện gia tốc (40°C và độ ẩm tương đối 75%).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và tá được tron không chứa muối kim loại:



Mỗi thành phần của dược phẩm theo sáng chế được mô tả chi tiết như sau.

(a) Dược chất

Dược phẩm theo sáng chế chứa dược chất là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất có công thức (I) (sau đây được gọi với tên mã là “HM781-36B”), được bộc lộ trong công bố đơn patent ban đầu Hàn quốc số 2008-0107294, có thể ức chế một cách chọn lọc và hiệu quả sự tăng trưởng của tế bào ung thư và tăng kháng thuốc do EGFR và các dạng đột biến của nó gây ra, trong khi không gây ra các tác dụng phụ có hại.

Muối được dụng của hợp chất có công thức (I) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số, muối cộng axit của axit vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ về các muối cộng axit vô cơ có thể bao gồm muối của axit clohydric, axit sulfuric, axit

disulfonic, axit nitric, axit phosphoric, axit perchloric, hoặc axit bromic; ví dụ về muối cộng axit hữu cơ có thể bao gồm các muối của axit formic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit succinic, axit benzoic, axit citric, axit maleic, axit malonic, axit malic, axit tartaric, axit gluconic, axit lactic, axit glutamic, axit fumaric, axit lactobionic, axit salicylic, axit phthalic, axit embonic, axit aspartic, axit glutamic, axit camphoric, axit benzoic, hoặc axit acetylsalicylic (aspirin). Muối được dụng cũng có thể bao gồm các muối kim loại thu được từ các kim loại kiềm như canxi, natri, magie, stronti, kali, và các muối tương tự.

Theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% theo khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% theo khối lượng, tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Hợp chất này có thể có trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50 mg, trên 1 đơn vị phân liều của dược phẩm.

(b) Tá dược trơn không chứa muối kim loại

Tá dược trơn là các hợp phần được cho vào để cải thiện quá trình nén chất liệu dạng hạt, và được xem như là một tá dược thiết yếu, đóng một vai trò quan trọng trong sản xuất viên nén dạng rắn. Ưu điểm của việc sử dụng tá dược trơn bao gồm dòng chảy của bột hoặc chất liệu dạng hạt được cải thiện, cho phép nhồi chúng một cách dễ dàng vào khuôn dập; giảm lực ma sát của bột hoặc chất liệu hạt cũng như giảm lực ma sát giữa bột hoặc chất liệu hạt và chày đột dập hoặc khuôn dập; và tăng lên hệ số nén và hệ số xả viên nén. Tá dược trơn có thể được phân loại như được thể hiện trên Bảng 1.

Bảng 1

Phân loại	Tá dược tron
Các muối kim loại của axit béo	Canxi stearat, magie stearat, natri stearyl fumarat, kẽm stearat
Este của axit béo	Glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, glyxeryl monostearat, glyxeryl trimyristat, glyxeryl tristearat, este của axit béo sucroza
Axit béo & rượu	Axit palmitic, rượu palmitoyl, axit stearic, rượu stearyl
Dầu	dầu thầu dầu được hydro hoá, dầu khoáng, dầu thực vật được hydro hoá
Các chất khác	Axit fumaric, polyetylen glycol (PEG 4000 & PEG 6000), polytetrafloetylen, bột talc

Dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (I) đặc trưng ở chỗ sử dụng tá dược tron không chứa muối kim loại để ngăn sự tạo thành hợp chất liên quan có công thức IV, mà theo cách khác đi hợp chất liên quan này có thể được tạo ra khi có mặt muối kim loại trong chế phẩm.

Thuật ngữ “tá dược tron không chứa muối kim loại” theo sáng chế dùng để chỉ tá dược tron không có chất liệu kim loại, ví dụ, các muối chứa kim loại như canxi stearat, magie stearat, natri stearyl fumarat, kẽm stearat, và các muối tương tự. Ví dụ về tá dược tron không chứa muối kim loại theo sáng chế có thể bao gồm este của axit béo, axit béo, rượu béo, dầu, axit fumaric, polyetylen glycol (PEG), polytetrafloetylen, tinh bột, bột talc, và các chất tương tự. Có thể đạt được sự tăng độ bền bảo quản dược phẩm theo sáng chế bằng cách sử dụng tá dược tron là muối không chứa kim loại như vậy.

Cụ thể, ví dụ về tá dược tron không chứa muối kim loại, mà có thể được sử dụng theo sáng chế, có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn trong số este của axit béo (ví dụ, glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, glyxeryl

monostearat, glyxeryl trimyristat, glyxeryl tristearat, este của axit béo sucroza, và các este tương tự); axit béo và rượu béo (ví dụ, axit palmitic, rượu palmitoyl, axit stearic, rượu stearyl, và các chất tương tự); dầu (ví dụ, dầu thầu dầu được hydro hoá, dầu khoáng, dầu thực vật được hydro hoá, và các dầu tương tự); axit fumaric; polyetylen glycol (ví dụ, PEG 4000 hoặc PEG 6000); polytetrafloetylen; tinh bột; và bột talc. Tá dược trơn là muối không chứa kim loại có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn nếu, tá dược trơn là muối không chứa kim loại đưa ra làm ví dụ theo sáng chế có thể bao gồm este của axit béo sucroza, dầu thực vật được hydro hoá, axit stearic, glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, bột talc, tinh bột, và PEG 6000, tốt hơn nữa nếu là este của axit béo sucroza và dầu thực vật được hydro hoá.

Theo sáng chế, tá dược trơn không chứa muối kim loại có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 phần theo khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 phần theo khối lượng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,25 đến 10 phần theo khối lượng, tính trên 1 phần khối lượng của hợp chất có công thức (I).

Nếu lượng của tá dược trơn không chứa muối kim loại được sử dụng với lượng nhỏ hơn 0,1 phần theo khối lượng, thì viên nén tạo ra sẽ không được tách một cách dễ dàng khỏi khuôn đúc rập hoặc có thể dính vào khuôn đúc rập trong quá trình tạo thành viên nén. Mặt khác, nếu lượng này cao hơn 100 phần theo khối lượng, thì viên nén sẽ gặp các vấn đề như bị chụp vào khuôn hoặc tạo thành lớp. Ngoài ra, vì tá dược trơn thường có tính kỵ nước, nên nếu sử dụng chúng với lượng lớn, có thể gây ra các vấn đề ngoài mong muốn như làm trễ quá trình rã và tạo tốc độ hoà tan thấp.

(c) Các chất phụ gia được dùng

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa các chất phụ gia dược dụng và có thể được bào chế thành nhiều dạng cấp, tốt hơn nếu là dạng dùng qua đường miệng. Ví dụ đại diện về chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể bao gồm dạng bột, viên nén, viên thuốc tròn, viên nang, lỏng, huyền phù, nhũ tương, xi rô, và thuốc cốm, tốt hơn nếu ở dạng viên nén và viên nang, nhưng không chỉ giới hạn ở các dạng này.

Theo sáng chế, các chất phụ gia dược dụng có thể bao gồm tá dược độn, tá dược dính, tá dược rã, và các tá dược tương tự.

Ví dụ về tá dược độn có thể bao gồm xenluloza dạng vi tinh thể, lactoza, manitol, canxi phosphat, và các chất tương tự; ví dụ về tá dược dính có thể bao gồm povidon, hydroxypropyl xenluloza (HPC), hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), rượu polyvinyl (PVA), natri carboxymetyl xenluloza, và các chất tương tự; và ví dụ về tá dược rã có thể bao gồm crospovidon, natri croscarmelloza, natri tinh bột glycolat, và các chất tương tự.

Tá dược độn có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 95% theo khối lượng, tá dược dính có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% theo khối lượng, và tá dược rã có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 30% theo khối lượng, tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được phủ bằng lớp bao để tránh dược phẩm bị tiếp xúc trực tiếp với tay hoặc da của người sử dụng.

Lớp bao có thể được sử dụng theo sáng chế có thể bao gồm lớp bao giải phóng nhanh, lớp bao tan trong ruột, hoặc lớp bao giải phóng kéo dài. Lớp bao giải phóng nhanh có thể được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, rượu polyvinyl, polyme ghép rượu polyvinyl-polyetylen glycol (Kollicoat IR[®], BASF), và hỗn hợp của chúng. Lớp bao tan trong ruột có thể được chọn từ nhóm bao gồm copolyme (met)acrylat (Eudragit[®],

EVONIK), hydroxypropyl methylxenuloza phtalat, xenuloza axetat phtalat, và hỗn hợp của chúng. Lớp bao giải phóng kéo dài có thể được chọn từ nhóm bao gồm xenuloza axetat, etyl xenuloza, polyvinyl axetat, và hỗn hợp của chúng.

Lớp bao có thể được phủ trên bề mặt của dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 50 phần theo khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 30 phần theo khối lượng, tính theo 100 phần theo khối lượng của lõi chưa bao.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và tá dược trơn không chứa muối kim loại.

Có thể tạo ra chế phẩm của dược phẩm chứa các hợp phần được đề cập trên đây bằng phương pháp sau, bao gồm các bước:

(1) trộn hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó với chất phụ gia được dụng như tá dược độn và tá dược dính, và tạo hạt hỗn hợp này để thu được chất liệu dạng hạt;

(2) trộn chất liệu dạng hạt thu được từ bước (1) với chất phụ gia được dụng như tá dược độn và tá dược rã, và bổ sung tá dược trơn không chứa muối kim loại vào đó để thu được hỗn hợp chất liệu dạng hạt; và

(3) đưa hỗn hợp chất liệu dạng hạt thu được ở bước (2) đi bào chế thành chế phẩm.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách phối trộn hợp chất có công thức (I) và manitol trong dung dịch povidon trong nước tinh khiết, đưa hỗn hợp thu được đi tạo hạt ướt, và sau đó làm khô chất liệu dạng hạt thu được. Chất liệu dạng hạt tạo ra có thể được tạo hình thành viên nén bằng cách trộn chất liệu dạng hạt thu được với manitol và Crospovidon, bổ sung tá dược trơn không chứa muối kim loại vào đó, và sau đó dập viên nén hỗn hợp chất liệu dạng hạt bằng thiết bị dập viên nén.

Có thể thực hiện các bước khác nhau để tạo ra chế phẩm của dược phẩm theo sáng chế theo các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước bao chế phẩm thu được ở bước (3) bằng lớp bao được đề cập trên đây để thuận tiện cho bảo quản và dễ sử dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ức chế một cách hiệu quả sự tăng trưởng của tế bào ung thư bằng cách dùng hợp chất có công thức (I), là chất ức chế một cách chọn lọc và hiệu quả sự tăng trưởng của tế bào ung thư và sự tăng tính kháng thuốc do EGFR và các dạng đột biến của nó gây ra. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể ức chế sự tạo thành tạp chất (tức là các hợp chất liên quan có công thức IV) đến lượng nhỏ hơn 0,5% theo khối lượng ở điều kiện khắc nghiệt (ví dụ, được giữ trong lọ đựng kín khí làm bằng HDPE ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 tuần), và ở điều kiện gia tốc (ví dụ, được giữ trong lọ đựng kín khí làm bằng HDPE ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% trong thời gian 6 tháng) bằng cách dùng tá dược trơn không chứa muối kim loại. Do đó, dược phẩm theo sáng chế có thể tăng cường hiệu quả và cải thiện độ ổn định của hợp chất có công thức (I).

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp làm ổn định dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, bao gồm bước bổ sung tá dược trơn không chứa muối kim loại vào dược phẩm.

Ví dụ sau đây được dự định để minh họa thêm sáng chế mà không giới hạn phạm vi sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 đến 8: Điều chế dược phẩm chứa tá dược trơn là muối không chứa kim loại

Dược phẩm theo các Ví dụ từ 1 đến 3 được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I) (sau đây, được gọi là “HM781-36B,” Dongwoo Syntech Co., Ltd., Korea); manitol (Roquette); Povidone[®] (BASF); Crospovidone[®] (BASF); và este của axit béo sucroza (Daiichi Kogyo Seiyaku, Japan), dầu thực vật được hydro

hoá (Lubritab[®], JRS Pharma), hoặc axit stearic (Emery Oleochemicals.), làm tá được tron không chứa muối kim loại, theo thành phần và lượng (đơn vị: mg) như được mô tả trong Bảng 2.

Cụ thể, HM781-36B và manitol được trộn với nhau và hỗn hợp này được xử lý bằng quá trình tạo hạt ướt bằng phương pháp thông thường sử dụng dung dịch tá được dính của Povidone được hoà tan trong nước tinh khiết. Hạt ướt thu được như vậy được làm khô, được trộn với manitol và Crospovidone, và sau đó được bổ sung tá được tron, là chất đã được sàng trước qua sàng cỡ rây 30, để tạo ra hỗn hợp cuối. Hỗn hợp cuối được điều chế như vậy được tạo hình thành viên nén có độ cứng nằm trong khoảng từ 5 đến 10 kp bằng máy dập viên nén (Sejong, Korea) theo phương pháp thông thường.

Bảng 2

			Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3
Tạo hạt ướt	Hỗn hợp	HM781-36B	0,5	0,5	0,5
		Manitol	50	50	50
	Tá được dính	Povidon	1,5	1,5	1,5
		<nước tinh khiết>	<10>	<10>	<10>
Hỗn hợp		Manitol	42	42	42
		Crospovidon	5	5	5
Hỗn hợp cuối		Este của axit béo sucroza	2	-	-
		dầu thực vật được hydro hoá	-	2	-
		Stearic axit	-	-	1
Tổng khối lượng			101	101	100

Dược phẩm theo các Ví dụ từ 4 đến 8 được bào chế theo cùng một phương pháp như nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I) (HM781-36B,

Dongwoo Syntech Co., Ltd., Korea); manitol (Roquette); Povidone[®] (BASF); Crospovidone[®] (BASF); và glyxeryl behenat (Compritol 888 ATO[®], Gattefosse), glyxeryl palmitostearat (Compritol HD5[®], Gattefosse), bột talc (Nippon Talc Corp., Japan), tinh bột (Roquette), hoặc PEG 6000 (Sanyo Chemical, Japan), làm tá dược tron không chứa muối kim loại, theo thành phần và lượng (đơn vị: mg) như được mô tả trong Bảng 3.

Bảng 3

			Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ 7	Ví dụ 8
Tạo hạt uớt	Hỗn hợp	HM781-36B	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
		Manitol	50	50	50	50	50
	Tá được dính	Povidon	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
		<nước tinh khiết>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Hỗn hợp		Manitol	42	42	42	42	42
		Crospovidone	5	5	5	5	5
Hỗn hợp cuối		Glyxeryl behenat	2	-	-	-	-
		Glyxeryl palmitostearat	-	2	-	-	-
		Bột talc	-	-	3	-	-
		Tinh bột	-	-	-	5	-
		PEG 6000					3
		Tổng khối lượng		101	101	102	104

Được phẩm theo Ví dụ 9 đến 15 được bào chế theo cùng một phương pháp như nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I) (HM781-36B, Dongwoo Syntech Co., Ltd., Korea); manitol (Roquette); Povidone[®] (BASF); Crospovidone[®] (BASF); và glyxeryl monostearat (Capmul GMS-50), rượu palmitoyl (Landz International Company Ltd., China), rượu stearyl (Lubrizol Advanced Materials, U.S.), dầu thầu dầu được hydro hoá (BASF), dầu khoáng (Alfa Aesar, U.S.), axit fumaric (Merck), hoặc đioxit silic (Grace Davison, U.S.), làm tá được tron không chứa muối kim loại, theo thành phần và lượng (đơn vị: mg) như được mô tả trong Bảng 4.

Bảng 4

			Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ 14	Ví dụ 15
Tạo hạt uớt	Hỗn hợp	HM781-36B	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
		Manitol	50	50	50	50	50	50	50
	Tá được dính	Povidon	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
		<nước tinh khiết>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Hỗn hợp		Manitol	42	42	42	42	42	42	42
		Crospovidone	5	5	5	5	5	5	5
Hỗn hợp cuối		Glyxeryl monostearat	5	-	-	-	-	-	-
		Rượu palmitoyl	-	5	-	-	-	-	-
		Rượu stearyl	-	-	5	-	-	-	-
		Dầu thầu dầu được hydro hoá	-	-	-	5	-	-	-
		Dầu khoáng	-	-	-	-	5	-	-
		Axit fumaric	-	-	-	-	-	5	-
		Điôxit silic	-	-	-	-	-	-	2
Tổng khối lượng			104	104	104	104	104	104	101

Các ví dụ so sánh từ 1 đến 4: Bào chế được phẩm chứa tá được tron là muối kim loại

Các quy trình của các ví dụ nêu trên được lặp lại bằng cách sử dụng thành phần và lượng (đơn vị: mg) như được mô tả trong Bảng 5, để bào chế được phẩm theo các Ví dụ so sánh 1 đến 4 chứa tá được tron là muối kim loại.

Bảng 5

			Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4
Tạo hạt uớt	Hỗn hợp	HM781-36B	0,5	0,5	0,5	0,5
		Manitol	50	50	50	50
	Tá được dính	Povidon	1,5	1,5	1,5	1,5
		<nước tinh khiết>	<10>	<10>	<10>	<10>
Hỗn hợp		Manitol	42	42	42	42
		Crospovidon	5	5	5	5
Hỗn hợp cuối		Magie stearat	1	-	-	-
		Canxistearat	-	1	-	-
		Natri stearyl fumarat	-	-	1	-
		Kẽm stearat	-	-	-	1
Tổng khối lượng			100	100	100	100

Ví dụ thử nghiệm: Đo hợp chất liên quan tạo ra

Để đánh giá độ bền khi bảo quản của dược phẩm được bào chế ở các Ví dụ 1 đến 8 và các Ví dụ so sánh 1 đến 4, mỗi dược phẩm được bao gói cùng 1 g silicagel trong chai HDPE và được bảo quản trong phòng (60°C). Sau 2 và 4 tuần, lần lượt, hợp chất liên quan có công thức IV, là sản phẩm thoái biến chính của HM781-36B, được chiết bằng dung môi 60% axetonitril, và sau đó tiến hành phân tích HPLC. Kết quả của Ví dụ 1 đến 8 được trình bày ở Bảng 6 và Fig. 1, và các kết quả của các Ví dụ so sánh 1 đến 4 được trình bày ở Bảng 7 và Fig. 2.

Bảng 6

Ví dụ	1	2	3	4	5	6	7	8
ban đầu	0,05	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04	0,04	0,05
2 tuần, 60°C	0,26	0,23	0,17	0,27	0,21	0,15	0,18	0,37
4 tuần, 60°C	0,34	0,35	0,31	0,38	0,36	0,26	0,29	0,45

Bảng 7

Ví dụ so sánh	1	2	3	4
ban đầu	0,04	0,04	0,04	0,04
2 tuần, 60°C	1,52	0,98	1,60	1,09
4 tuần, 60°C	2,46	2,25	3,41	1,98

Để theo dõi sự thay đổi của độ ổn định được phẩm bào chế được theo Ví dụ 1 và 2 và các Ví dụ so sánh 1 và 3 theo nhiệt độ và độ ẩm, được phẩm được đưa vào 40°C và độ ẩm tương đối 75%. Sau 1 và 2 tuần, lần lượt, hợp chất liên quan có công thức IV, là sản phẩm thoái biến chính của HM781-36B, được chiết bằng dung môi 60% axetonitril, và sau đó tiến hành phân tích HPLC. Các kết quả được trình bày ở Bảng 8 và Fig. 3.

Bảng 8

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 3
Ban đầu	0,05	0,04	0,04	0,04
1 tuần 40°C/độ ẩm tương đối 75%	0,12	0,10	0,73	0,32
2 tuần 40°C/độ ẩm tương đối 75%	0,16	0,15	1,18	0,51

Để theo dõi sự thay đổi của độ ổn định được phẩm bào chế được theo Ví dụ 1 và 2 và các Ví dụ so sánh 1 và 3 theo nhiệt độ và độ ẩm ở điều kiện gia tốc, được phẩm được đưa vào nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong lọ đựng HDPE

gắn kín trong thời gian 1, 3 và 6 tháng. Hợp chất liên quan có công thức IV trong mỗi dược phẩm được chiết bằng dung môi 60% axetonitril, và sau đó tiến hành phân tích HPLC. Kết quả được trình bày ở Bảng 9 và Fig. 4.

Bảng 9

	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 3
Ban đầu	0,05	0,04	0,04	0,04
1 tháng ACLTD 40°C	0,15	0,14	0,31	0,28
3 tháng ACLTD 40°C	0,17	0,15	0,41	0,32
6 tháng ACLTD 40°C	0,20	0,18	0,62	0,58

Như được thể hiện trên các Bảng 6 đến 9 và các Fig. 1 đến 4, sự tạo thành hợp chất liên quan có công thức IV được giảm đi khoảng 4 đến 10 lần hoặc nhiều hơn trong dược phẩm chứa bất kỳ tá dược trơn là muối không chứa kim loại nào so với dược phẩm chứa tá dược trơn là muối kim loại. Do đó, độ bền khi bảo quản của dược phẩm chứa hoạt chất HM781-36B có thể tăng lên một cách đáng kể bằng cách thêm tá dược trơn là muối không chứa kim loại bất kỳ vào dược phẩm.

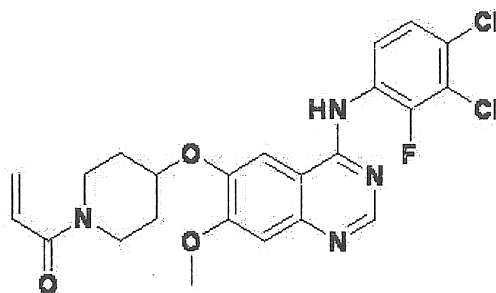
Theo hướng dẫn của Hội nghị quốc tế International Conference về Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), giới hạn của các tạp chất chưa biết và đã biết lần lượt là 0,2% và 0,5%. Dược phẩm theo Ví dụ 1 và 2 theo sáng chế cho các kết quả thoả đáng với lượng nhỏ hơn 0,5% ở nhiệt độ 40 °C trong thử nghiệm độ ổn định tăng tốc như được mô tả trong hướng dẫn của ICH. Ngược lại, dược phẩm theo các Ví dụ so sánh 1 và 3 chứa tá dược trơn thông thường là muối kim loại vượt quá giới hạn quy định của ICH.

Trong khi sáng chế đã được mô tả ở các phương án cụ thể nêu trên, cần phải hiểu rằng các cải biến và thay đổi khác nhau có thể được các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thực hiện dựa trên sáng chế mà vẫn

nằm trong phạm vi của sáng chế như được xác định trong yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm, chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và tá dược trơn không chứa muối kim loại,



(I).

trong đó, tá dược trơn không chứa muối kim loại được chọn từ nhóm bao gồm este của axit béo, axit béo, rượu béo, dầu, polyetylen glycol (PEG), tinh bột, đá talc, và hỗn hợp của chúng,

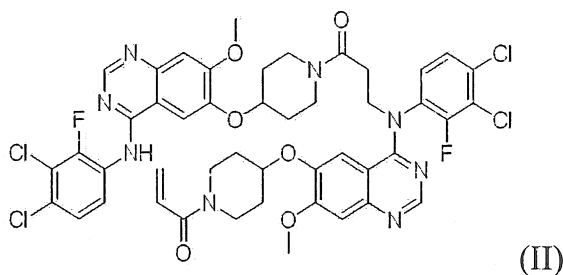
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tá dược trơn không chứa muối kim loại này được chọn từ nhóm bao gồm glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, glyxeryl monostearat, glyxeryl trimyristat, glyxeryl tristearat, este của axit béo sucroza, axit palmitic, rượu palmitoyl, axit stearic, rượu stearyl, dầu thầu dầu được hydro hoá, dầu khoáng, dầu thực vật được hydro hoá, PEG 4000, PEG 6000, tinh bột, bột talc, và hỗn hợp của chúng.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó tá dược trơn không chứa muối kim loại nêu trên là este của axit béo sucroza hoặc dầu thực vật được hydro hoá.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I) nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 100 mg trên 1 đơn vị phân liều của dược phẩm.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó tá dược trơn không chứa muối kim loại nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 phần theo khối lượng tính trên 1 phần khối lượng của hợp chất có công thức (I).

6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất phụ gia được dụng được chọn từ nhóm bao gồm tá dược độn, tá dược dính, tá dược rã, và hỗn hợp của chúng.
7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó tá dược độn nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 95% theo khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.
8. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó tá dược dính nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 10% theo khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.
9. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó tá dược rã nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 30% theo khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.
10. Dược phẩm theo điểm 1, được phủ bằng lớp bọc được chọn từ nhóm bao gồm lớp bọc giải phóng nhanh, lớp bọc tan trong ruột, và lớp bọc giải phóng kéo dài.
11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó lớp bọc nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropyl xenluloza, hydroxylpropyl metylxenluloza, rượu polyvinyl, copolyme ghép rượu polyvinyl-polyetylen glycol, copolyme của axit (met)acrylic, axit phtalic hydroxypropyl metylxenluloza, axit phtalic xenluloza axetat, xenluloza axetat, etyl xenluloza, polyvinyl axetat, và hỗn hợp của chúng.
12. Dược phẩm theo điểm 1, chứa hợp chất có công thức (II) với lượng nhỏ hơn 0,5% theo khối lượng khi được bảo quản ở điều kiện khắc nghiệt trong lọ đựng kín khí làm bằng HDPE ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 tuần, hoặc khi được bảo quản ở điều kiện gia tốc trong lọ đựng kín khí làm bằng HDPE ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong thời gian 6 tháng:

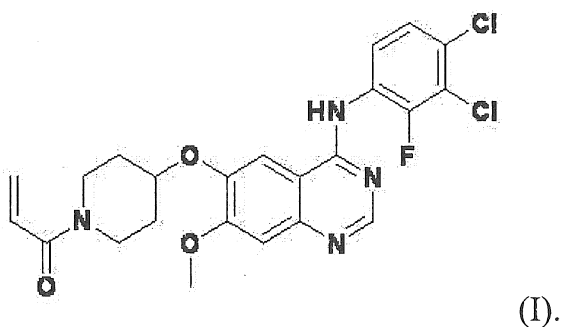


13. Phương pháp bào chế dược phẩm theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

(1) trộn hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó với chất phụ gia được dụng, và tạo hạt hỗn hợp này để thu được chất liệu dạng hạt;

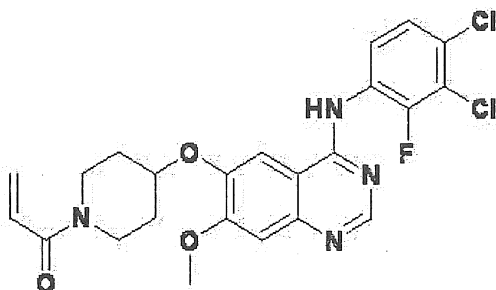
(2) trộn chất liệu dạng hạt thu được từ bước (1) với chất phụ gia được dụng, và bổ sung tá dược tron không chứa muối kim loại vào đó để thu được hỗn hợp chất liệu dạng hạt; và

(3) đưa hỗn hợp chất liệu dạng hạt thu được ở bước (2) đi bào chế thành chế phẩm.



14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước bào chế phẩm thu được ở bước (3) bằng lớp bọc được chọn từ nhóm bao gồm lớp bọc giải phóng nhanh, lớp bọc tan trong ruột, và lớp bọc giải phóng kéo dài.

15. Phương pháp làm ổn định dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, bao gồm bước bổ sung tá dược trơn không chứa muối kim loại vào dược phẩm:



(I).

trong đó, tá dược trơn không chứa muối kim loại được chọn từ nhóm bao gồm este của axit béo, axit béo, rượu béo, dầu, polyetylen glycol (PEG), tinh bột, đá talc, và hỗn hợp của chúng,

16. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này là chế phẩm rắn được nén, trong đó tá dược trơn không chứa muối kim loại được chọn từ nhóm bao gồm glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, glyxeryl monostearat, glyxeryl trimyrístat, glyxeryl tristearat, este của axit béo sucroza, axit palmitic, rượu palmitoyl, axit stearic, rượu stearyl, dầu thầu dầu được hydro hoá, dầu khoáng, dầu thực vật được hydro hoá, axit fumaric, PEG 4000, PEG 6000, polytetrafloetylen, tinh bột, bột talc, và hỗn hợp của chúng, trong đó dược phẩm là chế phẩm rắn được nén, và trong đó dược phẩm này không chứa tá dược trơn chứa muối kim loại.

17. Phương pháp theo điểm 13, trong đó tá dược trơn không chứa muối kim loại được chọn từ nhóm bao gồm glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, glyxeryl monostearat, glyxeryl trimyrístat, glyxeryl tristearat, este của axit béo sucroza, axit palmitic, rượu palmitoyl, axit stearic, rượu stearyl, dầu thầu dầu được hydro hoá, dầu khoáng, dầu thực vật được hydro hoá, axit fumaric, PEG 4000, PEG 6000, polytetrafloetylen, tinh bột, bột talc, và hỗn hợp của chúng, trong đó dược

phẩm là chế phẩm rắn được nén, và trong đó được phẩm này không chứa tá được tron chứa muối kim loại.

18. Phương pháp theo điểm 15, trong đó tá được tron không chứa muối kim loại được chọn từ nhóm bao gồm glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, glyxeryl monostearat, glyxeryl trimyristat, glyxeryl tristearat, este của axit béo sucroza, axit palmitic, rượu palmitoyl, axit stearic, rượu stearyl, dầu thầu dầu được hydro hoá, dầu khoáng, dầu thực vật được hydro hoá, axit fumaric, PEG 4000, PEG 6000, polytetrafloetylen, tinh bột, bột talc, và hỗn hợp của chúng, trong đó được phẩm là chế phẩm rắn được nén, và trong đó được phẩm này không chứa tá được tron chứa muối kim loại.

FIG. 1

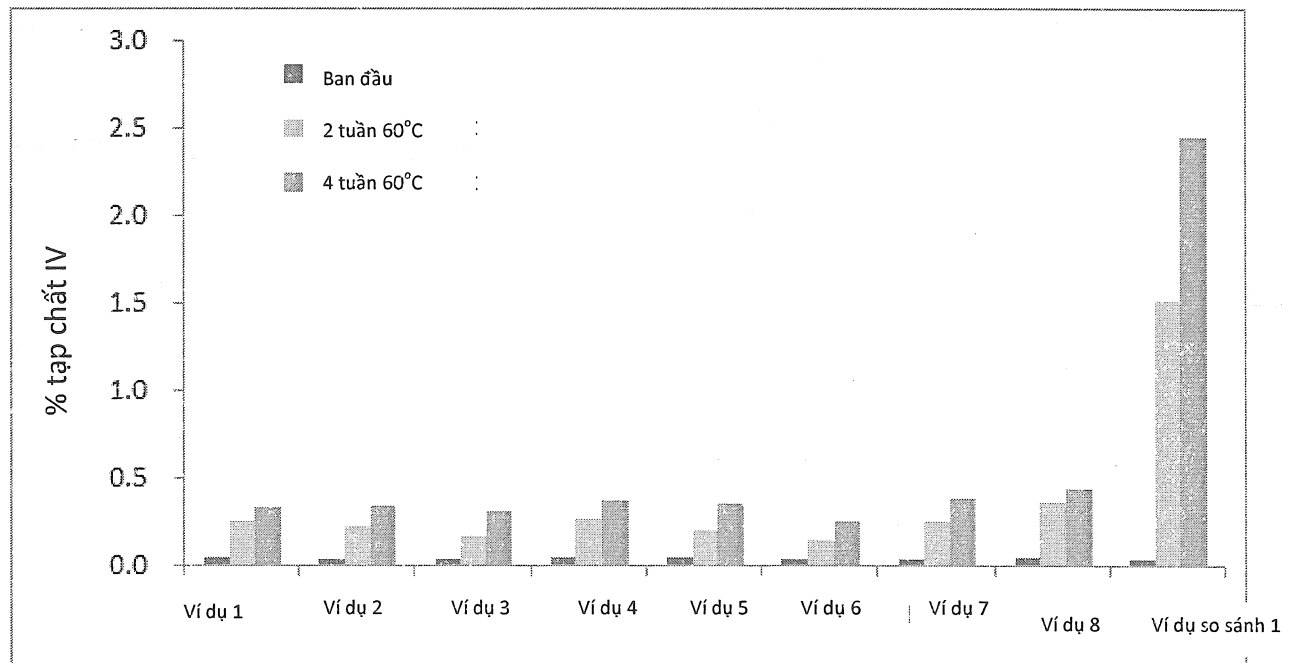


FIG. 2

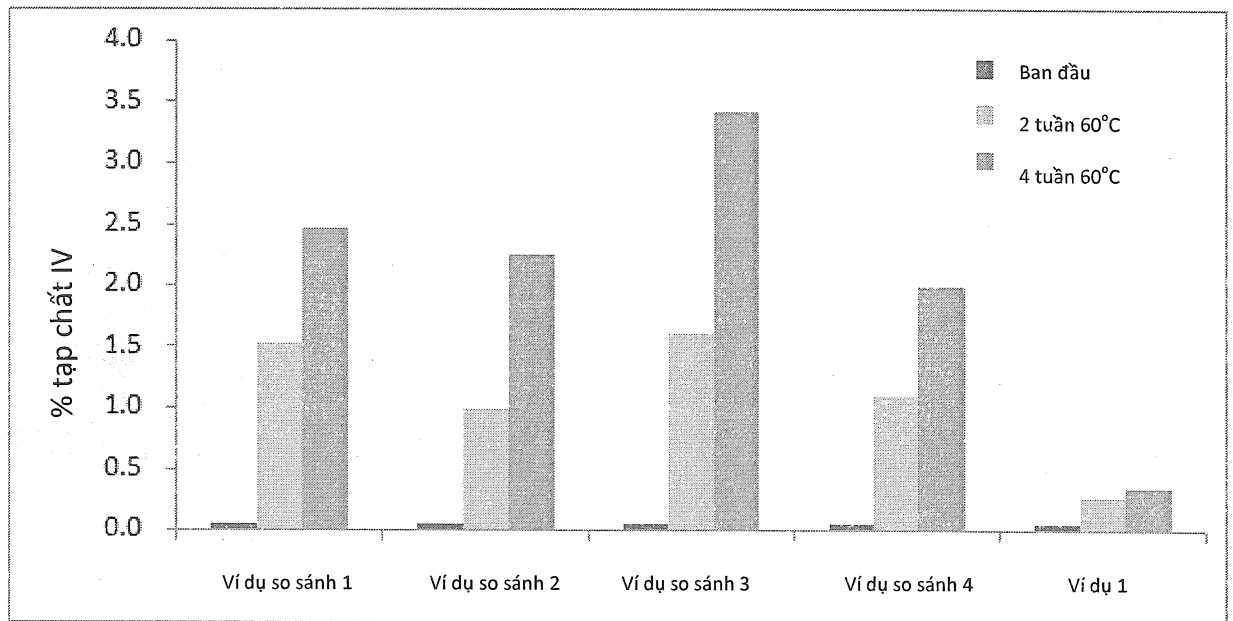


FIG. 3

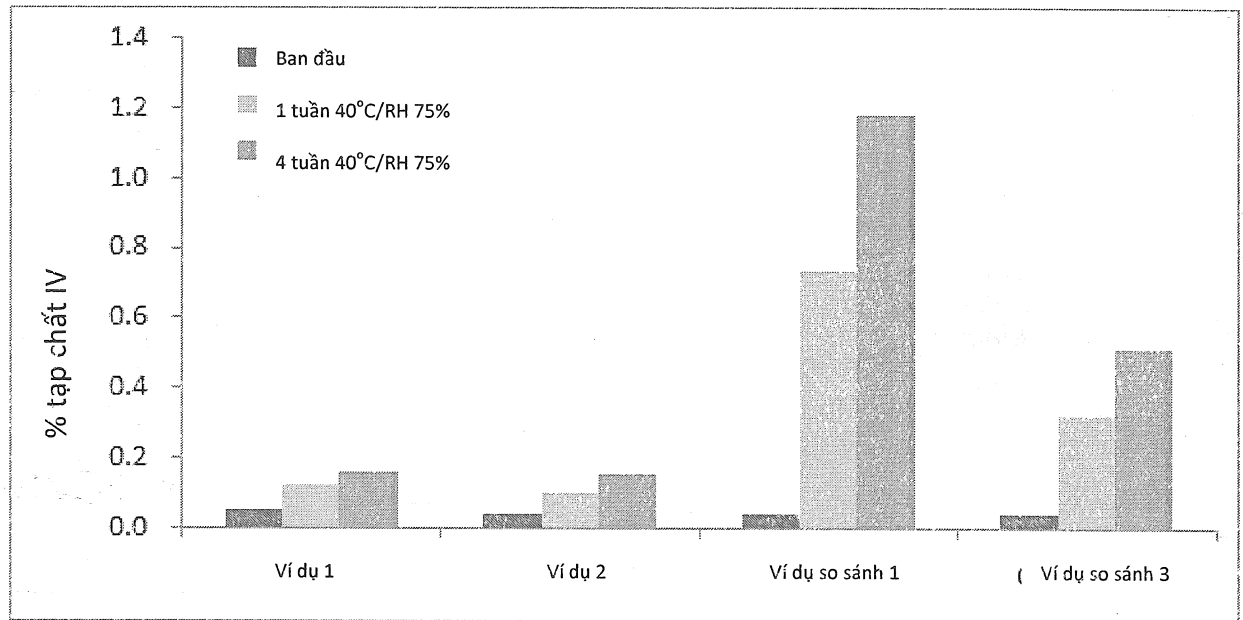


FIG. 4

