



(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) 
1-0023222

(51)⁷ **A61K 31/519, 31/517, 9/08**

(13) **B**

(21)	1-2016-02836	(22)	26.12.2014
(86)	PCT/KR2014/012886	26.12.2014	(87) WO2015/102315
(30)	10-2013-0167677	30.12.2013	KR
(45)	25.02.2020	383	(43) 26.09.2016
(73)	SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS CORPORATION (KR)		
	31 Jong-ro 33-gil, Jongno-gu, Seoul 110-725, Republic of Korea		
(72)	CHO, Joong-Woong (KR), KIM, Gyeong-Hae (KR), SEO, Min-Hyo (KR), LEE, Sa-Won (KR)		
(74)	Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)		

(54) **PHƯƠNG PHÁP BÀO CHẾ DƯỢC PHẨM KHÔNG CHỨA CHẤT CHỐNG OXY HÓA**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa dược chất dễ bị oxy hóa như pemetrexed, có độ ổn định được cải thiện và phương pháp bào chế dược phẩm này, bằng cách loại bỏ oxy trong khi bào chế mà không dùng chất chống oxy hóa. Phương pháp này để áp dụng để sản xuất bằng cách làm lạnh đông và khử khí trong buồng kín, và có thể tạo ra dược phẩm có độ ổn định được cải thiện một cách đáng kể cho dược chất dễ bị oxy hóa.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm có độ ổn định được cải thiện, chứa pemetrexed hoặc muối được dụng của nó, và phương pháp bào chế được phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Pemetrexed dinatri là antifolat nhiều đích mới có hoạt tính chống ung thư tốt, có thể dùng cho các ung thư u rắn khác nhau như ung thư phổi tế bào không nhỏ (non-small cell lung cancer - NSCLC), u trung biểu mô màng phổi ác tính, ung thư vú, ung thư kết tràng, ung thư tử cung, ung thư đầu và cổ, và ung thư bàng quang. Dược phẩm nhãn hiệu Alimta đã được dùng trong lĩnh vực lâm sàng làm chế phẩm tiêm dạng đông khô. Alimta được dùng kết hợp với cisplatin cho bệnh nhân có u trung biểu mô màng phổi ác tính mà chưa điều trị bằng hóa trị liệu và không có khả năng phẫu thuật. Từ 2007, dược phẩm này cũng đã được dùng dưới dạng liều đơn cho bệnh nhân ung thư vú tiến triển cục bộ hoặc NSCLC sau khi hóa trị liệu.

Phần lớn chế phẩm tiêm dạng đông khô hiện được dùng bằng cách tạo ra bột đông khô do tính không ổn định của dược chất trong dung dịch nước và hoàn nguyên bột bằng dung dịch muối sinh lý hoặc nước để tiêm trước khi tiêm cho bệnh nhân. Tuy nhiên, việc hoàn nguyên là quá trình phức tạp trong đó lượng dung dịch muối hoặc nước mong muốn cần được xác định trọng lượng và đổ vào lọ, và có nguy cơ nhiễm vi sinh vật và có hạn chế là chế phẩm hoàn nguyên phải được dùng trong một khoảng thời gian nhất định. Ngoài ra, chế phẩm dạng đông khô có chi phí sản xuất cao và quy trình sản xuất phức tạp do chu kỳ sấy dài khi đông khô. Vì vậy, xét về chi phí sản xuất và tiện lợi cho người dùng, cần có chế phẩm lỏng ở dạng sẵn sàng để dùng ổn định.

Tuy nhiên, pemetrexed bị oxy hóa nhanh trong dung dịch nước và kết quả là, tạo ra nhiều chất liên quan khác nhau. Với dược chất không bền trong chất lỏng, phương pháp thường dùng để tăng độ ổn định cho nó là bổ sung chất chống oxy hóa hoặc loại bỏ oxy hòa tan. Ví dụ về sử dụng chất chống oxy hóa, WO2001/56575 bộc lộ chế phẩm lỏng chứa pemetrexed và chất chống oxy hóa như monothioglycerol, L-xystein, hoặc axit thioglycolic. KR 10-1260636 bộc lộ rằng axetyl xystein được dùng làm chất chống oxy hóa và axit xitric được dùng làm chất đệm, để tạo ra chế phẩm có

độ ổn định cho pemetrexed được cải thiện. Tuy nhiên, tốt hơn là giảm thiểu việc dùng chất phụ gia để bảo chế được chất trị bệnh do tính an toàn của nó. Cụ thể, các sản phẩm biến chất chưa xác định do chất chống oxy hóa và các sản phẩm phân hủy oxy hóa của chính chất chống oxy hóa này có thể được tạo thành. WO2012/121523 bộc lộ phương pháp bảo chế để làm tăng độ ổn định bằng cách kiểm soát nồng độ oxy hòa tan (dissolved oxygen concentration - DOC) trong dung dịch tiêm bằng 1 ppm hoặc thấp hơn mà không sử dụng chất chống oxy hóa. Tuy nhiên, phương pháp bảo chế được mô tả trong tài liệu này chỉ có thể thực hiện trên quy mô phòng thí nghiệm nhưng có nhiều khó khăn khi áp dụng trên quy mô thương mại. Cụ thể, trong trường hợp nước dùng để tiêm hoặc dung dịch chứa nước, sau khi khử khí, được phân vào lọ thủy tinh trên quy mô thương mại, rất khó duy trì trạng thái đã khử khí. Vì vậy, quy trình có thể tránh sự oxy hóa để tăng độ ổn định mà không sử dụng chất chống oxy hóa, nhưng khó có thể được mở rộng thành quy trình sản xuất công nghiệp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Dựa trên các đánh giá đối với vấn đề trong lĩnh vực này, mục tiêu của sáng chế là đề xuất được phẩm không chứa chất chống oxy hóa ổn định trong dung dịch nước, và phương pháp bảo chế nó, phương pháp này có thể áp dụng cho sản xuất công nghiệp trên quy mô lớn, bằng cách thực hiện tất cả các bước trong buồng kín mà không sử dụng chất ổn định như chất chống oxy hóa.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất được phẩm có độ ổn định được cải thiện và phương pháp bảo chế nó, bằng cách loại bỏ oxy mà không sử dụng chất chống oxy hóa.

Mục tiêu khác nữa của sáng chế là đề xuất được phẩm có độ ổn định được cải thiện chứa pemetrexed và phương pháp bảo chế nó, phương pháp này được thực hiện chỉ đơn giản bằng cách thực hiện làm lạnh đông và khử khí trong buồng kín, không sử dụng chất chống oxy hóa hoặc bảo chế chế phẩm từ dung dịch nước sau khi khử khí trong hệ thống kín, theo đó thu nhận được chất ổn định không bị oxy hóa cũng như có khả năng áp dụng sản xuất công nghiệp trên quy mô lớn.

Cách thức giải quyết vấn đề

Để giải quyết vấn đề, phương án theo sáng chế đề xuất phương pháp bào chế được phẩm không có chất chống oxy hóa bao gồm các bước: (a) làm lạnh đông dung dịch gồm pemetrexed hoặc muối được dụng của nó và dung môi chứa nước để thu nhận sản phẩm đông lạnh; và (b) khử khí sản phẩm đông lạnh trong điều kiện áp suất thấp để thu nhận sản phẩm được khử khí và đông lạnh.

Phương án khác theo sáng chế đề xuất được phẩm không có chất chống oxy hóa gồm pemetrexed hoặc muối được dụng của nó và dung môi chứa nước mà đông lạnh và được khử khí.

Dung dịch ở bước (a) có thể là dung dịch mà không được khử khí, và có thể đông lạnh ở -20°C hoặc thấp hơn. Sản phẩm được khử khí và đông lạnh có thể bao gồm dung môi với lượng nằm trong khoảng 95 đến 100 phần trọng lượng, đối với 100 phần trọng lượng của dung môi có trong dung dịch ở bước (a), và bước khử khí có thể được thực hiện đến 1,5 ppm hoặc ít hơn của DOC ở bước (b).

Tốt hơn là, bước kết đông, khử khí, và tùy ý làm kín có thể được thực hiện trong buồng kín. Phương pháp còn có thể bao gồm cả đông sản phẩm được khử khí và đông lạnh sau bước (b) hoặc bước làm kín. Áp suất của bước (b) có thể là 2000 mTorr hoặc thấp hơn.

Chế phẩm còn có thể bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm các tá dược được dụng và chất điều chỉnh độ pH, thí dụ, mannitol làm tá dược, hoặc axit clohydric, natri hydroxit, hoặc hỗn hợp của chúng làm chất điều chỉnh độ pH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp làm giảm nồng độ oxy hòa tan của dược phẩm không có chất chống oxy hóa bao gồm các bước: (a) làm lạnh đông chế phẩm chứa dung môi có nước và pemetrexed hoặc muối được dụng của nó để sản xuất sản phẩm đông lạnh; và (b) khử khí sản phẩm đông lạnh trong điều kiện áp suất thấp để thu nhận sản phẩm được khử khí và đông lạnh.

Phương án khác theo sáng chế đề cập đến phương pháp ổn định dược phẩm không có chất chống oxy hóa bao gồm các bước: (a) làm lạnh đông chế phẩm chứa dung môi có nước và pemetrexed hoặc muối được dụng của nó để sản xuất sản phẩm đông lạnh; và (b) khử khí sản phẩm đông lạnh trong điều kiện áp suất thấp để thu nhận

sản phẩm được khử khí và đông lạnh.

Phương án được ưu tiên theo sáng chế đề cập đến phương pháp tăng độ ổn định của dược chất dễ bị oxy hóa bằng cách loại bỏ oxy hòa tan trong dung dịch nước mà không sử dụng chất chống oxy hóa bao gồm các bước: (a) làm lạnh đông chế phẩm chứa dung môi có nước và pemetrexed hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất sản phẩm đông lạnh; và (b) khử khí sản phẩm đông lạnh trong điều kiện áp suất thấp để thu nhận sản phẩm được khử khí và đông lạnh, trong buồng kín, hoặc (a) làm lạnh đông chế phẩm chứa dung môi có nước và pemetrexed hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất sản phẩm đông lạnh, (b) khử khí sản phẩm đông lạnh trong điều kiện áp suất thấp để thu nhận sản phẩm được khử khí và đông lạnh, và (c) làm kín sản phẩm được khử khí và đông lạnh, trong buồng kín.

Sáng chế dùng bước khử khí để tăng độ ổn định của dược chất dễ bị oxy hóa, mà loại bỏ oxy trong dung dịch nước mà không sử dụng chất chống oxy hóa, theo đó tối thiểu hóa dùng chất phụ gia để sản xuất dược chất trị bệnh, và ngăn ngừa sự sản xuất các sản phẩm biến chất chưa xác định được từ chất chống oxy hóa và các sản phẩm phân hủy oxy hóa của chính chất chống oxy hóa. Tốt hơn là, vì bước khử khí được thực hiện trong buồng kín, có thể dễ dàng được thực hiện trong buồng vô trùng mà không làm bẩn. Vì vậy, bước khử khí theo sáng chế có lợi thế khác nhau về thời gian, sự thuận tiện, và năng suất sản xuất, so sánh với bước khử khí trước.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được giải thích chi tiết hơn.

Phương án theo sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm không có chất chống oxy hóa có độ ổn định tốt trên quy mô thương mại, gồm: làm lạnh đông chế phẩm chứa dung môi có nước và pemetrexed hoặc muối dược dụng của nó để sản xuất sản phẩm đông lạnh; và (b) khử khí sản phẩm đông lạnh trong điều kiện áp suất thấp, ví dụ trong chân không, để thu nhận sản phẩm được khử khí và đông lạnh.

Phương án khác theo sáng chế đề cập đến dược phẩm không có chất chống oxy hóa gồm dung môi chứa nước và pemetrexed, hoặc muối dược dụng của nó mà đông lạnh và được khử khí. Dược phẩm có thể được rửa đông và được dùng làm chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa dạng lỏng, đặc biệt là chế phẩm có thể tiêm được dạng

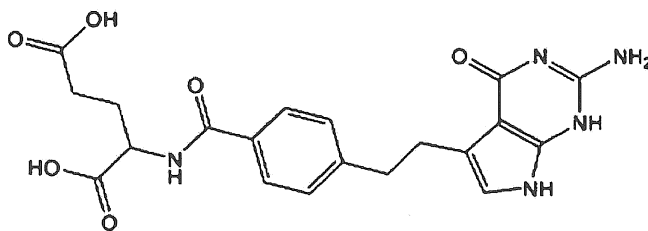
lỏng.

Nói chung, chế phẩm có thể tiêm được gồm pemetrexed không thể được làm ổn định bằng cách điền đầy khí trơ như nitơ vào khoảng đầu, mà bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa vào đó. Tuy nhiên, vì dùng chất phụ gia cho được chất trị bệnh tốt hơn là nên được tối thiểu hóa theo khía cạnh tính an toàn, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế được phẩm lỏng có độ ổn định được cải thiện mà không sử dụng chất ổn định như chất chống oxy hóa.

Ở bước (a), dung dịch gồm pemetrexed hoặc muối được dụng và dung môi chứa nước có thể được bào chế và đông lạnh để sản xuất sản phẩm đông lạnh. Bước làm lạnh đông có thể được thực hiện sau khi dung dịch gồm pemetrexed hoặc muối được dụng và dung môi chứa nước được điều chế. Dung dịch có thể được định liều lượng vào vật chứa điền đầy trước bước kết đông. Dung dịch của bước (a) được rót vào vật chứa như ống hoặc lọ, và sau đó bước kết đông, khử khí, và làm kín có thể được thực hiện liên tục trong buồng kín, theo đó làm cho phương pháp thuận lợi duy trì trạng thái được khử khí trong sản xuất quy mô lớn.

Theo sáng chế, thuật ngữ "pemetrexed" là pyrrolo[2,3-d]pyrimidin được thế 5 như được biểu diễn bằng công thức hóa học 1, và là antifolat nhiều đích có hoạt tính chống ung thư được ứng dụng với các bệnh ung thư rắn khác nhau như ung thư phổi không tế bào nhỏ (non-small cell lung cancer - NSCLC), u trung biểu mô màng phổi ác tính, và tương tự.

Công thức hóa học 1



Theo sáng chế, thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối được bào chế theo phương pháp thông thường trong lĩnh vực. Cụ thể, muối được dụng bao gồm muối có gốc là các axit vô cơ, các axit hữu cơ, và các bazơ mà chấp nhận được về mặt được phẩm, nhưng không giới hạn. Ví dụ về các axit thích hợp là axit clohydric, axit bromic, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit perchloric, axit fumaric, axit

maleic, axit phosphoric, axit glycolic, axit lactic, axit salixylic, axit suxinic, axit toluen-p-sulfonic, axit tartaric, axit axetic, axit xitric, axit metansulfonic, axit formic, axit benzoic, axit malonic, axit naphtalen-2-sulfonic, axit benzen sulfonic, và tương tự. Ví dụ về các bazơ thích hợp bao gồm các kim loại kiềm như natri hoặc kali, và kim loại kiềm thổ như magie, nhưng không giới hạn. Cụ thể là, muối được dụng của pemetrexed có thể là pemetrexed dinatri, nhưng không giới hạn.

Theo sáng chế, thuật ngữ “pemetrexed hoặc muối được dụng của nó” bao gồm hydrat của pemetrexed hoặc muối được dụng của nó, và bao gồm các dạng bất kỳ của hydrat, thí dụ, 2,5-hydrat, 7-hydrat, etc., nhưng không giới hạn.

Dung môi chứa nước có thể là dung dịch đậm, tốt hơn là nước, thí dụ, nước để tiêm hoặc dung dịch muối sinh lý.

Dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm tá dược được dụng và chất điều chỉnh độ pH, và thí dụ, tá dược có thể là mannitol, và chất điều chỉnh độ pH có thể là axit clohydric, natri hydroxit, hoặc hỗn hợp của chúng. Tá dược và chất điều chỉnh độ pH có thể được bổ sung vào dung dịch của bước (a).

Dung dịch hoặc dung môi của bước (a) có thể đã được khử khí. Để kiểm soát nồng độ oxy hòa tan trong chế phẩm lỏng, phương pháp trước đây trong lĩnh vực nên bao gồm bước kiểm soát nồng độ oxy hòa tan cho chính dung môi chứa nước hoặc dung dịch chứa dược chất được hòa tan trong dung môi chứa nước. Tuy nhiên, sáng chế không đòi hỏi bước khử khí hoặc kiểm soát nồng độ oxy hòa tan cho chính dung môi chứa nước hoặc dung dịch chứa dược chất được hòa tan trong dung môi chứa nước, vì bước khử khí được thực hiện sau bước kết đông. Theo sáng chế, chế phẩm lỏng ổn định cao có thể được bào chế dễ dàng và đơn giản.

Bước làm lạnh đông của dung dịch trong bước (a) có thể được thực hiện ở nhiệt độ là -20°C hoặc thấp hơn, tốt hơn là -30°C hoặc thấp hơn, ví dụ -50°C đến -30°C , cụ thể là -40°C . Phương pháp làm lạnh đông bất kỳ của chế phẩm lỏng có thể được ứng dụng cho sáng chế.

Sản phẩm được khử khí và đông lạnh của bước (b) có thể bao gồm dung môi

với lượng nằm trong khoảng 95 đến 100 phần trọng lượng hoặc hơn, tốt hơn là nằm trong khoảng 98 đến 100 phần trọng lượng, đối với 100 phần trọng lượng của dung môi có trong dung dịch của bước (a). Dung môi nhiều nhất trong sản phẩm được khử khí và đông lạnh có thể được duy trì sau khi khử khí sản phẩm đông lạnh. Vì vậy, sản phẩm được khử khí và đông lạnh có thể là chế phẩm lỏng khi được rã đông, và có thể dùng trực tiếp mà không có bước tái tạo. Không giống các chế phẩm bột đông khô thông thường, dược phẩm được bào chế bằng cách thực hiện bước khử khí để kiểm soát nồng độ oxy hòa tan trong bước (b) mà không có bước sấy để loại bỏ dung môi, theo đó ổn định pemetrexed hoặc muối dược dụng không bền chống oxy hóa.

Nồng độ oxy hòa tan của sản phẩm được khử khí và đông lạnh thu được trong bước (b) hoặc sản phẩm được rã đông sau đó có thể là 1,5 ppm hoặc thấp hơn. Độ ổn định của pemetrexed hoặc muối dược dụng không ổn định oxy có thể thu được bằng cách làm giảm nồng độ oxy hòa tan trong dược phẩm bằng cách thực hiện bước khử khí.

Theo phương án khác theo sáng chế, các bước làm lạnh đông và khử khí, và tốt hơn là bước làm kín, ở phương pháp bào chế dược phẩm, có thể được thực hiện trong buồng kín. Cụ thể, dung dịch của bước (a) có thể được đông lạnh ở nhiệt độ -20°C hoặc thấp hơn, và sản phẩm đông lạnh có thể được khử khí trong điều kiện áp suất thấp và làm kín lập tức sau đó. Vì vậy, bước kết đông, khử khí, và làm kín được thực hiện liên tục trong một buồng.

Theo phương án của sáng chế, phương pháp còn có thể bao gồm bước điền đầy nitơ vào vật chứa đã điền đầy chế phẩm, trước bước làm kín và sau bước làm lạnh đông của bước (a) và bước khử khí của bước (b). Để ngăn ngừa sự xuất hiện của dòng khí ngược do áp suất âm gây bởi chân không trong khoảng đầu của vật chứa đã điền đầy, áp suất âm được hạ thấp bằng cách điền đầy nitơ vào vật chứa được điền đầy chế phẩm trước bước làm kín và sau bước khử khí, để làm giảm phần lớn nguy cơ của dòng khí ngược. Cụ thể là, phương pháp còn có thể bao gồm bước giảm hóa chân không bằng cách điền đầy nitơ trước khi làm kín vật chứa bằng nút cao su. Oxy hòa tan không được loại bỏ đủ hoặc khí có thể thâm nhập qua các lỗ nhỏ nếu áp suất âm được duy trì trong lọ, mặc dù bước làm kín sau bước khử khí và giảm hóa chân không được thực hiện. Vì vậy, việc điền đầy nitơ trước bước làm kín có thể làm giảm một

cách đáng kể áp suất âm bên trong lọ, theo đó làm giảm nguy cơ.

Nói chung, sự hóa chân không ở trạng thái lỏng khiến chất lỏng sôi tràn ra bởi áp suất hơi, nhưng sự hóa chân không ở trạng thái đông lạnh có thể loại bỏ khí với điểm làm lạnh đông thấp hơn dung dịch nước trước khi sấy mà không gây mất các thành phần và hàm lượng của chế phẩm. Trên cơ sở thực tế này, các tác giả sáng chế đã phát triển phương pháp khử khí sản phẩm đông lạnh của dung dịch nước trong buồng kín.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "khử khí" dùng để chỉ việc loại phân tử khí từ chất rắn hoặc lỏng. Nguyên tắc cơ bản của việc loại bỏ phân tử khí dựa vào định luật Henry và định luật Dalton về áp suất riêng phần. Định luật Henry công bố rằng lượng khí được hòa tan trong dung dịch tỷ lệ với áp suất riêng phần của nó trong khí tiếp xúc dung dịch. Sự làm giảm áp suất trong khí tiếp xúc dung dịch, ví dụ chân không, khiến phân tử khí thoát ra khỏi chất lỏng. Ngoài ra, bằng cách sử dụng nguyên tắc độ bão hòa của khí được hòa tan phụ thuộc vào nhiệt độ của chất lỏng, sự đun nóng chất lỏng khiến phân tử khí thoát ra khỏi chất lỏng. Phương pháp đun nóng chất lỏng đòi hỏi tiêu thụ năng lượng để đun nóng chất lỏng, và không thể thích hợp với dược chất trị bệnh vì sự biến tính hoặc thay đổi nồng độ của các dược liệu hoặc các tá dược không bền nhiệt. Các phương pháp khử khí khác nhau như khử khí màng và khử khí nhựa xúc tác cũng được dùng, nhưng không thể được áp dụng vào sản xuất do nhiều khó khăn như quá trình sản xuất phức tạp. Bước khử khí này có thể phong bế phản ứng oxy hóa bằng cách giảm xuống một cách đáng kể nồng độ oxy hòa tan trong dung dịch chứa nước.

Bước khử khí của bước (b) có thể được thực hiện trong điều kiện phạm vi áp suất nhất định, và thí dụ, giới hạn trên của áp suất có thể là 2000 mTorr, tốt hơn là 1000 mTorr, hoặc tốt hơn nữa là 500 mTorr, ví dụ 300 mTorr. Giới hạn dưới của áp suất có thể là 0 mTorr, hoặc tốt hơn là 5 mTorr, ví dụ 100 mTorr. Bước khử khí được thực hiện để duy trì độ chân không mong muốn cho chu kỳ thời gian nhất định sau khi đạt được độ chân không mong muốn, theo đó loại bỏ oxy hoặc khí chứa oxy khỏi sản phẩm đông lạnh.

Sáng chế có thể phân biệt với quy trình sấy đông lạnh điển hình ở chỗ chân không được giải phóng trước khi xuất hiện sấy, khi trạng thái chân không mong muốn đạt được bằng cách làm giảm áp suất. Điều này là bởi vì nồng độ của hoạt chất tăng do

làm giảm dung môi khi việc sấy tiếp diễn. Để ngăn ngừa việc sấy trước, độ chân không sau khi đạt được độ chân không mong muốn được duy trì trong 12 giờ hoặc ngắn hơn, tốt hơn nữa là 10 giờ hoặc ngắn hơn, hoặc tốt nhất là 6 giờ hoặc ngắn hơn. Thí dụ, bước làm kín và/hoặc giảm chân không có thể được thực hiện tức thời (0 giờ) sau khi đạt được độ áp suất thấp mong muốn.

Dung môi trong chế phẩm đã khử khí và đông lạnh hoặc chế phẩm lỏng đã rã đông có thể được duy trì lý tưởng ở lượng 100 phần theo trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng 95 đến 100 phần theo trọng lượng, hoặc tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 98 đến 100 phần theo trọng lượng, đối với 100 phần theo trọng lượng của dung môi trong dung dịch trước bước khử khí.

Ngoài ra, bước rã đông có thể được thực hiện bằng cách tăng nhiệt độ trong buồng kín, hoặc ngoài buồng kín. Tốt hơn là, tránh lấy các lọ ra khỏi buồng kín ở nhiệt độ quá thấp, vì hơi ẩm được tạo thành trên bề mặt lọ có thể khiến đầu bịt nhôm trực tiếp.

Dược phẩm lỏng thu được trong phương pháp bào chế theo sáng chế có thể được sát trùng theo phương pháp bất kỳ như lọc sát trùng và/hoặc sát trùng nhiệt. Ngoài ra, dung môi chứa nước hoặc dung dịch trong bước (a) theo sáng chế có thể được sát trùng theo phương pháp bất kỳ như lọc sát trùng và/hoặc sát trùng nhiệt.

Ảnh hưởng có lợi

Dược phẩm theo sáng chế có thể tối thiểu hóa việc dùng chất phụ gia bằng cách không sử dụng chất chống oxy hóa, và loại trừ cơ bản các sản phẩm biến chất chưa xác định được gây ra từ chất chống oxy hóa và các sản phẩm phân hủy do oxy hóa của chính chất chống oxy hóa.

Ngoài ra, phương pháp bào chế theo sáng chế thích hợp cho sản xuất quy mô lớn, và là phương pháp đơn giản được thực hiện trong buồng vô trùng mà không làm bẩn, vì bước kết đông, khử khí, và làm kín có thể được thực hiện liên tục trong buồng kín. Phương pháp có hiệu quả ở các khía cạnh về thời gian, sự thuận tiện, và năng suất sản xuất, so sánh với phương pháp khử khí trước.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn có tham khảo các ví dụ tiếp theo. Tuy

nhiên, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa, và sáng chế không dự định bị hạn chế bởi các ví dụ này.

Các ví dụ 1 đến 5: Bào chế chế phẩm lỏng với các độ chân không khác nhau

(1) Bào chế dung dịch trộn được điền đầy trong các lọ

48,3 g (40 g là pemetrexed) pemetrexed dinatri 2,5-hydrat được hòa tan hoàn toàn trong 1500 ml nước để tiêm và 40 g mannitol được thêm vào đó và được hòa tan hoàn toàn. Bổ sung vào dung dịch thu được HCl 0,1N để điều chỉnh độ pH đến 7,3, và nước để tiêm được thêm vào đó để điều chỉnh trọng lượng toàn phần của dung dịch đã trộn đến 1600 g. DOC của dung dịch trộn khoảng 7,0 ppm. Dung dịch trộn được lọc bằng bộ lọc vô trùng, được điền đầy vào các lọ 5 ml để có 4 ml với mỗi lọ trong bàn thí nghiệm sạch, và các lọ này được làm kín bằng nút cao su để thu nhận dung dịch trộn được điền đầy trong các lọ.

(2) Làm lạnh đông và khử khí

Các lọ thủy tinh điền đầy dung dịch trộn được đưa vào buồng kín với nút cao su của chúng được mở nhẹ, và dung dịch được đông lạnh ở -40°C trong 1 giờ. Sau khi xác nhận rằng dung dịch hoàn toàn đông lạnh, sự hóa chân không bắt đầu bằng cách vận hành bơm chân không trong buồng kín, trong khi duy trì nhiệt độ -40°C . Độ chân không được kiểm soát như thể hiện trong bảng 1, và bơm chân không dừng lại ngay sau khi đạt tới độ chân không mong muốn và sau đó các lọ được làm kín bằng nút cao su. Chân không được giải phóng sau khi xác nhận rằng các lọ được làm kín. Các lọ thủy tinh được lấy ra khỏi buồng kín, và rã đông và tách rời với nút nhôm. DOC của chế phẩm đã khử khí và đông lạnh được thể hiện trong bảng 1.

DOC được đo bằng máy phân tích DOC YSI 550A với sự khuấy trong hộp dụng cụ được nạp đầy nitơ. Các đặc tính của dung dịch rã đông được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

	Nồng độ thành phần hoạt tính	Độ chân không (Torr)	DOC (ppm)	pH
--	------------------------------	----------------------	-----------	----

	(mg/ml)			
Ví dụ 1	25	2	1,5	7,3
Ví dụ 2	25	1	1,1	7,3
Ví dụ 3	25	0,5	0,7	7,3
Ví dụ 4	25	0,3	0,5	7,3
Ví dụ 5	25	0,1	0,5	7,3

Ví dụ 6: Bào chế các chế phẩm lỏng bằng cách kết đông, khử khí, và điền đầy nitơ

Các lọ thủy tinh được điền đầy dung dịch trộn thu được theo cùng phương pháp của ví dụ 1. Các lọ thủy tinh được điền đầy dung dịch trộn này được đưa vào buồng kín với nút cao su của chúng mở nhẹ, và dung dịch được đông lạnh ở -40°C trong 1 giờ. Sau khi xác nhận rằng dung dịch được đông lạnh hoàn toàn, sự hóa chân không bắt đầu bằng cách vận hành bơm chân không trong buồng kín, trong khi duy trì nhiệt độ ở -40°C . Bơm chân không được dừng lại ngay sau khi độ chân không đạt tới 300 mTorr, và các lọ được điền đầy nitơ và làm kín bằng nút cao su. Chân không được giải phóng sau khi xác nhận rằng các lọ được làm kín. Các lọ thủy tinh được lấy ra khỏi buồng kín, và được rã đông và được tách rời với nút nhôm. DOC của chế phẩm đã khử khí và đông lạnh khoảng 0,5 ppm.

Ví dụ so sánh 1: Bào chế các chế phẩm lỏng mà không làm lạnh đông và khử khí

Các lọ thủy tinh được điền đầy dung dịch trộn thu được theo cùng phương pháp của ví dụ 1. Các lọ được tách rời với nút nhôm. DOC của chế phẩm khoảng 7,0 ppm.

Ví dụ so sánh 2: Bào chế các chế phẩm lỏng mà không làm lạnh đông và khử khí, mà điền đầy nitơ

Các lọ thủy tinh được điền đầy dung dịch trộn thu được theo cùng phương pháp của ví dụ 1. Các lọ được điền đầy nitơ và làm kín bằng nút cao su và được tách rời với

nút nhôm. DOC của chế phẩm khoảng 7,0 ppm.

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm độ ổn định gia tốc

Độ ổn định của chế phẩm thu được trong các ví dụ 1 đến 6 và ví dụ so sánh 1 và 2 được thử nghiệm trong điều kiện gia tốc (40°C/ 75% RH). Thử nghiệm độ ổn định được thực hiện bằng cách phân tích dạng ngoài, độ pH, hàm lượng dược chất, và lượng của các chất liên quan của dung dịch nước với HPLC.

A. Điều kiện HPLC của phân tích hàm lượng dược chất

a. cột: Zorbax SB-C8, 4,6 mm x 150 mm, 3,5 μ m, hoặc cột tương tự khác

b. máy dò: phổ quang kế UV (bước sóng đo: 285 nm)

c. thể tích tiêm: 20 μ l

d. tốc độ dòng: 1,0 mL/phút

e. nhiệt độ cột: 30°C

f. pha lưu động: dung dịch đệm axetat:axetonitrin = (89:11) (v/v %)

* dung dịch đệm axetat (30 mM, pH 5,3 $\pm$ 1): Anhidrit axetic được thêm vào nước cất ở thể tích 1,7 mL với 1 L nước cất, và sau đó, chúng được trộn với nhau, và độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến 5,3 $\pm$ 0,1 bằng cách thêm NaOH 50%, và hỗn hợp được lọc nếu cần.

B. Điều kiện HPLC của phân tích chất liên quan

a. cột: Zorbax SB-C8, 4,6 mm x 150 mm, 3,5 μ m, hoặc cột tương tự khác

b. máy dò: phổ quang kế UV (bước sóng đo: 250 nm)

c. thể tích tiêm: 20 μ l

d. tốc độ dòng: 1,0 mL/phút

e. nhiệt độ cột: 25°C

f. nhiệt độ vòi phun tự động: nằm trong khoảng 2 đến 8°C

g. pha lưu động: rửa giải gradien

Bảng 2

Thời gian (phút)	Pha lưu động A (%)	Pha lưu động B (%)
0	100	0
45	0	100
47	100	0
60	100	0

Pha lưu động A: dung dịch đệm format:axetonitrin = 95:5 (v/v)

Pha lưu động B: dung dịch đệm format:axetonitrin = 70:30 (v/v)

Dung dịch đệm format: 2,9 g amoni format được hòa tan trong 2 L nước cất, và độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến $3,5 \pm 0,1$ bằng axit formic.

Như được thể hiện trên đây, thử nghiệm độ ổn định gia tốc cho chế phẩm của ví dụ và ví dụ so sánh (40°C/75% RH) được thực hiện trong 12 tuần, và kết quả được thể hiện trong bảng 3. Tiêu chuẩn chất lượng là độ pH nằm trong khoảng 6,6 đến 7,8, hàm lượng dược chất nằm trong khoảng 95 đến 105%, 1,5% hoặc thấp hơn tổng các chất liên quan, và 0,2% hoặc thấp hơn chất liên quan riêng.

Bảng 3

	Thời gian (tuần)	Dạng ngoài	Độ pH	Hàm lượng dược chất (%)	Tổng các chất liên quan (%)	Chất liên quan riêng (%)
Ví dụ 1	0	không màu	7,3	103,2	0,04	0,04
	1	màu vàng sáng nhạt	7,3	99,5	0,65	0,48

Ví dụ 2	2	màu vàng sáng	7,3	91,7	2,15	0,99
	3	màu vàng	7,2	88,1	4,88	2,11
	4	màu vàng	7,1	84,7	7,66	3,77
	8	màu vàng	7,1	82,3	12,60	5,52
	12	màu vàng sẫm	7,0	74,0	15,33	6,89
	0	không màu	7,3	102,4	0,04	0,04
	1	màu vàng sáng nhạt	7,3	100,3	0,07	0,05
	2	màu vàng sáng nhạt	7,2	99,1	0,15	0,10
	3	màu vàng sáng nhạt	7,3	99,2	0,96	0,46
	4	màu vàng sáng	7,2	98,2	1,25	0,56
	8	màu vàng sáng	7,2	96,7	2,33	0,96
	12	màu vàng	7,1	95,3	3,05	1,38
Ví dụ 3	0	không màu	7,3	102,1	0,04	0,04
	1	màu vàng sáng nhạt	7,3	101,4	0,05	0,05
	2	màu vàng sáng nhạt	7,3	102,5	0,06	0,06
	3	màu vàng sáng nhạt	7,3	101,8	0,09	0,06
	4	màu vàng sáng nhạt	7,2	101,4	0,12	0,07
	8	màu vàng sáng nhạt	7,2	100,1	0,16	0,10
	12	màu vàng sáng nhạt	7,2	100,6	0,21	0,12

Ví dụ 4	0	không màu	7,3	103,3	0,05	0,05
	1	không màu	7,3	103,3	0,05	0,05
	2	màu vàng sáng nhạt	7,3	103,0	0,06	0,05
	3	màu vàng sáng nhạt	7,3	102,5	0,06	0,05
	4	màu vàng sáng nhạt	7,3	102,6	0,11	0,06
	8	màu vàng sáng nhạt	7,1	101,1	0,12	0,07
	12	màu vàng sáng nhạt	7,2	101,6	0,15	0,08
Ví dụ 5	0	không màu	7,3	102,7	0,05	0,05
	1	không màu	7,3	103,4	0,05	0,05
	2	màu vàng sáng nhạt	7,3	102,1	0,05	0,05
	3	màu vàng sáng nhạt	7,2	102,2	0,06	0,06
	4	màu vàng sáng nhạt	7,2	102,0	0,10	0,06
	8	màu vàng sáng nhạt	7,2	101,7	0,13	0,07
	12	màu vàng sáng nhạt	7,2	101,5	0,16	0,09
Ví dụ 6	0	không màu	7,3	103,1	0,05	0,05
	1	không màu	7,3	102,4	0,05	0,05
	2	màu vàng sáng nhạt	7,2	102,1	0,05	0,05
	3	màu vàng sáng	7,3	101,1	0,06	0,06

		nhạt				
	4	màu vàng sáng nhạt	7,2	101,8	0,10	0,06
	8	màu vàng sáng nhạt	7,1	102,1	0,12	0,07
	12	màu vàng sáng nhạt	7,2	101,6	0,14	0,08
Ví dụ so sánh 1	0	không màu	7,3	103,5	0,05	0,05
	1	màu vàng sáng nhạt	7,2	97,5	0,90	0,52
	2	màu vàng sáng	7,2	91,0	3,05	1,33
	3	màu vàng	7,1	84,1	9,09	4,84
	4	màu vàng	7,1	78,2	11,72	5,42
	8	màu vàng sẫm	7,0	71,5	16,20	6,10
	12	màu vàng sẫm	6,9	61,9	18,56	7,14
Ví dụ so sánh 2	0	không màu	7,3	102,9	0,05	0,05
	1	màu vàng sáng nhạt	7,3	99,1	0,76	0,53
	2	màu vàng sáng	7,2	95,7	2,52	1,11
	3	màu vàng	7,2	82,2	8,09	2,84
	4	màu vàng	7,1	79,2	12,72	4,29
	8	màu vàng sẫm	7,1	72,8	15,01	6,00
	12	màu vàng sẫm	7,0	66,5	17,56	6,84

Kết quả của thử nghiệm là, chế phẩm theo các ví dụ 3 đến 6 đã thể hiện kết quả thử nghiệm tương tự, và được coi như là bước khử khí đạt được ở mức tương tự trong điều kiện độ chân không 500 mTorr hoặc thấp hơn. Chế phẩm theo ví dụ so sánh mà không khử khí đã thể hiện độ ổn định thấp hơn một cách đáng kể bất kể có điền đầy nitơ hay không. Điều này thể hiện rằng quy trình loại bỏ oxy hòa tan bằng cách khử khí cải thiện một cách đáng kể độ ổn định của pemetrexed.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm độ ổn định ứng suất

Độ ổn định của chế phẩm thu được trong ví dụ 5 và ví dụ so sánh 1 được thử nghiệm trong điều kiện chịu ứng suất (60°C/80% RH) trong 4 tuần. Kết quả thử nghiệm độ ổn định được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4

	Thời gian (tuần)	Dạng ngoài	Độ pH	Hàm lượng dược chất (%)	Tổng các chất liên quan (%)	Chất liên quan riêng (%)
Ví dụ 5	0	không màu	7,2	102,1	0,05	0,05
	1	không màu	7,2	101,2	0,07	0,05
	2	màu vàng sáng nhạt	7,2	101,6	0,16	0,07
	3	màu vàng sáng nhạt	7,1	100,5	0,22	0,09
	4	màu vàng sáng	7,1	101,0	0,29	0,12
Ví dụ so sánh 1	0	không màu	7,2	102,5	0,05	0,05
	1	màu vàng sáng nhạt	7,1	87,9	7,91	3,81
	2	màu vàng sáng	7,1	75,9	10,22	4,97

3	màu vàng	7,0	67,0	17,35	7,46
4	màu vàng sẫm	6,9	56,9	27,23	12,22

Kết quả của thử nghiệm là, chế phẩm theo ví dụ 5 đã thể hiện dạng ngoài ít thay đổi sau 1 tháng, nhưng hàm lượng dược chất thay đổi ít và tổng các chất liên quan (1,5% hoặc thấp hơn), và chất liên quan riêng lẻ (0,2% hoặc thấp hơn) thỏa mãn tiêu chuẩn chất lượng. Tuy nhiên, chế phẩm theo ví dụ so sánh 1 không được khử khí đã thể hiện hàm lượng dược chất và các chất liên quan lệch khỏi tiêu chuẩn chất lượng và đã chuyển màu nâu sẫm chỉ trong 1 tuần, mà biểu thị sự xuất hiện oxy hóa đáng kể. Điều này thể hiện rằng chế phẩm dung dịch nước với độ ổn định cải thiện được bào chế bằng cách khử khí là chế phẩm ổn định sao cho có thể được lưu trữ ở nhiệt độ phòng.

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp bào chế dược phẩm không chứa chất chống oxy hóa bao gồm các bước:

(a) làm lạnh đông dung dịch chứa pemetrexed và muối được dụng của nó và dung môi chứa nước để tạo ra sản phẩm đông lạnh; và

(b) khử khí sản phẩm đông lạnh trong điều kiện áp suất thấp để thu được sản phẩm được khử khí và đông lạnh;

trong đó sản phẩm được khử khí và đông lạnh này chứa 95 đến 100 phần trọng lượng dung môi trên 100 phần trọng lượng dung môi có trong dung dịch ở bước (a), và các bước (a) và (b) được thực hiện trong buồng kín.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó việc khử khí ở bước (b) được thực hiện đến nồng độ oxy hòa tan bằng 1,5 ppm hoặc thấp hơn.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó việc khử khí ở bước (b) được thực hiện trong 12 giờ hoặc ít hơn.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung dịch ở bước (a) không được khử khí.

5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước làm lạnh đông ở bước (a) được thực hiện ở nhiệt độ -20°C hoặc thấp hơn.

6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó áp suất thấp ở bước (b) là 2000 mTorr (0,266645 Kpa) hoặc thấp hơn.

7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến điểm 6, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước làm kín hoặc nạp đầy nitơ sau đó là làm kín, sau bước (b).

8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến điểm 6, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước rã đông sản phẩm sau khi khử khí và đông lạnh, sau bước (b).

9. Phương pháp theo điểm 7, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước rã đông sản phẩm sau khi khử khí và đông lạnh, sau khi làm kín.