



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ  
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ  
(51)<sup>7</sup> C08F 6/28; A61K 47/30; C08F 299/00; (13) B  
A61K 31/337; A61K 9/127

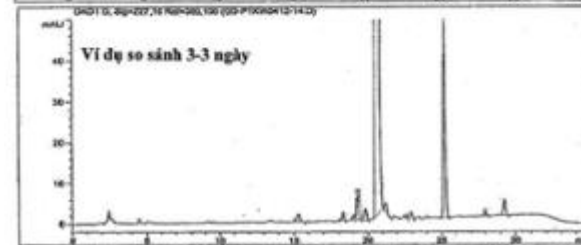
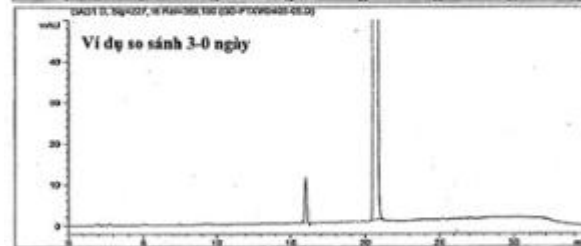
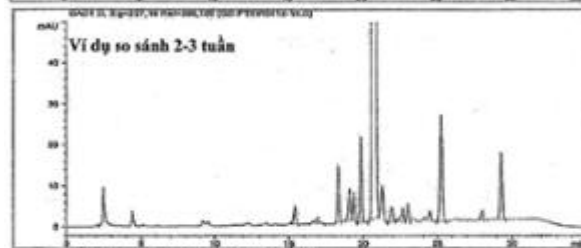
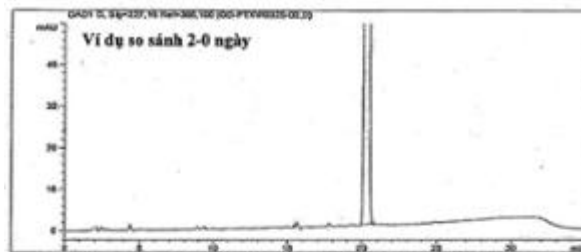


---

(21) 1-2016-03238 (22) 28/07/2016  
(86) PCT/KR2016/008264 28/07/2016 (87) WO2017/018815A1 02/02/2017  
(30) 10-2015-0106625 28/07/2015 KR  
(45) 27/04/2020 385 (43) 25/05/2017 350A  
(73) SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS CORPORATION (KR)  
31, Jong-ro 33-gil, Jongno-gu, Seoul 03129, Republic of Korea  
(72) KIM, Bong Oh (KR); KIM, Ji Yeong (KR); KIM, Hye Rim (KR); MIN, Bum Chan  
(KR); SEO, Min Hyo (KR); LEE, Sa Won (KR); YI, Yil Woong (KR); CHO, Joong  
Woong (KR); CHOI, In Ja (KR)  
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

---

(54) PHƯƠNG PHÁP TÍNH CHẾ COPOLYME KHỐI LƯỢNG TÍNH, CHẾ PHẨM  
COPOLYME KHỐI LƯỢNG TÍNH VÀ DƯỢC PHẨM CHỐNG UNG THƯ  
(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp tính chế copolyme khối lượng tính bằng cách làm  
thăng hoa đồng thời ngăn cản được việc giảm trọng lượng phân tử, chế phẩm copolyme  
khối lượng tính thu được bằng phương pháp tính chế này, và dược phẩm chứa chế phẩm  
copolyme khối lượng tính này.



### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến quy trình tinh chế copolyme khối lượng tính, và đặc biệt hơn là, phương pháp tinh chế copolyme khối lượng tính một cách có hiệu quả bằng phương pháp thăng hoa đồng thời ngăn cản được việc giảm trọng lượng phân tử, chế phẩm copolyme khối lượng tính thu được bằng phương pháp tinh chế này, và được phẩm chứa chế phẩm copolyme khối lượng tính này.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Copolyme khối lượng tính bao gồm khối polyme ưa nước và khối polyme kỵ nước. Do khối polyme ưa nước tiếp xúc trực tiếp với các protein trong máu và màng tế bào *in vivo*, nên polyetylen glycol hoặc monometoxypolyetylen glycol, v.v. có tính tương hợp sinh học được sử dụng. Khối polyme kỵ nước cải thiện được ái lực với dược chất kỵ nước, và polylactit, polyglycolit, poly(lactic-glycolit), polycaprolacton, axit polyamin hoặc polyorthoeste, v.v. có đặc tính dễ bị vi sinh vật phá hủy được sử dụng. Cụ thể, các dẫn xuất polylactit đã và đang được dùng cho chất mang dược chất ở các dạng khác nhau do chúng có độ tương hợp sinh học mỹ mãn và được thủy phân thành axit lactic không độc *in vivo*. Các dẫn xuất polylactit có các đặc tính vật lý khác nhau tùy thuộc vào trọng lượng phân tử của chúng, và được phát triển ở các dạng khác nhau như vi cầu, hạt nano, gel polyme và tác nhân cấy ghép.

Trong copolyme khối lượng tính dùng làm chất mang dược chất, tốc độ giải phóng dược chất có thể được kiểm soát bằng cách điều chỉnh tỷ lệ các thành phần và mỗi trọng lượng phân tử, v.v. của khối ưa nước và khối kỵ nước. Để kiểm soát tốc độ giải phóng dược chất một cách chính xác, độ tinh khiết của copolyme khối lượng tính là yếu tố quan trọng. Monome được sử dụng để tổng hợp khối polyme kỵ nước dễ bị vi sinh vật phá hủy. Nếu copolyme khối lượng tính cuối chứa các monome chưa được phản ứng, thì độ ổn định khi bảo quản dược chất bị giảm. Ngoài ra, nếu các monome còn lại bị phân hủy ở độ pH thấp, thì tốc độ

phân hủy của polyme sẽ tăng và độ ổn định của dược chất lại giảm do độ pH thấp, dẫn đến việc thúc đẩy quá trình tạo ra các hợp chất có liên quan. Tức là, các tạp chất như monome, v.v. có trong polyme lưỡng tính có thể là nguyên nhân làm giảm thời gian bảo quản trong khi đó độ ổn định của thuốc có thể vẫn được đảm bảo.

Kỹ thuật tinh chế copolyme khối lưỡng tính bao gồm khối kỵ nước là dẫn xuất polylactit bằng phương pháp dung môi/không dung môi là đã biết. Trong phương pháp này, metylen clorua/ete được sử dụng làm dung môi/không dung môi để loại bỏ monome D,L-lactit. Phương pháp này có hiệu quả trong việc loại bỏ D,L-lactit. Tuy nhiên, do ete dùng làm không dung môi có điểm sôi rất thấp, nên gặp nhiều vấn đề trong khi ứng dụng nó vào quy trình công nghiệp.

Phương pháp tinh chế khác là phương pháp loại bỏ monome mà không sử dụng dung môi. Trong phương pháp này, sau khi tổng hợp copolyme lưỡng tính bao gồm dẫn xuất polylactit, lactit monome chưa phản ứng được loại bỏ bằng phương pháp thăng hoa nhờ sử dụng tính chất thăng hoa của nó. Phương pháp này có thể là có lợi nếu được áp dụng trong công nghiệp. Tuy nhiên, khó kiểm soát trọng lượng phân tử nếu muốn do quá trình phân hủy do nhiệt của polyme đã được tổng hợp trong điều kiện chân không và nhiệt độ cao trong thời gian dài.

Hơn thế nữa, Công bố đơn quốc tế số WO 2009/091150 bộc lộ phương pháp tinh chế copolyme khối lưỡng tính bằng cách hoà tan copolyme khối lưỡng tính trong dung môi hữu cơ hữu cơ dễ trộn lẫn với nước, bổ sung nước hoặc dung dịch nước chứa muối của kim loại kiềm vào dung dịch polyme và trộn, khử bỏ bằng muối dung dịch thu được để tách nó ra khỏi lớp hữu cơ và lớp nước, và loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi lớp hữu cơ thu được để thu hồi polyme. Tuy nhiên, phương pháp này đòi hỏi quy trình phức tạp và làm tăng chi phí sản xuất, và do đó gây khó khăn cho việc áp dụng thực hiện trong quy trình công nghiệp, và gặp một vấn đề là lượng dư dung môi hữu cơ, v.v..

#### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Một mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp tinh chế copolyme khối lượng tính một cách có hiệu quả bằng cách làm thăng hoa, đồng thời vẫn đảm bảo trọng lượng phân tử của nó không bị giảm.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm copolyme khối lượng tính thu được bằng phương pháp tinh chế nêu trên.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa chế phẩm copolyme khối lượng tính nêu trên.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp tinh chế copolyme khối lượng tính bao gồm khối ưa nước (A) và khối kỵ nước (B) bằng cách làm thăng hoa, trong đó quá trình thăng hoa được thực hiện ở nhiệt độ là  $80^{\circ}\text{C}$  hoặc cao hơn và thấp hơn  $120^{\circ}\text{C}$  và trong điều kiện áp suất chân không là 10 torr (10mmHg) hoặc nhỏ hơn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm copolyme khối lượng tính được tinh chế bằng phương pháp tinh chế nêu trên và có trọng lượng phân tử trung bình số ( $M_n$ ) thấp hơn 3,0% hoặc ít hơn, so với trọng lượng phân tử trung bình số ban đầu của chế phẩm copolyme khối lượng tính.

Vẫn theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm dạng mixen polyme chứa chế phẩm copolyme khối lượng tính nêu trên.

Theo một phương án của sáng chế, copolyme khối lượng tính có thể được tinh chế một cách có hiệu quả mà không làm phân hủy polyme do nhiệt, có lợi trong việc ứng dụng trong công nghiệp. Nếu được phẩm được bào chế bằng cách sử dụng chế phẩm copolyme khối lượng tính đã được tinh chế nêu trên, thì lượng tạp chất có trong chế phẩm polyme này được giảm và quá trình tạo ra các hợp chất có liên quan được ngăn cản ngay cả trong điều kiện nghiêm ngặt hoặc khi bảo quản trong thời gian dài, và do đó có thể thu được được phẩm có độ ổn định mỹ mãn khi bảo quản.

### Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là sắc ký đồ thu được bằng cách phân tích HPLC trong Ví dụ thử nghiệm 1.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được giải thích một cách chi tiết hơn sau.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “chế phẩm copolyme khối lượng tính” dùng để chỉ chế phẩm chứa copolyme khối lượng tính và các tạp chất như các monome chưa được phản ứng, ví dụ, lactit monome chưa phản ứng. Thuật ngữ “chế phẩm copolyme khối lượng tính” có thể được sử dụng thay cho “copolyme khối lượng tính.”

Theo một phương án của sáng chế, quá trình tinh chế copolyme khối lượng tính bao gồm khối ưa nước (A) và khối kỵ nước (B) được thực hiện bằng cách làm thăng hoa.

Quá trình thăng hoa được đặc trưng bởi việc thực hiện ở nhiệt độ là 80°C hoặc cao hơn và thấp hơn 120°C và trong điều kiện áp suất chân không là 10 torr hoặc nhỏ hơn. Quá trình thăng hoa này có thể được thực hiện tốt hơn ở điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C và tốt nhất là 100°C, và trong điều kiện áp suất chân không là tốt hơn là 7 torr hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 5 torr hoặc nhỏ hơn và còn tốt hơn nữa là 1 torr hoặc nhỏ hơn, trong khoảng thời gian tốt hơn là từ 10 giờ đến 74 giờ, tốt hơn nữa là từ 10 giờ đến 48 giờ và còn tốt hơn nữa là từ 24 giờ đến 48 giờ. Việc tiến hành thăng hoa trong các điều kiện như vậy có thể làm giảm đến mức tối thiểu mức thay đổi trọng lượng phân tử của copolyme và loại bỏ các tạp chất ra khỏi đó một cách có hiệu quả.

Quy trình điều chế polyme lưỡng tính bằng phương pháp thương mại thông thường bao gồm các bước nạp chất phản ứng (chất khơi mào, monome, chất xúc tác), polyme hoá và tinh chế. Bước tinh chế thông thường được thực hiện trong điều kiện nhiệt độ/chân không cao để loại bỏ các monome chưa được phản ứng, và nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 130°C là tương tự như nhiệt độ polyme hóa. Nếu polyme lưỡng tính đã được tổng hợp được cho tiếp xúc với nhiệt độ cao như vậy trong điều kiện chân không trong thời gian dài, thì xảy ra quá trình phân hủy do nhiệt và các tạp chất được tạo ra liên tục, và do đó, hiệu suất tinh chế bị giảm xuống và khó loại bỏ các tạp chất có mặt với lượng nhỏ hơn nồng độ nhất định (ví dụ, 1% khối lượng hoặc nhỏ hơn so với tổng khối lượng của

polyme). Ngoài ra, nếu trọng lượng phân tử của polyme lưỡng tính này giảm quá nhiều do xảy ra quá trình phân hủy do nhiệt, thì khó có thể duy trì liên tục các đặc tính sản xuất thương mại. Tuy nhiên, nếu quá trình tinh chế bằng cách làm thăng hoa được thực hiện trong các điều kiện nêu trên, thì theo một phương án của sáng chế, các tạp chất có thể được loại bỏ một cách hữu hiệu ra khỏi đó đồng thời giảm được tối thiểu mức thay đổi các đặc tính như trọng lượng phân tử, v.v. của copolyme khối lưỡng tính.

Theo một phương án của sáng chế, copolyme khối lưỡng tính bao gồm copolyme hai khối kiểu A-B gồm khối ưa nước (A) và khối kỵ nước (B), hoặc copolyme ba khối kiểu B-A-B.

Theo một phương án của sáng chế, copolyme khối lưỡng tính có thể bao gồm khối ưa nước với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 95% khối lượng, và cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 40 đến 95% khối lượng, tính theo tổng khối lượng copolyme. Ngoài ra, copolyme khối lưỡng tính có thể bao gồm khối kỵ nước với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 80% khối lượng, và cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 5% đến 60% khối lượng, tính theo tổng khối lượng copolyme.

Theo một phương án của sáng chế, copolyme khối lưỡng tính có thể có trọng lượng phân tử trung bình số nằm trong khoảng từ 1000 đến 50000 Dalton, và cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 1500 đến 20000 Dalton.

Theo một phương án của sáng chế, khối ưa nước là polyme có độ tương hợp sinh học và có thể chứa một hoặc nhiều polyme được chọn từ nhóm bao gồm polyetylen glycol hoặc các dẫn xuất của chúng, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, polyacrylamit và tổ hợp của chúng, và cụ thể hơn, nó có thể chứa một hoặc nhiều được chọn từ nhóm bao gồm polyetylen glycol, monometoxypolyetylen glycol và tổ hợp của chúng. Khối ưa nước có thể có trọng lượng phân tử trung bình số nằm trong khoảng từ 200 đến 20000 Dalton, và cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 10000 Dalton.

Theo một phương án của sáng chế, khối kỵ nước là polyme có đặc tính dễ bị vi sinh vật phá hủy và có thể là polyme gồm các monome có nguồn gốc từ axit alpha ( $\alpha$ )-hydroxy. Cụ thể, nó có thể chứa một hoặc nhiều được chọn từ nhóm bao

gồm polylactit, polyglycolit, axit polymandelic, polycaprolacton, polyđioxan-2-on, axit polyamin, polyorthoeste, polyanhydrit, polycacbonat và tổ hợp của chúng, và cụ thể hơn, nó có thể chứa một hoặc nhiều polyme được chọn từ nhóm bao gồm polylactit, polyglycolit, polycaprolacton, polyđioxan-2-on và tổ hợp của chúng. Khối kỵ nước có thể có trọng lượng phân tử trung bình số nằm trong khoảng từ 200 đến 20000 Dalton, và cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 10000 Dalton.

Theo một phương án của sáng chế, copolyme khối lượng tính bao gồm khối polyme kỵ nước của poly(axit alpha ( $\alpha$ )-hydroxy) có thể được tổng hợp bằng phương pháp polyme hóa mở vòng đã biết bằng cách sử dụng chất khơi mào là polyme ưa nước có nhóm hydroxyl, và lacton monome của axit alpha ( $\alpha$ )-hydroxy. Ví dụ, L-lactit hoặc D,L-lactit có thể được polyme hóa bằng chất khơi mào là polyetylen glycol ưa nước hoặc monometoxypolyetylen glycol có nhóm hydroxyl bằng cách mở vòng. Việc tổng hợp copolyme hai khối hoặc ba khối có thể được thực hiện theo số lượng nhóm hydroxyl có mặt trong khối ưa nước là chất khơi mào. Trong quá trình polyme hoá mở vòng, chất xúc tác hữu cơ kim loại như thiếc oxit, chì oxit, thiếc octoat, antimon octoat, v.v. có thể được sử dụng, và tốt hơn nếu thiếc octoat có độ tương hợp sinh học được sử dụng trong quá trình điều chế polyme để dùng trong y khoa.

Copolyme khối lượng tính được tinh chế bằng phương pháp tinh chế theo một phương án của sáng chế có mức giảm về trọng lượng phân tử trung bình số ( $M_n$ ) bằng 3,0% hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là 2,5% hoặc nhỏ hơn và tốt hơn nữa là 2,0% hoặc nhỏ hơn, so với trọng lượng phân tử trung bình số ban đầu của copolyme khối lượng tính.

Chế phẩm copolyme khối lượng tính được tinh chế theo một phương án của sáng chế có thể được sử dụng làm chất mang dược chất để bào chế được phẩm, ví dụ, dược phẩm dạng mixen polyme.

Dược phẩm theo một phương án của sáng chế có thể chứa hoạt chất là dược chất ít hòa tan trong nước. Dược chất ít hòa tan trong nước này có thể được chọn từ dược chất có độ hòa tan trong nước (25°C) là 100 mg/mL hoặc nhỏ hơn. Ngoài ra, nó có thể được chọn từ tác nhân chống ung thư, tác nhân kháng nấm,

chất ức chế miễn dịch, chất giảm đau, tác nhân chống viêm, tác nhân kháng virus, chất giảm lo âu, chất cản quang, corticosteroid, tác nhân chẩn đoán, tác nhân chẩn đoán hình ảnh, chất lợi tiểu, prostaglandin, dược phẩm có hoạt tính phóng xạ, hormon giới tính bao gồm xteroid và tổ hợp của chúng, nhưng nó không bị giới hạn bởi các chất này. Dược chất ít hòa tan trong nước có thể được chọn từ tác nhân trị ung thư, và cụ thể, nó có thể là tác nhân trị ung thư taxan. Ví dụ, tác nhân trị ung thư taxan có thể là một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm paclitaxel, doxorubicin, 7-epipaclitaxel, t-axetylpaclitaxel, 10-desaxetylpaclitaxel, 10-desaxetyl-7-epipaclitaxel, 7-xylosylpaclitaxel, 10-desaxetyl-7-glutarylpaclitaxel, 7-N,N-dimethylglyxylpaclitaxel, 7-L-alanylpaclitaxel và cabazitaxel, và cụ thể hơn, nó có thể là paclitaxel, doxorubicin hoặc tổ hợp của chúng.

Trong phương pháp bào chế dược phẩm theo một phương án của sáng chế, phương pháp thông thường có thể được sử dụng để tạo ra mixen polyme. Trong một ví dụ, phương pháp bào chế dược phẩm theo một phương án của sáng chế có thể bao gồm các bước (a) hòa tan dược chất ít hòa tan trong nước và copolyme khối lượng tính đã được tinh chế trong dung môi hữu cơ; và (b) bổ sung dung môi nước vào dung dịch thu được ở bước (a) để tạo ra mixen polyme.

Trong phương pháp bào chế dược phẩm theo một phương án của sáng chế, đối với dung môi, dung môi hữu cơ hữu cơ dễ trộn lẫn với nước, ví dụ, được chọn từ nhóm bao gồm rượu, axeton, tetrahydrofuran, axit axetic, axetonitril và dioxan và tổ hợp của chúng có thể được sử dụng, nhưng nó không bị giới hạn bởi các chất này. Ngoài ra, đối với dung môi nước, dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước thông thường, nước cất, nước cất dùng để tiêm, nước muối, glucoza 5%, chất đệm và tổ hợp của chúng có thể được sử dụng, nhưng nó không bị giới hạn bởi các dung môi này.

Phương pháp bào chế dược phẩm theo một phương án của sáng chế có thể còn bao gồm bước loại dung môi hữu cơ sau bước (a) này.

Dược phẩm theo một phương án của sáng chế có thể chứa dược chất ít hòa tan trong nước với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 phần khối lượng, và cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 30 phần khối lượng, tính theo 100 phần

khối lượng copolyme khối lượng tính. Nếu lượng dược chất ít hòa tan trong nước là quá nhỏ so với lượng copolyme khối lượng tính, thì tỷ lệ khối lượng của copolyme lưỡng tính đã dùng trên một dược chất là cao và do đó thời gian để hoàn nguyên có thể tăng lên. Mặt khác, nếu lượng dược chất ít hòa tan trong nước là quá lớn, thì có thể gặp một vấn đề là xảy ra quá trình kết tủa nhanh dược chất ít hòa tan trong nước.

Dược phẩm theo một phương án của sáng chế có thể chứa, khi được bảo quản ở điều kiện nghiêm ngặt (80°C) trong 3 tuần, các hợp chất có liên quan có nguồn gốc từ dược chất ít hòa tan trong nước với lượng dược thể hiện trong bảng sau 1, tính theo 100 phần khối lượng ban đầu của dược chất ít hòa tan trong nước.

Bảng 1

| Các hợp chất có liên quan | HPLC RRT                 | Lượng (phần khối lượng) |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
| A                         | 0,87±0,02<br>(0,85~0,89) | 1,0 hoặc nhỏ hơn        |
| B                         | 0,96±0,02<br>(0,94~0,98) | 1,2 hoặc nhỏ hơn        |
| C                         | 1,10±0,02<br>(1,08~1,12) | 0,5 hoặc nhỏ hơn        |
| D                         | 1,12±0,02<br>(1,10~1,14) | 0,5 hoặc nhỏ hơn        |
| E                         | 1,44±0,05<br>(1,39~1,49) | 1,0 hoặc nhỏ hơn        |

Sáng chế được giải thích một cách chi tiết hơn bằng các ví dụ sau. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ nhằm minh họa sáng chế, và phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này theo cách bất kỳ.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ điều chế 1: Tổng hợp copolyme hai khối gồm monometoxypolyetylen glycol và D,L-lactit (mPEG-PDLLA)

150g monometoxypolyetylen glycol (mPEG, trọng lượng phân tử trung bình số = 2000) được nạp vào bình cầu đáy tròn dung tích 500ml được trang bị máy khuấy, và được khuấy ở 120°C trong điều kiện chân không trong 2 giờ để loại bỏ hơi ẩm. 0,15g thiếc octoat ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ) đã được hòa tan trong 200µl toluen

được bổ sung vào bình cầu phản ứng, và được khuấy tiếp trong điều kiện chân không trong 1 giờ để chưng cất và loại bỏ toluen. Sau đó, 150g D,L-lactit được bổ sung vào và được khuấy trong điều kiện nitơ để hòa tan. Sau khi D,L-lactit được hoà tan hoàn toàn, thiết bị phản ứng này được đậy chặt và phản ứng polyme được thực hiện ở 120°C trong 10 giờ. Sau khi phản ứng polyme được hoàn thành, mẫu chứa polyme đã được tạo ra được lấy ra và được phân tích bằng  $^1\text{H-NMR}$ , và trọng lượng phân tử ( $M_n$ : ~3810) được tính toán bằng cách thu được mật độ tương đối của các pic thích hợp khi so sánh với  $-\text{OCH}_3$  là nhóm tận cùng của monometoxypolyetylen glycol.

Ví dụ 1: Tinh chế copolyme hai khối (mPEG-PDLLA) bằng phương pháp thăng hoa

30g mPEG-PDLLA thu được trong ví dụ điều chế 1 được nạp vào bình cầu một cổ và được hòa tan ở 80°C. Khi khuấy bằng que khuấy từ, thiết bị phản ứng này được nối với bơm chân không và lactit được loại bỏ trong điều kiện áp suất nằm trong khoảng từ 1 torr hoặc nhỏ hơn bằng phương pháp thăng hoa trong thời gian 24 giờ và 48 giờ.

Ví dụ 2: Tinh chế copolyme hai khối (mPEG-PDLLA) bằng phương pháp thăng hoa

Ngoại trừ nhiệt độ tinh chế là 100°C, lactit được loại bỏ bằng phương pháp tương tự như phương pháp nêu trong Ví dụ 1.

Ví dụ đối chứng 1: Tinh chế copolyme hai khối (mPEG-PDLLA) bằng phương pháp thăng hoa

Ngoại trừ nhiệt độ tinh chế bằng 120°C, lactit được loại bỏ bằng phương pháp tương tự như phương pháp nêu trong Ví dụ 1.

Mức thay đổi trọng lượng phân tử của mPEG-PDLLA theo các điều kiện tinh chế trong Ví dụ 1 và 2 nêu trên và Ví dụ đối chứng 1 được thể hiện trên bảng 2 sau.

Bảng 2

|                   | Nhiệt độ tinh chế<br>(°C) | Thời gian tinh chế<br>(giờ) | Trọng lượng<br>phân tử<br>(Mn) |
|-------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Ví dụ 1           | 80                        | 24                          | 3740                           |
|                   |                           | 48                          | 3740                           |
| Ví dụ 2           | 100                       | 24                          | 3720                           |
|                   |                           | 48                          | 3700                           |
| Ví dụ đối chứng 1 | 120                       | 24                          | 3650                           |
|                   |                           | 48                          | 3550                           |

Từ các kết quả của bảng 2, có thể nhận thấy rằng lượng nhỏ trọng lượng phân tử của mPEG-PDLLA sẽ tăng lên khi tăng dần nhiệt độ tinh chế. Có thể thấy rằng điều kiện tinh chế bằng 100°C và 24 giờ là đạt hiệu quả cao nhất.

Có thể nhận thấy rằng ở nhiệt độ tinh chế bằng 120°C, quá trình phân hủy do nhiệt của mPEG-PDLLA xảy ra và do đó làm giảm trọng lượng phân tử.

Ví dụ đối chứng 2: Điều chế chế phẩm dạng mixen polyme chứa paclitaxel bằng cách sử dụng polyme được tinh chế ở 120°C

Trong ví dụ điều chế 1, sau khi hoàn thành phản ứng polyme, khi khuấy liên tục bằng máy khuấy, thiết bị phản ứng được nối với bơm chân không và sản phẩm được tinh chế trong điều kiện áp suất nằm trong khoảng từ 1 torr hoặc nhỏ hơn bằng phương pháp thăng hoa trong 7 giờ để thu được 262g mPEG-PDLLA ở trạng thái nóng chảy. 1g paclitaxel và 5g mPEG-PDLLA thu được được cân, và 4mL etanol được bổ sung vào đó và được khuấy ở 60°C cho tới khi hỗn hợp được hoà tan hoàn toàn để tạo ra dung dịch trong. Sau đó, etanol được loại bỏ bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất thấp bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi quay được trang bị bình cầu đáy tròn ở 60°C trong 3 giờ. Sau đó nhiệt độ được giảm xuống đến 50°C, và 140mL nước cất ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung và được phản ứng cho tới khi dung dịch trở nên trong suốt trong nền xanh da trời để tạo ra mixen polyme. Khi có sự hỗ trợ của quá trình khô lạnh, 2,5g lactoza khan được bổ sung vào đó và được hòa tan hoàn toàn, được lọc bằng cách sử dụng thiết bị lọc có cỡ lỗ bằng 200 nm, và được đông khô để thu được chế phẩm dạng mixen polyme chứa paclitaxel ở dạng bột.

Ví dụ 3: Điều chế chế phẩm dạng mixen polyme chứa paclitaxel bằng cách sử dụng polyme được tinh chế ở 100°C

Ngoại trừ rằng mPEG-PDLLA được tinh chế trong 24 giờ trong Ví dụ 2 được sử dụng, chế phẩm dạng mixen polyme chứa paclitaxel được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp nêu trong Ví dụ đối chứng 2.

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm so sánh về độ ổn định khi bảo quản của mixen polyme chứa được chất ở điều kiện khô khan (80°C)

Chế phẩm dạng mixen polyme chứa paclitaxel được điều chế trong Ví dụ đối chứng 2 (sử dụng polyme đã được tinh chế ở 120°C) và được điều chế trong Ví dụ 3 (sử dụng polyme được tinh chế ở 100°C) được giữ trong lọ ở 80°C trong 2 tuần và 3 tuần, và sau đó, chế phẩm được phân tích bằng HPLC để so sánh lượng hợp chất có liên quan. Dung dịch thử nghiệm được điều chế bằng cách hoà tan chế phẩm mixen trong dung dịch nước axetonitril 80% và pha loãng tới nồng độ paclitaxel là 600ppm. Sắc ký đồ thu được khi phân tích HPLC được thể hiện trên Fig.1, và mức thay đổi về lượng của hợp chất có liên quan (%) theo thời gian thử nghiệm khô khan được thể hiện trên bảng sau 3.

#### Điều kiện HPLC

Cột: Đường kính 2,7 µm, poroshell 120PFP (4,6 x 150mm, 2,7µm) (Cột Agilent)

Pha động

| Thời gian (phút) | Nước : Axetonitril |
|------------------|--------------------|
| 0~25             | 65:35 → 45:55      |
| 25~28            | 45:55              |
| 28~30            | 45:55 → 65:35      |
| 30~35            | 65:35              |

Bộ dò: Quang phổ kế hấp thụ UV (227nm)

Tốc độ chảy: 0,6mL/phút

Lượng của mỗi hợp chất có liên quan (%) =  $100(R_i/R_u)$

Ri: Diện tích của mỗi hợp chất có liên quan phát hiện được trong phân tích dung dịch thử nghiệm

Ru: Tổng số của tất cả các diện tích pic phát hiện được trong phân tích dung dịch thử nghiệm

Bảng 3

| Thời gian bảo quản mẫu | RRT*                     |                          |        |                          |                          |                          |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                        | 0,87±0,02<br>(0,85~0,89) | 0,96±0,02<br>(0,94~0,98) | 1,00   | 1,10±0,02<br>(1,08~1,12) | 1,12±0,02<br>(1,10~1,14) | 1,44±0,05<br>(1,39~1,49) |
| Ví dụ so sánh 2-0 ngày | 0,04%                    | 0,03%                    | 99,74% | -                        | -                        | -                        |
| Ví dụ so sánh 2-3 tuần | 0,76%                    | 1,12%                    | 92,59% | 0,18%                    | 0,27%                    | 0,93%                    |
| Ví dụ 3-0 ngày         | 0,03%                    | 0,02%                    | 99,64% | 0,02%                    | -                        | -                        |
| Ví dụ 3-3 tuần         | 0,11%                    | 0,15%                    | 95,44% | 0,06%                    | 0,08%                    | 0,22%                    |

\* RRT 0,87±0,02: Paclitaxel, hợp chất mở vòng oxetan

RRT 0,96±0,02: Paclitaxel, hợp chất mở vòng oxetan

RRT 1,00: Paclitaxel

RRT 1,10±0,02: Paclitaxel, sản phẩm phản ứng L-lactit

RRT 1,12±0,02: Paclitaxel, sản phẩm phản ứng D-lactit

RRT 1,44±0,05: Paclitaxel, hợp chất loại H<sub>2</sub>O

Từ Bảng 3 và Fig.1, có thể biết rằng dược phẩm dạng mixen polyme của Ví dụ 3 được bào chế theo một phương án của sáng chế có độ ổn định cải thiện và việc giảm lượng paclitaxel ở mức nhỏ hơn, so với chế phẩm của Ví dụ đối chứng 2, từ đó tác dụng của dược chất được chứa trong dược phẩm này có thể được duy trì một cách ổn định hơn.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp tinh chế copolyme khối lượng tính bao gồm khối ưa nước (A) và khối kỵ nước (B) bằng cách làm thăng hoa, trong đó khối ưa nước (A) là polyetylen glycol hoặc monometoxy polyetylen glycol, khối kỵ nước (B) là polylactit, polyglycolit hoặc tổ hợp của chúng, và quá trình thăng hoa được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C, và trong điều kiện áp suất chân không là 10 torr (1333Pa) hoặc nhỏ hơn.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó quá trình thăng hoa được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C và trong điều kiện áp suất chân không là 5 torr (667Pa) hoặc nhỏ hơn.
3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó quá trình thăng hoa được thực hiện trong thời gian từ 10 đến 74 giờ.
4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó quá trình thăng hoa được thực hiện trong thời gian từ 24 đến 48 giờ.
5. Chế phẩm copolyme khối lượng tính bao gồm khối ưa nước (A) và khối kỵ nước (B) đã được tinh chế bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 3 đến 5, trong đó chế phẩm này có trọng lượng phân tử trung bình số ( $M_n$ ) thấp hơn 3,0% hoặc ít hơn so với trọng lượng phân tử trung bình số ban đầu của copolyme khối lượng tính, trong đó khối ưa nước (A) là polyetylen glycol hoặc monometoxy polyetylen glycol, và khối kỵ nước (B) là polylactit, polyglycolit hoặc tổ hợp của chúng.

6. Chế phẩm copolyme khối lượng tính theo điểm 5, trong đó chế phẩm này có trọng lượng phân tử trung bình số ( $M_n$ ) thấp hơn 2,0% hoặc ít hơn so với trọng lượng phân tử trung bình số ban đầu của copolyme khối lượng tính.

7. Dược phẩm chống ung thư chứa chế phẩm copolyme khối lượng tính theo điểm 5.

8. Dược phẩm chống ung thư theo điểm 7, trong đó dược phẩm này là dược phẩm chứa mixen polyme.

9. Dược phẩm chống ung thư theo điểm 8, trong đó dược phẩm này chứa được chất ít hoà tan trong nước.

10. Dược phẩm chống ung thư theo điểm 9, trong đó dược chất ít hoà tan trong nước là một hoặc nhiều dược chất được chọn từ nhóm bao gồm paclitaxel, docetaxel, 7-epipaclitaxel, t-axetylpaclitaxel, 10-desaxetylpaclitaxel, 10-desaxetyl-7-epipaclitaxel, 7-xylosylpaclitaxel, 10-desaxetyl-7-glutarylpaclitaxel, 7-N,N-dimethylglyxylpaclitaxel, 7-L-alanylpaclitaxel và cabazitaxel.

Fig.1

