



(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)



1-0023653

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 47/02; A61P 9/10; (13) B
A61K 9/19; A61K 31/519

(21) 1-2016-03690

(22) 30/03/2015

(86) PCT/EP2015/056824 30/03/2015

(87) WO2015/150294A1 08/10/2015

(30) 14162727.3 31/03/2014 EP

(45) 25/05/2020 386

(43) 25/01/2017 346A

(73) Vasopharm GmbH (DE)

Friedrich-Bergius-Ring 15, 97076 Wuerzburg, Germany

(72) Scheurer Peter (DE); TEGTMEIER Frank (DE); SCHINZEL Reinhard (DE)

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Gia Việt (GIAVIET CO., LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG RẮN CHỨA DẪN XUẤT BIOPTERIN, PHƯƠNG PHÁP
BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DUNG DỊCH
TIÊM

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng rắn chứa hợp chất biopterin cũng như phương
pháp bào chế dược phẩm này. Dược phẩm rắn theo sáng chế có thể dùng để điều trị bệnh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng rắn chứa dẫn xuất biopterin, phương pháp bào chế dược phẩm này và phương pháp bào chế dung dịch tiêm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Biopterin và các dẫn xuất của nó là các phân tử được quan tâm trong lĩnh vực dược. Ví dụ, tetrahydrobiopterin (BH₄, sapropterin) gần đây đã được chấp thuận cho điều trị chứng tăng phenylalanin (HPA) ở người lớn và điều trị chứng phenylketon niệu (PKU) ở bệnh nhi tầm 4 tuổi và lớn hơn. Để điều trị, tetrahydrobiopterin được bào chế thành thuốc bán trên thị trường (bán dưới tên Kuvan) dưới dạng viên tan được cùng với thành phần Mannitol (E421), Canxi hydro phosphat, dạng khan, Crospovidon typ A, axit Ascorbic (E300), Natri stearyl fumarat và Riboflavin (E101). Xem công bố đơn yêu cầu cấp Patent quốc tế số WO2006/055511.

Các hợp chất biopterin có triển vọng điều trị khác là 4-amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin và 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin. Cả hai hợp chất này đã được chứng minh có các tính chất khác với các chất ức chế NO, khiến cho các hợp chất này có công hiệu phù hợp hơn các chất tương tự arginin “cổ điển” (Werner et al., (1996). Biochemical Journal 320, 93–6 hoặc patent Mỹ số US 5,922,713). Cả hai hợp chất này đã được chứng minh là hữu hiệu trong thử nghiệm TBI (ví dụ xem tài liệu, công bố đơn yêu cầu cấp patent quốc tế số WO 2004/084906, patent Mỹ số US 8,222,828, patent châu âu số 0 906 913 hoặc xem tài liệu: Terpolilli et al., J Neurotrauma. 2009; 26(11):1963-75). Tuy nhiên, các dẫn xuất biopterin này không được chấp thuận cho dùng trong điều trị. Vì vậy, cần phải có dược phẩm phù hợp cho trị liệu ở người. Lý tưởng nếu dược phẩm này là dễ dàng bào chế được, dễ sử dụng và còn ổn định nữa – lưu ý là các dẫn xuất biopterin đã hydro hóa là nhạy với oxy hóa, khi được bảo quản trong thời gian dài hay khi ở dạng dung dịch.

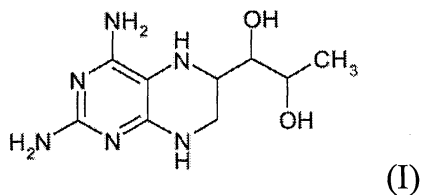
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa các dẫn xuất biopterin thỏa mãn các yêu cầu trên.

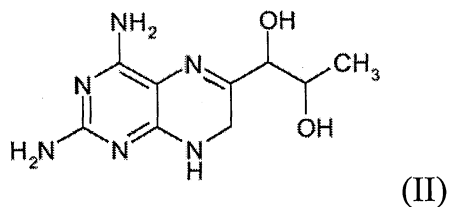
Sáng chế đề xuất giải quyết vấn đề trên bằng các phương án được xác định trong yêu cầu bảo hộ, trong bản mô tả chi tiết dưới đây, và được minh họa trong ví dụ thực hiện và các hình vẽ kèm theo.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng rắn (thích ứng để sử dụng qua đường tĩnh mạch) chứa:

- a) hợp chất có công thức (I):



và/hoặc hợp chất có công thức (II):



và

- b) ít nhất một muối phosphat.

Hợp phần dạng rắn theo sáng chế là có thể “thích ứng để sử dụng qua đường tĩnh mạch”. Nghĩa là, sau khi trộn hợp phần rắn này với chất mang dược dụng, tốt hơn nếu là chất lỏng dược dụng, như nước hay dung dịch đậm hay dịch lỏng hoàn nguyên bất kỳ, thì có thể sử dụng trực tiếp hợp phần thu được này theo đường tĩnh mạch. Vì vậy, sau khi trộn hợp phần dạng rắn này với chất mang dược dụng sẽ thu được dược phẩm sẵn sàng cho sử dụng theo đường tĩnh mạch.

Theo một phương án, trong dược phẩm của sáng chế, có ít nhất một muối phosphat là natri phosphat, kali phosphat hoặc amoni phosphat. Có thể chọn lựa muối phosphat này từ nhóm gồm Na_2HPO_4 (không có nước), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, NaH_2PO_4 (không có nước), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, K_2HPO_4 (không có nước), $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, KH_2PO_4 (không có nước) và các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác của dược phẩm này, muối phosphat này là $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và lượng $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ có trong hợp phần này được chọn sao cho tỷ số mol của $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ với hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) nằm trong khoảng từ 0,04 đến 0,4.

Theo phương án khác của dược phẩm, natri phosphat là $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, và lượng $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ có trong hợp phần này được chọn sao cho tỷ số mol giữa $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,09.

Theo phương án khác, dược phẩm này chứa hai muối natri phosphat khác nhau. Tùy chọn thì hai muối natri phosphat khác nhau này là $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

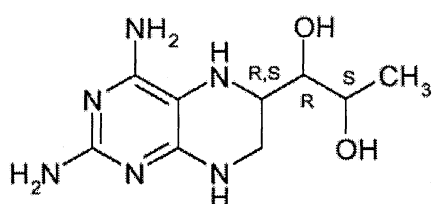
Theo một phương án của dược phẩm, lượng $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ có trong hợp phần này được chọn sao cho tỷ số mol của cả $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ với hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,5.

Theo một phương án của dược phẩm, lượng $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ có trong hợp phần này được chọn sao cho tỷ số mol của mỗi muối $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ với hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,5.

Theo phương án nữa của dược phẩm, hợp chất (I) và/hoặc hợp chất (II) có mặt dưới dạng bazơ tự do.

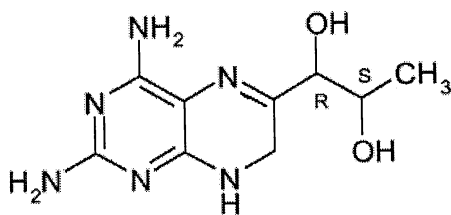
Theo một phương án của dược phẩm thì dược phẩm này là dược phẩm dạng đông khô nhanh.

Theo phương án khác của dược phẩm, hợp chất (I) là hợp chất có công thức (Ia):



(Ia).

Theo phương án khác của dược phẩm sáng chế, hợp chất (II) là hợp chất có công thức (IIa):



(IIa).

Theo một phương án của dược phẩm, dược phẩm này chứa thêm tá dược.

Theo phương án nữa của dược phẩm sáng chế, tá dược bổ sung này là muối vô cơ. Có thể chọn muối vô cơ này từ $MgCl_2$, $CaCl_2$, NH_4Cl , KCl , hoặc $NaCl$, tốt hơn nếu chọn $NaCl$.

Theo một phương án của dược phẩm, lượng $NaCl$ có trong hợp phần này được chọn sao cho tỷ số mol của $NaCl$ với hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) nằm trong khoảng từ 1,5 đến 4, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,8 đến 3,7.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế còn chứa nước kết tinh.

Theo phương án khác, dược phẩm của sáng chế được làm thích ứng để hoàn nguyên trong nước. “Thích ứng để hoàn nguyên trong nước” (nói về trạng thái đã loại nước hoặc cô đặc) có nghĩa là hợp phần có thể trở lại dạng lỏng bằng cách thêm nước vào.

Theo phương án nữa, dược phẩm theo sáng chế được làm thích ứng để sử dụng cho truyền dịch hoặc tiêm.

Theo một phương án của dược phẩm theo sáng chế, hợp chất (I) là (6R)-4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin.

Theo phương án khác nữa của dược phẩm này, hợp chất (I) là (6S)-4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin.

Theo phương án nữa của dược phẩm theo sáng chế, hợp chất (I) là hỗn hợp đồng phân lập thể không đối quang chứa (6R)-4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin nhiều hơn (6S)-4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin.

Theo một phương án của dược phẩm theo sáng chế, lượng (6R)-4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin và (6S)-4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin được chọn sao cho tỷ số giữa lượng (6R)-4-Amino-5, 6,7,8-tetrahydro-L-biopterin và (6S)-

4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2, tốt hơn nếu bằng khoảng 1,3.

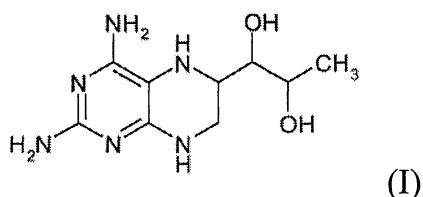
Theo phương án nữa của dược phẩm sáng chế, liều lượng đơn vị của hợp phần này chứa $650 \pm 60\text{mg}$ bazơ tự do của 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin, $140 \pm 30\text{mg}$ nước kết tinh, $70 \pm 7\text{mg}$ đinatri hydrophosphat đihydrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), $16.5 \pm 2\text{mg}$ natri dihydrophosphat đihydrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), và $350 \pm 30\text{mg}$ natri clorua (NaCl).

Theo phương án khác của dược phẩm, liều lượng đơn vị của hợp phần này chứa $650 \pm 60\text{mg}$ bazơ tự do 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin, $60 \pm 50\text{mg}$ nước kết tinh, $70 \pm 7\text{mg}$ đinatri hydro phosphat đihydrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), $12 \pm 2,5\text{mg}$ natri dihydro phosphat đihydrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), và $350 \pm 30\text{mg}$ natri clorua (NaCl).

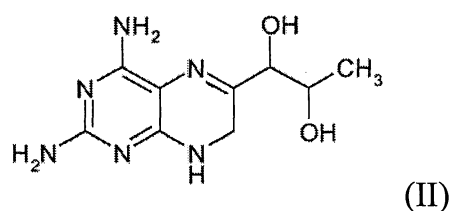
Theo một phương án của dược phẩm, hợp phần này chứa thêm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hợp chất hoặc hơn nữa, trong đó các hợp chất bổ sung thêm này được lựa chọn từ nhóm gồm một hoặc nhiều hợp chất trong nhóm gồm 4-Amino-L-biopterin, (6R,S)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin, 1-[(6R,S)-2,4-Điamino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]propanol, 1-[(6R,S)-2,4-Điamino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]propan, (1R,2S)-1-[(6R,S)-2-(Axetylamin)-4-amino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]-1,2-điaxetoxi-propan, 2,4-Điamino-7,8-đihydropteridin, 2,4-Điaminopteridin.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm dạng rắn đông khô nhanh (được làm thích ứng để sử dụng theo đường tĩnh mạch) có chứa:

a) hợp chất có công thức (I):



và/hoặc hợp chất có công thức (II):

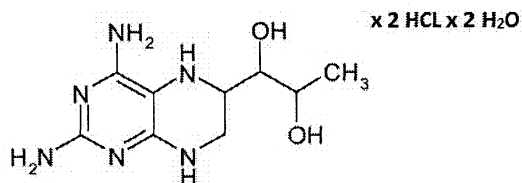


và

b) ít nhất một muối phosphat và tùy chọn là NaCl;

phương pháp này bao gồm các bước:

aa) hòa tan hợp chất có công thức (III) và/hoặc hợp chất có công thức (II):



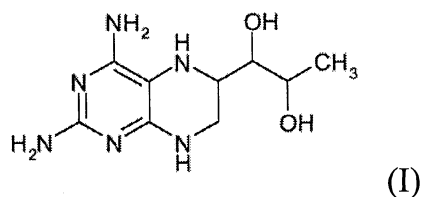
bằng dung dịch đậm, trong đó tốt hơn nếu đậm này chứa phosphat;

bb) làm đông khô nhanh dung dịch thu được ở bước aa).

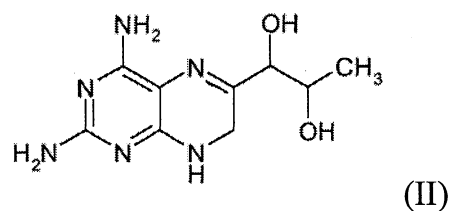
Theo một phương án, phương pháp này còn có bước hòa tan chất đông khô nhanh nhận được ở bước bb) trong dịch lỏng được dụng để bào chế dung dịch tiêm được.

Theo đó, sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế dung dịch tiêm được, dung dịch này có chứa:

a) hợp chất có công thức (I):



và/hoặc hợp chất có công thức (II):

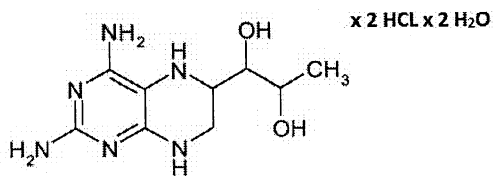


và

b) ít nhất một muối phosphat và tùy chọn là NaCl;

phương pháp này bao gồm các bước:

aa) hòa tan hợp chất có công thức (III) và/hoặc (II):



(III),

bằng dung dịch đệm, trong đó tốt hơn nếu đệm này chứa phosphat;

- bb) làm đông khô nhanh dung dịch thu được ở bước aa);
- cc) hoàn nguyên chất đông khô nhanh thu được ở bước bb) trong dịch lỏng được dùng để bào chế dung dịch tiêm được, trong đó chất đông khô nhanh thu được ở bước bb) đã được đổ vào lọ đựng.

Theo một phương án của phương pháp này, chất đông khô nhanh thu được ở bước bb) được đổ vào lọ đựng loại 50ml,

- (i) tốt hơn nếu đổ vào với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5g, tốt hơn nếu là 1,25g chế phẩm dạng rắn; hoặc
- (ii) tốt hơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,4g, tốt hơn nếu là 1,15g chế phẩm dạng rắn.

Theo phương án khác của phương pháp theo sáng chế này, dung dịch đệm ở bước aa) là natri hydro phosphat có chứa ít nhất một muối phosphat.

Theo phương án khác của phương pháp này, đệm trong bước aa) chứa NaOH, đệm natri hydro phosphat và nước. Tùy chọn thì NaOH này là NaOH 5N.

Theo phương án khác của phương pháp này, đệm natri hydro phosphat này được bào chế bằng cách hòa tan riêng rẽ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Theo phương án nữa của phương pháp này, dung dịch đệm natri hydro phosphat có độ pH 7,4 bằng cách hòa tan dung dịch $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vào phần $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ đã hòa tan.

Theo một phương án của phương pháp theo sáng chế, dung dịch đệm này chứa 12-16% (w/w = khối lượng/khối lượng) là NaOH 5N, 8-12 % (w/w) là đệm natri hydro phosphat và 74-78% (w/w) là nước dùng cho tiêm.

Theo phương án nữa, dung dịch thu được ở bước aa) được lọc vô trùng, tốt hơn là lọc bằng màng lọc cỡ 0,22 μm .

Theo phương án nữa của phương pháp này, đệm có pH khoảng 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14.

Theo phương án nữa của phương pháp này, dung dịch ở bước aa) có pH khoảng 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc 11 và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,6, tốt nhất nếu là 7,4.

Phương án khác của phương pháp theo sáng chế là chất đông khô nhanh thu được ở bước bb) sẽ được đổ vào lọ chứa, tốt hơn nếu đổ vào với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5g, tốt hơn nữa là 1,25g chế phẩm dạng rắn; hoặc tốt hơn là đổ vào với lượng nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,4g, tốt hơn nữa nếu là 1,15g chế phẩm dạng rắn.

Phương án khác của phương pháp này là dung dịch đệm được bào chế bằng đệm đã loại không khí. Theo một phương án, đệm được loại không khí bằng nitơ cho đến khi hàm lượng oxy là <1,0ppm.

Phương án nữa của phương pháp theo sáng chế là sau khi bào chế dung dịch thì bắt đầu quá trình làm đông khô nhanh gần 2 giờ sau đó.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm thu được từ phương pháp của sáng chế này.

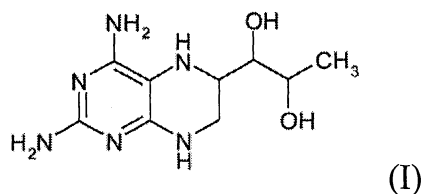
Sáng chế còn mô tả việc sử dụng được phẩm dạng đông khô nhanh của sáng chế để bào chế thuốc cho điều trị cá thể bị thương tổn não do chấn thương như thương tổn ở đầu dạng kín, tăng áp hộp sọ và cả cho điều trị thương tổn não thứ cấp hoặc thương tổn não không phải do chấn thương như đột quỵ hay viêm màng não.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh, bao gồm bước sử dụng được phẩm dạng đông khô nhanh của sáng chế ở cá thể có nhu cầu. Theo một phương án, phương pháp điều trị này dùng liều lượng hàng ngày tối đa là 20mg/kg thể trọng và cho một ngày, tốt hơn nếu là 17,5, 15,0, hoặc 12,5, 10, 8,5, 7,5, 5,0, hoặc 2,5mg/kg thể trọng và cho một ngày.

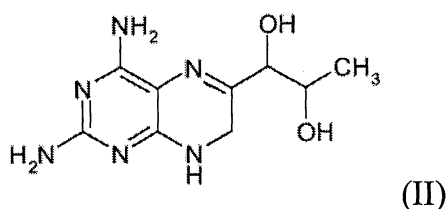
Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm dạng đông khô nhanh để sử dụng trong điều trị bệnh, việc sử dụng này bao gồm các bước cho cá thể có nhu cầu sử dụng được phẩm dạng đông khô nhanh. Theo một phương án, liều lượng hàng ngày tối đa là 20mg/kg thể trọng và cho một ngày, tốt hơn là 17,5, 15,0, hoặc 12,5, 10, 8,5, 7,5, 5,0, hoặc 2,5mg/kg thể trọng và cho một ngày.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng rắn (thích ứng để sử dụng qua đường tĩnh mạch) chứa:

- a) hợp chất có công thức (I):



và/hoặc hợp chất có công thức (II):



và

- b) ít nhất một muối vô cơ, tốt hơn là NaCl.

Theo phương án này, lượng NaCl trong hợp phần này của sáng chế có thể được chọn sao cho tỷ số mol của NaCl với hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) nằm trong khoảng từ 1,5 đến 4, tốt hơn trong khoảng từ 1,8 đến 3,7, từ 1,85 đến 3,6, từ 1,9 đến 3,4, tốt nhất là từ 1,9 đến 2,5.

Theo một phương án tỷ số mol giữa NaCl và hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) là khoảng 2,2.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là sơ đồ điều chế dược chất 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-tryptophan dihydrochlorua dihydrat (VAS203).

Fig. 2 là quy trình bào chế thuốc VAS203 theo sáng chế.

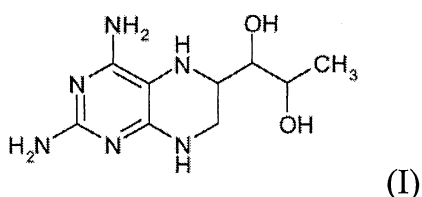
Fig. 3 là tính ổn định của các lọ đựng 1g VAS203 (batch no. 928606), bảo quản ở 2-8°C (Bảng 5).

Mô tả chi tiết sáng chế

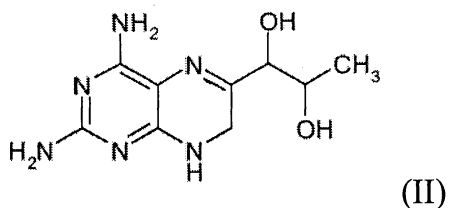
Một mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm. Ngoài ra, những hợp phần này phải dễ sử dụng và ổn định. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra là khi sử dụng muối phosphat rắn (sử dụng riêng hoặc sử dụng cùng với muối vô cơ như NaCl hoặc KCl) cùng với các dẫn xuất biopterin rắn như các hợp chất công thức (I) hoặc (II) sẽ tạo ra dược phẩm (dạng chế phẩm) có thể thích ứng rất tốt để có được giá trị pH hay khoảng pH cũng như nồng độ molal đồng thẩm áp mà khi hòa tan, sẽ phù hợp để sử dụng luôn cho trị liệu. Dược phẩm dạng rắn đặc biệt phù hợp và dễ sử dụng, vì các hợp phần này đã được làm thích ứng để sử dụng qua đường tĩnh mạch, nhờ vậy đảm bảo sử dụng tiết kiệm. Ngoài ra, vấn đề oxy hóa dẫn xuất biopterin trong chất lỏng được giải quyết bằng giải pháp là hợp phần dạng rắn.

Vì vậy, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng rắn (thích ứng để dùng qua đường tĩnh mạch) chứa:

- a) hợp chất có công thức (I):



và/hoặc hợp chất có công thức (II):

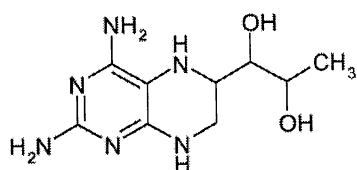


và

- b) ít nhất một muối phosphat.

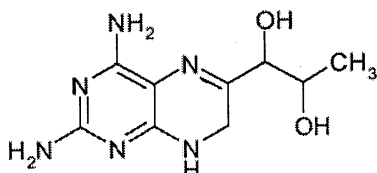
Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm dạng rắn (đã thích ứng để sử dụng qua đường tĩnh mạch) chứa:

- a) hợp chất có công thức (I):



(I)

và/hoặc hợp chất có công thức (II):



(II)

và

b) ít nhất một muối vô cơ, cụ thể là NaCl.

Thuật ngữ “rắn” hoặc “hợp phần dạng rắn” khi được sử dụng trong bản mô tả này là để chỉ các phần tử (ion, nguyên tử hoặc phân tử hoặc các hợp chất) được lèn chặt vào nhau. Lực giữa các phần tử này mạnh đến nỗi chúng không thể chuyển động tự do mà chỉ có thể dao động. Kết quả là dạng rắn có hình dạng ổn định, rõ ràng, và thể tích xác định. Phần tử rắn chỉ có thể thay đổi hình dạng bởi tác động của lực, như khi bị phá vỡ hay bị cắt. Ở dạng rắn tinh thể, các phần tử (nguyên tử, phân tử, hoặc ion) được lèn chặt theo trật tự thông thường, kiểu lặp lại. Có nhiều loại cấu trúc tinh thể khác nhau, và cùng một chất có thể có hơn một loại cấu trúc (hoặc pha rắn). Thuật ngữ “rắn” cũng bao hàm các hợp phần/chất/chất rắn vô định hình hoặc phi tinh thể. Thường thì trạng thái tổ hợp được xác định ở nhiệt độ phòng và áp suất môi trường xung quanh. Nhiệt độ phòng thường là khoảng nhỏ nhiệt độ tại đó không khí không nóng cũng như không lạnh, thường là khoảng từ 20 đến 23,5°C với trung bình là 21°C (70°F). Áp suất môi trường xung quanh là áp suất trong khoảng từ 900 đến 1200hPa (hekto Pascal), tốt hơn là khoảng 1000hPa. Chất rắn có thể chuyển thành chất lỏng bằng cách làm nóng chảy, và chất lỏng có thể chuyển thành chất rắn bằng cách làm lạnh. Chất rắn cũng có thể chuyển trực tiếp thành khí qua quá trình thăng hoa.

Hợp phần dạng rắn theo sáng chế có thể được sử dụng (thường là dùng khi hòa tan trong chất lỏng như nước) cho cá thể (“sử dụng”). Điều này cho phép sử dụng liều hữu hiệu trị liệu của hợp phần rắn ở cá thể.

"Lượng hữu hiệu trị liệu" là liều lượng hợp chất có công thức (I) và/hoặc hợp chất có công thức (II) sẽ tạo ra tác dụng khi được sử dụng. Liều lượng chính xác sẽ phụ thuộc vào mục đích điều trị, và sẽ do người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xác định nhờ sử dụng các kỹ thuật đã biết. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng phải có điều chỉnh khi chuyển vận thuốc toàn thân so với chuyển vận khu trú, điều chỉnh theo lứa tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe, giới tính, chế độ ăn, thời gian sử dụng, mức độ tương tác thuốc và mức độ nặng nhẹ của bệnh, và việc điều chỉnh này sẽ được xác định bằng thử nghiệm thông thường do người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tiến hành. Liên quan đến điều này, lưu ý lại là cả hai hợp chất, 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin và 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin đều có được tính. Cũng lưu ý là 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin có thể được thu nhận bằng cách oxy hóa (còn gọi là oxy hóa tự phát) từ 4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin. Vì vậy, hợp phần của sáng chế có thể chỉ chứa 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin hoặc chỉ chứa 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin hoặc chứa hỗn hợp của hai chất này theo tỷ lệ bất kỳ.

Có thể sử dụng hợp phần dạng rắn của sáng chế cho trị liệu ở người và trong thú y. Những hợp chất có hoạt tính trị liệu mong muốn này có thể được sử dụng trong chất mang dược dụng cho bệnh nhân/cá thể, theo mô tả ở đây. Tùy thuộc vào cách đưa thuốc vào cơ thể, có thể bào chế các hợp chất này theo nhiều cách được bàn dưới đây. Có thể sử dụng riêng hợp phần dạng rắn của sáng chế hoặc sử dụng phối hợp với các cách điều trị khác.

Hợp phần dạng rắn của sáng chế còn có thể được "làm thích ứng để sử dụng theo đường tĩnh mạch". Có nghĩa là, sau khi trộn hợp phần dạng rắn này, tốt hơn là trộn với chất mang dược dụng, và tốt hơn nếu chất mang dược dụng này là chất lỏng dược dụng, như nước hay dung dịch đệm hoặc chất lỏng hoàn nguyên bất kỳ như được đề cập dưới đây, thì có thể sử dụng luôn hợp phần nhận được theo cách này theo đường tĩnh mạch. Vì vậy, sau khi trộn hợp phần dạng rắn này với chất mang dược dụng sẽ nhận được hợp phần sẵn sàng để sử dụng, và thích hợp cho dùng qua đường tĩnh mạch. Sử dụng qua đường tĩnh mạch là tiêm truyền hoặc tiêm chất lỏng trực tiếp vào

ven, thường là bằng xi lanh tiêm lấp kim rỗng chọc sâu vào da đủ để đưa thuốc vào cơ thể.

Vì vậy, theo phương án ưu tiên, dược phẩm của sáng chế được làm thích ứng cho sử dụng bằng cách tiêm truyền hoặc tiêm. Thuật ngữ “tiêm truyền” nghĩa là tiêm liên tục trong một thời gian nhất định. Ví dụ về cách sử dụng này là có thể kéo dài từ 10 phút đến 4 ngày. Vì vậy, tiêm truyền có thể kéo dài tới 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 32, 40, 48, 56, 68, 72, 86, hoặc 96 giờ. “Tiêm” có nghĩa là phương pháp tiêm nhanh đưa chất lỏng vào cơ thể bệnh nhân. Thường thì cách này kéo dài không quá 10 phút. Tuy nhiên, tiêm có thể được lặp lại trong ngày ở các thời điểm khác nhau. Ví dụ, có thể tiêm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 hoặc 9 lần trong một ngày. Có thể tiêm tiếp trong 1, 2, 3 hoặc 4 ngày. Tuy nhiên, tiêm hoặc tiêm truyền có thể kéo dài hơn, khi cần. Điều rõ ràng là thời gian dùng chính xác sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố.

Thông thường, hợp phần để dùng theo đường tĩnh mạch là hợp phần dạng rắn theo sáng chế đã trộn chất mang dược dụng, ví dụ, trộn với dung dịch đệm nước đẳng trương vô trùng để tạo ra dung dịch dược chất. Khi cần, hợp phần/dung dịch này có thể có cả chất hòa tan và chất gây tê cục bộ như lignocain để giảm đau ở vị trí tiêm. Thông thường, các thành phần được cung cấp riêng rẽ hoặc được trộn với nhau thành một dạng liều lượng đơn vị, ví dụ, dưới dạng bột đông khô nhanh hoặc chất cô đặc không có nước để trong vật chứa bịt kín như lọ, trong ống ampun hay túi giấy kín có ghi rõ số lượng hợp chất (I) và/hoặc hợp chất (II). Khi sử dụng hợp phần/dung dịch này bằng cách tiêm truyền, có thể phân phối thuốc bằng chai truyền dịch có chứa nước hoặc nước muối dược dụng vô trùng. Khi sử dụng hợp phần này bằng cách tiêm hoặc tiêm truyền, có thể dùng ống ampun đựng nước hoặc nước muối vô trùng để tiêm sao cho trộn được các thành phần với nhau trước khi sử dụng.

Thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là đã được cơ quan quản lý dược phẩm chấp thuận cho sử dụng hoặc được Dược điển ghi nhận là sử dụng được ở động vật, và cụ thể hơn là ở người. Thông thường “dược dụng” còn có nghĩa là “chấp nhận được về mặt sinh lý” nghĩa là dịch lỏng/chất mang phù hợp với cá thể sống hoặc có đặc tính chức năng bình thường ở cá thể sống và không gây độc hay bất kỳ tác dụng có hại nào.

Dịch lỏng/chất mang này có cùng pH và/hoặc nồng độ molal đồng thẩm áp như dịch trong cơ thể, ví dụ máu động vật.

“Chất lỏng được dụng” có thể là chất bất kỳ trong danh sách minh họa không nhằm mục đích giới hạn sau đây gồm các dung môi có nước hoặc không có nước. Dung môi không có nước là propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu ô liu, và các este hữu cơ tiêm được như etyl oleat. Dung môi có nước gồm nước, dung dịch alcohol/nước, nhũ tương hay hỗn dịch, kể cả nước muối và môi trường đã được đệm, dung dịch ion natri, Ringer's dextroza, dextroza và ion natri, dung dịch Ringer đã lactat hóa, hoặc dầu không bay hơi. Các chất mang dùng cho đường tĩnh mạch là chất lỏng và các chất dinh dưỡng bổ sung, các chất điện phân bổ sung (như các chất trong dung dịch dextroza Ringer), và chất tương tự. Chất lỏng được dụng được ưu tiên là dung môi có nước, chẳng hạn như nước tiêm vô trùng.

Theo một phương án, dược phẩm dạng rắn của sáng chế được tái cấu trúc trước khi sử dụng. Theo phương án khác, dược phẩm của sáng chế được làm thích ứng để hoàn nguyên trong nước. “Hoàn nguyên trong nước” có nghĩa là đưa hợp phần (đã loại nước hoặc bị cô đặc) trở lại dạng lỏng bằng cách cho thêm dịch lỏng được dụng như đã đề cập ở trên. Tốt hơn nếu hợp phần dạng rắn của sáng chế được hoàn nguyên trong nước.

Sáng chế có thể bao hàm nhiều loại hợp phần dạng rắn khác nhau. Ví dụ, hợp phần dạng rắn có thể chứa hợp chất (I) và/hoặc hợp chất (II), ngoài muối phosphat. “Muối phosphat” là muối phosphat đã biết bất kỳ có thể sử dụng được. Muối phosphat là để chỉ nhiều tổ hợp khác nhau giữa phosphat hóa học với muối và chất khoáng. Theo một phương án của dược phẩm sáng chế, có ít nhất một muối phosphat là natri phosphat, kali phosphat hoặc amoni phosphat. Có thể chọn muối phosphat từ nhóm gồm Na_2HPO_4 (không có nước), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, NaH_2PO_4 (không có nước), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, K_2HPO_4 (không có nước), $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, KH_2PO_4 (không có nước) và các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của dược phẩm, muối phosphat này là $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và lượng $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ có trong hợp phần này được chọn sao cho tỷ số mol giữa $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ với hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) nằm trong khoảng từ 0,04 đến 0,4,

tốt hơn nếu trong khoảng từ 0,05 đến 0,35, trong khoảng từ 0,075 đến 0,25, trong khoảng từ 0,09 đến 0,2. Theo một phương án, tỷ số mol giữa $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) là khoảng 0,144.

Theo phương án nữa của dược phẩm sáng chế, natri phosphat là $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, và lượng $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ có trong hợp phần này được chọn sao cho tỷ số mol giữa $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,09, tốt hơn là trong khoảng từ 0,015 đến 0,07, trong khoảng từ 0,02 đến 0,05, trong khoảng từ 0,025 đến 0,04, trong khoảng từ 0,035 đến 0,05. Theo một phương án, tỷ số mol giữa $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) là khoảng 0,038.

Theo phương án khác, dược phẩm của sáng chế chứa hai muối natri phosphat khác nhau. Tùy chọn thì hai muối natri phosphat khác nhau này là $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Theo một phương án của dược phẩm sáng chế, lượng $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ có trong hợp phần này được chọn sao cho tỷ số mol của cả $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ với hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,5, tốt hơn là trong khoảng từ 0,03 đến 0,45, trong khoảng từ 0,04 đến 0,3, trong khoảng từ 0,05 đến 0,25, trong khoảng từ 0,06 đến 0,2, trong khoảng từ 0,07 đến 0,15. Theo một phương án, tỷ số mol của cả $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ với hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) là khoảng 0,18.

Theo một phương án của dược phẩm sáng chế, lượng $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ có trong hợp phần này được chọn sao cho tỷ số mol của mỗi chất trong số $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ với hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,5, tốt hơn là trong khoảng từ 0,025 đến 0,4, trong khoảng từ 0,025 đến 0,3, trong khoảng từ 0,025 đến 0,2, trong khoảng từ 0,03 đến 0,1. Theo một phương án, lượng $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ có trong hợp phần này được chọn sao cho tỷ số mol giữa $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,09 và lượng $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ có trong hợp phần này được chọn sao cho tỷ số mol giữa $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) nằm trong khoảng từ 0,04 đến 0,4. Vì vậy, cũng có thể sử dụng các lượng khác của muối phosphat $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ được đề cập ở trên. Theo một phương án, dược phẩm dạng rắn này chứa ít nhất 1, 2, 3, 4, 5, 6, muối phosphat hoặc hơn. Theo một phương án, hợp phần này chứa 2 muối phosphat (khác nhau).

Thuật ngữ "khoảng" trong bản mô tả này được hiểu là có thể có dao động về giá trị hay khoảng giá trị (như pH, nồng độ, phần trăm, tỷ số mol, thời gian, v.v..) vốn có thể thay đổi đến 5%, 10%, 15% hoặc hơn nữa kể cả đến 20% so với giá trị đã xác định. Ví dụ, nếu chế phẩm chứa lượng hợp chất khoảng 5mg/ml, thì được hiểu là chế phẩm có thể chứa hợp chất này với lượng từ 4 đến 6mg/ml, tốt hơn là từ 4,25 đến 5,75mg/ml, tốt hơn nữa từ 4,5 đến 5,5mg/ml và thậm chí tốt hơn nữa là từ 4,75 đến 5,25mg/ml, và tốt nhất là 5mg/ml. Cách hiểu như vậy cũng được áp dụng cho tỷ số mol. Ví dụ tỷ số mol bằng khoảng 1 có nghĩa là tỷ số này nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,2, tốt hơn là từ 0,85 đến 1,15, tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1, thậm chí tốt hơn nữa từ 0,95 đến 1,05 và tốt nhất là bằng 1.

Theo cách khác, sáng chế đề cập đến hợp phần dạng rắn có chứa hợp chất (I) và/hoặc hợp chất (II) và muối vô cơ khác với muối phosphat. Trong các hợp phần này, muối vô cơ có thể là thành phần duy nhất, bên cạnh hợp chất (I) hoặc (II) (trường hợp này không có muối phosphat). Theo cách khác, ở hợp phần của sáng chế thì muối vô cơ có thể kết hợp với ít nhất một phosphat. Thuật ngữ "muối vô cơ" được dùng ở đây là để chỉ mọi muối vô cơ phù hợp. Tùy chọn thì muối vô cơ được chọn từ $MgCl_2$, $CaCl_2$, NH_4Cl , KCl , hoặc $NaCl$. Theo một phương án ưu tiên muối vô cơ này là $NaCl$.

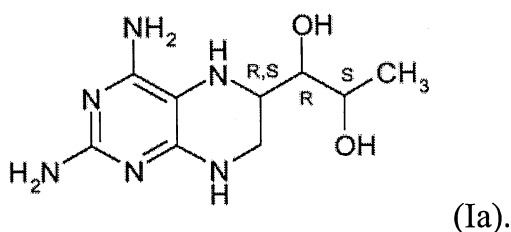
Theo một phương án của dược phẩm sáng chế, lượng $NaCl$ có trong hợp phần này (khi chỉ có $NaCl$ hoặc khi có thêm cả ít nhất một phosphat) được chọn sao cho tỷ số mol của $NaCl$ với hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) nằm trong khoảng từ 1,5 đến 4, tốt hơn là trong khoảng từ 1,8 đến 3,7, từ 1,85 đến 3,6, từ 1,9 đến 3,4, tốt nhất là trong khoảng từ 1,9 đến 2,5. Theo một phương án, tỷ số mol của $NaCl$ đối với hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) là khoảng 2,2

Ở hợp phần theo sáng chế, hợp chất (I) và/hoặc hợp chất (II) có thể có mặt dưới dạng hỗn hợp đồng phân lập thể không đối quang hoặc hỗn hợp của 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 đồng phân lập thể của hợp chất (I) và 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 đồng phân lập thể của hợp chất (II), tốt hơn là hỗn hợp của một hoặc hai đồng phân lập thể.

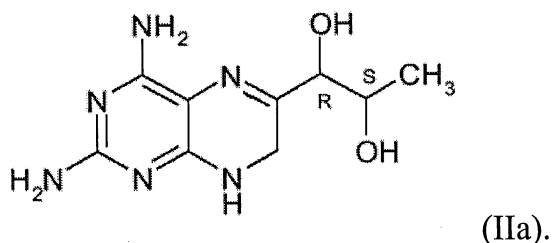
Hợp chất công thức (I) vì vậy có thể là các hỗn hợp đồng phân lập thể không đối quang của hợp chất (I) hoặc hỗn hợp của một hay nhiều đồng phân lập thể của hợp chất công thức (I). Hợp chất (I) có thể là (6R)-4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin. Theo phương án nữa hợp chất (I) là (6S)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin. Theo phương án khác, hợp chất (I) là hỗn hợp đồng phân lập thể không đối quang chứa

(6R)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin nhiều hơn (6S)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin. Theo một phương án, lượng (6R)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin và (6S)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin được chọn sao cho tỷ số giữa lượng (6R)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin và (6S)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2, tốt hơn là trong khoảng từ 0,5 đến 1,9, từ 0,7 đến 1,8, từ 0,8 đến 1,7, từ 0,9 đến 1,6, từ 1 đến 1,5, tốt nhất là từ 1,1 đến 1,4. Theo một phương án, lượng (6R)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin và (6S)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin được chọn sao cho tỷ số giữa lượng (6R)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin và lượng (6S)-4-Amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-L-biopterin là khoảng 1,3. Theo một phương án, dược phẩm của sáng chế chỉ chứa hợp chất (I).

Hợp chất (I) cũng có thể là hợp chất có công thức (Ia):



Tương tự, hợp chất công thức (II) khi được đề cập đến là có thể gồm các hỗn hợp đồng phân lập thể của hợp chất (II) hoặc là hỗn hợp của một hay nhiều đồng phân lập thể của hợp chất công thức (II). Theo một phương án của dược phẩm theo sáng chế, hợp chất (II) là 4-Amino-7,8-đihydro-L-biopterin. Theo phương án khác, hợp chất (II) là hợp chất có công thức (IIa):



Theo một phương án, dược phẩm của sáng chế chỉ chứa hợp chất (II).

Khi là thành phần của dược phẩm dạng rắn này, hợp chất (I) và/hoặc hợp chất (II) cũng có thể có mặt dưới dạng bazơ tự do. “Bazơ tự do” khi được dùng trong bản mô tả này là để chỉ dạng bazơ tinh khiết của amin, ngược với dạng muối của nó. Ngoài

ra, thuật ngữ này được sử dụng để đề cập dạng amin đã khử proton của hợp chất. Ion đối thông thường là loại ion từ axit vô cơ như clorua tích điện âm, chẳng hạn. Ví dụ, so sánh amin bazơ tự do (NH_2) với amin hydroclorua ($\text{NH}_3^+ \text{Cl}^-$) khi thêm HCl.

Như đã đề cập, các dẫn xuất biopterin là nhạy với quá trình oxy hóa khi ở dạng lỏng. Vì vậy, dược phẩm dạng rắn cũng có thể được cung cấp dưới dạng dược phẩm dạng đông khô nhanh. Thuật ngữ “đông khô nhanh” khi được sử dụng trong bản mô tả này là để chỉ việc sấy khô ở nhiệt độ thấp, là quá trình loại nước. Quá trình sấy khô ở nhiệt độ thấp được thực hiện bằng cách làm lạnh sâu chất liệu và sau đó giảm áp suất xung quanh làm cho nước đóng băng ở chất liệu này thăng hoa trực tiếp từ pha rắn sang pha khí. Theo một phương án, hàm lượng nước còn lại ở sản phẩm đông khô nhanh này sẽ nằm trong khoảng từ 0% đến 15%, tốt hơn là trong khoảng từ 0% đến 12%, (w/w). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ biết được các phương pháp đông khô nhanh.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ biết được rằng dược phẩm có thể còn chứa thêm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 tá dược hoặc hơn. “Tá dược” hoặc chất phụ gia là các hợp chất thêm vào hợp chất có công thức (I) và/hoặc (II). Các chất phụ gia này có thể có chức năng riêng cụ thể. Có thể thêm chúng vào để tăng kích thước, trợ giúp quá trình bào chế, tăng tính ổn định, tăng cường khả năng chuyển vận thuốc và hướng đích, và cải thiện mức độ an toàn của thuốc hoặc tính chất dược động học. Các thành phần được sử dụng trong quá trình bào chế thuốc mà chưa chắc đã có trong hợp phần dạng rắn của sáng chế cũng được coi là tá dược (ví dụ như nước dùng cho sản phẩm đông khô nhanh, và khí trơ ở phần phía trên của lọ chứa). Các tá dược phù hợp là tinh bột, glucoza, lactoza, sucroza, trehaloza, mannitol, sorbitol, glyxin, histidin, raffinosa, gelatin, malt, gạo, bột mỳ, chalk, silica gel, natri stearat, glyxerol monostearat, talc, ion natri, sữa tách béo dạng khô, glyxerol, propylen, glycol, dextroza, dextran, nước, etanol và các chất tương tự. Nếu muốn, hợp phần này cũng có thể chứa một lượng nhỏ chất làm ẩm hoặc chất nhũ hóa, hoặc chất đệm pH. Những hợp phần này có thể có dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương và dạng tương tự.

Ví dụ, hợp phần dạng rắn theo sáng chế chứa hợp chất công thức (I) và/hoặc công thức (II) và muối phosphat, và có thể thêm tá dược là muối vô cơ. Muối vô cơ này có thể là muối vô cơ bất kỳ như đã đề cập ở trên. Mặt khác, nếu dược phẩm của sáng chế, chứa hợp chất công thức (I) và/hoặc công thức (II) và muối vô cơ, tá dược bổ

sung có thể là muối phosphat. Muối phosphat này có thể là muối phosphat bất kỳ như đã đề cập ở trên.

Ngoài các tá dược có thể có trong dược phẩm dạng rắn của sáng chế, theo một phương án, dược phẩm của sáng chế có thể chứa nước kết tinh, và tất nhiên là cả tá dược bổ sung khi cần. Thuật ngữ, “nước tinh thể” hoặc “nước hydrat hóa” hoặc “nước kết tinh” có nghĩa thông thường là nước xuất hiện trong tinh thể –theo sáng chế này, cả muối vô cơ như Na_2HPO_4 hay NaH_2PO_4 cũng như dẫn xuất biopterin của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) có thể có nước tinh thể. Trong khi ở các muối phosphat rắn như $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, hoặc $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ thì nước tinh thể có mặt với lượng stoichiometric xác định, thì lượng nước kết tinh có trong dạng rắn của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) có thể thay đổi tùy theo điều kiện tổng hợp và/hoặc kết tinh hợp chất này được sử dụng để bào chế chế phẩm dạng rắn của sáng chế. Không bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết nào, tác giả sáng chế tin là nước tinh thể có trong dạng rắn của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) có thể được liên kết với hai nhóm amin của hợp chất (I) hoặc (II) vốn có mặt dưới dạng bazơ tự do qua các liên kết hydro, chẳng hạn. Để minh họa, sau đây là một liều lượng đơn vị của hợp phần sáng chế chứa $650 \pm 60\text{mg}$ bazơ tự do 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin, $140 \pm 30\text{mg}$ nước kết tinh, $70 \pm 7\text{mg}$ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $16,5 \pm 2\text{mg}$ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, và $350 \pm 30\text{mg}$ natri clorua (NaCl). Ở liều lượng đơn vị này, hai muối natri phosphat này có mặt dưới dạng dihydrat, trong khi nước kết tinh có mặt với lượng $140 \pm 30\text{mg}$ nước kết tinh chỉ là lượng nước liên kết với bazơ tự do của hợp chất (I) và/hoặc hợp chất (II). Ví dụ khác về liều lượng đơn vị của hợp phần chứa $650 \pm 60\text{mg}$ bazơ tự do 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin, $60 \pm 50\text{mg}$ nước kết tinh, $70 \pm 7\text{mg}$ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $12 \pm 2,5\text{mg}$ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, và $350 \pm 30\text{mg}$ natri clorua (NaCl).

Như đã đề cập, dược phẩm của sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng liều lượng đơn vị. “Liều lượng đơn vị” của dược phẩm dạng rắn theo sáng chế có nghĩa là các thành phần được trộn với nhau thành liều lượng đơn vị, thường là hỗn hợp các thành phần hoạt chất như hợp chất (I) và/hoặc hợp chất (II) và các thành phần không phải thuốc (tá dược) như ít nhất một muối phosphat và/hoặc ít nhất một muối vô cơ. Ngoài ra, liều lượng đơn vị có thể còn chứa tá dược như ít nhất là một muối phosphat

hoặc ít nhất một muối vô cơ và/hoặc cùng với vật liệu không tái sử dụng được có thể không phải là thành phần hợp phần hoặc không phải là vật liệu bao gói (như vỏ nang, chẳng hạn). Thuật ngữ liều lượng đơn vị cũng có thể bao hàm thành phần bao gói không tái sử dụng được (đặc biệt khi mỗi sản phẩm thuốc được đóng gói riêng rẽ). Liều lượng đơn vị cũng có thể bao hàm được phẩm dạng rắn đã hoàn nguyên của sáng chế.

Dưới đây là ví dụ về liều lượng đơn vị với tỷ số mol của các thành phần được nêu cụ thể.

		Hợp phần	Khối lượng Mol	Mol (trung bình)	Dạng
$C_9H_{16}N_6O_2$	Hợp chất công thức (I)	650 +/- 60 mg	240,27g/mol	0,0027053	Rắn
$C_9H_{14}N_6O_2$	Hợp chất công thức (II)	650 +/- 60mg	238,26g/mol	0,0027282	Rắn
H_2O	Nước tinh thể	140+/- 30 mg	18,02 g/mol	0,0077691	
NaCl	Natri clorua	350+/- 30 mg	58,44 g mol ⁻¹	0,005989	Muối
$Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	Đinatri hydrophosphat Đihydrat	70+/-7 mg	177,99 g/mol	0,0003932	Đihydrat rắn
$NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$	Natri dihydrophosphat Đihydrat	16,5+/-2 mg	156,01g/mol	0,0001057	Đihydrat rắn

Tỷ số mol giữa nNaCl /n hợp chất (I) = 0,005989 mol /0,0027053mol ~ 2,214

Tỷ số mol giữa nNaCl /n hợp chất (II) = 0,005989 mol /0,0027282mol ~ 2,195

Tỷ số mol giữa n $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ + n $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ /n hợp chất (I) = 0,0003932mol+ 0,0001057mol/ 0,0027053 mol ~ 0,18

Tỷ số mol giữa n $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ + n $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ /n hợp chất (II) = 0,0003932mol+ 0,0001057mol / 0,0027282 mol ~ 0,18

Tỷ số mol giữa n $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ /n hợp chất (I) = 0,0003932mol/0,0027053mol ~ 0,145

Tỷ số mol giữa $n\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ / n hợp chất (II) = $0,0003932\text{mol} / 0,0027282\text{ mol}$
 $\sim 0,144$

Tỷ số mol giữa $n\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ / n hợp chất (I) = $0,0001057\text{ mol} / 0,0027053\text{mol}$ $\sim$
 $0,038$

Tỷ số mol giữa $n\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ / n hợp chất (II) = $0,0001057\text{ mol} / 0,0027282\text{mol}$
 $\sim 0,038$

n hợp chất (I) = m hợp chất (I) / M hợp chất (I) = $0,710\text{g} / 240,27\text{ g mol}^{-1} = 0,002955$
 mol

n hợp chất (I) = m hợp chất (I) / M hợp chất (I) = $0,590\text{g} / 240,27\text{ g mol}^{-1} = 0,0024556$
 mol

n hợp chất (I) = m hợp chất (I) / M hợp chất (I) = $0,650\text{g} / 240,27\text{ g mol}^{-1} = 0,0027053$
 mol

n hợp chất (II) = m hợp chất (II) / M hợp chất (II) = $0,710\text{g} / 238,25\text{ g mol}^{-1} = 0,00298$
 mol

n hợp chất (II) = m hợp chất (II) / M hợp chất (II) = $0,590\text{g} / 238,25\text{ g mol}^{-1} =$
 $0,0024763\text{ mol}$

n hợp chất (II) = m hợp chất (II) / M hợp chất (II) = $0,650\text{g} / 238,25\text{ g mol}^{-1}$
 $= 0,0027282\text{ mol}$

$n\text{NaCl} = m\text{NaCl} / M\text{NaCl} = 0,380\text{g} / 58,44\text{ g mol}^{-1} = 0,0065023\text{ mol}$

$n\text{NaCl} = m\text{NaCl} / M\text{NaCl} = 0,320\text{g} / 58,44\text{ g mol}^{-1} = 0,0054757\text{ mol}$

$n\text{NaCl} = m\text{NaCl} / M\text{NaCl} = 0,350\text{g} / 58,44\text{ g mol}^{-1} = 0,005989\text{ mol}$

$n\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = m\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} / M\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 0,077\text{g} / 177,99\text{ g}$
 $\text{mol}^{-1} = 0,0004326\text{ mol}$

$n\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = m\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} / M\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 0,063\text{g} / 177,99\text{ g}$
 $\text{mol}^{-1} = 0,0003539\text{ mol}$

$n\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = m\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} / M\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 0,07\text{g} / 177,99\text{ g}$
 $\text{mol}^{-1} = 0,0003932\text{ mol}$

$n\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = m\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} / M\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 0,0185\text{g} / 156,01\text{g}$
 $\text{mol}^{-1} = 0,0001185\text{ mol}$

$n\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = m\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} / M\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 0,0145\text{g} / 156,01\text{g}$
 $\text{mol}^{-1} = 0,0000929\text{ mol}$

$$n\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = m\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} / M\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 0,0165\text{g}/156,01\text{g mol}^{-1} = 0,0001057\text{ mol}$$

$$n\text{H}_2\text{O} = m\text{H}_2\text{O} / M\text{H}_2\text{O} = 0,17\text{g}/18,02\text{g mol}^{-1} = 0,0094339\text{ mol}$$

$$n\text{H}_2\text{O} = m\text{H}_2\text{O} / M\text{H}_2\text{O} = 0,11\text{g}/18,02\text{g mol}^{-1} = 0,0061043\text{ mol}$$

$$n\text{H}_2\text{O} = m\text{H}_2\text{O} / M\text{H}_2\text{O} = 0,14\text{g}/18,02\text{g mol}^{-1} = 0,0077691\text{ mol}$$

Ngắn gọn là, liều lượng đơn vị được đề cập ở đây có thể chứa $650 \pm 60\text{mg}$ bazơ tự do 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin và/hoặc 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin, $140 \pm 30\text{mg}$ nước kết tinh, $70 \pm 7\text{mg}$ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $16,5 \pm 2\text{mg}$ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, và $350 \pm 30\text{mg}$ NaCl. Cũng có thể liều lượng đơn vị của hợp phần này có chứa $650 \pm 60\text{mg}$ bazơ tự do 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin, $60 \pm 50\text{mg}$ nước kết tinh, $70 \pm 7\text{mg}$ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $12 \pm 2,5\text{mg}$ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, và $350 \pm 30\text{mg}$ natri clorua (NaCl). Theo phương án điển hình, liều lượng đơn vị này là để đóng gói trong lọ chứa loại 50ml và sau khi hoàn nguyên bằng 50ml chất mang được dụng như nước ad inject (dùng cho tiêm) thì thu được dung dịch để tiêm truyền hoặc tiêm để sử dụng ngay lập tức. Vì vậy, ví dụ như sử dụng liều lượng đơn vị khác, chẳng hạn là lọ chứa loại 30ml, lượng của toàn bộ thành phần trong hợp phần này được điều chỉnh theo. Theo ví dụ lọ chứa loại 30ml này, lượng của mỗi thành phần sẽ được giảm xuống 3/5 (60%). Có nghĩa là, nếu liều lượng đơn vị trong lọ 50ml chứa $650 \pm 60\text{mg}$ bazơ tự do 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin và/hoặc 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin, $140 \pm 30\text{mg}$ nước kết tinh, $70 \pm 7\text{mg}$ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $16,5 \pm 2\text{mg}$ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, và $350 \pm 30\text{mg}$ NaCl, thì liều lượng đơn vị 30ml sẽ chứa $390 \pm 36\text{mg}$ bazơ tự do 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin và/hoặc 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin, $84 \pm 18\text{mg}$ nước kết tinh, $42 \pm 4,2\text{mg}$ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $9,9 \pm 1,2\text{mg}$ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, và $210 \pm 18\text{mg}$ NaCl.

Dược phẩm của sáng chế cũng có thể chứa thêm phân tử, ví dụ, các hợp chất liên quan tạo ra trong quá trình bào chế dược phẩm của sáng chế. Vì vậy, dược phẩm của sáng chế có thể chứa thêm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hợp chất, hoặc hơn. Các hợp chất có thêm này có thể được lựa chọn từ một hoặc nhiều hợp chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm gồm 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin (là chất có thể sinh ra bởi quá trình oxy hóa tự phát 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin, xem mô tả ở trên), 4-Amino-L-biopterin, (6R,S)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin, 1-[(6R,S)-2,4-Diamino-

5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]propanol, 1-[(6R,S)-2,4-Diamino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]propan, (1R,2S)-1-[(6R,S)-2-(Acetylamino)-4-amino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]-1,2-diäxetoxo-propan, 2,4-Diamino-7,8-dihydropteridin, hoặc 2,4-Diaminopteridin, là một số chất để minh họa.

Như đã đề cập ở trên, các dẫn xuất pteridin được thấy có các tính chất khác với tính chất của các chất ức chế NO, làm cho các chất này có công hiệu phù hợp hơn so với các chất tương tự arginin “cổ điển”. Vì vậy, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng được phẩm dạng đông khô nhanh của sáng chế để điều trị bệnh. Theo một phương án, bệnh này được chọn từ nhóm gồm tổn thương não do chấn thương, tổn thương não không do chấn thương, tốt hơn là đột quỵ hoặc viêm màng não, tăng áp hộp sọ, tổn thương não thứ phát.

Thuật ngữ “tổn thương não do chấn thương” hoặc “chấn thương não” được dùng khi có ngoại lực tác động làm tổn thương não. Phân loại tổn thương não do chấn thương được dựa trên mức độ nặng nhẹ, cơ chế (tổn thương đầu kín hay bị xâm nhập), hoặc các dấu hiệu khác (ví dụ xảy ra ở vị trí cụ thể hoặc trên một vùng rộng). Tổn thương não do chấn thương có thể xảy ra do hậu quả của tác động tập trung lên đầu, bởi sự tăng/giảm bất ngờ trong hộp sọ hoặc do tổ hợp phức chuyển động và tác động bất ngờ, cũng như sóng vụ nổ, hoặc do đâm xuyên. Thang đo Glasgow Coma Scale (GCS), là thang đo thường được dùng nhất để phân loại mức độ trầm trọng TBI (tổn thương não do chấn thương), đánh giá mức độ tỉnh táo của người bệnh theo thang điểm 3–15 dựa trên khả năng nói, cử động, và phản ứng mở mắt với kích thích. Thông thường, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cho rằng TBI với điểm đo theo GCS là 13 hoặc cao hơn là tổn thương mức độ vừa phải, 9–12 là nhẹ, và 8 hoặc thấp hơn là nặng. Có các hệ thống đánh giá tương tự cho trẻ em. Xét theo quan điểm chấn đoán, còn có phân biệt giữa TBI hở và TBI kín. TBI hở được coi là chấn thương ở đó màng não (màng cứng) bị phá hủy bởi tác động cơ học và não tiếp xúc với môi trường qua khoảng hở này. Thông thường, TBI hở gắn liền với việc chất lỏng và các mảnh mô não thoát ra ngoài. Ở TBI kín hộp sọ hoặc sọ vẫn còn nguyên, và tổn thương chủ yếu của não (chấn thương) đặc trưng bởi các tổn thương khu trú như giập não hoặc xuất huyết não và/hoặc tổn thương mô não lan tỏa. Thuật ngữ “sọ” được dùng để chỉ tập hợp phần thần kinh sọ (vỏ não) và phần sọ tạng và bộ xương sụn của động vật có xương sống. “Intracranial” có nghĩa là trong sọ.

Ngược lại, “tổn thương não không do chấn thương” không liên quan đến tác động ngoại lực. Nguyên nhân tổn thương não không do chấn thương có thể bao gồm việc thiếu oxy, glucoza, hoặc máu. Các bệnh truyền nhiễm có thể gây viêm não (làm phòng não), viêm màng não (làm phòng màng não), hoặc tế bào bị nhiễm độc chẳng hạn do suy gan bộc phát, như có thể là do ung thư hay ngộ độc. Những bệnh truyền nhiễm này có thể xảy ra qua quá trình đột quỵ, suy tim, suy tụy chết đuối, tắc nghẽn mạch máu hoặc hôn mê do tiểu đường, ngộ độc hoặc các nguyên nhân hóa học khác như lạm dụng đồ uống có cồn hoặc dùng thuốc quá liều, các bệnh truyền nhiễm hoặc u và các bệnh thoái hóa như bệnh Alzheimer và Parkinson. Bệnh thoái hóa thần kinh cấp tính được biểu hiện bằng “đột quỵ”, là đề cập đến việc mất chức năng não do rối loạn nguồn cung máu lên não, đặc biệt khi rối loạn nguồn cung xảy ra nhanh, và thường liên quan với bệnh lý mạch não. Điều này có thể xảy ra sau thiếu máu cục bộ (thiếu dòng máu) do tắc nghẽn (chứng huyết khối, tắc động mạch), hoặc do xuất huyết ở hệ thần kinh trung ương (CNS), hoặc trong mạch máu hộp sọ. Kết quả là, vùng bị ảnh hưởng của não không thể hoạt động bình thường.

Bệnh khác có thể điều trị được là “viêm màng não”, là chứng viêm màng não và tủy sống cấp tính, được gộp chung là màng não. Chứng viêm này có thể do nhiễm virut, vi khuẩn, hoặc vi sinh vật khác, đôi khi là do một số loại thuốc gây ra.

Ngoài sự phá hủy tại thời điểm bị thương tổn, tổn thương não (không do chấn thương hoặc tổn thương não do chấn thương) gây “tổn thương thứ phát” hoặc “tổn thương não thứ phát”, là một loạt các sự kiện xảy ra vài phút và các ngày sau tổn thương. Các quá trình này, bao gồm sự thay đổi dòng máu lên não và áp suất trong hộp sọ, có vai trò chủ yếu gây nên hư tổn từ thương tổn ban đầu. Các sự kiện tổn thương thứ phát có thể gồm, ví dụ hư tổn hàng rào máu não, giải phóng các yếu tố gây viêm, các gốc tự do quá nhiều, giải phóng quá mức chất truyền dẫn thần kinh glutamat (kích thích độc tính), dòng ion canxi và natri chảy ngập tế bào thần kinh, và mất chức năng ở thể hạt sọ. Các sợi trục thần kinh đã tổn thương ở phần chất trắng não có thể tách khỏi phần thân tế bào của mình do tổn thương thứ phát, là nguyên nhân tiềm tàng hủy diệt các tế bào thần kinh này. Các yếu tố khác trong thương tổn thứ phát là thay đổi dòng máu đến não; lặp lại việc mất tính nguyên vẹn tạm thời ở hàng rào máu não; thiếu máu

cục bộ (dòng máu bị thiếu hụt); thiếu oxy ở não (không đủ oxy trong não); phù nề não (phồng não); và áp suất tăng trong sọ (áp suất trong hộp sọ).

Áp suất trong hộp sọ tăng cao cũng có thể do phòng não hoặc tác dụng ô ạt từ tổn thương, như xuất huyết não. Kết quả là áp suất trong não (áp suất của dòng máu trong não) bị giảm; dẫn đến thiếu máu cục bộ. Khi áp suất trong hộp sọ tăng quá cao có thể làm chết não hoặc gây thoát vị não, trong đó một số phần của não bị ép chặt bởi các cấu trúc trong sọ. Thuật ngữ “áp suất hộp sọ” (ICP) có nghĩa là áp suất trong hộp sọ và theo đó là áp suất trong mô não và dịch não tủy (CSF). Cơ thể có nhiều cơ chế khác nhau để giữ ICP ổn định, trong đó áp suất CSF thay đổi khoảng 1mm Hg ở người lớn bình thường thông qua các thay đổi về sản xuất và hấp thu của CSF. ICP được đo bằng đơn vị millimet thủy ngân (mmHg) và ở trạng thái nghỉ ngơi thường là 7–15 mm Hg cho người lớn ở trạng thái không hoạt động. Những thay đổi của ICP được cho là do thay đổi thể tích ở một hay nhiều khoang trong hộp sọ. “Áp suất cao trong hộp sọ” hay “áp suất trong hộp sọ tăng cao” có nghĩa là sự gia tăng áp suất trong hộp sọ cá thể khi so sánh với cá thể bình thường, khỏe mạnh. Nếu áp suất trong hộp sọ bình thường trong khoảng từ 7 đến 15mm Hg, thì khoảng từ 20 đến 25mm Hg, là giới hạn trên của áp suất bình thường, đã được cho là áp suất trong hộp sọ tăng cao và cần phải có điều trị để giảm áp suất. Vì vậy, áp suất cao trong hộp sọ được xác định là áp suất cao hơn 20mm Hg trong hộp sọ cá thể ở trạng thái không hoạt động, được ưu tiên là áp suất cao hơn 25mm Hg, cao hơn 26mm Hg, cao hơn 27mm Hg, cao hơn 28mm Hg, cao hơn 29mm Hg, cao hơn 30mm Hg, cao hơn 31mm Hg, cao hơn 32mm Hg, cao hơn 33mm Hg, cao hơn 34mm Hg hoặc cao hơn 35mm Hg.

Liên quan đến vấn đề này, sáng chế còn mô tả việc sử dụng dược phẩm dạng đông khô nhanh của sáng chế để bào chế thuốc cho điều trị cá thể bị thương tổn đầu dạng kín, tăng áp hộp sọ và thương tổn não thứ phát. “Thương tổn đầu dạng kín” khi được đề cập đến là để chỉ dạng tổn thương não do chấn thương trong đó hộp sọ và màng cứng vẫn nguyên vẹn (xem thêm ở trên).

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ở cá thể, có bước sử dụng dược phẩm dạng đông khô nhanh của sáng chế cho cá thể có nhu cầu điều trị.

Để sử dụng, thầy thuốc và các yếu tố lâm sàng sẽ quyết định chế độ liều lượng. Trong lĩnh vực này, liều lượng cho bệnh nhân là phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm

kích cỡ bệnh nhân, diện tích bề mặt cơ thể, tuổi, hợp chất cụ thể được dùng, giới tính, thời gian và đường dùng, tình trạng sức khỏe, các thuốc khác được sử dụng cùng. Liều lượng hàng ngày thông thường có thể là, ví dụ, trong khoảng từ 2,5mg/kg đến 12,5mg/kg thể trọng; tuy nhiên, có thể dự đoán được liều thấp hơn hay cao hơn khoảng liều lượng này, đặc biệt khi xem xét các yếu tố nêu trên.

Liều lượng thường được cho dùng một lần trong ngày với tối đa là 4 ngày. Tuy nhiên, trong diễn biến điều trị có thể cho sử dụng liều với khoảng thời gian dài hơn nhiều và khi cần có thể cho sử dụng liều thuốc trong thời gian ngắn hơn nhiều, ví dụ cho dùng trong ngày. Trường hợp được ưu tiên là theo dõi đáp ứng miễn dịch bằng phương pháp được đề cập ở đây và các phương pháp đã biết khác đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và các liều lượng được tối ưu hóa, ví dụ, theo thời gian, lượng và/hoặc hợp phần. Liều lượng sẽ thay đổi nhưng liều được ưu tiên để dùng hợp chất (I) và/hoặc hợp chất (II) theo đường tĩnh mạch là trong khoảng từ 2,5mg/kg đến 12,5mg/kg thể trọng và trong ngày.

Nếu chế độ dùng liều là tiêm hoặc tiêm truyền trong thời gian ngắn, thì liều dùng nên trong khoảng từ 1µg đến 1mg đơn vị trên kilogram thể trọng mỗi phút, lần lượt. Có thể theo dõi tiến triển bằng cách đánh giá định kỳ.

Tùy chọn có thể dùng các thử nghiệm In vitro để xác định khoảng liều lượng tối ưu. Liều lượng chính xác được dùng trong chế phẩm cũng sẽ tùy thuộc vào đường dùng, và mức độ nặng nhẹ của bệnh, và sẽ do thầy thuốc đánh giá và theo từng trường hợp bệnh nhân cụ thể. Các liều lượng hữu hiệu sẽ được ngoại suy từ các đường cong đáp ứng-liều lượng thu được từ các hệ thử nghiệm in vitro hoặc trên động vật. Tốt hơn khi được phẩm này được dùng trực tiếp hoặc phối hợp với chất bổ trợ.

Liều lượng hàng ngày tối đa (DDD) được xác định dựa trên lượng hợp chất (I) và/hoặc (II), là chất thường được dùng trong chỉ định chính cho bệnh nhân (ví dụ người lớn) mỗi ngày. Tuy nhiên, chế độ liều lượng có thể khác nhau từ tiêm đến tiêm truyền hoặc thậm chí nhiều lần tiêm và/hoặc tiêm truyền một ngày. Theo một phương án của phương pháp điều trị, cá thể được nhận liều lượng tối đa hàng ngày là 12,5mg/kg thể trọng, tốt hơn là 12,5, 11,5, 10,5, 9,5 8,5, 7,5, 6,5, 5,5, 4,5, 3,5, 2,5

mg/kg thể trọng. Theo một phương án, liều lượng tối đa hàng ngày là 10,0, 9,0 hoặc tốt hơn là 8,5mg/kg thể trọng, hay thậm chí thấp hơn như 7,5, 5,0, 2,5 mg/kg thể trọng.

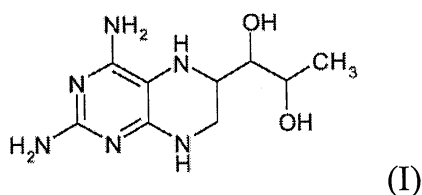
Theo bản mô tả này, khoảng giá trị được xác định “(từ) X đến Y” là bằng khoảng giá trị được xác định nằm “giữa X và Y”. Cả hai khoảng giá trị này bao gồm cả giới hạn trên và giới hạn dưới. Ví dụ khoảng giá trị từ “2,5mg/kg đến 12,5mg/kg” hoặc “giữa 2,5mg/kg đến 12,5mg/kg” bao gồm nồng độ 2,5, 3,5, 4,5, 5,5, 6,5, 7,5, 8,5, 9,5, 10,5, 11,5 và 12,5 cũng như giá trị trung gian bất kỳ trong khoảng này.

Có thể dự đoán được việc các dược phẩm này được dùng trong các phương pháp đồng trị liệu, nghĩa là cùng sử dụng với các thuốc hay dược chất khác, ví dụ các thuốc để ngăn ngừa, điều trị hoặc giảm nhẹ các bệnh như tổn thương não do chấn thương hoặc tổn thương não không do chấn thương.

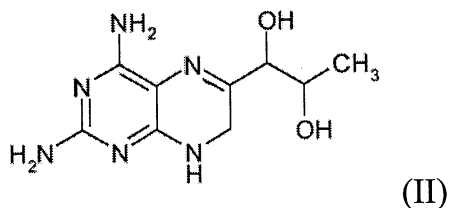
“Các đối tượng, cá thể” được điều trị theo sáng chế này, tốt hơn nếu là động vật có vú như người, khỉ, mèo, chó, ngựa, lợn, gia súc, chuột nhắt hoặc chuột cống trong đó ưu tiên điều trị cho người.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm rắn dạng đông khô nhanh (thích ứng cho dùng qua đường tĩnh mạch) chứa:

- a) hợp chất có công thức (I):



và/hoặc hợp chất có công thức (II):

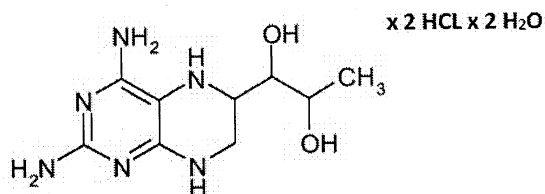


và

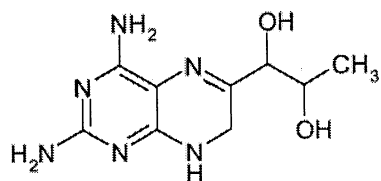
- b) ít nhất một muối phosphat và tùy chọn là NaCl;

phương pháp này bao gồm các bước:

aa) hòa tan hợp chất có công thức (III) và/hoặc (II):



(III), hoặc



(II)

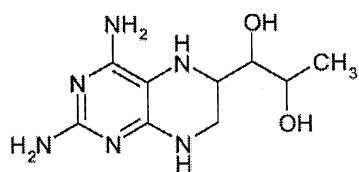
bằng dung dịch đậm, trong đó tốt hơn nếu đậm này chứa phosphat; và

bb) làm đông khô nhanh dung dịch nhận được ở bước aa).

Lưu ý là trong khi hợp chất công thức (II) dễ dàng có được từ quá trình tổng hợp, thì sản phẩm tổng hợp điển hình của hợp chất công thức (I) là dạng dihydrocloruađihydrat của nó thể hiện bằng công thức (III). Vì vậy, trong phương pháp bào chế hợp phần dạng rắn của sáng chế chứa hợp chất công thức (I), 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin, nguyên liệu thường là 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin dihydrocloruađihydrat, hợp chất công thức (III).

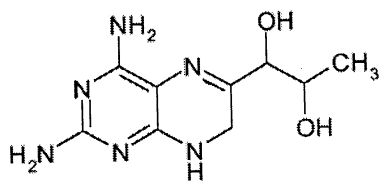
Sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm rắn dạng đông khô nhanh (thích ứng để dùng theo đường tĩnh mạch) chứa

a) hợp chất có công thức (I):



(I)

và/hoặc hợp chất có công thức (II):



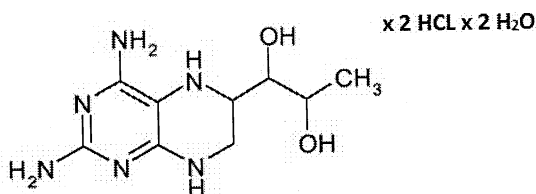
(II)

và

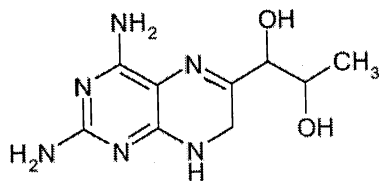
b) ít nhất một muối vô cơ, tốt hơn là NaCl;

phương pháp này bao gồm các bước:

aa) hòa tan hợp chất công thức (III) và/hoặc công thức (II):



(III), hoặc



(II)

bằng dung dịch đậm;

bb) đông khô nhanh dung dịch nhận được ở bước aa).

Đệm đã đề cập ở bước aa) được sử dụng để hòa tan hợp chất có công thức (III) và/hoặc hợp chất công thức (II) để nhận được dung dịch hợp chất-đệm. Dung dịch đậm, nói chung, là dung dịch chứa axit yếu (hoặc bazơ) và muối của axit yếu này (hoặc của bazơ kia). Ngoài ra, dung dịch đậm này không thay đổi pH khi có lượng nhỏ axit hoặc kiềm được cho vào đó. Có thể có nhiều phosphat khác nhau từ một số tổ hợp dung dịch đậm khác nhau. Ba dạng natri phosphat có thể là NaH_2PO_4 -natri dihydro phosphat, Na_2HPO_4 -đinatri hydro phosphat, Na_3PO_4 -natri phosphat.

Dung dịch đậm ở bước aa) cũng có thể là đệm natri hydro phosphat chứa ít nhất một muối phosphat. “Đệm natri hydro phosphat” là đệm chứa muối natri phosphat. Theo một phương án, đệm natri phosphat chứa ít nhất một muối natri phosphat như đã

đề cập ở trên. Theo phương án khác, đệm natri phosphat này chứa 2, 3, 4, 5 muối natri phosphat hoặc nhiều hơn, tốt hơn là hai muối phosphat khác nhau như đã đề cập ở trên. Theo phương án khác của phương pháp theo sáng chế, đệm natri hydro phosphat được bào chế bằng cách hòa tan riêng $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Thuật ngữ “hòa tan riêng” có nghĩa là mỗi muối natri phosphat được hòa tan tại các chỗ riêng biệt, ví dụ trong các lọ thủy tinh khác nhau. Theo phương án khác của phương pháp theo sáng chế, đệm natri hydro phosphat có pH 7,4 bằng cách thêm dung dịch $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ đã hòa tan vào dung dịch $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Ngoài ra, dung dịch đệm ở bước aa) có thể chứa NaOH, đệm natri hydro phosphat và nước. Tùy chọn thì NaOH này là dung dịch NaOH 5N. “Dung dịch NaOH 5N” có nghĩa là dung dịch NaOH (natri hydroxit) có nồng độ đương lượng 5 (5N). Nếu nồng độ dung dịch natri hydroxit là $c(\text{NaOH}) = 5 \text{ mol/L}$, thì nồng độ đương lượng của nó sẽ là 5N.

Theo một phương án của phương pháp theo sáng chế, dung dịch đệm chứa từ 12-16% (w/w) NaOH 5N, 8-12% (w/w) đệm natri hydro phosphat và 74-78% (w/w) nước dùng cho tiêm.

Theo phương án nữa của phương pháp này, dung dịch đệm có pH khoảng 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14.

Theo phương án khác nữa, dung dịch ở bước aa) có pH khoảng 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc 11, tốt hơn là giữa 6,5 và 7,6, tốt nhất là khoảng 7,4.

Có thể bào chế dung dịch đệm này theo nhiều cách. Ví dụ, có thể bào chế trong điều kiện khử không khí để nhận được đệm đã khử không khí. “Đệm đã khử không khí” là đệm đã loại hết không khí hòa tan trong chất lỏng như oxy, đặc biệt trong nước hoặc trong dung dịch có nước. Bơm khí trơ vào dung dịch để thay thế các khí dễ phản ứng, hòa tan gây hại như oxy và cacbon đioxit. Nitơ, argon, heli, và các khí trơ khác thường được sử dụng. Để hoàn thành quá trình thay thế này, kỹ thuật dung dịch này và bơm khí trong thời gian dài. Theo một phương án, khử không khí trong đệm này bằng nitơ cho đến khi hàm lượng oxy là $< 1,0\text{ppm}$ (phần triệu).

Bước tiếp theo của phương pháp này là lọc khử trùng dung dịch nhận được ở bước aa), tốt hơn là lọc bằng màng lọc loại 0,22 μ m. Lọc khử trùng là quá trình loại trừ (loại bỏ) hoặc diệt mọi dạng vi sinh vật sống, kể cả các tác nhân chuyển nhiễm (như nấm, vi khuẩn, virus, các dạng bào tử, v.v..) có trên bề mặt, trong chất lỏng, trong thuốc hoặc trong hợp phần (dạng rắn hoặc lỏng). Theo sáng chế, quá trình khử trùng được thực hiện bằng cách lọc. Khử trùng cũng có thể được thực hiện bằng nhiệt, hóa chất, chiếu xạ, áp suất cao, hoặc tổ hợp các cách này cùng với bước lọc. Màng lọc có thể có các cỡ lỗ khác nhau. Thông thường, màng lọc với cỡ lỗ 0,2 μ m (vi lọc) sẽ loại bỏ hữu hiệu vi sinh vật. Về mặt sinh học, các virus phải được loại bỏ hoặc bị bất hoạt, ví dụ bằng nhiệt hoặc dùng glutaralđehit hoặc chất tương tự. Các màng lọc cỡ nano có kích thước lỗ nhỏ hơn, trong khoảng từ 20 đến 50nm (lọc nano) được sử dụng. Cỡ lỗ càng nhỏ thì lưu tốc dòng càng thấp. Để đạt được dòng chảy ra tổng thể cao hơn hoặc tránh quá trình tắc nghẽn sớm, có thể sử dụng các màng lọc trước sơ bộ để bảo vệ các màng lọc có cỡ lỗ nhỏ hơn.

Theo phương án khác của phương pháp theo sáng chế, sau khi bào chế được phẩm, khởi động quá trình đông khô nhanh gần 02 giờ sau, tốt hơn nếu sau 1,5 giờ, sau 1 giờ, sau 30 phút và tốt nhất là sau 15 phút.

Lưu ý là sáng chế cũng đề cập đến được phẩm thu được bằng phương pháp này.

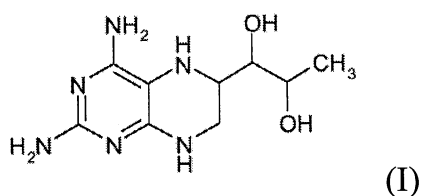
Để xử lý tốt hơn được phẩm dạng rắn của sáng chế, chất đông khô nhanh thu được ở bước bb) hoặc được phẩm được đổ vào các lọ chứa, tốt hơn là đổ vào từ 1 đến 1,5g, tốt hơn là khoảng 1,25g chế phẩm dạng rắn. Theo cách khác, chất đông khô nhanh thu được ở bước bb) hoặc được phẩm có thể được đổ vào các lọ chứa với lượng từ 0,9 đến 1,4g, tốt hơn là 1,15g chế phẩm rắn. Khi được sử dụng dưới dạng “liều lượng đơn vị”, đổ một lượng từ 1 đến 1,5g, hoặc tốt hơn là 1,25g chế phẩm rắn, hoặc theo cách khác đổ một lượng từ 0,9 đến 1,4g, tốt hơn là 1,15g chế phẩm rắn vào lọ chứa loại 50ml. Thuật ngữ “lọ chứa” là đề cập đến bình hoặc chai nhựa hay thủy tinh (loại nhỏ), thường được sử dụng để bảo quản các dược phẩm dạng lỏng hay rắn. Cho đến nay, các lọ này thường được làm bằng nhựa như từ polypropylen hoặc polystyren. Tất nhiên cũng có thể sử dụng các vật chứa thích hợp khác để bảo quản hợp phần dạng rắn của sáng chế.

Để thu được dung dịch tiêm luôn được, phương pháp của sáng chế cũng có bước hoàn nguyên chất đông khô nhanh nhận được ở bước bb) trong chất lỏng được dụng để bào chế ra dung dịch tiêm luôn được. Thuật ngữ “dung dịch tiêm được” là để chỉ dung dịch có thể sử dụng được theo đường tĩnh mạch, tốt hơn là để tiêm hoặc truyền (xem thêm đề cập ở trên về phần tiêm). Dung dịch tiêm được có chứa chất lỏng được dụng.

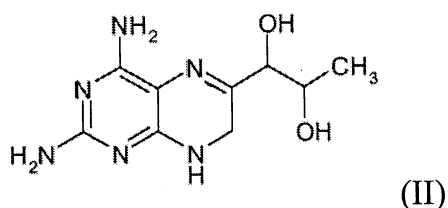
Sáng chế đề xuất các yêu cầu bảo hộ đặc trưng sau:

1. Dược phẩm dạng rắn chứa:

a) hợp chất có công thức (I):



và/hoặc hợp chất có công thức (II):

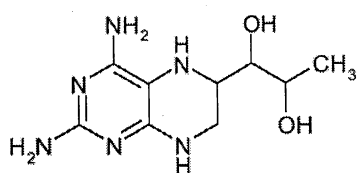


và

b) ít nhất một muối phosphat.

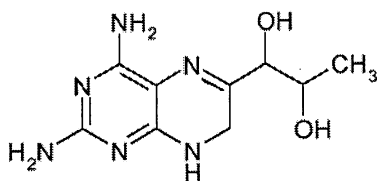
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó ít nhất một muối phosphat này là natri phosphat, kali phosphat hoặc ammoni phosphat.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó muối phosphat này được chọn từ nhóm gồm Na_2HPO_4 (không có nước), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$, NaH_2PO_4 (không có nước), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, K_2HPO_4 (không có nước), $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, KH_2PO_4 (không có nước) và các hỗn hợp của chúng.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất (I) và/hoặc hợp chất (II) có mặt dưới dạng bazơ tự do.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó Dược phẩm này có dạng đông khô nhanh.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó Dược phẩm này bổ sung thêm tá dược, tốt hơn là muối vô cơ, tốt hơn là NaCl.
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó Dược phẩm này chứa thêm nước kết tinh.
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó đơn vị liều lượng của Dược phẩm này chứa $650 \pm 60\text{mg}$ bazơ tự do 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin, $140 \pm 30\text{mg}$ nước kết tinh, $70 \pm 7\text{mg}$ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $16,5 \pm 2\text{mg}$ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, và $350 \pm 30\text{mg}$ NaCl.
9. Phương pháp bào chế Dược phẩm rắn dạng đông khô nhanh chứa:
 - a) hợp chất có công thức (I):



(I)

và/hoặc hợp chất có công thức (II):

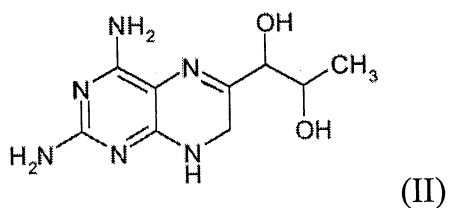
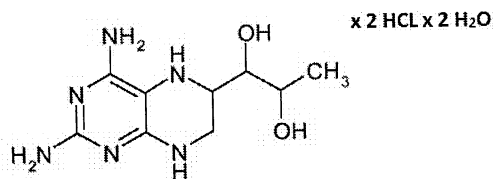


(II)

và

- b) ít nhất một muối phosphat và tùy chọn là NaCl;
phương pháp này bao gồm các bước:

aa) hòa tan hợp chất có công thức (III) và/hoặc (II):

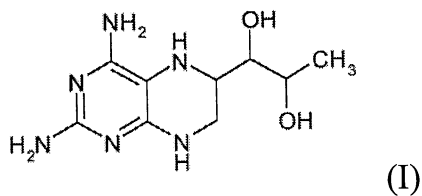


bằng dung dịch đậm, trong đó đậm này chứa phosphat;

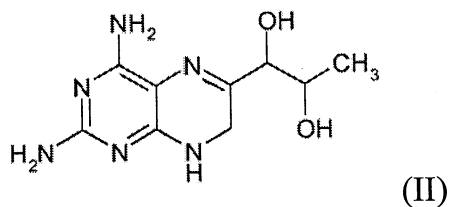
bb) làm đông khô nhanh dung dịch nhận được ở bước aa).

10. Phương pháp bào chế dung dịch tiêm chứa:

a) hợp chất có công thức (I):



và/hoặc hợp chất có công thức (II):

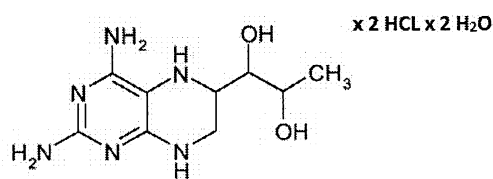


và

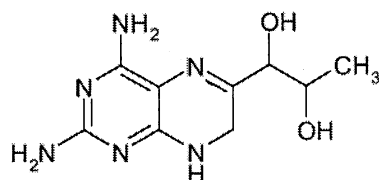
b) ít nhất một muối phosphat và tùy chọn là NaCl;

phương pháp này bao gồm các bước:

aa) hòa tan hợp chất có công thức (III) và/hoặc (II):



(III), hoặc



(II)

bằng dung dịch đậm, trong đó đậm này chứa phosphat;

- bb) đông khô nhanh dung dịch nhận được ở bước aa);
- cc) hoàn nguyên chất đông khô nhanh nhận được ở bước bb) trong chất lỏng được dùng để bào chế dung dịch tiêm được, trong đó chất đông khô nhanh nhận được ở bước bb) được đổ vào lọ chứa tốt hơn là lọ loại 50ml, tốt hơn ở lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5g, tốt hơn là 1,25g chế phẩm dạng rắn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây là phần ví dụ minh họa sáng chế. Những ví dụ này không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế và phần yêu cầu bảo hộ sẽ xác định phạm vi của sáng chế này.

Ví dụ 1- Quy trình bào chế

VAS203 được bào chế bằng quy trình tổng hợp nhiều bước bắt đầu từ L-biopterin có sẵn trên thị trường. Sơ đồ quy trình được thể hiện trên Fig. 1. Quá trình tổng hợp VAS203 là dựa theo tài liệu của W. Pfeleiderer và cộng sự: Pteridines 1989, 1, 199-210 và Pteridines 1995, 6, 1-7.

Mục đích của pha đầu tiên này là lặp lại các công đoạn theo tài liệu và để đánh giá khả năng của các công đoạn này trên quy mô khối lượng lớn hơn gam. Bước tinh chế các chất trung gian bằng sắc ký nhanh không được dùng và được thay bằng bước kết tủa hoặc kết tinh. Ngoài ra, thực hiện việc chọn tỷ số mol của các chất phản ứng và

điều kiện phản ứng, sao cho có được một quy trình quy mô tạo ra chất trung gian MAE 119 (4-Amino-L-biopterin).

Có khó khăn khi thiết lập quy trình quy mô và tin cậy để hydro hóa MAE 119 thành VAS203, nhờ sử dụng PtO_2 làm chất xúc tác. Đã thử các dung môi và môi trường có nước khác nhau ở các giá trị pH khác nhau, nhưng chỉ khi sử dụng axit clohydric loãng mới có được kết quả nhanh và lặp lại được, đặc biệt là đối với tỷ lệ đồng phân lập thể không đối quang của dược chất. Tổng lượng platinum còn lại có thể được giảm mạnh bằng cách tiền hydro hóa chất xúc tác oxit platinum (IV), nhờ đó tỷ lệ đồng phân lập thể không đối quang chỉ thay đổi nhẹ. Việc xử lý dung dịch axit VAS203 đã được biết là công việc khó khăn, vì quá trình bay hơi nước ở áp suất giảm đã để lại phần cặn giống thủy tinh. Đạt được kết quả đột phá khi sử dụng 2-propanol làm đồng dung môi cho quá trình bay hơi. Công đoạn này tạo ra chất rắn, nhưng có nhược điểm là 2-propanol bị gắn vào chất rắn này. Sử dụng các quy trình sấy khô thông thường thì lượng 2-propanol tồn dư đã không thể giảm xuống dưới 5% (w/w). Để giải quyết vấn đề này, bước đông khô nhanh cuối cùng để sản sinh ra VAS203 được đưa vào. Có thể gom các mẻ sản phẩm lại để thu được số lượng lớn hơn.

Bằng chứng về cấu trúc VAS203 được đưa ra theo lộ trình tổng hợp, hỗ trợ bằng phân tích nguyên tố, cộng hưởng từ hạt nhân (^1H -NMR và ^{13}C -NMR), UV và phổ học IR (không thể hiện số liệu).

Ví dụ 2

Thành phần và mô tả sản phẩm thuốc

VAS203 được cung cấp dưới dạng bột đông khô nhanh vô trùng, có màu từ trắng đến đỏ nhạt hoặc nâu đựng trong các lọ chứa thủy tinh loại 50ml nằm trong môi trường khí nitơ bảo vệ. Mỗi lọ chứa $650 \pm 60\text{mg}$ bazơ tự do 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin và $140 \pm 30\text{mg}$ nước kết tinh. Ngoài ra, các lọ này chứa $350 \pm 30\text{mg}$ natri clorua (NaCl), $70 \pm 7\text{mg}$ đinatri hydro phosphat dihydrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), và $16,5 \pm 2\text{mg}$ natri dihydro phosphat dihydrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Giới hạn dung nạp của hợp phần thuốc là tương đối cao ($\pm 10\%$). Nguyên nhân là do sự thay đổi hàm lượng hydroclorua trong VAS203. Hàm lượng hydroclorua của VAS203 thay đổi theo

từng mẻ và lên đến 10% (từ HCl 2,03 đến HCl 2,24). Trong quá trình bào chế thuốc hydroclorua được trung hòa bằng cách thêm hydroxit natri và đệm natri-phosphat để thu nhận dung dịch đẳng trương có giá trị pH sinh lý. Vì vậy, hàm lượng phân tử tạo ra trong quá trình trung hòa này (natri clorua, đinatri hydro phosphat và natri dihydro phosphat) thay đổi theo hàm lượng hydroclorua của mẻ VAS203 tương ứng. Giới hạn dung nạp đã nói là cần thiết để đáp ứng các đặc tính chất lượng tương ứng với pH và nồng độ molal đồng thẩm áp. Thành phần định tính trong lọ chứa 1g VAS203 được liệt kê trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Thành phần	Tiêu chuẩn tham chiếu	Chức năng
4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin	In House (nội bộ)	Hoạt chất
Natri clorua	Ph. Eur (Dược điển châu Âu)	Cùng áp suất thẩm thấu
Đinatri hydro phosphat đihydrat	Ph. Eur	Đệm
Natri dihydro phosphat đihydrat	Ph. Eur	Đệm
Nước để tiêm (dung dịch nước để tiêm)	Ph. Eur	Dung môi được sử dụng cho quá trình hoàn nguyên
Nitơ	Ph. Eur	Môi trường bảo vệ

* Natri clorua được sinh ra trong quá trình bào chế chế phẩm này khi hydroclorua trong thuốc phản ứng với dung dịch natri hydroxit. Cả hai thành phần này là phù hợp theo Dược điển châu Âu (European Pharmacopoeia).

Bào chế thuốc

Liều lượng đông khô nhanh dạng rắn cho VAS203 được phát triển theo sáng chế này để bào chế dung dịch tiêm truyền.

1g VAS 203 cùng với 10g dung dịch đệm natri hydroxit/natri hydro phosphat có pH cuối là 7,4 được chọn để khử trùng, vô trùng bằng màng lọc và đổ vào lọ chứa thủy

ting loại 50ml. Sau đó, sấy khô ở nhiệt độ thấp dung dịch này theo chương trình đông khô nhanh đã thiết lập trên máy để tạo ra sản phẩm đông khô nhanh có tính ổn định tuyệt vời. Trong hợp phần rắn này, VAS 203 có mặt dưới dạng bazơ tự do 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin. Đóng kín các lọ này trong khí quyển nitơ, bịt kín bằng các nút sấy khô ở nhiệt độ thấp và bao kín lại bằng băng dính hút chân không màu trắng. Cho tá dược vào để nhận được dung dịch đẳng trương có giá trị pH sinh lý sau khi hoàn nguyên bằng 50ml nước dùng cho tiêm. Giá trị pH của dung dịch đẳng trương hoàn chỉnh là từ 6,5 đến 7,6. Nồng độ cuối cùng của dược chất VAS203 là 20mg/ml.

Mô tả quy trình bào chế và kiểm soát

4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin đihydroclorua dihydrat (VAS203) đã hòa tan trong dung dịch đệm ở pH 7,4 là rất không ổn định và bị oxy hóa thành hai chất chuyển hóa là 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin và 4-Amino-L-biopterin. Vì vậy, điều quan trọng là dung dịch VAS203 được bào chế bằng đệm đã loại không khí và sau khi bào chế dung dịch VAS203 thì quá trình đông khô nhanh phải khởi động ngay không được chậm trễ.

Để đông khô nhanh trong lọ chứa loại 50ml, dung dịch VAS203 đậm đặc cần được bào chế (1g VAS203 với 10g dung dịch đệm). Dung dịch đệm này được bào chế bằng cách trộn các dung dịch nguyên liệu:

14 % (w/w) dung dịch natri hydroxit (NaOH) 5 N

10 % (w/w) dung dịch đệm natri hydro phosphat (NaPB) 500mmol/l, pH 7,4

76 % (w/w) nước dùng cho tiêm

Sau đó, dung dịch đệm vô trùng được loại hết không khí bằng nitơ cho đến khi hàm lượng oxy <1,0ppm. Với mỗi lọ chứa, 9,0g dung dịch đệm này được sử dụng để hòa tan 1,0g VAS203. Đổ dung dịch đệm này vào bình đã ngập khí nitơ và chất rắn (đông khô nhanh) VAS203 được cho vào cẩn thận trong 15 phút trong môi trường khí nitơ bảo vệ. Sau khi kiểm tra giá trị pH, dung dịch VAS203 được lọc vô trùng bằng màng lọc loại Millipak 200 0,22µm. Kiểm tra tính nguyên vẹn của màng 0,22µm sau khi sử dụng. Lấy mẫu 100ml để kiểm tra ngưỡng sinh học. Giới hạn ngưỡng sinh học của dung dịch thuốc trước khi lọc vô trùng được xác định là = 10 cfu/100ml. Dung dịch còn lại được lọc lần thứ hai và phân vào các lọ chứa loại 50ml, 10g mỗi lọ. Khử trùng các lọ chứa trước khi đổ bằng nhiệt sấy khô theo hướng dẫn tại phần 5.1.1. của

European Pharmacopoeia. Sau khi đông khô nhanh, đóng kín các lọ này trong điều kiện nitơ, bịt kín bằng các nút sấy khô ở nhiệt độ thấp và bao kín lại bằng băng dính hút chân không màu trắng. Dung dịch VAS203 được bảo chế ngay trước khi sấy khô ở nhiệt độ thấp. Quá trình đổ vào lọ vô trùng được chấp nhận khi sử dụng thử nghiệm môi trường dinh dưỡng nuôi cấy vi sinh vật thay cho sản phẩm thật (media fill). Sơ đồ các bước tiếp theo của quá trình điều chế, với các thành phần của mỗi bước được thể hiện trên Fig. 2. Kết quả là thu được hợp phần dạng rắn trong đó VAS203 có mặt dưới dạng bazơ tự do 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin.

Tính ổn định

Thực hiện theo dõi tính ổn định trong 24 tháng. Bảo quản các mẫu “dài hạn” ở 5°C (theo dõi hoạt chất thuốc-verum). Thực hiện nghiên cứu tính ổn định ở nhiệt độ cao 40°C/75% RH (độ ẩm tương đối) trong 6 tháng (verum). Các công đoạn phân tích đã sử dụng trong nghiên cứu tính ổn định bao gồm các thử nghiệm, phân tích độ tinh khiết và các chất liên quan. Các hướng dẫn và phương pháp được sử dụng là giống như đã áp dụng cho quy trình đánh giá sự giải phóng thuốc.

Thực hiện theo dõi tính ổn định trong ít nhất 60 tháng. Bảng 3 là các điều kiện và thời gian bảo quản trong quy trình đánh giá tính ổn định. Bảo quản các mẫu “dài hạn” ở 5°C (verum). Thực hiện nghiên cứu tính ổn định ở nhiệt độ cao 40°C/75% RH (độ ẩm tương đối) trong 6 tháng (verum). Bảng 4 là lịch kiểm nghiệm tại các thời điểm khác nhau. Các công đoạn phân tích đã sử dụng trong nghiên cứu tính ổn định bao gồm các thử nghiệm, phân tích độ tinh khiết và các chất liên quan. Các hướng dẫn và phương pháp đã sử dụng là giống như đã áp dụng cho quy trình đánh giá giải phóng thuốc. Kết quả tiêu biểu trong quá trình đánh giá tính ổn định được đưa ra trong Bảng 5 (thể hiện trên Fig. 4).

Bảng 3. Điều kiện theo dõi tính ổn định

Điều kiện bảo quản	Đóng gói	Thời gian bảo quản	Các thời điểm đánh giá tính ổn định (Tháng)
5°C	Lọ thủy tinh loại 50 ml	60 tháng	Khởi đầu(giải phóng), 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60
40°C/75% RH	Lọ thủy tinh loại 50 ml	6 tháng	Khởi đầu(giải phóng), 1, 3, 6

Bảng 4. Lịch thử tại các thời điểm đánh giá tính ổn định

Tháng	Điều kiện	Thử nghiệm tiến hành*
Khởi đầu	-	A
1	Nhiệt độ cao (40°C)	B
3	Dài hạn (5°C) & nhiệt độ cao (40°C)	B
6	Dài hạn (5°C) & nhiệt độ cao (40°C)	A (nhiệt độ cao), B (dài hạn)
9	Dài hạn (5°C)	B
12	Dài hạn (5°C)	A
18	Dài hạn (5°C)	B
24	Dài hạn (5°C)	B
36	Dài hạn (5°C)	A
48	Dài hạn (5°C)	A
60	Dài hạn (5°C)	A

* Các thử nghiệm được tiến hành:

- A: Thử thời hạn sử dụng toàn diện
- B: Thử thời hạn sử dụng toàn diện không có thử “tính vô trùng”, “nội độc tố” và kiểm nghiệm “các hạt nhỏ vẫn đục tạo thành trong dung dịch thuốc”

Bàn luận

Thu được số liệu tính ổn định cho mẻ bảo quản ở 5°C và ở 40°C/75% RH, bảo vệ chống ánh sáng. Thấy có các thay đổi nhỏ trong các mẫu bảo quản ở cả hai nhiệt độ này trong thời gian đến 24 tháng nhưng các thay đổi này không phải là xu hướng chắc chắn mà thực chất là nằm trong dao động của kết quả phân tích. Không có các sản phẩm xuống cấp nào được sinh ra. Có sự tăng nhẹ sản phẩm chuyển hóa thứ nhất (sản phẩm oxy hóa) của hoạt chất (4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin). Sau 24 tháng bảo quản ở 5°C quan sát thấy tổng cộng có 15 hạt nhỏ nhìn thấy được ở 7 trong số 10 lọ chứa.

Thu được các số liệu về tính ổn định cho các mẻ thuốc bảo quản ở 5°C và 40°C/75% RH, bảo vệ chống ánh sáng. Không thấy có thay đổi có ý nghĩa nào ở các mẫu bảo quản ở cả hai nhiệt độ này trong thời gian lên đến 36 tháng. Không thấy sản phẩm xuống cấp nào.

Kết luận

Các lọ chứa thuốc VAS203 là ổn định khi bảo quản ở 5°C, trong điều kiện bảo vệ chống ánh sáng, trong thời gian không dưới 36 tháng. Các lọ chứa thuốc VAS203 là

ổn định khi bảo quản ở 40°C/75% RH, bảo vệ chống ánh sáng, trong thời gian không dưới 6 tháng. Căn cứ vào kết quả nêu trên, thời hạn sử dụng 42 tháng được xác lập cho 1g bột VAS203 đông khô nhanh khi đổ vào lọ đựng thủy tinh loại 50ml trong điều kiện khi bảo vệ nitơ. Hướng dẫn bảo quản là giữ các lọ này ở nhiệt độ trong khoảng từ 2 đến 8°C, và phải bọc các lọ này bằng giấy nhôm và để trong hộp cactông để bảo vệ chống ánh sáng. Tất cả các sản phẩm thuốc đã hoàn nguyên phải được kiểm tra bằng mắt cho sự hình thành các hạt nhỏ trong dung dịch. Hướng dẫn bảo quản các lọ ở 2-8°C.

Có thể kéo dài thời hạn sử dụng nếu có được số liệu phù hợp về tính ổn định khi bảo quản dài hạn và bảo quản ở nhiệt độ cao từ hai thử nghiệm theo dõi đồng thời này cho các lọ đựng 1g VAS203 và các lọ đựng 50ml giả dược và các kết quả này đáp ứng các yêu cầu hiện hành. Xác định thời hạn sử dụng theo nguyên tắc được đề cập trong Hướng dẫn ICH Q1E:

Nếu không thấy thay đổi có ý nghĩa nào dưới điều kiện bảo quản ở nhiệt độ cao trong 6 tháng và số liệu dài hạn cho thấy có sự thay đổi nhỏ hoặc không có thay đổi theo thời gian và sự dao động thấp, thời hạn gấp đôi thời gian thực sẽ được sử dụng làm thời hạn sử dụng kéo dài, nhưng thời hạn này sẽ không được vượt quá 12 tháng so với thời gian theo số liệu bảo quản dài hạn.

Ví dụ 3 – Tính ổn định trong quá trình bào chế để sử dụng và dùng cho tiến trình tiêm truyền

Nghiên cứu tính ổn định của hoạt chất VAS203 ở nhiệt độ phòng để kiểm nghiệm sự xuống cấp bất kỳ đối với dung dịch hoàn nguyên đựng trong các xylanh polypropylene (PP) loại 50ml trong suốt sử dụng ở các nghiên cứu lâm sàng. Trong thời gian kiểm nghiệm tính ổn định, các xylanh PP được cho tiếp xúc ánh sáng ban ngày bình thường. Theo dõi hàm lượng dung dịch, độ tinh khiết, các chất liên quan và pH trong 48 giờ (lúc đầu, 6, 24, 48 giờ sau khi bào chế). Bảng 6 là kết quả kiểm nghiệm tính ổn định.

Bàn luận

Phân tích hàm lượng dung dịch cho thấy số liệu là không đổi trong giới hạn đã xác định ($650 \pm 60\text{mg}$) trong 48 giờ. Trong quá trình kiểm nghiệm, độ tinh khiết sắc ký

của cả hai đồng phân lập thể không đối quang là tốt trong giới hạn đã xác định, không thấy có thay đổi có ý nghĩa nào. Hàm lượng tương đối của các chất liên quan vẫn không thay đổi trong giới hạn đã xác định trong 48 giờ. Không có sản phẩm xuống cấp nào. Có thể thấy sự tăng nhẹ chất chuyển hóa thứ nhất của VAS203 (4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin). Tuy nhiên, sự oxy hóa này có thể do oxy tồn dư trong xi lanh chứa, giữa thời điểm 6 và 48 giờ thì sự thay đổi là không có ý nghĩa. pH của dung dịch VAS203 đã hoàn nguyên vẫn không thay đổi trong giới hạn đã xác định trong 48 giờ. Không thấy có sự thay đổi nào. Không thấy có độ nhay chút nào trong 48 giờ.

Kết luận

Các phân tích tiến hành đã chứng minh rằng dung dịch hoàn nguyên của VAS203 là ổn định trong dụng cụ sử dụng (xi lanh PP loại 50ml) ở nhiệt độ phòng và trong điều kiện tiếp xúc ánh sáng ban ngày bình thường trong 48 giờ. Tuy nhiên, hạn sử dụng bị giảm để tránh nhiễm tạp vi sinh vật. Hạn sử dụng được xác định là thời điểm bào chế dung dịch VAS203 cộng thêm 27 giờ.

Bảng 6. Tính ổn định của dung dịch hoàn nguyên VAS203 trong xi lanh PP loại 50ml (dung cụ sử dụng), bảo quản ở nhiệt độ phòng

Nội dung kiểm nghiệm	Chi tiết (Mê thuốc pha I lâm sàng)	Thời gian bảo quản theo giờ			
		0	6	24	48
Phân tích sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (tính theo gốc khan và không có clorua)	650 ± 60 mg	615 mg	610 mg	621 mg	626 mg
Độ tinh khiết (HPLC)					
- (6R)-4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin [% area]	57,0 ± 3,5	55,5	55,4	55,4	55,5
- (6S)-4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin [% area]	37,5 ± 3,5	39,0	38,5	38,4	38,1
Các chất liên quan (HPLC)*:					
A [% area]	≤ 4,5	3,3	3,8	3,8	4,1
B [% area]	≤ 1,2	0,6	0,6	0,6	0,6
C [% area]	≤ 2,7	1,5	1,6	1,5	1,5
Các chất liên quan khác, mỗi chất [% area]	≤ 0,6	0,2	0,2	0,2	0,1
Các chất liên quan khác, toàn phần [% area]	≤ 3,0	0,5	0,6	0,6	0,4
Dung dịch hoàn nguyên [§] - pH	6,5 đến 7,6	7,1	N.T.	7,1	7,1

N.T.: không kiểm nghiệm;

§: hoàn nguyên trong 50ml WFI

* A: 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin; B: Σ (6R)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin và (6S)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin; C: Σ 1-[(6R)-2,4-Diamino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]propanol và 1-[(6S)-2,4-Diamino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]propanol

Cần lưu ý trong bản mô tả này là các danh từ số ít, không xác định cũng bao hàm nghĩa số nhiều trừ khi có quy định khác. Vì vậy, chẳng hạn khi đề cập đến một chất phản ứng thì bao hàm cả một hay nhiều chất phản ứng khác nhau và khi đề cập đến “phương pháp” thì bao gồm cả đề cập đến các bước tương đương và phương pháp

đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực vốn có thể được cải biên hay thay thế các phương được đề cập ở đây.

Mọi tài liệu và công bố được đưa ra trong bản mô tả này theo cách viện dẫn đến nội dung của chúng. Trường hợp các tài liệu viện dẫn trong bản mô tả này có nội dung không thống nhất với bản mô tả này thì bản mô tả sẽ được coi là tài liệu thay thế các tài liệu viện dẫn kia.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "ít nhất" đứng trước một loạt các dấu hiệu được hiểu là đề cập đến mỗi dấu hiệu trong số này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết và hiểu được khi đánh giá các phương pháp thí nghiệm thông thường, biết được các phương pháp tương đương với phương án theo sáng chế được đề cập ở đây. Các phương án tương đương này là thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế này.

Trong toàn bộ bản mô tả này và các Yêu cầu bảo hộ dưới đây, trừ khi có quy định khác, từ "chứa", và các biến thể đồng nghĩa như "bao gồm" và "có", sẽ được hiểu là bao hàm dấu hiệu đã nêu hay bước đã nêu hoặc nhóm các dấu hiệu hoặc các bước nhưng không loại trừ dấu hiệu hay bước bất kỳ khác hoặc nhóm dấu hiệu hoặc bước. Thuật ngữ "có" có thể được thay bằng thuật ngữ "chứa" hoặc đôi khi được sử dụng bằng thuật ngữ "có".

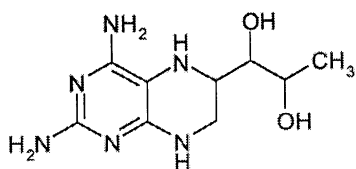
Khi sử dụng thuật ngữ "gồm có" thì được hiểu là sẽ loại trừ dấu hiệu, bước, hay thành phần bất kỳ không được nêu cụ thể trong dấu hiệu bảo hộ. Thuật ngữ "chủ yếu gồm" sẽ không loại trừ các dấu hiệu hay bước không có ảnh hưởng đáng kể đến dấu hiệu cơ bản và tính mới của yêu cầu bảo hộ. Các thuật ngữ "chứa", "chủ yếu gồm" và "gồm có" có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau.

Các tài liệu đã được trích dẫn trong bản mô tả này theo cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của chúng. Các tài liệu đã viện dẫn không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Yêu cầu bảo hộ

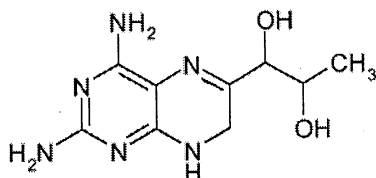
1. Dược phẩm dạng rắn chứa:

a) hợp chất có công thức (I):



(I)

và/hoặc hợp chất có công thức (II):



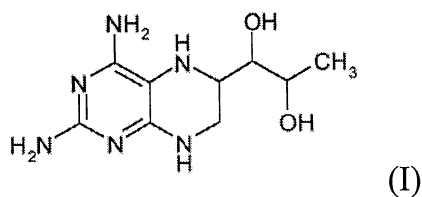
(II)

và

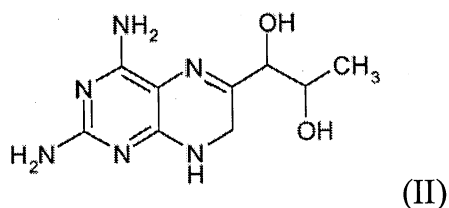
b) ít nhất một muối phosphat.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó muối phosphat là natri phosphat, kali phosphat hoặc ammoni phosphat.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó muối phosphat được chọn từ nhóm gồm Na_2HPO_4 (không có nước), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$, NaH_2PO_4 (không có nước), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, K_2HPO_4 (không có nước), $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, KH_2PO_4 (không có nước) và các hỗn hợp của chúng.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất (I) và/hoặc hợp chất (II) có mặt dưới dạng bazơ tự do.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dược phẩm này có dạng đông khô nhanh.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này bổ sung thêm tá dược, tốt hơn là muối vô cơ, tốt hơn là NaCl.
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó dược phẩm này chứa thêm nước kết tinh.
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó đơn vị liều lượng của dược phẩm này chứa $650 \pm 60\text{mg}$ bazơ tự do 4-Amino-(6R,S)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin, $140 \pm 30\text{mg}$ nước kết tinh, $70 \pm 7\text{mg}$ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $16,5 \pm 2\text{mg}$ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, và $350 \pm 30\text{mg}$ NaCl.
9. Phương pháp bào chế dược phẩm rắn dạng đông khô nhanh chứa:
- a) hợp chất có công thức (I):

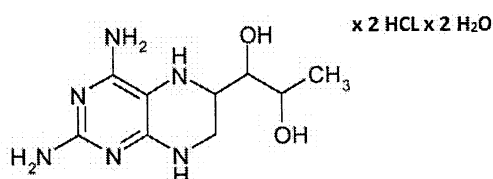


và/hoặc hợp chất có công thức (II):

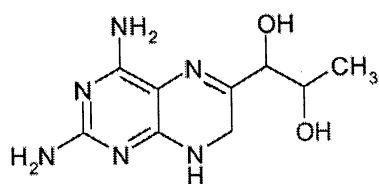


và

- b) ít nhất một muối phosphat và tùy chọn là NaCl;
phương pháp này bao gồm các bước:
- aa) hòa tan hợp chất có công thức (III) và/hoặc (II):



(III), hoặc



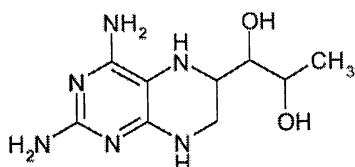
(II)

bằng dung dịch đệm, trong đó đệm này chứa phosphat;

bb) làm đông khô nhanh dung dịch nhận được ở bước aa).

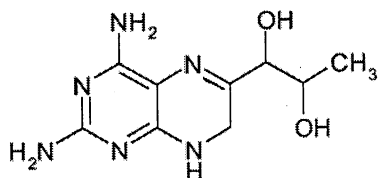
10. Phương pháp bào chế dung dịch tiêm chứa:

a) hợp chất có công thức (I):



(I)

và/hoặc hợp chất có công thức (II):



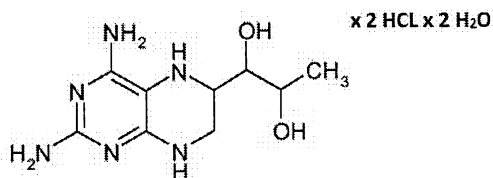
(II)

và

b) ít nhất một muối phosphat và tùy chọn là NaCl;

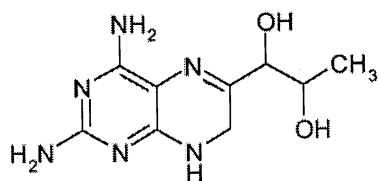
phương pháp này bao gồm các bước:

aa) hòa tan hợp chất có công thức (III) và/hoặc (II):



$\times 2 \text{ HCl} \times 2 \text{ H}_2\text{O}$

(III), hoặc



(II)

bằng dung dịch đậm, trong đó đậm này chứa phosphat;

bb) đông khô nhanh dung dịch nhận được ở bước aa);

cc) hoàn nguyên chất đông khô nhanh nhận được ở bước bb) trong chất lỏng được dụng để bào chế dung dịch tiêm được, trong đó chất đông khô nhanh nhận được ở bước bb) được đổ vào lọ chứa tốt hơn là lọ loại 50ml, tốt hơn ở lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5g, tốt hơn là 1,25g chế phẩm dạng rắn.

Fig.1

Điều chế thuốc VAS203

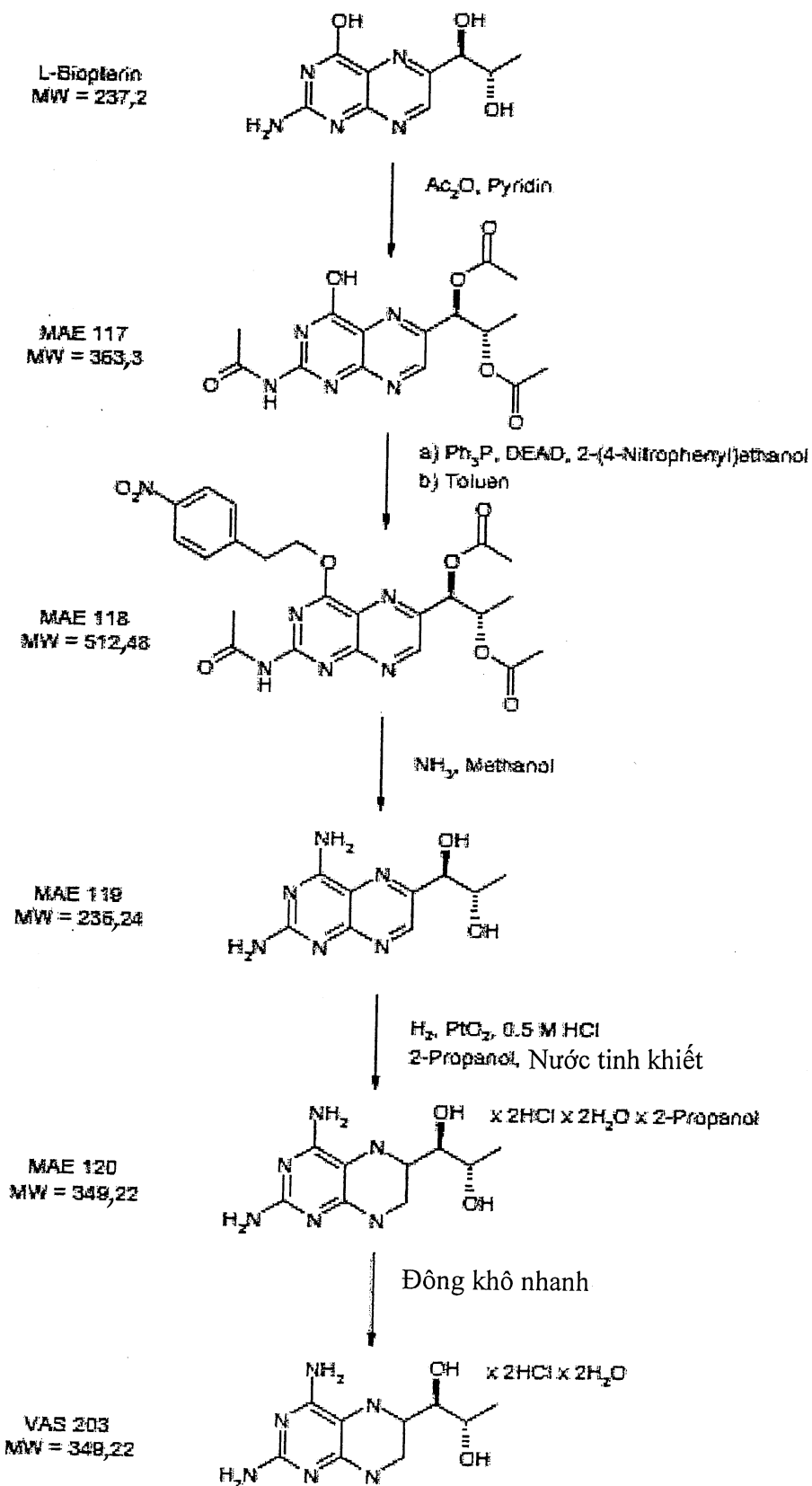


Fig. 2

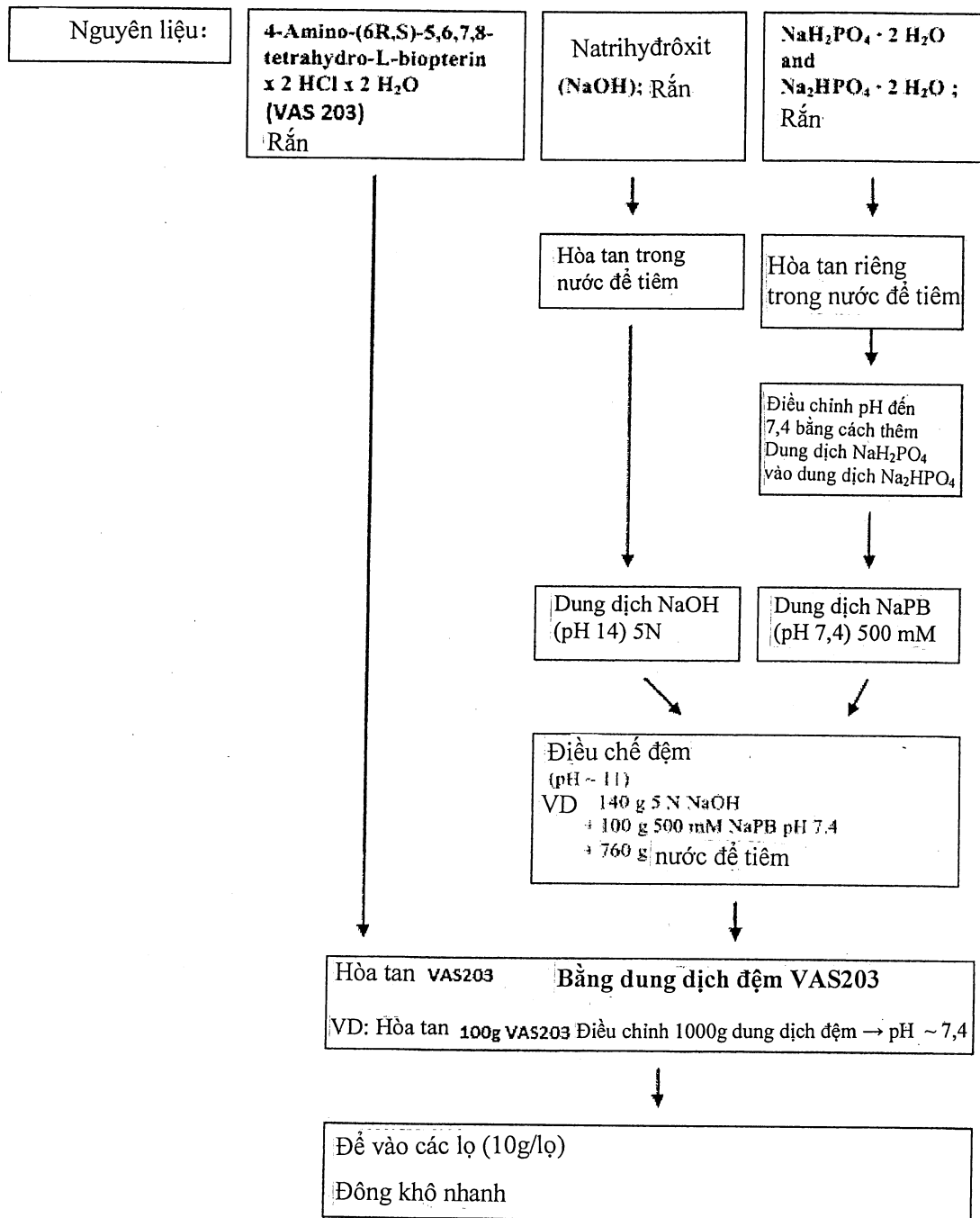


Fig. 3

Nội dung kiểm nghiệm	Mô tả	Thời gian bảo quản theo tháng							
		0	3	6	9	12	18	24	36
Cảm quan	Bột đông khô nhanh màu từ trắng đến đỏ nhạt hoặc màu nâu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu
Phân tích nhận diện (HPLC)	Đồng giải hấp bằng chất tham chiếu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu
Thử nghiệm (HPLC) (tính theo gốc khan và không có clorua)	650 ± 60 mg	645 mg	649 mg	634 mg	660 mg	684 mg	658 mg	686 mg	694 mg
Độ tinh khiết (HPLC)									
- (6R)-4-Amino- 5,6,7,8-tetra-hydro-L- biopterin [% area]	55,5 ± 3,0	54,6	54,6	55,0	54,6	54,4	55,1	54,8	54,6
- (6S)-4-Amino- 5,6,7,8-tetra-hydro-L- biopterin [% area]	40,0 ± 3,0	41,5	41,6	41,3	41,6	41,4	41,8	41,5	41,4

Fig.3 (Tiếp)

Các chất liên quan (HPLC) *:	≤ 4,5	2,8 0,2 0,3	2,5 0,2 0,3	2,5 0,3 0,1	2,8 0,2 0,2	3,0 0,2 0,1	2,5 0,2 0,1	2,8 0,2 0,2	2,8 0,2 0,2	2,8 0,2 0,3
các chất liên quan khác (mỗi chất), (% area)	≤ 0,6	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu
các chất liên quan khác toàn phần, (% area)	≤ 2,0	0,7	0,8	0,9	0,6	0,9	0,3	0,2	0,6	0,6
Nước (KF-chuẩn độ)	3,0 đến 8,0 %	5,0 %	4,5 %	5,1 %	4,8	4,8 %	4,8 %	4,8 %	4,8 %	4,7 %
Độ tiết trùng	Không thấy vi sinh	Đạt yêu cầu	N.T.	N.T.	N.T.	Đạt yêu cầu	N.T.	N.T.	N.T.	Đạt yêu cầu
Nội độc tố	≤ 10 I.U./mg	Đạt yêu cầu	N.T.	N.T.	N.T.	Đạt yêu cầu	N.T.	N.T.	N.T.	Đạt yêu cầu
Hạt										
- Hạt ≥ 10 μm	≤ 6000 / Lọ	6000/Lọ	N.T.	N.T.	N.T.	767/Lọ	N.T.	N.T.	N.T.	115/Lọ
- Hạt ≥ 25 μm	≤ 600 / Lọ	3/Lọ	N.T.	N.T.	N.T.	7/Lọ	N.T.	N.T.	N.T.	1/Lọ
Dung dịch hoàn nguyên										
- Thời gian hòa tan	Tối đa 2 phút	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu
- Cầm quan	Dung dịch vàng trong không có cặn nhìn thấy được	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu	Đạt yêu cầu
- pH	6,5 đến 7,6	7,3	7,3	7,3	7,4	7,3	7,3	7,3	7,4	7,4
- Nồng độ molal đóng thêm áp (mosmol/kg)	260 đến 320	303	295	315	305	320	300	298	305	305

N.T.: Không kiểm nghiệm

s: Hoàn nguyên trong 50ml WFI

* A: 4-Amino-7,8-dihydro-L-biopterin; B: Σ (6R)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin and (6S)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin; C: Σ 1-[(6R)-2,4-Diamino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]propanol and 1-[(6S)-2,4-Diamino-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-yl]propanol