



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0025505

(51)⁷ A61K 9/48; A61K 9/14; A61K 31/4184; (13) B
A61K 47/10

(21) 1-2012-03811 (22) 01/06/2011
(86) PCT/EP2011/002764 01/06/2011 (87) WO/2011/151087 08/12/2011
(30) 10075231.0 02/06/2010 EP; 11075047.8 14/03/2011 EP
(45) 25/09/2020 390 (43) 25/02/2013 299A
(73) ASTELLAS DEUTSCHLAND GMBH (DE)
Georg-Brauchle-Ring 64-66, 80992 Munchen, Germany
(72) COLLEDGE, Jeffrey (GB); OLTHOFF, Margaretha (NL).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM ĐỂ DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA BENDAMUSTIN

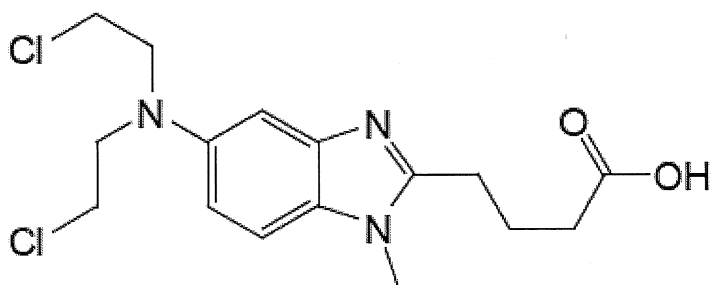
(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng qua đường miệng chứa bendamustin hoặc este, muối hoặc solvat dược dụng của chúng làm hoạt chất, và tá dược dược dụng, làm chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion dược dụng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm để dùng qua đường miệng chứa bendamustin hoặc este, muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bendamustin (axit 4-[5-[bis(2-cloetyl)amino]-1-metylbenzimidazo-2-yl]butanoic, nitơ mù tạc) là một chất alkyl hóa với hoạt tính alkyl hóa hai chức năng. Hợp chất này có công thức hóa học (I) sau đây:



I

Bendamustin có vẻ như không có tính kháng chéo với các chất alkyl hóa khác, điều này sẽ tạo ra ưu điểm về mặt hóa trị liệu cho bệnh nhân đã được điều trị bằng chất alkyl hóa.

Bendamustin đầu tiên được tổng hợp ở nước cộng hòa dân chủ Đức (GDR). Axit clohydric của bendamustin là hoạt chất trong sản phẩm đã được bán trên thị trường từ năm 1971 đến 1992 với tên thương mại Cytostasan®. Kể từ đó, sản phẩm này đã được bán ở Đức với tên thương mại là Ribomustin® và đã được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, u lympho không phải Hodgkin và đa u tủy.

Sản phẩm được bán trên thị trường chứa bột đông khô của bendamustin hydroclorua mà được hoàn nguyên bằng nước pha tiêm tạo ra dịch cô đặc. Sau đó dịch cô đặc này được pha loãng bằng dung dịch natri clorua trong nước 0,9% tạo ra dung dịch cuối cùng để truyền. Dung dịch cuối cùng này được sử dụng cho bệnh nhân qua đường truyền tĩnh mạch trong một giai đoạn từ khoảng 30 đến 60 phút.

Quá trình thủy phân nhóm bis-2-cloetylaminơ của bendamustin trong nước sẽ dẫn đến sự giảm hiệu lực và hình thành tạp chất (B. Maas et al. (1994) in Pharmazie 49: 775-777). Do đó, việc sử dụng thường ở trong bệnh viện hoặc dưới sự giám sát của chuyên gia y tế cần phải được tiến hành ngay sau khi hoàn nguyên bột đông khô. Hơn nữa, quá trình hoàn nguyên đã được báo cáo là rất khó, có thể mất tới 30 phút. Ngoài ra, việc này gây phiền phức và tốn thời gian đối với chuyên gia y tế chịu trách nhiệm hoàn nguyên sản phẩm theo quy trình gồm 2 bước.

Preiss et al. (1985) trong tài liệu Pharmazie 40:782-784 đã so sánh dược lực học của bendamustin hydroclorua trong huyết tương ở 7 bệnh nhân sau khi sử dụng qua đường tĩnh mạch và qua đường miệng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 4,2 đến 5,5 mg/kg. Dịch truyền trong tĩnh mạch được chuẩn bị từ sản phẩm Cytostasan® có bán trên thị trường được tiến hành trong 3 phút, trong khi đó thuốc dùng qua đường miệng với liều tương đương ở dạng viên nang chứa 25mg bendamustin hydroclorua. Số lượng viên nang cần uống nằm trong khoảng từ 10 đến 14, dựa vào liều dùng qua đường miệng tuyệt đối là từ 250 đến 350mg. Sau khi sử dụng qua đường miệng, nồng độ tối đa trong huyết tương có thể phát hiện được trong vòng 1 giờ. Độ sinh khả dụng qua đường miệng trung bình được tính là 57%, nằm trong khoảng từ 25% đến 94% cho thấy sự khác biệt giữa các bệnh nhân là rất lớn (%CV = 44%).

Weber (1991) (Pharmazie 46(8): 589-591) đã nghiên cứu độ sinh khả dụng của bendamustin hydroclorua ở chuột B6D2F1 và phát hiện thấy rằng mức độ hấp thu thuốc từ dải dạ dày-ruột non là không hoàn toàn tạo ra độ sinh khả dụng chỉ bằng khoảng 40%.

Công bố yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2006/0128777 A1 mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư, đặc trưng bởi các tế bào bất tử và dược phẩm chứa bendamustin nói chung. Trong số các dược phẩm này, dược phẩm có dạng liều dùng qua đường miệng, là viên nang, viên nén, viên tròn, bột hoặc hạt nhỏ, trong đó hợp chất có hoạt tính có thể được trộn lẫn với ít nhất một tá dược trợ, như

sucroza, lactoza hoặc tinh bột. Tuy nhiên, các dược phẩm cụ thể không được đưa ra.

Bendamustin hydroclorua chỉ hòa tan trong nước ở độ pH=2,0 và ít hoặc rất ít hòa tan trong các dung môi hữu cơ. Tuy nhiên, hợp chất này tan tốt trong etanol và methanol. Do đó không có gì ngạc nhiên khi dược phẩm bendamustin dùng qua đường miệng, như được nghiên cứu bởi Preiss et al. và Weber chỉ tạo ra độ sinh khả dụng tương đối kém và sự khác biệt giữa các bệnh nhân là rất lớn.

Do vấn đề về độ ổn định của dạng bào chế dùng trong tĩnh mạch bán trên thị trường, khi được hoàn nguyên với nước, và để cải thiện mức độ hài lòng của bệnh nhân, rất cần phải có dược phẩm dạng liều ổn định chứa bendamustin để sử dụng cho bệnh nhân và tạo ra độ sinh khả dụng tốt mà không có sự khác biệt lớn giữa các bệnh nhân khác nhau, và trên cùng một bệnh nhân.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để giải quyết các vấn đề nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm ổn định để dùng qua đường miệng. Dược phẩm này chứa bendamustin hoặc este, muối hoặc solvat dược dụng của chúng làm hoạt chất, và ít nhất một tá dược dược dụng, mà dược phẩm này ngoài có độ ổn định tốt còn có khả năng hòa tan thích hợp.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ thể hiện đường cong nồng độ trong huyết tương trung bình so với thời gian thu được sau khi sử dụng bendamustin hydroclorua ở dạng viên nang đã có trong tình trạng kỹ thuật (ví dụ tham chiếu 1) và dạng bào chế viên nang cứng đầy chất lỏng theo ví dụ 2 ở chỗ. Có thể thấy rõ trên Fig. 1 rằng dạng bào chế viên nang cứng chứa dịch lỏng tạo ra nồng độ bendamustin tối đa cao hơn, so với dạng bào chế viên nang tham chiếu đã có trong tình trạng kỹ thuật.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến dược phẩm để dùng qua đường miệng, dược phẩm này chứa bendamustin hoặc este, muối hoặc solvat dược dụng của chúng làm hoạt chất, và tá dược dược dụng, là chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm, chứa bendamustin hoặc este, muối hoặc solvat dược dụng của chúng và tá dược dược dụng, là chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion, trong đó dược phẩm này là thích hợp để dùng qua đường miệng bằng cách đưa dược phẩm này vào viên nang gelatin cứng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để dùng qua đường miệng ở dạng liều rắn, là viên nang gelatin cứng, dược phẩm này chứa bendamustin hoặc este, muối hoặc solvat dược dụng của chúng và tá dược dược dụng, là chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion, trong đó việc sử dụng chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion đặc trưng này sẽ làm hòa tan ít nhất là 80% bendamustin từ dược phẩm sau 60 phút, như được đo bằng thiết bị có cánh khuấy ở tốc độ 50 vòng/phút trong thời gian 30 phút và ở tốc độ 200 vòng/phút trong thời gian 30 phút nữa theo dược điển Châu Âu trong 500ml môi trường hòa tan ở độ pH=1,5. Tốt hơn nếu việc sử dụng chất hoạt động bề mặt không ion đặc trưng có thể tạo ra độ hòa tan ít nhất là 60% bendamustin được hòa tan sau 20 phút, 70% bendamustin được hòa tan sau 40 phút và 80% được hòa tan sau 60 phút, như được đo bằng thiết bị có cánh khuấy ở tốc độ 50 vòng/phút theo dược điển Châu Âu trong 500ml môi trường hòa tan ở độ pH=1,5. Tốt hơn nữa nếu việc sử dụng chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion đặc trưng sẽ làm hòa tan ít nhất là 80% bendamustin từ dược phẩm sau 30 phút và tốt nhất là tạo ra độ hòa tan ít nhất là 60% bendamustin được hòa tan sau 10 phút, 70% bendamustin sau 20 phút và 80% bendamustin sau 30 phút, cả hai đều được đo bằng thiết bị có cánh khuấy ở tốc độ 50 vòng/phút theo dược điển Châu Âu trong 500ml môi trường hòa tan ở độ pH=1,5.

Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm để dùng qua đường miệng ở dạng liều rắn, là viên nang gelatin cứng, dược phẩm này chứa bendamustin

hydroclorua và tá dược được dụng, là chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion, trong đó việc sử dụng chất hoạt động bề mặt không ion đặc trưng này sẽ tạo ra độ hòa tan ít nhất là 60% bendamustin được hòa tan sau 10 phút, 70% bendamustin sau 20 phút và 80% bendamustin sau 30 phút, như được đo bằng thiết bị có cánh khuấy ở tốc độ 50 vòng/phút theo được điển Châu Âu trong 500ml môi trường hòa tan ở độ pH=1,5.

Sáng chế dựa trên phát hiện bất ngờ rằng được phẩm ổn định chứa bendamustin có độ hòa tan mong muốn và đặc trưng có thể thu được bằng cách kết hợp các chất hoạt động bề mặt không ion đã biết vào được phẩm. Đã phát hiện thấy rằng, nếu chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion được dụng được sử dụng làm tá dược trong được phẩm chứa bendamustin hoặc este, muối hoặc solvat được dụng của chúng làm hoạt chất, thì có thể thu được dữ liệu đặc biệt có lợi của được phẩm về độ ổn định và sản phẩm thoái biến, độ hòa tan, độ sinh khả dụng và sự khác biệt về độ sinh khả dụng giảm. Việc kết hợp các chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion, là dầu thầu dầu được polyetoxyl hóa hoặc dẫn xuất của chúng (cụ thể là macrogol glyxerol hydroxystearat hoặc polyoxyl- 35-dầu thầu dầu), copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit (cụ thể là, Pluronic® L44 NF hoặc Poloxamer® 124; Pluronic® L35 hoặc Poloxamer® 105; Pluronic® L64 hoặc Poloxamer 184), macrogol glyxerol cocoat (Glycerox® HE), macrogol 15 hydroxy stearat (Solutol® HS15), Polysorbate 20 và 40, nhưng không chỉ giới hạn ở đó, trong được phẩm chứa bendamustin có thể tạo ra độ hòa tan ít nhất là 60% bendamustin được hòa tan sau 20 phút, 70% bendamustin được hòa tan sau 40 phút và 80% bendamustin được hòa tan sau 60 phút, như được đo bằng thiết bị có cánh khuấy ở tốc độ 50 vòng/phút theo được điển Châu Âu trong 500ml môi trường hòa tan ở độ pH=1,5 và tốt hơn nếu được phẩm này tạo ra độ hòa tan ít nhất là 60% bendamustin được hòa tan sau 10 phút, 70% bendamustin sau 20 phút và 80% bendamustin sau 30 phút.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Thuật ngữ “este được dụng của chúng” dùng để chỉ este được dụng bất kỳ của bendamustin, như este với rượu alkyl và rượu đường. Ví dụ về rượu alkyl là rượu C₁₋₆-alkyl như methanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol và tert-butanol. Ví dụ về rượu đường là manitol, maltitol, sorbitol, erytritol, glycol, glyxerol, arabitol, xylitol và lactitol. Các ví dụ được ưu tiên về các este của bendamustin là etyl este, isopropyl este, manitol este và sorbitol este, được ưu tiên nhất là etyl este của chúng.

Thuật ngữ “muối được dụng của chúng” dùng để chỉ muối được dụng bất kỳ của bendamustin được sử dụng cho bệnh nhân (trực tiếp hoặc gián tiếp) tạo ra bendamustin. Thuật ngữ này còn bao gồm muối được dụng của este bendamustin. Tuy nhiên, nên được xem là muối không được dụng cũng nằm trong phạm vi của sáng chế do các hợp chất này sẽ hữu ích để tạo ra muối được dụng. Ví dụ, muối được dụng của bendamustin được tổng hợp từ hợp chất tương ứng chứa nhóm axit hoặc bazơ, bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này, ví dụ được tổng hợp bằng phản ứng của các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này ở lượng theo hệ số tỷ lượng với bazơ hoặc axit tương ứng trong nước hoặc dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của chúng. Môi trường không phải là môi trường nước như ete, etyl axetat, isopropanol hoặc axetonitril thường được ưu tiên. Ví dụ về các axit có thể được sử dụng để tạo muối của muối được dụng của bendamustin bao gồm axit vô cơ như axit hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, sulphuric, nitric, và phosphoric, và axit hữu cơ như axit axetic, maleic, fumaric, xitric, oxalic, succinic, tartaric, malic, lactic, metylsulphonic và p-toluensulphonic. Muối được dụng của bendamustin có thể thu được từ bazơ vô cơ hoặc hữu cơ để tạo ra muối amoni; muối của kim loại kiềm (lithi, natri, kali, v.v.), muối của kim loại kiềm thổ như canxi hoặc magie, muối nhôm, muối alkylamin thấp như metylamin hoặc etylamin, muối alkyldiamin thấp như etylendiamin, muối etanolamin, N,N-dialkylenetanolamin, trietanolamin, và glucamin, cũng như muối bazơ của axit amin. Được ưu tiên đặc biệt là các muối axit được tạo ra từ hydroclorua, hydrobromua, và hydroiodua, trong đó muối hydroclorua là muối

được dùng được ưu tiên nhất của bendamustin. Muối được dùng được tạo ra bằng các kỹ thuật thông thường đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ “solvat được dùng của chúng” dùng để chỉ solvat được dùng khi được sử dụng cho bệnh nhân (trực tiếp hoặc gián tiếp) tạo ra bendamustin. Thuật ngữ này còn bao gồm solvat được dùng của este bendamustin. Tốt hơn là, solvat này là hydrat, solvat với rượu như methanol, etanol, propanol, hoặc isopropanol, solvat với este như etyl axetat, solvat với ete như metyl ete, etyl ete hoặc THF (tetrahydrofuran) hoặc solvat với DMF (dimetylformamit), trong đó hydrat hoặc solvat với rượu như etanol được ưu tiên hơn. Dung môi để tạo solvat tốt hơn nếu là dung môi được dùng.

Hoạt chất trong được phẩm theo sáng chế được ưu tiên đặc biệt là bendamustin hoặc muối được dùng của chúng. Hoạt chất được ưu tiên nhất là bendamustin hydroclorua.

Liều lượng hoạt chất trong được phẩm có thể được xác định một cách dễ dàng bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này tùy thuộc vào tình trạng, giới tính, thể trọng, diện tích bề mặt cơ thể hoặc độ tuổi của bệnh nhân, đặc biệt là tùy thuộc vào thể trọng và diện tích bề mặt cơ thể của bệnh nhân. Liều lượng hàng ngày được ưu tiên nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 1000mg, tốt hơn là từ khoảng 100 đến khoảng 500mg hoạt chất. Liều lượng hàng ngày có thể là một liều hoặc nhiều liều như liều hai hoặc ba lần một ngày, tốt nhất là một liều một ngày. Liều lượng hàng ngày có thể được sử dụng một lần một tuần hoặc một vài lần một tuần. Dạng liều này có thể chứa lượng của một liều đơn một ngày hoặc một phần của chúng. Dạng liều lượng được ưu tiên theo sáng chế chứa hoạt chất với lượng từ khoảng 10 đến khoảng 1000mg, tốt hơn là từ khoảng 25 đến khoảng 600mg, tốt hơn nữa là từ khoảng 50 đến khoảng 200mg và tốt nhất là khoảng 100mg.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion” dùng để chỉ hợp chất lưỡng tính có nhóm ưa nước, phân cực và nhóm hoặc mạch ưa chất béo, không phân cực và trong đó tính chất ưa nước và ưa chất béo của hợp chất được mô tả bằng giá trị cân bằng ưa nước-ưa chất béo

(Hydrophilic-Lipophilic Balance - HLB). Chất hoạt động bề mặt không ion được sử dụng để bào chế được phẩm theo sáng chế có giá trị HLB từ 10 đến 20. Chất hoạt động bề mặt không ion còn có điểm nóng chảy, điểm chảy hoặc khoảng nóng chảy từ 5°C đến nhiệt độ cơ thể (37°C). Chất hoạt động bề mặt không ion có thể ở trạng thái lỏng hoặc nửa rắn ở nhiệt độ trong phòng. Chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion là chất mang đối với hoạt chất bendamustin, hoạt chất có thể ở dạng được hòa tan, dạng được phân tán hoặc một phần ở dạng được hòa tan và một phần ở dạng hỗn dịch.

Chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion có thể được sử dụng có lợi để bào chế được phẩm theo sáng chế tốt hơn là có giá trị HLB nằm trong khoảng từ 10 đến 19, tốt hơn nữa từ 12 đến 18, và ở dạng lỏng ở nhiệt độ trong phòng hoặc có điểm nóng chảy, điểm chảy hoặc khoảng nóng chảy từ dưới nhiệt độ trong phòng (20°C) đến nhiệt độ cơ thể, tốt hơn là ở khoảng 30°C. Ví dụ về các chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion là dầu thầu dầu được polyetoxy hóa hoặc dẫn xuất của chúng, trong nhóm các copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit và trong nhóm các Polysorbate.

Theo một phương án, các chất hoạt động bề mặt không ion là dầu thầu dầu được polyetoxy hóa. Một ví dụ về dầu thầu dầu được polyetoxy hóa được bán với tên thương mại là Cremophor®. Sản phẩm Cremophor® có độ tinh khiết và độ nhớt khác nhau được sản xuất và có thể được sử dụng theo sáng chế. Cụ thể, macrogol glyxerol hydroxystearat (Cremophor® RH 40) và polyoxyl-35-dầu thầu dầu (Cremophor® EL hoặc Cremophor® ELP) có thể được sử dụng. Cremophor® ELP và Cremophor® EL được biết đến dưới dạng chất hòa tan và chất nhũ hóa không ion, được sản xuất bằng cách cho dầu thầu dầu phản ứng với etylen oxit theo tỷ lệ mol là 1/35. Hợp chất này có giá trị HLB bằng từ 12 đến 14 và điểm nóng chảy là 26°C. Phụ thuộc vào nhiệt độ môi trường mà các sản phẩm này có thể được mô tả ở dạng chất lỏng nửa rắn hoặc chất lỏng có độ nhớt trung bình. Macrogol glyxerol hydroxystearat (được bán trên thị trường với tên thương mại là Cremophor® RH 40) là vật liệu nửa rắn ở 25°C, có khoảng độ nhớt ở nhiệt độ này

nằm trong khoảng từ 20 đến 40cps (ở dạng dung dịch trong nước 30%). Sản phẩm này được biết dưới dạng chất hòa tan và chất nhũ hóa không ion. Sản phẩm này được sản xuất bằng cách cho dầu thầu dầu phản ứng với etylen oxit theo tỷ lệ mol là 1/45. Giá trị HLB thay đổi từ 14 đến 16 và khoảng nóng chảy là từ 20 đến 28°C. Trong các thử nghiệm, đã chỉ ra được là macrogol glyxerol hydroxystearat có thể được sử dụng một cách thuận lợi cho việc bào chế được phẩm theo sáng chế.

Như đã được chứng minh, các sản phẩm được bán với tên thương mại là Cremophor® A6 và Cremophor® A25, mặc dù thực tế là các hợp chất này là chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion có giá trị HLB nằm trong khoảng từ 10 đến 20, không phải là chất mang thích hợp theo sáng chế, vì chúng có điểm nóng chảy hoặc khoảng điểm nóng chảy cao hơn nhiệt độ chỉ định (= 37°C).

Copolymer khối Pluronic® gồm có các khối etylen oxit và propylen oxit và có công thức sau đây: $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$. Các nhóm etylen oxit có đặc tính ưa nước trong khi các nhóm propylen oxit có đặc tính ưa chất béo. Sự thay đổi số lượng các nhóm etylen oxit ưa nước và các nhóm propylen oxit ưa chất béo sẽ tạo ra copolymer có khối lượng phân tử khác nhau và sự cân bằng ưa nước-ưa chất béo (HLB) khác nhau. Ví dụ về copolymer khối của propylen oxit ("PEO")-polypropylen oxit ("PPO") đáp ứng yêu cầu về giá trị HLB và điểm nóng chảy hoặc điểm chảy hoặc khoảng nóng chảy để tạo ra được phẩm theo sáng chế là Pluronic® L44, trong đó các khối a và b có giá trị sau đối với Pluronic L44NF/Poloxamer 124: a=12 và b=20. Các copolymer khối thích hợp khác của etylen oxit và propylen oxit là: Pluronic® L35, Pluronic L64 và Pluronic® L43. Tất cả đều ở dạng lỏng ở nhiệt độ trong phòng.

Như đã được chứng minh, các sản phẩm được bán với tên thương mại Pluronic® 68 hoặc Poloxamer® F188 và Pluronic® 127 hoặc Poloxamer® F407, không phải là các chất mang thích hợp theo sáng chế, vì chúng có giá trị HLB nằm ngoài khoảng từ 10 đến 20 và điểm nóng chảy hoặc khoảng nóng chảy cao hơn nhiệt độ chỉ định (= 37°C).

Polysorbate, một lớp của các chất nhũ hóa, là chất lỏng dạng dầu thu được từ sorbitan được PEG-yl hóa (một dẫn xuất của sorbitol) được este hóa bằng axit béo. Ví dụ về các hợp chất này là:

- Polysorbate 20 (Polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat)
- Polysorbate 40 (Polyoxyetylen (20) sorbitan monopalmitat)
- Polysorbate 60 (Polyoxyetylen (20) sorbitan monostearat)
- Polysorbate 80 (Polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat)

Chữ số theo sau phần polyoxyetylen dùng để chỉ tổng số các nhóm oxyetylen $-(CH_2CH_2O)-$ được tìm thấy trong phân tử này. Chữ số theo sau phần polysorbate dùng để chỉ loại axit béo liên kết với phần polyoxyetylen sorbitan của phân tử này. Monolaurat được chỉ ra là 20, monopalmitat được chỉ ra là 40, monostearat là 60 và monooleat là 80. Nên lưu ý rằng Polysorbate 20 và Polysorbate 40 thích hợp là chất mang đối với bendamustin hydroclorua chứ không phải là Polysorbate 81, 65 và 61.

Các chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion khác có thể được sử dụng làm chất mang đối với bendamustin hoặc este, muối hoặc solvat được dùng của chúng có thể được tìm thấy trong các ví dụ thực hiện sáng chế.

Ngoại trừ macrogol glyxerol hydroxystearat, các chất hoạt động bề mặt không ion được đề cập ở trên đều là các chất lỏng có trị số độ nhớt có thể là quá thấp để có thể tránh hiện tượng đóng cặn của bendamustin hydroclorua. Một vấn đề khác cần được giải quyết là tìm ra một tá dược hoặc hỗn hợp của các tá dược để làm cho tổng giá trị độ nhớt của hỗn hợp đủ cao để tránh hiện tượng kết tụ bendamustin clorua khi được bổ sung vào hỗn hợp.

Do đó, dược phẩm theo sáng chế, mà chứa chất hoạt động bề mặt lỏng không ion, còn chứa chất cải thiện độ nhớt. Chất cải thiện độ nhớt thích hợp bao gồm bột như silic dioxit dạng keo (có bán trên thị trường với tên thương mại Aerosil®) hoặc vật liệu sáp nửa rắn, như lauroyl macrogol glyxerit (có bán trên thị trường với tên thương mại Gelucire® 44/14). Lượng bột hoặc vật liệu nửa rắn cần

được bổ sung vào chất hoạt động bề mặt lỏng không ion phụ thuộc vào độ nhớt của chất hoạt động bề mặt lỏng không ion này. Nồng độ khác nhau đã được thử nghiệm để tìm ra lượng thích hợp tối thiểu của chất cải thiện độ nhớt cần được bổ sung vào để tránh được sự đóng cặn có thể nhìn thấy được của hoạt chất. Nồng độ tương đối điển hình của silic dioxit cần được bổ sung vào là từ khoảng 1% đến khoảng 8%, tốt hơn là thấp hơn 1,7% hoặc 2,0% để không có ảnh hưởng bất lợi lên các đặc tính hòa tan của hoạt chất. Nồng độ tương đối của lauroyl macrogol glyxerit nằm trong khoảng từ 5 đến 50%, và tốt hơn là khoảng 10% và khoảng 45%.

Dược phẩm được ưu tiên theo sáng chế, được mô tả trong ví dụ 4 và chứa bendamustin hydroclorua kết hợp với:

- macrogol glyxerol hydroxystearat;
- copolyme khối etylen oxit/propylen oxit (Pluronic® L44 NF hoặc Poloxamer® 124; Pluronic® L35 hoặc Poloxamer 105; Pluronic® L64 hoặc Poloxamer 184; Pluronic® L43 hoặc Poloxamer 123), tùy ý cùng với silic dioxit keo hoặc lauroyl macrogol glyxerit (Gelucire® 44/14);
- polyoxyl-35-dầu thầu dầu, tùy ý cùng với lauroyl macrogol glyxerit (Gelucire® 44/14);
- Polysorbate 20 và 40;
- Glycerox® HE (macrogol glyxerol cocoat) và
- Solutol® HS15 (macrogol 15 hydroxy stearat).

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm các tá dược khác, cụ thể là, chất bảo vệ, như chất chống oxy hóa và chất bảo quản kháng khuẩn, ví dụ methyl-, etyl- và propylparaben, như được minh họa trong các ví dụ từ 1 đến 3. Chất chống oxy hóa có thể là d-alpha tocopherol axetat, dl-alpha tocopherol, ascorbyl palmitat, hydroxyanidol được butyl hóa, axit ascorbic, hydroxyanisol được butyl hóa, hydroxyquinon được butyl hóa, butylhydroxyanisol, hydroxycoumarin, hydroxytoluen được butyl hóa, etyl galat, propyl galat, octyl galat, lauryl galat,

hoặc hỗn hợp của chúng. Chất chống oxy hóa tốt hơn là được bổ sung vào dược phẩm chứa macrogol glyxerol hydroxystearat hoặc polyoxyl-35-dầu thầu dầu.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được độn vào viên nang, như được mô tả trong các ví dụ, viên nang sau đó có thể được sử dụng dễ dàng bởi bệnh nhân.

Hai loại viên nang thường được sử dụng và được phân loại theo bản chất và độ mềm dẻo của vỏ nang: viên nang cứng và mềm.

Viên nang mềm là các dạng một liều đơn vị rắn chứa chất độn lỏng hoặc nửa rắn. Viên nang mềm được tạo ra, được độn và bịt kín trong một thao tác bằng cách sử dụng quy trình sấy kiểu tang quay. Viên nang mềm đã được sử dụng dưới dạng vật chứa liều đơn vị đối với chất lỏng trong nhiều năm, trong khi đó viên nang cứng thường được sử dụng để phân phối chất rắn ở dạng bột, hạt cốm và viên kết. Viên nang cứng là dạng một liều đơn vị, gồm có nắp và thân, mà được sản xuất riêng rẽ và được cung cấp ở dạng rỗng để độn thuốc.

Viên nang mềm thường được sản xuất từ gelatin, trong đó một chất dẻo hóa, thường là glyxerin hoặc sorbitol, được bổ sung vào cùng với nước. Tương tự như đối với viên nang cứng, polyme được sử dụng phổ biến nhất cũng là gelatin. Một thành phần khác là nước đóng vai trò làm chất dẻo hóa. Tuy nhiên, thành phần này có thể là nguyên nhân gây ra sự thoái biến của hoạt chất, như bendamustin hydroclorua. Do đó, viên nang cứng thay thế có thể được sản xuất từ hydroxypropylmetyl xenluloza.

Ngoài ra, cả viên nang mềm và viên nang cứng đều có thể bao gồm phẩm nhuộm và chất cản sáng.

Loại viên nang được ưu tiên đối với dược phẩm theo sáng chế là viên nang cứng và cụ thể hơn là viên nang gelatin cứng. Lý tưởng là, vật liệu cần được độn vào viên nang là chất lưu ở nhiệt độ trong phòng, điều này sẽ tránh được bước gia nhiệt trong thao tác độn. Nói chung, bước gia nhiệt có thể dẫn đến sự thoái biến dễ dàng của hoạt chất.

Về nguyên tắc, rất nhiều tá dược có sẵn để độn vào viên nang cứng, nhưng ngoài các cân nhắc về mặt sinh dược học, độ ổn định vật lý và hóa học của dạng liều cuối cùng cũng cần phải tính đến, cũng như dữ liệu hòa tan để tạo ra dạng liều ổn định, an toàn và hiệu quả.

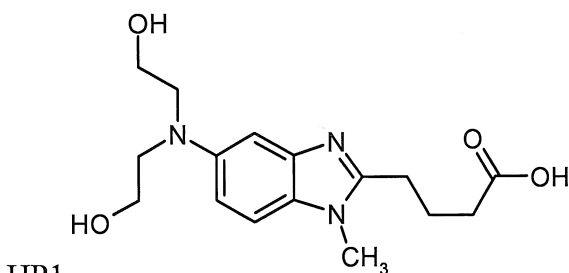
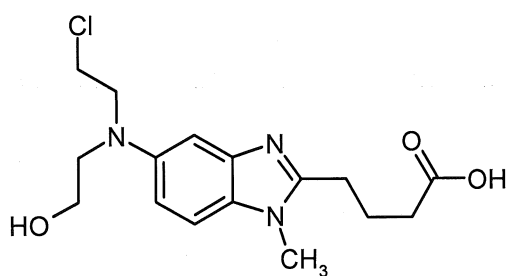
Nói chung, thành phần độn dùng cho viên nang cứng có thể là chất lỏng Newtonian, như dầu, gel xúc biến hoặc gel mỏng trượt hoặc sản phẩm nền nửa rắn được độn ở nhiệt độ tăng cao và trong đó hoạt chất được hòa tan hoặc được tạo hỗn dịch dưới dạng thể phân tán mịn. Về nguyên tắc, tá dược hoặc hỗn hợp tá dược bất kỳ có thể được sử dụng với điều kiện là độ nhớt của vật liệu độn đáp ứng các yêu cầu của quy trình độn. Mức độ đồng đều của trọng lượng chất độn vào viên nang là quan trọng. Hơn nữa, thành phần độn không nên có sự kéo sợi và cho phép việc làm sạch máy một cách dễ dàng.

Ngạc nhiên khi phát hiện thấy rằng dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng có lợi ở dạng viên nang gelatin cứng. Chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion cụ thể, được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu được polyetoxyl hóa hoặc dẫn xuất của chúng và copolyme khối etylen oxit/propylen oxit, và cụ thể là, từ nhóm bao gồm macrogol glyxerol hydroxystearat, polyoxyl-35-dầu thầu dầu và Pluronic® L44 hoặc Poloxamer® 124, nếu kết hợp bendamustin hoặc este, muối, hoặc solvat dược dụng của chúng, và sau đó kết hợp vào viên nang gelatin cứng sẽ tạo ra độ ổn định tốt, dữ liệu hòa tan tốt và độ sinh khả dụng tốt.

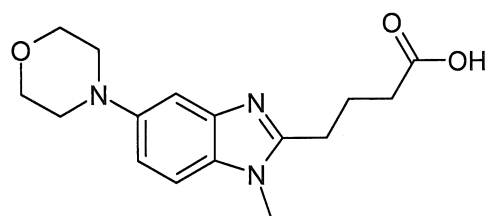
Ngược lại, nếu macrogol glyxerol hydroxystearat được sử dụng kết hợp với vật liệu lỏng, như bis-diglyxeryl polyaxyladipat-1 (có bán trên thị trường với tên thương mại Softisan® 645) và copolyme khối etylen oxit/propylen oxit (được bán trên thị trường với tên thương mại Pluronic® L44 NF hoặc Poloxamer 124), dữ liệu hòa tan của bendamustin bị giảm so với dược phẩm chỉ chứa macrogol glyxerol hydroxystearat. Ngoài ra, cần lưu ý rằng Cremophor® A 25 (ceteareth-25 hoặc macrogol (25) xetostearyl ete) và Cremophor® A 6 (ceteareth-6 và stearylancol hoặc macrogol (6) xetostearyl ete) không thể được sử dụng làm chất

hoạt động bề mặt không ion. Các tá dược khác được sử dụng phổ biến khác để bào chế chế phẩm lỏng đã được độn cho thấy kết quả không thỏa mãn.

Độ ổn định của dung dịch chứa bendamustin trong nước bị ảnh hưởng rất lớn bởi độ pH. Sự phân hủy bằng thủy phân đáng kể hợp chất này được quan sát ở độ pH cao hơn khoảng 5. Ở độ pH > 5, quá trình phân hủy diễn ra rất nhanh và hàm lượng sản phẩm phụ tạo thành là cao trong khoảng độ pH này. Các sản phẩm thủy phân chính là axit 4-[5-[(2-cloetyl)-(2-hydroxy-etyl)amino]-1-methylbenzimidazo-2-yl]-butanoic (HP1), axit 4-[5-[bis(2-hydroxyetyl)amino]-1-methylbenzimidazo-2-yl]-butanoic (HP2) và axit 4-(5-morpholino-1-methylbenzimidazol-2-yl)-butanoic (HP3):



HP2



HP3

Sự hấp thu thuốc được dùng qua đường miệng thường diễn ra từ dạ dày, ruột non và/hoặc đại tràng. Độ pH trong dạ dày thường nằm trong khoảng từ 1 đến 3,5, trong ruột non là từ khoảng 6,5 đến 7,6, và trong đại tràng là từ khoảng 7,5 đến

8,0. Do đó, đối với hợp chất giống như bendamustin mà dễ bị phân hủy trong môi trường nước có độ pH cao hơn 5, được ưu tiên ở mức độ cao là hợp chất này sẽ được hấp thu trong dạ dày và không đi qua ruột non hoặc thậm chí là đại tràng, để tránh sự phân hủy. Do đó, cần phải có dược phẩm từ đó bendamustin được hấp thu một cách hoàn toàn hoặc ít nhất là ở mức độ cao trong dạ dày, nhờ vậy có thể tránh được hoặc làm giảm mức độ thoái biến của bendamustin trong ruột non hoặc đại tràng.

Đáng ngạc nhiên khi phát hiện được rằng có thể giải quyết vấn đề này bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế. Dược phẩm này chứa bendamustin hydroclorua trong tá dược được dụng, là chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion, được chọn từ nhóm gồm có dầu thầu dầu được polyetoxi hóa hoặc dẫn xuất của chúng và copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit, cho thấy độ hòa tan nhanh, và cụ thể là, độ hòa tan của bendamustin ít nhất là 60% trong 20 phút, 70% trong 40 phút và 80% trong 60 phút, và tốt hơn là ít nhất là 60% trong 10 phút, 70% trong 20 phút và 80% trong 30 phút, đo được bằng thiết bị có cánh khuấy ở tốc độ 50 vòng/phút theo dược điển Châu Âu trong dịch dạ dày nhân tạo. Dịch dạ dày nhân tạo như được sử dụng trong bản mô tả này là dung dịch được tạo ra bằng cách hòa tan 2g natri clorua trong 1000ml nước và sau đó điều chỉnh độ pH đến $1,5 \pm 0,05$ bằng axit clohydric 5N.

Hơn nữa, dược phẩm theo sáng chế còn có độ ổn định khi được thử nghiệm về độ ổn định được tăng tốc.

Điều này là đáng ngạc nhiên vì nó đã được chỉ ra rằng:

- Trong dạng bào chế viên nang đối chứng (xem ví dụ tham chiếu 1) chỉ chứa bendamustin hydroclorua trong viên nang gelatin cứng, khi được bảo quản ở 40°C/75% RH (lọ thủy tinh mở nắp) và 50°C, sản phẩm thoái biến được tạo ra trong vòng một tháng bảo quản. Trong trường hợp lọ mở nắp ở 40°C và 75% RH (độ ẩm tương đối), lượng sản phẩm thủy phân HP1 đã tăng lên 4 lần sau một tháng bảo quản. Đối với lọ đóng nắp, hàm lượng HP1 thậm chí còn cao hơn.

- Trong các dạng bào chế viên nang trong các ví dụ tham chiếu 2, 3 và 4, khi được bảo quản ở 40°C/75% RH (lọ thủy tinh đóng nắp), sản phẩm thoái biến được tạo ra trong vòng một tháng bảo quản và tăng khi bảo quản lâu hơn.

Tổng thời gian để thuốc đi qua dạ dày vào ruột non là từ 20 phút đến 5 giờ, thường là từ khoảng 30 phút đến 3 giờ. Do đó, dược phẩm theo sáng chế sẽ có thể làm giảm thuận lợi sự thoái biến của bendamustin trong bệnh nhân do bendamustin được giải phóng và hòa tan ở mức độ lớn trong khi ở trong dạ dày. Do đó, còn có thể mong đợi độ sinh khả dụng khi sử dụng dược phẩm chứa bendamustin theo sáng chế được cải thiện.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng qua đường miệng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa sự tái phát của tình trạng bệnh ở người hoặc động vật, tốt hơn là người, tình trạng bệnh này được chọn từ bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (viết tắt là CLL), bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính (viết tắt là ALL), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (viết tắt là CML), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (viết tắt là AML), bệnh Hodgkin, u lympho không phải Hodgkin (viết tắt là NHL), đa u tủy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, và bệnh tự miễn.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa sự tái phát của tình trạng bệnh được chọn từ bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh Hodgkin, u lympho không phải Hodgkin, đa u tủy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, và bệnh tự miễn, trong cơ thể người hoặc động vật bao gồm bước cho người hoặc động vật cần điều trị dùng một lượng có hiệu quả của dược phẩm theo sáng chế. Tốt hơn nếu tình trạng bệnh này là u lympho không phải Hodgkin.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm có thể được dùng kết hợp với ít nhất một chất có hoạt tính khác, trong đó chất có hoạt tính khác này có thể được dùng trước, đồng thời hoặc sau khi dùng dược phẩm. Ít nhất một chất

có hoạt tính khác tốt hơn là kháng thể đặc hiệu với CD20 (ví dụ, rituximab hoặc ofatumumab), dẫn xuất của antraxyclin (ví dụ, doxorubicin hoặc daunorubicin), vinca alkaloid (ví dụ, vincristin), dẫn xuất của platin (ví dụ, cisplatin hoặc carboplatin), dapirinad (FK866), YM155, thalidomit và chất tương tự của chúng (ví dụ, lenalidomit), hoặc chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib).

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất một corticosteroid, trong đó corticosteroid có thể được dùng trước, đồng thời hoặc sau khi sử dụng dược phẩm. Ví dụ về corticosteroid là prednison, prednisolon và dexamethason.

Ưu điểm của dược phẩm theo sáng chế còn ở chỗ hoạt chất, tùy ý trong hỗn hợp cùng với một hoặc nhiều tá dược, không cần phải được cung cấp cùng với lớp phủ để che giấu vị của thành phần này và/hoặc để bảo vệ thành phần này chống lại tác dụng có hại của ánh sáng và/hoặc hơi ẩm như oxy hóa, phân hủy, hoặc ngăn ngừa việc bệnh nhân có thể bị tổn thương niêm mạc miệng do tương tác với hoạt chất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần ví dụ sau đây sẽ minh họa sáng chế. Sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này rằng các ví dụ này chỉ có mục đích minh họa và sẽ không được xem xét để giới hạn phạm vi của sáng chế.

1. Dạng bào chế viên nang

Ví dụ tham chiếu 1: dạng bào chế viên nang bendamustin (tình trạng kỹ thuật)

$20,0 \pm 1\text{mg}$ bendamustin hydroclorua được đưa vào thân của viên nang gelatin cứng rỗng, và đặt vào lọ nhỏ HPLC bằng thủy tinh trong (6ml) của Agilent. Viên nang được đóng kín bằng cách đặt nắp trên phần thân và đẩy nhẹ.

Viên nang được bảo quản ở $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH}$ (lọ thủy tinh mở nắp) hoặc 50°C (lọ thủy tinh đóng nắp). Lượng bendamustin hydroclorua và chất có liên quan được xác định bằng HPLC (cột: Zorbax Bonus-RP, $5\mu\text{m}$; nhiệt độ của lò cột: 30°C ; nhiệt

độ của máy lấy mẫu tự động: 5°C; bước sóng phát hiện: 254nm). Kết quả được nêu trong bảng 1.

Bảng 1: Chất có liên quan và thử nghiệm về bendamustin HCl (hàm lượng dư) trong viên nang bendamustin

Điều kiện bảo quản	Chất có liên quan	T = 0	T = 1 tháng	Bendamustin HCl [% diện tích]	
				T = 0	T = 1 tháng
40°C/75% RH (lọ mở)	HP1	0,10	0,45	99,64	98,83
	NP1 ^{*1}	0,02	0,02		
	BM1Dime ^{*1}	0,06	0,42		
	BM1EE ^{*1}	0,13	0,11		
	HP2	n.d. ^{*2}	n.d.		
	HP3	n.d.	n.d.		
50°C (lọ đóng kín)	HP1	0,10	1,46	99,64	97,51
	NP1	0,02	0,02		
	BM1Dime	0,06	0,24		
	BM1EE	0,13	0,12		
	HP2	n.d.	n.d.		
	HP3	n.d.	n.d.		

*1: NP1: axit 4-[6-(2-cloetyl)-3,6,7,8-tetra-hydro-3-metyl-imidazo[4,5-h]-[1,4]benzothiazin-2-yl] butanoic

BM1Dime: axit 4-{5-[N-(2-cloetyl)-N-(2-{4-[5-bis(2-cloetyl)amino-1-metylbenzimidazol-2-yl]butanoyloxy}etyl)amino]-1-metylbenzimidazol-2-yl}butanoic

BM1EE: 4-[5-[Bis(2-cloetyl)amino]-1-metyl-benzimidazo-2-yl] butanoic etyl este

*2: n.d.: không phát hiện được, nghĩa là dưới giới hạn phát hiện (% diện tích nhỏ hơn 0,05%)

Ví dụ tham chiếu 2

Bảng 2a: Hỗn hợp bột bendamustin cho viên nang

Thành phần	mg/dạng liều	Hàm lượng tương đối (%)
bendamustin hydroclorua	55,1	21,09
Manitol	141,4	54,11
Xenluloza vi tinh thể (Avicel® PH101)	25,0	9,57
Natri carmelloza chéo (Ac-Di-Sol®)	12,5	4,78
Silic dioxit keo (Aerosil® 200)	1,0	0,38
Bột talc	18,8	7,19
Axit stearic	7,5	2,87
Tổng	261,3	100

Đối với kích thước của 1000 viên nang, tất cả các tá dược ngoại trừ silic dioxit keo và axit stearic được nạp vào bình Somakon (5L). Bendamustin được bổ sung vào và bước phối trộn được tiến hành trong 4 phút ở tốc độ 1000 vòng/phút (wiper 10 vòng/phút). Hỗn hợp tạo thành được rây qua rây 0,5mm. Hỗn hợp pha trộn được nạp lại vào bình và silic dioxit keo được bổ sung vào. Bước trộn được tiến hành trong 2 phút ở điều kiện nêu trên. Sau đó, axit stearic được bổ sung vào và bước trộn được tiếp tục trong 1 phút. Sau đó, hỗn hợp pha trộn được rây qua rây 0,5mm, được nạp lại vào bình và phối trộn trong 30 giây nữa, tất cả đều ở cùng điều kiện.

Hỗn hợp được chuyển vào máy độn viên nang (Zanassi AZ 5) và được độn vào viên nang gelatin cứng (cỡ 2) (khối lượng trung bình: 259,5mg (bắt đầu) – 255,3mg (kết thúc)) và viên nang hypromeloza (cỡ 2) (khối lượng trung bình: 255,8 (bắt đầu) – 253,4mg (kết thúc)). Viên nang được bảo quản ở 40°C/75% RH trong lọ thủy tinh đóng kín. Lượng bendamustin hydroclorua cũng như chất có liên

quan, giống sản phẩm thoái biến, sản phẩm phụ của quá trình tổng hợp được xác định bằng HPLC (cột: Zorbax Bonus-RP, 5 μ m; nhiệt độ cột: 30°C; nhiệt độ của máy lấy mẫu tự động: 5°C; bước sóng phát hiện: 254nm). Kết quả được thể hiện trong bảng 2b (được độn vào viên nang hypromeloza) và 2c (được độn vào viên nang gelatin).

Bảng 2b: Hỗn hợp bột bendamustin trong viên nang hypromeloza: chất có liên quan và thử nghiệm về bendamustin HCl (hàm lượng dư)

Điều kiện bảo quản	Chất có liên quan	T = 0	T = 2 tháng	Bendamustin HCl [% diện tích]	
				T = 0	T = 2 tháng
40°C/75% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,18	0,87	99,49	97,92
	HP2	n.d.	0,38		
	HP3	n.d.	0,08		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dime	0,09	0,14		
	BM1EE	0,16	0,14		
	Unid RRT 0,65 ^{*3}	n.d.	0,05		
	Unid RRT 0,68	n.d.	0,06		
	Unid RRT 0,70	n.d.	0,19		
	Unid RRT 0,77	n.d.	0,05		
	Unid RRT 0,93	n.d.	0,05		

^{*3}: Đỉnh hợp chất không xác định được ở thời gian lưu tương đối là 0,65 so với đỉnh chính

Bảng 2c: Hỗn hợp bột bendamustin trong viên nang gelatin: chất có liên quan và thử nghiệm về bendamustin HCl (hàm lượng dư)

Điều kiện bảo quản	Chất có liên quan	T = 0	T = 2 tháng	Bendamustin HCl [% diện tích]	
				T = 0	T = 2 tháng
40°C/75% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,25	1,25	99,30	97,79
	HP2	n.d.	0,11		
	HP3	n.d.	<0,05		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dime	0,14	0,14		
	BM1EE	0,16	0,14		
	Unid RRT 0,65	n.d.	0,05		
	Unid RRT 0,68	0,07	0,05		
	Unid RRT 0,70	n.d.	0,30		
	Unid RRT 0,77	n.d.	n.d.		
	Unid RRT 0,93	n.d.	n.d.		

Ví dụ tham chiếu 3

Bảng 3a: Hỗn hợp bột bendamustin cho viên nang

Thành phần	mg/dạng liều	Hàm lượng tương đối%
Bendamustin hydroclorua	55,1	21,09
Lactosa khan	141,4	54,11
Xenluloza vi tinh thể (Avicel® PH112)	25,0	9,57
Natri carmelloza chéo (Ac-Di-Sol®)	12,5	4,78
Silic dioxit keo (Aerosil® 200)	1,0	0,38
Bột talc	18,8	7,19
Axit stearic	7,5	2,87
Tổng	261,3	100

Đối với 1000 viên nang, tất cả các tá dược ngoại trừ silic dioxid keo và axit stearic được nạp vào bình Somakon (5L). Bendamustin được bổ sung vào và bước trộn được tiến hành trong 4 phút ở tốc độ 1000 vòng/phút (wiper 10 vòng/phút). Hỗn hợp tạo thành được rây qua rây 0,5mm. Hỗn hợp được nạp lại vào bình và silic dioxid keo được bổ sung vào. Bước trộn được tiến hành trong 2 phút ở điều kiện nêu trên. Sau đó axit stearic được bổ sung vào và bước trộn được tiếp tục trong 1 phút. Sau đó, hỗn hợp này được rây qua rây 0,5mm, được nạp lại vào bình và phối trộn trong 30 giây nữa, tất cả đều ở cùng điều kiện.

Hỗn hợp được chuyển vào máy độn viên nang (Zanassi AZ 5) và được độn vào viên nang gelatin cứng (cỡ 2) (khối lượng trung bình: 257,9mg (bắt đầu) – 255,2mg (kết thúc)) và viên nang hypromeloza (cỡ 2) (khối lượng trung bình: 261,1 (bắt đầu) – 257,8mg (kết thúc)) một cách tương ứng.

Viên nang được bảo quản ở 40°C/75% RH trong lọ thủy tinh đóng kín. Lượng bendamustin hydroclorua và chất có liên quan được đo bằng HPLC, như được mô tả ở trên. Kết quả được thể hiện trong bảng 3b (được độn vào viên nang hypromeloza) và 3c (được độn vào viên nang gelatin).

Bảng 3b: Hỗn hợp bột bendamustin trong viên nang hypromeloza: chất có liên quan và thử nghiệm về bendamustin HCl (hàm lượng dư)

Điều kiện bảo quản	Chất có liên quan	T = 0	T = 2 tháng	Bendamustin HCl [% diện tích]	
				T = 0	T = 2 tháng
40°C/75% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,18	0,86	99,50	98,17
	HP2	n.d.	0,25		
	HP3	n.d.	0,06		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dime	0,08	0,10		
	BM1EE	0,15	0,14		
	Unit RRT 0,68	n.d.	<0,05		
	Unit RRT 0,70	n.d.	0,19		

Bảng 3c: Hỗn hợp bột bendamustin trong viên nang gelatin: chất có liên quan và thử nghiệm bendamustin HCl (hàm lượng dư)

Điều kiện bảo quản	Chất có liên quan	T = 0	T = 2 tháng	Bendamustin HCl [% diện tích]	
				T = 0	T = 2 tháng
40°C/75% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,23	1,35	99,38	97,74
	HP2	n.d.	0,06		
	HP3	n.d.	n.d.		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dime	0,13	0,10		
	BM1EE	0,16	0,14		
	Unit RRT 0,68	n.d.	0,05		
	Unit RRT 0,70	n.d.	0,32		

Ví dụ tham chiếu 4

Bảng 4a: Chế phẩm bột bendamustin cho viên nang

Thành phần	mg/dạng liều	Hàm lượng tương đối%
Bendamustin hydroclorua	55,1	22,04
Lactosa khan	145,15	58,06
Xenluloza vi tinh thể (Avicel® PH112)	31,25	12,50
Ac-Di-Sol®	12,5	5,00
Silic dioxit keo (Aerosil® 200)	1,0	0,40
Magie stearat	2,5	1,00
Axit ascorbic	2,5	1,00
Tổng	250	100,0

Đối với 1000 viên nang, tất cả tá dược ngoại trừ silic dioxit keo và magie stearat được nạp vào bình Somakon (2,5 L). Bendamustin được bổ sung vào và bước trộn được tiến hành trong 4 phút ở tốc độ 1000 vòng/phút (wiper 10

vòng/phút). Hỗn hợp tạo ra được rây qua rây 0,5mm. Hỗn hợp được cho lại vào bình và silic dioxit keo được bổ sung vào. Bước trộn được tiến hành trong 2 phút ở điều kiện nêu trên. Sau đó, magie stearat được bổ sung vào và quá trình trộn được tiếp tục trong 1 phút. Sau đó, hỗn hợp được rây qua rây 0,5mm, được nạp lại vào bình và trộn trong 30 giây nữa, tất cả đều ở cùng điều kiện.

Hỗn hợp được chuyển vào máy độn viên nang (Zanassi AZ 5) và độn vào viên nang gelatin cứng (cỡ 2) (khối lượng trung bình: 241,3mg (bắt đầu) – 244 mg (kết thúc)) và viên nang hypromeloza (cỡ 2) (khối lượng trung bình: 243,5 (bắt đầu) – 243mg (kết thúc)) một cách tương ứng.

Viên nang được bảo quản ở 40°C/75% RH trong lọ thủy tinh đóng kín. Lượng bendamustin hydroclorua và chất có liên quan được đo bằng HPLC, như được nêu ở trên. Kết quả được thể hiện trong bảng 4b (được độn vào viên nang hypromeloza) và 4c (được độn vào viên nang gelatin).

Bảng 4b: Chế phẩm bột bendamustin trong viên nang hypromeloza: Chất có liên quan và thử nghiệm về bendamustin HCl (hàm lượng dư)

Điều kiện bảo quản	Chất có liên quan	T = 0	T = 2 tháng	Bendamustin HCl [% diện tích]	
				T = 0	T = 2 tháng
40°C/75% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,18	0,86	99,49	98,29
	HP2	n.d.	0,25		
	HP3	n.d.	0,06		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dime	0,08	0,10		
	BM1EE	0,15	0,14		
	Unid RRT 0,57	n.d.	0,07		
	Unid RRT 0,63	n.d.	0,05		
	Unid RRT 0,64	n.d.	n.d.		
	Unid RRT 0,68	n.d.	n.d.		
	Unid RRT 0,69	n.d.	n.d.		
	Unid RRT 0,70	n.d.	0,19		
	Unid RRT 0,75	n.d.	0,07		
	Unid RRT 0,77	n.d.	0,05		
	Unid RRT 0,93	n.d.	0,07		

Bảng 4c: Chế phẩm bột bendamustin trong viên nang gelatin: Chất có liên quan và thử nghiệm về bendamustin HCl (hàm lượng dư)

Điều kiện bảo quản	Chất có liên quan	T = 0	T = 2 tháng	Bendamustin HCl [% diện tích]	
				T = 0	T = 2 tháng
40°C/75% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,29	1,10	99,26	96,38
	HP2	n.d.	0,55		
	HP3	n.d.	n.d.		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dime	0,12	0,17		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Unid RRT 0,58	n.d.	0,44		
	Unid RRT 0,62	n.d.	0,23		
	Unid RRT 0,65	n.d.	0,10		
	Unid RRT 0,68	0,07	0,07		
	Unid RRT 0,69	n.d.	0,06		
	Unid RRT 0,70	0,05	0,25		
	Unid RRT 0,76	n.d.	0,17		
	Unid RRT 0,77	n.d.	0,07		
	Unid RRT 0,77	n.d.	0,08		
	Unid RRT 0,78	n.d.	0,09		
	Unid RRT 0,79	n.d.	0,06		
	Unid RRT 0,91	n.d.	n.d.		
	Unid RRT 0,94	n.d.	0,06		
	Unid RRT 1,11	n.d.	n.d.		
	Unid RRT 1,18	n.d.	n.d.		

Ví dụ 1

Bảng 5a: Viên nang cứng được độn chất lỏng

Thành phần	mg/dạng liều	Hàm lượng tương đối %
bendamustin hydroclorua	55,1	9,18
Pluronic® L44 NF	450,70	75,12
Cremophor® RH 40	81,85	13,64
Softisan® 645	-	-
Metyl paraben	1,20	0,20

Propyl paraben	0,12	0,02
Butyl hydroxytoluen	0,12	0,02
Etanol	10,91	1,82

0,68g metylparaben, 0,068g propylparaben và 0,068g butylhydroxytoluen được cân và được hòa tan trong 6,14g etanol. Cremophor® RH 40 được làm nóng chảy ở 40°C với một lượng đủ. 5,56g dung dịch etanolic thu được, 36,83g Cremophor® RH 40 nóng chảy và 202,82g Pluronic® L44 NF được cân và trộn ở tốc độ 800 vòng/phút bằng cách sử dụng máy khuấy cơ học cho đến khi hỗn hợp trở nên trong suốt. Hỗn hợp này được để hóa rắn bằng cách đặt ở nhiệt độ 10°C. 24,80g bendamustin hydroclorua sau đó được bổ sung vào hỗn hợp đã hóa rắn bằng cách khuấy bằng tay và sau đó được phân phối đều trong hỗn hợp bằng quá trình đồng nhất sử dụng máy đồng nhất Ultraturrax T18 tốc độ cao ở tốc độ 15500 vòng/phút trong 10 phút. Hỗn dịch đã được đồng nhất được độn vào viên nang gelatin cứng bằng máy độn và bịt kín viên nang CFS 1200, được tiến hành ở 25°C. Viên nang được đóng và bịt kín.

Viên nang đã được độn chất lỏng được bảo quản trong lọ thủy tinh màu hổ phách đóng kín có nắp vặn ở 40°C/75% RH, ở 30°C/65% RH, ở 25°C/60% RH và ở 5°C. Lượng bendamustin hydroclorua cũng như chất có liên quan, giống sản phẩm thoái biến, sản phẩm phụ của quá trình tổng hợp được đo bằng HPLC (cột: Zorbax Bonus-RP, 5µm; nhiệt độ cột: 30°C; nhiệt độ của máy lấy mẫu tự động: 5°C; bước sóng phát hiện: 254nm). Kết quả được thể hiện trong bảng 5b.

Bảng 5b: Chất có liên quan và thử nghiệm về bendamustin HCl (hàm lượng dư)

Điều kiện bảo quản	Chất có liên quan	T = 0	T = 3 tháng	Bendamustin HCl [% diện tích]	
				T = 0	T = 3 tháng
40°C/75% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,09	0,07	98,8	98,5
	NP1	n.d.	n.d.		

	BM1Dime	0,02	0,03		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Tạp chất chưa biết riêng lẻ	0,01	0,08		
30°C/65% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,09	0,06	98,8	98,9
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dime	0,02	0,03		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Tạp chất chưa biết riêng lẻ	0,01	0,03		
25°C/60% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,09	0,07	98,8	99,0
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dime	0,02	0,03		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Tạp chất chưa biết riêng lẻ	0,01	0,03		
5°C (lọ đóng kín)	HP1	0,09	0,07	98,8	99,8
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dime	0,02	0,02		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Tạp chất chưa biết riêng lẻ	0,01	n.d.		

Ví dụ 2

Bảng 6a: Viên nang cứng được độn chất lỏng

Thành phần	mg/dạng liều	Hàm lượng tương đối %
bendamustin hydroclorua	55,1	9,18
Pluronic® L44 NF	-	
Cremophor® RH 40	532,55	88,76
Softisan® 645	-	
Metyl paraben	1,20	0,20

Propyl paraben	0,12	0,02
Butyl hydroxytoluen	0,12	0,02
Etanol	10,91	1,82

0,68g metylparaben, 0,068g propylparaben và 0,068g butylhydroxytoluen được cân và được hòa tan trong 6,14g etanol. Cremophor® RH 40 được làm nóng chảy ở 40°C với một lượng đủ. 5,56g dung dịch etanolic thu được và 239,65g Cremophor® RH 40 nóng chảy được cân và trộn ở tốc độ 800 vòng/phút bằng cách sử dụng máy khuấy cơ học cho đến khi hỗn hợp trở nên trong suốt. Hỗn hợp này được để hóa rắn và làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. 24,80g bendamustin hydroclorua sau đó được bổ sung vào hỗn hợp đã hóa rắn bằng cách khuấy bằng tay và sau đó được phân phối đều trong hỗn hợp bằng quá trình đồng nhất sử dụng máy đồng nhất Ultraturrax T18 tốc độ cao ở 15500 vòng/phút trong 10 phút. Hỗn dịch đồng nhất được độn vào viên nang gelatin cứng bằng máy độn và bịt kín viên nang CFS 1200, được tiến hành ở 40°C. Viên nang được đóng kín và bịt kín.

Viên nang được độn chất lỏng thu được được bảo quản trong lọ thủy tinh màu hổ phách đóng kín bằng nắp vặn ở 40°C/75% RH, ở 30°C/65% RH, ở 25°C/60% RH và ở 5°C. Lượng bendamustin hydroclorua cũng như chất có liên quan, giống sản phẩm thoái biến, sản phẩm phụ của quá trình tổng hợp được xác định bằng HPLC, như được mô tả ở trên. Kết quả được thể hiện trong bảng 6b.

Bảng 6b: Chất có liên quan và thử nghiệm về bendamustin HCl (hàm lượng dư)

Điều kiện bảo quản	Chất có liên quan* ¹	T = 0	T = 3 tháng	Bendamustin HCl [% diện tích]	
				T = 0	T = 3 tháng
40°C/75% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,08	0,07	100,10	99,0
	NP1	0,01	0,02		
	BM1Dime	0,03	0,09		
	BM1EE	0,16	0,17		
	Tạp chất chưa biết riêng lẻ	0,02	0,09		

30°C/65% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,08	0,06	100,1	100,4
	NP1	0,01	n.d.		
	BM1Dime	0,03	0,04		
	BM1EE	0,16	0,13		
	Tạp chất chưa biết riêng lẻ	0,02	0,03		
25°C/60% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,08	0,10	100,1	100,3
	NP1	0,01	n.d.		
	BM1Dime	0,03	0,03		
	BM1EE	0,16	0,14		
	Tạp chất chưa biết riêng lẻ	0,02	0,02		
5°C (lọ đóng kín)	HP1	0,08	0,09	100,1	99,5
	NP1	0,01	0,01		
	BM1Dime	0,03	0,03		
	BM1EE	0,16	0,15		
	Tạp chất chưa biết riêng lẻ	0,02	0,02		

Ví dụ 3

Bảng 7a: Viên nang cứng được độn chất lỏng

Thành phần	mg/dạng liều	Hàm lượng tương đối%
Bendamustin hydroclorua	55,1	9,18
Pluronic® L44 NF	-	
Cremophor® RH 40	81,85	13,64
Softisan® 645	450,70	75,12
Metyl paraben	1,20	0,20
Propyl paraben	0,12	0,02
Butyl hydroxytoluen	0,12	0,02
Etanol	10,91	1,82

0,68g metylparaben, 0,068g propylparaben và 0,068g butylhydroxytoluen được cân và được hòa tan trong 6,14g etanol. Cremophor® RH 40 được làm nóng chảy ở 40°C với một lượng đủ. 5,56g dung dịch etanolic thu được, 36,83g Cremophor® RH 40 nóng chảy và 202,82g Softisan® 645 được cân và trộn ở tốc độ 800 vòng/phút sử dụng máy khuấy cơ học cho đến khi hỗn hợp trở nên trong suốt. Hỗn hợp này được để hóa rắn bằng cách đặt ở nhiệt độ 10°C. 24,80g bendamustin hydroclorua sau đó được bổ sung vào hỗn hợp đã hóa rắn bằng cách khuấy bằng tay và sau đó được phân phối đều trong hỗn hợp bằng quá trình đồng nhất sử dụng máy đồng nhất Ultraturrax T18 tốc độ cao ở 15500 vòng/phút trong 10 phút. Hỗn dịch đã được đồng nhất được độn vào viên nang gelatin cứng bằng máy độn và bịt kín viên nang CFS 1200, được tiến hành ở 30°C. Viên nang được đóng kín và bịt kín.

Viên nang được độn chất lỏng được bảo quản trong lọ thủy tinh màu hổ phách đóng kín có nắp vặn ở 40°C/75% RH, ở 30°C/65% RH, ở 25°C/60% RH và ở 5°C. Lượng bendamustin hydroclorua cũng như chất có liên quan, như sản phẩm thoái biến, sản phẩm phụ của quá trình tổng hợp được đo bằng HPLC, như được mô tả ở trên. Kết quả được thể hiện trong bảng 7b.

Bảng 7b: Chất có liên quan và thử nghiệm về bendamustin HCl (hàm lượng dư)

Điều kiện bảo quản	Chất có liên quan* ¹	T = 0* ²	T = 3 tháng	Bendamustin HCl [% diện tích]	
				T = 0	T = 3 tháng
40°C/75% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,08	0,06	99,6	99,5
	NP1	n.d.	0,01		
	BM1Dime	0,03	0,36		
	BM1EE	0,15	0,26		
	Tạp chất chưa biết riêng lẻ	0,03	0,13		
30°C/65% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,08	0,11	99,6	99,9
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dime	0,03	0,09		
	BM1EE	0,15	0,17		
	Tạp chất chưa biết	0,03	0,04		

	riêng lẻ				
25°C/60% RH (lọ đóng kín)	HP1	0,08	0,11	99,6	100,0
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1Dime	0,03	0,09		
	BM1EE	0,15	0,17		
	Tạp chất chưa biết riêng lẻ	0,03	0,04		
5°C (lọ đóng kín)	HP1	0,08	0,07	99,60	100,1
	NP1	n.d.	0,01		
	BM1Dime	0,03	0,03		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Tạp chất chưa biết riêng lẻ	0,0	0,02		

Ví dụ 4

Dạng bào chế LFHC được bào chế dựa trên hỗn dịch dạng dầu thích hợp để thu được chế phẩm ổn định về mặt vật lý-hóa học. Phần này sẽ mô tả quá trình phát triển dạng bào chế viên nang cứng được độn chất lỏng (LFHC) cùng với quá trình đánh giá phân tích các sản phẩm này trong khi phát triển dạng bào chế và thử nghiệm độ ổn định.

Các đặc tính được thử nghiệm của LFHC cuối cùng bao gồm cảm quan, tốc độ hòa tan và độ ổn định vật lý-hóa học, trong các điều kiện khác nhau, trong ít nhất là 3 tháng.

Do sự không tương thích lớn giữa nước và vỏ viên nang LiCaps, tính chất của bendamustin hydroclorua trong một loạt chất dẫn thuốc dạng dầu thay thế thích hợp để độn viên nang gelatin cứng được đánh giá. Hầu hết bendamustin hydroclorua được bổ sung vào loại dầu này được phát hiện là được tạo hỗn dịch

hơn là được hòa tan. Do đó, tá dược được sử dụng trong quá trình phát triển dạng bào chế được coi là chất mang đối với hỗn dịch bendamustin hydroclorua. Phương pháp phân tích để xác định lượng bendamustin hydroclorua được hòa tan trong từng chất mang cũng được phát triển.

Chất mang sử dụng ban đầu được chọn lọc và xác định đặc điểm theo tính tương hợp hóa lý với cả bendamustin hydroclorua và LiCaps và theo khả năng để tạo ra chế phẩm ổn định và tốc độ hòa tan nhanh.

Để hỗ trợ bendamustin hydroclorua trong hỗn dịch, nhu cầu đối với chất cải thiện độ nhớt cũng được tính đến đối với chất mang có độ nhớt thấp ở nhiệt độ trong phòng.

Việc đánh giá tác dụng của hàm lượng ẩm của chất mang (cả lên bendamustin hydroclorua và vỏ nang) được coi là cần thiết để đảm bảo độ chắc chắn của dạng bào chế ở những điều kiện độ ẩm tương đối khác nhau; đối với mục tiêu này, phân tích thấm hút bề mặt/khử thấm hút được thực hiện để xác định xu hướng hút ẩm của mỗi chất mang, để dự đoán đặc tính của dạng bào chế trong thử nghiệm độ ổn định.

Ảnh hưởng của nồng độ bendamustin hydroclorua đối với độ ổn định của hỗn dịch được đánh giá bằng cách sản xuất các lô với tỷ lệ bendamustin hydroclorua/chất mang tăng.

Chất mang có mức độ tinh khiết thấp, như chất mang được lưu hóa về mặt vật lý, có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của dạng bào chế: khía cạnh này được nghiên cứu bằng cách sử dụng chất mang đã lưu hóa trong khi sản xuất theo lô.

Tất cả các lô đã được sản xuất được để trong 3 tháng ở nhiệt độ môi trường và các điều kiện độ ổn định được gia tăng và được đánh giá về:

- Thử nghiệm
- Độ tinh khiết
- Cảm quan
- Độ hòa tan ở độ pH=1,5

Một nghiên cứu để xác định lượng có thể có của bendamustin hydroclorua được hòa tan trong mỗi chất mang được thực hiện cũng như đánh giá bằng mắt thường đặc tính của LFHC sau khi hòa tan.

Hàm lượng ẩm của chất mang, cũng như độ hút ẩm của nó, có thể ảnh hưởng đến độ ổn định hóa lý của dạng bào chế. Hàm lượng nước cao có thể làm thoái biến bendamustin hydroclorua, do tính nhạy cảm của hợp chất này, trong khi chất mang hút ẩm có thể phá hủy vỏ nang và làm tăng tính dễ vỡ của nó. Phân tích sự thấm hút bề mặt/khử thấm hút nước được thực hiện trên các chất mang được chọn lọc để gia tăng hàm lượng ẩm và dự đoán đặc tính của chất mang trong khi bảo quản. Ngoài ra, hàm lượng ẩm của hai chất mang khác nhau được cải biến nhân tạo và những chất mang này được sử dụng trong khi sản xuất theo lô.

Để đảm bảo hỗn dịch ổn định về mặt vật lý, từ giai đoạn sớm của quá trình bào chế chất mang đến khi có độ ổn định, chất mang có độ nhớt thấp được sử dụng trong khi sản xuất theo lô, kết hợp với lượng thích hợp tối thiểu của chất cải thiện độ nhớt để tránh hiện tượng đóng cặn có thể nhìn thấy bằng mắt thường. Hai loại chất cải thiện độ nhớt khác nhau được sử dụng: bột silicon (Aerosil®) và chất nền nửa rắn có điểm nóng chảy cao hơn 40°C (Gelucire® 44/14). Chất mang tương tự cũng được thử nghiệm mà không có chất cải thiện độ nhớt và dạng bào chế tạo thành được so sánh với các dạng bào chế nêu trên.

Hai tỷ lệ bendamustin hydroclorua/chất mang khác nhau được đánh giá đối với hai chất mang khác nhau để đánh giá đặc tính, về độ ổn định vật lý và độ hòa tan, của hỗn dịch được cô đặc hơn trong bendamustin hydroclorua cao hơn so với dạng bào chế được phát triển hiện nay.

Hai chất mang khác nhau được đưa vào quá trình xử lý nhân tạo để tăng tốc hiện tượng “lưu hóa” và được sử dụng khi sản xuất theo lô, để đánh giá tác dụng đối với độ ổn định của dạng bào chế của chất mang có mức độ tinh khiết thấp.

Bendamustin hydroclorua được hòa tan trong chất dẫn thuốc có thể bị thoái biến hóa học nhiều hơn so với dạng hỗn dịch. Để xác định sự thoái biến của bendamustin hydroclorua trong khi xác định độ ổn định, phương pháp phân tích để

định lượng thực tế của bendamustin hydroclorua và tạp chất có liên quan được hòa tan trong dầu đã được phát triển.

Khả năng hòa tan nhanh là một trong những đặc điểm quan trọng nhất của LFHC. Do khả năng trộn lẫn kém với nước của một số loại dầu được sử dụng trong sản xuất viên nang, cảm quan đặc tính của hỗn dịch trong khi hòa tan in vitro được phát hiện là hữu ích để làm rõ các khía cạnh vật lý của hỗn dịch được sản xuất và cũng để dự đoán đặc tính in vivo tương ứng.

Phân thử nghiệm

Bảng 8: Danh sách thiết bị được sử dụng để sản xuất theo lô và đối chứng phân tích

Thiết bị	Hãng sản xuất	Sử dụng
Hệ thống HPLC được trang bị bộ dò PDA và phần mềm Empower	Waters	Đối chứng phân tích đối với dạng bào chế
Cân	Mettler-Toldo	Kiểm soát trọng lượng trong quy trình sản xuất và ở viên nang thành phẩm
Quang phổ kế UV/VIS	Perkin-Elmer	Đối chứng phân tích đối với dạng bào chế
Nhiệt lượng kế quét vi sai (Differential scanning calorimetry - DSC)	Perkin-Elmer	Nghiên cứu về độ tương thích
Máy thử độ hòa tan	Sotax/Erweka	Đối chứng phân tích đối với dạng bào chế
Cánh khuấy loại chong chóng	Velp	Sản xuất theo lô
Máy khuấy điện từ	Velp	Sản xuất theo lô
Lò	Memmert	Sản xuất theo lô
Phòng điều hòa 25°C/60%RH	-	Độ ổn định của lô thuốc

Buồng điều hòa 40°C/75%RH	Angelantoni	Độ ổn định của lô thuốc
Tủ lạnh 5°C	Angelantoni	Độ ổn định của lô thuốc
Máy đồng nhất tốc độ cao Ultraturrax	IKA	Sản xuất theo lô
Máy độn và bịt kín viên nang (CFS1200)	Capsugel	Sản xuất theo lô

Bảng 9.a: Tá dược được sử dụng khi sản xuất theo lô

Tên khoa học (*)	Tên độc quyền	Trạng thái vật lý ở RT	Độ nhớt ở RT (giới hạn theo đơn vị mPa/s)	Chức năng	HLB
Macrogol glyxerol hydroxystearat	Cremophor® RH40	Nửa rắn	Không áp dụng (-)	Chất mang	14-16
Propylen glycol dicaprylocaprat	Labrafac® PG	Lỏng	9-12	Chất mang	
Propylen glycol laurat	Lauroglycol® FCC	Lỏng	Không khả dụng	Chất mang	
Propylen glycol caprylat	Capryol® PGMC	Lỏng	Không khả dụng	Chất mang	
Oleoyl Macrogolglyxerit	Labrafil® M1944	Lỏng	75-95	Chất mang	
Propylen glycol monolaurat	Lauroglycol® 90	Lỏng	Không khả dụng	Chất mang	
Linoleoyl Macrogolglyxerit	Labrafil® M2125	Lỏng	70-90	Chất mang	
Polyglyxeryl oleat	Plurol® oléique CC497	Lỏng	Không khả dụng	Chất mang	6
Caprylic/Capric Triglyxerit	Miglyol® 810	Lỏng	27-33	Chất mang	
Caprylic/Capric/Sucin ic Triglyxerit	Miglyol® 829	Lỏng	230-270	Chất mang	

Propylen Glycol Dicarylat/Dicaprat	Miglyol® 840	Lỏng	9-12	Chất mang	
Caprylic/Capric Triglycerit	Miglyol® 812	Lỏng	27-33	Chất mang	
Bis-Diglyxeryl Polyaxyladipat-1	Softisan® 645	Lỏng	Không khả dụng	Chất mang	
Bis-Diglyxeryl Polyaxyladipat-2	Softisan® 649	Nửa rắn	Không áp dụng	Chất mang	
Poloxamer 124	Pluronic® L44 NF	Lỏng	440(**)	Chất mang	15 (12- 18)
Poloxamer 188	Lutrol® F68	Rắn	Không áp dụng	Chất mang	>24
Poloxamer 407	Lutrol® F127	Rắn	Không áp dụng	Chất mang	>24
Polyoxyl 35 Dầu thầu dầu	Cremophor® EL	Lỏng	700-850	Chất mang	12-14
Dietylen glycol mono etyl ete	Transcutol® HP	Lỏng	Không khả dụng	Chất mang	
Macrogol (6) Xetostearyl ete	Cremophor® A6	Nửa rắn	Không áp dụng	Chất mang	10-12
Macrogol (25) Xetostearyl ete	Cremophor® A25	Nửa rắn	Không áp dụng	Chất mang	15-17
Dietylen glycol mono butyl ete	-	Lỏng	Không khả dụng	Chất mang	
Dietylen glycol mono metyl ete	-	Lỏng	Không khả dụng	Chất mang	
Glyxeryl Ricinoleat	Softigen® 701	Nửa rắn	Không áp dụng (+)	Chất mang	
Silic dioxit keo	Aerosil®	Bột	Không áp dụng	Chất cải thiện độ nhót	

Lauroyl Macrogolglyxerit	Gelucire® 44/14	Nửa rắn	Không áp dụng	Chất cải thiện độ nhót	
-----------------------------	-----------------	---------	------------------	---------------------------------	--

(*) có thể không tương ứng với tên trong danh pháp

(**) được xác định bằng phương pháp Hoeppler trên sản phẩm “như là”

(-) Độ nhót của dung dịch trong nước được xác định bằng phương pháp Hoeppler:
từ 20 đến 40mPa/s

(+) giá trị độ nhót khả dụng ở từ 30 đến 35°C: từ 500 đến 600mPa/s

Bảng 9.b Tá dược khác được sử dụng khi sản xuất theo lô

Chất mang	Tên khoa học	Trạng thái vật lý ở RT	Điểm nóng chảy (khoảng) °C	HLB*
Brij L23	Macrogol 23 Lauryl ete	rắn	35-40	16,9
Brij O20-SO	Macrogol 20 Oleyl ete	Nửa rắn	48-50	15,5
Brij O10-SS	Macrogol 10 Oleyl ete	Nửa rắn	30-34	12,4
Brij S10	Macrogol 10 Stearyl ete	rắn	35-40	12,4
Brij S20	Macrogol 20 Stearyl ete	rắn	38-40	15,3
Brij L4	Macrogol 4 Lauryl ete	Lỏng		9,7
Brij C2	Macrogol 2 Cetyl ete	Nửa rắn	36-42	5,3
Brij S721-SO	Macrogol Stearyl ete 21	rắn	46-51	15,5
Tween 20	Polysorbate 20	Lỏng		16,7
Tween 40	Polysorbate 40	Lỏng		15,6
Tween 65	Polysorbate 65	Nửa rắn	40-43	10,5
Tween 61	Polysorbate 61	Nửa rắn	45-50	9,6
Tween 81	Polysorbate 81	Lỏng		10,0
Mirj S8-SS	Macrogol 8 Stearat	Nửa rắn	38-41	11,1

Myrj S40	PEG 40 Propylen Glycol Stearat	rắn	40-45	16,0
Mirj S100	PEG 100 Stearat	Nửa rắn	54-60	18,8
Glycerox HE	Macrogol Glyxerol Cocoat	Lỏng		10,6
Solutol HS 15	Macrogol 15 Hydroxy Stearat	Nửa rắn	30	14-16
Pluronic F108	Poloxamer 338	rắn	65-70	27
Pluronic L35	Poloxamer 105	Lỏng		19
Pluronic P85	Poloxamer 235	Nửa rắn	45-50	16
Pluronic L64	Poloxamer 184	Lỏng		15
Pluronic P105	Poloxamer 335	Nửa rắn	45-50	15
Pluronic L43	Poloxamer 123	Lỏng		12
Pluronic P103	Poloxamer 333	Nửa rắn	45-50	9
Speziol TPGS	Tocoferol PEG 1000	Nửa rắn	37-41	13,2
Gelucire 44/14	Lauroyl Macrogol Glycerydes	Nửa rắn	44	14

*: số liệu trong tài liệu

Sản xuất các lô

Các loại hỗn dịch khác nhau được sản xuất và sau đó được độn vào viên nang LiCaps® cỡ 0.

Chất mang có độ nhớt thấp và trung bình cùng với chất cải thiện độ nhớt

Để đánh giá tác dụng của chất cải biến độ nhớt đối với độ ổn định của dạng bào chế, một loạt lô có hoạt tính được sản xuất theo công thức:

- Bendamustin hydroclorua
- Chất mang có độ nhớt thấp
- Aerosil® hoặc Gelucire® 44/14 (chất cải thiện độ nhớt)

Các thử nghiệm khác nhau được thực hiện để tìm ra phương pháp để xác định lượng chất cải thiện độ nhớt thích hợp được bổ sung vào dạng bào chế. Theo

phương pháp được phát triển, lượng chất cải thiện độ nhớt được bổ sung vào hỗn dịch được ước tính là lượng thích hợp tối thiểu để thu được độ nhớt của dạng bào chế lỏng đủ để giữ bendamustin hydroclorua trong hỗn dịch và tránh hiện tượng đóng cặn. Lượng chất cải thiện độ nhớt cần được bổ sung vào được phát hiện là có liên quan chặt chẽ đến độ nhớt ban đầu của chất mang.

Tỷ lệ giữa bendamustin hydroclorua:chất mang trong tất cả các dạng bào chế được phát triển là giống nhau (khoảng 1:10).

Chất mang có độ nhớt thấp và trung bình không có chất cải thiện độ nhớt

Để đánh giá ảnh hưởng của quá trình đóng cặn bendamustin hydroclorua và đánh giá gián tiếp tác dụng của chất cải biến độ nhớt, các lô có hoạt tính LFHC khác nhau được sản xuất bằng cách sử dụng chất mang có độ nhớt thấp theo công thức sau:

- Bendamustin hydroclorua
- Chất mang có độ nhớt thấp

Tỷ lệ giữa bendamustin hydroclorua:chất mang trong tất cả các dạng bào chế được phát triển là giống nhau (khoảng 1:10).

Chất mang có độ nhớt cao

Để đánh giá tác dụng của nhiệt độ đối với độ ổn định hóa học của bendamustin hydroclorua trong dạng bào chế, chất mang nửa rắn khác nhau có điểm nóng chảy cao hơn 30°C được sử dụng khi sản xuất theo lô có hoạt tính LFHC.

Hỗn dịch được sản xuất theo công thức đánh giá chuẩn sau:

- Bendamustin hydroclorua
- Chất mang có độ nhớt cao

Tỷ lệ giữa bendamustin hydroclorua:chất mang trong tất cả các dạng bào chế là giống nhau (khoảng 1:10).

Tỷ lệ bendamustin hydroclorua/chất mang

Hai tỷ lệ bendamustin hydroclorua/chất mang khác nhau được nghiên cứu cùng với hai loại chất mang khác nhau, để đánh giá tác dụng của nồng độ bendamustin hydroclorua trong hỗn dịch đối với độ ổn định của thành phẩm.

Việc lựa chọn chất mang được thực hiện trong cả hai nhóm chất mang, độ nhớt thấp và cao, để thu được số liệu đại diện về hai loại hỗn dịch. Dạng bào chế với chất mang có độ nhớt thấp bao gồm chất cải biến độ nhớt, để đảm bảo độ ổn định vật lý của hỗn dịch.

Hỗn dịch được sản xuất theo công thức đánh giá chuẩn sau:

- Bendamustin hydroclorua
- Chất mang

Độ tinh khiết của chất mang: quá trình “lưu hóa”

Hai chất mang khác nhau được cho vào các chai thủy tinh mở trong suốt và được cho tiếp xúc trong khoảng 5 ngày với:

- Ánh sáng nhân tạo
- Oxy khí quyển
- Dòng khí nén trên bề mặt của chất mang

Chất mang được sử dụng khi sản xuất theo lô theo công thức sau:

- Bendamustin hydroclorua
- Chất mang được lưu hóa

Tỷ lệ giữa bendamustin hydroclorua:chất mang trong tất cả các dạng bào chế được phát triển là giống nhau (khoảng 1:10).

Chất mang có hàm lượng ẩm được cải biến

Để đánh giá tác dụng của sự hấp thu nước của chất mang đối với độ ổn định của bendamustin hydroclorua, chất mang được chọn trong số các loại chất mang có tính hút ẩm hơn. Hai chất mang được phân tán trong cốc thủy tinh và đặt ở các điều kiện sau:

- 25°C/75% RH

- 25°C/100% RH

để thu được hai mức độ ẩm khác nhau cho mỗi chất mang.

Chất mang có hàm lượng ẩm được cải biến như được mô tả ở trên, được sử dụng khi sản xuất theo lô theo công thức sau:

- Bendamustin hydroclorua
- Chất mang có hàm lượng ẩm được cải biến

Tỷ lệ giữa bendamustin hydroclorua:chất mang trong tất cả các dạng bào chế được phát triển là giống nhau (khoảng 1:10).

Độ tan của bendamustin hydroclorua trong chất mang

Do tính cần thiết phải đánh xác định xem liệu một phần của bendamustin hydroclorua được bổ sung vào chất dẫn thuốc có được hòa tan không để xác định sự thoái biến có thể có, một quy trình phân tích, từ khâu chuẩn bị mẫu đến phân tích đã được phát triển.

Chuẩn bị mẫu đối với dầu lỏng

Về cơ bản, quá trình này bao gồm việc chuẩn bị dung dịch quá bão hòa chứa bendamustin hydroclorua trong dầu: lượng tối thiểu của bendamustin hydroclorua thích hợp để tạo ra hiện tượng đóng cặn hạt rắn trên đáy của bình thí nghiệm được bổ sung vào dầu được làm ấm ở 40°C; dung dịch này được khuấy điện từ trong vài ngày (khoảng 4 ngày) ở nhiệt độ trong phòng và sau đó ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong 15 phút. Dịch nổi bề mặt được phân tích bằng HPLC so với dung dịch chứa bendamustin hydroclorua làm chất chuẩn (0,551mg/ml).

Chuẩn bị mẫu đối với chất dẫn thuốc nửa rắn

Về cơ bản, quá trình này bao gồm việc chuẩn bị dung dịch quá bão hòa chứa bendamustin hydroclorua trong chất dẫn thuốc: lượng tối thiểu của bendamustin hydroclorua thích hợp để tạo ra hiện tượng đóng cặn hạt rắn trên đáy của bình thí nghiệm được bổ sung vào dầu được gia nhiệt đến khoảng 5°C cao hơn điểm nóng chảy; dung dịch này được giữ ở trạng thái tĩnh ở nhiệt độ này qua đêm,

để cho phép đóng cặn trên đáy bình. Dịch nổi bề mặt được phân tích bằng HPLC so với dung dịch chứa API làm chất chuẩn (0,551mg/ml).

Cảm quan biểu kiến trong thử nghiệm hòa tan

Một loạt các bức ảnh của bình hòa tan và của rổ tại cuối thời điểm của thử nghiệm độ hòa tan của viên nang được phân tích. Ngoài những bức ảnh này, việc mô tả ngắn gọn bằng mắt thường về cảm quan của dung dịch trong bình cũng được ghi lại.

Thử nghiệm độ ổn định

Tất cả các lô đã được sản xuất đều đưa vào trong chai thủy tinh màu hổ phách, được thử nghiệm độ ổn định ở các điều kiện bảo quản sau (Bảng10).

Bảng 10: Chương trình thử nghiệm độ ổn định

	Thời điểm 0	25°C/60% RH			40°C/75% RH		
		1 tháng	2 tháng	3 tháng	1 tháng	2 tháng	3 tháng
Cảm quan	X			X	X	X	X
Thử nghiệm	X			X	X	X	X
Tạp chất	X			X	X	X	X
Độ đồng đều về hàm lượng	X						
Độ tan (pH=1,5) sau 10, 20, 30 phút	X			X	X	X	X

Kết quả và thảo luận

Lô được sản xuất cùng với chất mang có độ nhớt thấp và trung bình và chất cải thiện độ nhớt

Sản xuất chất dẫn thuốc

Các thử nghiệm khác nhau được tiến hành để tìm ra lượng tối thiểu của chất cải thiện độ nhớt để bổ sung vào tá dược dạng dầu có độ nhớt thấp để thu được chất dẫn thuốc thích hợp đối với hỗn dịch ổn định về mặt vật lý sau khi đánh giá bằng mắt thường.

Trong giai đoạn thứ nhất này, tất cả các tá dược lỏng được nêu trong bảng 9 đều được sử dụng, ngoại trừ Softisan® 645.

Chất dẫn thuốc thu được với Aerosil®, là chất cải thiện độ nhớt, được sản xuất bằng cách đồng nhất hỗn dịch thô trong dầu, để thu được thể phân tán keo. Hầu hết các chất dẫn thuốc thu được đều là vật liệu xúc biến (bảng 11) có khả năng thay đổi độ nhớt của chúng phụ thuộc vào ứng suất trượt hơn là sự thay đổi nhiệt độ. Đặc tính này có thể tránh được nhiệt độ đối với bendamustin hydroclorua trong bước độn viên nang.

Chất dẫn thuốc thu được với Gelucire® 44/14, là chất cải thiện độ nhớt, được sản xuất bằng cách đồng nhất hỗn hợp chứa các thành phần, để thu được chất lỏng trong suốt được hóa rắn ở nhiệt độ trong phòng. Chất dẫn thuốc thu được như vậy là chất nền nửa rắn hoặc rắn (phụ thuộc vào nồng độ của chất cải thiện độ nhớt) có khả năng thay đổi độ nhớt của chúng phụ thuộc vào sự thay đổi nhiệt độ. Tất cả các chất dẫn thuốc được sản xuất đều được nêu trong bảng 11.

Việc đánh giá bằng mắt thường được tiến hành trên tất cả các mẫu được chuẩn bị để thực hiện sàng lọc chúng, dựa vào độ nhớt của chúng, và để dự đoán đặc tính của chúng trong hỗn dịch với bendamustin hydroclorua. Theo đánh giá được thực hiện, chỉ có các mẫu nửa rắn và xúc biến được xem là thích hợp và được sử dụng trong bước sản xuất hỗn dịch thuốc vò tiếp theo.

Bảng 11: Chất dẫn thuốc được sản xuất bằng chất mang có độ nhớt thấp/trung bình và chất cải thiện độ nhớt

Lô số	Chất mang	Chất cải thiện độ nhớt	Lượng chất cải thiện độ nhớt (%)	Đặc điểm vật lý ở nhiệt độ trong phòng (mắt thường)
D001L/01	Labrafac® PG	Aerosil®	6,5	Xúc biến
D001L/02	Miglyol® 829	Aerosil®	6,8	Xúc biến
D001L/03	Miglyol® 810	Aerosil®	7,1	Xúc biến
D001L/04	Plurol Oléique CC497	Aerosil®	2,9	Chất lỏng có độ nhớt trung bình
D001L/05	Miglyol® 840	Aerosil®	6,3	Xúc biến
D001L/06	Cremophor® EL	Aerosil®	2,5	Chất lỏng có độ nhớt trung bình
D001L/07	Transcutol® HP	Aerosil®	6,4	Chất lỏng có độ nhớt thấp
D001L/08	Transcutol® HP	Aerosil®	7,5	Chất lỏng có độ nhớt thấp
D001L/09	Lauroglycol® 90	Aerosil®	6,7	Chất lỏng có độ nhớt thấp
D001L/10	Pluronic® L44 INH	Aerosil®	4,3	Chất lỏng có độ nhớt trung bình
D001L/11	Labrafil® M 1944 CS	Aerosil®	5,8	Xúc biến
D001L/12	Lauroglycol® FCC	Aerosil®	7,2	Xúc biến
D001L/13	Labrafil® M2125	Aerosil®	4,8	Xúc biến
D001L/14	Plurol Oléique CC497	Aerosil®	3,8	Chất lỏng có độ nhớt trung bình
D001L/15	Pluronic® L44 INH	Aerosil®	5,9	Chất lỏng có độ nhớt trung bình
D001L/16	Lauroglycol® 90	Aerosil®	7,6	Chất nền có độ nhớt cao
D001L/17	Transcutol® HP	Aerosil®+Geluciree 44/14	2,4 + 51,9	Chất lỏng có độ nhớt thấp
D001L/18	Lauroglycol® 90	Aerosil®	7,1	Chất nền có độ nhớt cao

D001L/19	Miglyol® 812	Aerosil®	5,4	Xúc biến
D001L/20	Pluronic® L44 INH	Aerosil®	7,4	Chất lỏng có độ nhớt trung bình
D001L/21	Cremophor® EL	Gelucire® 44/14	49,9	Chất nền có độ nhớt cao
D001L/22	Lauroglycol® 90	Gelucire® 44/14	50,8	Nửa rắn
D001L/23	Cremophor® EL	Gelucire® 44/14	26,1	Chất nền có độ nhớt cao

Chuẩn bị lô chứa bendamustin hydroclorua

Tám chất dẫn thuốc được nghiên cứu thêm và được sử dụng trong quá trình bào chế các chế phẩm LFHC chứa bendamustin hydroclorua. Dược phẩm trong tất cả các lô được sản xuất - với kết quả phân tích tương ứng ở thời điểm 0 - được nêu trong bảng 12a, bảng 12b và bảng 12c.

Lô được tạo ra bằng cách bổ sung chất cải thiện độ nhớt (Aerosil®) vào chất mang, và sau đó đồng nhất hỗn hợp thu được. Sau đó bendamustin hydroclorua được bổ sung vào, sau đó đồng nhất hỗn hợp. Hỗn hợp thu được được độn vào viên nang LiCaps®. Chỉ đối với một lô (D001L/035), phương pháp sản xuất sau đây được sử dụng: bước đồng nhất thứ hai, sau khi bổ sung bendamustin, tạo ra sự tăng rất lớn độ nhớt của hỗn dịch, và do đó gây ra các vấn đề trong bước độn tiếp theo. Do đó, hỗn dịch được độn bằng tay vào viên nang gelatin, được bịt kín bằng máy độn và bịt kín viên nang CFS 1200.

Phương pháp sản xuất đối với các lô sau đó được tối ưu hóa, phương pháp sản xuất tối ưu như sau: lô được tạo ra bằng cách bổ sung chất cải thiện độ nhớt (Aerosil®) vào chất mang. Sau đó, bendamustin hydroclorua được bổ sung vào và sau đó đồng nhất hỗn hợp. Hỗn hợp thu được được độn vào viên nang LiCaps®.

Bảng 12a: Lô chứa bendamustin và chất mang có độ nhớt thấp và trung bình và chất cải biến độ nhớt

Lô số	D00 1L/0 35	D001 L/03 6	D001 L/03 7	D001 L/03 8	D001 L/03 9	D001 L/04 0	D001 L/04 1	D001 L/04 2	D001 L/04 3	D001 L/04 4	D001 L/04 5	D001 L/04 6	D001 L /047	D001 L/04 8	D001 L/04 9	D001 L/05 0	D001 L/05 1	D001 L/05 2	D001 L/05 3	D001 L/08 5	D001 L/08 6
Thành phần	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Labrafac PG	85,1	84,4	86,7	89,5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	45,2	---	---
Miglyol 840	---	---	---	---	86,5	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Miglyol 829	---	---	---	---	---	85,8	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Miglyol 812	---	---	---	---	---	---	86,9	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Miglyol 810	---	---	---	---	---	---	---	87,0	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Pluronic CC497	---	---	---	---	---	---	---	---	89,2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Lauroglycol FCC	---	---	---	---	---	---	---	---	---	85,2	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Pluronic L44	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	88,2	---	---	---	---	---	---	---	45,4	---	---

25505

Bảng 12b: Kết quả phân tích đối với lô chứa bendamustin và chất mang có độ nhớt thấp và trung bình và chất cải biến độ nhớt
(các lô từ D001L/035 đến D001L/044)

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	Kết quả của thử nghiệm phân tích được thực hiện trên LFHC								
		D001L/ 035	D001L/ 037	D001L/ 038	D001L/ 039	D001L/ 40	D001L/ 041	D001L/ 042	D001L/ 043	D001L/0 44
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%- 105,0%		108,4	87,4	105,0	83,8	103,9	102,4	96,0	99,8
Chất có liên quan HPLC)										
	HP1	≤0,50%	0,11	0,22	0,08	0,06	0,22	0,24	0,16	0,26
	BM1 Dime	≤0,20%	0,05	0,06	0,12	0,08	0,05	0,04	0,05	0,07
	BM1EE	≤0,50%	0,16	0,15	0,16	0,10	0,15	0,15	0,15	0,14
	NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Tạp chất chưa biết được nhận biết	≤0,10%	0,03	0,05	0,09	0,06	0,02	0,03	0,04	0,05	
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,36	0,49*	0,46	0,31	0,47	0,49	0,41*	0,55	
Thử nghiệm độ hòa tan (Môi trường: đệm pH=1,5)	80% trong 30 phút									
	(% 10 phút)	51,9	4,5	16,6	17,2	5,1	20,1	8,9	12,5	3,9
	(% 20 phút)	68,4	15,7	34,3	33,7	8,9	32,3	17,7	14,5	4,9

(% 30 phút)		76,4	33,9	50,2	42,9	11,4	39,9	23,6	14,5	7,0
-------------	--	------	------	------	------	------	------	------	------	-----

*Giá trị được tính so với diện tích API

Bảng 12c: Kết quả phân tích đối với lô chứa bendamustine và chất mang có độ nhớt thấp và trung bình và chất cải biến độ nhớt (các lô từ D001L/045 đến D001L/053 và các lô D001L/085 và D001L/086)

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	Kết quả phân tích được thực hiện trên LFHC									
		D001L/ 045	D001L/ 046	D001L/ 047	D001L/ 048	D001L/0 49	D001L/ 050	D001L/ 051	D001L/ 052	D001L/ 053	D001L/0 85
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Tuân theo (RSD 4,40)
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-	98,2	101,5	103,5	101,0	101,0	105,0	117,9	99,0	102,5	95,8
											Không tuân theo (RSD 5,55)
											92,9

25505

Chỉ có một lô (D001L/036) được sản xuất theo phương pháp sản xuất nêu trên: có sự gia tăng lớn về độ nhớt của hỗn dịch được quan sát lại sau khi bổ sung bendamustin hydroclorua vào chất mang, trước khi đồng nhất. Do đó, quá trình đồng nhất không được thực hiện. Có thể, một số tương tác vật lý giữa bendamustin hydroclorua và Aerosil® đã xảy ra trong quá trình xử lý. Hỗn dịch này không được độn vào viên nang.

Quy trình sản xuất này còn được tối ưu hóa như sau: bendamustin được bổ sung vào chất mang và hỗn hợp thu được được đồng nhất. Sau đó, chất cải thiện độ nhớt (Aerosil®) được bổ sung vào, trong khi khuấy, với lượng tối thiểu để thu được hỗn dịch lỏng nhớt. Theo cách này, các lô từ D001L/037 đến D001L/049 và lô D001L/052 được tạo ra. Trừ lô D001L/038 và D001L/052 (hỗn dịch có độ nhớt thấp), tất cả các hỗn dịch khác đều là chất lỏng có độ nhớt cao được độn bằng tay vào viên nang gelatin LiCaps. Lượng Aerosil® tối thiểu được bổ sung vào phụ thuộc vào độ nhớt ban đầu của chất mang.

Phương pháp sản xuất được đề xuất đối với các lô trong đó Gelucire® 44/14 được sử dụng làm chất cải thiện độ nhớt, bao gồm bước bổ sung chất cải thiện độ nhớt vào chất mang và đồng nhất hỗn hợp thu được. Sau đó, bendamustin được bổ sung vào và hỗn hợp thu được lại được đồng nhất trước khi độn vào viên nang LiCaps®. Theo phương pháp này, các lô số D001L/049, 050, 053, 085 và 086 được tạo ra. Tất cả các hỗn dịch đều ở dạng chất nền nửa rắn ở nhiệt độ trong phòng sau khi gia tăng nhiệt độ cho thấy sự giảm độ nhớt của chúng. Tất cả các hỗn dịch đã được sản xuất đều được độn bằng tay vào viên nang gelatin Licap, trừ các “lô D001L/085 và D001L/086 được sử dụng theo liều với CFS1200.

Lượng Gelucire® 44/14 được sử dụng trong quá trình sản xuất được xác định để thu được chất dẫn thuốc nửa rắn ở nhiệt độ trong phòng nhưng lỏng ở khoảng 35°C, phụ thuộc vào độ nhớt ban đầu của chất mang.

Tất cả các lô được độn vào LiCaps được phân tích các đặc điểm:

- Hàm lượng của bendamustin
- Tạp chất và

- Độ hòa tan của bendamustin ở độ pH=1,5

Do sự khác biệt lớn về trọng lượng khi độn viên nang bằng tay, nên thử nghiệm về độ đồng đều của hàm lượng không được tiến hành ngoại trừ đối với lô D001L/085 và 086.

Lô được sản xuất bằng chất mang có độ nhớt thấp và trung bình mà không có chất cải thiện độ nhớt

Ngoài ra, chất mang có độ nhớt thấp còn được sử dụng khi bào chế hỗn dịch chứa bendamustin theo phương pháp sản xuất sau: bendamustin được bổ sung vào chất mang, mà không có chất cải thiện độ nhớt, hỗn hợp này được đồng nhất và sau đó được độn vào LiCaps. Một số dạng bào chế LFHC được sản xuất bằng cách sử dụng loại chất mang này. Nhờ độ nhớt thấp mà tất cả các hỗn dịch đều có thể được độn vào LiCaps bằng máy độn và bịt kín viên nang CFS 1200. Dược phẩm trong tất cả các lô cùng với kết quả phân tích tương ứng ở thời điểm 0 được nêu trong các bảng 13a, bảng 13b và bảng 13c.

Hiện tượng đóng cặn được quan sát ở tất cả các dạng bào chế: ảnh hưởng của chúng đối với độ ổn định lý hóa của thành phẩm được đánh giá bằng cách thực hiện các thử nghiệm phân tích đã được báo cáo trước, trong và sau thử nghiệm độ ổn định. Trong giai đoạn thử nghiệm độ ổn định, theo thời gian, viên nang được đảo lộn để tránh đóng bánh.

Bảng 13a.1: Lô chứa bendamustine hydrochloride với chất mang có độ nhớt thấp và trung bình không có chất cải biến độ nhớt

Lô số	D001 L/057	D001 L/058	D001 L/059	D001 L/060	D001 L/061	D001 L/062	D001 L/063	D001 L/064	D001 L/065	D001 L/066	D001 L/067	D001 L/068	D001 L/078	D001 L/088	D001L /089	D001 L/092
Thành phần	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Miglyol 812	90,8	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Miglyol 810	---	90,8	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Miglyol 840	---	---	90,8	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Miglyol 829	---	---	---	90,8	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Labrafac PG	---	---	---	---	90,8	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Plurol olique CC497	---	---	---	---	---	90,8	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Cremophor EL	---	---	---	---	---	---	90,8	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Transcutol HP	---	---	---	---	---	---	---	90,8	---	---	---	---	---	---	---	---
Lauroglycol 90	---	---	---	---	---	---	---	---	90,8	---	---	---	---	---	---	---
Labrafil M2125	---	---	---	---	---	---	---	---	---	90,8	---	---	---	---	---	---
Lauroglycol FCC	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	90,8	---	---	---	---	---
Labrafil M1944 CS	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	90,8	---	---	---	---
Pluronic L44 INH NF	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	90,8	---	---	---
Dietylen glycol mono butyl ete	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	90,8	---	---
Capryol PGMC	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	90,8	---
Dietylen glycol mono metyl ete	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	90,8
Bendamustine HCl	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2

Bảng 13a.2: Lô chứa bendamustin hydroclorua với chất mang lỏng không có chất cải biến độ nhớt

Lô số	D001L/ 093	D001L/ 094	D001L/ 095	D001L/ 097	D001L/ 098	D001L/ 099	D001L/ 100	D001L/ 119
Thành phần	%	%	%	%	%	%	%	%
Tween 20	90,8	---	---	---	---	---	---	---
Tween 81	---	90,8	---	---	---	---	---	---
Glycerol HE	---	---	90,8	---	---	---	---	---
Pluronic L35	---	---	---	90,8	---	---	---	---
Brij L4	---	---	---	---	90,8	---	---	---
Pluronic L64	---	---	---	---	---	90,8	---	---
Pluronic L43	---	---	---	---	---	---	90,8	---
Tween 40	---	---	---	---	---	---	---	90,8
Bendamustine HCl	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2

Bảng 13b.1: Kết quả phân tích đối với lô chứa bendamustin hydrochlorua với chất mang có độ nhớt thấp và trung bình không có chất cải biến độ nhớt (từ D001L/057 đến D001L/067)

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	Kết quả của thử nghiệm phân tích được thực hiện trên LFHC										
		D001L /057	D001L /058	D001L /059	D001L /060	D001L /061	D001L /062	D001L /063	D001L /064	D001L /065	D001L/ 066	D001L/ 067
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	Không tuân theo	Không tuân theo	Tuân theo	Không tuân theo	Tuân theo	Tuân theo	Không tuân theo	Không tuân theo	Không tuân theo	Không tuân theo
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	77,2	100,8	95,6	99,0	92,3	98,9	98,6	91,2	99,3	97,3	95,3
Chất có liên quan (HPLC) HP1 BM1 Dime BM1EE	≤0,50%	0,11	0,09	0,27	0,12	0,12	0,20	0,13	0,25	0,06	0,10	0,14
	≤0,20%	0,04	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04
	≤0,50%	0,11	0,14	0,14	0,15	0,14	0,13	0,14	0,15	0,13	0,12	0,13
	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	n.d.	0,01	0,01	0,01

NPI	≤0,10%	n.d.	n.d.	0,03	n.d.	n.d.	n.d.	0,05	0,16	n.d.	n.d.	n.d.
Tạp chất chưa biết được nhận biết	≤1,50%	0,27	0,29	0,50	0,32	0,31	0,38	0,38	0,60	0,24	0,27	0,32
Tạp chất tổng số												
Thử nghiệm độ hòa tan	80%											
(Môi trường: đệm pH=1,5)	trong 30 phút	34,9	32,0	42,5	30,2	61,2	30,9	46,8	86,6	68,0	82,8	54,3
(% 10 phút)		51,8	54,2	60,4	43,9	81,5	47,8	74,3	93,1	81,2	90,7	70,3
(% 20 phút)		57,1	68,0	71,7	54,8	87,4	62,5	88,9	93,7	85,6	92,3	76,7
(% 30 phút)												

Bảng 13c.1: Kết quả phân tích của lô chứa bendamustin hydrochlorua với chất mang có độ nhớt thấp và trung bình không có chất cải biến độ nhớt (D001L/068,D001L/078, D001L/088, D001L/089 và D001L/092)

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	Kết quả của thử nghiệm phân tích được thực hiện trên LFHC				
		D001L/068	D001L/078	D001L/088	D001L/089	D001L/092
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	Tuân theo	Không tuân theo (RSD 10,24)	Không tuân theo (RSD 8,88)	Không tuân theo (RSD 6,30)
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%- 105,0%	99,8	103,3	97,4	94,0	89,9
Chất có liên quan (HPLC)						
HP1	≤0,50%	0,13	0,07	0,04	0,08	0,09
BM1 Dime	≤0,20%	0,04	0,04	0,03	0,04	0,27

BM1EE	≤0,50%	0,13	0,15	0,10	0,13	0,14
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Tạp chất chưa biết được nhận biết	≤0,10%	n.d.	0,02	0,05	n.d.	0,20
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,31	0,29	0,23	0,26	0,73
Thử nghiệm độ hòa tan (Môi trường: đệm pH=1,5)	80% trong 30 phút					
(% 10 phút)		65,4	95,7	93,5	51,7	95,9
(% 20 phút)		89,0	96,7	92,0	69,0	96,8
(% 30 phút)		95,2	95,0	89,9	79,6	94,7

Bảng 13.c.2: Kết quả phân tích các lô chứa bendamustin hydrochlorua với chất mang lỏng không có chất cải biến độ nhớt (Lô D001L/093 được bảo quản trong vỉ nhôm)

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/093 (Tween 20, lỏng)					
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng	
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	722,37 mg	N.A.	N.A.	722,37 mg	N.A.	
	CV	1,2			1,2		
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Tuân theo	N.A.	N.A.	Tuân theo	N.A.	
	CV	4,63			4,63		
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	102,3	95,7	102,3	102,3	101,5	
Chất có liên quan (HPLC)							
HP1	≤0,50%	0,39	0,18	0,64	0,39	0,06	

BM1 Dime	≤0,20%	0,04	0,12	0,34	0,04	0,19	
BM1EE	≤0,50%	0,12	0,12	0,11	0,12	0,1	
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,30 (0,70)	0,27 (0,70)	1,14	0,30 (0,70)	0,26	
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,86	0,70	2,85	0,86	0,74	
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	đạt	đạt	đạt	đạt	đạt	
(% 10 phút)	Trung bình (%)	102,7	74,5	41,2	102,7	100,7	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	98,8-104,8	32,5-100,3	26,3-64,4	98,8-104,8	93,1-107,5	
	RSD	2,3	34,7	33,6	2,3	4,6	
(% 20 phút)	Trung bình (%)	103,0	94,2	69,2	103,0	102,2	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	100,7-104,8	78,2-102,8	46,2-87,9	100,7-104,8	100,6-105,9	

	tối đa (%)							
	RSD	1,3	9,2	23,2	1,3		1,9	
	Trung bình (%)	101,3	102,0	88,3	101,3		100,7	
(% 30 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	99,7-102,2	98,1-105,0	58,2-100,6	99,7-102,2		99,7-100,6	
	RSD	0,9	2,4	17,1	0,9		1,8	
	Trung bình (%)							
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.		N.A.	
	RSD							
Hàm lượng ẩm		2,75	2,91	2,72	2,75		2,13	

Bảng 13.c.3: Kết quả phân tích lô chứa bendamustin hydrochlorua với chất mang lỏng không có chất cải biến độ nhớt (Lô D001L/094 được bảo quản trong vỉ nhôm)

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/094 (Tween 81, lỏng)					
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng	
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	699,18 mg	N.A.	N.A.	699,18 mg	N.A.	
	CV	1,1			1,1		
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Tuân theo	N.A.	N.A.	Tuân theo	N.A.	
	CV	4,63			4,63		
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	101,2	96,2	92,9	101,2	100,1	
Chất có liên quan							

(HPLC)									
HP1	≤0,50%	0,25	0,24	0,67	0,25			0,07	
BM1 Dime	≤0,20%	0,05	0,39	0,97	0,05			0,24	
BM1EE	≤0,50%	0,13	0,12	0,11	0,13			0,1	
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01			0,01	
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,20 (0,70)	0,27 (0,70)	0,20	0,20 (0,70)			0,19	
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,71	1,03	2,12	0,71			0,61	
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt			không đạt	
(% 10 phút)	Trung bình (%)	12,5	10,0	8,1	12,5			19,1	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	8,5-16,4	7,0-15,3	2,1-18,6	8,5-16,4			6,6-27,3	
	RSD	25,8	31,1	86,3	25,8			42,8	

(% 20 phút)	Trung bình (%)	27,6	21,1	17,4	27,6	34,8
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	19,7-35,3	15,2-34,5	6,9-35,6	19,7-35,3	14,2-63,9
	RSD	19,5	34,3	73,2	19,5	50,0
(% 30 phút)	Trung bình (%)	36,7	32,7	23,2	36,7	41,3
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	28,8-42,4	23,5-54,5	9,4-45,9	28,8-42,4	18,6-59,3
	RSD	13,7	35,6	72,2	13,7	42,7
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	Trung bình (%)			112,5		158,9
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	N.A.	N.A.	23,5-152,5	N.A.	154,0-167,9
	RSD			42,6		3,3
Hàm lượng ẩm		2,21	2,60	2,27	2,21	2,21

Bảng 13.c.4: Kết quả phân tích các lô chứa bendamustin hydrochlorua với chất mang lỏng không có chất cải biến độ nhớt (Lô D001L/095 được bảo quản trong vỉ nhôm)

Phân tích	Giới hạn	D001L/095 (Glycerol HE, lỏng)					
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng	
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	713,05 mg	N.A.	N.A.	713,05 mg		N.A.
	CV	1,7			1,7		
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Tuân theo	N.A.	N.A.	Tuân theo		N.A.
	CV	4,15			4,15		
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	102,1	98,8	98,4	102,1		110,9
Chất có liên quan (HPLC)							
HP1	≤0,50%	0,10	0,12	0,10	0,10		0,07

BM1 Dime	≤0,20%	0,04	0,06	0,24	0,04	0,16
BM1EE	≤0,50%	0,12	0,12	0,11	0,12	0,11
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,21 (0,70)	0,32 (0,70)	0,38	0,21 (0,70)	0,28 (0,25)
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,48	0,76	1,16	0,48	0,83
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	đạt	đạt	đạt	đạt	đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	102,9	100,9	101,0	102,9	109,6
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	95,6-107,6	92,9-108,1	91,6-128,0	95,6-107,6	106,1-112,5
	RSD	4,0	5,8	13,5	4,0	2,2
(% 20 phút)	Trung bình (%)	105,5	103,5	103,4	105,5	111,1
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	102,1-109,3	94,9-111,4	97,5-121,9	102,1-109,3	109,3-112,4

	tối đa (%)								
	RSD	3,1	6,7	8,9	3,1	1,0			
(% 30 phút)	Trung bình (%)	104,6	102,0	99,3	104,6	108,9			
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	101,5-106,9	93,6-108,1	97,3-103,5	101,5-106,9	107,4-111,1			
	RSD	2,3	6,3	2,5	2,3	1,2			
	Trung bình (%)								
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.			
	RSD								
Hàm lượng ẩm		1,27	1,46	1,06	1,27	1,21			

Bảng 13.c.5: Kết quả phân tích lô chứa bendamustin hydrochlorua với chất mang lỏng không có chất cải biến độ nhớt (Lô D001L/097 được bảo quản trong vi nhôm)

Thử nghiệm phân tích		Giới hạn	D001L/097 (Pluronic L35, lỏng)					Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH	
			Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH		0		3tháng		
Xác định (HPLC)	Dương tính		Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
	685-725	719,69 mg	N.A.	N.A.	N.A.	719,69 mg		N.A.	
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	CV	1,1				1,1			
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo		Tuân theo	N.A.	N.A.	Tuân theo		N.A.	
	CV	4,54				4,54			
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%		103,7	99,3	103,8	103,7		105,6	
Chất có liên quan (HPLC)									
HP1	≤0,50%	0,20	0,67	0,14	0,20	0,20		0,01	

BM1 Dime	≤0,20%	0,28	0,05	0,13	0,28	0,15	
BMIEE	≤0,50%	0,12	0,11	0,11	0,12	0,03	
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0	
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	nd	0,16 (0,82)	nd	nd	0,02 (0,93)	
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,61	1,06	0,39	0,61	0,22	
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	đạt	đạt	đạt	đạt	đạt	
(° 10 phút)	Trung bình (%)	63,4	87,4	80,3	63,4	80,7	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	35,2-83,7	77,3-113,3	59,1-105,3	35,2-83,7	63,5-107,1	
	RSD	27,8	15,6	20,0	27,8	19,2	
(° 20 phút)	Trung bình (%)	96,3	96,2	101,2	96,3	99,0	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	92,9-99,5	94,2-98,6	99,3-104,2	92,9-99,5	91,4-105,6	

	tối đa (%)								
	RSD	2,9	1,8	2,2	2,9	5,0			
	Trung bình (%)	95,8	95,8	102,6	95,8	100,9			
(% 30 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	92,3-99,8	91,4-99,3	101,2-103,4	92,3-99,8	97,8-103,8			
	RSD	3,1	3,2	0,9	3,1	2,4			
	Trung bình (%)								
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.			
	RSD								
		1,14	1,29	0,89	1,14	1,05			
Hàm lượng ẩm									

Bảng 13.c.6: Kết quả phân tích lô chứa bendamustin hydrochlorua với chất mang lỏng không có chất cải biến độ nhớt (Lô D001L/098 được bảo quản trong vỉ nhôm)

Thử nghiệm phân tích		Giới hạn	D001L/098 (Brij L4, lỏng)					Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH	
			Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			0			
Xác định (HPLC)	Dương tính		Dương tính	1tháng	3tháng	0	3tháng	Dương tính	
	Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	657,14 mg	N.A.	N.A.	657,14 mg	N.A.		
Độ đồng đều về hàm lượng	CV	3,0				3,0		N.A.	
	Tuân theo		Không tuân theo	N.A.	N.A.	Không tuân theo	N.A.		
	CV		6,07			6,07			
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%		90,3	86,9	93,0	90,3	91,6		
Chất có liên quan (HPLC)									

HP1	≤0,50%	0,07	0,47	0,17	0,07	0,1
BM1 Dime	≤0,20%	0,28	0,06	0,17	0,28	0,16
BM1EE	≤0,50%	0,11	0,10	0,09	0,11	0,10
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,04 (0,70)	0,17 (0,70)	0,49	0,04 (0,70)	0,25 (0,22)
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,51	1,00	1,14	0,51	1,04
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	16,6	9,0	31,1	16,6	39,8
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	2,70-31,7	4,70-15,7	16,4-66,2	2,70-31,7	28,2-54,3
	RSD	65,9	44,6	58,8	65,9	25,2
(% 20 phút)	Trung bình (%)	31,6	20,6	41,8	31,6	53,7

	tối thiểu (%) - tối đa (%)	20,6-46,3	17,1-23,5	29,4-61,5	20,6-46,3	35,6-71,5
	RSD	33,6	11,4	27,5	33,6	28,7
	Trung bình (%)	44,3	29,3	57,5	44,3	68,1
(% 30 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	31,6-68,4	22,4-32,4	36,5-75,6	31,6-68,4	44,6-88,1
	RSD	32,7	13,9	26,9	32,7	26,0
	Trung bình (%)	61,6	61,6	121,1		100,2
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	N.A.	53,9-81,0	114,5-125,7	N.A.	80,9-111,8
	RSD		16,6	3,1		12,1
		1,30	1,56	1,13	1,30	1,07
Hàm lượng ẩm						

Bảng 13.c.7: Kết quả phân tích lô chứa bendamustin hydroclorua với chất mang lỏng không có chất cải biến độ nhớt (Lô D001L/099 được bảo quản trong vi nhôm)

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/099 (Pluronic L64, lỏng)					
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng	
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	684,23 mg	N.A.	N.A.	684,23 mg		N.A.
	CV	3,6			3,6		
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Tuân theo	N.A.	N.A.	Tuân theo		N.A.
	CV	5,00			5,00		
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	97,6	97,1	99,2	97,6		101,2
Chất có liên quan (HPLC)							
HP1	≤0,50%	0,18	1,06	0,18	0,18		0,1

BM1 Dime	≤0,20%	0,26	0,07	0,16	0,26	0,15
BM1EE	≤0,50%	0,12	0,12	0,11	0,12	0,11
NP1	≤0,20%	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	nd	0,10 (0,70)	nd	nd	nd
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,57	1,37	0,46	0,57	0,37
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	đạt	đạt	đạt	đạt	đạt
(° 10 phút)	Trung bình (%)	56,3	44,2	41,7	56,3	41,5
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	37,3-80,6	22,0-61,1	12,3-79,1	37,3-80,6	33,8-60,1
	RSD	30,6	32,1	62,7	30,6	23,5
(° 20 phút)	Trung bình (%)	89,2	77,3	74,2	89,2	81,8
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	82,1-98,4	64,4-91,1	51,3-102,2	82,1-98,4	72,3-91,9

	tối đa (%)								
	RSD	6,7	12,2	29,3	6,7	8,9			
	Trung bình (%)	95,8	93,9	98,1	95,8	97,3			
(% 30 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	88,5-99,8	85,0-100,0	88,7-109,1	88,5-99,8	92,8-100,9			
	RSD	4,4	6,1	7,8	4,4	3,6			
	Trung bình (%)								
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.			
	RSD								
Hàm lượng ẩm		0,91	1,15	1,07	0,91	1,04			

Bảng 13.c.8: Kết quả phân tích lô chứa bendamustin hydrochlorua với chất mang lỏng không có chất cải biến độ nhớt (Lô D001L/100 được bảo quản trong vỉ nhôm)

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/100 (Pluronic L43, lỏng)					
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
		0	1tháng	3tháng	0	3tháng	
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	710,09 mg	N.A.	N.A.	710,09 mg	1,1	N.A.
	CV	1,1					
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuần theo	Tuần theo	N.A.	N.A.	Tuần theo	2,15	N.A.
	CV	2,15					
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	100,9	98,9	96,8	100,9	104,5	
Chất có liên quan (HPLC)							

HP1	≤0,50%	0,18	0,79	0,07	0,18	0,03
BM1 Dime	≤0,20%	0,29	0,06	0,13	0,29	0,14
BM1EE	≤0,50%	0,12	0,12	0,06	0,12	0,09
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	nd	0,10 (0,82)	nd	nd	nd
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,60	1,17	0,27	0,60	0,27
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	đạt	không đạt	không đạt	đạt	không đạt
(10 phút)	Trung bình (%)	62,1	38,7	43,0	62,1	27,8
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	44,0-85,8	7,1-101,0	9,0-102,1	44,0-85,8	4,6-59,0
	RSD	27,5	106,6	87,2	27,5	91,3
(20 phút)	Trung bình (%)	92,7	55,6	76,4	92,7	58,1

	tối thiểu (%) - tối đa (%)	74,7-107,8	23,6-99,2	37,2-102,3	74,7-107,8	28,6-102,1
	RSD	11,6	62,3	37,2	11,6	51,4
	Trung bình (%)	98,2	67,9	87,1	98,2	72,9
(% 30 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	95,6-100,7	37,3-97,7	57,1-101,2	95,6-100,7	47,3-101,0
	RSD	2,0	36,6	20,9	2,0	31,8
	Trung bình (%)		97,0	na		97,4
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	N.A.	94,5-100,3		N.A.	95,4-100,4
	RSD		2,3			2,0
		0,89	1,10	0,98	0,89	0,84
Hàm lượng ẩm						

Bảng 13.c.9: Kết quả phân tích lô chứa bendamustin hydroclorua với chất mang lỏng không có chất cải biến độ nhớt (Lô D001L/119 được bảo quản trong vỉ nhôm)

D001L/119 (Tween 40, lỏng)								
Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH			
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng		
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	704,09	N.A.	N.A.	704,09	N.A.	N.A.	N.A.
	CV	2,4			2,4			
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	N.A.	N.A.	Không theo	tuần	N.A.	N.A.
	CV	11,81			11,81			
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	95,7	91,8		95,7			
Chất có liên quan (HPLC)								
HP1	≤0,50%	0,06	0,18		0,06		0,06	

BM1 Dime	≤0,20%	0,04	0,18		0,04	
BM1EE	≤0,50%	0,11	0,11		0,11	
NP1	≤0,20%	0,02	0,01		0,02	
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,12	0,25		0,12	
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,35	0,73		0,35	
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	đạt	đạt		đạt	
(% 10 phút)	Trung bình (%)	78,2	43,8		78,2	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	73,4-91,1	9,6-82,1		73,4-91,1	
	RSD	8,6	64,9		8,6	
	Trung bình (%)	98,7	68,8		98,7	
(% 20 phút)	tối thiểu (%) -	97,9-100,4	29,2-101,8		97,9-100,4	

	tối đa (%)								
	RSD	1,0	41,6					1,0	
	Trung bình (%)	98,0	85,2					98,0	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	96,7-100,4	49,0-106,7					96,7-100,4	
	RSD	1,5	26,5					1,5	
	Trung bình (%)							N.A.	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	N.A.	N.A.						
	RSD								
Hàm lượng ẩm		2,19	2,55					2,19	

Lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Chất mang nửa rắn hoặc rắn ở nhiệt độ trong phòng và có độ nhớt cao được lựa chọn để sử dụng trong bào chế được phẩm chứa bendamustin hydroclorua để đánh giá tác dụng của nhiệt độ từ giai đoạn bào chế ban đầu cho đến khi và bao gồm cả thời gian sử dụng. Chất mang có độ nhớt cao được nêu trong bảng 14.

Bảng 14: Chất mang có độ nhớt cao

Chất mang	Điểm nóng chảy (°C)	Trạng thái vật lý ở nhiệt độ trong phòng (RT)	Nhiệt độ tại đó hỗn dịch được độn vào viên nang (°C)
Cremophor® A6	50-55	Nửa rắn	NA
Cremophor® A25	50-55	Nửa rắn	NA
Softigen® 701	30	Nửa rắn	NA
Softisan® 649	40	Nửa rắn	NA
Cremophor® RH 40	35	Nửa rắn	NA
Lutrol® F68	52-57	Rắn	NA
Lutrol® F127/Pluronic F27	53-57	Rắn	NA
Pluronic® P85	45-50	nửa rắn	52
Pluronic® P105	45-50	nửa rắn	50
Pluronic® P103	45-50	nửa rắn	50
Pluronic® F108	65-70	rắn	70
Brij® 35/Brij® L23	35-40	rắn	42
Brij® 58	36	nửa rắn	NA
Brij® 56	31	nửa rắn	NA
Brij®96/Brij® 97/Brij® O10-SS	30-34	nửa rắn	37
Brij® 98/Brij® O 20-SO	48-50	nửa rắn	55
Brij® 76/Brij® S10	35-40	rắn	43

Brij®78/Brij® S20	38-40	rắn	42
Brij® 52/Brij® C2	36-42	nửa rắn	40
Brij® S721-SO	46-51	rắn	54
Solutol® HS15	30	nửa rắn	33
Tween® 65	40-43	nửa rắn	43
Tween® 61	45-50	nửa rắn	46
Myrj® 45/Mirj® S8-SS	38-41	nửa rắn	44
Myrj® 49/Mirj® S25	28-33	nửa rắn	NA
Myrj® 52/Mirj® S40-PA	40-45	rắn	45
Mirj® S100	54-60	nửa rắn	60
Gelucire® 44/14	44	nửa rắn	44
Speziol® TPGS	37-41	nửa rắn	45

Được phẩm trong tất cả các lô được sản xuất cùng với kết quả phân tích được nêu trong các bảng 15a và bảng 15b.

Phương pháp sản xuất được đề xuất đối với dạng bào chế LFHC chứa bendamustin hydroclorua bao gồm bước bổ sung bendamustin hydroclorua vào chất mang nóng chảy, đồng nhất hỗn hợp và động hỗn hợp này ở nhiệt độ cao hơn 25°C vào viên nang LiCaps®. Hỗn dịch là nửa rắn hoặc rắn ở nhiệt độ trong phòng; do đó cần thiết là phải độn vào viên nang LiCaps® bằng máy độn và bịt kín viên nang CFS 1200 trong một khoảng nhiệt độ nhất định phụ thuộc vào điểm nóng chảy (xem bảng 14). Do độ nhớt cao của chất mang ở nhiệt độ trong phòng, nên không phát hiện thấy hiện tượng đóng cặn trong các hỗn dịch này.

Bảng 15a: Lô có hoạt tính được sản xuất bằng chất mang có độ nhớt cao

Lô số	D001L/ 054	D001L / 055	D001L / 056	D001L / 077	D001L / 082	D001L / 090	D001L / 091
Thành phần	%	%	%	%	%	%	%
Cremophor A6	90,8	---	---	---	---	---	---
Cremophor® A25	---	90,8	---	---	---	---	---
Softisan® 649	---	---	90,8	---	---	---	---
Softigen® 701	---	---	---	90,8	---	---	---
Cremophor® RH 40	---	---	---	---	90,8	---	---
Lutrol® F68	---	---	---	---	---	90,8	---
Lutrol® F127	---	---	---	---	---	---	90,8
Bendamustin HCl	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2

Đối với tất cả các chất mang khác, tỷ lệ giữa bendamustin hydroclorua và chất mang là tương tự như đối với chất mang được nêu trong bảng 15a được sử dụng.

Bảng 15b.1: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	Kết quả của thử nghiệm phân tích được thực hiện trên LFHC					
		D001L/054	D001L/055	D001L/056	D001L/077	D001L/082	D001L/090
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	Không tuân theo	Không tuân theo	Tuân theo	Tuân theo (RSD 2,66)	Không tuân theo (RSD 34,70)
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%- 105,0%	23,2	90,0	91,9	100,4	98,0	74,8
							5,9

Chất có liên quan (HPLC)										
HP1	≤0,50%	0,36	0,13	0,21	0,09	0,05	0,28	0,15		
BM1 Dime	≤0,20%	0,05	0,06	0,05	0,04	0,04	0,04	0,10		
BM1EE	≤0,50%	0,15	0,14	0,13	0,15	0,14	0,11	0,13		
NP1	≤0,20%	n.d.	n.d.	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01		
Tạp chất chưa biết được nhận biết	≤0,10%	0,07	0,24	0,02	0,02	0,03	0,13	0,09		
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,63	0,57	0,42	0,31	0,29	0,58	0,54		
Thử nghiệm độ hòa tan	80%	0,6	3,3	11,7	35,8	56,9	0,8	0,0		
(Môi trường: đệm pH=1,5)	trong 30	1,6	17,1	15,8	53,4	80,4	32,1	0,0		
(% 10 phút)	phút	3,2	34,3	18,0	65,5	93,8	61,1	1,2		
(% 20 phút)										
(% 30 phút)										

Bảng 15b.2: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/096 (Brij O10, nửa rắn)					
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng	
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	681,69 mg	N.A.	N.A.	681,69 mg	N.A.	N.A.
	CV	2,0			2,0		
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Tuân theo	N.A.	N.A.	Tuân theo	N.A.	N.A.
	CV	4,00			4,00		
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	91,1	90,7	92,3	91,1	95,5	
Chất có liên quan (HPLC)							
HP1	≤0,50%	0,09	0,48	0,15	0,09	0,07	
BM1 Dime	≤0,20%	0,05	0,04	0,18	0,05	0,13	
BM1EE	≤0,50%	0,12	0,09	0,09	0,12	0,1	
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	
Tạp chất chưa biết chủ	≤0,10%	0,08 (0,70)	0,10 (0,70)	0,10	0,08 (0,70)	0,09	

yếu (RRT)									
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,43	0,74	0,53	0,43	0,40			
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt			
(% 10 phút)	Trung bình (%)	8,0	7,4	7,8	8,0	8,8			
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	5,8-9,7	2,4-18,4	1,2-25,7	5,8-9,7	7,0-11,0			
	RSD	19,3	77,2	123,2	19,3	19,0			
	Trung bình (%)	22,9	26,3	25,7	22,9	22,1			
(% 20 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	18,8-28,9	16,4-42,7	13,2-45,6	18,8-28,9	19,8-23,6			
	RSD	15,2	35,5	49,1	15,2	6,5			
	Trung bình (%)	35,9	59,0	66,9	35,9	36,6			
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	31,7-43,0	42,0-79,8	54,6-83,2	31,7-43,0	34,6-43,2			
(% 30 phút)	RSD	11,8	25,2	16,5	11,8	9,1			

ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	Trung bình (%)	N.A.	97,7	92,2	N.A.	92,8
	tối thiểu (%) - tối đa (%)		94,1-99,8	87,6-95,7		89,3-95,0
	RSD		2,1	3,0		2,1
			1,39	1,53	1,18	1,23
Hàm lượng ẩm						

Bảng 15b.3: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/101 (Pluronic P85, nửa rắn)				
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH	
Xác định (HPLC)	Dương tính	0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Độ đồng đều về hàm lượng	CV	705,25 mg	N.A.	N.A.	705,25 mg	N.A.
		1,8			1,8	
	Tuân theo	Không tuân theo	N.A.	N.A.	Không tuân theo	N.A.

	CV	14,30				14,30		
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%- 105,0%	98,8	98,3	84,1	98,8	104,6		
Chất có liên quan (HPLC)								
HP1	≤0,50%	0,7	0,12	0,06	0,7	0,03		
BM1 Dime	≤0,20%	0,30	0,04	0,02	0,30	0,16		
BM1EE	≤0,50%	0,06	0,10	0,06	0,06	0,07		
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01		
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	nd	nd	nd	nd	0,04 (0,84)		
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,44	0,27	0,15	0,44	0,33		
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt		
(% 10 phút)	Trung bình (%)	8,0	8,9	8,1	8,0	6,1		

	tối thiểu (%) - tối đa (%)	3,6-12,5	3,3-18,6	2,0-15,7	3,6-12,5	2,7-9,9
	RSD	54,8	62,2	55,1	54,8	44,1
(% 20 phút)	Trung bình (%)	29,1	27,0	26,3	29,1	29,8
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	12,5-40,9	17,5-39,1	20,4-29,9	12,5-40,9	20,3-39,2
	RSD	37,6	30,0	14,1	37,6	21,4
	Trung bình (%)	59,0	55,5	50,6	59,0	57,8
(% 30 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	29,8-75,8	37,6-75,0	44,5-61,7	29,8-75,8	31,6-74,4
	RSD	29,6	22,4	12,7	29,6	25,1
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	Trung bình (%)	N.A.	99,3	102,2	N.A.	99,9
	tối thiểu (%) - tối đa (%)		97,5-101,2	99,0-105,7		98,6-101,2

	tối đa (%)					
	RSD		1,4	2,4		0,9
Hàm lượng ẩm		0,70	1,06	0,80	0,70	0,60

Bảng 15b.4: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

D001L/102 (Pluronic P105, nửa rắn)						
Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH	
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	680,32 mg	N.A.	N.A.	680,32 mg	N.A.
	CV	2,3			2,3	
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	N.A.	N.A.	Không tuân theo	N.A.

	CV	26,17				26,17		
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	78,9	93,6		61,1	78,9		31,3
Chất có liên quan (HPLC)								
HP1	≤0,50%	0,15	0,13		0,05	0,15		0,02
BM1 Dime	≤0,20%	0,17	0,03		0,11	0,17		0,10
BM1EE	≤0,50%	0,08	0,09		0,04	0,08		0,02
NP1	≤0,20%	0,01	0,01		0,00	0,01		0,00
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	nd	nd		0,01	nd		0,03 (0,84)
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,41	0,26		0,21	0,41		0,17
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt		không đạt	không đạt		không đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	3,0	0,5		0,7	3,0		2,8
	tối thiểu (%) -tối	0,6-5,6	0,2-0,8		0,0-1,5	0,6-5,6		0,0-5,2

	đa (%)								
	RSD	64,9	47,5	96,1	64,9	78,2			
	Trung bình (%)	13,0	6,2	7,0	13,0	12,7			
(% 20 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	4,9-20,0	3,5-9,0	2,2-12,1	4,9-20,0	5,7-18,8			
	RSD	49,2	37,9	51,1	49,2	44,2			
	Trung bình (%)	27,2	17,7	17,3	27,2	25,6			
(% 30 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	15,7-37,7	13,1-22,9	7,9-26,9	15,7-37,7	12,7-36,4			
	RSD	33,8	24,5	39,5	33,8	38,6			
	Trung bình (%)	97,0	99,4	96,0	97,0	101,2			
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	85,3-101,7	96,0-104,4	63,5-107,3	85,3-101,7	96,5-107,2			
	RSD	6,1	3,0	17,0	6,1	4,7			
Hàm lượng ẩm		0,44	0,67	0,73	0,44	0,38			

Bảng 15b.5: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/103 (Brij O20, nửa rắn)					
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng	
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	699,05	N.A.	N.A.	699,05	N.A.	
	CV	2,4			2,4		
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	N.A.	N.A.	Không tuân theo	N.A.	
	CV	14,44			14,44		
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	62,6	72,2	97,4	62,6	91,6	
Chất có liên quan (HPLC)							
HP1	≤0,50%	0,27	0,17	0,09	0,27	0,07	

BM1 Dime	≤0,20%	0,40	0,04	0,13	0,40	0,15
BM1EE	≤0,50%	0,11	0,11	0,08	0,11	0,10
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,13 (0,70)	0,16 (0,70)	0,12	0,13 (0,70)	0,10 (0,25)
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,95	0,49	0,43	0,95	0,52
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	6,0	2,5	0,5	6,0	4,1
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	4,5-7,2	1,0-7,6	0,0-1,5	4,5-7,2	2,0-8,2
	RSD	16,9	110,3	112,3	16,9	58,4
(% 20 phút)	Trung bình (%)	33,1	15,5	7,4	33,1	24,6
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	30,7-39,6	11,6-30,1	5,9-11,3	30,7-39,6	17,0-36,1

	tối đa (%)								
	RSD	9,9	51,4	26,9	9,9	27,6			
	Trung bình (%)	68,6	38,5	23,9	68,6	59,1			
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	63,7-82,4	32,1-58,5	19,8-28,8	63,7-82,4	48,3-76,0			
	RSD	13,1	35,8	14,1	13,1	15,8			
	Trung bình (%)	91,0	95,8	105,5	91,0	92,3			
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	87,0-95,3	93,8-96,8	101,1-109,4	87,0-95,3	89,6-95,0			
	RSD	3,8	1,1	3,3	3,8	2,1			
Hàm lượng ẩm		0,57	0,96	1,07	0,57	0,82			

Bảng 15b.6: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/104 (Pluronic P103, nửa rắn)			
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH		Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH	
		0	1 tháng	3 tháng	3 tháng
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	694,01	N.A.	N.A.	N.A.
	CV	1,5		694,01 1,5	
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	N.A.	N.A.	N.A.
	CV	8,81		Không tuân theo 8,81	
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	65,0	94,6	94,0	60,0
Chất có liên quan (HPLC)					
HP1	≤0,50%	0,15	0,22	0,11	0,24

BM1 Dime	≤0,20%	0,21	0,03	0,10	0,21	0,11
BM1EE	≤0,50%	0,11	0,11	0,06	0,11	0,07
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	nd	nd	nd	nd	0,04 (0,84)
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,48	0,37	0,28	0,48	0,5
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	8,6	26,2	19,3	8,6	4,6
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	3,6-11,6	0,0-56,1	0,2-64,7	3,6-11,6	1,7-8,6
	RSD	43,0	102,7	149,6	43,0	54,3
(% 20 phút)	Trung bình (%)	19,1	47,4	36,2	19,1	13,5
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	13,3-22,4	8,1-80,9	6,4-89,4	13,3-22,4	8,7-17,8

	RSD	21,1	58,5	99,5	21,1	22,2
(% 30 phút)	Trung bình (%)	30,5	72,2	61,6	30,5	24,0
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	22,4-35,9	33,0-92,4	22,8-97,5	22,4-35,9	18,4-30,3
	RSD	15,8	31,6	45,1	15,8	16,1
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	Trung bình (%)	82,2	99,6	99,7	82,2	77,9
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	80,1-91,4	96,6-102,0	95,9-102,4	80,1-91,4	68,9-85,7
	RSD	8,4	1,8	2,3	8,4	9,2
Hàm lượng ẩm		0,82	0,85	1,12	0,82	0,97

Bảng 15b.7: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/105 (Pluronic F108, rắn)				Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH		0		3 tháng		
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	
	Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	245,86	N.A.	245,86	N.A.	N.A.	
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	không được tiến hành	N.A.	không được tiến hành	không được tiến hành	N.A.	N.A.	
	CV	không được tiến hành	N.A.	không được tiến hành	không được tiến hành	N.A.	N.A.	
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	không được tiến hành	N.A.	không được tiến hành	không được tiến hành	N.A.	N.A.	

		hành					
Chất có liên quan (HPLC)							
HP1	≤0,50%	0,03	N.A.		0,03		N.A.
BM1 Dime	≤0,20%	0,16	N.A.		0,16		N.A.
BM1EE	≤0,50%	0,02	N.A.		0,02		N.A.
NP1	≤0,20%	0	N.A.		0		N.A.
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	nd	N.A.		nd		N.A.
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,21	N.A.		0,21		N.A.
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	N.A.		không đạt		N.A.
(% 10 phút)	Trung bình (%)	0,0	N.A.		0,0		N.A.
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	0,0-0,0	N.A.		0,0-0,0		N.A.

	RSD	0,0	N.A.		0,0	N.A.
(% 20 phút)	Trung bình (%)	6,4	N.A.		6,4	N.A.
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	5,5-8,5	N.A.		5,5-8,5	N.A.
	RSD	16,7	N.A.		16,7	N.A.
	Trung bình (%)	18,4	N.A.		18,4	N.A.
(% 30 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	13,4-25,0	N.A.		13,4-25,0	N.A.
	RSD	25,6	N.A.		25,6	N.A.
	Trung bình (%)	85,1	N.A.		85,1	N.A.
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	58,8-144,9	N.A.		58,8-144,9	N.A.
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	RSD	37,9	N.A.		37,9	N.A.
		0,42	N.A.		0,42	N.A.
Hàm lượng ẩm						

Bảng 15b.8: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Phân tích	Giới hạn	D001L/106 (Solutol HS15, nửa rắn)				
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH	
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	693,47	N.A.	N.A.	693,47	N.A.
	CV	2,9			2,9	
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Tuân theo	N.A.	N.A.	Tuân theo	N.A.
	CV	3,50			3,50	
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	97,3	92,5	92,3	97,3	97,6
Chất có liên quan (HPLC)						

HP1	≤0,50%	0,06	0,16	0,19	0,06	0,31
BM1 Dime	≤0,20%	0,37	0,04	0,19	0,37	0,14
BM1EE	≤0,50%	0,11	0,1	0,1	0,11	0,13
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,34 (0,82)	0,23 (0,70)	0,25	0,34 (0,82)	0,21 (0,25)
Tạp chất tổng số	≤1,50%	1,11	0,64	0,98	1,11	1,08
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	đạt	đạt	không đạt	đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	8,9	73,1	58,4	8,9	98,6
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	3,6-12,2	50,0-98,1	6,1-101,1	3,6-12,2	95,4-103,8
	RSD	44,4	24,3	63,8	44,4	3,0
(% 20 phút)	Trung bình (%)	19,6	86,9	86,9	19,6	98,4

	tối thiểu (%) - tối đa (%)	13,2-23,6	69,0-98,6	54,9 -102,9	13,2-23,6	95,2-105,4
	RSD	22,9	14,0	20,7	22,9	3,6
	Trung bình (%)	31,2	93,9	95,6	31,2	97,1
(% 30 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	22,3-37,1	83,5-99,7	83,0-102,7	22,3-37,1	94,1-105,7
	RSD	17,4	6,2	9,3	17,4	4,5
	Trung bình (%)					
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A.
	RSD					
	Trung bình (%)					
Hàm lượng ẩm		1,54	1,59	1,66	1,54	1,71

Bảng 15b.9: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/107 (Brij C2, nửa rắn)					
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng	
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	656,54	N.A.	N.A.	656,54	N.A.	
	CV	3,1			3,1		N.A.
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	N.A.	N.A.	Không tuân theo	N.A.	
	CV	17,13			17,13		
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	86,9	37,1	74,1	86,9	82,0	
Chất có liên quan (HPLC)							
HP1	≤0,50%	0,04	0,08	0,01	0,04	0,12	

BM1 Dime	≤0,20%	0,02	0,04	0,09	0,02	0,09
BM1EE	≤0,50%	0,05	0,07	0	0,05	0,02
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,03	0,01	0,00
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,03(0,70)	0,09 (0,70)	0,01	0,03(0,70)	0,02 (0,70)
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,15	0,33	0,16	0,15	0,28
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	0,7	0,1	0,1	0,7	0,0
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	0,0-1,5	0,0-0,3	0,0 -0,6	0,0-1,5	0,0-0,0
	RSD	66,9	244,9	244,9	66,9	-
	Trung bình (%)	3,2	1,1	1,2	3,2	1,8
(% 20 phút)	tối thiểu (%) -	2,5-4,0	0,8-1,6	0,3-2,0	2,5-4,0	0,8-3,1

	tối đa (%)								
	RSD	21,3	29,9	61,1	21,3			47,7	
	Trung bình (%)	4,9	2,5	2,4	4,9			3,3	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	3,7-6,3	1,8-3,5	1,3-3,7	3,7-6,3			2,6-4,2	
	RSD	23,9	23,9	41,3	23,9			20,6	
	Trung bình (%)	15,1	6,3	5,7	15,1			9,5	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	13,0-17,5	4,8-7,6	4,6-7,8	13,0-17,5			8,1-11,5	
	RSD	12,2	14,6	24,9	12,2			12,7	
	Hàm lượng ẩm	0,97	1,42	1,55	0,97			1,44	

Bảng 15b.10: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/108 (Gelucire 44/14, nửa rắn)			
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH		Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH	
Xác định (HPLC)	Dương tính	0	1 tháng	3 tháng	3 tháng
		Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	704,34	N.A.	N.A.	N.A.
	CV	2,7			
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Tuân theo	N.A.	N.A.	N.A.
	CV	3,66			
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	92,9	89,3	93,1	92,2
Chất có liên quan (HPLC)					
HP1	≤0,50%	0,16	0,15	0,16	0,53
BM1 Dime	≤0,20%	0,04	0,03	0,11	0,15

BM1EE	≤0,50%	0,11	0,11	0,1	0,11	0,1
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,04 (0,70)	0,02 (0,70)	Nd	0,04 (0,70)	0,08 (0,71)
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,36	0,34	0,38	0,36	0,91
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	18,1	10,5	10,5	18,1	15,4
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	12,4-28,0	0,0-17,5	2,8-18,5	12,4-28,0	6,3-19,7
	RSD	34,5	61,3	56,7	34,5	31,2
(% 20 phút)	Trung bình (%)	51,8	33,6	37,2	51,8	47,4
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	35,6-64,6	3,1-49,9	22,5-50,1	35,6-64,6	43,7-54,1
	RSD	20,2	49	30,9	20,2	8,6

(% 30 phút)	Trung bình (%)	74,4	48,2	62,6	74,4	68,4
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	50,1-87,6	6,5-63,7	43,2-78,9	50,1-87,6	63,0-77,2
	RSD	19,3	44	20,0	19,3	7,6
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	Trung bình (%)	N.A.	88,0	88,5	N.A.	83,8
	tối thiểu (%) - tối đa (%)		79,8-93,5	70,9-96,6		72,0-89,4
	RSD		5,8	10,2		8,5
Hàm lượng ẩm		0,61	0,98	1,08	0,61	0,89

Bảng 15b.11: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/109 (Brij L23, rắn)				
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH		Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính

Tap chất tổng số	≤1,50%	0,51	0,49	0,6	0,51	1,13
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	đạt	không đạt	không đạt	đạt	đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	17,4	2,0	0,3	17,4	10,6
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	9,4-28,9	0,0-8,2	0,0-1,1	9,4-28,9	5,9-16,6
	RSD	47,2	162,0	144,1	47,2	36,4
(% 20 phút)	Trung bình (%)	64,0	30,4	5,4	64,0	40,1
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	50,6-78,6	15,7-50,2	3,1-7,2	50,6-78,6	33,9-58,6
	RSD	18,3	40,6	30,6	18,3	23,2
(% 30 phút)	Trung bình (%)	96,3	61,8	12,7	96,3	80,8
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	93,7-99,9	39,0-80,1	7,4-17,6	93,7-99,9	75,5-95,4
	RSD	4,4	25,3	27,8	4,4	9,0

ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	Trung bình (%)	N.A.	97,0	98,6	N.A.	N.A.
	tối thiểu (%) - tối đa (%)		94,8-99,4	96,9-100,8		
	RSD		1,6	1,3		
Hàm lượng ẩm		1,40	1,67	1,91	1,40	1,54

Bảng 15b.12: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/110 (Brij S20, rắn)				
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH	
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	684,64	N.A.	N.A.	684,64	N.A.
	CV	3,8			3,8	
Độ đồng đều về hàm	Tuân theo	Không	N.A.	N.A.	Không tuân theo	N.A.

lượng	CV	tuần theo							
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	96,0	91,7	88,5	96,0	5,83	78,7		
Chất có liên quan (HPLC)									
HP1	≤0,50%	0,12	0,07	0,06	0,12	0,25			
BM1 Dime	≤0,20%	0,03	0,03	0,12	0,03	0,16			
BM1EE	≤0,50%	0,09	0,07	0,05	0,09	0,1			
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01			
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,14 (0,70)	0,13 (0,70)	0,10	0,14 (0,70)	0,49 (RRT 0,25)			
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,46	0,33	0,39	0,46	1,14			
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt			
(% 10 phút)	Trung bình (%)	5,3	0,5	0,6	5,3	4,3			

	tối thiểu (%) - tối đa (%)	2,8-7,7	0,0-1,5	0,3-1,2	2,8-7,7	2,4-7,0
	RSD	35,0	122,2	71,6	35,0	42,7
	Trung bình (%)	29,9	7,7	5,8	29,9	24,3
(% 20 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	27,1-33,0	4,2-10,3	3,5-7,4	27,1-33,0	20,5-27,6
	RSD	6,7	32,1	24,9	6,7	10,9
	Trung bình (%)	63,3	21,1	15,6	63,3	54,9
(% 30 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	57,1-69,2	12,0-28,4	13,1-18,7	57,1-69,2	50,1-63,2
	RSD	7,0	30,4	13,0	7,0	10,9
	Trung bình (%)	103,5	96,0	95,4	103,5	102,6
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	95,9-111,2	92,8-107,6	88,0-102,5	95,9-111,2	96,9-114,1
	RSD	5,8	6,0	5,1	5,8	6,4

Hàm lượng ẩm		1,06	1,39	1,48	1,06	1,30
--------------	--	------	------	------	------	------

Bảng 15b.13: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/111 (Brij S721, rắn)					
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
Xác định (HPLC)	Dương tính	0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng	
	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	693,16	N.A.	N.A.	693,16	N.A.	
	CV	0,9			0,9		
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	N.A.	N.A.	Không tuân theo	N.A.	
	CV	28,32			28,32		
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	43,1	20,1		43,1		
Chất có liên quan							

(HPLC)									
HP1	≤0,50%	0,06	0,15				0,06		
BM1 Dime	≤0,20%	0,11	0,04				0,11		
BM1EE	≤0,50%	0,09	0,08				0,09		
NP1	≤0,20%	0,01	0,01				0,01		
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,14 (0,70)	0,10 (0,70)				0,14 (0,70)		
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,41	0,48				0,41		
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt	không đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	1,7	0,1	0,0			1,7	1,5	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	0,3-2,6	0,0-0,3	0,0-0,0			0,3-2,6	0,8-1,9	
	RSD	64,7	89,5	-			64,7	28,2	
(% 20 phút)	Trung bình (%)	4,9	1,5	0,6			4,9	4,7	

	tối thiểu (%) - tối đa (%)	4,0-5,8	0,9-2,2	0,3-1,2	4,0-5,8	3,5-5,9
	RSD	12,9	29,3	49,9	12,9	16,3
(% 30 phút)	Trung bình (%)	7,5	3,1	2,4	7,5	8,1
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	6,1-9,2	2,6-4,6	1,3-3,4	6,1-9,2	5,8-9,8
	RSD	16,1	24,9	35,1	16,1	18,5
	Trung bình (%)	33,8	22,8	17,7	33,8	35,0
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	31,2-37,6	19,2-26,7	12,2-26,8	31,2-37,6	25,8-41,9
	RSD	11,9	12,1	30,6	11,9	16,0
Hàm lượng ẩm		0,70	0,76		0,70	

Bảng 15b.14: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/112 (Brij S10, rắn)			
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH		Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH	
		0	1 tháng	3 tháng	0
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	688,07	N.A.	N.A.	N.A.
	CV	1,5			
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	N.A.	N.A.	N.A.
	CV	17,32			17,32
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	65,1	82,0		65,1
Chất có liên quan (HPLC)					
HP1	≤0,50%	0,20	0,46		0,20

BM1 Dime	≤0,20%	0,03	0,04			0,03	
BM1EE	≤0,50%	0,07	0,09			0,07	
NP1	≤0,20%	0,01	0,01			0,01	
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,08 (0,70)	0,15 (0,70)			0,08 (0,70)	
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,41	0,90			0,41	
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt			không đạt	không đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	1,8	0,0	1,3		1,8	0,5
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	0,9-3,2	0,0-0,0	0,9-1,9		0,9-3,2	0,0-1,1
	RSD	48,4	0,0	28,3		48,4	82,6
(% 20 phút)	Trung bình (%)	7,1	8,3	10,4		7,1	5,8
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	6,5-9,1	7,1-10,3	8,9-14,7		6,5-9,1	4,9-5,6

	RSD	13,8	13,4	21,2	13,8	12,5
(% 30 phút)	Trung bình (%)	12,5	20,7	23,9	12,5	10,7
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	11,3-14,6	16,0-29,4	20,2-29,0	11,3-14,6	9,3-12,1
	RSD	9,1	22,8	15,1	9,1	9,7
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	Trung bình (%)	46,7	77,1	78,8	46,7	35,9
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	43,1-49,6	84,5-74,1	58,8-86,8	43,1-49,6	31,6-39,4
	RSD	5,3	5,0	13,0	5,3	8,0
Hàm lượng ẩm		0,70	0,99		0,70	

Bảng 15b.15: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/113 (Mirj S40, rắn)					Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH							
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng	3 tháng		
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính			
	703,91	N.A.	N.A.	703,91	N.A.	N.A.			
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	CV	2,0			2,0				
	Tuân theo	Không tuân theo	N.A.	N.A.	Không tuân theo	N.A.			
Độ đồng đều về hàm lượng	CV	11,97			11,97				
	95,0%-105,0%	102,3	98,3		102,3				
Chất có liên quan (HPLC)									

HP1	≤0,50%	0,41	0,21		0,41	
BM1 Dime	≤0,20%	0,06	0,10		0,06	
BM1EE	≤0,50%	0,12	0,12		0,12	
NP1	≤0,20%	0,01	0,02		0,01	
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,16 (0,70)	0,13 (0,70)		0,16 (0,70)	
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,81	0,63		0,81	
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	đạt	không đạt		đạt	không đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	18,6	1,7		18,6	5,2
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	11,4-24,2	0,6		11,4-24,2	2,9-7,7
	RSD	30,3	83,0		30,3	30,9
(% 20 phút)	Trung bình (%)	53,1	7,6		53,1	14,7
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	45,1-60,3	4,5-11,5		45,1-60,3	10,2-17,0

	đa (%)								
	RSD	10,9	35,3				10,9	29,3	
	Trung bình (%)	80,1	18,1				80,1	25,4	
(% 30 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	72,2-83,9	10,1-26,7				72,2-83,9	18,0-34,2	
	RSD	5,9	37,8				5,9	21,9	
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	Trung bình (%)		92,0					100,5	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	N.A.	89,0-95,4				N.A.	98,6-106,3	
	RSD		2,6					3,0	
Hàm lượng ẩm		0,44	0,64				0,44		

Bảng 15b.16: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/115 (Mirj S8, nửa rắn)					
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng	
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	681,14	N.A.	N.A.	681,14	N.A.	
	CV	2,6			2,6		N.A.
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không theo	N.A.	N.A.	Không theo	N.A.	
	CV	13,04			13,04		N.A.
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	97,6	90,2		97,6		
Chất có liên quan (HPLC)							
HP1	≤0,50%	0,13	0,28		0,13		
BM1 Dime	≤0,20%	0,03	0,06		0,03		

BM1EE	≤0,50%	0,11	0,11			0,11	
NP1	≤0,20%	0,01	0,01			0,01	
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,05 (0,70)	0,17 (0,70)			0,05 (0,70)	
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,33	0,63			0,33	
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt			không đạt	không đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	4,5	2,3			4,5	3,8
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	3,3-5,3	0,0			3,3-5,3	2,6-4,5
	RSD	17,7	155,9			17,7	17,8
(% 20 phút)	Trung bình (%)	8,8	4,2			8,8	7,9
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	7,5-10,2	1,6-12,1			7,5-10,2	7,3-10,2
	RSD	13,4	97,5			13,4	14,3

(% 30 phút)	Trung bình (%)	11,1	5,7		11,1	10,9
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	8,7-12,3	2,3-14,0		8,7-12,3	9,7-14,7
	RSD	12,2	77,0		12,2	17,2
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	Trung bình (%)	19,8	11,3		19,8	21,2
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	15,8-22,5	8,2-19,4		15,8-22,5	17,6-26,4
	RSD	12,8	37,9		12,8	14,9
Hàm lượng ẩm		0,79	1,17		0,79	

Bảng 15b.17: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/116 (Tween 65, nửa rắn)					
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
Xác định (HPLC)	Dương tính	0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng	
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	
	CV	690,64	N.A.	N.A.	690,64	N.A.	
Độ đồng đều về hàm lượng		1,2			1,2		
	Tuân theo	Không theo	tuần	N.A.	Không theo	tuần	N.A.
	CV	36,97			36,97		
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	94,7	81,5		94,7		
Chất có liên quan (HPLC)							
HP1	≤0,50%	0,08	0,10		0,08		
BM1 Dime	≤0,20%	0,03	0,05		0,03		

BM1EE	≤0,50%	0,09	0,08		0,09	
NP1	≤0,20%	0,01	0,01		0,01	
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,06 (0,70)	0,11 (0,70)		0,06 (0,70)	
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,29	0,37		0,29	
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt		không đạt	không đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	2,6	1,4		2,6	2,4
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	1,0-5,4	0,0		1,0-5,4	0,7-4,0
	RSD	60,7	88,4		60,7	49,1
(% 20 phút)	Trung bình (%)	8,5	4,2		8,5	5,4
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	4,4-11,4	2,7-5,6		4,4-11,4	3,2-7,8
	RSD	30,5	29,0		30,5	31,9

(% 30 phút)	Trung bình (%)	12,3	6,1		12,3	8,3
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	9,9-15,5	4,3-7,9		9,9-15,5	5,6-10,6
	RSD	20,2	23,5		20,2	26,0
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	Trung bình (%)	17,3	11,9		17,3	15,5
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	11,0-25,1	8,6-15,5		11,0-25,1	10,5-20,7
	RSD	30,0	21,7		30,0	25,0
Hàm lượng ẩm		2,47	0,85		2,47	

Bảng 15b.18: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/117 (Speziol TPGS, nửa rắn)				
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH	
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính

Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	702,63	N.A.	N.A.	702,63	N.A.
	CV	2,1			2,1	
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuần theo	Không tuân theo	N.A.	N.A.	Không theo tuần	N.A.
	CV	21,62			21,62	
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	98,5	100,0		98,5	
Chất có liên quan (HPLC)						
HP1	≤0,50%	0,1	0,12		0,1	
BM1 Dime	≤0,20%	0,19	0,15		0,19	
BM1EE	≤0,50%	0,07	0,11		0,07	
NP1	≤0,20%	0,01	0,01		0,01	
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	nd	nd		nd	
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,37	0,39		0,37	

Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt		không đạt		không đạt	
(% 10 phút)	Trung bình (%)	4,5	12,6		4,5		
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	2,7-7,1	6-22,1		2,7-7,1		
	RSD	36,3	57,3		36,3		
(% 20 phút)	Trung bình (%)	19,4	55,5		19,4		
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	16,7-22,7	35,2-80,8		16,7-22,7		
	RSD	13,7	39,4		13,7		
(% 30 phút)	Trung bình (%)	42,3	101,5		42,3		
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	36,6-47,5	72,5-128,4		36,6-47,5		
	RSD	9,7	22,1		9,7		
ĐIỂM NHANH (% 60	Trung bình (%)	99,8	N.A.		99,8		

phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	96,6-105,2			96,6-105,2	
	RSD	3,1			3,1	
	Hàm lượng ẩm	0,76	0,91		0,76	

Bảng 15b.19: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/118 (Tween 61, nửa rắn)					
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng	
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	655,01	N.A.	N.A.	655,01	N.A.	
	CV	4,9			4,9		
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	N.A.	N.A.	Không tuân theo	N.A.	
	CV	22,02			22,02		

Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	11,4	6,0		11,4	
Chất có liên quan (HPLC)						
HP1	≤0,50%	0,08	0,10		0,08	
BM1 Dime	≤0,20%	0,23	0,39		0,23	
BM1EE	≤0,50%	0,03	0,05		0,03	
NP1	≤0,20%	0,03	0,00		0,03	
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,02	0,19		0,02	
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,40	0,74		0,40	
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt		không đạt	
(% 10 phút)	Trung bình (%)	0,0	0,0		0,0	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	0,0-0,2	0,0-0,2		0,0-0,2	

	RSD	244,9	244,9		244,9	
(% 20 phút)	Trung bình (%)	0,9	1,1		0,9	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	0,0-1,6	0,2-1,7		0,0-1,6	
	RSD	63,7	47,8		63,7	
(% 30 phút)	Trung bình (%)	1,7	2,2		1,7	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	0,6-2,7	1,2-3		0,6-2,7	
	RSD	45,2	29,4		45,2	
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	Trung bình (%)	3,7	6,3		3,7	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	1,9-6,2	6,0-8,1		1,9-6,2	
	RSD	39,3	15,1		39,3	
Hàm lượng ẩm		0,86	1,75		0,86	

Bảng 15b.20: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có độ nhớt cao

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/120 (Mirj S100, nửa rắn)					
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH		
Xác định (HPLC)	Dương tính	0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng	
		Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	
Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	711,95	N.A.	N.A.	711,95	N.A.	
	CV	0,8			0,8		
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	N.A.	N.A.	Không theo	N.A.	
	CV	12,33			12,33		
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	97,2	96,0		97,2		
Chất có liên quan (HPLC)							
HP1	≤0,50%	0,06	0,07		0,06		
BM1 Dime	≤0,20%	0,03	0,11		0,03		

BM1EE	≤0,50%	0,07	0,08		0,07	
NP1	≤0,20%	0,02	0,01		0,02	
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	0,03	0,05		0,03	
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,21	0,38		0,21	
Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	không đạt	không đạt		không đạt	
(% 10 phút)	Trung bình (%)	16,9	0,6		16,9	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	7,9-21,3	0,0-1,3		7,9-21,3	
	RSD	29,6	94,9		29,6	
(% 20 phút)	Trung bình (%)	47,8	7,0		47,8	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	33,5-53,2	3,6-10,8		33,5-53,2	
	RSD	15,2	34,4		15,2	

(% 30 phút)	Trung bình (%)	70,0	19,8		70,0	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	50,2-79,3	11,3-29,3		50,2-79,3	
	RSD	16,5	35,7		16,5	
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	Trung bình (%)	102,3	97,1		102,3	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	96,7-123,5	89,7-105,1		96,7-123,5	
	RSD	10,4	6,4		10,4	
Hàm lượng ẩm		0,55	0,69		0,55	

Bảng 15b.21: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất mà không có chất mang (chỉ có hoạt chất (API))

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	D001L/114 (API)				
		Điều kiện bảo quản: 40°C-75% RH			Điều kiện bảo quản: 25°C-60% RH	
		0	1 tháng	3 tháng	0	3 tháng
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính

Trọng lượng trung bình (mg/cps)	685-725	146,82	N.A.	N.A.	146,82	N.A.
	CV	3,1				
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo (WV)	N.A.	N.A.	Không tuân theo (WV)	N.A.
	CV	6,42				
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	97,4	93,6		97,4	
Chất có liên quan (HPLC)						
HP1	≤0,50%	0,12	0,05		0,12	
BM1 Dime	≤0,20%	0,03	0,03		0,03	
BM1EE	≤0,50%	0,11	0,11		0,11	
NP1	≤0,20%	0,01	0,01		0,01	
Tạp chất chưa biết chủ yếu (RRT)	≤0,10%	nd	nd		nd	
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,27	0,20		0,27	

Thử nghiệm độ hòa tan	80% trong 30 phút	đạt	đạt	đạt	đạt	đạt
(% 10 phút)	Trung bình (%)	101,1	103,7	101,1	101,1	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	53,9-121,7	91,2		53,9-121,7	
	RSD	25,1	6,6		25,1	
	Trung bình (%)	113,3	105,5		113,3	
(% 20 phút)	tối thiểu (%) - tối đa (%)	105,1-116,8	101,8-110,1		105,1-116,8	
	RSD	3,7	2,9		3,7	
	Trung bình (%)	113,0	103,9		113,0	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)	105,2-119,3	100,7-108,5		105,2-119,3	
ĐIỂM NHANH (% 60 phút)	RSD	4,2	2,9		4,2	
	Trung bình (%)	N.A.	N.A		N.A.	
	tối thiểu (%) - tối đa (%)					

	đa (%)							
	RSD							
Hàm lượng ẩm			N.A					

Lô được sản xuất với tỷ lệ bendamustin hydroclorua/chất mang được cải biến

Hai tỷ lệ bendamustin hydroclorua/chất mang khác nhau được nghiên cứu với hai chất mang khác nhau, để đánh giá tác dụng của nồng độ bendamustin hydroclorua trong hỗn dịch đối với độ ổn định của thành phẩm.

Miglyol® 812 và Softisan® 649, có độ nhớt thấp và cao tương ứng được chọn là thích hợp trong thử nghiệm này. Dạng bào chế với Miglyol® 812 bao gồm Aerosil® là chất cải biến độ nhớt, để đảm bảo độ ổn định vật lý của hỗn dịch.

LFHC chứa chế phẩm chứa bendamustin hydroclorua và kết quả phân tích tương ứng của chúng ở thời điểm 0, được nêu trong các bảng 16a và bảng 16b.

Bảng 16a: Lô được sản xuất với tỷ lệ API/chất mang được cải biến

Lô số	D001L/070	D001L/071	D001L/072	D001L/073
Thành phần	%	%	%	%
Miglyol 812	85,0	---	---	80,7
Softisan 649	---	87,5	83,5	---
Bendamustin HCl	11,9	12,5	16,5	16,2
Aerosil	3,1	---	---	3,1
Tỷ lệ API/Chất mang	14	14	20	20

Lô số D001L/070 và 073 được sản xuất bằng cách bổ sung bendamustin hydroclorua vào chất mang, sau đó là đồng nhất và tiếp tục bổ sung vào hỗn hợp này lượng thích hợp tối thiểu của chất cải thiện độ nhớt để thu được hỗn dịch lỏng nhớt, được độn bằng tay vào viên nang LiCaps®.

Tỷ lệ API/chất mang được thiết lập đầu tiên, không tính đến lượng hỗn dịch cuối cùng. Chất cải thiện độ nhớt chỉ hữu ích để phân tán lượng API được bổ sung vào.

Các lô số D001L/071 và 072 được sản xuất bằng cách bổ sung bendamustin hydroclorua vào chất mang nóng chảy, đồng nhất hỗn hợp và độn vào viên nang LiCaps® bằng máy độn và bịt kín viên nang CFS1200. Tỷ lệ bendamustin

hydroclorua/chất mang được thiết lập đầu tiên, không tính đến lượng hỗn dịch cuối cùng.

Bảng 16b: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với tỷ lệ API/chất mang được cải biến

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	Kết quả của thử nghiệm phân tích được thực hiện trên LFHC			
		D001L/070	D001L/071	D001L/072	D001L/073
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	Không tuân theo	Không tuân theo	Không tuân theo
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	113,5	92,2	99,4	116,6
Chất có liên quan (HPLC)					
HP1	≤0,50%	0,10	0,14	0,11	0,17
BM1 Dime	≤0,20%	0,04	0,05	0,05	0,05
BM1EE	≤0,50%	0,15	0,15	0,15	0,17
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01
Tạp chất chưa biết được nhận biết	≤0,10%	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	≤1,50%	0,30	0,35*	0,32*	0,40
Tạp chất tổng số					

Thử nghiệm độ hòa tan (Môi trường: đệm pH=1,5)	80% trong 30 phút	11,6	14,7	12,2	18,5
(% 10 phút)		30,4	20,5	15,9	30,8
(% 20 phút)		37,7	22,9	17,4	44,6
(% 30 phút)					

*Giá trị được tính so với diện tích API

Lô được sản xuất với chất mang được lưu hóa

Quy trình lưu hóa chất mang

Labrafil® M1944 CS và Pluronic® L44 NF INH được cho vào lọ thủy tinh trong suốt mở nắp và cho tiếp xúc trong khoảng 5 ngày với:

- Ánh sáng nhân tạo
- Oxy khí quyển
- Dòng khí nén trên bề mặt của chúng

Sản xuất các lô có hoạt tính

Labrafil® M1944 CS và Pluronic® L44 NF INH được lưu hóa được sử dụng trong bào chế được phẩm chứa bendamustin hydroclorua (lô D001L/074 và D001L/079 trong bảng 17a). Các lô được sản xuất bằng cách bổ sung bendamustin hydroclorua vào chất mang được lưu hóa, sau đó là đồng nhất. Nhờ có độ nhớt thích hợp nên tất cả các hỗn dịch có thể được độn vào viên nang LiCaps® bằng máy độn và bịt kín viên nang CFS 1200.

Bảng 17a: Lô được sản xuất với chất mang được lưu hóa

Lô số	D001L/074	D001L/079
Thành phần	%	%
Labrafil M1944 CS	90,8	---

Pluronic L44 INH NF	---	90,8
Bendamustin HCl	9,2	9,2

Kết quả phân tích ở thời điểm 0 được nêu trong bảng 17b.

Bảng 17b: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang được lưu hóa

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	Kết quả phân tích được thực hiện trên LFHC	
		D001L/074	D001L/079
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Tuân theo	Tuân theo
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	95,8	101,5
Chất có liên quan (HPLC)			
HP1	$\leq 0,50\%$	0,11	0,09
BM1 Dime	$\leq 0,20\%$	0,04	0,04
BM1EE	$\leq 0,50\%$	0,15	0,15
NP1	$\leq 0,20\%$	0,01	0,01
Tạp chất chưa biết được nhận biết	$\leq 0,10\%$	0,02	0,02
Tạp chất tổng số	$\leq 1,50\%$	0,33	0,31
Thử nghiệm độ hòa tan (Môi trường: đệm pH=1,5)			
(% 10 phút)	80% trong 30 phút	66,9	96,6
(% 20 phút)		94,3	98,8
(% 30 phút)		92,3	96,7

Lô được sản xuất với chất mang có hàm lượng ẩm được cải biến

Cơ sở hợp lý để lựa chọn chất mang

Đối với thực hiện thử nghiệm về hàm lượng ẩm, việc lựa chọn các chất mang được thực hiện dựa trên đặc tính hút nước/giải hấp của chúng. Để đánh giá tác dụng của sự hấp thu nước bởi chất mang đối với độ ổn định của bendamustin hydroclorua, chất mang được lựa chọn trong số các chất mang có độ hút ẩm lớn hơn.

Cuối cùng, các nghiên cứu đã được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị hấp thụ hơi động (Dynamic Vapour Sorption) của hệ thống đo bề mặt (Surface Measurement System). Thiết bị này bao gồm cân vi lượng Cahn được đặt trong buồng kiểm soát nhiệt độ. Các điều kiện thử nghiệm là như sau:

Nhiệt độ: 25°C

RH bắt đầu: 10%

Kích cỡ ban đầu: 10%

Điều kiện trong bước tiếp theo: dm/dt (%/phút) < 0,002% hoặc sau 360 phút.

RH tối đa: 80%

Phương pháp: chu trình hoàn thiện (từ 10% RH đến 80% RH quay trở lại 10%)

Khí tinh khiết: Nitơ

Tốc độ thổi khí: 200ml/phút.

Tá dược, sau thử nghiệm, có thể được phân loại thành 3 nhóm:

Độ hút ẩm thấp: độ hấp thu $\leq 1\%$ ở 80% RH

Độ hút ẩm trung bình: độ hấp thu $> 1\%$ và $\leq 5\%$ ở 80%RH và

Độ hút ẩm cao: độ hấp thu $> 5\%$ ở 80%RH.

Kết quả xem bảng 18.

Bảng 18: tá dược và độ hấp thu nước của chúng (%) ở 80% RH

Tá dược có độ hút ẩm thấp	
Miglyol®812	0,20
Miglyol® 810	0,18
Miglyol® 829	0,31

Miglyol® 840	0,22
Labrafac® PG	0,19
Lauroglycol® FCC	0,86
Softisan® 649	0,37
Tá dược có độ hút ẩm trung bình	
Cremophor® A25	4,07
Softigen® 701	2,35
Labrafil® M2125 CS	1,13
Plurol Oléique® CC 497	4,40
Labrafil® M1944 CS	1,25
Gelucire® 44/14	2,48
Lauroglycol® 90	1,89
Myrj® S40	2,7
Pluronic® F108	1,3
Myrj® S100	2,8
Tá dược có độ hút ẩm cao	
Cremophor® RH 40	19,88
Cremophor® A6	8,80
Cremophor® EL	13,46
Pluronic® L44 NF INH	11,0
Tween® 20	22,9
Tween® 81 NV LQ (CQ)	9,6
Solutol® HS 15	21,9
Speziol® TPGS Pharma	16,4
Brij® S20-PW-(MV)	8,1
Brij® L23-PA-(MV)	16,3
Synperonic® PE/L64	10,1
Brij® O20-SS	19,6
Brij® O10-SS	15,5
Brij® S10	13,7
Brij® C2	7,2
Brij® S721-SO	7,4
Myrj® S8-SS	14,5
Brij® L4	10,8
Glycerol® HE	17,1
Tween® 65	7,1
Pluronic® P85	10,4
Pluronic® P105	15,0

Pluronic® P103	9,4
Pluronic® L35	13,8
Pluronic® L43	8,9
Tween® 61	9,8
Tween® 40	21,5

Cremophor® A6 và Pluronic® L44 NF INH được coi là chất mang thích hợp nhất đối với mục đích này.

Đối với Transcutol® HP không đánh giá được độ hấp thụ vì hợp chất này bay hơi ở 25°C.

Quy trình gia tăng hàm lượng ẩm

Mẫu của mỗi chất mang được phân tán trong bình thủy tinh mở nắp và bảo quản trong các điều kiện sau:

- 25°C/75% RH
- 25°C/100% RH

để thu được hai mức độ ẩm khác nhau đối với mỗi chất mang.

Điều kiện thứ nhất đạt được trong buồng điều hòa; điều kiện thứ hai trong máy sấy chân không với khoang ở dưới nền được đồ đầy nước cất. Mẫu được bảo quản trong điều kiện tĩnh không khuấy.

Sau 2 ngày bảo quản, chất mang đạt được hàm lượng ẩm sau đây, được đo bằng phép chuẩn độ Karl Fischer (Bảng 19):

Bảng 19: Giá trị hàm lượng ẩm (Karl Fischer)

Chất mang	Trạng thái vật lý ở điều kiện được mô tả	Hàm lượng ẩm (như thực tại)	Hàm lượng ẩm sau 2 ngày ở 25°C/75%RH	Hàm lượng ẩm sau 2 ngày ở 25°C/100%RH
Cremophor A6	Nửa rắn	1,80%	3,68%	8,74%
Pluronic L44	Lỏng	0,08%	2,08%	2,71%

Sản xuất các lô có hoạt tính

Cremophor® A6 và Pluronic® L44 NF INH có hàm lượng ẩm được cải biến như được mô tả ở trên, được sử dụng trong bào chế các lô chứa bendamustin hydroclorua (D001L/075 và D001L/076 đối với Cremophor® và D001L/080 và D001L/081 đối với Pluronic®).

Tất cả các hỗn dịch đều có thể được độn vào viên nang LiCaps® bằng máy độn và bịt kín viên nang CFS 1200. Tuy nhiên, do trạng thái vật lý nửa rắn ở 25°C, Cremophor® A6 cần phải được gia nhiệt đến 50°C trước khi sử dụng trong bào chế hỗn dịch. Lô chứa Cremophor® A6 được sản xuất bằng cách bổ sung bendamustin hydroclorua vào chất mang nóng chảy, sau đó đồng nhất và độn ở nhiệt độ tăng cao (khoảng 55°C) vào các viên nang LiCaps®.

Các lô chứa Pluronic® L44 NF INH được sản xuất bằng cách bổ sung bendamustin hydroclorua vào chất mang, sau đó đồng nhất và độn vào viên nang LiCaps®. Dược phẩm trong tất cả các lô và kết quả phân tích tương ứng ở thời điểm 0 được nêu trong các bảng 20a và bảng 20b.

Bảng 20a: Lô được sản xuất với chất mang có hàm lượng ẩm được cải biến

Lô số	D001L/075*	D001L/076*	D001L/080*	D001L/081*
Thành phần	%	%	%	%
Cremophor A6	90,8	90,8	---	---
Pluronic L44 NF INH	---	---	90,8	90,8
Bendamustin HCl	9,2	9,2	9,2	9,2

*Chất mang có hàm lượng ẩm được cải biến (Moisture Content - MC):

D001L/075: Cremophor A6 MC = 8,74% D001L/080: Pluronic L44 MC = 2,08%

D001L/076: Cremophor A6 MC = 3,68% D001L/081: Pluronic L44 MC = 2,71%

Bảng 20b: Kết quả phân tích đối với lô được sản xuất với chất mang có hàm lượng
âm được cải biến

Thử nghiệm phân tích	Giới hạn	Kết quả phân tích được thực hiện trên LFHC			
		D001L/075	D001L/076	D001L/080	D001L/081
Xác định (HPLC)	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Độ đồng đều về hàm lượng	Tuân theo	Không tuân theo	Không tuân theo	Tuân theo	Tuân theo
Thử nghiệm (HPLC)	95,0%-105,0%	15,0	61,4	102,5	103,5
Chất có liên quan (HPLC)					
HP1	≤0,50%	0,39	0,12	0,08	0,05
BM1 Dime	≤0,20%	0,03	0,04	0,04	0,04
BM1EE	≤0,50%	0,15	0,14	0,14	0,14
NP1	≤0,20%	n.d.	0,01	0,01	0,01
Tạp chất chưa biết được nhận biết	≤0,10%	0,12	0,02	0,02	0,02
Tạp chất tổng số	≤1,50%	0,69	0,34	0,29	0,26
Thử nghiệm độ hòa tan (Môi trường: đệm pH=1,5) (% 10 phút) (% 20 phút) (% 30 phút)	80% trong 30 phút	1,0 1,7 2,1	1,2 2,7 3,2	85,6. 94,4 93,2	84,6 92,6 92,6

Độ tan của bendamustin hydroclorua trong chất mang

Trong bảng 21.a dưới đây, kết quả phân tích được thể hiện ở dạng mg bendamustin hydroclorua được hòa tan hoàn toàn trong khoảng 1g dung dịch chất mang được lựa chọn.

Bảng 21.a: Kết quả độ tan của bendamustin hydroclorua trong chất ang

Chất mang	Trạng thái vật lý ở nhiệt độ trong phòng	Trọng lượng hỗn dịch (mg)	API được phục hồi (mg)	% API
Lauroglycol 90	Lỏng	993,9	0,61	0,06
Lauroglycol FCC	Lỏng	1934,8	0,33	0,02
Transcutol HP	Lỏng	1003,1	10,01	1,00
Plurol olique CC497	Lỏng	1005,8	2,12	0,21
Cremophor EL	Lỏng	1026,8	5,13	0,5
Pluronic L44 NF INH	Lỏng	1987,1	3,64	0,18
Labrafil M1944 CS	Lỏng	1011,7	0,38	0,04
Softigen 701	Lỏng	1079,0	5,42	0,29
Miglyol 829	Lỏng	1865,0	0,03	0,001
Labrafac PG	Lỏng	1961,5	0,01	0,001
Labrafil M2125	Lỏng	765,2	0,17	0,02
Miglyol 812	Lỏng	1044,1	0,03	0,003
Softisan 645	Lỏng	1014,0	1,60	0,16
Miglyol 810	Lỏng	602,8	0,04	0,01
Miglyol 840	Lỏng	599,9	0,06	0,01
Cremophor RH40	Nửa rắn	1000,4	7,72	0,77
Cremophor A6	Nửa rắn	1015,3	0,00	0,00
Cremophor A25	Nửa rắn	995,6	2,10	0,21

Giá trị mg và %API được tính theo công thức sau:

$$\text{mg API} = \frac{A_{\text{mẫu}} * W_{\text{STD}} * \text{Potency}_{\text{STD}} * V_{\text{mẫu}}}{A_{\text{STD}} * 100 * 100}$$

$$\% \text{ API} = \frac{\text{mg}_{\text{API}} * 100}{\text{Mg trọng lượng hỗn dịch}}$$

Các mẫu khác để đánh giá độ tan được chuẩn bị bằng cách bổ sung, trong khi khuấy, một lượng hoạt chất (API) thích hợp để tạo ra sự tách pha so với một lượng xác định mỗi chất mang. Mẫu được chuẩn bị ở nhiệt độ cao hơn một chút so với điểm nóng chảy của từng chất mang (ngoại trừ chất dẫn thuốc lỏng) và được giữ ở nhiệt độ này trong khoảng 5 giờ (thời gian của quy trình sản xuất được ước tính). Nếu có thể, mỗi mẫu sẽ được ly tâm để gia tốc quá trình tách pha; lượng dịch nổi bề mặt, tương ứng với trọng lượng nhồi của viên nang (khoảng 600mg), được tách ra và được đánh giá để xác định lượng API được hòa tan trong thực tế.

Mỗi giá trị độ tan có tương quan với một nhiệt độ cụ thể, tương ứng với tập hợp giá trị để độn vào viên nang (xem bảng 14). Kết quả được nêu trong bảng 21.b.

Bảng 21.b: Các kết quả khác về độ tan của bendamustin hydroclorua trong chất mang

Chất mang	Độ tan (mg dung dịch API/mg)	T (°C)
Tween 20 (Lỏng)	0,008	25
Tween 81 (Lỏng)	0,004	25
Glycerox HE (Lỏng)	0,005	25
Brij L4 (Lỏng)	0,008	25
Pluronic L35 (Lỏng)	0,000	25
Pluronic L43 (Lỏng)	0,000	25
Pluronic L64 (Lỏng)	0,000	25
Mirj S8 (Nửa rắn)	0,010	42

Brij S10 (Rắn)	0,003	42
Brij O10 (Nửa rắn)	0,007	45
Pluronic 103 (Nửa rắn)	0,002	45
Pluronic P85 (Nửa rắn)	0,002	50
Pluronic P105 (Nửa rắn)	0,002	50
Tween 61 (Nửa rắn)	0,019	45
Tween 40 (Lỏng)	0,007	25
Mirj S40 (Rắn)	0,005	50
Brij S20 (Rắn)	0,008	50
Mirj S100 (Nửa rắn)	0,009	50
Tween 65 (Lỏng)	0,007	45
Brij O20 (Nửa rắn)	0,006	45
Brij S721 (Rắn)	0,004	45
Brij L23 (Rắn)	0,004	45
Brij C2 (Nửa rắn)	0,004	45
Solutol HS15 (Nửa rắn)	0,007	35
Speziol TPGS (Nửa rắn)	0,002	45
Pluronic F108 (Rắn)	0,006	70
Gelucire 44/14 (Nửa rắn)	0,004	45

Cảm quan biểu kiến trong khi hòa tan

Bảng 22a và 22b mô tả bằng mắt thường ngắn gọn về cảm quan của dung dịch trong bình phản ứng tại cuối thời điểm thử nghiệm độ hòa tan đối với các lô LFHC được lựa chọn cho mục đích thử nghiệm.

Bảng 22a: Kết quả cảm quan biểu kiến sau thử nghiệm về độ hòa tan (I)

Cảm quan biểu kiến trong thử nghiệm về độ hòa tan						
Lô	Dầu lỏng nổi trên bề mặt	Nhũ tương trong	Đáy bình	Nhũ tương vẩn đục	Tiểu phần trong hỗn dịch	Dung dịch trong
D001L/038	x					
D001L/039			x			
D001L/040		x				
D001L/041		x				
D001L/042	x					
D001L/043		x				
D001L/044		x				
D001L/045		x				
D001L/046		x				
D001L/047		x				
D001L/048		x				
D001L/049		x				
D001L/050				x	x	
D001L/051		x				

Kết luận (DL001L/001-092)

Dựa trên kết quả nêu trên, có thể đưa ra các kết luận như sau:

- Aerosil® và Gelucire® 44/14 có thể được coi là chất cải thiện độ nhớt thích hợp đối với dầu có độ nhớt thấp, để thu được chất dẫn thuốc ổn định về mặt vật lý đối với hỗn dịch bendamustin hydroclorua. Việc bổ sung Aerosil vào một số loại dầu đã tạo ra chất mang xúc biến, trong khi đó Gelucire 44/14 được hòa tan trong dầu lỏng đã chuyển trạng thái vật lý của chúng thành nửa rắn hoặc rắn, phụ thuộc vào nồng độ trong chế phẩm. Lượng chất cải thiện độ nhớt được bổ sung vào hỗn dịch cần được điều chỉnh phụ thuộc vào độ nhớt ban đầu của chất mang.
- Tính dễ vỡ của viên nang được quan sát đối với các lô D001L/051, 052, 089 và 092, có thể là do độ hút ẩm cao của chất mang được sử dụng.
- Mức độ tạp chất cao của lô D001L/052 sau 3 tháng thử nghiệm độ ổn định có thể là do sự không tương thích với bendamustin hydroclorua.
- Hiện tượng đóng cặn bendamustin hydroclorua có thể ảnh hưởng nhiều hướng đến độ đồng đều về hàm lượng của lô nhiều hơn độ tan của viên nang.
- Lô viên nang D001L/054 (bảng 12), D001L/075 và 076 được phát hiện là tan ít trong chất pha loãng phân tích; trên thực tế, sau 1 giờ siêu âm vẫn còn một lượng lớn chất dư không được hoàn tan. Điều này giải thích giá trị thấp trong thử nghiệm. Điều này có thể là do độ nhớt cao và điểm nóng chảy cao của Cremophor® A6.
- Mức độ tạp chất của các lô dựa trên Labrafil® M1944 CS và Pluronic® L44 được lưu hóa (D001L/074 và D001L/079), Softigen® 701 (D001L/077), và dựa trên chất mang có hàm lượng ẩm được cải biến (D001L/075, 076, 080 và 081) nằm trong khoảng giới hạn ở thời điểm 0. Sau 3 tháng thử nghiệm độ ổn định ở 40°C, chỉ có mức tạp chất của lô D001L/076 được phát hiện là vượt quá giới hạn cho phép một cách ngoài dự kiến, kết quả này chỉ ra rằng hàm lượng ẩm của chất mang gia tăng có thể có lợi đối với độ ổn định của bendamustin. Điều này có thể là kết quả bất thường, vì dữ liệu từ thử nghiệm độ ổn định được thực

hiện để hỗ trợ nghiên cứu lâm sàng giai đoạn I chỉ ra rằng sự hấp thu lượng ẩm bởi chất mang (Cremophor® RH 40 trong trường hợp này) là có hại đối với độ ổn định của bendamustin, như đã dự kiến.

- Bằng cách so sánh đặc điểm hòa tan của lô dựa trên chất mang có độ nhớt thấp và Aerosil® là chất cải thiện độ nhớt (lô D001L/035 đến D001L/049 và D001L/052) với các lô tương ứng không có Aerosil® (lô D001L/057 đến D001L/068 và D001L/078), có vẻ như Aerosil® sẽ ảnh hưởng đến thời gian hòa tan của bendamustin hydroclorua. Mặc dù tốc độ hòa tan nhanh của bendamustin trong chất mang có độ nhớt thấp và không có chất cải thiện độ nhớt, độ nhớt của chất mang sẽ được cải biến để tránh hiện tượng đóng cặn bendamustin trong quá trình bảo quản. Có khả năng là về lâu dài, dữ liệu độ tan của bendamustin trong LFHC, ở dạng cặn “rắn chắc”, sẽ thay đổi đến mức độ khiến cho LFHC không còn phù hợp với các yêu cầu của các thông số về sản phẩm thuốc (giá trị mục tiêu: NLT 80% sau 30 phút). Do đó, việc loại bỏ chất cải biến độ nhớt, trong khi làm cải thiện dữ liệu độ hòa tan, và sử dụng một số chất mang thay thế được sử dụng trong dạng bào chế của sản phẩm thuốc có thể tạo ra LFHC không phù hợp với mục đích thương mại.
- Theo kết quả về tạp chất và độ hòa tan được báo cáo, Cremophor® EL, Pluronic® L44 NF INH và Cremophor® RH40 có thể được coi là chất mang thích hợp nhất đối với dạng bào chế LFHC có bán trên thị trường. Tuy nhiên, Cremophor® EL có sự không tương thích với vỏ nang (tăng tính dễ vỡ) và Pluronic® L44 là lỏng ở nhiệt độ trong phòng; Cremophor® RH 40 không làm tăng tính dễ vỡ của vỏ nang gelatin và là chất dẫn thuốc nửa rắn ở nhiệt độ trong phòng, do đó không cần cải biến độ nhớt do hiện tượng đóng cặn bendamustin hydroclorua trong hệ có độ nhớt cao là không thể. Mặc dù độ nhớt cao của chất mang này, nhưng dữ liệu độ tan của LFHC vẫn cao hơn giá trị mục tiêu là 80%. Đây có thể là yếu tố quyết định trong lựa chọn chất mang trong số ba chất mang được lựa chọn.

- Độ tan của bendamustin hydroclorua trong một số chất mang là rất kém: dưới 1% bendamustin hydroclorua được phục hồi trong dung dịch Bendamustin Hydroclorua quá bão hòa trong chất dẫn thuốc dạng dầu lỏng hoặc nửa rắn.
- Cảm quan biểu kiến trong khi hòa tan cho thấy đặc điểm khác nhau của chất dẫn thuốc trong môi trường hòa tan: cảm quan thay đổi từ dung dịch trong, đặc điểm của một số chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB cao (như Cremophor® A 25), đến hỗn dịch chất lỏng dạng dầu nổi trên bề mặt, đặc điểm của một số chất nền ưa dầu mạnh (như Labrafac® PG). Hầu hết các viên nang đều chứa Aerosil® tạo ra nhũ tương trong với nước, có thể là do tác dụng của chất cải thiện độ nhớt.

Kết luận 9DL0011/093-120)

27 lô LFHC khác được sản xuất, đóng gói trong vỉ nhôm và đặt trong điều kiện môi trường và độ ổn định được tăng nhanh lên tới 3 tháng.

Trong khi các giá trị thử nghiệm và độ đồng đều về hàm lượng phụ thuộc nghiêm ngặt vào khả năng hỗn dịch được xử lý trong thiết bị sản xuất và độn, dữ liệu về độ hòa tan và tạp chất có thể được coi là các đặc điểm nội tại, do đó, đây là các giá trị quan trọng hơn trong đánh giá cuối cùng về mức độ thích hợp của tá dược được sử dụng (bảng 9.b) là chất mang đối với Bendamustin hydroclorua.

Các kết quả thu được sau giai đoạn ổn định ở 40°C và 75% độ ẩm tương đối là khá khác nhau. Sự khác biệt này có thể có liên quan tới các đặc tính hóa lý của các chất mang khác nhau: độ tan nội tại thấp của chất dẫn thuốc trong môi trường hoặc sự không tương thích của chất mang với gelatin cũng như điểm nóng chảy cao hơn, có thể giải thích cho độ tan thấp của lô viên nang được sản xuất với nửa rắn hoặc rắn chất mang. Trên thực tế, một bước ly tâm 30 phút với tốc độ 200 vòng/phút là cần thiết với phần lớn lô được sản xuất do sự giải phóng API không đầy đủ sau 30 phút. Tuy nhiên, một số dạng bào chế chứa chất mang nửa rắn hoặc rắn (ví dụ lô số D001L/107, 111, 112, 115 và 116) cho thấy tốc độ hòa tan thấp sau điểm nhanh.

Có thể các đặc điểm hóa lý của chất mang rắn và nửa rắn có trong một số lô viên nang đã thay đổi trong điều kiện bảo quản nêu trên: trong khi phần dư không được hòa tan trong lô viên nang D001L/094, 095, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 111, 112, 115 và 116 lắng ở đáy bình, tại cuối thời điểm chuẩn bị mẫu để đánh giá thử nghiệm có thể giải thích các giá trị thử nghiệm thấp, thì lô D001L/102, 103, 104, 112 cho thấy giá trị thử nghiệm cao hơn.

Dữ liệu tạp chất cho thấy sự gia tăng chung của tạp chất chưa biết so với thời điểm 0. Ngoài ra, lô D001L/ 097, 099, 100 có nồng độ cao HP1 có thể là do sự gia tăng độ ẩm trong thời gian ổn định. Sự không tương tích hóa học có thể có thể tạo ra trong một số lô (ví dụ D001L/093, 094, 095, 097, 098, 099, 100, 101, 103, 104, 106, 109, 110, 111 và 113) tạo ra mức cao đối với BM1EE dime và tạp chất chưa biết chủ yếu.

Tuy nhiên, như đã nêu, phương pháp phân tích được sử dụng để xác định dữ liệu của thử nghiệm, độ đồng đều về hàm lượng và tạp chất của lô được sản xuất đã được phát triển trước đó và tối ưu hóa cho chế phẩm viên nang chứa Cremophor® RH40 làm chất mang.

Đối với tất cả các lô, hàm lượng ẩm sau 3 tháng ở 40°C và 75% RH gia tăng so với kết quả thu được ở thời điểm 0. Giả sử rằng vĩ nhôm là bao bì thích hợp nhất chống lại sự nhiễm ẩm, có thể có sự tái phân bố lại ẩm giữa vỏ nang và hàm lượng viên nang. Đối với lô D001L/093 đến D001L/ 104, D001L/106 đến D001L/112 và D001L/115 đến D001L/119, hiện tượng này có thể được giải thích nhờ mức độ hút ẩm cao của chất mang tương ứng.

Viên nang chỉ được độn bendamustin hydroclorua không có sự thay đổi hàm lượng tạp chất và độ tan so với ở thời điểm 0.

Như dự kiến, bendamustin HCl tan kém trong mỗi chất mang được lựa chọn, có thể là do đặc tính ưa nước của nó.

Kết quả độ tan kém đối với hầu hết các lô chỉ ra rằng phần lớn tá dược được thử nghiệm không thích hợp làm chất dẫn thuốc cho bendamustin HCl trong viên nang cứng được độn chất lỏng, là ổn định và có khả năng hòa tan nhanh.

2. Thử nghiệm về độ phân tán và thử nghiệm về độ hòa tan

Ví dụ 5

Thử nghiệm về độ phân tán đối với chế phẩm viên nang được độn chất lỏng trong các ví dụ 1, 2 và 3 được tiến hành trong 1000,0ml dung dịch đệm độ pH=1,0 $\pm$ 0,05, bằng cách sử dụng thiết bị phân tán A, được tiến hành ở 37,0°C $\pm$ 0,5°C. Kết quả được nêu trong các bảng 23a, bảng 23b và bảng 23c.

Ví dụ 6

Thử nghiệm độ hòa tan đối với chế phẩm viên nang được độn chất lỏng trong các ví dụ 1, 2 và 3 được tiến hành trong dung dịch axit dạ dày nhân tạo ở độ pH=1,5 (tham khảo Ph Eur: 2,9,3: Thử nghiệm độ hòa tan đối với dạng liều rắn trong môi trường hòa tan được đề xuất).

Mẫu hòa tan được thử nghiệm bằng HPLC (cột: Zorbax Bonus-RP, 5 μ m; nhiệt độ cột lò: 30°C; nhiệt độ của máy lấy mẫu tự động: 5°C; bước sóng phát hiện: 254nm). Dịch dạ dày nhân tạo ở độ pH=1,5 được tạo ra bằng cách cho 250,0ml kali clorua 0,2M vào bình nón thể tích 1000ml, bổ sung 207,0ml axit clohydric 0,2 M, sau đó pha loãng đến 1000ml bằng nước Milli-Q. Độ pH được xác định và điều chỉnh, nếu cần, bằng axit clohydric 2N hoặc kali hydroxit 2N đến độ pH 1,5 $\pm$ 0,05.

Thử nghiệm độ hòa tan được tiến hành theo hướng dẫn trong Chapter 2.9.3. trong dược điển Châu Âu 6,0, bằng cách sử dụng thiết bị 2 (thiết bị Paddle). Tốc độ quay của cánh khuấy là 50 vòng/phút, nhiệt độ là 37°C $\pm$ 0,5°C, lượng môi trường hòa tan là 500ml.

Kết quả đối với viên nang cứng được độn chất lỏng trong các ví dụ 1, 2 và 3 được nêu trong bảng 23a, bảng 23b và bảng 23c:

Bảng 23a: Viên nang cứng được độn chất lỏng trong ví dụ 1

Nhiệt độ 40°C 75% RH		
Thử nghiệm	Thời gian	
	T = 0 tháng	T = 3 tháng
Độ phân tán (phút:giây)	03:23	03:30
Độ hòa tan (%) pH=1,5 10' 20' 30'	Không được thử nghiệm	10,4 35,1 51,1
Nhiệt độ 30°C 65% RH		
Thử nghiệm	Thời gian	
	T = 0 tháng	T = 3 tháng
Độ phân tán (phút:giây)	03:23	03:26
Độ hòa tan (%) pH=1,5 10' 20' 30'	Không được thử nghiệm	7,0 24,0 54,6
Nhiệt độ 25°C 60% RH		
Thử nghiệm	Thời gian	
	T = 0 tháng	T = 3 tháng
Độ phân tán (phút:giây)	03:23	03:33
Độ hòa tan (%) pH=1,5 10' 20' 30'	Không được thử nghiệm	37,4 52,4 71,6
Nhiệt độ 5°C		
Thử nghiệm	Thời gian	
	T = 0 tháng	T = 3 tháng
Độ phân tán (phút:giây)	03:23	03:23
Độ hòa tan (%) pH=1,5 10'	Không được thử	57,0

• 20'	thử nghiệm	76,7
• 30'		83,1

Bảng 23b: Viên nang cứng được nhồi chất lỏng trong ví dụ 2

Nhiệt độ 40°C 75% RH		
Thử nghiệm	Thời gian	
	T = 0 tháng	T = 3 tháng
Độ phân tán (phút:giây)	03:52	02:58
Độ hòa tan (%) pH=1,5 10' 20' 30'	Không được thử nghiệm	65,2 88,7 102,0
Nhiệt độ 30°C 65% RH		
Thử nghiệm	Thời gian	
	T = 0 tháng	T = 3 tháng
Độ phân tán (phút:giây)	03:52	03:09
Độ hòa tan (%) pH=1,5 10' 20' 30'	Không được thử nghiệm	48,1 80,9 93,7
Nhiệt độ 25°C 60% RH		
Thử nghiệm	Thời gian	
	T = 0 tháng	T = 3 tháng
Độ phân tán (phút:giây)	03:52	02:53
Độ hòa tan (%) pH=1,5 10' 20' 30'	Không được thử nghiệm	54,5 80,7 94,4
Nhiệt độ 5°C		

Thử nghiệm	Thời gian	
	T = 0 tháng	T = 3 tháng
Độ phân tán (phút:giây)	03:52	02:56
Độ hòa tan (%) pH=1,5	Không được thử nghiệm	57,9
• 10'		90,0
• 20'		98,0
• 30'		
Bảng 23c: Viên nang cứng được nhồi chất lỏng trong ví dụ 3		
Nhiệt độ 40°C 75% RH		
Thử nghiệm	Thời gian	
	T = 0 tháng	T = 3 tháng
Độ phân tán (phút:giây)	03:59	03:36
Độ hòa tan (%) pH=1,5	Không được thử nghiệm	28,5
• 10'		49,1
• 20'		62,9
• 30'		
Nhiệt độ 30°C 65% RH		
Thử nghiệm	Thời gian	
	T = 0 tháng	T = 3 tháng
Độ phân tán (phút:giây)	03:59	03:34
Độ hòa tan (%) pH=1,5	Không được thử nghiệm	17,5
• 10'		35,2
• 20'		58,1
• 30'		
Nhiệt độ 25°C 60% RH		
Thử nghiệm	Thời gian	
	T = 0 tháng	T = 3 tháng
Độ phân tán (phút:giây)	03:59	03:27

Độ hòa tan (%) pH=1,5	Không được thử nghiệm	
• 10'		25,9
• 20'		44,2
• 30'		62,1
Nhiệt độ 5°C		
Thử nghiệm	Thời gian	
	T = 0 tháng	T = 3 tháng
Độ phân tán (phút:giây)	03:59	03:18
Độ hòa tan (%) pH=1,5	Không được thử nghiệm	
• 10'		15,9
• 20'		31,1
• 30'		46,6

Có thể thấy từ bảng 23a, bảng 23b và bảng 23c, chỉ có viên nang cứng được độ phân tán trong ví dụ 2 theo sáng chế cho thấy độ hòa tan của bendamustin nhanh được ưu tiên, ít nhất là 60% trong 10 phút, 70% trong 20 phút và 80% trong 30 phút, như được đo bằng thiết bị có cánh khuấy ở tốc độ 50 vòng/phút theo được điển Châu Âu trong 500ml dịch dạ dày nhân tạo.

3. Thử nghiệm in vivo

Ví dụ 7

Viên nang cứng được độ phân tán trong ví dụ 2, chứa 50mg bendamustin, được sử dụng qua đường miệng cho chó béc-giê đực và cái so với viên nang trong ví dụ tham chiếu 1 để xác định độ sinh khả dụng của 1 liều (50mg) bendamustin (AUC và C_{tối đa}) và để xác định mức độ khác biệt về độ sinh khả dụng của các chế phẩm viên nang này: (nghĩa là %CV trên AUC và C_{tối đa}). Chế phẩm khác (chế phẩm X) cũng được đưa vào thử nghiệm nhưng do chế phẩm này nằm ngoài phạm vi của sáng chế nên không có số liệu nào được đưa ra. Tổng số động vật được thử nghiệm là 16.

Thiết kế nghiên cứu cơ bản là thiết kế cắt ngang với 8 động vật một chiều.

Giai đoạn 1 (một liều viên nang, ngày 1):

Nhóm	Điều trị	Dược phẩm	Liều # (mg)	Số lượng động vật
1	Bendamustin	Viên nang đối chứng	50	4 Đực + 4 Cái
2	Bendamustin	Viên nang đối chứng	50	4 Đực + 4 Cái

Có giai đoạn làm sạch thuốc trong một tuần.

Giai đoạn 2 (1 tuần sau giai đoạn 1, một liều trong các dược phẩm sau, ngày 8):

Nhóm	Điều trị	Dược phẩm	Liều # (mg)	Số lượng động vật
1	Bendamustin	ví dụ chế phẩm 2	50	4 Đực + 4 Cái
2	Bendamustin	Chế phẩm X	50	4 Đực + 4 Cái

Nồng độ trong huyết tương trung bình so với thời gian đối với cả hai chế phẩm viên nang (ví dụ tham chiếu 1) và viên nang được nhồi chất lỏng trong ví dụ 2 được thể hiện trên Fig. 1.

Ví dụ 8

Nghiên cứu cắt ngang hai chiều ngẫu nhiên, nhãn mở để đánh giá độ sinh khả dụng tuyệt đối của bendamustin dùng qua đường miệng ở bệnh nhân bị ung thư được tiến hành để đánh giá độ sinh khả dụng tuyệt đối của bendamustin dùng qua đường miệng (ví dụ 2). Ngoài đánh giá dược lực học của bendamustin trong huyết tương sau khi dùng qua đường miệng và đường tĩnh mạch, một mục tiêu khác là đánh giá độ an toàn và mức độ dung nạp của bendamustin sau khi dùng đường tĩnh mạch và đặc biệt là sau khi dùng qua đường miệng chế phẩm trong ví dụ 2.

Tổng số 12 bệnh nhân được dự kiến cho thử nghiệm pha 1, ngẫu nhiên, cắt ngang hai chiều để nghiên cứu độ sinh khả dụng của bendamustin sau khi sử dụng qua đường miệng chế phẩm viên nang cứng được độn chất lỏng bendamustin hydroclorua. 14 bệnh nhân bị mắc bệnh đa u tủy, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính tuỷ tế bào B hoặc bệnh u lympho không phải Hodgkin không đau tiến triển được tham gia nghiên cứu và được điều trị bằng bendamustin. Các bệnh nhân được phép điều trị trước bằng bendamustin trong tĩnh mạch, nhưng phải được điều trị bằng chu kỳ trong tĩnh mạch cuối cùng ít nhất 7 ngày trước khi sử dụng thuốc thử nghiệm lần đầu tiên. Sau khi ký vào bản thỏa thuận và sau khoảng thời gian sàng lọc (ngày 21 đến 22), các bệnh nhân thích hợp được chỉ định số hiệu bệnh nhân đặc hiệu với mỗi vị trí thử nghiệm. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận được một trong số các liều sau đây vào ngày 1 sau đó là liều còn lại vào ngày 8:

- liều đơn bằng đường miệng 110,2mg (2 x 55,1mg) bendamustin HCl
- liều đơn trong tĩnh mạch 100mg bendamustin HCl

Bendamustin được phân phối a) qua đường miệng dưới dạng viên nang, chế phẩm LFHC (viên nang vỏ cứng được độn chất lỏng) và b) trong tĩnh mạch dưới dạng dung dịch sau khi hoàn nguyên bột để tạo ra dung dịch truyền. Chế phẩm LFHC (mỗi viên nang) được bào chế từ 55,1mg bendamustin hydroclorua, 1,2mg methylparaben, 0,12mg polyparaben, 0,12mg hydroxytoluen được butyl hóa, 10,9mg etanol và 532,56mg Cremophor® RH40. Lọ thủy tinh chứa dung dịch để cô đặc là sản phẩm được bán trên thị trường ở Đức (Ribomustine®) chứa 100mg bendamustin hydroclorua và manitol làm tá dược trong mỗi lọ. Sản phẩm này được hoàn nguyên bằng nước cất pha tiêm đến nồng độ cuối cùng là 2,5mg/ml bendamustin HCl và được pha loãng thêm bằng NaCl 0,9% đến khoảng 500ml trước khi sử dụng cho bệnh nhân, theo hướng dẫn đính kèm trên bao bì.

Bệnh nhân được đưa vào vị trí thử nghiệm trong 2 giai đoạn; các ngày 1 đến 2 (giai đoạn 1) và các ngày 7 đến 9 (giai đoạn 2). Tổng số 12 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận liệu điều trị. 6 bệnh nhân được điều trị với liều đơn bằng

đường miệng là 110,2mg (2 x 55,1mg) bendamustin HCl (ngày 1) sau đó là liều đơn trong tĩnh mạch là 100mg bendamustin HCl (ngày 8) trong khi đó 6 bệnh nhân khác được điều trị theo thứ tự luân phiên. Các bệnh nhân trải qua giai đoạn rửa sạch ít nhất 7 ngày giữa các lần điều trị.

Bendamustin được chuyển hóa bằng phản ứng thủy phân thành các chất chuyển hóa bất hoạt monohydroxybendamustin (HP1) và dihydroxybendamustin (HP2) và thông qua cytochrome P450 (CYP 1A2) thành các chất chuyển hóa có hoạt tính γ -hydroxybendamustin (M3) và N-desmetylbendamustin (M4).

Sau khi sử dụng qua đường miệng và trong tĩnh mạch bendamustin, nồng độ của bendamustin, cũng như của các chất chuyển hóa có hoạt tính của bendamustin (M3 và M4), được xác định trong các mẫu huyết tương và nước tiểu vào ngày 1 và ngày 8. Các bệnh nhân quay trở lại vị trí thử nghiệm để thăm khám kết thúc thử nghiệm vào thời điểm 7 đến 14 ngày sau khi hoàn thành giai đoạn điều trị thứ hai, hoặc sau khi được cho về/rút lui. Sau đó, các thông số dược lực học của bendamustin và các chất chuyển hóa của nó được tính toán.

Không có phân tích trung gian nào được dự kiến hoặc được thực hiện.

Các kết quả sau đây thu được:

Nhóm nghiên cứu:

Trong số 23 bệnh nhân được sàng lọc cho thử nghiệm này, 14 bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên để điều trị và nhận được ít nhất 1 liều thuốc thử nghiệm. Số lượng bệnh nhân này bao gồm 6 bệnh nhân được điều trị theo trình tự đường miệng/trong tĩnh mạch và 8 bệnh nhân được điều trị theo trình tự trong tĩnh mạch/đường miệng. Trong số 14 bệnh nhân này:

- 1 được loại ra do vi phạm quy trình (thuốc kèm theo) và chỉ nhận được thuốc bằng đường miệng, vì vậy không sử dụng trong tĩnh mạch;
- 1 được loại ra khỏi phân tích bằng đường miệng do nôn và không đủ điều kiện để đánh giá sinh khả dụng và

- 1 được loại ra vì không thể sử dụng thuốc trong tĩnh mạch do phản ứng bất lợi. Bệnh nhân này chỉ nhận được liều bằng đường miệng, không nhận được liều trong tĩnh mạch.

10 (71%) trong số 14 bệnh nhân là nam giới, và tất cả đều là da trắng. Độ tuổi bệnh nhân thay đổi từ 54 đến 82, trung bình là xấp xỉ 70 tuổi. Bảy bệnh nhân bị bệnh đa u tủy, 4 bệnh nhân bị bệnh u lympho không phải Hodgkin không đau và 3 bệnh nhân bị bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính.

Kết quả được lực học:

Các thông số dược lực học huyết tương của bendamustin (bazo), M3 và M4 lần lượt được thể hiện trong bảng 24, bảng 25 và bảng 26. Dựa vào các phân tích thống kê, độ sinh khả dụng tuyệt đối (tỉ lệ qua đường miệng so với đường trong tĩnh mạch là AUC_{inf}) của bendamustin là 66% (trung bình hình học; 90% CI: 55%, 78%). $C_{tối\ da}$ sau khi sử dụng theo liều qua đường miệng là 42% $C_{tối\ da}$ sau khi dùng theo liều trong tĩnh mạch (90% CI: 32%, 54%).

Bảng 24. Các thông số dược lực học trong huyết tương đối với bendamustin

Điều trị	Thống kê	$t_{\text{tối đa}}$ (giờ)	$C_{\text{tối đa}}$ (ng/ml)	AUC_{last} (ng·giờ/ml)	AUC_{inf} (ng·giờ/ml)
Bendamustin HCl, 110,2mg qua đường miệng	n	12	12	12	12
	Trung bình	0,946	3173‡	3893	3901
	SD	0,483 3	1767	1929	1930
		$t_{1/2}$ (giờ)	CL/F (l/giờ)	V_z/F (l)	F (%)
	n	12	12	12	11
	Trung bình	0,461	31,7	20,2	69,0†
	SD	0,107	14,5	7,9	17,9
	Thống kê	$t_{\text{tối đa}}$ (giờ)	$C_{\text{tối đa}}$ (ng/ml)	AUC_{last} (ng·giờ/ml)	AUC_{inf} (ng·giờ/ml)
Bendamustin HCl, 100mg trong tĩnh mạch	n	11	11	11	11
	Trung bình	0,524	5900‡	4785	4793
	SD	0,119	1823	1689	1691
		$T_{1/2}$ (giờ)	CL (l/giờ)	V_z (l)	V_{ss} (l)
	n	11	11	11	10
	Trung bình	0,504	21,2	14,7	10,3
	SD	0,143	7,4	4,1	3,2

Lưu ý:

Tất cả các bệnh nhân được sử dụng ít nhất 1 liều thuốc thử nghiệm và có số liệu nồng độ huyết tương đủ để thu được ít nhất 1 thông số dược lực học, ngoại trừ một bệnh nhân có số liệu dược lực học được xem là không đáng tin cậy do tác dụng bất lợi là nôn mửa (bộ phân tích dược lực học cải biến).

† Trị số trung bình số học. Trị số trung bình hình học là 66% (90% CI: 55%, 78%).

‡ C_{tối đa} sau khi dùng liều bằng đường miệng là 42% C_{tối đa} sau khi dùng liều trong tĩnh mạch (90% CI: 32%, 54%).

Bảng 25. Các thông số dược lực học huyết tương đối với M3

Điều trị	Thống kê	t _{tối đa} (giờ)	C _{tối đa} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·giờ/mL)	AUC _{inf} (ng·giờ/mL)	t _{1/2} (giờ)
Bendamustin HCl, 110,2mg qua đường miệng	n	11	11	11	11	11
	Trung bình	1,27	243	367	369	0,643
	SD	0,45	149	194	194	0,285
Bendamustin HCl, 100mg trong tĩnh mạch	n	11	11	11	11	11
	Trung bình	0,823	344	370	372	0,727
	SD	0,221	193	178	179	0,426

Lưu ý:

Tất cả các bệnh nhân được sử dụng ít nhất 1 liều thuốc thử nghiệm và có số liệu nồng độ huyết tương đủ để thu được ít nhất 1 thông số dược lực học, ngoại trừ 1 bệnh nhân có số liệu dược lực học được xem là không đáng tin cậy do chịu tác dụng bất lợi là nôn mửa (bộ phân tích dược lực học được cải biến).

Bảng 26: Các thông số dược lực học huyết tương đối với M4

Điều trị	Thống kê	t _{tối đa} (giờ)	C _{tối đa} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·giờ/ ml)	AUC _{inf} (ng·giờ/ ml)	t _{1/2} (giờ)
Bendamustin HCl, 110,2mg qua đường miệng	n	11	11	11	11	11
	Trung bình	1,325	26,9	42,8	44,4	0,515
	SD	0,449	19,9	29,6	29,6	0,134
Bendamustin HCl, 100mg trong tĩnh mạch	n	11	11	11	11	11
	Trung bình	0,935	33,6	40,8	42,5	0,543
	SD	0,198	20,0	22,9	22,6	0,097

Lưu ý:

Tất cả các bệnh nhân tiếp nhận ít nhất 1 liều thuốc thử nghiệm và có số liệu nồng độ huyết tương đủ để thu được ít nhất 1 thông số dược lực học, ngoại trừ 1 bệnh nhân có số liệu dược lực học được xem là không đáng tin cậy do tác dụng bất lợi là nôn mửa (bộ phân tích dược lực học được cải biến).

Sau khi sử dụng bằng đường miệng, bendamustin được hấp thu với t_{tối đa} là xấp xỉ 0,95 giờ, với các trị số đơn lẻ nằm trong khoảng từ 15 phút đến 1,8 giờ. Trị số CL trung bình sau khi sử dụng trong tĩnh mạch là 21,2l/giờ. Trị số t_{1/2} trung bình xấp xỉ là 30 phút, cả sau khi dùng qua đường miệng và sau khi sử dụng trong tĩnh mạch. Trị số V_Z và V_{SS} trung bình sau khi sử dụng trong tĩnh mạch lần lượt là 14,7l và 10,3l.

Sự xuất hiện M3 và M4 trong huyết tương thấp hơn đáng kể so với bendamustin. Trị số AUC_{inf} trung bình của bendamustin lần lượt cao hơn 10,6 và 88 lần so với M3 and M4, sau khi sử dụng qua đường miệng. Ngược lại với bendamustin, các trị số AUC_{inf} của M3 và M4 là tương đương đối với việc sử dụng qua đường miệng và trong tĩnh mạch. Dựa vào phân tích thống kê, sau khi sử dụng qua đường miệng trị số AUC_{inf} của M3 bằng 86% trị số AUC_{inf} sau khi sử dụng

trong tĩnh mạch (90% CI: 76%, 98%). Đối với M4, trị số này là 88% (90% CI: 77%, 102%).

Các thông số dược lực học trong nước tiểu của bendamustin, M3 và M4 được trình bày lần lượt trong bảng 27, 28 và 29. Tỷ lệ phần trăm của liều không thay đổi được bài tiết trong nước tiểu là thấp (2,6% và 2,1% đối với bendamustin được sử dụng lần lượt qua đường miệng và trong tĩnh mạch).

Bảng 27: Các thông số dược lực học trong nước tiểu đối với bendamustin

Điều trị	Thống kê	Ae _{cuối cùng} (mg)	%Ae _{cuối cùng} (%)	Ae _{inf} (mg)	%Ae _{inf} (%)	CL _R (L/giờ)
Bendamustin HCl, 110,2mg qua đường miệng	n	11	11	11	11	11
	Trung bình	2,66	2,66	2,64	2,64	0,788
	SD, CV%	1,64, 62	1,64, 62	1,63, 62	1,63, 62	0,573, 73
	Tối thiểu - tối đa	0,40 – 5,9	0,40 – 5,9	0,40 – 5,8	0,40 – 5,8	0,18 – 2,0
	Trung vị	2,23	2,23	2,23	2,23	0,782
Bendamustin HCl, 100mg trong tĩnh mạch	n	11	11	11	11	11
	Trung bình	1,88	2,07	1,874	2,07	0,385
	SD, CV%	2,29, 122	2,52, 122	2,28, 122	2,52, 122	0,414, 108
	Tối thiểu - tối đa	0,24 – 8,0	0,27 – 8,8	0,24 – 8,0	0,27 – 8,8	0,06 – 1,4
	Trung vị	1,12	1,23	1,11	1,22	0,202

Lưu ý:

Tất cả các bệnh nhân tiếp nhận ít nhất 1 liều thuốc thử nghiệm và có số liệu nồng độ huyết tương đủ để thu được ít nhất 1 thông số dược lực học, ngoại trừ 1 bệnh nhân có số liệu dược lực học được xem là không đáng tin cậy do tác dụng bất lợi là nôn mửa (bộ phân tích dược lực học được cải biến).

Bảng 28: Các thông số dược lực học nước tiểu đối với M3

Điều trị	Thống kê	Ae _{cuối cùng} (mg)	%Ae _{cuối cùng} (%)	Ae _{inf} (mg)	%Ae _{inf} (%)	CL _R (L/giờ)
Bendamustin HCl, 110,2mg qua đường miệng	n	10	10	10	10	10
	Trung bình	0,635	0,61	0,636	0,611	2,14
	SD, CV%	0,409, 64	0,393, 64	0,407, 64	0,391, 64	2,08, 97
	Tối thiểu - tối đa	0,13 – 1,7	0,12 – 1,6	0,13 – 1,6	0,13 – 1,5	0,45– 7,4
	Trung vị	0,576	0,553	0,558	0,537	1,49
Bendamustin HCl, 100mg trong tĩnh mạch	n	11	11	11	11	11
	Trung bình	0,433	0,457	0,435	0,459	1,29
	SD, CV%	0,435, 100	0,459, 100	0,441, 101	0,466, 101	1,44, 112
	Tối thiểu - tối đa	0,017 – 1,5	0,018–1,6	0,017–1,6	0,018–1,6	0,082– 5,2
	Trung vị	0,334	0,353	0,336	0,354	0,856

Lưu ý:

Tất cả các bệnh nhân tiếp nhận ít nhất 1 liều thuốc thử nghiệm và có số liệu nồng độ huyết tương đủ để thu được ít nhất 1 thông số dược lực học, ngoại trừ 1 bệnh nhân có số liệu dược lực học được xem là không đáng tin cậy do bị tác dụng bất lợi là nôn mửa (bộ phân tích dược lực học được cải biến).

Bảng 29: Các thông số dược lực học trong nước tiểu đối với M4

Điều trị	Thống kê	Ae _{cuối cùng} (mg)	%Ae _{cuối cùng} (%)	Ae _{inf} (mg)	%Ae _{inf} (%)	CL _R (l/giờ)
Bendamustin HCl, 110,2mg qua đường miệng	n	10	10	10	10	10
	Trung bình	0,109	0,113	0,105	0,109	2,83
	SD, CV%	0,058, 54	0,060, 54	0,052, 50	0,054, 50	1,96, 69
	Tối thiểu - tối đa	0,019 - 0,21	0,019 - 0,21	0,033 - 0,21	0,034 - 0,22	0,78 - 7,1
	Trung bình	0,1	0,104	0,1	0,104	2,24
Bendamustin HCl, 100mg trong tĩnh mạch	n	11	11	11	11	11
	Trung bình	0,075	0,086	0,071	0,081	1,74
	SD, CV%	0,067, 89	0,077, 89	0,057, 81	0,066, 81	1,44, 83
	Tối thiểu - tối đa	0,0025 - 0,18	0,0028 - 0,21	0,0034 - 0,15	0,0039 - 0,17	0,18 - 5,3
	Trung bình	0,038	0,043	0,039	0,045	1,66

Lưu ý:

Tất cả các bệnh nhân tiếp nhận ít nhất 1 liều thuốc thử nghiệm và có số liệu nồng độ huyết tương đủ để thu được ít nhất 1 thông số dược lực học, ngoại trừ 1 bệnh nhân có số liệu dược lực học được xem là không đáng tin cậy do tác dụng bất lợi là nôn mửa (bộ phân tích dược lực học được cải biên).

Kết quả về độ an toàn:

Cả việc sử dụng bendamustin qua đường miệng và trong tĩnh mạch đều an toàn và được dung nạp tốt. Nói chung, 6 bệnh nhân (43%) gặp phải tác dụng bất lợi trong quá trình điều trị khi sử dụng thuốc bằng đường miệng và 3 bệnh nhân (25%) gặp phải tác dụng bất lợi trong quá trình điều trị khi sử dụng thuốc trong tĩnh mạch. 4 bệnh nhân (29%) được sử dụng liều bằng đường miệng và không có bệnh nhân nào sử dụng liều trong tĩnh mạch gặp phải ít nhất 1 tác dụng bất lợi được cân nhắc bởi nhà nghiên cứu là có liên quan đến thuốc thử nghiệm; các tác dụng bất lợi này bao gồm đau đầu ở một bệnh nhân, cả đau đầu và mệt mỏi ở 1 bệnh nhân, buồn nôn ở 1 bệnh nhân và nôn ở một bệnh nhân. Các tác dụng này là nghiêm trọng mức độ 1 ngoại trừ nôn, là nghiêm trọng mức độ 2.

Hầu hết các tác dụng bất lợi đều có mức độ nghiêm trọng 1 hoặc 2. Một bệnh nhân được sử dụng liều bằng đường miệng gặp phải tác dụng bất lợi cấp độ 3 là tăng creatinin huyết thanh, giảm kali huyết và suy thận cấp, và tác dụng bất lợi mức độ 4 là giảm tiểu cầu, tất cả đều được xem xét bởi nhà điều tra là có liên quan đến bệnh đa u tủy và không liên quan đến thuốc thử nghiệm. Creatinin huyết thanh tăng và suy thận cấp là các tác dụng bất lợi nghiêm trọng, dẫn đến sự gián đoạn sớm khỏi thử nghiệm của bệnh nhân. Không có sự tử vong nào xảy ra trong suốt thử nghiệm.

Không có xu hướng có ý nghĩa lâm sàng nào được quan sát thấy trong các thay đổi trung bình từ đường cơ bản hoặc các thay đổi rõ ràng về thông số huyết học, hóa sinh, xét nghiệm nước tiểu hoặc dấu hiệu sinh tồn. Một số bệnh nhân có các phát hiện huyết học hoặc hóa sinh bất thường mà được báo cáo là các tác dụng bất lợi; các phát hiện này không được báo cáo là các tác dụng bất lợi; không có phát hiện nào trong số này được xem là có liên quan đến thuốc thử nghiệm bởi nhà điều tra.

Các thay đổi trung bình từ đường cơ bản trong nhịp tim là nhỏ và tương đương giữa các nhóm điều trị. Do tuổi và bệnh sử của bệnh nhân trong thử nghiệm này, hầu hết đều có ít nhất 1 phát hiện về điện tâm đồ là “bất thường, không có ý

nghĩa lâm sàng” ở giai đoạn sàng lọc và/hoặc trong suốt thử nghiệm. Ở 1 bệnh nhân trong nhóm sử dụng thuốc trong tĩnh mạch/quá đường miệng, sự rung nhĩ bất thường, có ý nghĩa lâm sàng, sự hạ đoạn ST không đặc hiệu và sự lệch trục trái được quan sát thấy khi sàng lọc và sau các liều cả trong tĩnh mạch và qua đường miệng.

Kết luận:

- Độ sinh khả dụng tuyệt đối của bendamustin sau khi sử dụng bằng đường miệng 1 lần duy nhất bằng cách sử dụng viên nang này là 66% (trung bình hình học; 90% CI: 55%, 78%).
- Trị số bendamustin CL, Vz và Vss trung bình sau khi sử dụng trong tĩnh mạch lần lượt là 21,2l/h, 14,7l và 10,3l.
- Bendamustin được hấp thu nhanh sau khi sử dụng qua đường miệng (trị số tối đa trung bình xấp xỉ là 0,95 giờ). Trị số $t_{1/2}$ trung bình xấp xỉ là 30 phút. Xấp xỉ 2,6% liều này được bài tiết trong nước tiểu không thay đổi sau khi sử dụng qua đường miệng, trong khi đó 0,6% được thải dưới dạng M3 và 0,1% được thải dưới dạng M4. M3 và M4 có mặt với lượng lần lượt xấp xỉ là 9% và 1% lượng bendamustin, sau khi sử dụng qua đường miệng.

Dựa vào báo cáo về các tác dụng bất lợi, các đánh giá của bệnh viện thực hành, các dấu hiệu sống, bài kiểm tra cơ thể và điện tâm đồ, các liều đơn của cả dạng sử dụng qua đường miệng (110,2mg) và trong tĩnh mạch (100mg) của bendamustin được chỉ ra là an toàn và được dung nạp tốt trong tập hợp bệnh nhân cao tuổi nhất bị mắc bệnh u lympho không phải Hodgkin không đau, bệnh đa u tủy hoặc bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính tuýp tế bào B.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Chế phẩm theo sáng chế thể hiện nhiều ưu điểm. Chúng có thể được sử dụng dễ dàng bởi bệnh nhân mà không cần sự hỗ trợ của các nhân viên y tế. Do đó, việc tiêu tốn thời gian đến bệnh viện có thể được giảm đi, nhờ đó làm tăng tính tuân thủ của bệnh nhân.

Vì các dạng liều là rắn, nên chúng có thể được sử dụng qua đường miệng, có nghĩa là bệnh nhân không cần phải đợi đến khi đạt được sự hòa tan thành phần hoạt chất. Ngoài ra, do độ ổn định của các dạng liều này tốt nên chúng có thể được bảo quản dễ dàng ở nhiệt độ trong phòng và không cần các điều kiện bảo quản đặc biệt nào.

Bằng cách sử dụng các dạng liều theo sáng chế, có thể đạt được sự giảm đáng kể thể tích dạng liều này. Sự giảm kích thước được mong muốn cả trên phương diện sản xuất và xử lý và tính tuân thủ của bệnh nhân.

Các dược phẩm thể hiện độ hòa tan cao trên in vitro làm giảm sự thoái biến bendamustin in vivo. Do đó, các dược phẩm theo sáng chế có thể thể hiện dữ liệu về độ sinh khả dụng của bendamustin được cải thiện in vivo, so với các dược phẩm dùng qua đường miệng trước đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm để dùng qua đường miệng, dược phẩm này chứa bendamustin hoặc este, muối hoặc solvat dược dụng của chúng làm hoạt chất, và tá dược dược dụng, là chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion dược dụng, được chọn từ nhóm bao gồm propylen glycol dicaprylocaprat (Labrafac® PG), propylenglycol monolaurat (Lauroglycol® 90), linoleoyl macrogol glyxerit (Labrafil® M2125), oleoyl macrogolglyxerit (Labrafil® M 1944CS), diethylenglycol monobutylete, diethylenglycol monoetylete (Transcutol® HP), propylenglycol caprylat (Capryol® PGMC), diethylenglycolmonometylete, polysorbat 20 (Tween® 20), macrogol glyxeryl cocoat (Glycerox® HE), polysorbat 40 (Tween® 40), và macrogol 23 lauryl ete (Brij® L23).
2. Dược phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, hoạt chất là bendamustin hydroclorua.
3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này chứa hoạt chất với lượng từ 10 đến 1000mg, tốt hơn là từ 25 đến 600mg, tốt hơn nữa là từ 50 đến 200mg và tốt nhất là khoảng 100mg.
4. Dược phẩm theo điểm 1, 2, hoặc 3, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này còn chứa silic dioxit keo.
5. Dược phẩm theo điểm 1, 2, hoặc 3, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này còn chứa lauroyl macrogol glyxerit (Gelucire® 44/14).
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này được chứa trong viên nang gelatin cứng.
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này có độ hòa tan của bendamustin ít nhất là 80% sau 60 phút, như được đo bằng thiết bị có cánh khuấy ở tốc độ 50 vòng/phút trong 30 phút, sau đó là 200 vòng/phút trong 30 phút nữa, theo dược điển Châu Âu trong 500ml môi trường hòa tan ở độ pH=1,5.
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ, dược phẩm này có độ hòa tan của bendamustin ít nhất là 60% được hòa tan sau 20 phút, 70% sau 40 phút và 80% sau 60 phút, như được đo bằng thiết bị có

cánh khuấy ở tốc độ 50 vòng/phút theo dược điển Châu Âu trong 500ml môi trường hòa tan ở độ pH=1,5.

9. Dược phẩm theo điểm 8, khác biệt ở chỗ, độ tan của bendamustin ít nhất là 80% sau 30 phút, và tốt hơn là độ hòa tan của bendamustin ít nhất là 60% được hòa tan sau 10 phút, 70% sau 20 phút và 80% sau 30 phút.

Fig. 1/

