



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

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

(11)



1-0027110

(51)⁷ A61K 47/34; A61K 31/565; A61K
38/13; A61K 31/445; A61K 31/57

(13) B

(21) 1-2014-04433

(22) 27/06/2013

(86) PCT/IB2013/001547 27/06/2013

(87) WO2014/001904 03/01/2014

(30) 61/665,192 27/06/2012 US

(45) 25/01/2021 394

(43) 25/03/2015 324A

(73) Medincell (FR)

1, Avenue Charles Cros, F-34830 Jacou, France

(72) GAUDRIAULT, Georges (FR); ROBERGE, Christophe (FR).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẾ PHẨM PHÂN PHỐI DƯỢC CHẤT DỄ PHÂN HỦY SINH HỌC VÀ
PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm copolyme ba khối chứa polyeste và polyetylen glycol và copolyme hai khối chứa polyeste và polyetylen glycol được khóa mạch, cũng như ít nhất một thành phần có hoạt tính hoặc thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm như medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm phân phối dược chất dễ phân hủy sinh học bao gồm copolyme ba khối chứa polyeste và polyetylen glycol và copolyme hai khối chứa polyeste và polyetylen glycol được khóa mạch, cũng như thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain. Tỷ lệ của copolyme ba khối và copolyme hai khối trong chế phẩm này nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm dược chất dễ phân hủy sinh học bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hệ phân phối dược chất như copolyme hai khối và ba khối đã được sử dụng để phân phối nhiều dược chất và thường được tạo ra để phân phối các dược chất đặc hiệu, bất kể chúng là các dược chất kỵ nước hoặc dược chất ưa nước. Tùy thuộc vào độ tan của dược chất, các chế phẩm dược chất này khác nhau về nồng độ polyme, loại polyme được dùng, khối lượng phân tử của polyme và dung môi được dùng trong chế phẩm.

Ngoài ra, loại môi trường trong đó dược chất được phân phối là vấn đề quan trọng trong việc tạo ra hệ phân phối dược chất. Do đó, tồn tại các chế phẩm phân phối dược chất mà được tạo ra bằng cách sử dụng các polyme nhạy nhiệt độ, polyme nhạy pha, polyme nhạy độ pH và các polyme nhạy ánh sáng. Xem K. Al-Tahami and J. Singh "Smart Polymer Based Delivery Systems for Peptide and Proteins," Recent Patents on Drug Delivery & Formulation, 1: các trang: từ 65 đến 71 Bentham Science Publishers, LTD. 2007 chẳng hạn.

Patent Mỹ số 6,592,899 mô tả PLA/PLGA oligome được kết hợp với copolyme khối để làm tăng cường độ tan của dược chất kỵ nước trong môi trường ưa nước. Cụ thể hơn là, chế phẩm polyme này có polyeste oligome có khối lượng phân tử nằm

trong khoảng từ 400 đến 10.000 dalton và copolyme khối loại AB, loại ABA hoặc loại BAB dễ phân huỷ sinh học. Phần A kỵ nước là polyeste, trong khi phần B ưa nước là polyetylen glycol có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 2.400 đến 4.999 dalton. Chế phẩm polyme này hoà tan được trong môi trường nước.

Patent Mỹ số 6,541,033 mô tả được phẩm giải phóng kéo dài dựa trên các hydrogel nhạy nhiệt, dễ phân huỷ sinh học, gồm có copolyme khối của PLA hoặc PLGA và PEG, dùng cho hệ phân phối kéo dài của các hoạt chất sinh học, như leptin. Việc giải phóng kéo dài là trong khoảng thời gian một tuần hoặc lâu hơn và tốt hơn là lên đến một tháng.

Hydrogel chứa copolyme ba khối được mô tả trong patent Mỹ số 6,350,812. Các hydrogel này giữ lại khối lượng nước ít nhất bằng với khối lượng nước của copolyme và là hydrogel dạng mềm.

Patent Mỹ số 7,875,677 mô tả chế phẩm tạo mixen bao gồm được chất kỵ nước, copolyme khối tương thích sinh học, mà có protein ưa nước bao gồm polyetylen oxit và phần kỵ nước có polyeste và polyme hoà tan trong nước tương thích sinh học, trong đó polyme hoà tan trong nước có mặt với lượng đủ để tạo ra chế phẩm tạo mixen có thể tiêm được.

Đã được biết đến trong lĩnh vực này rằng các dược chất hoà tan kém trong nước hoặc kỵ nước thường dẫn đến sự hấp thụ dược chất chậm dẫn đến độ sinh khả dụng không thích hợp và thay đổi và độc tố niêm mạc dạ dày-ruột. Do đó, việc tạo ra dược chất kỵ nước là thách thức đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Không có patent nào cũng như không có tài liệu nào được trích dẫn trên đây mô tả chế phẩm phân phối dược chất mà có thể tiêm được, tạo ra tại chỗ và dễ phân huỷ sinh học và trở thành mảnh ghép dạng rắn khi được tiêm vào cơ thể và phân phối thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm. Chế phẩm dược chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế bao gồm copolyme ba khối và copolyme hai khối được tạo ra theo cách mà copolyme hai khối có tác dụng như vật chứa trong khi copolyme ba khối có tác dụng như khung trong chế phẩm và làm tăng thời hạn sử dụng của copolyme hai khối.

Hơn nữa, chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế có thể là chế phẩm có tác dụng kéo dài, mà làm giảm việc giải phóng nhanh ban đầu của được chất và điều biến tốc độ giải phóng của được chất hoặc được chất kỵ nước theo thời gian. Hiện tượng này được minh hoạ trong việc duỗi thẳng đường cong giải phóng được chất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này; và (c) ít nhất một hoạt chất dùng trong được phẩm.

Sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của

copolymer ba khối dễ phân hủy sinh học của (a) và copolymer hai khối CA phân hủy sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm dược chất dễ phân hủy sinh học này; và (c) ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm.

Sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối dược chất dễ phân hủy sinh học bao gồm (a) copolymer ba khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó, A là polyester và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolymer hai khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó, A là polyester và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolymer ba khối dễ phân hủy sinh học của (a) và copolymer hai khối CA phân hủy sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm dược chất dễ phân hủy sinh học này; và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm.

Sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối dược chất dễ phân hủy sinh học bao gồm (a) copolymer ba khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó, A là polyester và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolymer hai khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó A là polyester và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolymer ba khối dễ phân hủy sinh học của (a) và copolymer hai khối CA phân hủy

sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này; và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong được phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain.

Sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này; và (c) ít nhất một hoạt chất dùng trong được phẩm.

Sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm dược chất để phân huỷ sinh học này; và (c) ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm.

Sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối dược chất để phân huỷ sinh học bao gồm (a) copolyme ba khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm dược chất để phân huỷ sinh học này; và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm.

Sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối dược chất để phân huỷ sinh học bao gồm (a) copolyme ba khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm được chất để phân huỷ sinh học này; và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong được phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain.

Chế phẩm phân phối được chất để phân huỷ sinh học bao gồm: (a) copolyme ba khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:

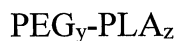


trong đó, y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối để phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 trong chế phẩm được chất để phân huỷ sinh học này và trong đó PEG trong hai khối được khóa mạch; và (c) ít nhất một hoạt chất dùng trong được phẩm.

Chế phẩm phân phối được chất để phân huỷ sinh học bao gồm:(a) copolyme ba khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối để phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm được chất để phân huỷ sinh học này và trong đó PEG trong hai khối được khóa mạch; và (c) ít nhất một hoạt chất dùng trong được phẩm.

Chế phẩm phân phối được chất để phân huỷ sinh học bao gồm: (a) copolyme ba khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối để phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm được chất để phân huỷ sinh học này và trong đó PEG trong hai khối được khóa mạch; và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong được phẩm.

Chế phẩm phân phối được chất để phân huỷ sinh học bao gồm: (a) copolyme ba khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



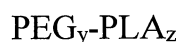
trong đó, y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh học của (a) và

copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này và trong đó PEG trong hai khối được khóa mạch; và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong được phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain.

Chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm: (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090 v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này và trong đó PEG trong hai khối được khóa mạch; và (c) ít nhất một hoạt chất dùng trong được phẩm

Chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm: (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090 v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và

copolymer hai khối dễ phân hủy sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 trong chế phẩm được chất dễ phân hủy sinh học này và trong đó PEG trong hai khối được khóa mạch; và (c) ít nhất một hoạt chất dùng trong được phẩm.

Chế phẩm phân phối được chất dễ phân hủy sinh học bao gồm: (a) copolymer ba khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó, v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolymer hai khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó, y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolymer ba khối dễ phân hủy sinh học của (a) và copolymer hai khối dễ phân hủy sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm được chất dễ phân hủy sinh học này và trong đó PEG trong hai khối được khóa mạch; và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong được phẩm

Chế phẩm phân phối được chất dễ phân hủy sinh học bao gồm: (a) copolymer ba khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó, v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolymer hai khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó, y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolymer ba khối dễ phân hủy sinh học của (a) và copolymer hai khối dễ phân hủy sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4.1 trong chế

phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này và trong đó PEG trong hai khối được khóa mạch; và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học, trong đó chế phẩm này bao gồm: (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 45% (% khối lượng) của tổng chế phẩm có công thức:



trong đó, v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 8,0% đến 50% (% khối lượng) của tổng chế phẩm có công thức:



trong đó, y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này và trong đó PEG trong hai khối là được khóa mạch và (c) ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 20% (% khối lượng) của tổng chế phẩm hoặc ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 200mg/ml.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học, trong đó chế phẩm này bao gồm: (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 45% (% khối lượng) hoặc từ 2% đến 45% (% khối lượng) hoặc từ 1,2% đến 30% (% khối lượng) của tổng chế phẩm có công thức:



trong đó, v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 8,0% đến 50% (% khối lượng) hoặc từ 1% đến 28% (% khối lượng) của tổng chế phẩm có công thức:



trong đó, y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này và trong đó PEG trong hai khối là được khóa mạch và (c) ít nhất một hoạt chất dùng trong được phẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 20% (% khối lượng) của tổng chế phẩm hoặc ít nhất một hoạt chất dùng trong được phẩm là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 200mg/ml.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học, trong đó chế phẩm này bao gồm: (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 3,0% đến 45% (% khối lượng) hoặc từ 2% đến 45% (% khối lượng) hoặc từ 1,2% đến 30% (% khối lượng) của tổng chế phẩm có công thức:



trong đó, v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 8,0% đến 50% (% khối lượng) hoặc từ 1% đến 28% (% khối lượng) của tổng chế phẩm có công thức:



trong đó, y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1: 1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này và trong đó PEG trong hai khối là được khóa mạch và (c) ít

nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 20% (% khối lượng) của tổng chế phẩm hoặc ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 200mg/ml.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học, trong đó chế phẩm này bao gồm: (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 3,0% đến 45% (% khối lượng) hoặc từ 2,0% đến 45% (% khối lượng) hoặc từ 1,2% đến 30% (% khối lượng) của tổng chế phẩm có công thức:



trong đó, v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 8,0% đến 50% (% khối lượng) hoặc từ 1% đến 28% (% khối lượng) của tổng chế phẩm có công thức:



trong đó y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm dược chất dễ phân huỷ sinh học này và trong đó PEG trong hai khối là được khóa mạch và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 40% (% khối lượng) hoặc từ 1% đến 40% (% khối lượng) của tổng chế phẩm hoặc ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 200mg/ml hoặc từ 0,1 đến 200mg/ml.

Chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế có thể có tỷ lệ mol của axit lactic với etylen oxit trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,5

hoặc từ 0,5 đến 2,5 hoặc từ 0,5 đến 22,3 đối với copolyme ba khối và nằm trong khoảng từ 2 đến 6 hoặc từ 0,8 đến 13 đối với copolyme hai khối.

Theo khía cạnh khác, chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế có thể có tỷ lệ mol của axit lactic với etylen oxit trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,5 đến 22,3 đối với copolyme ba khối và nằm trong khoảng từ 0,8 đến 13 đối với copolyme hai khối.

Theo khía cạnh khác nữa, chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế có thể có tỷ lệ mol của axit lactic với etylen oxit trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2,5 đối với copolyme ba khối và nằm trong khoảng từ 3 đến 5 đối với copolyme hai khối.

Theo một khía cạnh, chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học là chất lỏng có thể tiêm được mà khi được đưa vào trong cơ thể động vật hoặc thực vật trở thành mảnh ghép cứng.

Theo khía cạnh khác nữa, chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học có thể được sử dụng làm chế phẩm trong không gian sao cho nó có thể được dùng trên hoặc trong cơ thể động vật hoặc thực vật. Ví dụ, chế phẩm có thể được phân phối trong thời gian phẫu thuật để điều trị vết thương hoặc bên trong thực vật để điều trị virus.

Theo khía cạnh khác, chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học được tạo ra ở dạng hạt dạng rắn nhỏ, mà được đặt một cách trực tiếp vào vị trí bị thương tổn của cơ thể động vật hoặc thực vật.

Theo khía cạnh khác, chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học là ở dạng mảnh ghép dạng que.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học theo sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước:

(i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090 trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 để tạo ra hỗn hợp polyme; và

(ii) bổ sung ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học theo sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước:

(i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090 trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; và

(ii) bổ sung ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước:

(i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090 trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3,2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; và

(ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học theo sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước:

(i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090 trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3,2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; và

(ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain vào hỗn hợp polyme này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học theo sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1060 trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3,2 đến 1:19 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1060 trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, với tỷ lệ (a):(b) nằm

trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3,2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất để phân huỷ sinh học theo sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1060, trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3,2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất để phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090 trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3,2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3,2 đến 1:19 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3,2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất để phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3,2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090 hoặc từ 4 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit, trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3,2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Trong các phương pháp trên đây, dung môi hữu cơ có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 74% (% khối lượng) hoặc từ 30% đến 70% (% khối lượng) hoặc từ 26% đến 90% (% khối lượng) của tổng chế phẩm. Hỗn hợp dung môi cũng có thể được sử dụng.

Các khía cạnh và phương án khác được đưa ra dưới đây, hoặc sẽ tạo ra một cách dễ dàng từ phần mô tả sau đây của các phương án được ưu tiên.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng *in vitro* của dược chất ra khỏi chế phẩm dựa trên 40% P6R1(TB):dP2R4(DB) theo các tỷ lệ 1:0 (-○-), 1:2 (-Δ-), 1:4 (-●-), 1:6 (-▼-) và 1:9 (-*-) theo thời gian trong ngày. Biểu đồ này thể hiện rằng các chế phẩm dựa trên TB:DB duy trì sự giải phóng trong nhiều hơn 30 ngày.

Fig.2 là biểu đồ thể hiện đường cong giải phóng tỷ lệ phần trăm tích tụ *in vitro* ra khỏi chế phẩm quan tâm ở Fig.1 theo thời gian (ngày). Biểu đồ này minh họa rằng việc giải phóng ban đầu được giảm và đường cong giải phóng được chất được đuổi thẳng khi kết hợp các chế phẩm copolyme ba khối và copolyme hai khối so với chế phẩm copolyme ba khối đơn lẻ. Cần lưu ý rằng đường cong 1:9 chồng lên đường cong 1:4.

Fig.3 là biểu đồ thể hiện khả năng tiêm của chế phẩm dựa trên 40% P6R1 (TB);dP2R4(DB) ở các tỷ lệ giữa copolyme ba khối và copolyme hai khối khác nhau nằm trong khoảng từ 1:0 đến 0:1. Biểu đồ này minh họa rằng tất cả các chế phẩm có thể tiêm được bằng cách sử dụng thiết bị tiêm cổ điển.

Fig.4 là biểu đồ thể hiện đường cong giải phóng tỷ lệ phần trăm tích tụ *in vitro* ra khỏi chế phẩm quan tâm theo thời gian (ngày) của các chế phẩm khác nhau theo sáng chế. Các chế phẩm này được mô tả như các chữ số 177, 246, 224, 225 và 250 được mô tả trong Bảng 1.

Fig.5 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng *in vitro* ra khỏi chế phẩm quan tâm theo microgam/giờ/gam chế phẩm ($\mu\text{g}/\text{h}/\text{g}$ chế phẩm). Các chế phẩm được mô tả như các chữ số 177, 246, 224, 225 và 250 được mô tả trong Bảng 1.

Fig.6 là biểu đồ thể hiện nồng độ trong huyết thanh M53 theo nanogam/ mililit (ng/ml) theo thời gian trong ngày. Ngày 0 là ngày mà chế phẩm được dùng dưới da. Các chế phẩm được chỉnh định như các chữ số 177, 246, 224, 225 và 250 được mô tả trong Bảng 1.

Fig.7 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm dựa trên copolyme ba khối P0.2R5 (4 đơn vị etylen oxit và 24 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.8 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P0.2R14 (4 đơn vị etylen oxit và 58 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.9 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P0.2R22 (4 đơn vị etylen oxit và 89 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.10 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P0.4R4 (9 đơn vị etylen oxit và 41 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.11 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P0.4R7 (9 đơn vị etylen oxit và 67 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.12 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P0.6R1 (13 đơn vị etylen oxit và 26 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.13 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P0.6R3 (13 đơn vị etylen oxit và 40 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.14 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P0.6R4 (13 đơn vị etylen oxit và 55 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.15 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P1R2 (22 đơn vị etylen oxit và 47 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.16 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P1R3 (22 đơn vị etylen oxit và 68 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.17 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P1R4 (22 đơn vị etylen oxit và 88 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.18 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P2R2 (45 đơn vị etylen oxit và 88 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.19 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P2R3 (45 đơn vị etylen oxit và 157 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.20 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P2R5 (45 đơn vị etylen oxit và 216 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.21 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P3R1 (68 đơn vị etylen oxit và 66 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.22 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P3R2 (68 đơn vị etylen oxit và 154 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.23 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P3R3 (68 đơn vị etylen oxit và 218 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.24 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P6R0.9 (136 đơn vị etylen oxit và 125 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.25 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P6R1.6 (136 đơn vị etylen oxit và 218 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.26 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P6R2 (136 đơn vị etylen oxit và 272 đơn vị axit lactic) được trộn với các copolyme hai khối khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.27 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P2R4 (45 đơn vị etylen oxit và 157 đơn vị axit lactic) được trộn với copolyme hai khối dP0.4R6 (7 đơn vị etylen oxit và 42 đơn vị axit lactic) ở các tỷ lệ khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.28 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P2R4 (45 đơn vị etylen oxit và 157 đơn vị axit lactic) được trộn với copolyme hai khối dP0.6R5 (12 đơn vị etylen oxit và 54 đơn vị axit lactic) ở các tỷ lệ khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.29 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của acetaminophen theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên copolyme ba khối P2R5 (45 đơn vị etylen oxit và 216 đơn vị axit lactic) được trộn với copolyme hai

khối dP0.2R13 (3 đơn vị etylen oxit và 39 đơn vị axit lactic) ở các tỷ lệ khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.30 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng *in vitro* của buprenorphin theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm n°33 (10%BN/ 8%P2R2/ 32%dP0.4R10), n°47 (10%BN/ 8%P2R2/ 32%dP1R3) và n°58 (10%BN/ 10%P0.4R8/ 40%dP1R2).

Fig. 31 là biểu đồ thể hiện nồng độ buprenorphin trong huyết tương theo thời gian (ngày) ở chuột được tiêm chế phẩm n°33 (10%BN/ 8%P2R2/ 32%dP0.4R10), n°47 (10%BN/ 8%P2R2/ 32%dP1R3) và n°58 (10%BN/ 10%P0.4R8/ 40%dP1R2).

Fig.32 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng *in vitro* của risperidon theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên polyme ba khối P2R5 (45 đơn vị etylen oxit và 216 đơn vị axit lactic) được trộn với polyme hai khối dP0.2R13 (3 đơn vị etylen oxit và 39 đơn vị axit lactic) ở các tỷ lệ khác nhau (xem chi tiết trong Bảng 2).

Fig.33 là biểu đồ thể hiện nồng độ risperidon và 9-OH risperidon trong huyết tương theo thời gian (ngày) ở chuột được tiêm chế phẩm n°10 (5%RSP/ 16%P2R2/ 24%dP2R2/ DMSO), n°29 (10%RSP/ 24%P1R4/ 16%dP0.4R5/ DMSO) và n°31 (10%RSP/ 18%P2R4/ 12%dP0.4R5/ DMSO).

Fig.34 là biểu đồ thể hiện nồng độ ivermectin trong huyết tương theo thời gian (ngày) ở chó được tiêm chế phẩm n°7 (5%IVM/ 15%P3R3/ 25%dP0.4R5/ DMSO), n°9 (5%IVM/ 15%P2R4/ 25%dP2R3/ DMSO) và n°10 (5%IVM/ 15%P2R5/ 25%dP2R2/ DMSO).

Fig.35 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng *in vitro* của medroxyprogesteron axetat (MPA) ra khỏi chế phẩm quan tâm theo miligam/gam chế phẩm/ngày (mg MPA/g chế phẩm/ngày). Chế phẩm được mô tả như các chữ số 33, 34 và 49 như được mô tả trong Bảng 6. Sự giải phóng *in vitro* thu được với Depo-SubQ Provera được thể hiện là mẫu đối chứng.

Fig.36 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của medroxyprogesteron axetat theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được mô tả theo các chữ số 33, 34 và 49 như được mô tả trong Bảng 6. Sự giải phóng *in vitro* thu được với Depo-SubQ Provera được thể hiện là mẫu đối chứng.

Fig.37 là biểu đồ thể hiện tốc độ giải phóng *in vitro* của medroxyprogesteron axetat ra khỏi chế phẩm quan tâm theo miligam/gam chế phẩm/ngày (mg/g chế phẩm/ngày). Chế phẩm được mô tả như các chữ số 12, 32 và 36 là được mô tả trong Bảng 6. Sự giải phóng *in vitro* thu được với Depo-SubQ Provera được thể hiện làm mẫu đối chứng.

Fig.38 là biểu đồ thể hiện phần trăm giải phóng tích tụ *in vitro* của medroxyprogesteron axetat ra khỏi chế phẩm được mô tả là các chữ số 12, 32 và 36/ngày là được mô tả trong Bảng 6. Sự giải phóng *in vitro* thu được với Depo-SubQ Provera được thể hiện làm mẫu đối chứng.

Fig.39 là biểu đồ thể hiện nồng độ medroxyprogesteron axetat (MPA) trong huyết tương theo thời gian (ngày) ở chó cái được tiêm chế phẩm 33, 34 và 49 được mô tả trong Bảng 6. Mỗi chó nhận liều đơn lẻ 3mg/kg MPA.

Fig.40 là biểu đồ thể hiện nồng độ medroxyprogesteron axetat (MPA) trong huyết tương theo thời gian (ngày) ở chó được tiêm chế phẩm 12, 32 và 36 là được mô tả trong Bảng 6. Đối với các chế phẩm 32, 36 và nhóm đối chứng (nhận Depo-subQ-Provera), mỗi chó nhận liều đơn lẻ 3mg/kg MPA. Nhóm nhận chế phẩm 12 được dùng liều ở 6mg/kg MPA.

Fig.41 là biểu đồ thể hiện tổng phần trăm giải phóng *in vitro* của medroxyprogesteron axetat (MPA) theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm 7, 10 và 13 được mô tả trong Bảng 6.

Fig.42 là biểu đồ thể hiện tổng phần trăm giải phóng *in vitro* của medroxyprogesteron axetat (MPA) theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm 32 và 33 được mô tả trong Bảng 6.

Fig.43 là biểu đồ thể hiện tổng phần trăm giải phóng *in vitro* của medroxyprogesteron axetat (MPA) theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm 25, 27 và 30 được mô tả trong Bảng 6.

Fig.44 là biểu đồ thể hiện tổng phần trăm giải phóng *in vitro* của progesteron (Pro) theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm 11, 13 và 7 được mô tả trong Bảng 7.

Fig.45 là biểu đồ thể hiện tổng phần trăm giải phóng *in vitro* của progesteron (Pro) theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm 10, 12 và 5 được mô tả trong Bảng 7 .

Fig.46 là biểu đồ thể hiện tổng phần trăm giải phóng *in vitro* của Levonorgestrel (Levo) theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm 7, 8 và 9 được mô tả trong Bảng 8.

Fig 47 là biểu đồ thể hiện tổng phần trăm giải phóng *in vitro* của Levonorgestrel (Levo) theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm 4, 5 và 6 được mô tả trong Bảng 8.

Fig.48.là biểu đồ thể hiện tổng phần trăm giải phóng *in vitro* của cyclosporin (CSP) theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm 19, 20, 21, 22, 23 và 24 được mô tả trong Bảng 9.

Fig.49 là biểu đồ thể hiện tổng phần trăm giải phóng *in vitro* của Bupivacain bazơ (Bupi) theo thời gian (ngày) ra khỏi chế phẩm được dựa trên các chế phẩm 42, 47, 37, 35 và 34 được mô tả trong Bảng 10.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “để phân huỷ sinh học” có nghĩa rằng các copolyme ba khối và hai khối sẽ tạo ra các hợp phần không độc nhỏ hơn sau khoảng thời gian ăn mòn hoặc phân huỷ *in vivo*.

Thuật ngữ “dùng ngoài đường tiêu hoá” bao gồm việc dùng trong cơ, dùng trong màng bụng, dùng trong bụng, dùng dưới da, trong tĩnh mạch và trong động mạch. Thuật ngữ này cũng bao gồm việc dùng trong da, trong khoang mắt, trong thủy tinh thể, trong não, trong vỏ não, màng cứng và trong xương.

Thuật ngữ “động vật” bao gồm tất cả các thành viên của giới động vật.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “thực vật” bao gồm tất cả các thành viên của giới thực vật.

“Hoạt chất” có nghĩa là dược chất hoặc thuốc để điều trị các căn bệnh khác nhau trong y khoa. Do đó, các hoạt chất, dược chất và thuốc được sử dụng thay đổi cho nhau. Thuật ngữ dược chất hoặc hoạt chất như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hoạt chất sinh lý hoặc dược lý mà hoạt động

một cách cục bộ hoặc toàn thân trong cơ thể động vật hoặc thực vật. Ít nhất một hoạt chất là có mặt trong chế phẩm được chất để phân huỷ sinh học của sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “bệnh” có nghĩa là rối loạn bất kỳ ở con người, động vật hoặc thực vật do sự lây nhiễm, khẩu phần ăn gây ra hoặc do việc thực hiện chức năng bị lỗi của một quy trình gây ra.

Thuật ngữ “mảnh ghép” có nghĩa rằng các chế phẩm phân phối được chất là có thể tiêm, tạo ra tại chỗ và dễ phân huỷ sinh học và trở thành mảnh ghép dạng rắn khi được tiêm vào cơ thể. Do đó, các chế phẩm được tổng hợp là các chất lỏng sao cho chúng có thể được tiêm một cách dễ dàng qua bơm tiêm mà không dùng lực quá mức.

Thuật ngữ “chế phẩm trong không gian” bao gồm các chế phẩm bất kỳ mà có thể được dùng trên hoặc trong cơ thể động vật hoặc thực vật và không nhất thiết phải được dùng qua bơm tiêm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “đơn vị lặp lại” là đơn vị tuần hoàn cơ bản của polyme.

Thuật ngữ “polyetylen glycol được khóa mạch” (cPEG) dùng để chỉ PEG trong đó một nhóm hydroxyl đầu cuối được cho phản ứng và bao gồm PEG được khóa mạch alkoxyl, PEG được khóa mạch uretan PEG được khóa mạch este và các hợp chất tương tự. Nhóm khóa mạch là nhóm hoá học mà không chứa nhóm chức hoá học dễ phản ứng với các este mạch vòng tương tự lactit, glycolactit, caprolacton và tương tự hoặc các este khác và hỗn hợp của chúng. Phản ứng của PEG polyme được khóa mạch bằng lactit tạo ra cPEG-PLA copolyme hai khối.

Như được sử dụng trong bản mô tả này polyetylen glycol, như được viết tắt là PEG trong bản mô tả này, đôi khi được dùng để chỉ poly(etylen oxit) hoặc poly(oxyetylen) và thuật ngữ được sử dụng thay đổi cho nhau trong bản mô tả này.

Từ viết tắt “PLA” dùng để chỉ poly(axit lactic).

Từ viết tắt “PLGA” dùng để chỉ poly(axit lactic-co-glycolic).

Từ viết tắt “T” hoặc “TB” dùng để chỉ (các) copolyme ba khối, trong khi từ viết tắt “D” hoặc “DB” dùng để chỉ (các) copolyme hai khối.

Thuật ngữ “hai khối” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ, ví dụ PEG-polyeste coplyme được khóa mạch. “mPEG” dùng để chỉ metoxy polyetylen glycol.

Thuật ngữ “ba khối” dùng để chỉ, ví dụ polyeste-PEG-polyeste copolymer.

Như được sử dụng trong bản mô tả, này thuật ngữ “hỗn dịch không hoàn chỉnh” có nghĩa rằng hoạt chất dùng trong dược phẩm là ở dạng hoà tan riêng phần và dạng rắn riêng phần.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “ky nước” khi dùng để chỉ hoạt chất dùng trong dược phẩm có nghĩa là các dược chất mà có độ tan kém trong dung dịch trong nước. The International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) xác định độ tan là “chế phẩm phân tích của dung dịch bão hoà được biểu diễn như tỷ lệ của chất tan được xác định trong dung môi được xác định.” Chất được kể đến là có thể hoà tan nếu nhiều hơn 0,1g chất đó hoà tan trong 100ml nước cất ở 250°C. Nếu nhỏ hơn 0,1g hoà tan trong 100ml nước cất ở 250°C thì chất là có thể hoà tan kém hoặc không thể hoà tan ở nhiệt độ cụ thể.

Tỷ lệ LA/EO dùng để chỉ tỷ lệ mol của đơn vị axit lactic với đơn vị etylen oxit mà có mặt trong chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học. Sẽ được xác định về mặt thực nghiệm bởi NMR. Tỷ lệ mol LA/EO của copolymer ba khối được tổ hợp có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,5. Theo khía cạnh khác, tỷ lệ mol LA/EO trong ba khối có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2,5 trong chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học được mô tả trong bản mô tả này. Theo khía cạnh khác nữa, tỷ lệ LA/EO trong ba khối có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 22,3.

Tỷ lệ LA/EO trong hai khối có thể nằm trong khoảng từ 2 đến 6. Theo khía cạnh khác, tỷ lệ LA/EO trong hai khối có thể nằm trong khoảng từ 3 đến 5 trong chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học. Theo khía cạnh khác, tỷ lệ LA/EO trong hai khối có thể nằm trong khoảng từ 0,8 đến 13.

Mức độ polyme hoá hoặc DP là số lượng đơn vị lặp lại trong chuỗi polyme trung bình ở thời gian t trong phản ứng polyme hoá. Ví dụ, mức độ polyme hoá đối với PEG là khoảng từ 45 đến 170 hoặc có thể là từ 4 đến 273 hoặc từ 3 đến 45 hoặc từ

0,55 đến 68, trong khi đối với PLA, nó có thể nằm trong khoảng từ 84 đến 327 hoặc có thể là từ 24 đến 682 hoặc từ 7 đến 327 hoặc từ 39,9 đến 170.

Do đó, sáng chế đề cập đến chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm copolyme ba khối và copolyme hai khối. Copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức: $A_v-B_w-A_x$, trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng, ví dụ từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$. w là mức độ polyme hoá (số lượng đơn vị lặp lại) đối với PEG. Mức độ polyme hoá đối với DP-PEG được tính toán bằng cách chia trọng lượng phân tử PEG cho khối lượng phân tử đơn vị EO (44 Da). $v + x$ là mức độ polyme hoá (số lượng đơn vị lặp lại) đối với PLA. DP-PLA được tính toán bằng cách nhân DP-PEG với tỷ lệ LA/EO.

Tuy nhiên, số lượng đơn vị lặp lại v, w và x trong chế phẩm ba khối có thể thay đổi do thời gian giải phóng đích của hoạt chất và loại hoạt chất. Do đó, số lượng đơn vị lặp lại trong ba khối v, w và x có thể nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 hoặc từ 8 đến 1090, từ 10 đến 850, từ 20 đến 700, từ 30 đến 650 và $v=x$ hoặc $v \neq x$. Ví dụ, w có thể bằng 273, trong khi $x + y$ có thể bằng 682 và $v=x$ hoặc $v \neq x$ hoặc w có thể bằng 136 và $x + y$ có thể bằng 273 và $v=x$ hoặc $v \neq x$ hoặc w có thể bằng 45,5 và $x + y$ có thể bằng 546 hoặc w có thể bằng 273 và $x + y$ có thể bằng 136.

Kích cỡ của PEG trong ba khối có thể nằm trong khoảng từ 194Da đến 12.000Da.

Polyeste trong ba khối có thể là axit polylactic (PLA), polycaprolacton (PCL), axit polyglycolic (PGA) hoặc polyhydroxyalkanoat (PHA). Theo một phương án, polyeste mà được sử dụng là axit polylactic.

Sau đó, copolyme ba khối có thể được tổ hợp với copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức: C_y-A_z , trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 327 hoặc từ 3 đến 237. Tổ hợp này có tỷ lệ của copolyme ba khối với copolyme hai khối nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1.

Các ví dụ về polyetylen glycol được khóa mạch bao gồm PEG được khóa mạch alkoxy như metoxyPEG hoặc etoxyPEG, PEG được khóa mạch urethan, PEG được khóa mạch este, PEG được khóa mạch amin và PEG được khóa mạch amit. Danh mục về PEG được khóa mạch là không thấu đáo và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận biết được PEG được khóa mạch bổ sung, mà không được liệt kê.

Tuy nhiên, số lượng đơn vị lặp lại (mức độ polyme hoá (DP)) của y và z trong chế phẩm hai khối cũng có thể thay đổi. Do đó, y có thể, ví dụ nằm trong khoảng từ 7 đến 43 hoặc từ 3 đến 45 hoặc từ 0,55 đến 68 và z có thể nằm trong khoảng từ 32 đến 123 hoặc từ 7 đến 327 hoặc từ 39,9 đến 170. Ví dụ, y có thể bằng 25 và z có thể bằng 123, y có thể bằng 34,5 và z có thể bằng 123 hoặc y có thể bằng 45 và z có thể bằng 32. Mức độ polyme hoá đối với DP-PEG được tính toán bằng cách chia khối lượng phân tử PEG của PEG được khóa mạch theo khối lượng phân tử đơn vị EO (44 Da). DP-PLA được tính toán bằng cách tăng lên gấp bội DP-PEG theo tỷ lệ LA/EO.

Polyeste trong hai khối có thể là axit polylactic (PLA), polycaprolacton (PCL), axit polyglycolic (PGA), poly(axit lactic-co-glycolic) (PLGA) hoặc polyhydroxyalkanoat (PHA). Theo một phương án, polyeste mà được sử dụng là axit polylactic. Theo phương án khác, polyeste là poly(axit lactic-co-glycolic).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học của (b)

nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1 :19 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này; và (c) ít nhất một hoạt chất dùng trong được phẩm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1 :19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này; và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong được phẩm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị

lắp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lắp lại este, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1 :19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm dược chất để phân huỷ sinh học này; và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối dược chất để phân huỷ sinh học bao gồm copolyme ba khối để phân huỷ sinh học có công thức: $PLA_v-PEG_w-PLA_x$, trong đó v, w và x là số lượng đơn vị lắp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức: $mPEG_y-PLA_z$, trong đó y và z là số lượng đơn vị lắp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 327, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh học và copolyme hai khối để phân huỷ sinh học là 1: 6 trong chế phẩm dược chất để phân huỷ sinh học này; và ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối dược chất để phân huỷ sinh học bao gồm copolyme ba khối để phân huỷ sinh học có công thức: $PLA_v-PEG_w-PLA_x$, trong đó v, w và x là số lượng đơn vị lắp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức: $mPEG_y-PLA_z$, trong đó y và z là số lượng đơn vị lắp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 327, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh học và copolyme hai khối để phân huỷ sinh học là 1: 6 trong chế phẩm dược chất để phân huỷ sinh học này; và ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm phân phối dược chất để phân huỷ sinh học bao gồm copolyme ba khối để phân huỷ sinh học có công thức: $PLA_v-PEG_w-PLA_x$, trong đó v, w và x là số lượng đơn vị lắp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức: $mPEG_y-PLA_z$, trong đó y và z là số lượng đơn vị lắp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 327, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh

học và copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học là 1: 6 hoặc 2:3 hoặc 3:2 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này; và ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong được phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain.

Theo khía cạnh khác, chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm: (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:

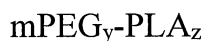


trong đó y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1: 4 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này; và (c) ít nhất một hoạt chất dùng trong được phẩm.

Theo khía cạnh khác, chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm: (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:

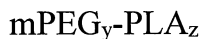


trong đó y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1: 4 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này; và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong được phẩm.

Theo khía cạnh khác, chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm: (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, trong đó tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối để phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1: 4 hoặc 2:3 hoặc 3:2 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 trong chế phẩm dược chất để phân huỷ sinh học này; và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain.

Tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1: 8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 trong chế phẩm dược chất để phân huỷ sinh học này. Theo một phương án, tỷ lệ của copolyme ba khối để phân huỷ sinh học và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học được chọn từ nhóm gồm có 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 và 1:8 hoặc 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18 và 1:19. Tỷ lệ này cũng có thể là 3:2 hoặc 2:3 hoặc 4:1. Theo khía cạnh khác, tỷ lệ của ba khối với hai khối bằng 1:6.

Chiều dài của chuỗi polyeste được xác định bởi tỷ lệ mol polyeste của nó với etylen oxit, mà nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,5 hoặc từ 0,5 đến 2,5 hoặc từ 0,5 đến 22,3 đối với copolyme ba khối và từ 3 đến 5 hoặc từ 2 đến 6 hoặc từ 0,8 đến 13 đối với copolyme hai khối. Do đó, ví dụ, nếu axit polylactic được sử dụng thì chiều dài chuỗi được xác định bởi tỷ lệ mol axit lactic/etylen oxit. Tương tự, nếu axit polyglycolic được sử dụng, thì chiều dài chuỗi được xác định theo tỷ lệ mol axit polyglycolic/etylen oxit hoặc tỷ lệ mol polycaprolacton/etylen oxit hoặc tỷ lệ mol polyhydroxyalkanoat/etylen oxit. Nếu axit poly(lactic-co-glycolic) được sử dụng thì chiều dài cuối được xác định theo tỷ lệ của LA + G/EO.

Khối lượng của polyetylen glycol được khóa mạch có thể nằm trong khoảng từ 164Da đến 2.000 Da hoặc từ 100Da đến 2kDa. Tỷ lệ này có thể nằm trong khoảng từ thấp hơn 100 đến 300Da hoặc trong khoảng từ 1kDa đến 2kDa.

Kích cỡ của chuỗi polyetylen glycol nằm trong khoảng từ 200Da đến 12kDa trong chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học hoặc nó có thể nằm trong khoảng từ 400 Da đến 12 kDa hoặc từ 194 Da đến 12 kDA.

Các polyme là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 50% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm. Theo khía cạnh khác, tổng khối lượng polyme có mặt trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học là từ 30% đến 50% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm. Theo khía cạnh khác nữa, polyme có mặt trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học ở từ 40% đến 50% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm. Theo khía cạnh khác, polyme là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 40% (% khối lượng) của tổng chế phẩm hoặc từ 5% đến 50% (% khối lượng) của tổng chế phẩm. Theo khía cạnh khác nữa, polyme có mặt trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học ở từ 2,5% đến 40% (% khối lượng) hoặc từ 2,5% đến 50% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm.

Do đó, copolyme ba khối là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 3,0% đến 45% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm. Theo khía cạnh khác, copolyme ba khối là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 6% đến 10% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm. Theo khía cạnh khác nữa, copolyme ba khối là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 40% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm. Theo khía cạnh khác nữa, copolyme ba khối là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1,2% đến 30% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm hoặc từ 1,2% đến 45% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm.

Theo phương án khác, copolyme ba khối có mặt với lượng từ 3,3% đến 4,0% (% khối lượng) hoặc 3,5% (% khối lượng) hoặc 4,0% (% khối lượng) hoặc từ 1,9% đến 4,0%(% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm.

Tương tự, copolyme hai khối có thể có mặt trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học với lượng nằm trong khoảng từ 8% đến 50% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm. Theo khía cạnh khác, copolyme hai khối là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm. Theo khía cạnh khác nữa, copolyme hai khối là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 40% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm. Theo khía cạnh khác

nữa, copolyme hai khối là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 28% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm hoặc từ 1% đến 50% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm.

Theo phương án khác nữa, hai khối là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2,48% đến 5,02% (% khối lượng) hoặc từ 2,3% đến 5,4% (% khối lượng) hoặc từ 2,5% đến 5,1% (% khối lượng) hoặc 2,3% (% khối lượng) hoặc từ 2,3% đến 5,8% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm.

Ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm được bày trong chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học ba khối: hai khối. Các dược chất và hoạt chất dùng trong sinh học đại diện được sử dụng trong sáng chế bao gồm, nhưng không hạn chế, các dược chất peptit, các dược chất protein, các chất ngưng tụ, kháng nguyên, vắc xin, vắc xin kháng nguyên, thuốc chống lây nhiễm, thuốc kháng sinh, thuốc kháng vi sinh vật, thuốc chống dị ứng, thuốc chống đái tháo đường, thuốc chống viêm steroid, thuốc thông mũi, thuốc tổn thương thai phân bào, chất chống tác động kiểu cholin, thuốc kích thích thần kinh giao cảm, thuốc giảm đau, thuốc ngủ, thuốc tăng lực tinh thần, thuốc an thần, androgen steroid, estrogen, chất trước thụ thai, medroxyprogesteron axetat, các chất thể dịch, prostaglandin, thuốc làm giảm đau, corticosteroid, thuốc chống co thắt, thuốc chống sốt rét, kháng histamin, chất có tác dụng tim mạch, chất chống viêm không steroid, thuốc kháng bệnh parkinson, thuốc chống tăng huyết áp, chất phong bế beta-adrenergic, chất dinh dưỡng, chất chủ vận hoặc môn giải phóng gonadotrophin, thuốc trừ sâu, thuốc chống giun sán và benzophenanthridin alkaloid.

Do đó, tổ hợp của các dược chất này cũng có thể được sử dụng trong chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế. Ví dụ, nếu một bệnh nhân cần điều trị bệnh luput ban đỏ hệ thống, thì các chất chống viêm không steroid và corticosteroid có thể được dùng cùng với nhau trong sáng chế.

Theo phương án, hoạt chất dùng trong dược phẩm là dược chất kỵ nước có độ tan thấp hoặc không thể hoà tan trong dung dịch nước. Các dược chất kỵ nước được mô tả trong bản mô tả này và bao gồm, ví dụ, amphotericin, anthralin, beclomethason, betamethason, camptothecin, curcumin, dexamethason, genistein, indomethacin,

lidocain, taxol, tetracyclin, tretinoin, protein điều trị mà không hoà tan trong nước và tương tự. Theo một phương án, hoạt chất dùng trong dược phẩm là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain.

Các thuốc dùng trong thú y như các thuốc để điều trị giun hoặc các vắc xin dùng cho động vật cũng là một phần của sáng chế. Các dược chất dùng trong thú y kỵ nước cũng có thể được tạo ra trong chế phẩm dược chất dễ phân huỷ sinh học như được mô tả trong bản mô tả này.

Các thuốc chữa virus dùng cho thực vật như các virus từ *Potyviridae*, *Geminiviridae*, giống *Tospovirus* của *Bunyaviridae* và *Banana streak* virus cũng được bao gồm bởi sáng chế. Ngoài ra, thuốc dùng cho virus khảm thuốc lá, nếp nhăn của cây củ cải, bệnh còi vàng lúa mạch, dưa hấu đốm vòng và virus khảm dưa chuột có thể được sử dụng trong chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế. Các thuốc diệt virus kỵ nước dùng cho thực vật cũng có thể được tạo ra trong chế phẩm dược chất dễ phân huỷ sinh học như được mô tả trong bản mô tả này.

Đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, các dược chất khác hoặc hoạt chất dùng trong sinh học khác mà có thể được giải phóng trong môi trường nước có thể được dùng trong hệ phân phối dược mô tả. Ngoài ra, các dạng khác của dược chất và hoạt chất dùng trong sinh học có thể được sử dụng. Các chất này bao gồm nhưng không hạn chế các dạng như các phân tử không mang điện tích, phức hệ phân tử, muối, ete, este, amit, v.v, mà được hoạt hoá về mặt sinh học khi được tiêm vào động vật hoặc thực vật hoặc được sử dụng như chế phẩm trong không gian sao cho nó có thể được dùng trên hoặc trong cơ thể động vật hoặc thực vật hoặc như mảnh ghép dạng thanh.

Lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm của hoạt chất hoặc hoạt chất kỵ nước có thể thay đổi phụ thuộc vào hoạt chất, phạm vi tình trạng bệnh của động vật hoặc thực vật và thời gian được đòi hỏi để phân phối hoạt chất hoặc hoạt chất kỵ nước. Không có giới hạn trên tới hạn đối với lượng hoạt chất hoặc hoạt chất kỵ nước được phối hợp vào dung dịch polyme ngoại trừ đối với giới hạn của dung dịch chấp nhận được hoặc độ nhớt phân tán để tiêm qua kim tiêm và nó có thể xử lý một cách hữu hiệu tình trạng bệnh mà không cần cho động vật hoặc thực vật dùng quá liều. Giới hạn dưới của hoạt

chất hoặc hoạt chất kỵ nước được phối hợp vào hệ phân phối là phụ thuộc một cách đơn giản vào hoạt tính của hoạt chất hoặc hoạt chất kỵ nước và chiều dài thời gian cần thiết đối với điều trị.

Ví dụ, một số hoạt chất hoặc hoạt chất kỵ nước có thể có mặt trong chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học từ 10 đến 200mg/ml. Theo khía cạnh khác, dược chất nên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 40µg/ml. Theo khía cạnh khác, dược chất nên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 500mg/ml. Đối với phân tử nhỏ, ví dụ hoạt chất có thể được tải đến mức cao như từ 100 đến 200mg/ml.

Thông thường, hoạt chất dùng trong dược phẩm là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 20% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm. Theo khía cạnh khác, hoạt chất có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 4% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm. Theo khía cạnh khác, hoạt chất có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 4% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm. Theo khía cạnh khác nữa, hoạt chất, mà là phân tử nhỏ, là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm. Theo khía cạnh khác, hoạt chất là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 40% (% khối lượng) của tổng chế phẩm. Theo phương án khác, thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 40% (% khối lượng).

Đối với các ví dụ, medroxyprogesteron axetat có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 40% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học; progesteron có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 40% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học; cyclosporin có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 21,1% (% khối lượng) của tổng khối lượng chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học; levonorgestrel có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% (% khối lượng) tổng khối lượng của chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học; và bupivacain có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 15% (% khối lượng) tổng khối lượng của chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học.

Trong chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, lượng hữu hiệu về mặt được phẩm có thể được giải phóng một cách từ từ trong khoảng thời gian kéo dài. Sự giải phóng chậm này là liên tục hoặc không gián đoạn, tuyến tính hoặc không tuyến tính và có thể thay đổi do chế phẩm copolyme ba khối và copolyme hai khối. Do đó, hàm lượng axit lactic của copolyme ba khối và hai khối cao hơn so với hàm lượng polyetylen glycol, cũng như lượng copolyme ba khối và hai khối có mặt trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học càng cao thì sự giải phóng hoạt chất hoặc hoạt chất kỵ nước hoặc được chất càng lâu. Theo cách khác, tỷ lệ mol LA/EO cao hơn và tỷ lệ phần trăm khối lượng lớn hơn của copolyme ba khối và hai khối, lâu hơn nó sẽ xả ra hoạt chất hoặc hoạt chất kỵ nước được giải phóng ra khỏi chế phẩm được chất.

Hoạt chất hoặc hoạt chất kỵ nước có thể được giải phóng trong khoảng thời gian từ 7 ngày đến 1 năm hoặc lâu hơn phụ thuộc vào loại điều trị được đòi hỏi và chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học được sử dụng. Theo một khía cạnh, chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học có thể phân phối hoạt chất hoặc hoạt chất kỵ nước trong ít nhất 7 ngày. Theo khía cạnh khác, chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học có thể phân phối hoạt chất hoặc hoạt chất kỵ nước trong ít nhất 30 ngày. Theo một khía cạnh, chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học có thể phân phối hoạt chất hoặc hoạt chất kỵ nước trong ít nhất 90 ngày. Theo khía cạnh khác nữa, chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học có thể phân phối hoạt chất hoặc hoạt chất kỵ nước trong 1 năm hoặc lâu hơn.

Chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học có thể là chất lỏng để tiêm hoặc huyền phù riêng phần ở nhiệt độ trong phòng và được tiêm qua ống tiêm mà không cần dùng lực quá mức. Nhưng các chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học này cũng tạo ra tại chỗ và phân huỷ sinh học và quay trở lại thành mảnh ghép dạng rắn khi được tiêm vào trong động vật hoặc thực vật. Theo cách khác, chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học được tạo ra như dạng rắn, được tạo ra như hạt nhỏ và được sử dụng như bột mà được rắc vào vị trí bị thương tổn. Theo khía cạnh khác, chế phẩm phân phối được chất là mảnh ghép dạng thanh, mà có thể được ghép trong da hoặc trong khoang khác trong cơ thể. Theo khía cạnh khác, chế phẩm phân phối được chất có thể được tạo ra và được áp dụng như màng mỏng. Theo khía cạnh khác nữa,

chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học có thể được sử dụng như chế phẩm trong không gian sao cho nó có thể được áp dụng lên hoặc bên trong cơ thể động vật hoặc thực vật. Chế phẩm này thể được áp dụng vào nơi bất kỳ trên cơ thể, bao gồm trong mắt. Theo khía cạnh khác, chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học có thể được tạo ra như hỗn dịch không hoàn chỉnh, được chất là nằm trong khoảng từ trạng thái hoà tan riêng phần và dạng rắn riêng phần.

Chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học còn có thể bao gồm chất mang được dụng, chất phụ trợ hoặc tá được dạng lỏng. Chất mang chấp nhận được có thể là nước muối, nước muối đậm và tương tự. Chất mang có thể được bổ sung vào chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học sau chế phẩm của nó với được chất và copolyme hai khối và copolyme ba khối.

Chất phụ trợ có thể được tạo ra một cách đồng thời khi trộn với được chất. Về vấn đề này, các chất phụ trợ mà có thể được sử dụng là phèn, nhôm phosphat, canxi phosphat, MPL™, CpG motif, độc tố được biến đổi, saponin, các chất phụ trợ kích thích nội sinh như xytokin, tá được Friends hoàn chỉnh và không hoàn chỉnh, tá được loại ISCOM, muramyl peptit và tương tự.

Tá được dạng lỏng có thể là chất pha loãng bất kỳ, dung môi bổ sung, chất làm đầy hoặc chất dính kết mà có thể làm thay đổi sự phân phối của hoạt chất khi được đòi hỏi trong chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học. Các ví dụ bao gồm lượng nhỏ của triglyxerit như triacetin hoặc tripropionin. Lượng mà có thể được sử dụng trong chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học này của sáng chế có thể thay đổi từ 12% đến 20% (% khối lượng). Theo một khía cạnh, triacetin có thể được bổ sung vào chế phẩm ở 17,0% (% khối lượng). Theo khía cạnh khác, tripropionin (sau đây được viết tắt là Tripro) có thể được bổ sung vào ở 16% (% khối lượng). Theo khía cạnh khác nữa, rượu benzylic có thể được bổ sung vào ở từ 15% đến 35% (% khối lượng).

Phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế cũng được bao gồm bởi sáng chế. Phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức: C_y-A_z , trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237 với tỷ lệ ba khối với hai khối nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1 :19 để tạo ra hỗn hợp polyme; và bổ sung ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này.

Phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế cũng được bao gồm bởi sáng chế. Phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức: $A_v-B_w-A_x$, trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức: C_y-A_z , trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237 với tỷ lệ ba khối với hai khối nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 để tạo ra hỗn hợp polyme; và bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này.

Phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế cũng được bao gồm bởi sáng chế. Phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237 với tỷ lệ ba khối với hai khối nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; và bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain vào hỗn hợp polyme này.

Phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1 :19 để tạo ra hỗn hợp polyme; và

(ii) bổ sung ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này, là khía cạnh khác nữa của sáng chế.

Phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; và

(ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này, là khía cạnh khác nữa của sáng chế.

Phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất để phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1 :19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; and

(ii) bổ sung ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain vào hỗn hợp polyme này, là khía cạnh khác nữa của sáng chế.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 137 với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 137 với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1:19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 137 với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1:8 hoặc từ 1:1 đến 1:19 hoặc từ 3:2 đến 1 :19 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong

khoảng từ 1:4 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1:4 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 6 đến 1090, v và x là đơn vị lặp lại este và w là đơn vị lặp lại etylen oxit trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z là số lượng đơn vị lặp lại este, với tỷ lệ (a):(b) nằm trong khoảng từ 1:4 hoặc 2:3 hoặc 3:2 hoặc 4:1 để tạo ra hỗn hợp polyme; (ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain vào hỗn hợp polyme này; và (iii) làm bay hơi dung môi này.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090; và (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237 với tỷ lệ ba khối với hai khối nằm trong khoảng từ 1:6 để tạo ra hỗn hợp polyme; bổ sung ít nhất một hoạt chất dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này; và làm bay hơi dung môi này. Theo khía cạnh này, không có dung môi nào có mặt trong chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090; và (b) copolyme hai khối để

phân huỷ sinh học có công thức: C_y-A_z , trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237 với tỷ lệ ba khối với hai khối nằm trong khoảng từ 1:6 để tạo ra hỗn hợp polyme; bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này; và làm bay hơi dung môi này. Theo khía cạnh này, không có dung môi nào có mặt trong chế phẩm phân phối được chất để phân huỷ sinh học.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất để phân huỷ sinh học của sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước: (i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme khối loại ABA để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090; và (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237 với tỷ lệ ba khối với hai khối nằm trong khoảng từ 1:6 hoặc 2:3 hoặc 3:2 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1 để tạo ra hỗn hợp polyme; bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm mà một trong số chúng là medroxyprogesteron axetat levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain vào hỗn hợp polyme này; và làm bay hơi dung môi này. Theo khía cạnh này, không có dung môi nào có mặt trong chế phẩm phân phối được chất để phân huỷ sinh học.

Dung môi hữu cơ mà có thể được sử dụng trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này được chọn từ nhóm gồm có: rượu benzylic, benzyl benzoat, dietylen glycol dimetyl ete (Diglyme), dietylen glycol monoetyl ete (DEGMEE), dimetyl isosorbit (DMI), dimetyl sulfoxit (DMSO), etyl axetat, etyl benzoat, etyl lactat, etylen glycol monoetyl ete axetat, glyxerol formal, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton, N-

ethyl-2-pyrrolidon, N-metyl-2-pyrrolidon(NMP), pyrrolidon-2, tetraglycol, triacetin, tributyrin, tripropionin (tripro), hoặc trietylen glycol dimetyl ete (triglyme) và hỗn hợp chứa chúng.

Dung môi hữu cơ là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 74% (% khối lượng) của tổng chế phẩm. Theo khía cạnh khác, dung môi hữu cơ được sử dụng trong việc tạo ra chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 60% (% khối lượng) của tổng chế phẩm. Theo khía cạnh khác nữa, dung môi được sử dụng trong việc tạo ra chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 60% đến 70% (% khối lượng) của tổng chế phẩm. Theo khía cạnh khác nữa, dung môi được sử dụng trong việc tạo ra hệ phân phối được chất phân huỷ sinh học là có mặt với lượng từ 30%% đến 70% (% khối lượng) của tổng chế phẩm. Theo phương án khác, dung môi hữu cơ có mặt với lượng từ 30% đến 90% (% khối lượng) của tổng chế phẩm.

Đối với các ví dụ, khi medroxyprogesteron axetat là hoạt chất từ 30% đến 70% (% khối lượng) của tổng chế phẩm chứa dung môi là được sử dụng; khi progesteron là hoạt chất từ 40% đến 80% (% khối lượng) của tổng chế phẩm chứa dung môi là được sử dụng.

Khi cyclosporin là hoạt chất từ 55% đến 72,9% (% khối lượng) của tổng chế phẩm chứa dung môi là được sử dụng; khi levonorelrel là hoạt chất từ 70% đến 90% (% khối lượng) của tổng chế phẩm chứa dung môi là được sử dụng; và khi bupivacain bazơ là hoạt chất từ 62,5% đến 80% (% khối lượng) của tổng chế phẩm chứa dung môi là được sử dụng.

Một số mPEG-OH bị nhiễm với lượng nhỏ OH-PEG-OH. Tiếp theo phương pháp của sáng chế và sử dụng mPEG-OH bị nhiễm, sản phẩm cuối cùng có thể là mPEG-PLA bị nhiễm với lượng nhỏ PLA-PEG-PLA, mà được bao gồm bởi sáng chế. Việc nhiễm này là nhỏ hơn 2%.

Khía cạnh khác của sáng chế là sử dụng copolyme hai khối và ba khối để sản xuất chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học. Theo khía cạnh này, Copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức: $A_v-B_w-A_x$, trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến

1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$. Polyeste có thể là axit polylactic (PLA), polycaprolacton (PCL), axit polyglycolic (PGA) hoặc polyhydroxyalkanoat (PHA). Theo một phương án, polyeste mà được sử dụng là axit poly(lactic).

Sau đó, copolyme ba khối được tổ hợp với copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức: C_y-A_z , trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237. Polyeste có thể là axit polylactic (PLA), polycaprolacton (PCL), axit polyglycolic (PGA), poly(axit lactic-co-glycolic (PLGA) hoặc polyhydroxyalkanoat (PHA). Theo một phương án, polyeste mà được sử dụng là axit poly(lactic).

Sau đó, hoạt chất dùng trong được phẩm được tổ hợp với ba khối và hai khối.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến việc sử dụng copolyme hai khối và ba khối để sản xuất chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học. Theo khía cạnh này, copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức: $A_v-B_w-A_x$, trong đó A là polyeste và B là polyetylen glycol và v, w và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 1090 hoặc từ 6 đến 1090 và $v=x$ hoặc $v \neq x$. Polyeste có thể là axit polylactic (PLA), polycaprolacton (PCL), axit polyglycolic (PGA) hoặc polyhydroxyalkanoat (PHA). Theo một phương án, polyeste mà được sử dụng là axit poly(lactic).

Sau đó, copolyme ba khối được tổ hợp với copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức: C_y-A_z , trong đó A là polyeste và C là polyetylen glycol được khóa mạch và y và z là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 7 đến 371 hoặc từ 3 đến 237. Polyeste có thể là axit polylactic (PLA), polycaprolacton (PCL), axit polyglycolic (PGA), poly(axit lactic-co-glycolic (PLGA) hoặc polyhydroxyalkanoat (PHA). Theo một phương án, polyeste mà được sử dụng là axit poly(lactic).

Sau đó, thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong được phẩm được tổ hợp với ba khối và hai khối và có thể là medroxyprogesteron axetat levonorgestrel, cyclosporin, progesteron hoặc bupivacain bazơ.

Tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 1: 3 đến 1: 8 trong chế phẩm được

chất dễ phân huỷ sinh học này. Theo một phương án, tỷ lệ của copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học được chọn từ nhóm gồm có 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 và 1:8. hoặc 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18 và 1:19. Theo khía cạnh khác, tỷ lệ của ba khối với hai khối bằng 1:6. Tỷ lệ này cũng có thể bằng 3:2 hoặc 2:3 hoặc 4:1 hoặc từ 2,3 đến 4,1.

Chiều dài của chuỗi polyeste được xác định theo tỷ lệ mol polyeste của nó với etylen oxit, mà nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,5 hoặc từ 0,5 đến 2,5 hoặc từ 0,5 đến 22,3 đối với ba khối và từ 3 đến 5 hoặc từ 2 đến 6 hoặc từ 0,8 đến 13 đối với hai khối.

Khối lượng của polyetylen glycol được khóa mạch có thể nằm trong khoảng từ 100Da đến 2kDa hoặc từ 164 Da đến 2 kDa. Khối lượng này có thể nằm trong khoảng từ 100 đến 300 Da hoặc trong khoảng từ 1 kDa đến 2 kDa.

Kích cỡ của chuỗi polyetylen glycol nằm trong khoảng từ 200Da đến 12kDa trong chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học hoặc có thể nằm trong khoảng từ 400Da đến 12kDa hoặc từ 194Da đến 12kDa.

Số lượng phương án và/hoặc khía cạnh của sáng chế đã được mô tả. Tuy nhiên, sẽ được hiểu rằng các biến đổi khác nhau có thể được tạo ra mà không tách rời tinh thần và phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1- Tổng hợp polyme

Các copolyme được tổng hợp theo phương pháp được mô tả trong patent Mỹ số 6,350,812, với các biến đổi nhỏ. Thông thường, lượng cần thiết của PEG (thu được copolyme ba khối) hoặc metoxy-PEG (thu được copolyme hai khối) được gia nhiệt ở 65°C và được làm khô trong chân không trong 2 giờ trong bình phản ứng. Thêm DL-lactit (tương ứng với tỷ lệ mol LA/EO đích) và kẽm lactat (1/1000 lượng lactit) vào. Đầu tiên, hỗn hợp phản ứng được loại nước theo ba chu kỳ chân không /N₂ trong thời gian ngắn. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 140°C và loại khí một cách nhanh chóng trong điều kiện chân không. Phản ứng được thực hiện trong bốn ngày ở 140°C trong dòng nitơ cố định (0,2bar). Làm mát phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và hoà tan

hàm lượng của nó trong axeton và sau đó được cho vào kết tủa với etanol. Tiếp theo, làm khô sản phẩm thu được trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm cuối cùng được đặc trưng bởi ^1H NMR đối với hàm lượng lactat của nó. PLA-PEG-PLA polyme ba khối được mô tả trong bản mô tả này là PxRy được đánh dấu trong đó x là kích cỡ của chuỗi PEG trong kDa và y là tỷ lệ mol LA/EO. mPEG-PLA polyme hai khối được mô tả trong bản mô tả này là dPxRy được đánh dấu trong đó x là kích cỡ của chuỗi PEG trong kDa và y là tỷ lệ mol LA/EO.

Ví dụ 2-Chế phẩm đặc hiệu đối với peptit M53

Các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này được tạo thành chủ yếu từ dung dịch hữu cơ chứa polyme chứa, peptit M53, chất tương tự GLP-1 làm được chất. Thông thường, hoà tan 0,4gam polyme, tương ứng với hỗn hợp gồm copolyme hai khối và copolyme ba khối với tỷ lệ mol được xác định, trong 0,57gam dung môi tương thích sinh học nhiệt độ trong phòng qua đêm dưới điều kiện khuấy từ tính cố định. Dung môi là dung môi đơn lẻ hoặc tổ hợp của các dung môi. Ngày tiếp theo, thêm 20mg được chất vào dung dịch polyme và khuấy cho đến khi hoà tan hoàn toàn. Khi được chất không hoà tan trong dung môi, thì thu được huyền phù chứa được chất trong dịch polyme. Theo cách khác, được chất được hoà tan hoặc được tạo huyền phù trong dung môi tương thích sinh học và (các) polyme được bổ sung vào tiếp theo. Chế phẩm được nạp vào bơm tiêm trước khi sử dụng.

Ví dụ 3-Chế phẩm được tạo ra

Các chế phẩm khác nhau của các ví dụ 1 và 2 sau đây được tạo ra, mà được nêu trong Bảng 1 đối với peptit M53

Bảng 1

Số	Tỷ lệ DB/TB	M53	Copolyme ba khối (TB)						Copolyme hai khối (DB)						Dung môi 1		Dung môi 2	
		% (khối lượng)	% (khối lượng)	Mã	Kích cỡ PEG (kDa)	Tỷ lệ (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% (khối lượng)	Mã	Kích cỡ PEG (kDa)	Tỷ lệ (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	Tên	% (khối lượng)	Tên	% (khối lượng)
10	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DEGMEE	46,0%		
12	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DEGMEE	46,0%		
21	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglyme	46,0%		
23	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglyme	46,0%		
34	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DMI	46,0%		
45	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DMI	46,0%		

66	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglyme	46,0%		
68	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglyme	46,0%		
76	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DMSO	46,0%		
78	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DMSO	46,0%		
80	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Et Lactat	46,0%		
82	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Et Lactat	46,0%		
105	4,0	4,0	8,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0%	dP2R4	2	4,4	45	200	Diglyme	56,0%		
116	4,0	4,0	8,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0%	dP2R4	2	4,4	45	200	Diglyme	56,0%		
123	4,0	4,0	8,0%	P3R1	3	1,0	68	68	32,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	56,0%		
124	4,0	4,0	8,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	56,0%		
153	4,0	4,0	7,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	28,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	61,0%		
159	4,0	4,0	7,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	28,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	44,0%	Traceti n	17,0%
169	5,7	2,0	6,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	58,0%		
177	5,7	2,0	7,5%	P6R0.9	6	0,9	136	123	42,5%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	48,0%		
198	9,0	4,0	4,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	36,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	37,0%	Triprio	19,0%
200	9,0	2,0	5,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0%	dP2R3	2	3	45	136	DMSO	48,0%		
203	4,0	2,0	10,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	40,0%	dP2R7	2	7,2	45	327	DMSO	48,0%		
207	5,7	4,0	6,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	40,0%	Triprio	16,0%
209	4,0	2,0	9,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	36,0%	dP2R7	2	7,2	45	327	DMSO	53,0%		
210	4,0	2,0	8,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0%	dP2R7	2	7,2	45	327	DMSO	58,0%		
221	9,0	4,0	5,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	33,0%	Triprio	13,0%
224	5,7	2,0	6,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	41,4%	Triprio	16,6%
225	9,0	2,0	5,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	34,0%	Triprio	13,6%
230	5,7	2,0	7,5%	P6R0.9	6	0,9	136	123	42,5%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0%		
234	5,7	2,0	6,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	Diglyme	41,4%	Triprio	16,6%
241	5,9	2,0	6,5%	P6R0.9	6	0,9	136	123	38,5%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	53,0%		
245	5,9	2,0	6,5%	P2R2	2	2	45	91	38,5%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	53%		
246	5,7	2,0	7,5%	P2R2	2	2	45	91	42,5%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0%		
247	9,0	2,0	5,0%	P2R2	2	2	45	91	45,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0%		
250	9,0	4,0	5,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	33,2%	Triprio	12,8%

Ví dụ 4-Chế phẩm chứa acetaminophen

Các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này được tạo thành chủ yếu từ dung dịch hữu cơ chứa polyme được tạo ra như trong Ví dụ 1, chứa acetaminophen làm được chất. Thông thường, hoà tan 0,4gam polyme, tương ứng với hỗn hợp gồm copolyme hai khối và copolyme ba khối với tỷ lệ khối lượng được xác định, trong 0,55gam dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong điều kiện khuấy từ tính cố định. Ngày tiếp theo, thêm 50mg acetaminophen vào dung dịch polyme và khuấy cho đến khi hoà tan hoàn toàn. Chế phẩm được nạp vào bơm tiêm trước khi sử dụng. Chế phẩm chứa các dạng chế phẩm khác nhau được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây, trong đó dung môi được sử dụng là DMSO.

Các hình vẽ từ Fig.7 đến 26 minh hoạ các kết quả của các dạng chế phẩm này mà thể hiện tất cả các tổ hợp có thể có của 15 copolyme ba khối với 20 copolyme hai khối.

Bảng 2

Thứ nghiem số	Tỷ lệ DB/TB	Copolyme ba khối (TB)						Copolyme hai khối (DB)						Dung môi	
		% (khối lượng)	Mã	PEG (kDa)	Tỷ lệ (LA/E O)	DP- PEG	DP- PLA	% (khối lượng)	Mã	PEG (kDa)	Tỷ lệ (LA/E O)	DP- PEG	DP-PLA	Tên	% (khối lượng)
1	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
2	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
3	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
4	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
5	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
6	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
7	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
8	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
9	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
10	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
11	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
12	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
13	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
14	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
15	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
16	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
17	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
18	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
19	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
20	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
21	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
22	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
23	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
24	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
25	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
26	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.2R	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%

									6						
27	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
28	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
29	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
30	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
31	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
32	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
33	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
34	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
35	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
36	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
37	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
38	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
39	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
40	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
41	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
42	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
43	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
44	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
45	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
46	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
47	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
48	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
49	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
50	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
51	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
52	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
53	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
54	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
55	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
56	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%

57	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
58	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
59	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
60	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
61	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
62	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
63	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
64	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
65	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
66	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
67	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
68	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
69	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
70	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
71	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
72	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
73	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
74	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
75	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
76	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
77	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
78	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
79	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
80	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
81	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
82	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
83	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
84	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
85	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
86	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
87	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
88	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
89	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
90	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
91	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
92	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.2R	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%

									13						
93	4,0	8%	PIR2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
94	4,0	8%	PIR2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
95	4,0	8%	PIR2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
96	4,0	8%	PIR2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
97	4,0	8%	PIR2	1,0	2,1	22	47	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
98	4,0	8%	PIR2	1,0	2,1	22	47	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
99	4,0	8%	PIR2	1,0	2,1	22	47	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
100	4,0	8%	PIR2	1,0	2,1	22	47	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
101	4,0	8%	PIR4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
102	4,0	8%	PIR4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
103	4,0	8%	PIR4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
104	4,0	8%	PIR4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
105	4,0	8%	PIR4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
106	4,0	8%	PIR4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
107	4,0	8%	PIR4	1,0	4,0	22	88	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
108	4,0	8%	PIR4	1,0	4,0	22	88	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
109	4,0	8%	PIR4	1,0	4,0	22	88	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
110	4,0	8%	PIR4	1,0	4,0	22	88	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
111	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
112	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
113	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
114	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
115	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
116	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
117	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
118	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
119	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
120	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
121	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
122	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
123	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
124	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
125	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%

126	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
127	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
128	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
129	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
130	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
131	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
132	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
133	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
134	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
135	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
136	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
137	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
138	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
139	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
140	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
141	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
142	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
143	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
144	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
145	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
146	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
147	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
148	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
149	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
150	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
151	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
152	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
153	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
154	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
155	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
156	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
157	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
158	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
159	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
160	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
161	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.2R	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%

								2							
162	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
163	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
164	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
165	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
166	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
167	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
168	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
169	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
170	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
171	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
172	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
173	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
174	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
175	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
176	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
177	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
178	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
179	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
180	4,0	8%	P0.2R2 2	0,2	22,3	4	89	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
181	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
182	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
183	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
184	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
185	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
186	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
187	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
188	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
189	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
190	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
191	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
192	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
193	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%

194	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
195	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
196	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
197	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
198	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
199	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
200	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
201	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
202	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
203	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
204	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
205	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
206	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
207	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
208	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
209	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
210	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
211	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
212	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
213	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
214	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
215	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
216	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
217	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
218	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
219	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
220	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
221	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
222	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
223	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
224	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
225	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
226	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
227	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
228	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.6R	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%

								5							
229	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
230	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
231	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
232	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
233	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
234	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
235	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
236	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.2R 6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
237	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
238	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
239	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
240	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
241	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
242	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
243	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
244	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
245	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
246	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
247	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
248	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
249	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
250	4,0	8%	P0.2R1 4	0,2	14,5	4	58	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
251	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
252	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
253	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
254	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
255	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
256	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
257	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
258	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
259	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
260	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%

261	4,0	8%	PIR3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
262	4,0	8%	PIR3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
263	4,0	8%	PIR3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
264	4,0	8%	PIR3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
265	4,0	8%	PIR3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
266	4,0	8%	PIR3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
267	4,0	8%	PIR3	1,0	3,1	22	68	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
268	4,0	8%	PIR3	1,0	3,1	22	68	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
269	4,0	8%	PIR3	1,0	3,1	22	68	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
270	4,0	8%	PIR3	1,0	3,1	22	68	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
271	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
272	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
273	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
274	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
275	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
276	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
277	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
278	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
279	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
280	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
281	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
282	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
283	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
284	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
285	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
286	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
287	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
288	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
289	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
290	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
291	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.2R 2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
292	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.2R 13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
293	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.4R 2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
294	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.4R	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%

								8							
295	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.6R 3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
296	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.6R 5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
297	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
298	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
299	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
300	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
301	0,0	40%	P2R3	2,0	3,5	45	157	0%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
302	0,05	38%	P2R3	2,0	3,5	45	157	2%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
303	0,11	36%	P2R3	2,0	3,5	45	157	4%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
304	0,25	32%	P2R3	2,0	3,5	45	157	8%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
305	1,00	20%	P2R3	2,0	3,5	45	157	20%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
306	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
307	9,0	4%	P2R3	2,0	3,5	45	157	36%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
308	19,0	2%	P2R3	2,0	3,5	45	157	38%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
309	∞	0%	P2R3	2,0	3,5	45	157	40%	dP0.4R 6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
310	0,0	40%	P2R3	2,0	3,5	45	157	0%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
311	0,05	38%	P2R3	2,0	3,5	45	157	2%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
312	0,11	36%	P2R3	2,0	3,5	45	157	4%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
313	0,25	32%	P2R3	2,0	3,5	45	157	8%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
314	1,00	20%	P2R3	2,0	3,5	45	157	20%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
315	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
316	9,0	4%	P2R3	2,0	3,5	45	157	36%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
317	19,0	2%	P2R3	2,0	3,5	45	157	38%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
318	∞	0%	P2R3	2,0	3,5	45	157	40%	dP0.6R 5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
319	0,0	40%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	0%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
320	0,05	38%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	2%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
321	0,11	36%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	4%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
322	0,25	32%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	8%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
323	1,00	20%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	20%	dP0.4R 8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%

324	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
325	9,0	4%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	36%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
326	19,0	2%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	38%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
327	∞	0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	40%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
328	0,0	40%	P1R2	1,0	2,1	22	47	0%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
329	0,05	38%	P1R2	1,0	2,1	22	47	2%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
330	0,11	36%	P1R2	1,0	2,1	22	47	4%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
331	0,25	32%	P1R2	1,0	2,1	22	47	8%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
332	1,00	20%	P1R2	1,0	2,1	22	47	20%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
333	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
334	9,0	4%	P1R2	1,0	2,1	22	47	36%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
335	19,0	2%	P1R2	1,0	2,1	22	47	38%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
336	∞	0%	P1R2	1,0	2,1	22	47	40%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
337	0,0	40%	P2R5	2,0	4,8	45	216	0%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
338	0,05	38%	P2R5	2,0	4,8	45	216	2%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
339	0,11	36%	P2R5	2,0	4,8	45	216	4%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
340	0,25	32%	P2R5	2,0	4,8	45	216	8%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
341	1,00	20%	P2R5	2,0	4,8	45	216	20%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
342	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
343	9,0	4%	P2R5	2,0	4,8	45	216	36%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
344	19,0	2%	P2R5	2,0	4,8	45	216	38%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
345	∞	0%	P2R5	2,0	4,8	45	216	40%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%

Ví dụ 5-Dạng chế phẩm Buprenorphin

Các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này được tạo thành chủ yếu từ dung môi hữu cơ chứa polyme được tạo ra như trong Ví dụ 1, chứa buprenorphin làm được chất. Thông thường, hoà tan 0,4gam polyme, tương ứng với hỗn hợp chứa copolyme hai khối và copolyme ba khối với tỷ lệ khối lượng được xác định, trong 0,5gam

dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong điều kiện khuấy từ tính cố định. Ngày tiếp theo, thêm 100mg buprenorphin vào dung dịch polyme và khuấy cho đến khi hoà tan hoàn toàn. Chế phẩm được nạp vào bơm tiêm trước khi sử dụng.

Ba chế phẩm khác nhau được chọn dùng cho các thử nghiệm *in vivo*. Chế phẩm chứa dạng chế phẩm này được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây. Các chế phẩm được tiêm dưới da vào khoảng trống trong xương bả vai của chuột đực (từ 200 đến 250g) ở liều cuối cùng bằng 100mg/kg buprenorphin. Các mẫu máu được rút theo định kỳ và được phân tích nồng độ buprenorphin theo LC/MS/MS.

Các chế phẩm được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Thứ nghệ m số	Tỷ lệ DB/TB	Copolymer ba khối (TB)						Copolymer hai khối (DB)						Dung môi	
		% (khối lượng)	Mã	PEG (kDa)	Tỷ lệ (LA/E O)	DP- PEG	DP- PLA	% (khối lượng)	Mã	PEG (kDa)	Tỷ lệ (LA/E O)	DP- PEG	DP- PLA	Tên	% (khối lượng)
1	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0%
2	4,0	10,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	40,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0%
3	4,0	10,0%	P2R 3	2	3,3	45	150	40,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0%
4	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0%
5	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0%
6	4,0	10,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	40,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0%
7	4,0	10,0%	P2R 3	2	3,3	45	150	40,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0%
8	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0%
9	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0%
10	4,0	10,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	40,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0%
11	4,0	10,0%	P2R 3	2	3,3	45	150	40,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0%
12	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0%
13	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0%
14	4,0	10,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0%
15	4,0	10,0%	P2R 3	2	3,3	45	150	40,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0%
16	4,0	10,0%	P2R	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0%

			4												
17	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
18	4,0	10,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
19	4,0	10,0%	P2R 3	2	3,3	45	150	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
20	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
21	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0%
22	4,0	10,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0%
23	4,0	10,0%	P2R 3	2	3,3	45	150	40,0%	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0%
24	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0%
26	4,0	9,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	36,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0%
27	4,0	9,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	36,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0%
28	4,0	9,0%	P2R 3	2	3,3	45	150	36,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0%
29	4,0	9,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	36,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	45,0%
30	4,0	9,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	36,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	45,0%
31	4,0	9,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	36,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	45,0%
32	4,0	8,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	32,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0%
33	4,0	8,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	32,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0%
34	4,0	8,0%	P2R 3	2	3,3	45	150	32,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0%
35	4,0	8,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	32,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	50,0%
36	4,0	8,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	32,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	50,0%
37	4,0	8,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	32,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	50,0%
38	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0%
39	4,0	10,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0%
40	4,0	10,0%	P2R 3	2	3,3	45	150	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0%
41	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0%
42	4,0	9,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	36,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0%
43	4,0	9,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	36,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0%
44	4,0	9,0%	P2R 3	2	3,3	45	150	36,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0%

45	4,0	9,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	36,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0%
46	4,0	8,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
47	4,0	8,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
48	4,0	8,0%	P2R 3	2	3,3	45	150	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
49	4,0	8,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
51	4,0	10,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	40,0%	dP0.4R 8	0,35	7,9	8	63	DMSO	40,0%
52	4,0	10,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	40,0%	dP0.4R 5	0,35	4,9	8	39	DMSO	40,0%
53	4,0	10,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	40,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	40,0%
54	4,0	10,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R0. 8	2	0,8	45	34	DMSO	40,0%
55	4,0	10,0%	P2R 2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R2	2	1,5	45	68	DMSO	40,0%
56	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R 8	0,35	7,9	8	63	DMSO	40,0%
57	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R 5	0,35	4,9	8	39	DMSO	40,0%
58	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	40,0%
59	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R0. 8	2	0,8	45	34	DMSO	40,0%
60	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R2	2	1,5	45	68	DMSO	40,0%
61	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	DEGM EE	40,0%
62	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	DEGM EE	40,0%
63	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DEGM EE	40,0%
64	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DEGM EE	40,0%
65	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGM EE	40,0%
66	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGM EE	40,0%
67	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	Digly me	40,0%
68	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP0.4R 10	0,35	9,8	8	78	Digly me	40,0%
69	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	Digly me	40,0%
70	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	Digly me	40,0%
71	4,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	Digly me	40,0%
72	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	Digly me	40,0%
73	4,0	9,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	36,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	45,0%

74	4,0	8,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
75	3,0	10,0%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	30,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
76	6,0	5,7%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	70	34,3%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
77	4,0	8,0%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
78	4,0	8,0%	P1R 2	1	2,1	23	48	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
79	4,0	8,0%	P1R 3	1	2,8	23	64	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
80	4,0	8,0%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
81	4,0	8,0%	P1R 2	1	2,1	23	48	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
82	4,0	8,0%	P1R 3	1	2,8	23	64	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
83	4,0	8,0%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP0.4R 5	0,35	4,9	8	39	DMSO	50,0%
84	4,0	8,0%	P1R 2	1	2,1	23	48	32,0%	dP0.4R 5	0,35	4,9	8	39	DMSO	50,0%
85	4,0	8,0%	P1R 3	1	2,8	23	64	32,0%	dP0.4R 5	0,35	4,9	8	39	DMSO	50,0%
86	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGM EE	40,0%
87	4,0	8,0%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DEGM EE	50,0%
88	4,0	8,0%	P1R 2	1	2,1	23	48	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DEGM EE	50,0%
89	4,0	8,0%	P1R 3	1	2,8	23	64	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DEGM EE	50,0%
90	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	Digly me	40,0%
91	4,0	8,0%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	Digly me	50,0%
92	4,0	8,0%	P1R 2	1	2,1	23	48	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	Digly me	50,0%
93	4,0	8,0%	P1R 3	1	2,8	23	64	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	Digly me	50,0%
95	4,0	10,0%	P2R 4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
96	4,0	8,0%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
97	4,0	8,0%	P1R 2	1	2,1	23	48	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
98	4,0	8,0%	P1R 3	1	2,8	23	64	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%

Các kết quả của các dạng chế phẩm này được minh hoạ trên các hình vẽ Fig.30 và Fig.31.

Ví dụ 6-Dạng chế phẩm Risperidon

Các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này chủ yếu tạo thành từ dung dịch hữu cơ chứa polyme được tạo ra như trong Ví dụ 1, chứa risperidon làm được chất. Thông thường, hoà tan 0,4gam polyme, tương ứng với hỗn hợp gồm copolyme hai khối và copolyme ba khối với tỷ lệ khối lượng được xác định, trong 0,5gam dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong điều kiện khuấy từ tính cố định. Ngày tiếp theo, thêm 100mg risperidon vào dung dịch polyme và khuấy. Các chế phẩm được nạp vào bơm tiêm trước khi sử dụng.

Ba chế phẩm khác nhau được chọn dùng cho thử nghiệm *in vivo*. Chế phẩm chứa các dạng chế phẩm này được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây. Các dạng chế phẩm được tiêm dưới da vào khoảng trống trong xương bả vai của chuột đực (300g) ở liều cuối cùng bằng 21mg/kg risperidon. Các mẫu máu được rút theo định kỳ và được phân tích nồng độ risperidon và 9-OH risperidon theo LC/MS/MS.

Các chế phẩm được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

		Risp	Copolyme ba khối (TB)						Copolyme hai khối (DB)						Dung môi	
Thứ nghiệm số	Tỷ lệ DB/TB	% (khối lượng)	% (khối lượng)	Mã	PEG (kDa)	Tỷ lệ (LA/E O)	DP- PEG	DP- PLA	% (khối lượng)	Mã	PEG (kDa)	Tỷ lệ (LA/E O)	DP- PEG	DP- PLA	Tên	% (khối lượng)
5	1,5	2,5%	16,0%	P2R 3	2	3,5	45	158,6	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	57,5%
6	1,5	2,5%	16,0%	P2R 2	2	2,3	45	104,5	24,0%	dP1R3	1	2,7	23	61,4	DMSO	57,5%
10	1,5	5,0%	16,0%	P2R 2	2	2,3	45	104,5	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	55,0%
11	1,5	5,0%	16,0%	P2R 3	2	3,5	45	158,6	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	55,0%
12	1,5	5,0%	16,0%	P2R 2	2	2,3	45	104,5	24,0%	dP1R3	1	2,7	23	61,4	DMSO	55,0%
16	0,7	5,0%	24,0%	P2R 3	2	3,5	45	158,6	16,0%	dP0.4 R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	55,0%
17	1,5	5,0%	16,0%	P3R 2	3	2,3	68	156,8	24,0%	dP2R3	2	2,9	45	131,8	DMSO	55,0%
19	1,5	5,0%	16,0%	P3R 3	3	3,2	68	218,2	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	55,0%
20	1,5	5,0%	16,0%	P1R 4	1	3,8	23	86,4	24,0%	dP2R3	2	2,9	45	131,8	DMSO	55,0%
21	0,7	5,0%	24,0%	P1R 4	1	3,8	23	86,4	16,0%	dP0.4 R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	55,0%
22	1,5	10,0%	16,0%	P2R	2		45	104,5	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	50,0%

				2		2,3										
23	1,5	10,0%	16,0%	P2R 3	2	3,5	45	158,6	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	50,0%
25	0,7	10,0%	24,0%	P2R 3	2	3,5	45	158,6	16,0%	dP0.4 R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	50,0%
26	1,5	10,0%	16,0%	P3R 3	3	3,2	68	218,2	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	50,0%
27	1,5	10,0%	16,0%	P1R 4	1	3,8	23	86,4	24,0%	dP2R3	2	2,9	45	131,8	DMSO	50,0%
28	0,7	5,0%	18,0%	P1R 4	1	3,8	23	86,4	12,0%	dP0.4 R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	65,0%
29	0,7	10,0%	24,0%	P1R 4	1	3,8	23	86,4	16,0%	dP0.4 R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	60,0%
30	0,7	10,0%	18,0%	P1R 4	1	3,8	23	86,4	12,0%	dP0.4 R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	60,0%
31	0,7	10,0%	18,0%	P2R 3	2	3,5	45	158,6	12,0%	dP0.4 R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	60,0%
32	1,5	10,0%	12,0%	P1R 4	1	3,8	23	86,4	18,0%	dP2R3	2	2,9	45	131,8	DMSO	60,0%
33	1,5	10,0%	12,0%	P3R 3	3	3,2	68	218,2	18,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	60,0%
34	0,7	15,0%	18,0%	P1R 4	1	3,8	23	86,4	12,0%	dP0.4 R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	55,0%
35	1,5	15,0%	12,0%	P2R 2	2	2,3	45	104,5	18,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	55,0%
36	0,7	15,0%	18,0%	P2R 3	2	3,5	45	158,6	12,0%	dP0.4 R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	55,0%
40	0,7	10,0%	24,0%	P1R 4	1	3,8	23	86,4	16,0%	dP0.4 R5	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	60,0%
41	0,7	10,0%	18,0%	P2R 3	2	3,5	45	158,6	12,0%	dP0.4 R5	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	60,0%
42	0,7	10,0%	24,0%	P1R 4	1	4,0	23	89,8	16,0%	dP0.4 R5	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	60,0%
43	0,7	10,0%	24,0%	P1R 4	1	3,8	23	86,4	16,0%	dP0.4 R5	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	60,0%
44	0,7	10,0%	24,0%	P1R 4	1	4,0	23	89,8	16,0%	dP0.4 R5	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	60,0%

Các kết quả của các chế phẩm này được minh hoạ trong các hình vẽ Fig.32 và Fig.33.

Ví dụ 7-Dạng chế phẩm Ivermectin

Các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này được tạo thành chủ yếu từ dung dịch hữu cơ chứa polyme được tạo ra như trong Ví dụ 1, chứa ivermectin làm được chất. Thông thường, hoà tan 0,4gam polyme, tương ứng với hỗn hợp gồm copolyme hai khối và copolyme ba khối với tỷ lệ khối lượng được xác định, trong 0,55gam dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong điều kiện khuấy từ tính cố định.

Ngày tiếp theo, thêm 50mg ivermectin vào dung dịch polyme và khuấy cho đến khi hoà tan hoàn toàn. Ba chế phẩm khác nhau được chọn dùng cho thử nghiệm *in vivo*. Chế phẩm chứa các dạng chế phẩm này được thể hiện trong Bảng 5 dưới đây. Dạng chế phẩm được tiêm dưới da vào khoảng trống xương bả vai của chó đực (từ 10 đến 17kg) ở nồng độ cuối cùng bằng 0,6mg/kg ivermectin. Các mẫu máu được rút theo định kỳ và được phân tích nồng độ ivermectin theo LC/MS/MS.

Chế phẩm được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Thứ nghệ m số	Tỷ lệ DB/T B	IVM	Copolymer ba khối (TB)						Copolymer hai khối (DB)						Dung môi	
		% (khối lượng)	% (khối lượng)	Mã	PEG (kDa)	Tỷ lệ (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	% (khối lượng)	Mã	PEG (kDa)	Tỷ lệ (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	Tên	% (khối lượng)
9	1,7	5,0%	15,0%	P3R 3	3	3,2	68	218	25,0 %	dP0.4 R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	55,0%
10	1,7	5,0%	15,0%	P2R 3	2	3,5	45	159	25,0 %	dP2R 3	2	2,9	45	132	DMSO	55,0%
11	1,7	5,0%	15,0%	P2R 5	2	5,3	45	241	25,0 %	dP2R 2	2	2,3	45	105	DMSO	55,0%

Các kết quả được minh hoạ trên Fig.34.

Ví dụ 8-Dạng chế phẩm medroxyprogesteron axetat

Các chế phẩm như được mô tả trong bản mô tả này được tạo thành chủ yếu từ dung dịch hữu cơ chứa polyme như được mô tả trong Ví dụ 1, chứa medroxyprogesteron axetat làm dược chất. Thông thường, hoà tan 0,4gam polyme tương ứng với hỗn hợp gồm copolymer hai khối và ba khối với tỷ lệ khối được xác định trong 0,3gam DMSO hoặc tổ hợp của DMSO và rượu benzylic ở nhiệt độ trong phòng qua đêm kèm khuấy từ tính cố định. Ngày tiếp theo, dung dịch polyme được lọc qua 0,22µm chất lọc và thêm 0,3gam medroxyprogesteron vào dung dịch polyme được lọc và khuấy cho đến khi thu được huyền phù đồng nhất chứa dược chất. Chế phẩm được nạp vào bơm tiêm trước khi sử dụng. Chế phẩm được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây. Chế phẩm được tiêm dưới da vào khoảng trống trong xương bả vai của chó cái (từ 11,4 đến 14,1kg). Các mẫu máu được rút theo định kỳ và được phân

tích nồng độ medroxyprogesteron axetat theo LC/MS/MS có giới hạn định lượng nhỏ hơn 0,25ng/ml. Các kết quả được thể hiện trên Fig.35.

Các chế phẩm được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6

Thứ nghiệm số	Mã nghiệm	Loại thử nghiệm	Thời gian (ngày)	Loại dược chất	Lượng dược chất % (khối lượng)	Polyme % (khối lượng)	%Polyme 1	Ba khối	Tỷ lệ (L/AEO)	DP-PEG	DP-PLA	% Polyme 2	Hai khối	PEG (kDa)	Tỷ lệ (L/AEO)	DP-PEG	DP-PLA	Dung môi 1	% Dung môi 1 (khối lượng)	Dung môi 2	% Dung môi 2 (khối lượng)	Pha thời gian hoà tan
1	AR01.01	Đường cong phản ứng	9	Medroxyprogesteron																		
2	AR02.01	Độ tan của dung môi	28	Medroxyprogesteron																		
3	AR03.01	Độ tan của chất đệm	4	Medroxyprogesteron																		
4	AR04.01	Độ tan của chất đệm	15	Medroxyprogesteron																		
5	AR05.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	195	Medroxyprogesteron	10%	35%	14%	1	3,95	23	89,8	21%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	55%				Khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng
6	AR06.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	195	Medroxyprogesteron	20%	35%	14%	1	3,95	23	89,8	21%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	45%				Khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng
7	AR07.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	195	Medroxyprogesteron	30%	35%	14%	1	3,95	23	89,8	21%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	35%				Khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng

8	AR08.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	195	Medroxyprogesteron	10%	40%	16%	1	3,95	23	89,8	24%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	50%	Khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng
9	AR09.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	195	Medroxyprogesteron	20%	40%	16%	1	3,95	23	89,8	24%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	40%	Khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng
10	AR10.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	195	Medroxyprogesteron	30%	40%	16%	1	3,95	23	89,8	24%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	30%	Khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng
11	BI01.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	342	Medroxyprogesteron	10%	40%	16%	2	3,49	45	158,6	24%	2	2,7	45	122,7	DMSO	50%	Khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng
12	BI02.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	342	Medroxyprogesteron	20%	40%	16%	2	3,49	45	158,6	24%	2	2,7	45	122,7	DMSO	40%	Khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng
13	BI03.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	342	Medroxyprogesteron	30%	40%	16%	2	3,49	45	158,6	24%	2	2,7	45	122,7	DMSO	30%	Khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng
14	AR11.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	146	Depot SubQ Provera															
15	AR12.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	189	Medroxyprogesteron	20%	30%	12%	1	3,95	23	89,8	18%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	50%	Khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng
16	AR13.01	Giải phóng	189	Medroxyprogesteron	20%	30%	18%	1	3,95	23	89,8	12%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	50%	Khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng

[illegible]

[illegible]

39	AR24.01	Giải phóng in vitro	191	Medroxyprogesteron	20%	20%	12%	2	3,49	45	158,6	8%	2	2,7	45	122,7	DMSO	45%	Rượu benzylic	15%	phòng Khử qua đêm ở nhiệt độ trong phòng
40	AR25.01	Giải phóng in vitro	191	Medroxyprogesteron	20%	20%	12%	2	3,3	45	150,0	8%	2	2,7	45	122,7	DMSO	30%	Rượu benzylic	30%	Khử qua đêm ở nhiệt độ trong phòng
41	BJ16.01	Giải phóng in vitro	49	Medroxyprogesteron	42%												DMSO	58%			
42	BJ17.01	Giải phóng in vitro	267	Medroxyprogesteron	40%	5%	3%	2	3,49	45	158,6	2%	2	2,7	45	122,7	DMSO	55%			
43	AR26.01	Nghiên cứu in vivo	165	Medroxyprogesteron lr	30%	10%	6%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	DMSO	60%			
44	AR27.01	Nghiên cứu in vivo	165	Medroxyprogesteron lr	40%	5%	3%	2	3,49	45	158,6	2%	2	2,7	45	122,7	DMSO	55%			
45	AR28.01	Nghiên cứu in vivo	165	Medroxyprogesteron lr	30%	10%	6%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	DMSO	30%	Rượu benzylic	30%	
46	AR29.01	Nghiên cứu in vivo		Medroxyprogesteron lr	30%	10%	6%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	DMSO	60%			

47	AR30.01	Nghiên cứu <i>in vivo</i>	143	Medroxyprogesteron lr	20%	20%	12%	2	3,49	45	158,6	8%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	30%	Rượu benzylic	30%	
48	AR31.01	Nghiên cứu <i>in vivo</i>	190	Medroxyprogesteron lr	20%	40%	16%	2	3,74	45	170,0	24%	2	2,34	45	106,4	DMSO	40%			
49	AR32.01	Nghiên cứu <i>in vivo</i>	115	Medroxyprogesteron lr	20%	10%	6%	2	3,74	45	170,0	4%	2	2,34	45	106,4	DMSO	35%	Rượu benzylic	35%	
50	AR33.01	Độ tan của dung môi	2	Medroxyprogesteron																	
51	AR34.01	Đường cong phản ứng	2	Medroxyprogesteron																	
52	AR35.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	111	Medroxyprogesteron lr	40%	5%	3%	2	3,6	45	163,6	2%	2	2,48	45	112,7	DMSO	54,5 %			
53	AR36.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	111	Medroxyprogesteron lr	30%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	###	Rượu benzylic	###	
54	AR37.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	111	Medroxyprogesteron lr	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	###	Rượu benzylic	###	

55	AR38.01	Giải phóng in vitro	111	Depot SubQ Provera	30%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	30,0 %	Rượu benzylic	30,0 %		
56	AR39.01	Giải phóng in vitro	64	Medroxyprogesteron lr	30%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	30,0 %	Rượu benzylic	30,0 %		
57	AR40.01	Giải phóng in vitro	64	Medroxyprogesteron lr	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	35,0 %	Rượu benzylic	35,0 %		
58	AR41.01	Giải phóng in vitro	96	Medroxyprogesteron	40%	5%	3%	2	3,6	45	163,6	2%	2	2,48	45	112,7	DMSO	54,5 %				
59	AR42.01	Giải phóng in vitro	96	Medroxyprogesteron	40%	5%	3%	2	3,6	45	163,6	2%	2	2,48	45	112,7	DMSO	26,0 %				
60	AR43.01	Giải phóng in vitro	96	Medroxyprogesteron	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	###	Rượu benzylic	###		
61	AR44.01	Giải phóng in vitro	96	Medroxyprogesteron	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	20,5 %	Rượu benzylic	20,5 %		

62	AR45.01	Độ tan của dung môi	1	Medroxyprogesteron														DMSO				
63	AR46.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	50	Medroxyprogesteron lr	30%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	30,0 %	Rượu benzylic	30,0 %		
64	AR47.01	Giải phóng <i>in vitro</i>	50	Medroxyprogesteron lr	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	35,0 %	Rượu benzylic	35,0 %		

Dược chất: MEDROXYPROGESTERON (MPA)

Thứ nghiệm số	Lượng dược chất % (khối lượng)	Polyme % (khối lượng)	Tỷ lệ Pol1/Pol2	% Polyme 1	Mã Polyme 1	Mê số	PEG (kDa)	Tỷ lệ (L/A/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% Polyme 2	Mã Polyme 2	Mê số	PEG (kDa)	Tỷ lệ (L/A/EO)	DP-PEG	DP-PLA	Dung môi 1	% Dung môi 1 (khối lượng)	Dung môi 2	% Dung môi 2 (khối lượng)
5	10%	35%	0,7	14%	PIR4	MIC180-C	1	4,0	23	90	21%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5,0	8	40	DMSO	55,0%		
6	20%	35%	0,7	14%	PIR4	MIC180-C	1	4,0	23	90	21%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5,0	8	40	DMSO	45,0%		
7	30%	35%	0,7	14%	PIR4	MIC180-C	1	4,0	23	90	21%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5,0	8	40	DMSO	35,0%		
8	10%	40%	0,7	16%	PIR4	MIC180-C	1	4,0	23	90	24%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5,0	8	40	DMSO	50,0%		
9	20%	40%	0,7	16%	PIR4	MIC180-C	1	4,0	23	90	24%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5,0	8	40	DMSO	40,0%		
10	30%	40%	0,7	16%	PIR4	MIC180-C	1	4,0	23	90	24%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5,0	8	40	DMSO	30,0%		
11	10%	40%	0,7	16%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	24%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	50,0%		
12	20%	40%	0,7	16%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	24%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	40,0%		
13	30%	40%	0,7	16%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	24%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	30,0%		
15	20%	30%	0,7	12%	PIR4	MIC180-C	1	4,0	23	90	18%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5,0	8	40	DMSO	50,0%		

16	20%	30%	1,5	18%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	12%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	DMSO	50,0%		
17	20%	35%	1,5	21%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	14%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	DMSO	45,0%		
18	20%	40%	1,5	24%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	16%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	DMSO	40,0%		
19	20%	30%	1,5	18%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	12%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	DMSO	50,0%		
20	20%	40%	1,5	24%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	16%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	DMSO	40,0%		
21	20%	30%	0,7	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	18%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	50,0%		
22	20%	35%	0,7	14%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	21%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	45,0%		
23	20%	20%	0,7	8%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	12%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	DMSO	60,0%		
24	20%	20%	1,5	12%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	8%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	DMSO	60,0%		
25	20%	20%	4,0	16%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	4%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	DMSO	60,0%		
26	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	8%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	DMSO	60,0%		
27	20%	20%	4,0	16%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	4%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	DMSO	60,0%		
28	20%	20%	0,7	8%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	12%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	60,0%		
29	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	8%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	60,0%		
30	20%	20%	4,0	16%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	4%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	60,0%		
32	30%	10%	1,5	6%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	4%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	60,0%		
33	40%	5%	1,5	3%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	2%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	55,0%		
34	30%	10%	1,5	6%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	4%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	30,0%	Rượu benzylic	30,0%

36	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	8%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	DMSO	30,0%	Ruqou benzylic	30,0%
37	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	8%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	DMSO	45,0%	Ruqou benzylic	15,0%
38	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	8%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	30,0%	Ruqou benzylic	30,0%
39	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	8%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	45,0%	Ruqou benzylic	15,0%
40	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC205	2	3,3	45	150	8%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	30,0%	Ruqou benzylic	30,0%
41	42%																	DMSO	58,0%		
42	40%	5%	1,5	3%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	2%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	DMSO	55,0%		
58	40%	5%	1,5	3%	P2R4	MIC227	2	3,6	45	164	2%	dP2R2	MIC226	2	2,5	45	113	DMSO	54,5%		
59	40%	5%	1,5	3%	P2R4	MIC227	2	3,6	45	164	2%	dP2R2	MIC226	2	2,5	45	113	DMSO	26,0%		
60	20%	10%	1,5	6%	P2R4	MIC227	2	3,6	45	164	4%	dP2R2	MIC226	2	2,5	45	113	DMSO	34,8%	Ruqou benzylic	34,8%
61	20%	10%	1,5	6%	P2R4	MIC227	2	3,6	45	164	4%	dP2R2	MIC226	2	2,5	45	113	DMSO	20,5%	Ruqou benzylic	20,5%

Ví dụ 9-Dạng chế phẩm Progesteron

Các chế phẩm như được mô tả trong bản mô tả này được tạo thành chủ yếu từ các dung dịch hữu cơ chứa polyme như được mô tả trong Ví dụ 1, chứa progesteron làm được chất. Thông thường, hoà tan 0,1gam polyme tương ứng với hỗn hợp gồm copolyme hai khối và ba khối với tỷ lệ khối lượng được xác định trong 0,6gam DMSO ở nhiệt độ trong phòng qua đêm kèm khuấy từ tính không đổi. Ngày tiếp theo, dung dịch polyme được lọc qua 0,22 μ m chất lọc và bổ sung 0,3gam progesteron vào dung dịch polyme được lọc và khuấy cho đến khi thu được huyền phù đồng nhất chứa được chất. Các chế phẩm được nạp vào bơm tiêm trước khi sử dụng. Các chế phẩm được thể hiện trong Bảng 7 dưới đây.

Bảng 7

DƯỢC CHẤT: PROGESTERON

Thứ nghiệm số	Lượng được chất % (khối lượng)	Polyme % (khối lượng)	Tỷ lệ Pol1/Pol2	% Polyme 1 – Ba khối	Mã Polyme 1	Mê số	PEG (kDa)	Tỷ lệ (L/A/E0)	DP-PEG	DP-PLA	% Polyme 2 – Hai khối	Mã Polyme 2	Mê số	PEG (kDa)	Tỷ lệ (L/A/E0)	DP-PEG	DP-PLA	Dung môi 1	% Dung môi 1 (khối lượng)
2	20%	40%	0,7	16%	PIR3	MIC239-C	2	3,5	45	159	24%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	40,0%
3	30%	10%	1,5	6%	PIR3	MIC239-C	2	3,5	45	159	4%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	60,0%
4	20%	20%	1,5	12%	PIR3	MIC239-C	2	3,5	45	158	8%	dP0.35R5	MIC251-C	0.35	5,4	8	43	DMSO	60,0%
5	40%	5%	1,5	3,0%	PIR3	MIC239-C	2	3,5	45	159	2,0%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	55,0%
6	30%	10%	1,5	6%	PIR3	MIC239-C	2	3,5	45	159	4%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	60,0%
7	20%	10%	1,5	6,0%	PIR3	MIC239-C	2	3,5	45	158	4,0%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	70,0%
10	40%	0%																DMSO	60,0%
11	20%	0%																DMSO	80,0%
12	40%	2,5%	1,5	1,5%	PIR3	MIC239-C	2	3,5	45	159	1,0%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	57,5%
13	20%	5%	1,5	3,0%	PIR3	MIC239-C	2	3,5	45	158	2,0%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	75,0%

Ví dụ 10-Dạng chế phẩm Levonorgestrel

Các chế phẩm như được mô tả trong bản mô tả này được tạo thành chủ yếu từ dung dịch hữu cơ chứa polyme như được mô tả trong Ví dụ 1, chứa Levonorgestrel làm được chất. Thông thường, hoà tan 0,1gam polyme tương ứng với hỗn hợp gồm copolyme hai khối và ba khối với tỷ lệ khối lượng được xác định trong 0,7gam DMSO ở nhiệt độ trong phòng qua đêm kèm khuấy từ tính không đổi. Ngày tiếp theo, dung dịch polyme được lọc qua 0,22 μ m chất lọc và thêm 0,2gam Levonorgestrel vào dung dịch polyme được lọc và khuấy cho đến khi thu được huyền phù đồng nhất chứa được chất. Chế phẩm được nạp vào bơm tiêm trước khi sử dụng. Chế phẩm được thể hiện trong Bảng 8 dưới đây.

Bảng 8

Dược chất: LEVONORGESTREL

Thứ nghiệm số	Lượng được chất % (khối lượng)	Polyme% (khối lượng)	Tỷ lệ Pol1/Pol2	% Polyme 1 – Ba khối	Mã Polyme 1	Mê số	PEG (kDa)	Tỷ lệ (L/A/E0)	DP-PEG	DP-PLA	% Polyme 2 – Hai khối	Mã Polyme 2	Mê số	PEG (kDa)	Tỷ lệ (L/A/E0)	DP-PEG	DP-PLA	Dung môi 1	% Dung môi 1 (khối lượng)
4	20%	0%	-															DMSO	80%
5	20%	5%	1,5	3%	P2R3	MIC239-C	2	3,5	45	158	2%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	75%
6	20%	10%	1,5	6%	P2R3	MIC239-C	2	3,5	45	158	4%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	70%
7	10%	0%	-															DMSO	90%
8	10%	5%	1,5	3%	P2R3	MIC239-C	2	3,5	45	159	2%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	87,5%
9	10%	10%	1,5	6%	P2R3	MIC239-C	2	3,5	45	159	4%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	85%

Ví dụ 10-Dạng chế phẩm Cyclosporin

Các chế phẩm như được mô tả trong bản mô tả này được tạo thành chủ yếu từ dung dịch hữu cơ chứa polyme như được mô tả trong Ví dụ 1, chứa cyclosporin làm dược chất. Thông thường, hoà tan 0,15gam polyme tương ứng với hỗn hợp gồm copolyme hai khối và ba khối với tỷ lệ khối lượng được xác định trong 0,65gam DMSO ở nhiệt độ trong phòng qua đêm kèm khuấy từ tính không đổi. Ngày tiếp theo, dung dịch polyme được lọc qua 0,22 μ m chất đệm và thêm 0,2gam cyclosporin vào dung dịch polyme được lọc và khuấy cho đến khi thu được huyền phù đồng nhất chứa dược chất. Các chế phẩm được nạp vào bơm tiêm trước khi sử dụng. Các chế phẩm được thể hiện trong Bảng 9 dưới đây.

Bảng 9

Dược chất: CYCLOSPORIN

Thứ nghiệm số	Lượng được chất (% (khối lượng))	Polyme % (khối lượng)	Tỷ lệ Pol2/Pol1	% Polyme 1 – Ba khối	Mã Polyme 1	Mê số	PEG (kDa)	Tỷ lệ (L/A/E0)	DP-PEG	DP-PLA	% Polyme 2 – Hai khối	Mã Polyme 2	Mê số	PEG (kDa)	Tỷ lệ (L/A/E0)	DP-PEG	DP-PLA	Dung môi 1	% Dung môi 1 (khối lượng)
12	5,0%	35,0%	4,0	7,0%	PIR4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	28,0%	dPIR4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	DMSO	60,0%
13	5,0%	35,0%	4,0	7,0%	PIR4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	28,0%	dP2R2	MIC245-C	2,0	2,5	45	111	DMSO	60,0%
14	5,0%	35,0%	4,0	7,0%	PIR4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	28,0%	dP0,6R5	MIC187-C	0,55	5,1	12	60	DMSO	60,0%
16	10,0%	35,0%	4,0	7,0%	PIR4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	28,0%	dPIR4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	DMSO	55,0%
17	12,8%	25,7%	4,0	5,0%	PIR4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	20,7%	dPIR4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	DMSO	61,5%
18	15,9%	20,1%	4,0	4,1%	PIR4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	16,0%	dPIR4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	DMSO	64,0%
19	17,7%	14,2%	4,0	2,9%	PIR4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	11,3%	dPIR4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	DMSO	68,1%
20	18,8%	9,4%	4,0	1,9%	PIR4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	7,5%	dPIR4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	DMSO	71,8%
21	21,1%	6,0%	4,0	1,2%	PIR4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	4,8%	dPIR4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	DMSO	72,9%
22	20,0%	10,0%	4,0	2,0%	PIR4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	8,0%	dPIR4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	DMSO	70,0%
23	20,0%	12,5%	4,0	2,5%	PIR4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	10,0%	dPIR4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	DMSO	67,5%
24	20,0%	15,0%	4,0	3,0%	PIR4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	12,0%	dPIR4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	DMSO	65,0%
25	20,0%	17,5%	4,0	3,5%	PIR4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	14,0%	dPIR4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	DMSO	62,5%

Ví dụ 11-Dạng chế phẩm Bupivacain

Các chế phẩm như được mô tả trong bản mô tả này được tạo thành chủ yếu từ dung dịch hữu cơ chứa polyme như được mô tả trong Ví dụ 1, chứa Bupivacain bazo làm được chất. Thông thường, hoà tan 0,1gam polyme tương ứng với hỗn hợp gồm copolyme hai khối và ba khối với tỷ lệ khối lượng được xác định trong 0,75gam DMSO ở nhiệt độ trong phòng qua đêm kèm khuấy từ tính không đổi. Ngày tiếp theo, dung dịch polyme được lọc qua 0,22 μ m chất lọc và thêm 0,15gam Bupivacain bazo vào dung dịch polyme được lọc và khuấy cho đến khi thu được huyền phù đồng nhất chứa được chất. Các chế phẩm được nạp vào bơm tiêm trước khi sử dụng. Các chế phẩm được thể hiện trong Bảng 10 dưới đây.

Bảng 10

Dược chất: BUPIVACAINE FORMULATIONS (BUIP)

Thứ nghiệm số	Lượng dược chất % (khối lượng)	Polyme % (khối lượng)	Tỷ lệ PolI/Pol2	% Polyme 1	Mã Polyme 1 – Ba khối	Số mẻ	PEG (kDa)	Tỷ lệ (L/A/E)	DP-PEG	DP-PLA	% Polyme 2 – Hai khối	Mã Polyme 2	Số mẻ	PEG (kDa)	Tỷ lệ (L/A/E)	DP-PEG	DP-PLA	Dung môi 1	% Dung môi 1 (khối lượng)
2	1%	30,0%	2,0	20%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0,35	5,8	8	46	DMSO	69,0%
3	1%	30,0%	2,0	20%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	69,0%
4	1%	30,0%	2,0	20%	P2R3	MIC239-C	2	3,5	45	158	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0,35	5,8	8	46	DMSO	69,0%
5	1%	30,0%	2,0	20%	P2R3	MIC239-C	2	3,5	45	158	10%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	69,0%
6	1%	30,0%	2,0	20%	P3R2	MIC195-C	3	1,9	68	128	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0,35	5,8	8	46	DMSO	69,0%
7	1%	30,0%	2,0	20%	P3R2	MIC195-C	3	1,9	68	128	10%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	69,0%
9	5,0%	30,0%	2,0	20%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0,35	5,8	8	46	DMSO	65,0%
10	1,3%	30,0%	1,0	15%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	15%	dP0.35R6	MIC207-C	0,35	5,8	8	46	DMSO	68,7%
11	1,3%	30,0%	2,0	20%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10%	dP1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	68,7%
12	1,3%	30,0%	1,0	15%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	15%	dP1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	68,7%
13	1,3%	30,0%	2,0	20%	P2R2	MIC230	2	2,4	45	110	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0,35	5,8	8	46	DMSO	68,7%

14	1.3%	30,0%	1,0	15%	P2R2	MIC230	2	2,4	45	110	15%	dP0.35R5	MIC207-C	0,35	5,8	8	46	DMSO	68,7%
15	1.3%	30,0%	2,0	20%	P2R2	MIC230	2	2,4	45	110	10%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	68,7%
16	1.3%	30,0%	1,0	15%	P2R2	MIC230	2	2,4	45	110	15%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	68,7%
30	5.0%	30,0%	2,0	20.0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10.0%	dP0.35R5	MIC251-C	0,35	5,4	8	43	DMSO	65,0%
31	1.0%	30,0%	2,0	20.0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10.0%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	69,0%
32	1.0%	30,0%	2,0	20.0%	P2R2	MIC230	2	2,4	45	110	10.0%	dP0.35R5	MIC251-C	0,35	5,4	8	43	DMSO	69,0%
33	5.0%	30,0%	1,0	15.0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	15.0%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	65,0%
34	10.0%	30,0%	1,0	15.0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	15.0%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	60,0%
35	10.0%	25,0%	1,0	12.5%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	12.5%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	65,0%
36	12.5%	25,0%	1,0	12.5%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	12.5%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	62,5%
37	10.0%	20,0%	1,0	10.0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10.0%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	70,0%
38	12.5%	20,0%	1,0	10.0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10.0%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	67,5%
39	15.0%	20,0%	1,0	10.0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10.0%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	65,0%
40	15.0%	20,0%	2,0	13.3%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	6.7%	dP2R3	MIC252-C	2	3,0	45	135	DMSO	65,0%
41	12.5%	15,0%	1,0	7.5%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	7.5%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	72,5%
42	10.0%	10,0%	1,0	5.0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	5.0%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	80,0%
43	12.5%	10,0%	1,0	5.0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	5.0%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	77,5%

44	15,0%	10,0%	1,0	5,0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	5,0%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	75,0%
45	12,5%	15,0%	2,0	10,0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	5,0%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	72,5%
46	15,0%	10,0%	2,0	6,7%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	3,3%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	DMSO	75,0%
47	10,0%	15,0%	1,0	7,5%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	7,5%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	75,0%
48	11,0%	15,0%	1,0	7,5%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	7,5%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	74,0%
49	12,0%	15,0%	1,0	7,5%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	7,5%	dPIR4	MIC225-C	1	3,9	23	88	DMSO	73,0%

Ví dụ 12-Khả năng tiêm của các chế phẩm khác nhau

Các chế phẩm khác nhau được thử nghiệm đối với khả năng tiêm bằng cách sử dụng các chế phẩm với tỷ lệ khác nhau của ba khối (TB) và hai khối (DB). Các dung dịch khác nhau trong DMSO được dựa trên hỗn hợp gồm copolyme ba khối P6R1(TB) và copolyme hai khối dP2R4(DB) được tạo ra.

50% khối lượng theo %/khối lượng theo % polyme/khối lượng chế phẩm được sử dụng trong các thử nghiệm độ nhớt này. % khối lượng của ba khối với hai khối mà được sử dụng trong thử nghiệm này là như sau: 50% khối lượng:0% khối lượng, 45% khối lượng:5% khối lượng, 20% khối lượng:5% khối lượng, 35% khối lượng:15% khối lượng, 15% khối lượng:10% khối lượng, 25% khối lượng:25% khối lượng, 10% khối lượng:15% khối lượng, 15% khối lượng:35% khối lượng, 5% khối lượng:20% khối lượng, 5% khối lượng:45% khối lượng và 0% khối lượng:50% khối lượng.

Các kết quả về khả năng tiêm được thể hiện trên Fig.3.

Ví dụ 13- Thử nghiệm giải phóng *in vitro*

Thêm từ 100 đến 500mg chế phẩm vào từ 20 đến 50ml chất đệm sinh lý. Chất đệm sinh lý được sử dụng là KRT chứa 50ml chất đệm Krebs / Ringer / Tris (KRT) độ pH=7,4, mà 143mM natri clorua, 5,1mM kali clorua, 2,7mM canxi clorua, 1,34mM Magie Sulfat, 25mM Tris-Cl độ pH=7,4 và 0,1% natri azit. Khi tiêm, dung môi được khuấy tán ra khỏi chế phẩm và polyme còn lại tạo ra mảnh ghép phân huỷ sinh học dạng rắn trong môi trường nước.

Để duy trì các điều kiện bể chứa, để giải phóng được chất, môi trường giải phóng được duy trì trong điều kiện khuấy không đổi ở tốc độ 180 vòng/phút (thiết bị Unimax 1010, Heidolph) ở 37°C. Ở khoảng thời gian định trước, môi trường được gom và được phân tích bằng HPLC. Lượng peptit M53 tương đương GLP-1, được giải phóng ra khỏi chế phẩm được tính toán dựa trên đường cong định cỡ. Nồng độ của M53 nằm trong khoảng từ 0 đến 5mg/ml hoặc nằm trong khoảng từ 0 đến 200µg/ml.

Các kết quả được thể hiện trên Fig.4 và Fig.5. Fig.5 minh hoạ tốc độ giải phóng của các chế phẩm 177, 224, 225, 246 và 250 như được thể hiện trong Bảng 1, trong khi Fig.4 thể hiện sự giải phóng tích tụ của được chất ra khỏi chế phẩm đã nêu.

Khi chất tương tự GPL-1 được hợp nhất vào dung dịch polyme, thì nó được bao nang trong nền polyme do nó được hoá rắn. Sau đó, được chất được giải phóng bằng việc khuếch tán vào trong nền hoặc bằng việc phân huỷ sinh học nền.

Ví dụ 14- nghiên cứu dược động học

Vài chế phẩm được thử nghiệm trong nghiên cứu dược động học ở chuột. Các chế phẩm chứa 1mg được chất/dộng vật của chế phẩm 177, 224, 225, 246 và 250, như được nêu trong Bảng 1 được dùng dưới da cho chuột. Các mẫu máu được gom vào ống EDTA ở các thời điểm khác nhau, được ly tâm và giữ lại huyết tương từ mỗi thời điểm. Các mẫu huyết tương được phân tích bằng LC/MS/MS và định lượng đối với hàm lượng được chất. Các kết quả được thể hiện là ng/ml huyết tương được đo theo thời gian.

Các kết quả của một nghiên cứu dược động học được thể hiện trên Fig.6. Như được thể hiện trên Fig. này, ba trong số năm chế phẩm duy trì nồng độ trong huyết tương cao hơn 0,1ng/ml trong nhiều hơn 28 ngày trong khi thu được sự giải phóng được chất ban đầu ở mức vừa phải nhỏ hơn 30ng/ml.

Ví dụ 15- Hàm lượng Glucoza trong máu

Hàm lượng glucoza trong máu của người bệnh mắc bệnh đái tháo đường typ 2 được lấy trước khi điều trị. Nhóm đối chứng không có điều trị được sử dụng đối với nghiên cứu này. Những người bệnh cùng giới tính được sử dụng trong nghiên cứu này với điều kiện rằng những người này mắc bệnh đái tháo đường typ 2 và có độ tuổi nằm trong khoảng từ 35 đến 60.

Chất tương tự GPL-1 được tạo ra theo các Ví dụ 1 và 2 và có các đặc điểm hoá học của chữ số 230 trong Bảng 1. Chất lỏng có thể tiêm mà thu được sau đó được tiêm vào vài người bệnh ở liều 8mg/ml. Nhóm đối chứng được dùng PBS.

Lượng hàm lượng đường trong máu và fructosamin sau đó được đo trong khoảng thời gian 30 ngày, hai lần hàng tuần, trước bữa ăn và 2 giờ sau bữa ăn. Lượng glucoza trong máu sau khi điều trị được đo và các kết quả được lấy giá trị trung bình. Các giá trị được thể hiện trong Bảng 11:

Bảng 11

Tuần số	Người bệnh số	Hàm lượng glucoza trong máu trước bữa ăn theo mmol/l	Hàm lượng glucoza trong máu sau bữa ăn theo mmol/l	Fructosamin μmol
Trước khi điều trị	1	150	190	300
	2	130	175	320
	3	200	230	330
	4	220	240	360
1	1	90	150	280
	2	98	110	290
	3	120	160	330
	4	215	240	365
2	1	92	120	275
	2	95	100	287
	3	118	158	300
	4	210	230	370
3	1	92	110	270
	2	98	101	275
	3	115	155	280
	4	211	222	385
4	1	93	110	260
	2	85	100	260
	3	110	150	265
	4	223	244	365

Các kết quả bình thường đối với hàm lượng glucoza trước bữa ăn nằm trong khoảng từ 80 đến 120mmol/l. Các kết quả bình thường đối với hàm lượng glucoza sau bữa ăn sẽ bằng 160mmol/l hoặc nhỏ hơn. Hàm lượng fructosamin bình thường là nhỏ

hơn 265. Nằm trong khoảng từ 265 đến 280 cho biết việc kiểm soát glucoza trong máu tuyệt vời; từ 280 đến 500 cho biết việc kiểm soát glucoza trong máu tốt; từ 320 đến 340 cho biết việc kiểm soát glucoza trong máu hợp lý; và lớn hơn 350 cho biết việc kiểm soát glucoza trong máu kém.

Người bệnh 4 được dùng giả thuốc.

Các kết quả này thể hiện rằng khi dùng chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học của sáng chế là có hiệu quả để điều trị bệnh đái tháo đường typ 2.

Mặc dù sáng chế được mô tả xét đến các phương án được ưu tiên khác nhau, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ rằng các cải biến, thay thế, bổ qua và thay đổi khác nhau có thể được tạo ra mà không tách rời phạm vi của sáng chế. Do đó, dự định rằng phạm vi của sáng chế bị giới hạn bởi phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ, bao gồm các thể tương đương của nó.

Yêu cầu bảo hộ

1. Chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm:

(a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó v và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 24 đến 682 và w là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 273 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; và

(b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó y và z là số lượng đơn vị lặp lại y nằm trong khoảng từ 3 đến 45 và z nằm trong khoảng từ 7 đến 327, trong đó tỷ lệ giữa copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 3:2 đến 1:19 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này; và

(c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm, trong đó ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 21,1% khối lượng đến 40% khối lượng.

2. Chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học theo điểm 1, trong đó một trong số ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm là ivermectin, levonorgestrel, xyclosporin, progesteron, bupivacain bazơ hoặc medroxyprogesteron axetat.

3. Chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm:

(a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó v và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 24 đến 682 và w là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 273, v và x là các đơn vị lặp lại lactyl hoặc lactoyl và w là các đơn vị lặp lại etylen glycol và $v=x$ hoặc $v \neq x$; và

(b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó y và z là số lượng đơn vị lặp lại, y nằm trong khoảng từ 3 đến 45 và z nằm trong khoảng từ 7 đến 327, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen glycol và z là số lượng đơn vị lặp lại lactyl hoặc lactoyl, trong đó tỷ lệ giữa copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối CA phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 3:2 đến 1:19 trong chế phẩm dược chất dễ phân huỷ sinh học này; và

(c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm, trong đó ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 21,1% khối lượng đến 40% khối lượng.

4. Chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học theo điểm 3, trong đó ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm là ivermectin, levonorgestrel, xyclosporin, progesteron, bupivacain bazơ hoặc medroxyprogesteron axetat.

5. Chế phẩm phân phối dược chất dễ phân huỷ sinh học bao gồm:

(a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, v và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 24 đến 682 và w là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 273 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; và

(b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó, y và z là số lượng đơn vị lặp lại, y nằm trong khoảng từ 3 đến 45 và z nằm trong khoảng từ 7 đến 327, trong đó tỷ lệ giữa copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 3:2 đến 1:19 trong chế phẩm dược chất dễ phân huỷ sinh học này; và

(c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm, trong đó ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm này là hỗn dịch không hoàn chỉnh.

6. Chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học theo điểm 5, trong đó ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm là ivermectin, levonorgestrel, xyclosporin, progesteron, bupivacain hoặc medroxyprogesteron axetat.

7. Chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học, trong đó chế phẩm này bao gồm:

(a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 45% khối lượng của tổng chế phẩm và có công thức:



trong đó, v và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 24 đến 682 và w là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 273; và

(b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 8% khối lượng đến 50% khối lượng của tổng chế phẩm và có công thức:



trong đó, y và z là số lượng đơn vị lặp lại, y nằm trong khoảng từ 3 đến 45 và z nằm trong khoảng từ 7 đến 327, trong đó tỷ lệ giữa copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học của (a) và copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 3:2 đến 1:19 trong chế phẩm được chất dễ phân huỷ sinh học này và

(c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 21,1% khối lượng đến 40% khối lượng của tổng chế phẩm và một dung môi hữu cơ.

8. Chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học theo điểm 7, trong đó ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm là ivermectin, levonorgestrel, xyclosporin, progesteron, bupivacain hoặc medroxyprogesteron axetat.

9. Chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó tỷ lệ mol của axit lactic với etylen oxit trong chế phẩm này nằm trong khoảng từ 0,5 đến 22,3 đối với copolyme ba khối và nằm trong khoảng từ 0,8 đến 13 đối với copolyme hai khối.

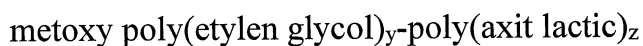
10. Chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó chế phẩm này là chất lỏng có thể tiêm được mà khi được đưa vào trong cơ thể động vật hoặc thực vật trở thành mảnh ghép cứng.

11. Phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

(i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme ba khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó v và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 24 đến 682 và w là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 273 trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối dễ phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó y và z là số lượng đơn vị lặp lại, y nằm trong khoảng từ 3 đến 45 và z nằm trong khoảng từ 7 đến 327, với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 3,2 đến 1:19 để tạo ra hỗn hợp polyme; và

(ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này, trong đó ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 21,1% khối lượng đến 40% khối lượng.

12. Phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học theo điểm 11, trong đó ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm được bổ sung vào hỗn hợp polyme là ivermectin, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron, bupivacain hoặc medroxyprogesteron axetat.

13. Phương pháp điều chế chế phẩm phân phối được chất dễ phân huỷ sinh học theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

(i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme ba khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó v và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 24 đến 682 và w là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 273, trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó y và z là số lượng đơn vị lặp lại, y nằm trong khoảng từ 3 đến 45 và z nằm trong khoảng từ 7 đến 327, với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 3,2 đến 1:19 để tạo ra hỗn hợp polyme;

(ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này, trong đó ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 21,1% khối lượng đến 40% khối lượng; và

(iii) làm bay hơi dung môi này.

14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm là ivermectin, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron, bupivacain hoặc medroxyprogesteron axetat.

15. Phương pháp điều chế chế phẩm phân phối dược chất để phân huỷ sinh học theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

(i) hoà tan trong dung môi hữu cơ (a) copolyme ba khối để phân huỷ sinh học có công thức:



trong đó v và x là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 24 đến 682 và w là số lượng đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 273, v và x là các đơn vị lặp lại lactyl hoặc lactoyl và w là các đơn vị lặp lại etylen oxit trong đó $v=x$ hoặc $v \neq x$; và (b) copolyme hai khối để phân huỷ sinh học có công thức:

metoxy poly(etylen glycol)_y-poly(axit lactic)_z

trong đó y và z là số lượng đơn vị lặp lại y nằm trong khoảng từ 3 đến 45 và z nằm trong khoảng từ 7 đến 327, y là số lượng đơn vị lặp lại etylen oxit và z số lượng đơn vị lặp lại lactyl hoặc lactoyl, với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 3,2 đến 1:19 để tạo ra hỗn hợp polyme;

(ii) bổ sung ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm vào hỗn hợp polyme này, trong đó ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm này là hỗn dịch không hoàn chỉnh; và

(iii) làm bay hơi dung môi này.

16. Phương pháp theo điểm 15, trong đó ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm là ivermectin, levonorgestrel, cyclosporin, progesteron, bupivacain hoặc medroxyprogesteron axetat.

17. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 11 đến 16, trong đó dung môi hữu cơ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 26% đến 90% khối lượng của tổng chế phẩm.

18. Chế phẩm phân phối dược chất dễ phân hủy sinh học bao gồm:

(a) copolyme ba khối dễ phân hủy sinh học có công thức:

poly(axit lactic)_v-poly(etylen glycol)_w-poly(axit lactic)_x

trong đó v và x là số đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 24 đến 682 và w là số đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 273 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; và

(b) copolyme hai khối dễ phân hủy sinh học có công thức:

metoxy poly(etylen glycol)_y-poly(axit lactic)_z

trong đó y và z là số đơn vị lặp lại, y nằm trong khoảng từ 3 đến 45 và z nằm trong khoảng từ 7 đến 327, trong đó tỷ lệ giữa copolyme ba khối dễ phân hủy sinh học của (a) và copolymer hai khối CA dễ phân hủy sinh học của (b) nằm trong khoảng từ 2,0 đến 4,0 trong chế phẩm dược chất dễ phân hủy sinh học này; và

(c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm.

19. Chế phẩm phân phối dược chất dễ phân hủy sinh học bao gồm:

(a) copolyme ba khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó v và x là số đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 24 đến 682 và w là số đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 273 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; và

(b) copolyme hai khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó y và z là số đơn vị lặp lại y nằm trong khoảng từ 3 đến 45 và z nằm trong khoảng từ 7 đến 327, trong đó copolyme này có mặt với lượng từ 2,5% khối lượng đến 17,5% khối lượng của tổng chế phẩm và

(c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm.

20. Chế phẩm phân phối dược chất dễ phân hủy sinh học bao gồm:

(a) copolyme ba khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó v và x là số đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 24 đến 682 và w là số đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 273 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; và

(b) copolyme hai khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó y và z là số đơn vị lặp lại y nằm trong khoảng từ 3 đến 45 và z nằm trong khoảng từ 7 đến 327, trong đó copolymer ba khối này có mặt với lượng từ 1,2% khối lượng đến 2,9% khối lượng của tổng chế phẩm và

(c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm.

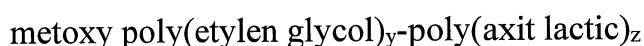
21. Chế phẩm phân phối dược chất dễ phân hủy sinh học bao gồm:

(a) copolyme ba khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó v và x là số đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 24 đến 682 và w là số đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 273 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; và

(b) copolyme hai khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó y và z là số đơn vị lặp lại y nằm trong khoảng từ 3 đến 45 và z nằm trong khoảng từ 7 đến 327, trong đó copolymer hai khối này có mặt với lượng từ 1,0% khối lượng đến 7,5% khối lượng của tổng chế phẩm và (c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm.

22. Chế phẩm phân phối dược chất dễ phân hủy sinh học bao gồm:

(a) copolyme ba khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó v và x là số đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 24 đến 682 và w là số đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 đến 273 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; và

(b) copolyme hai khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó y và z là số đơn vị lặp lại y nằm trong khoảng từ 3 đến 45 và z nằm trong khoảng từ 7 đến 327, còn bao gồm dung môi hữu cơ, dung môi này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 75 % khối lượng đến 87,5% khối lượng của tổng chế phẩm và

(c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm.

23. Chế phẩm phân phối dược chất dễ phân hủy sinh học bao gồm:

(a) copolyme ba khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó v và x là số đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 24 đến 682 và w là số đơn vị lặp lại nằm trong khoảng từ 4 to 273 và $v=x$ hoặc $v \neq x$; và

(b) copolyme hai khối dễ phân hủy sinh học có công thức:



trong đó y và z là số đơn vị lặp lại y nằm trong khoảng từ 3 đến 45 và z nằm trong khoảng từ 7 đến 327, trong đó tỷ lệ phân tử gam giữa axit lactic và etylen glycol trong chế phẩm này nằm trong khoảng từ 3,5 đến 4,0 đối với copolyme ba khối và nằm trong khoảng từ 2,3 đến 5,0 đối với copolyme hai khối và

(c) ít nhất một thành phần kỵ nước có hoạt tính dùng trong dược phẩm.

24. Chế phẩm phân phối được chất dễ phân hủy sinh học theo điểm 1, trong đó các copolyme có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2,5% khối lượng đến 50% khối lượng của tổng chế phẩm.

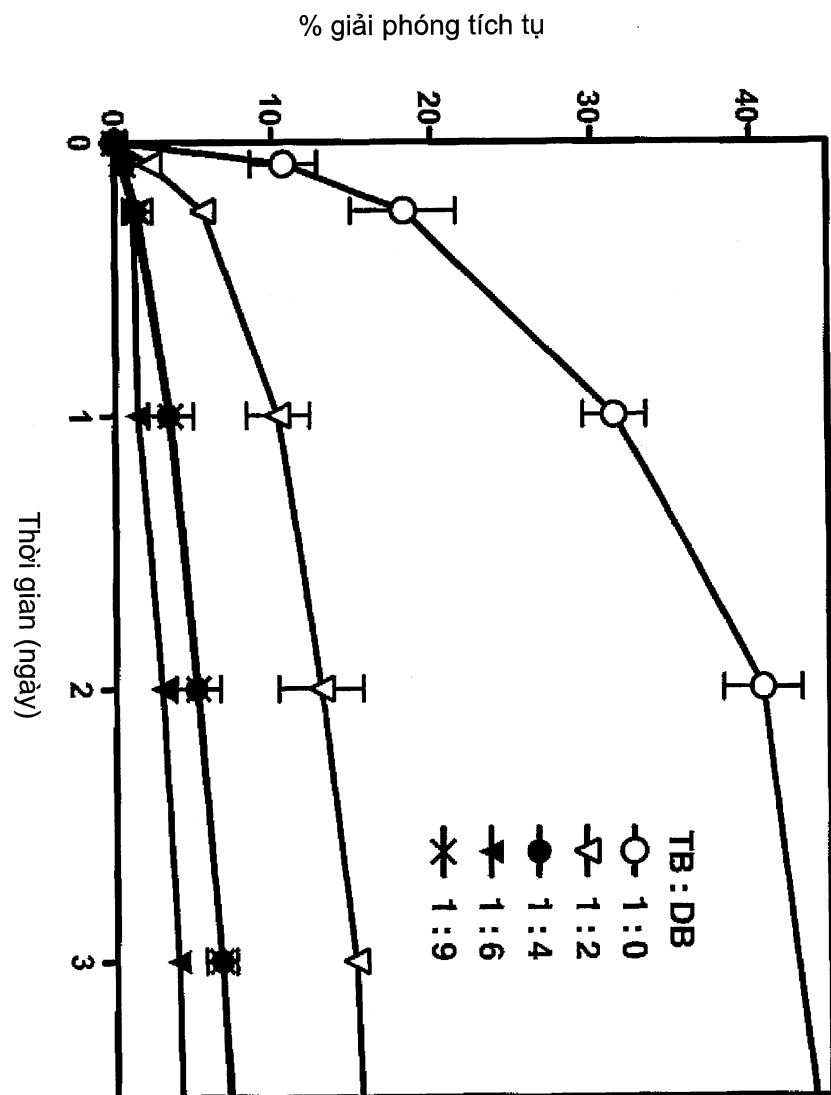


Fig.1

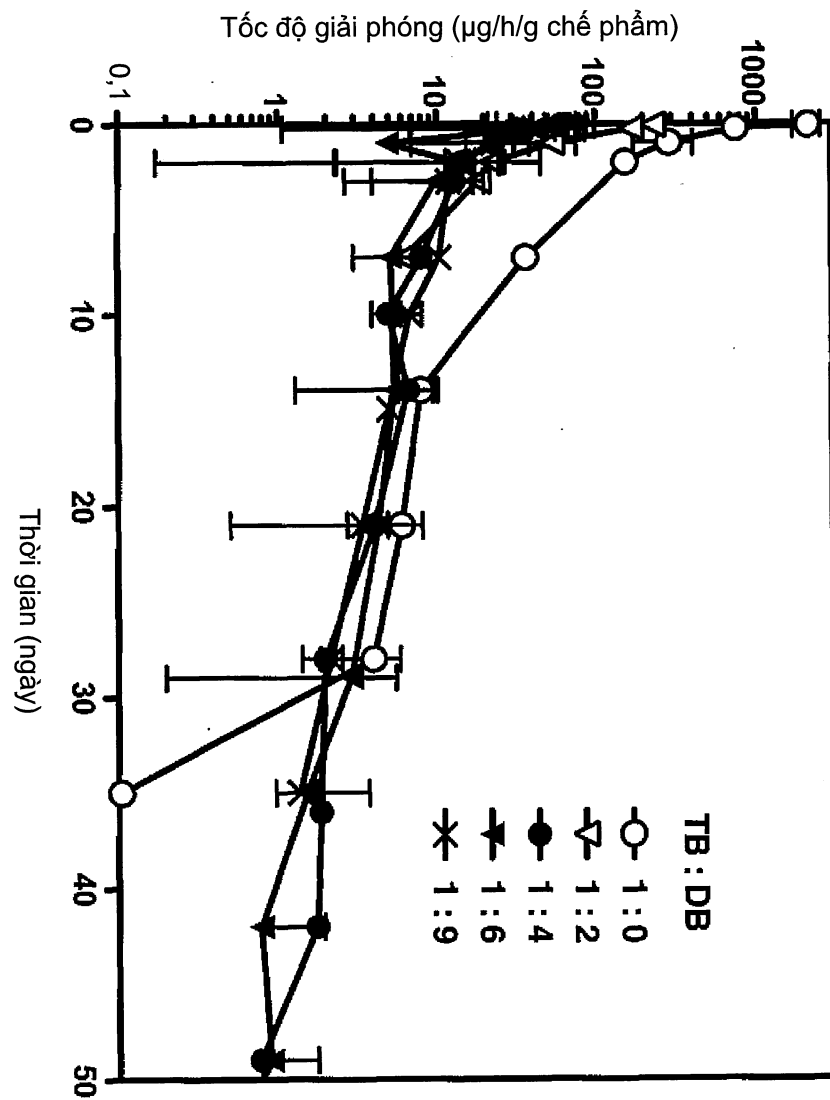


Fig.2

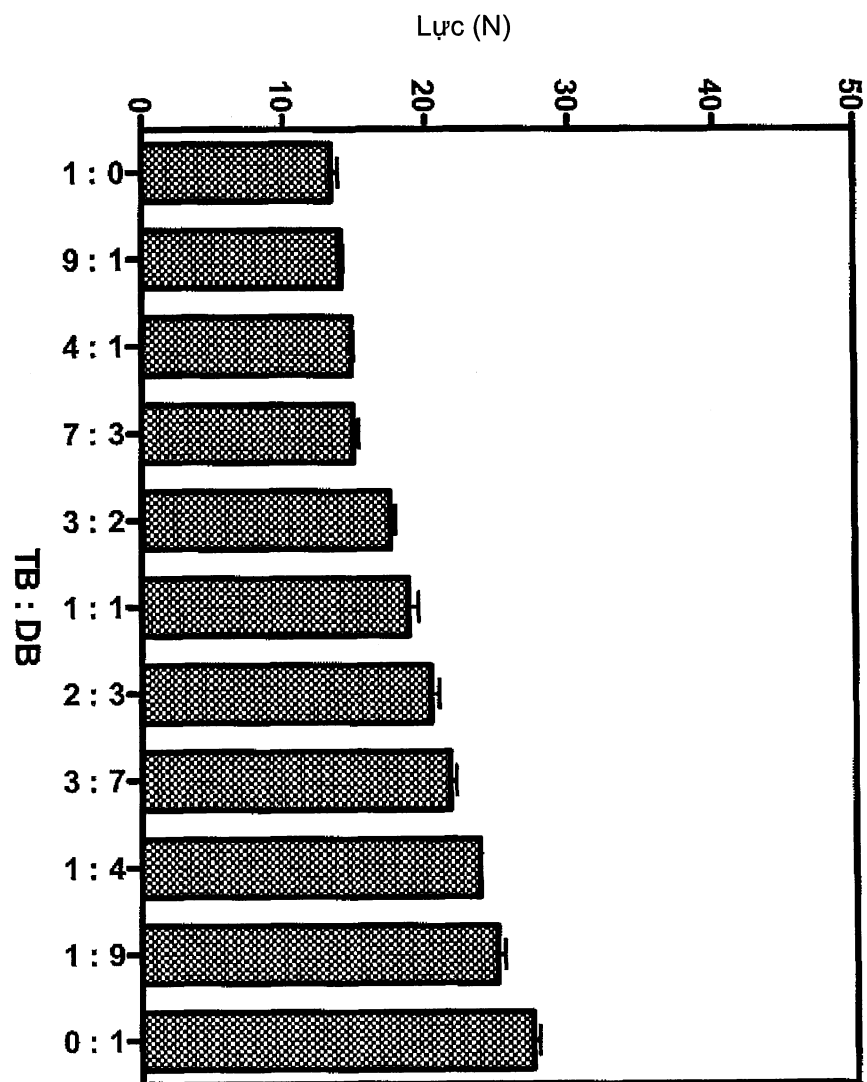


Fig.3

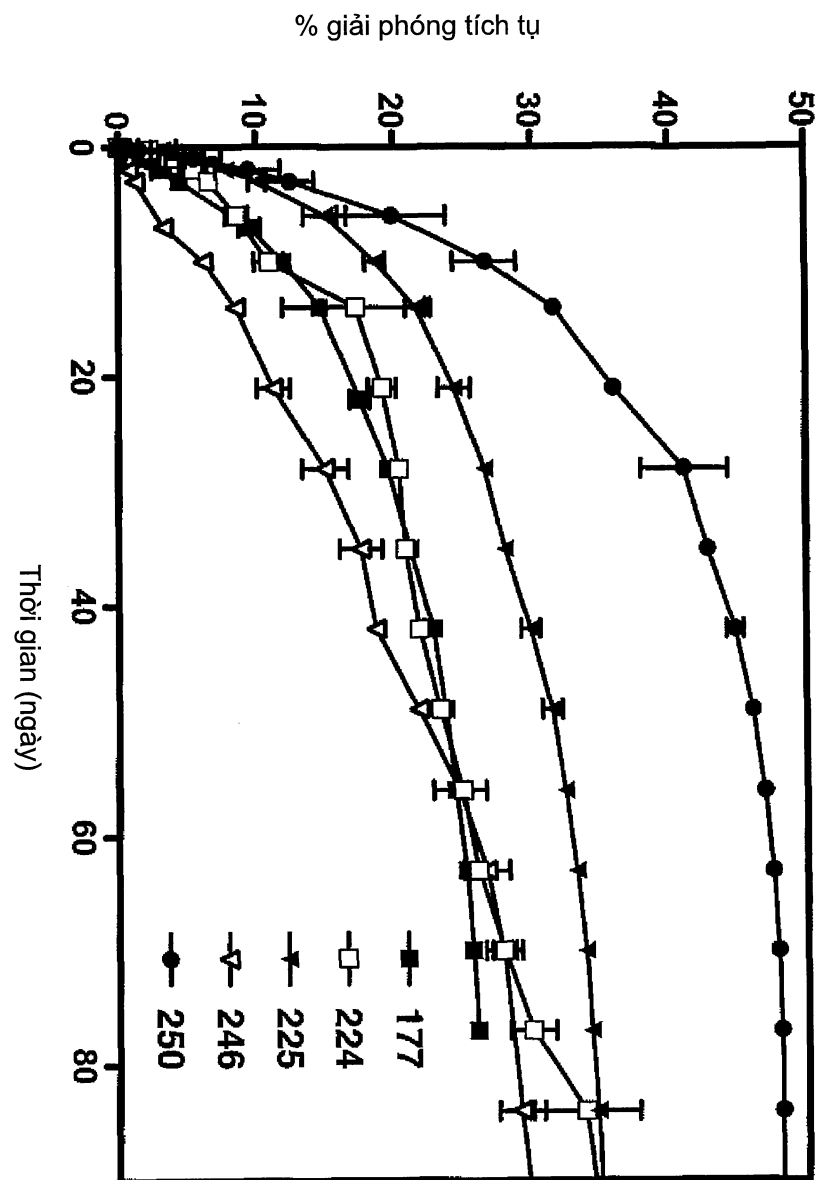


Fig.4

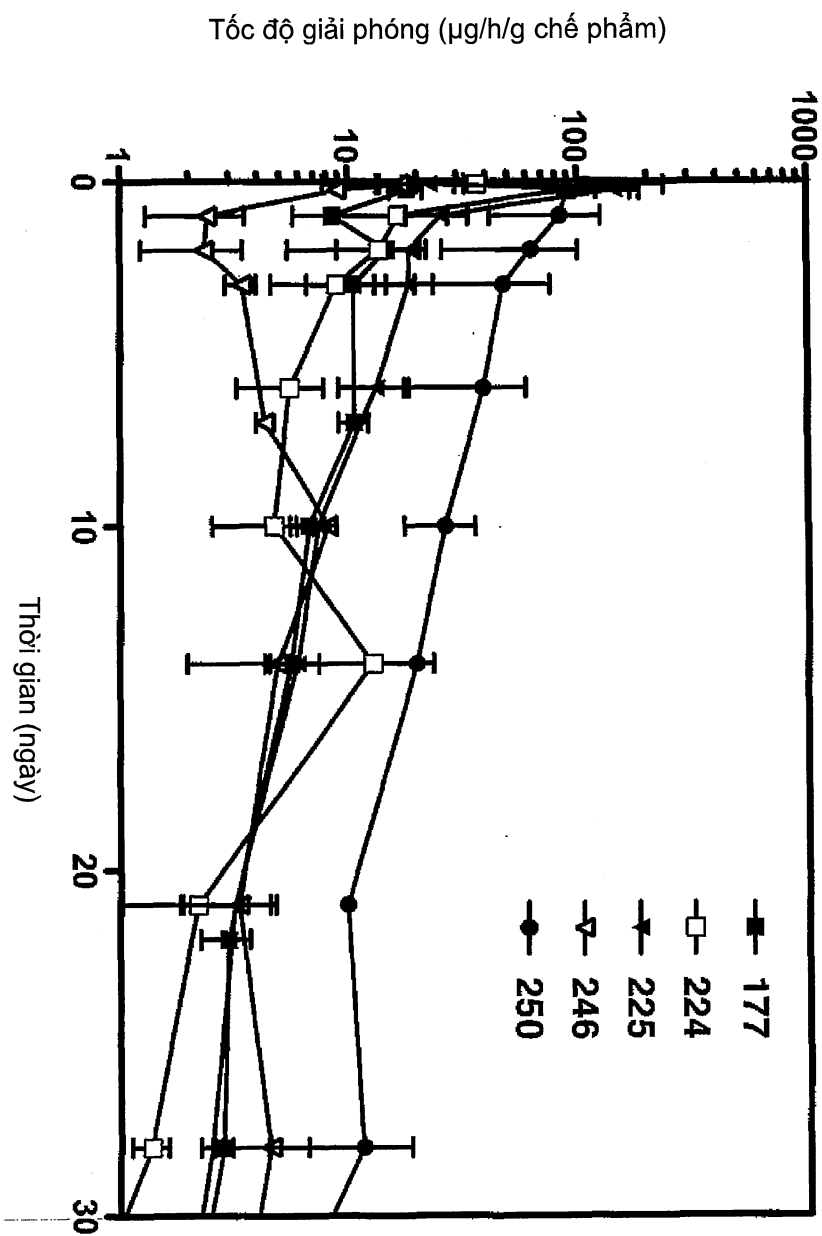


Fig.5

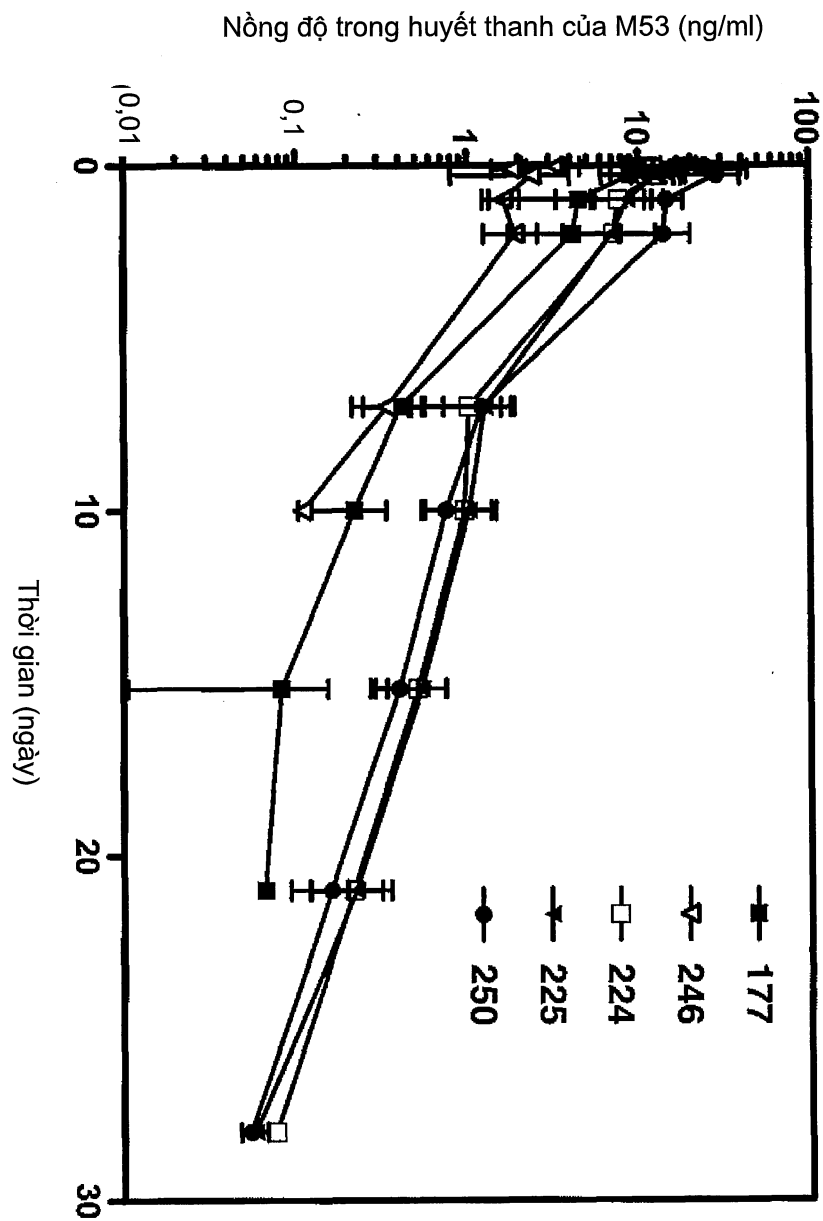


Fig.6

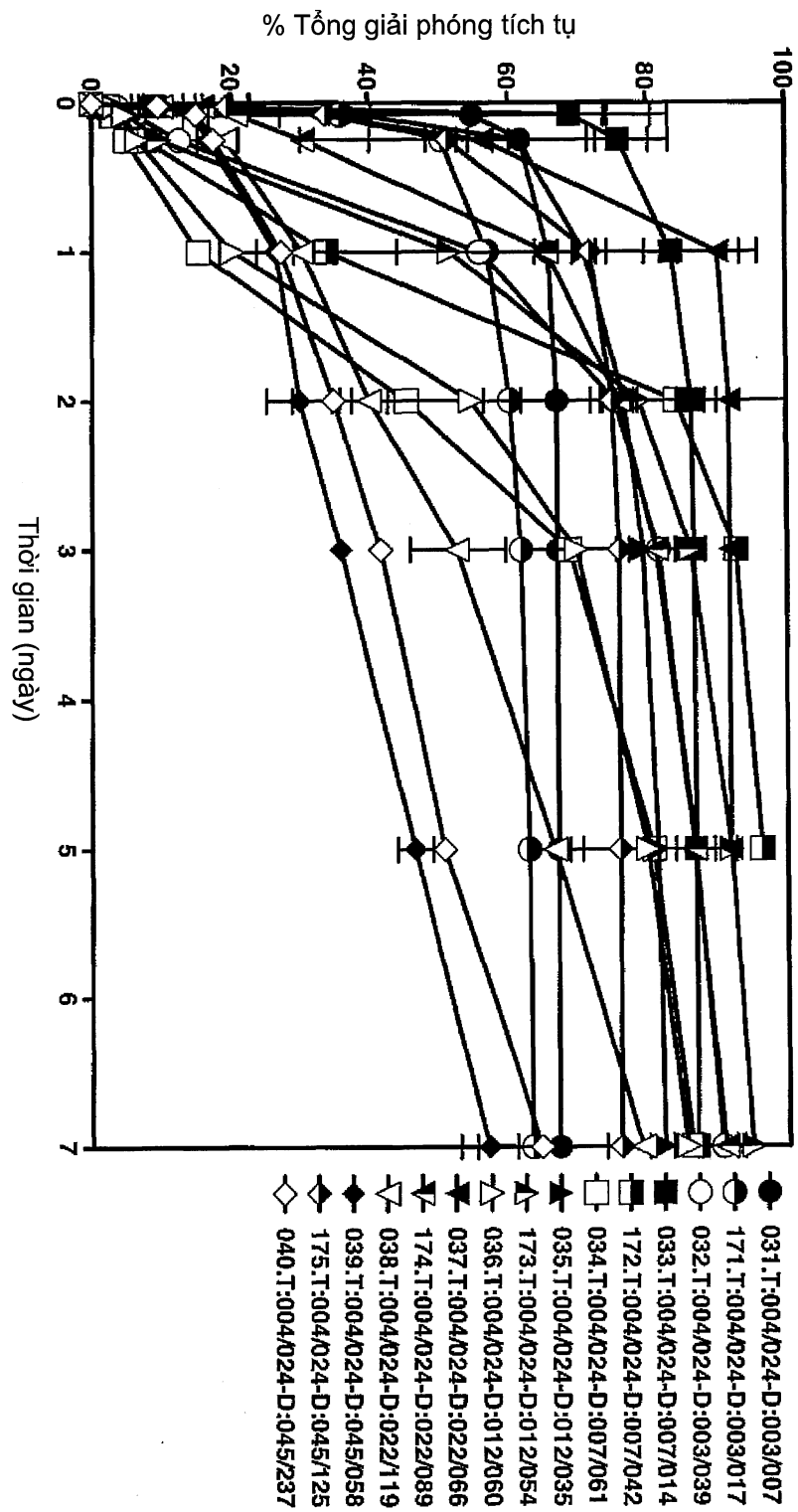


Fig.7

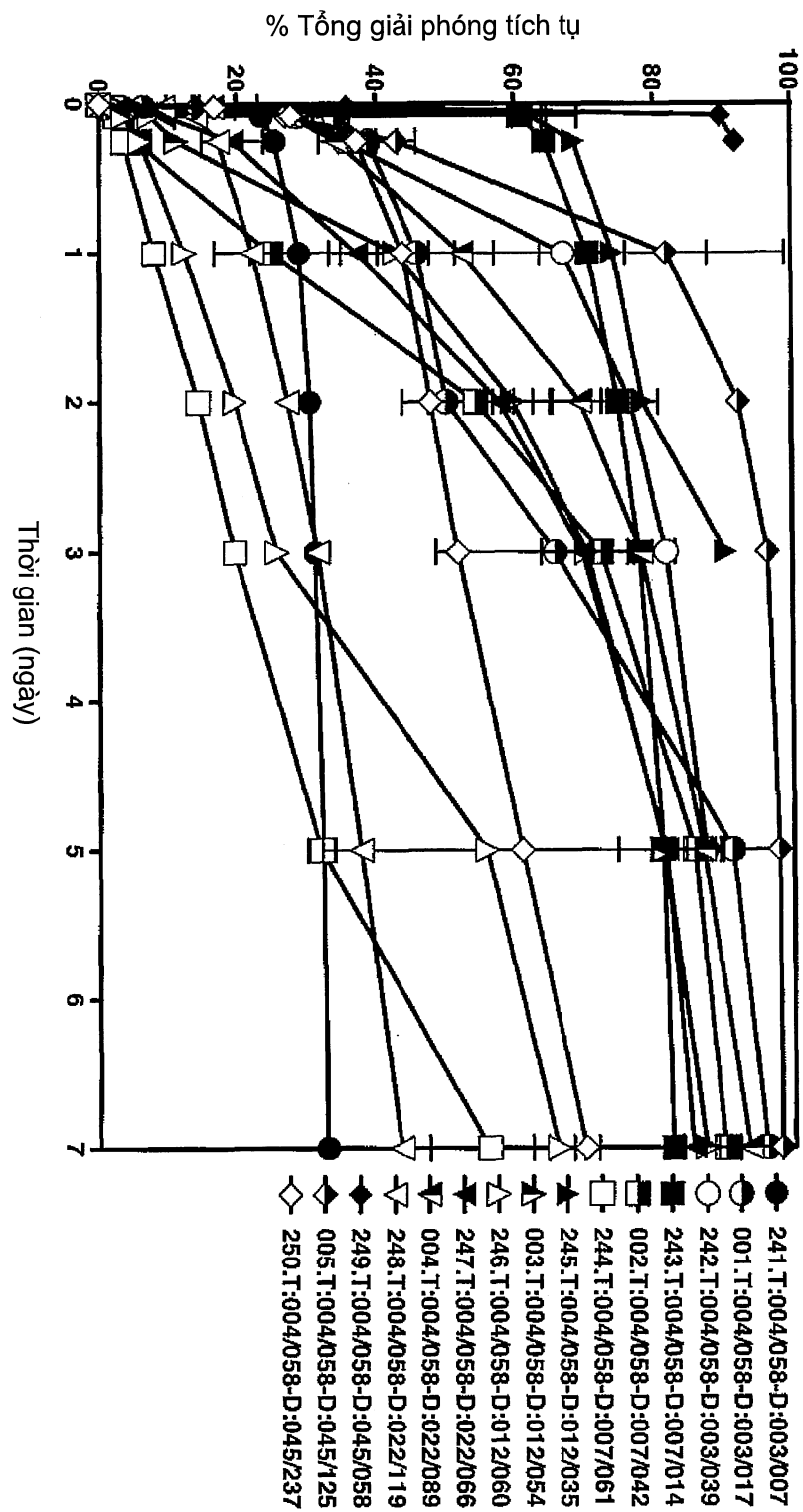


Fig.8

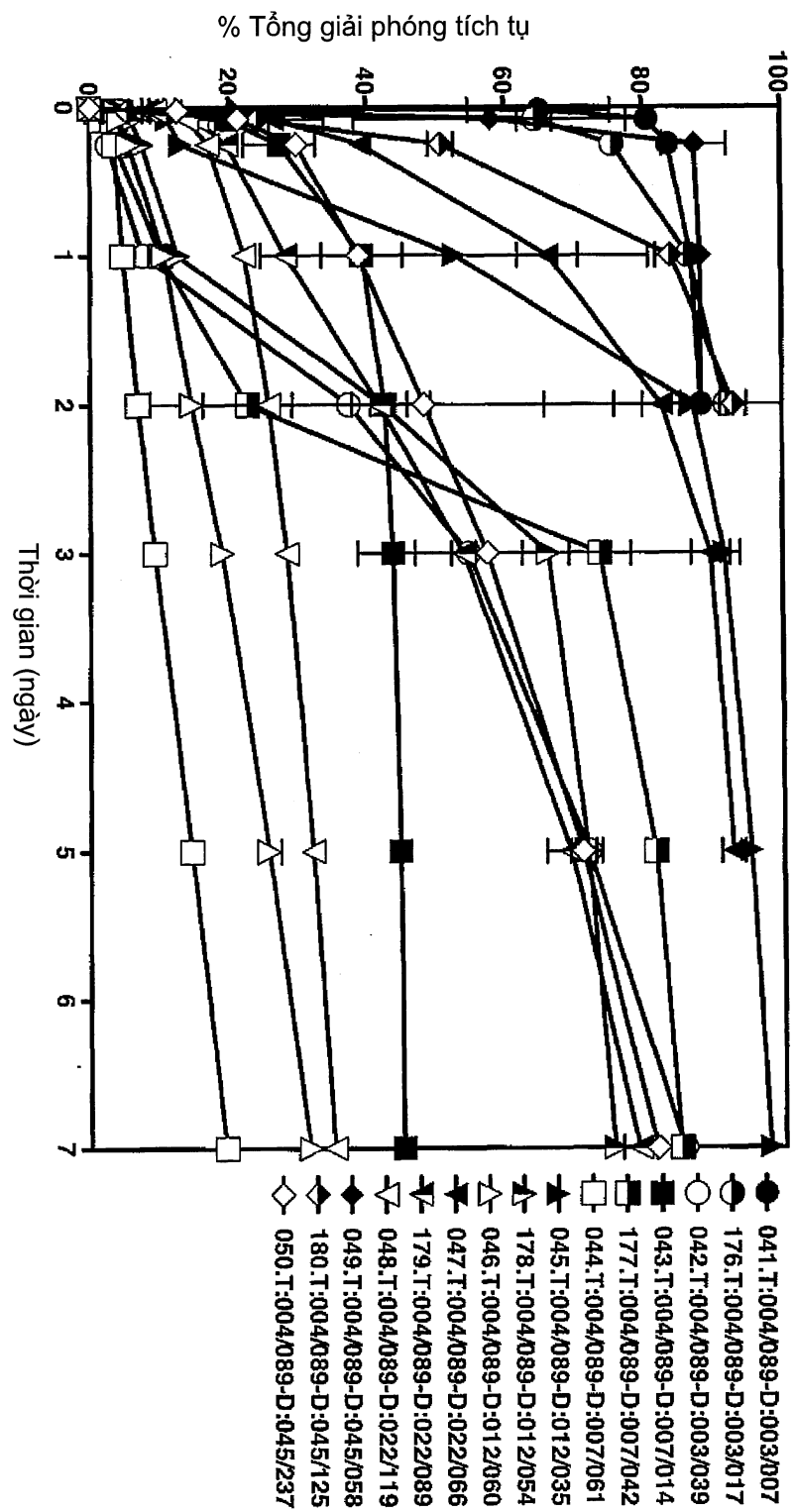


Fig.9

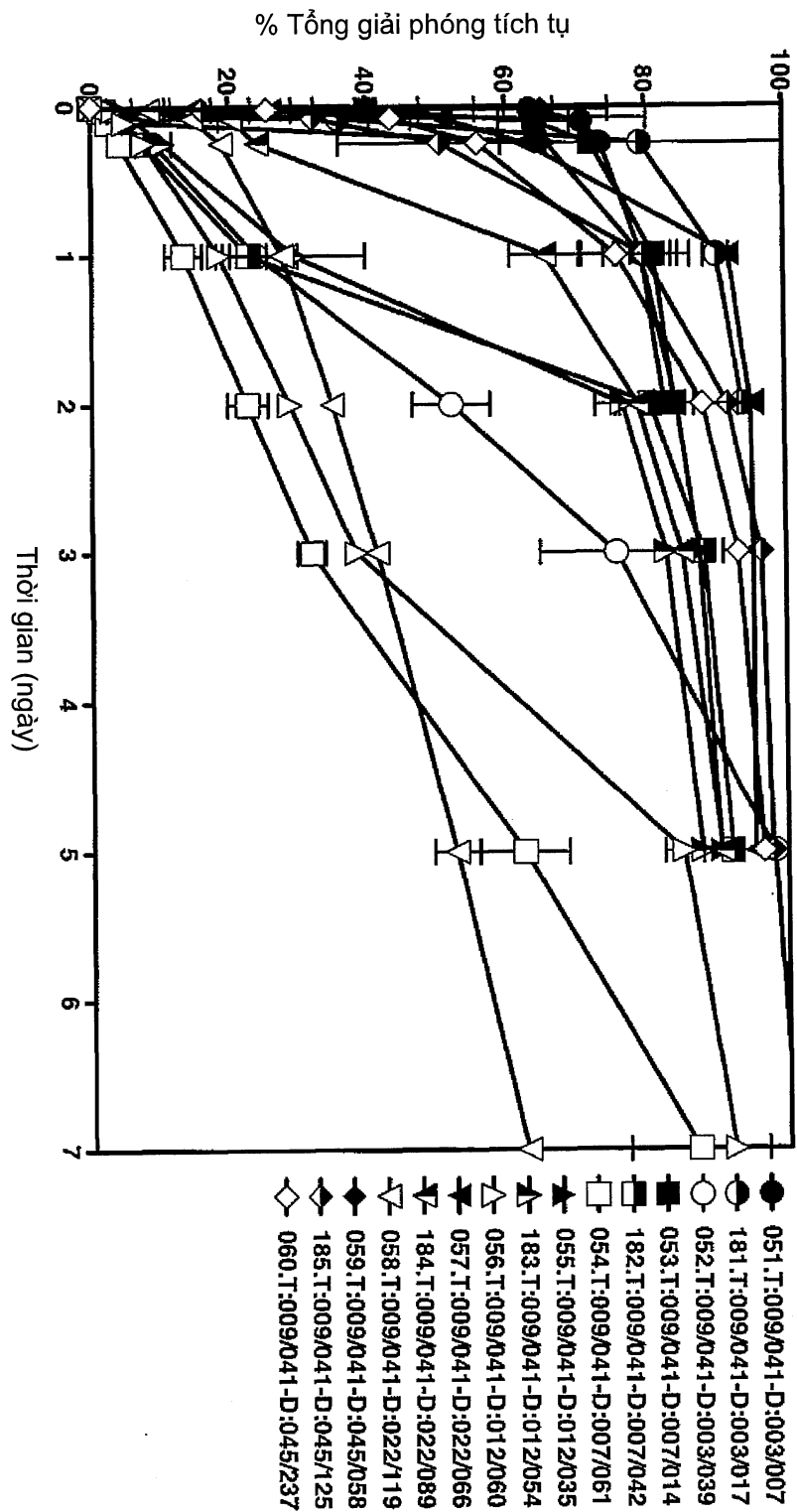


Fig.10

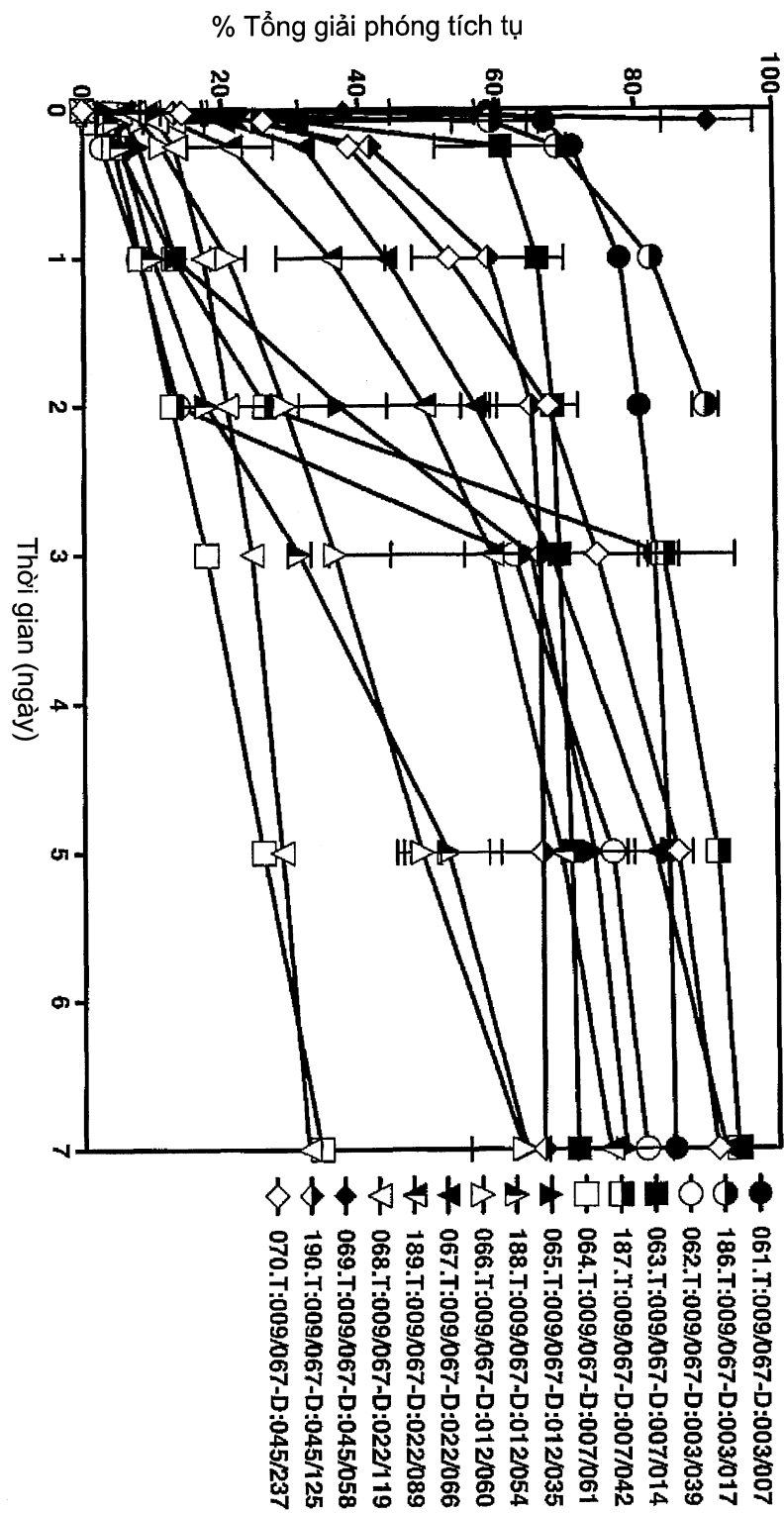


Fig.11

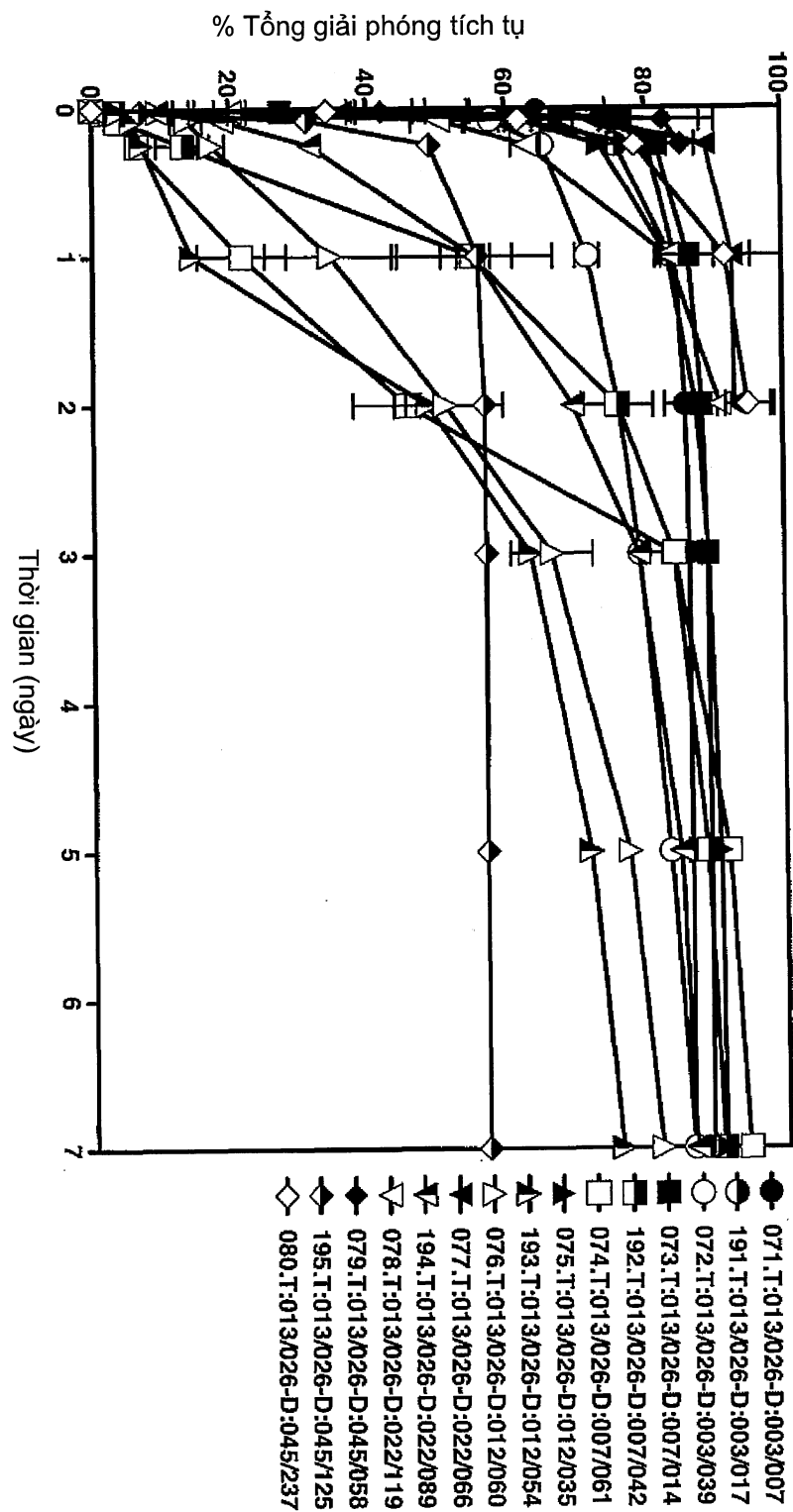


Fig.12

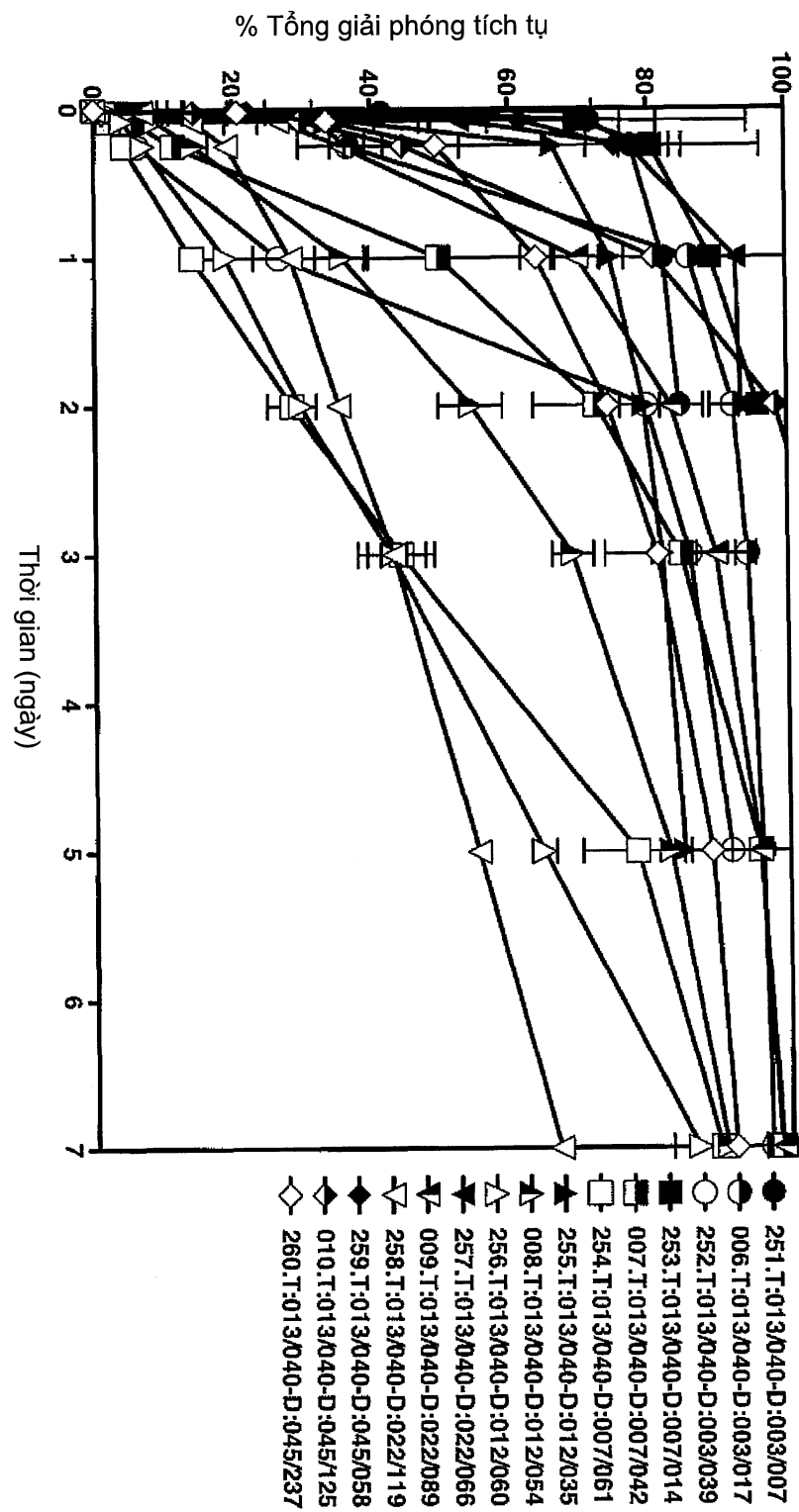


Fig.13

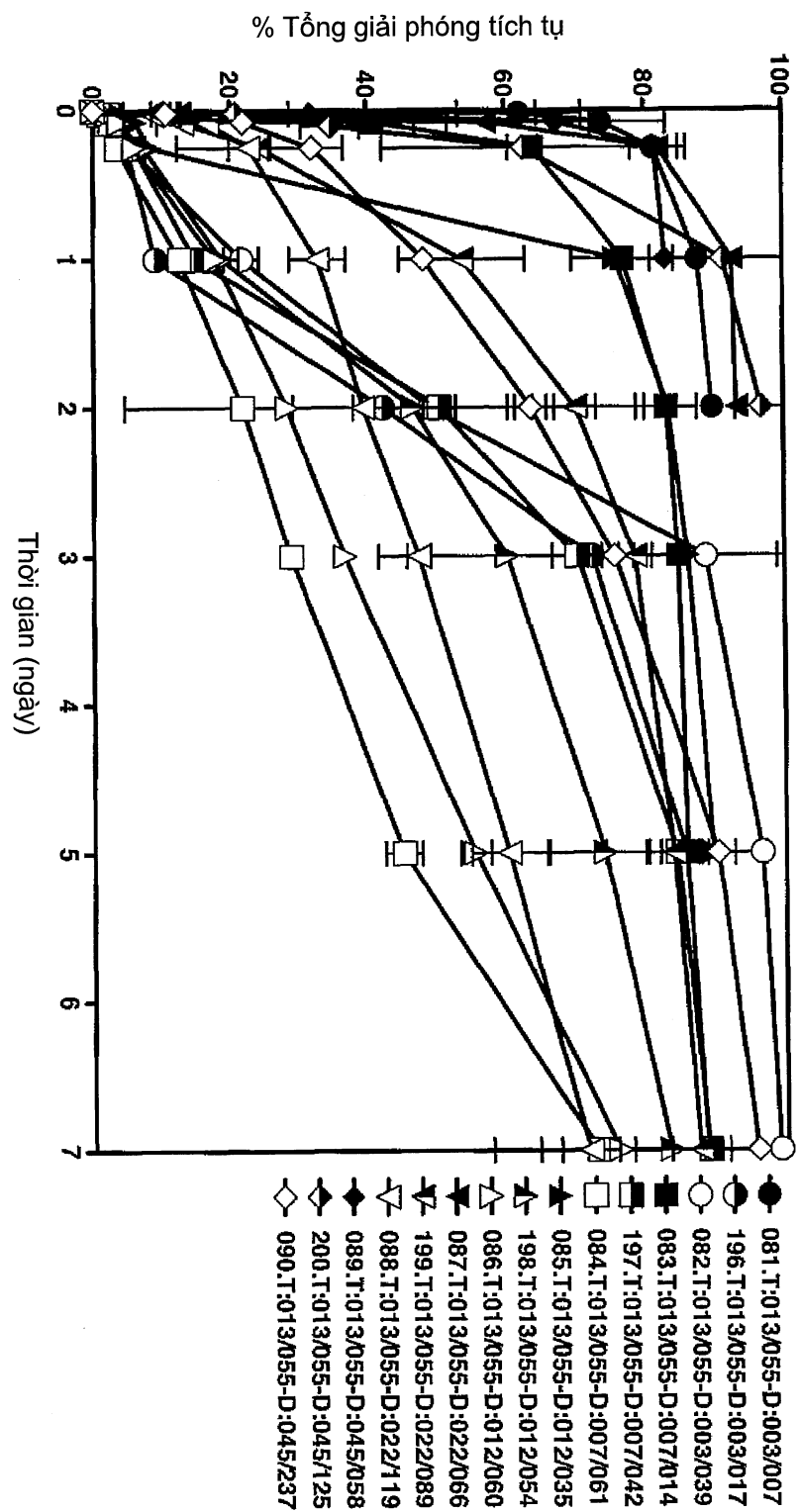


Fig.14

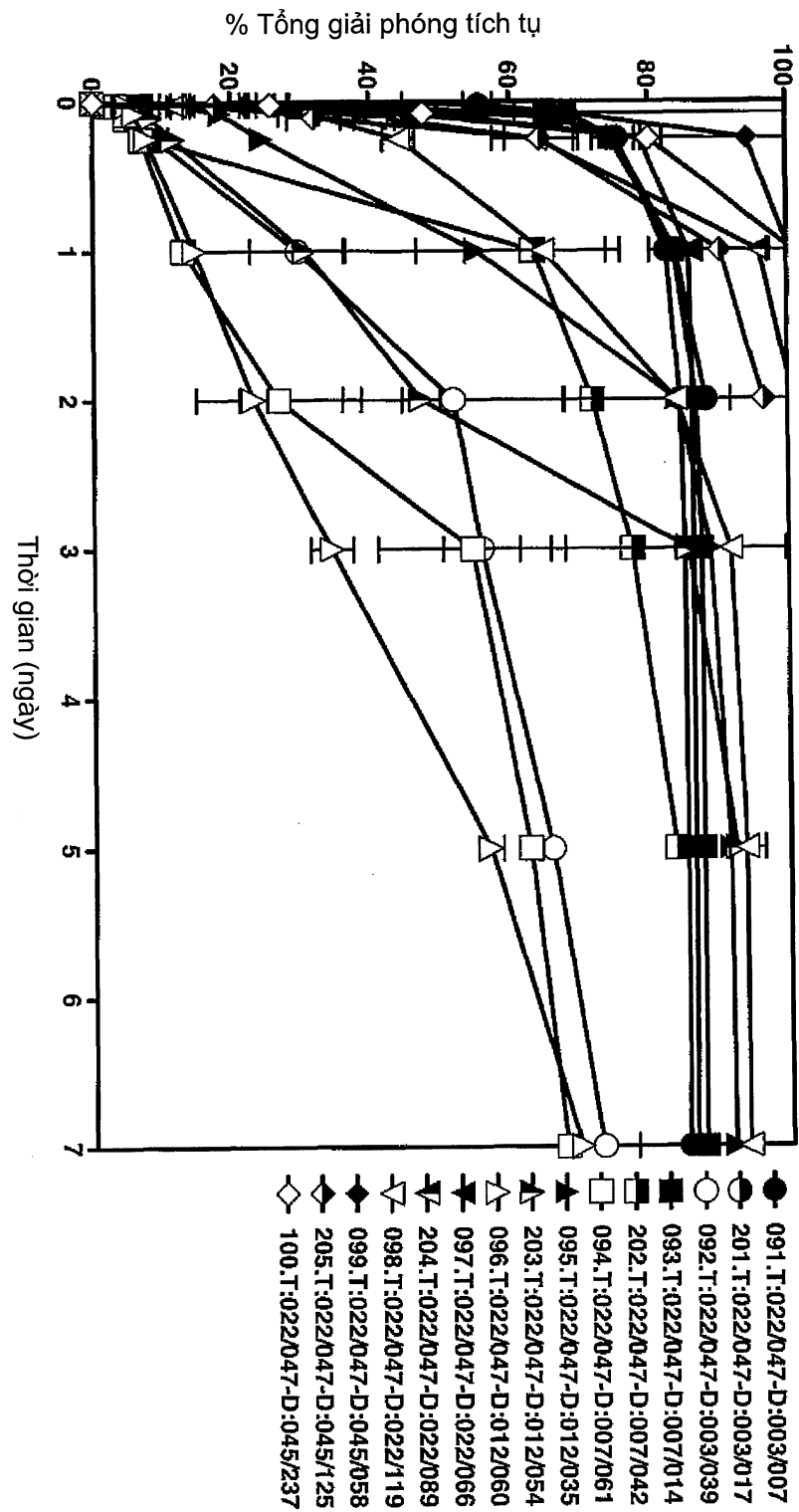


Fig.15

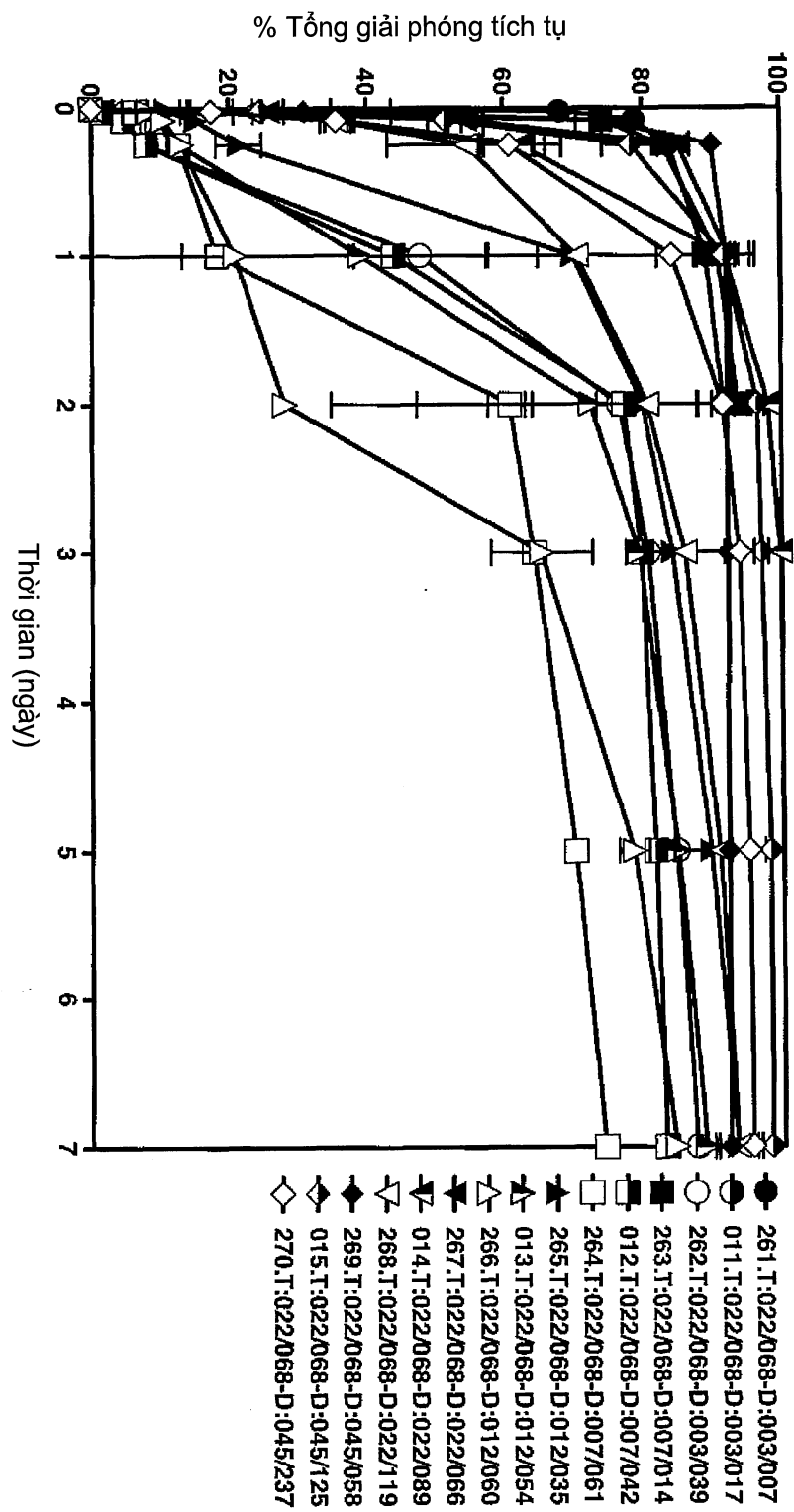


Fig.16

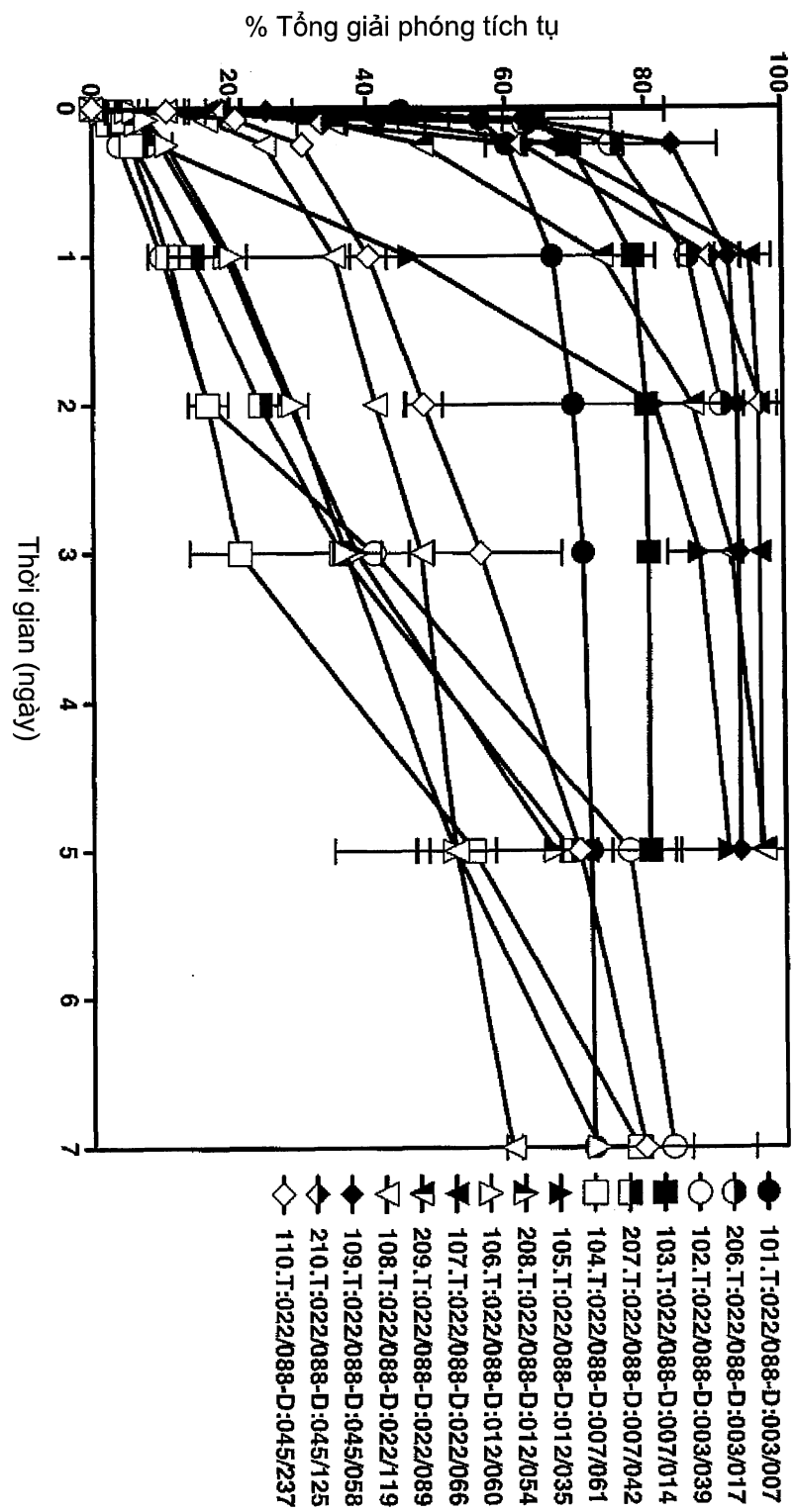


Fig.17

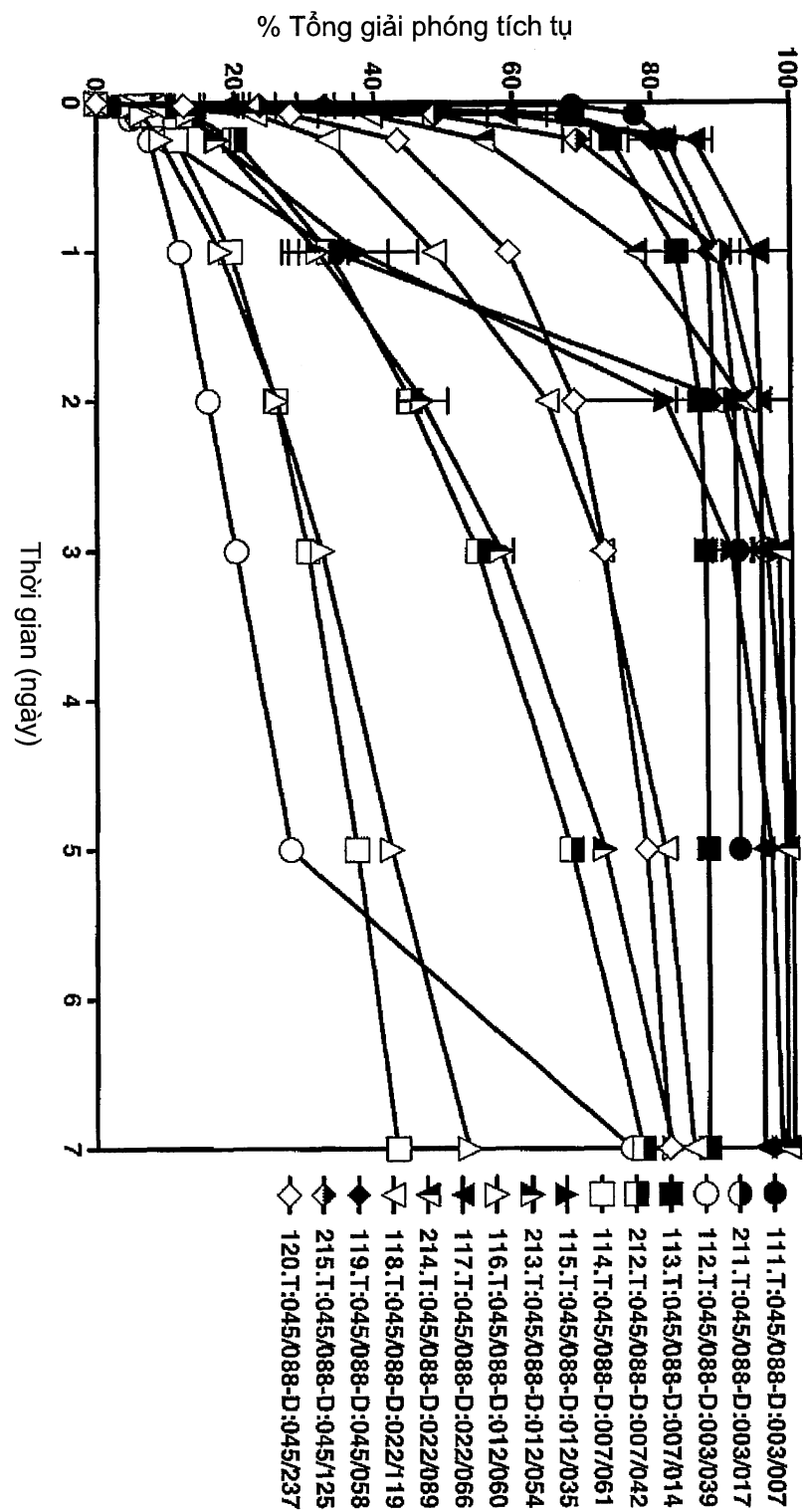


Fig.18

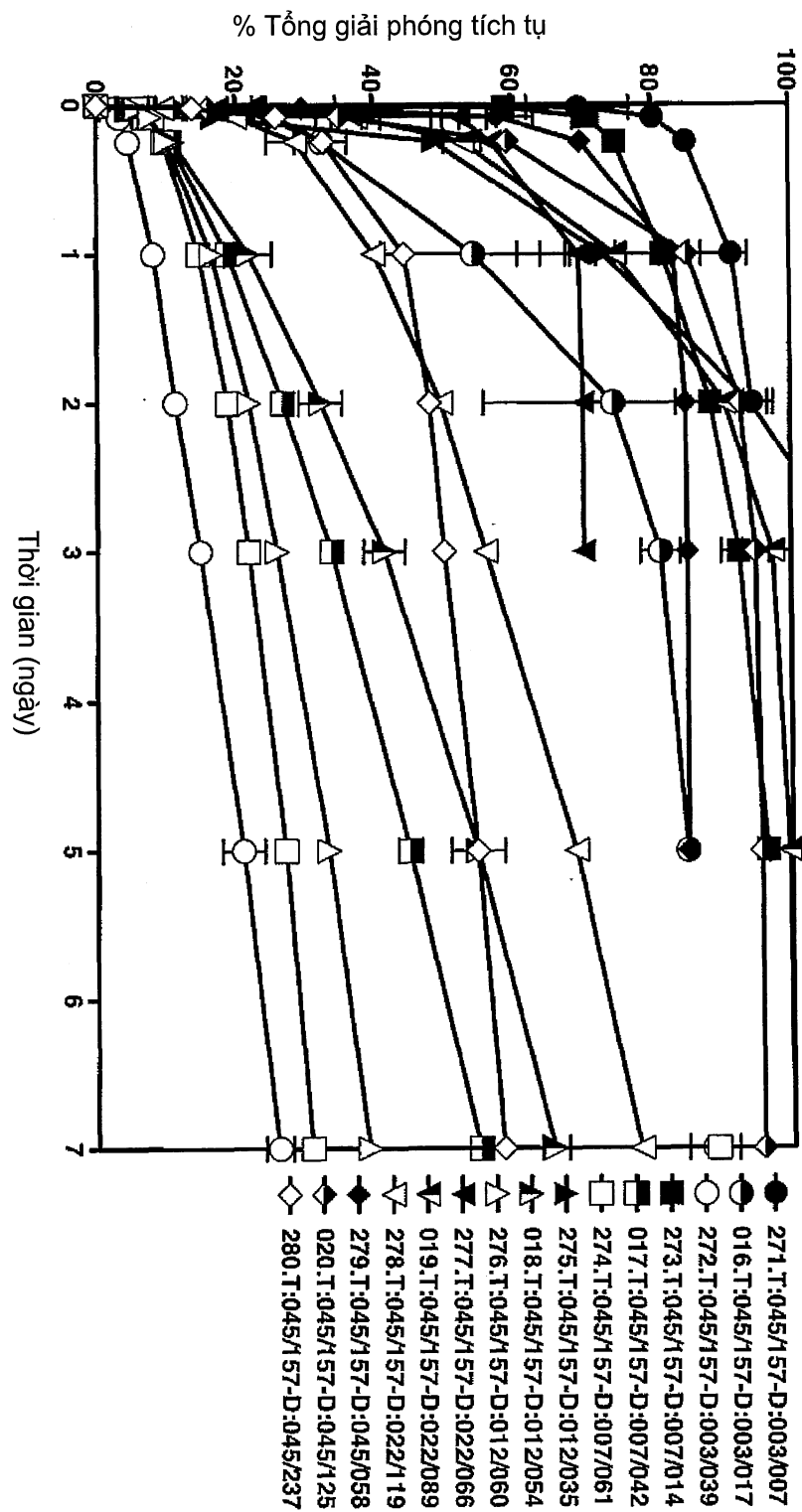


Fig.19

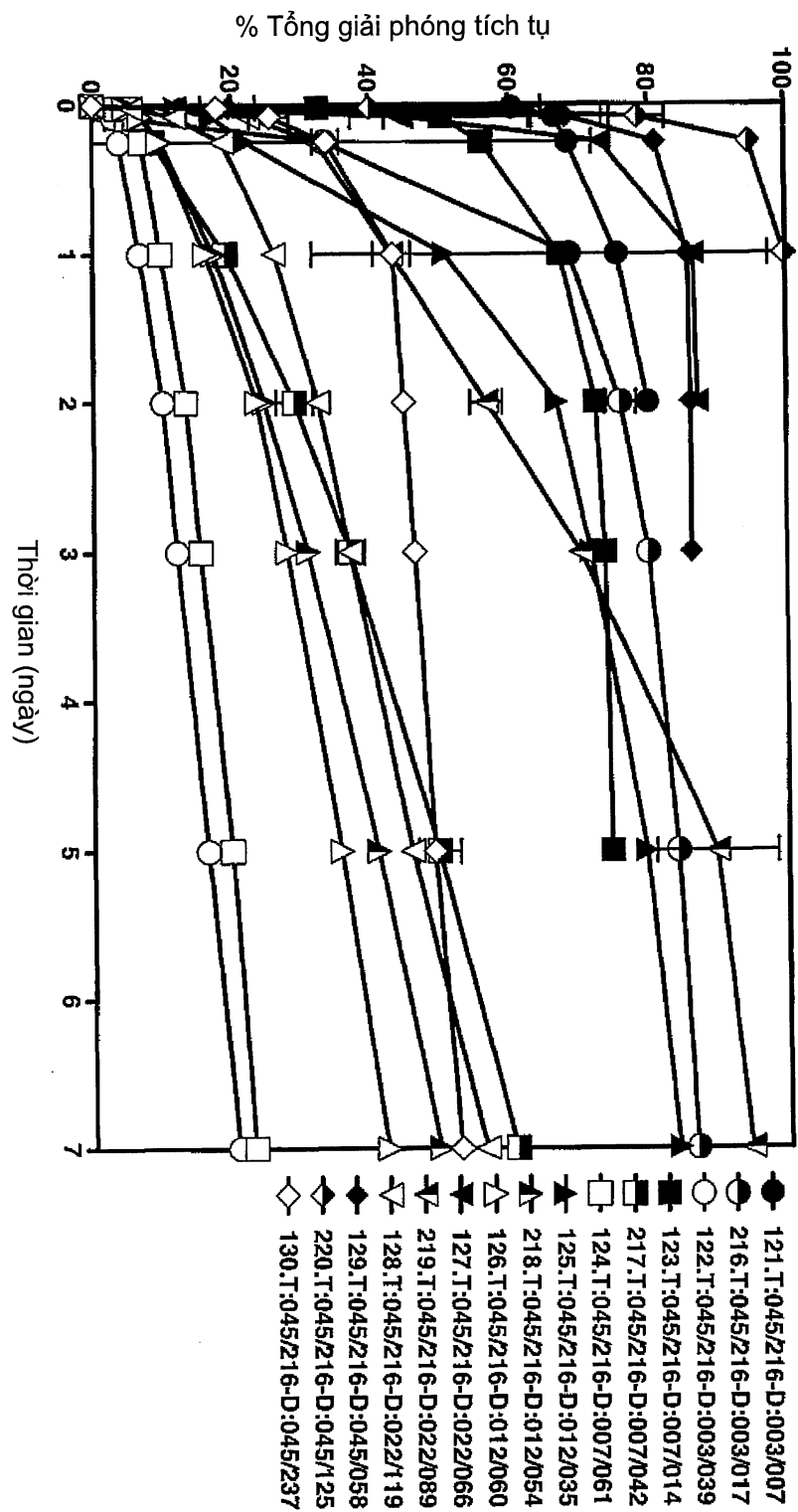


Fig.20

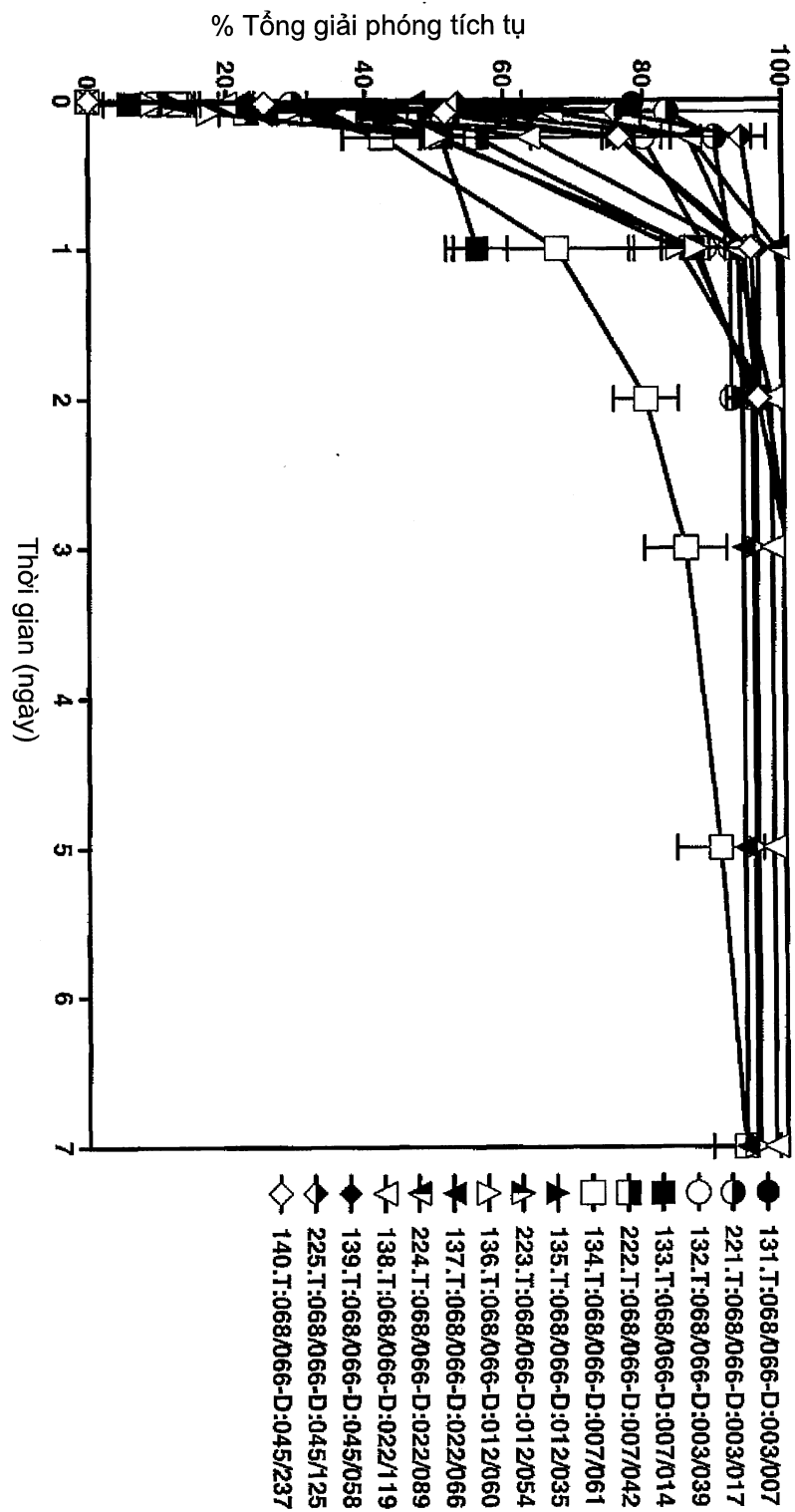


Fig.21

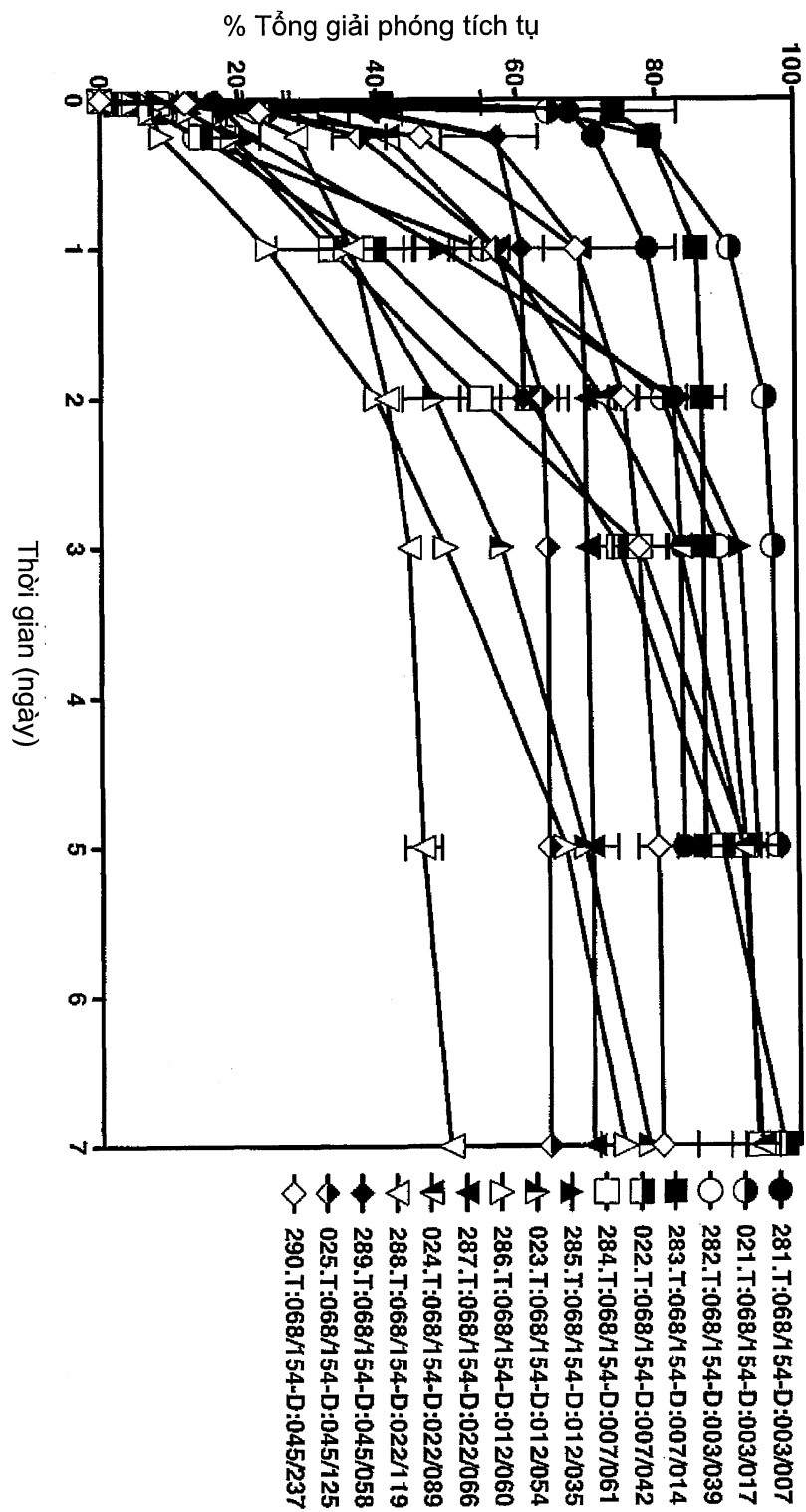


Fig.22

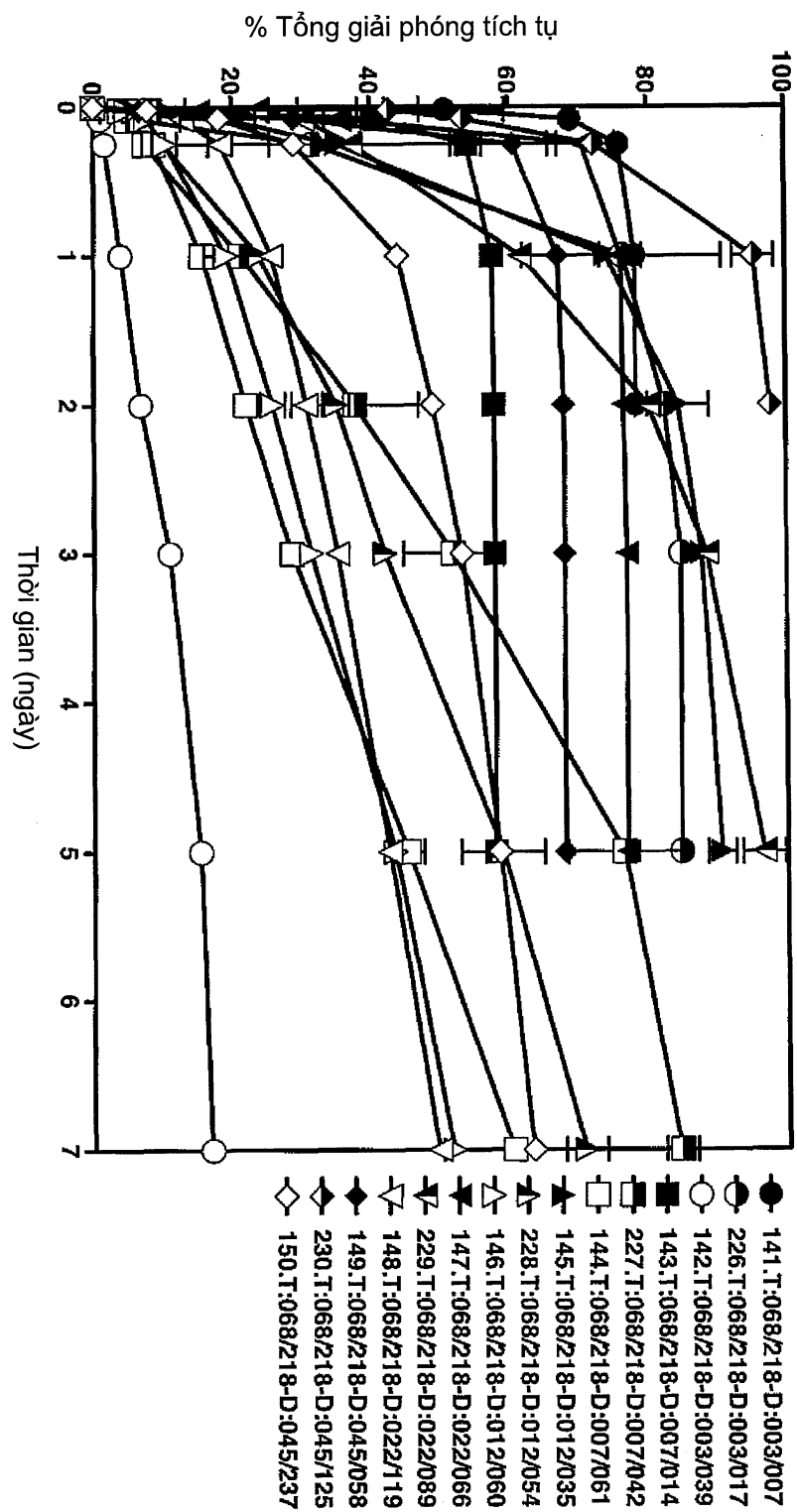


Fig.23

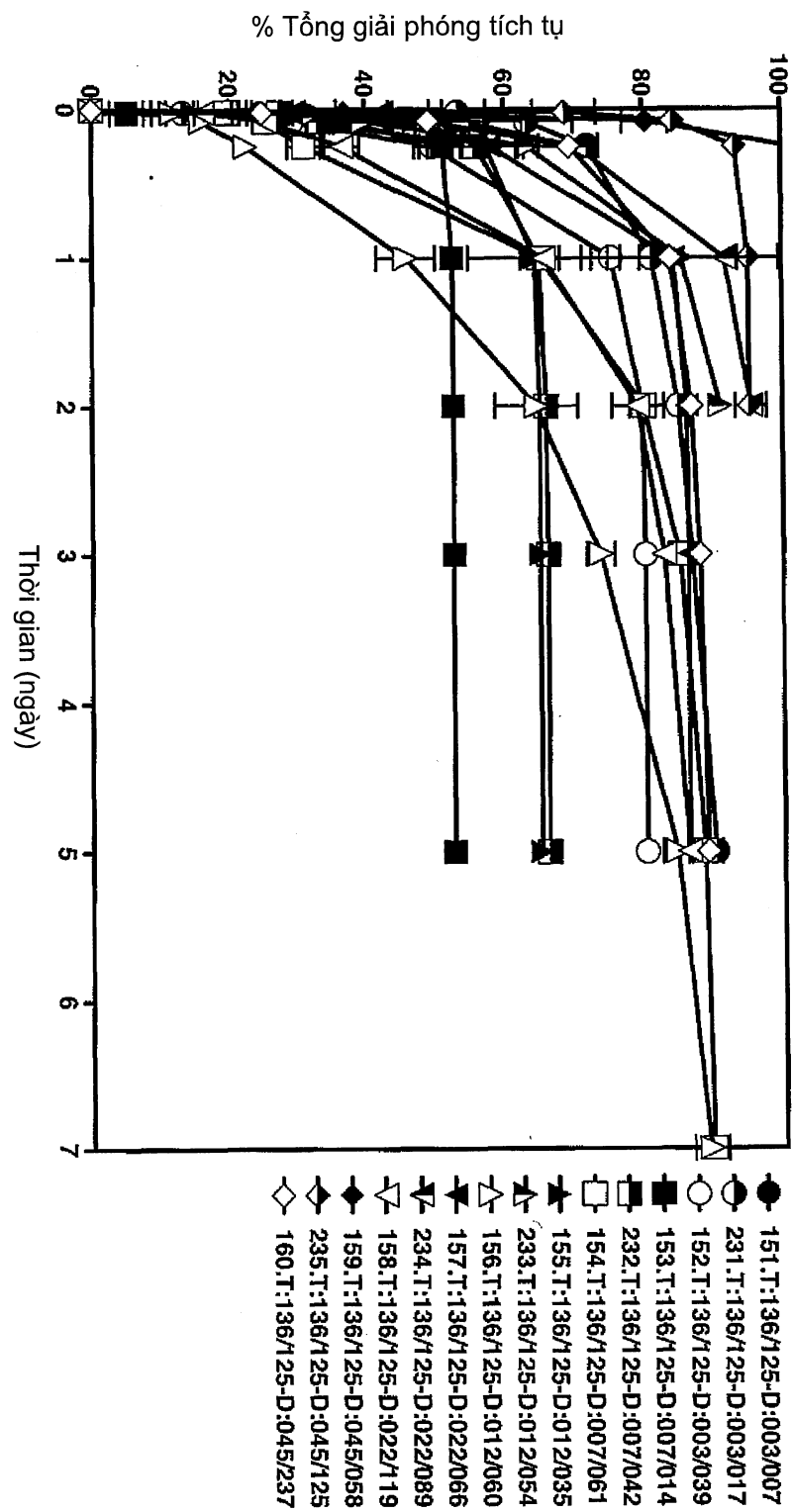


Fig.24

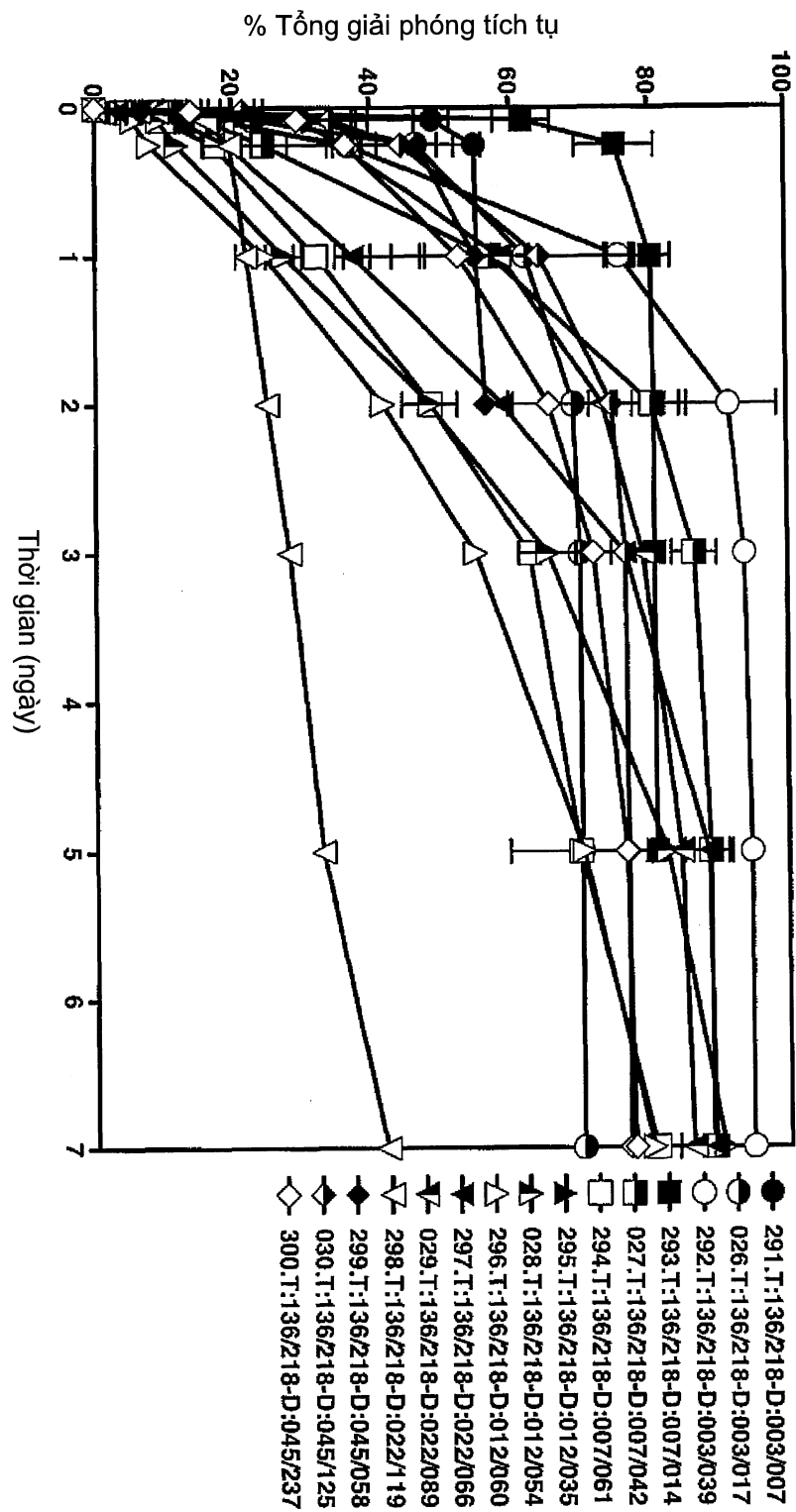


Fig.25

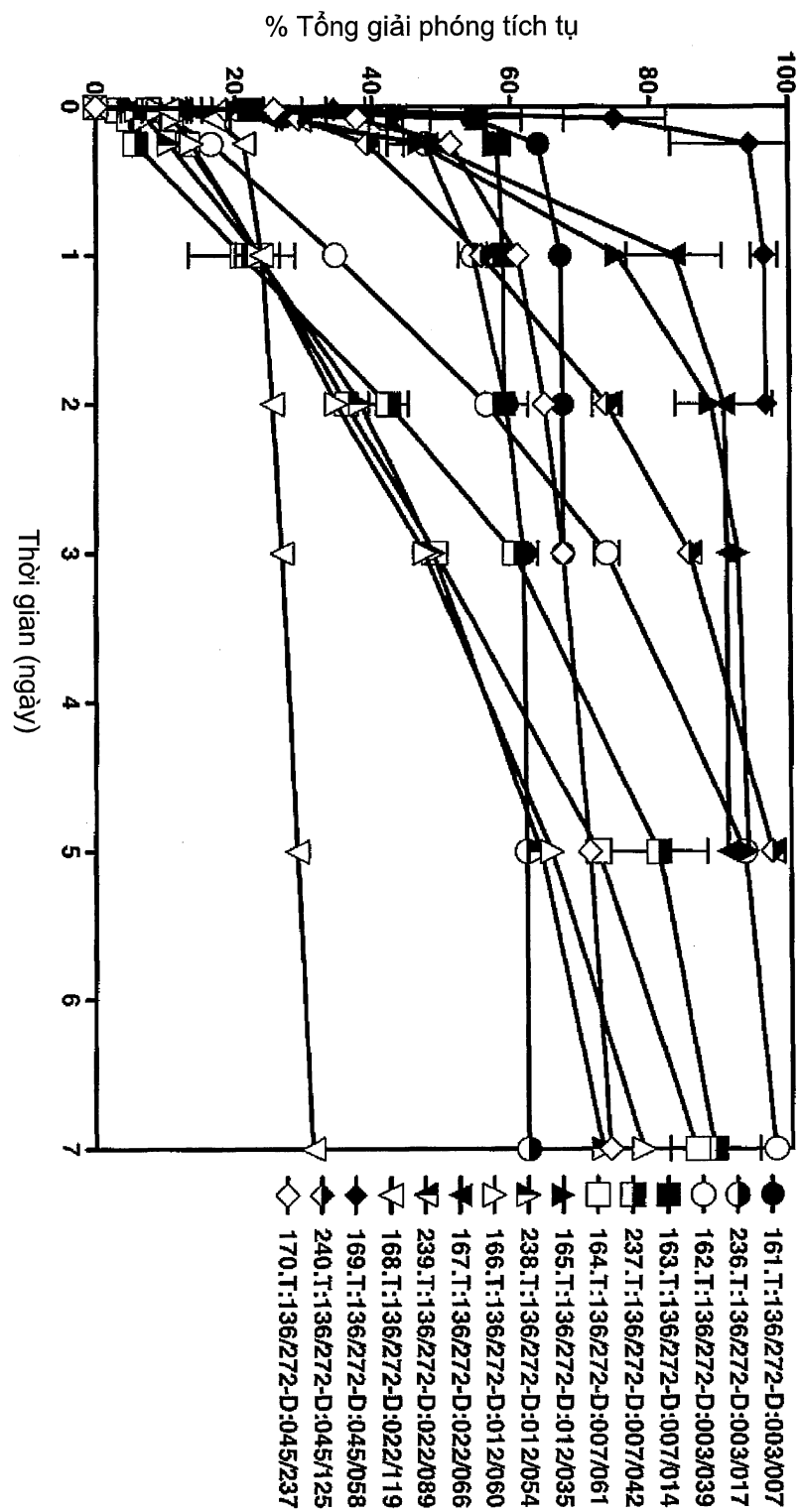


Fig.26

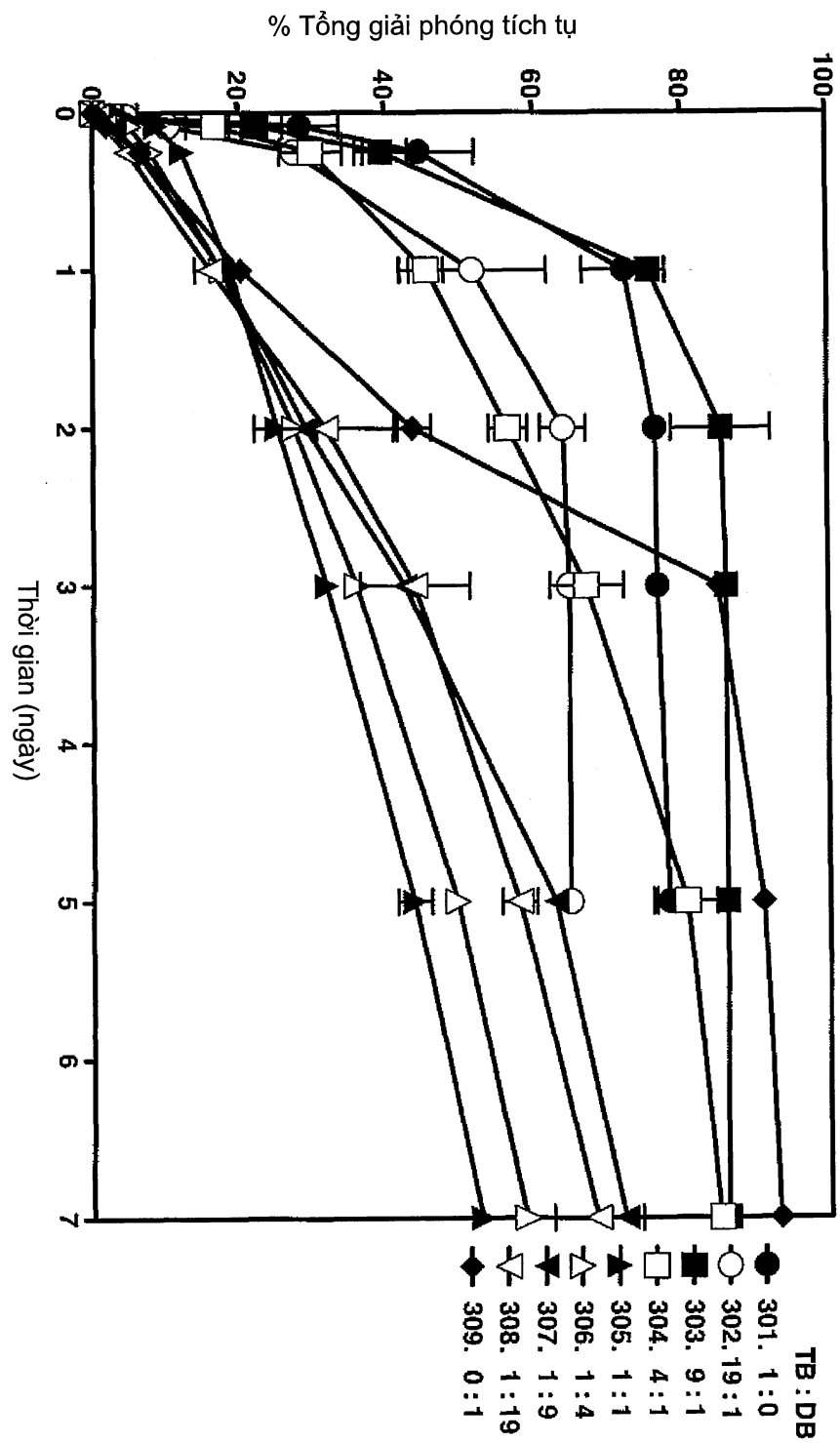


Fig.27

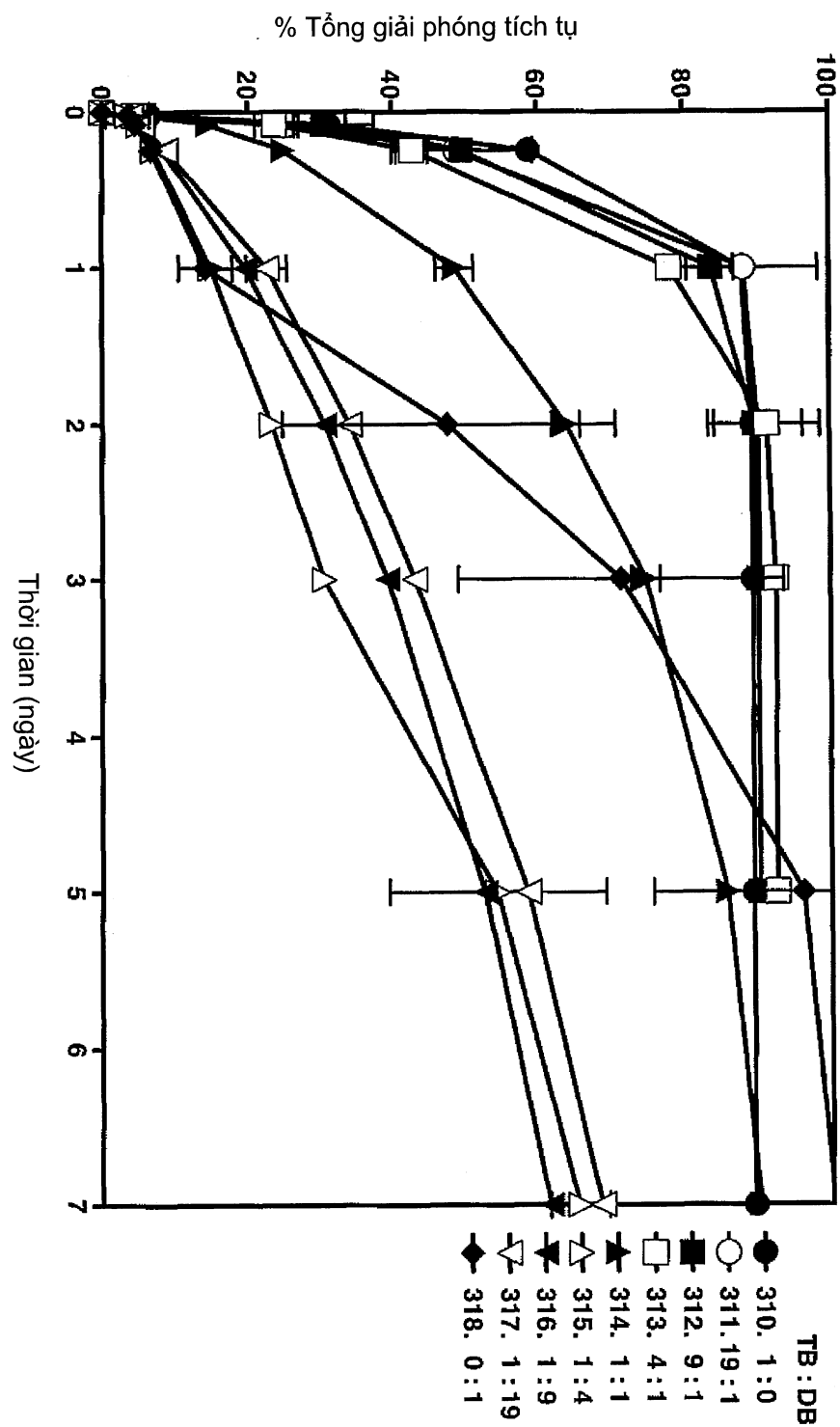


Fig.28

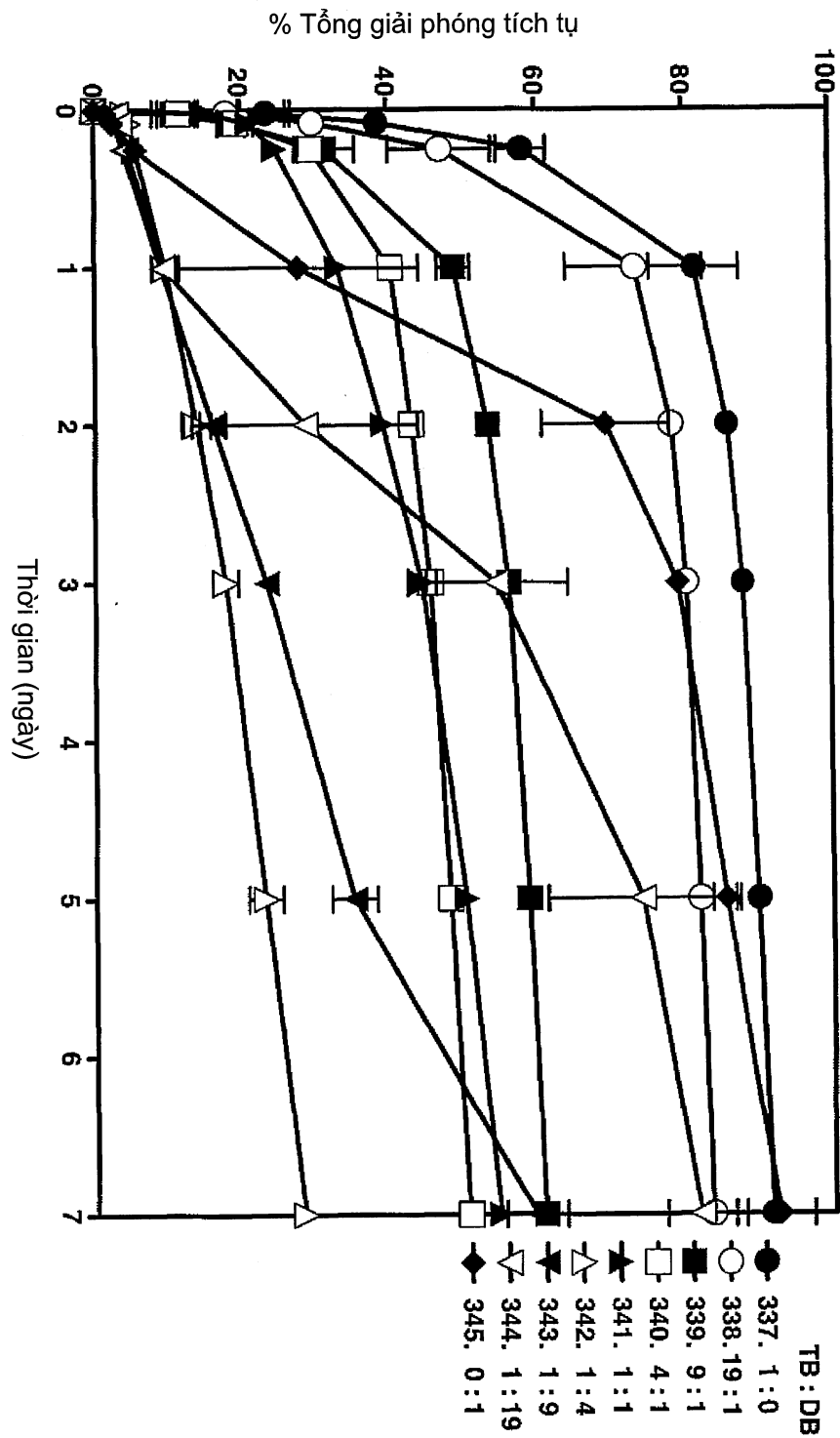


Fig.29

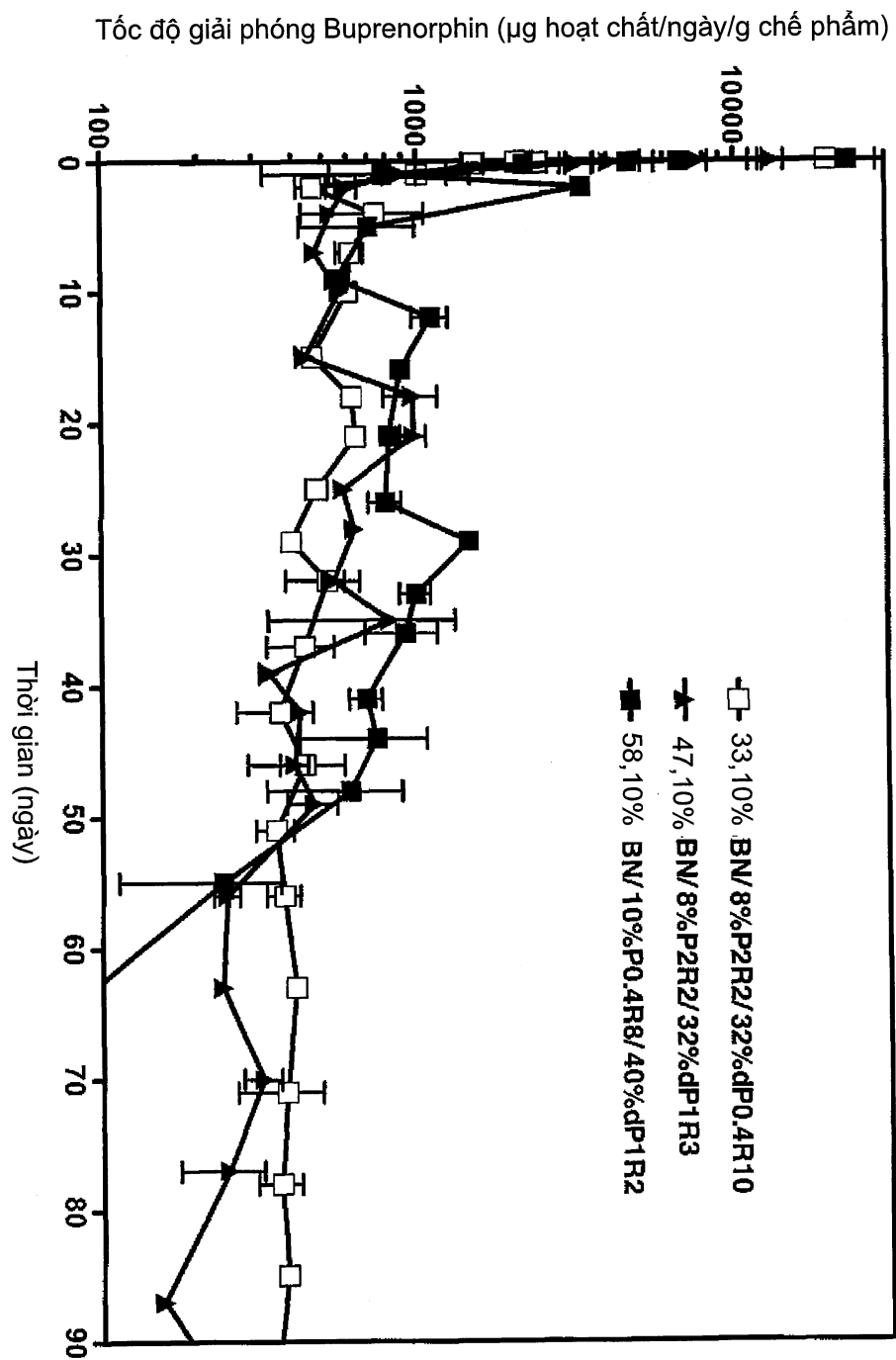


Fig.30

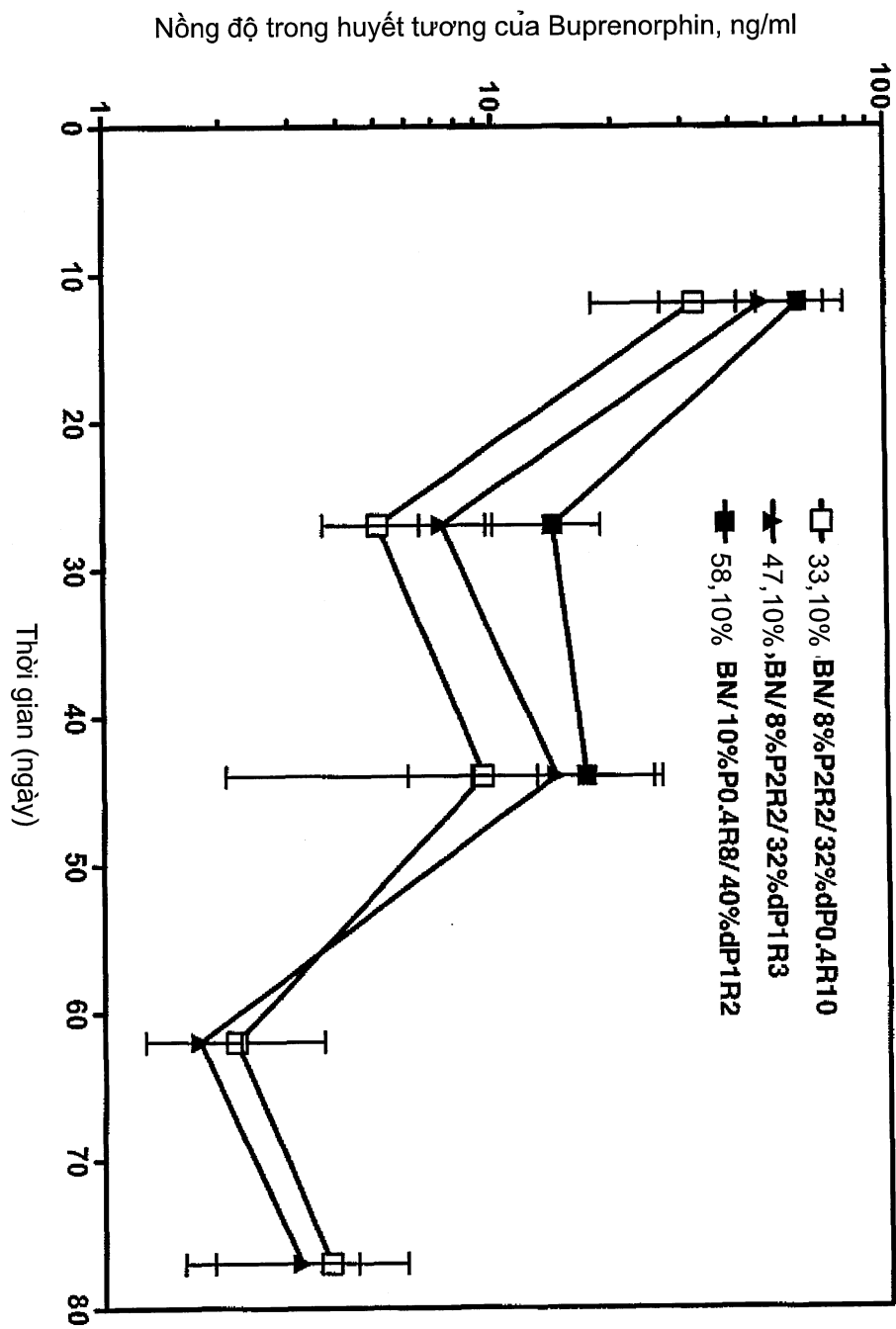


Fig.31

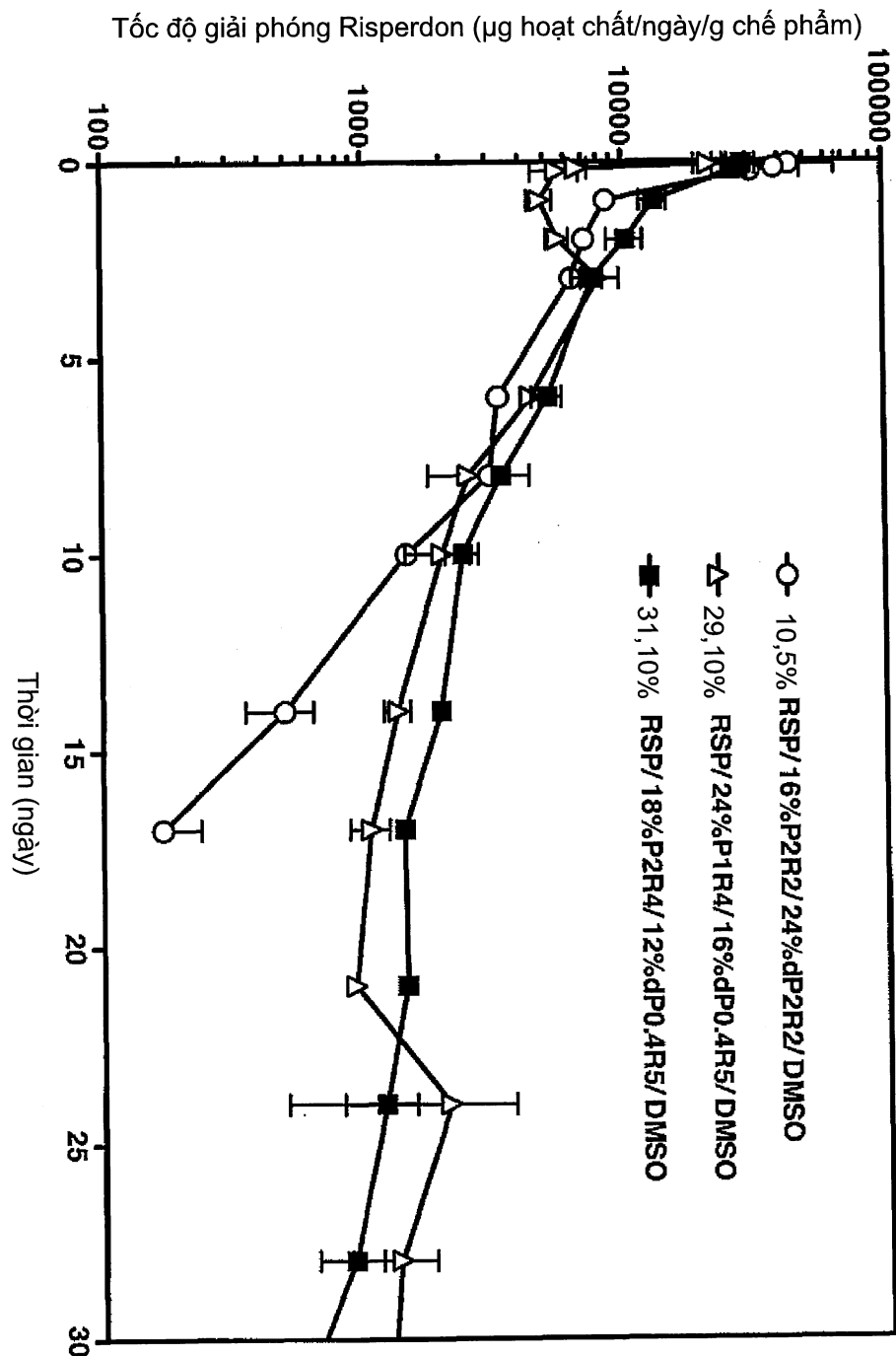


Fig.32

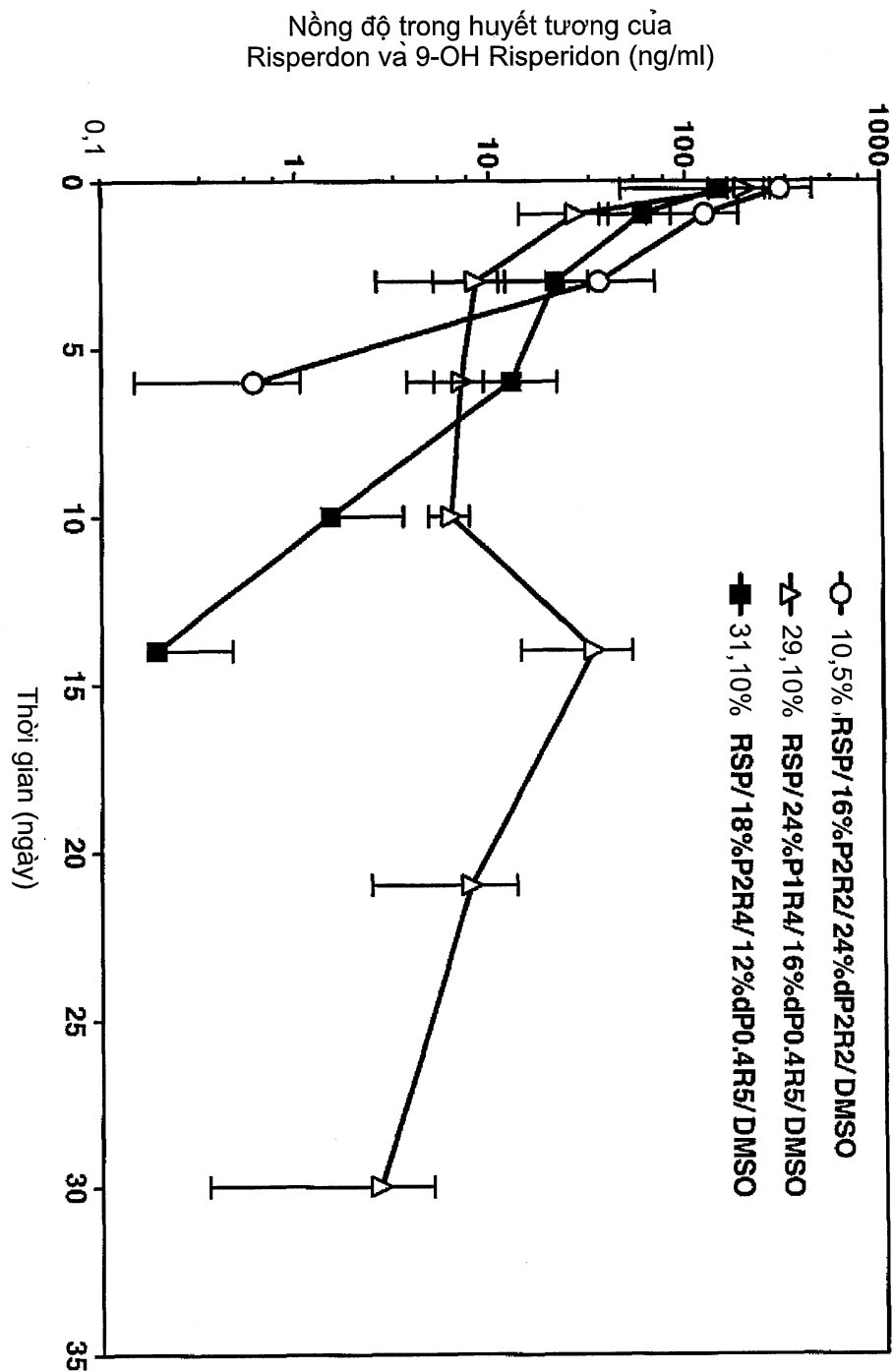


Fig.33

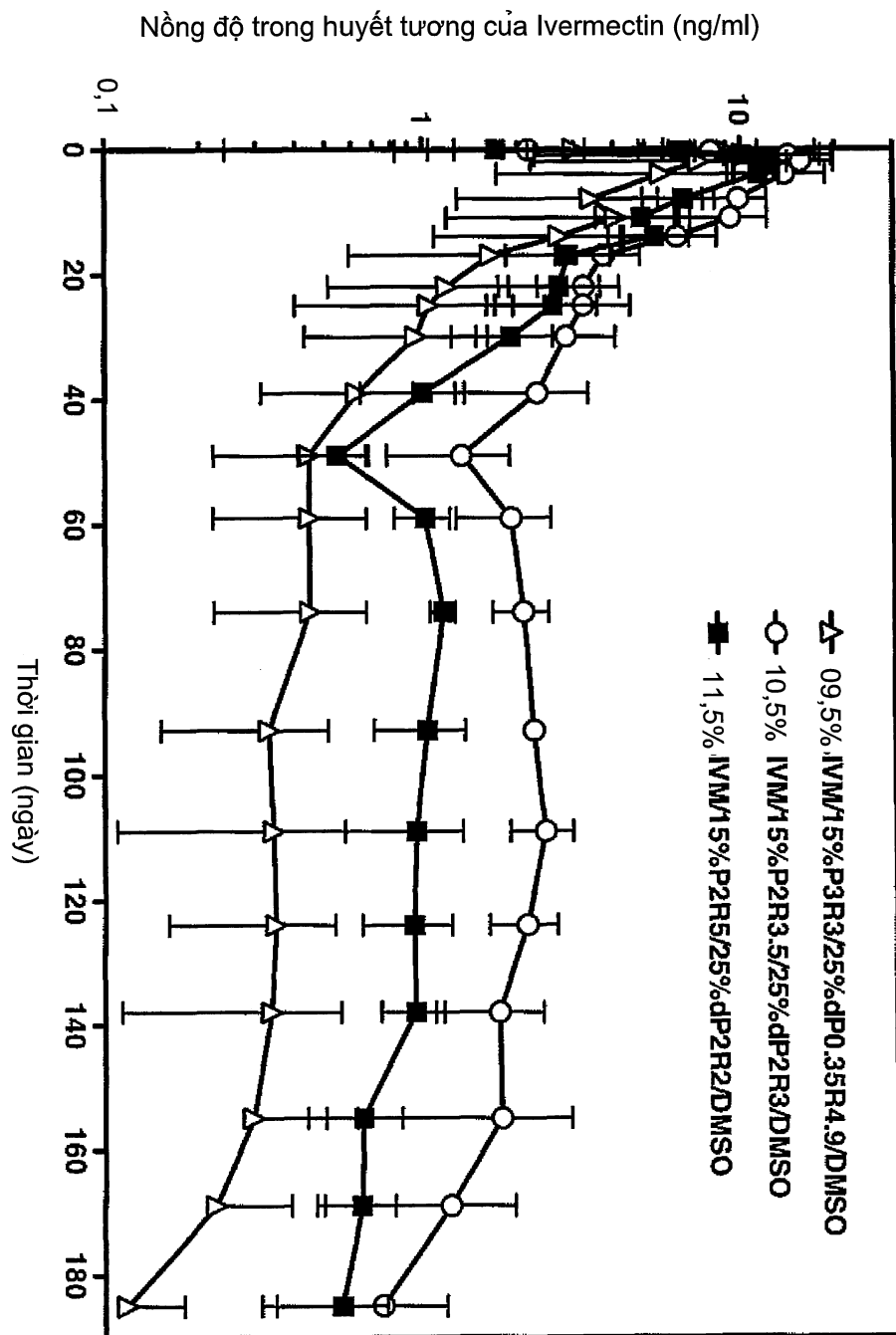


Fig.34

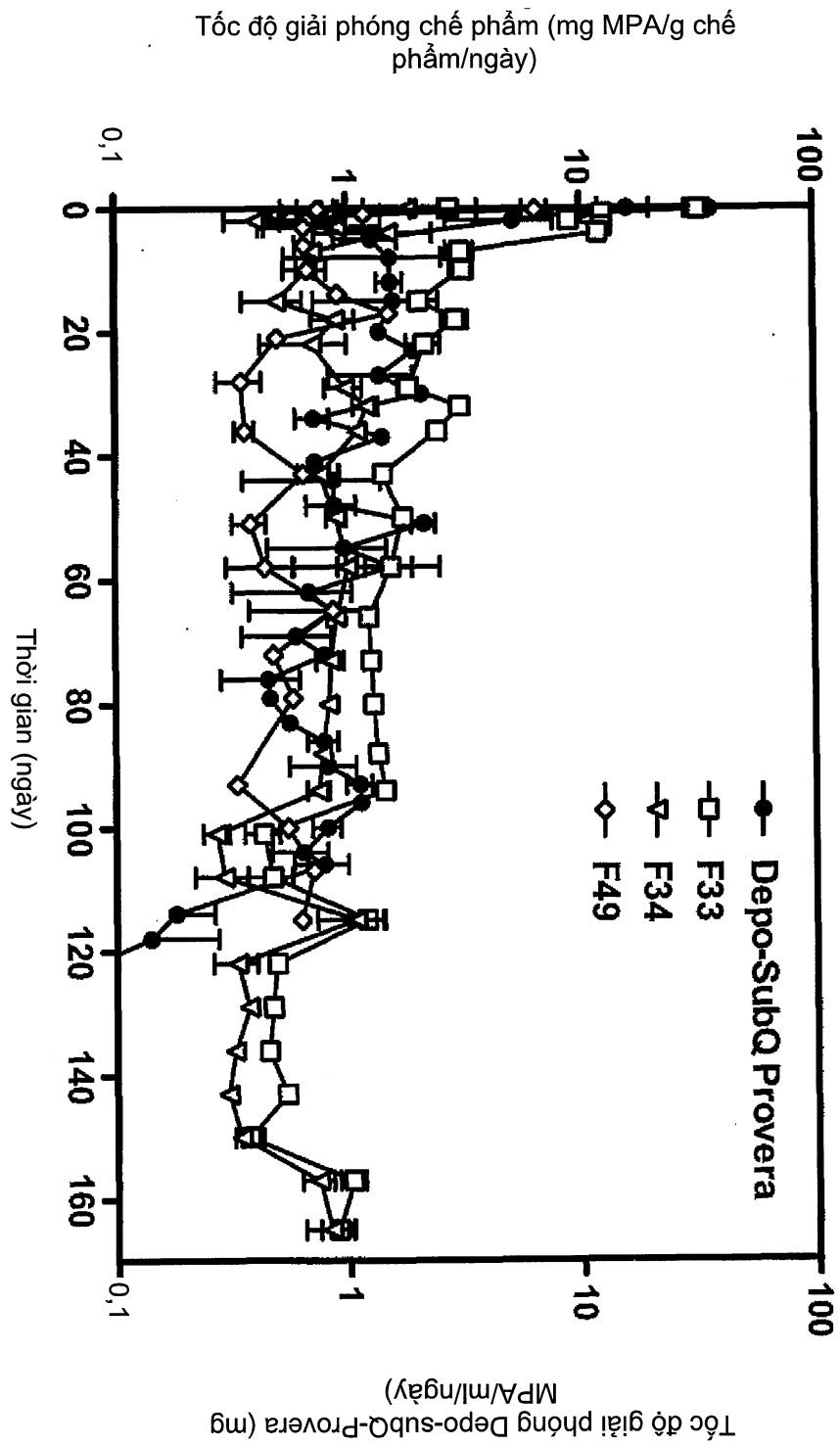


Fig.35

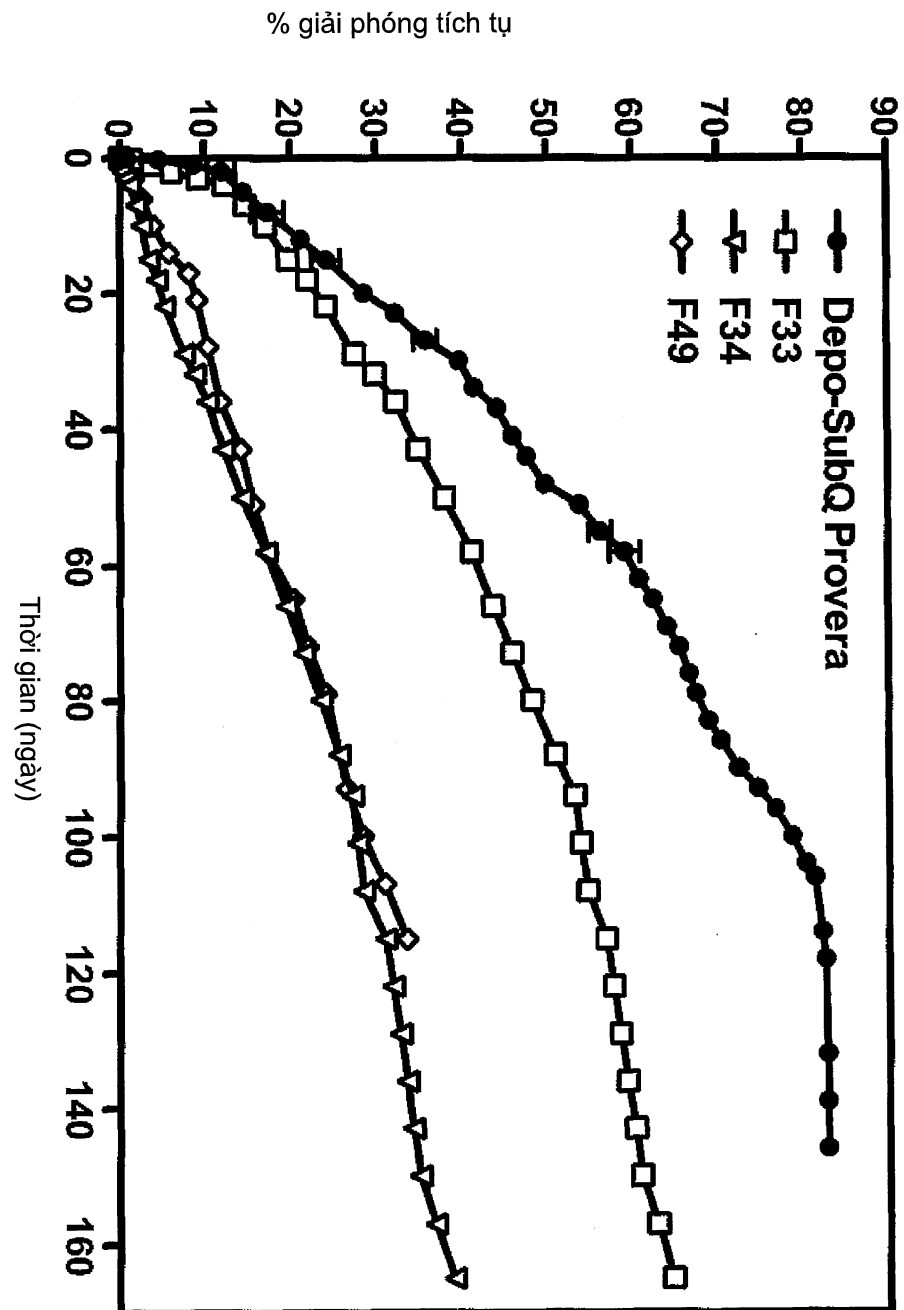


Fig.36

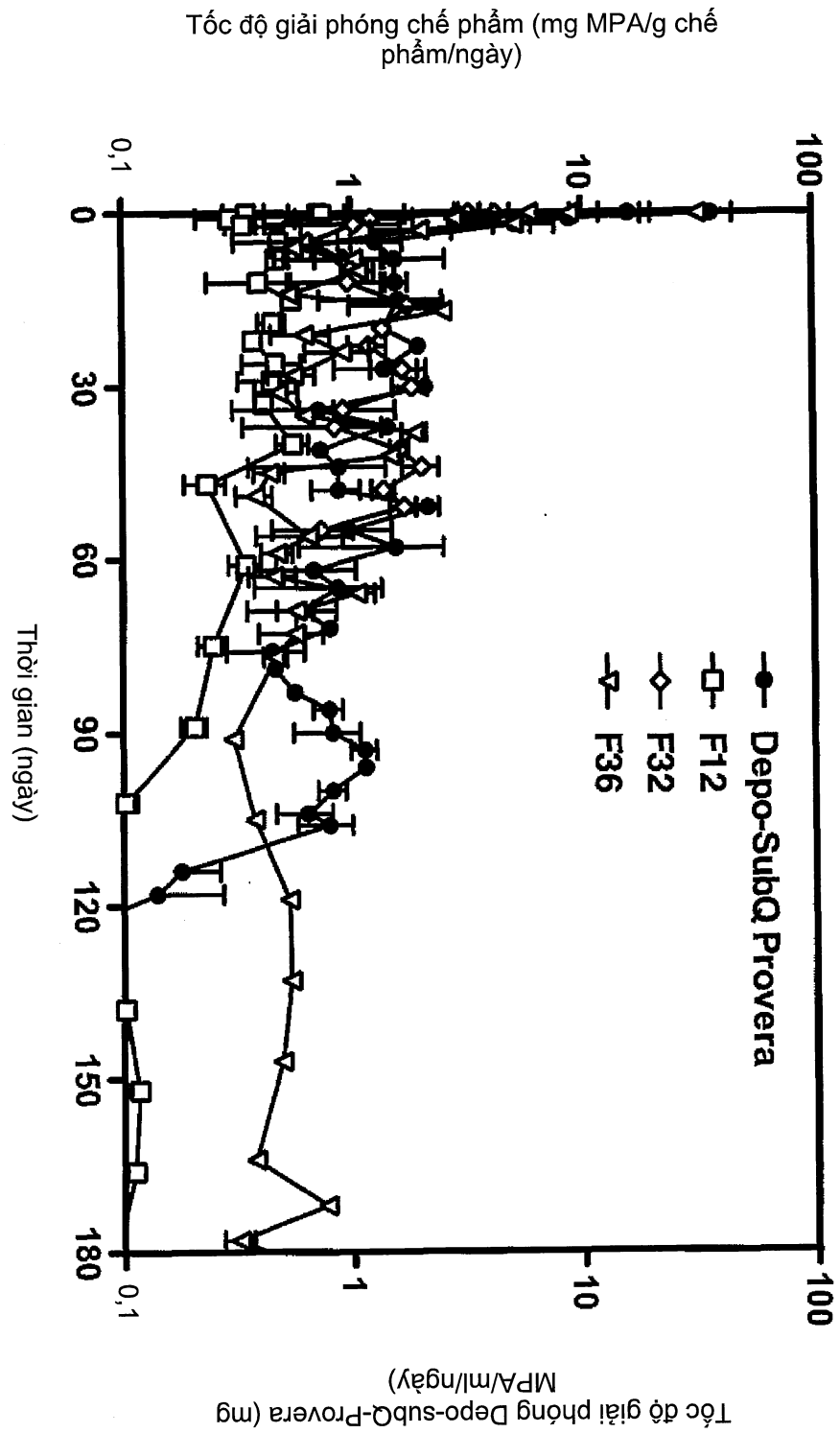


Fig.37

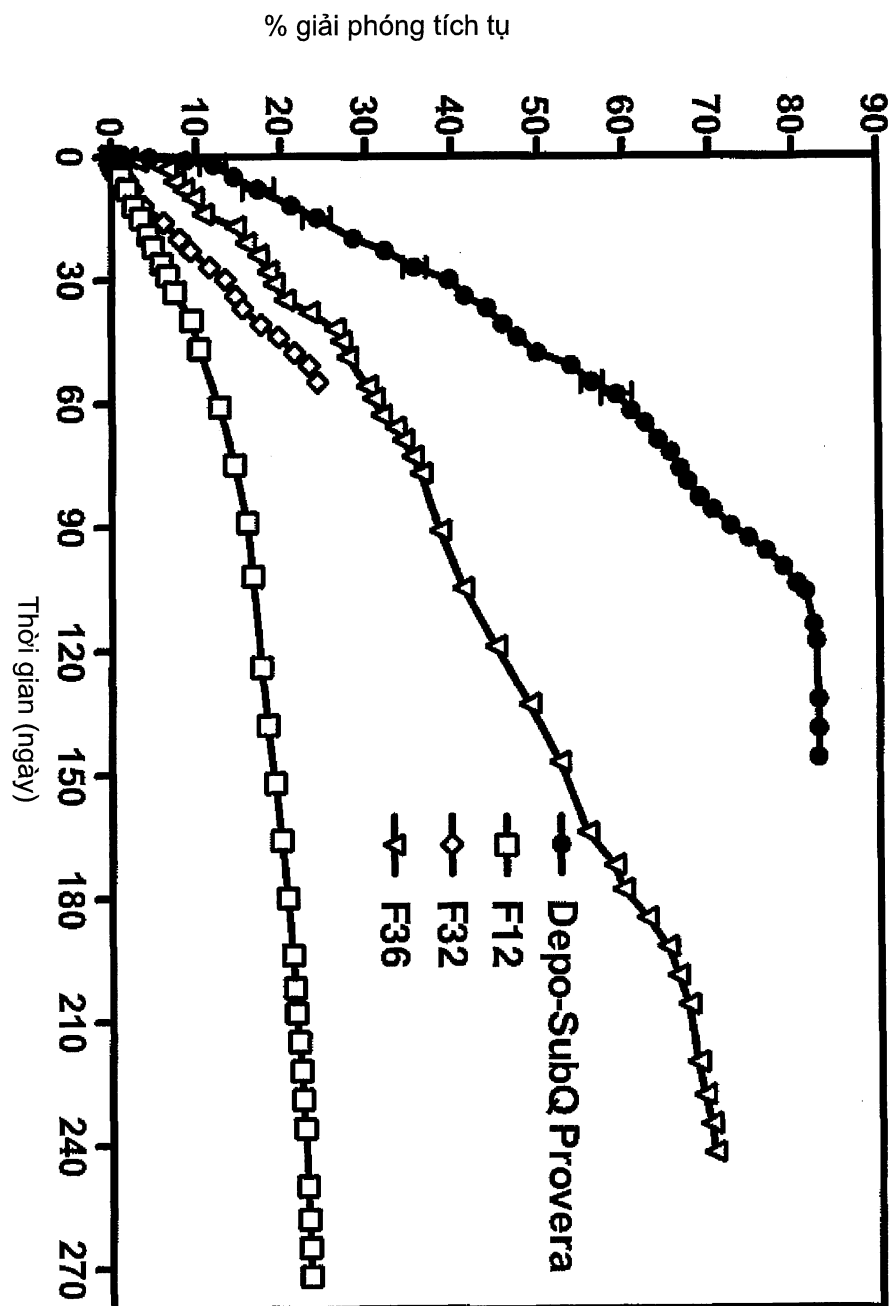


Fig.38

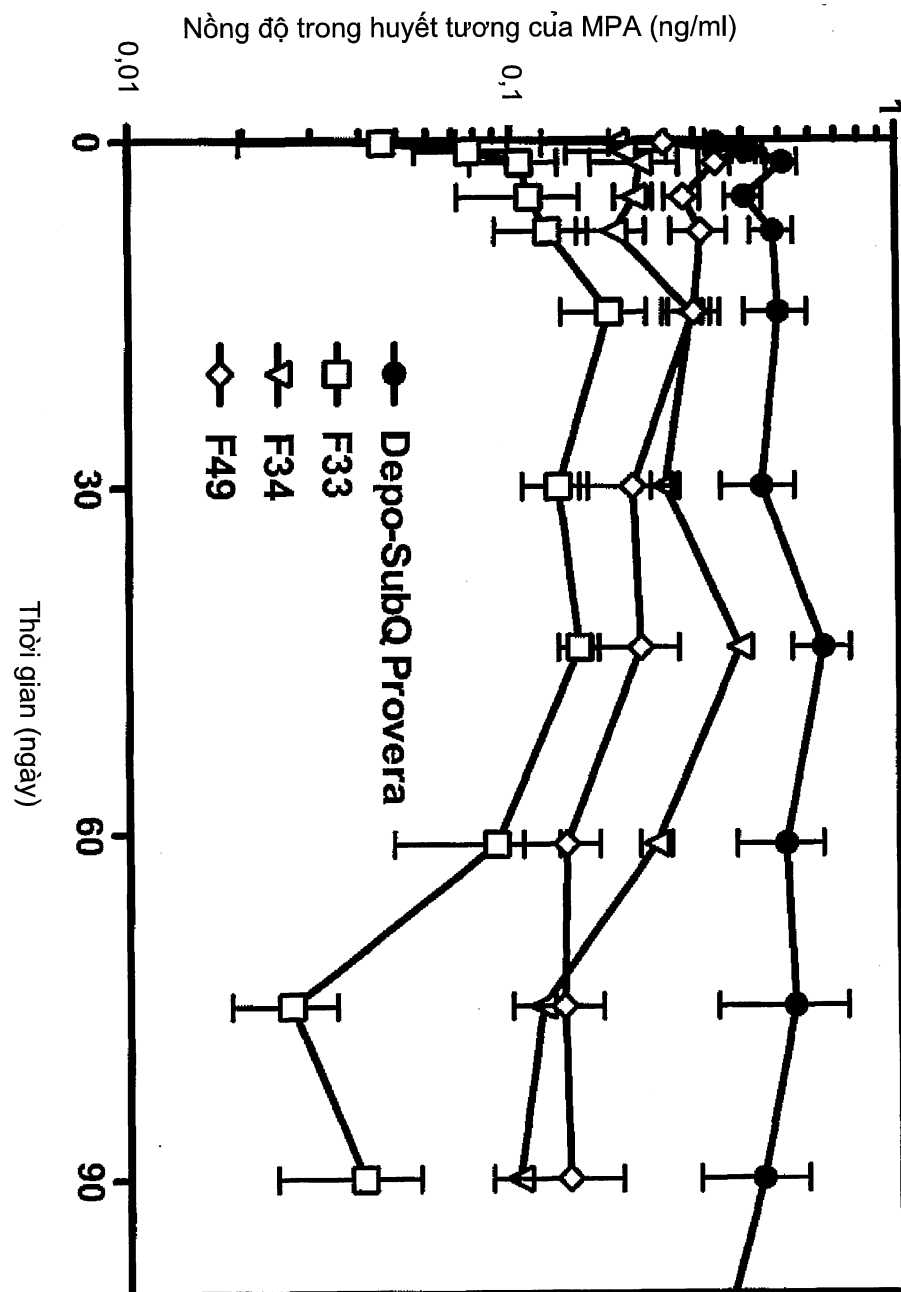


Fig.39

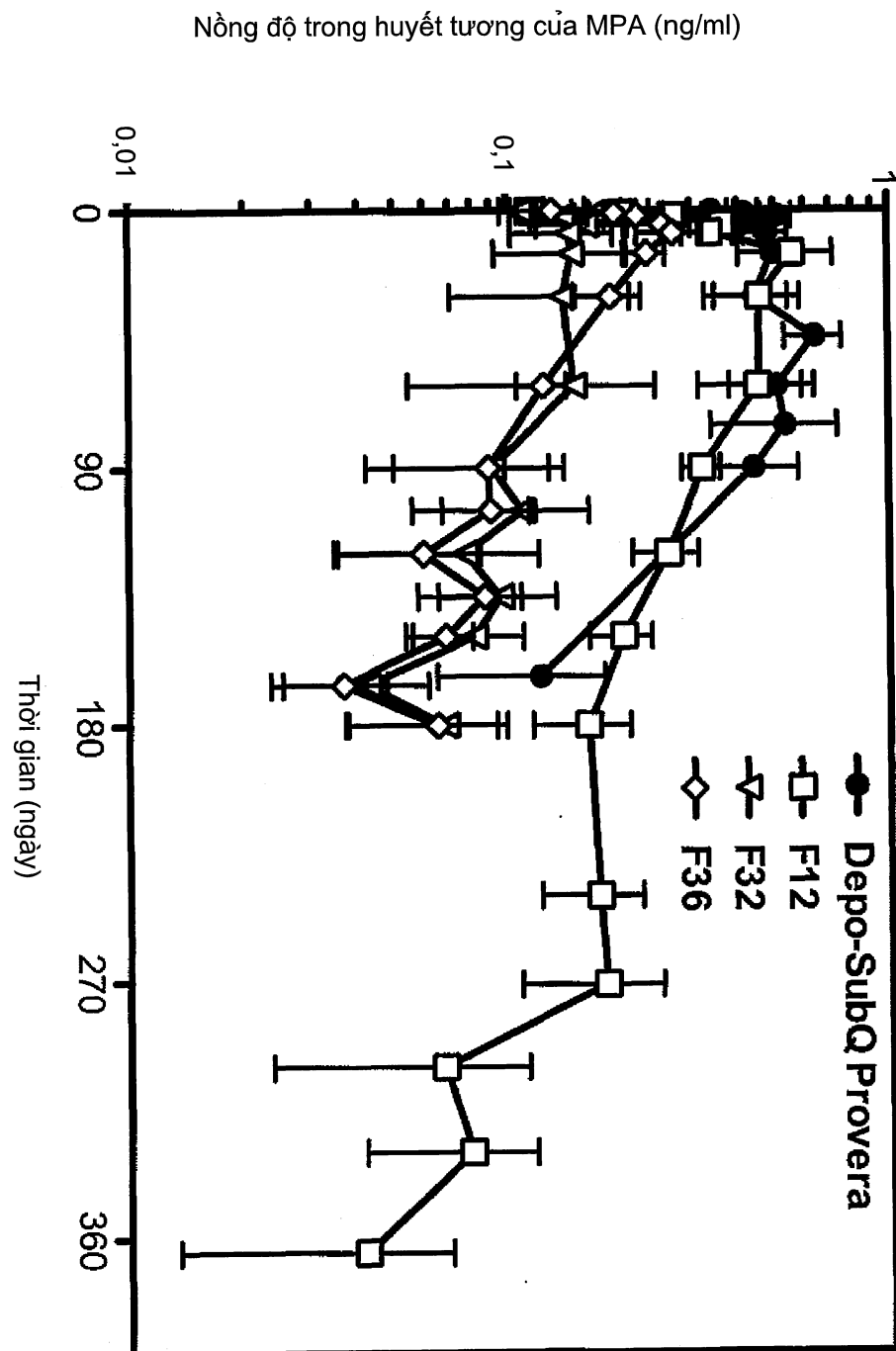


Fig.40

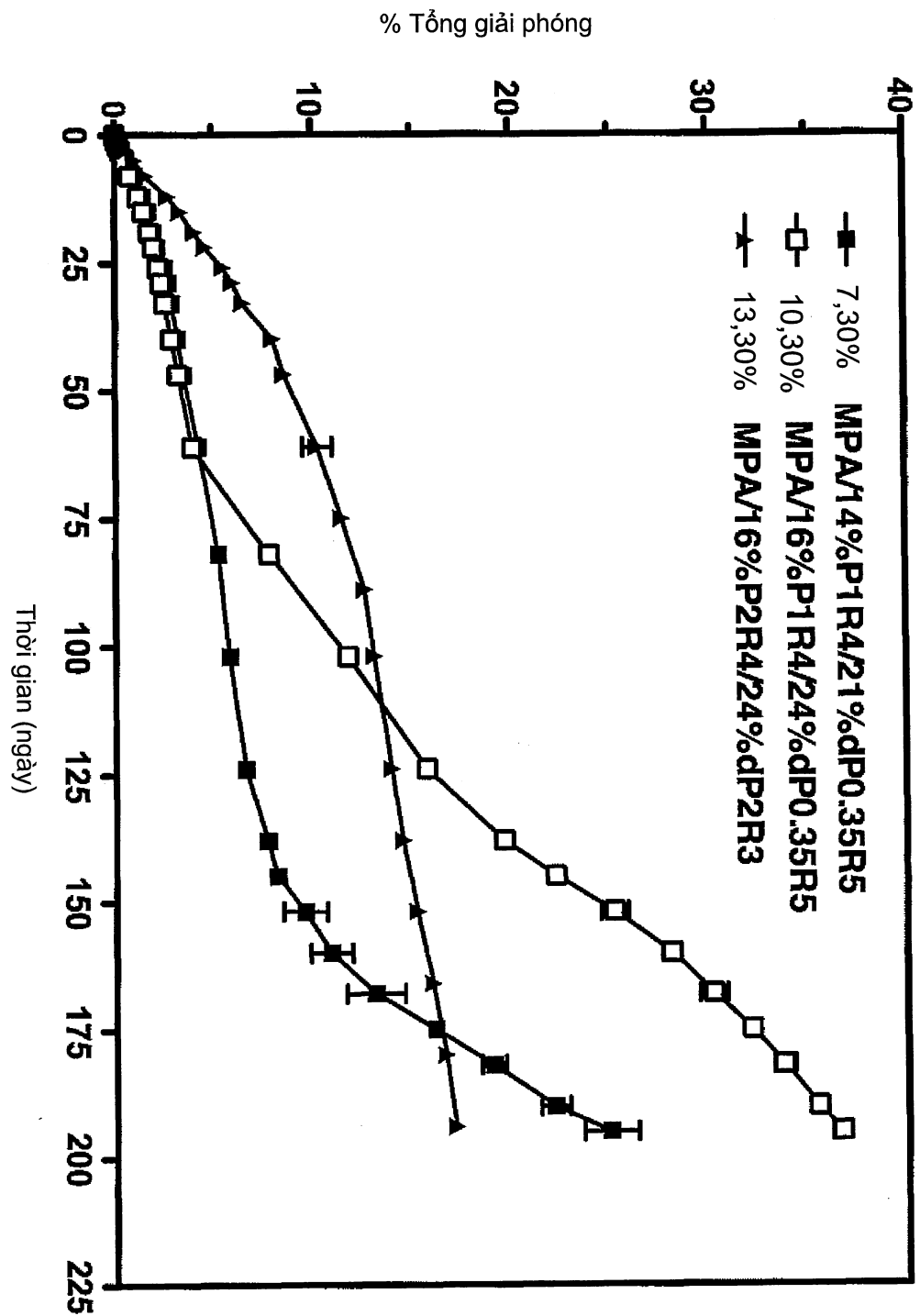


Fig.41

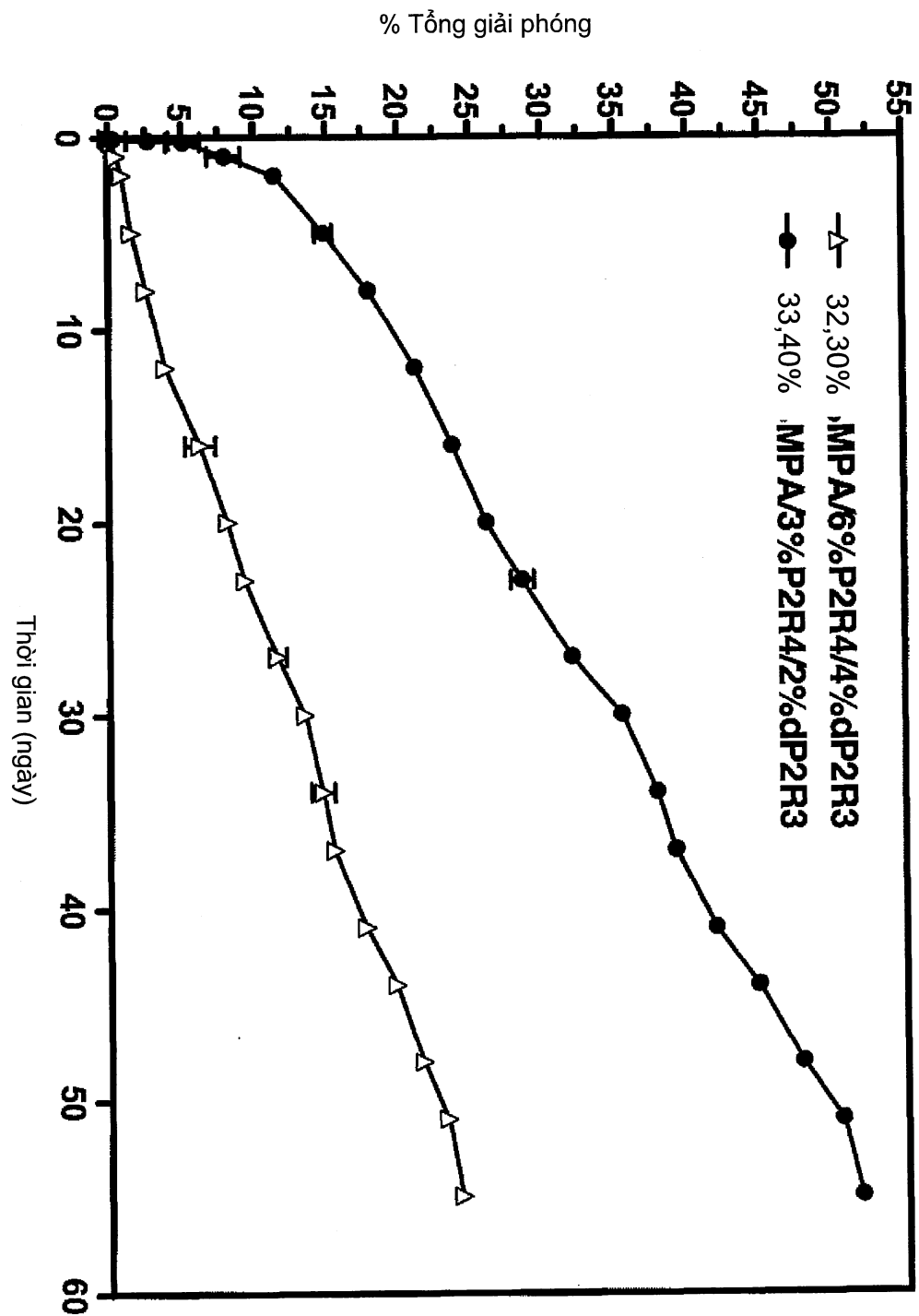


Fig.42

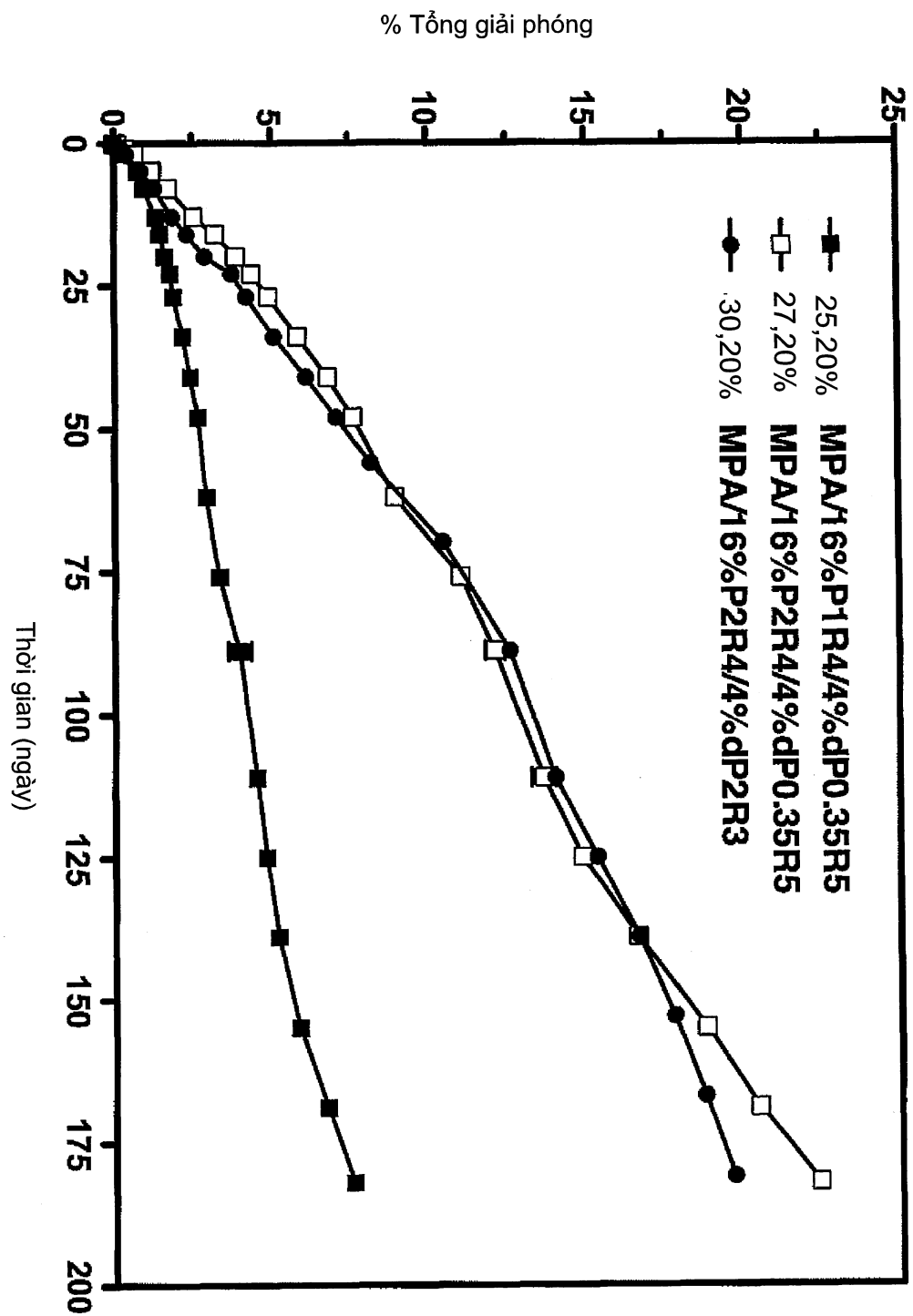


Fig.43

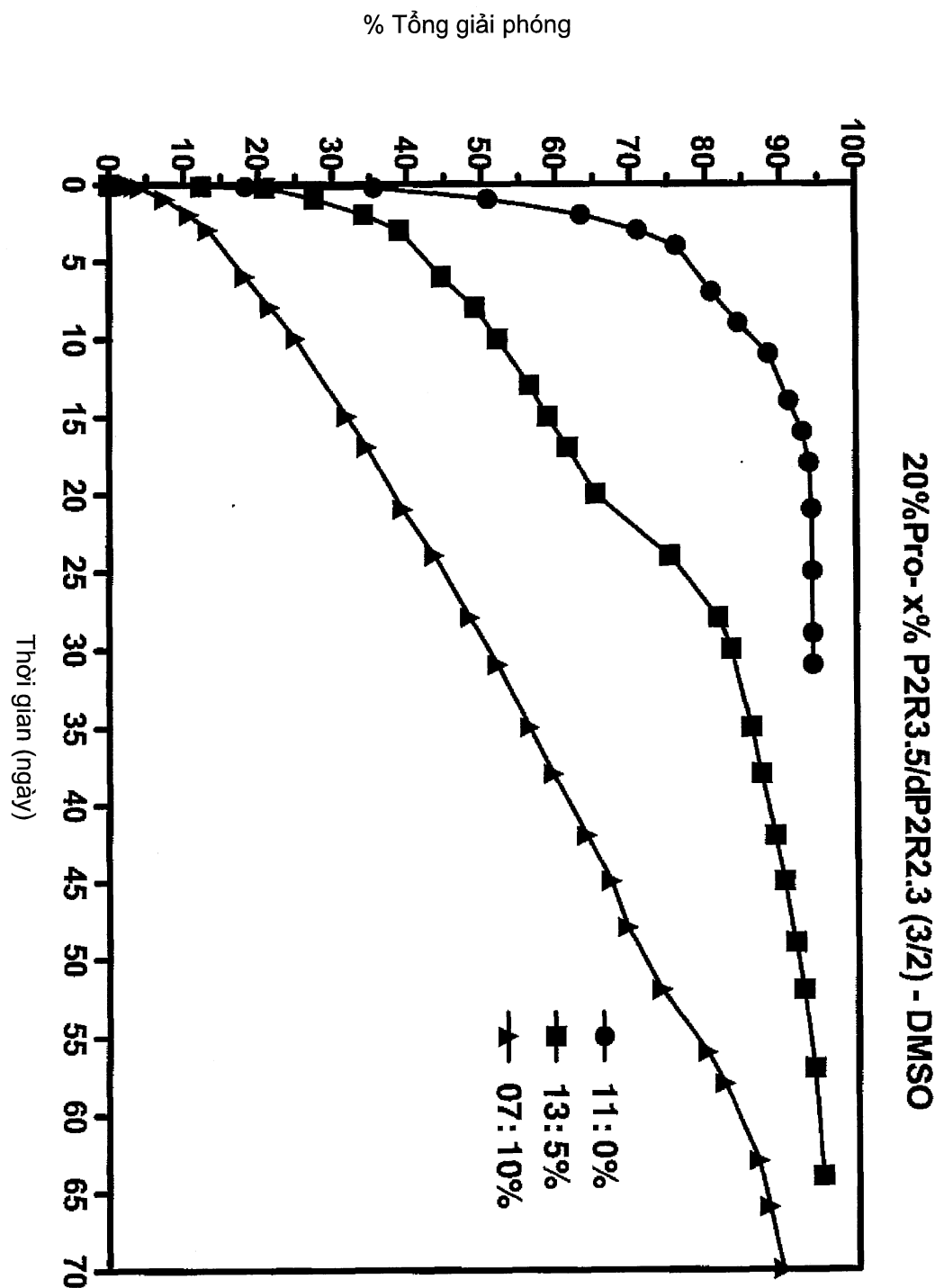


Fig.44

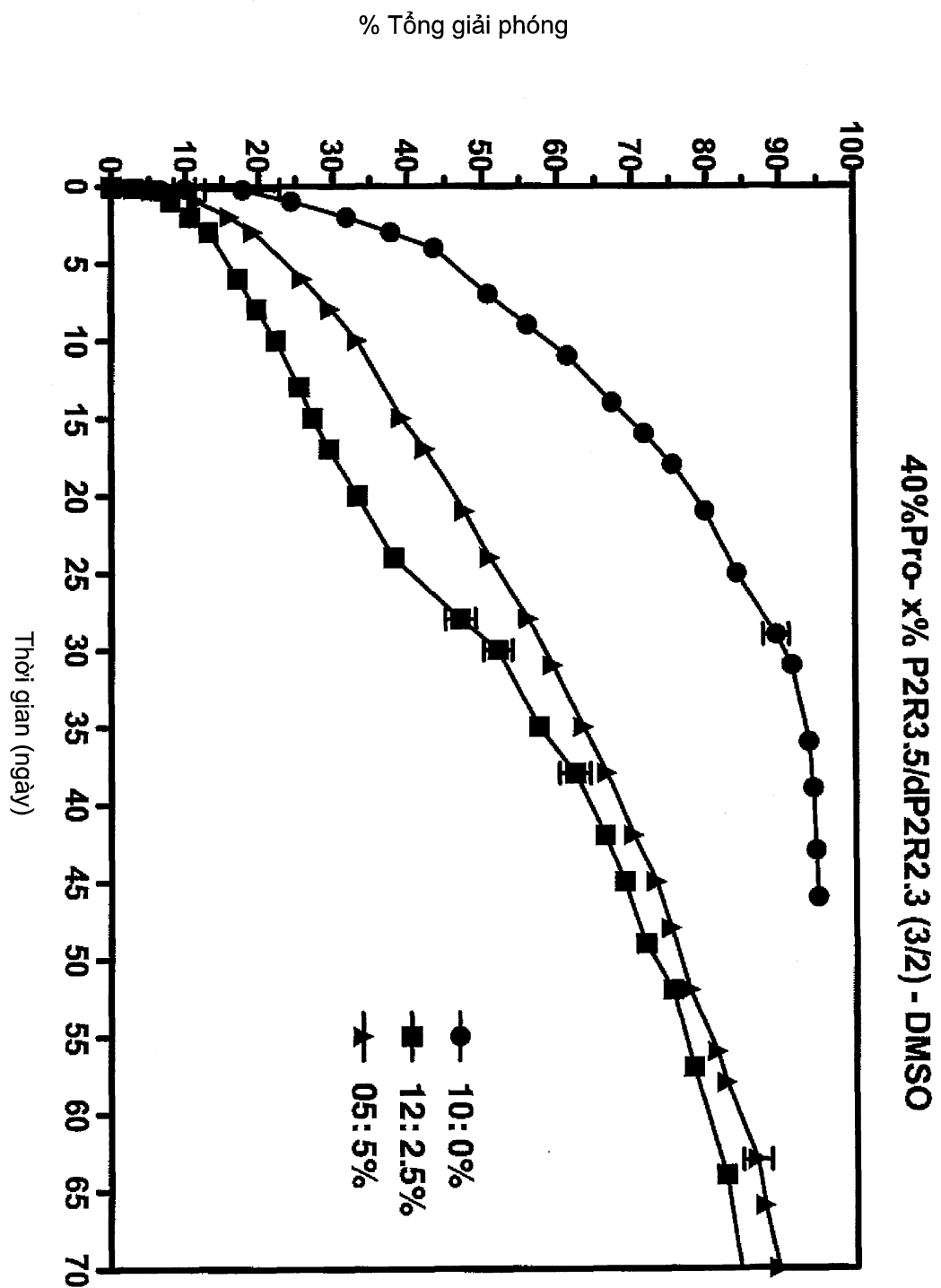


Fig.45

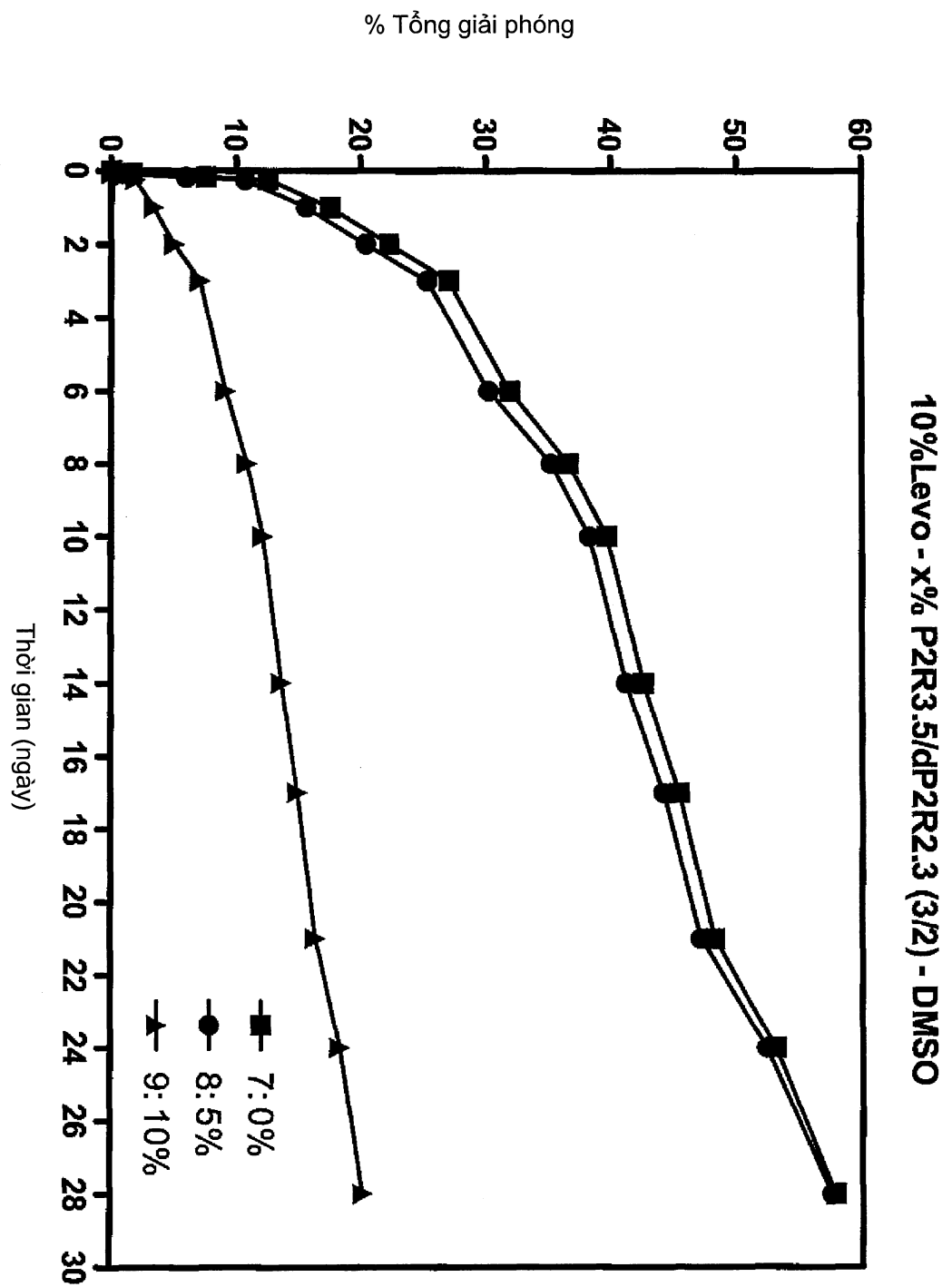


Fig.46

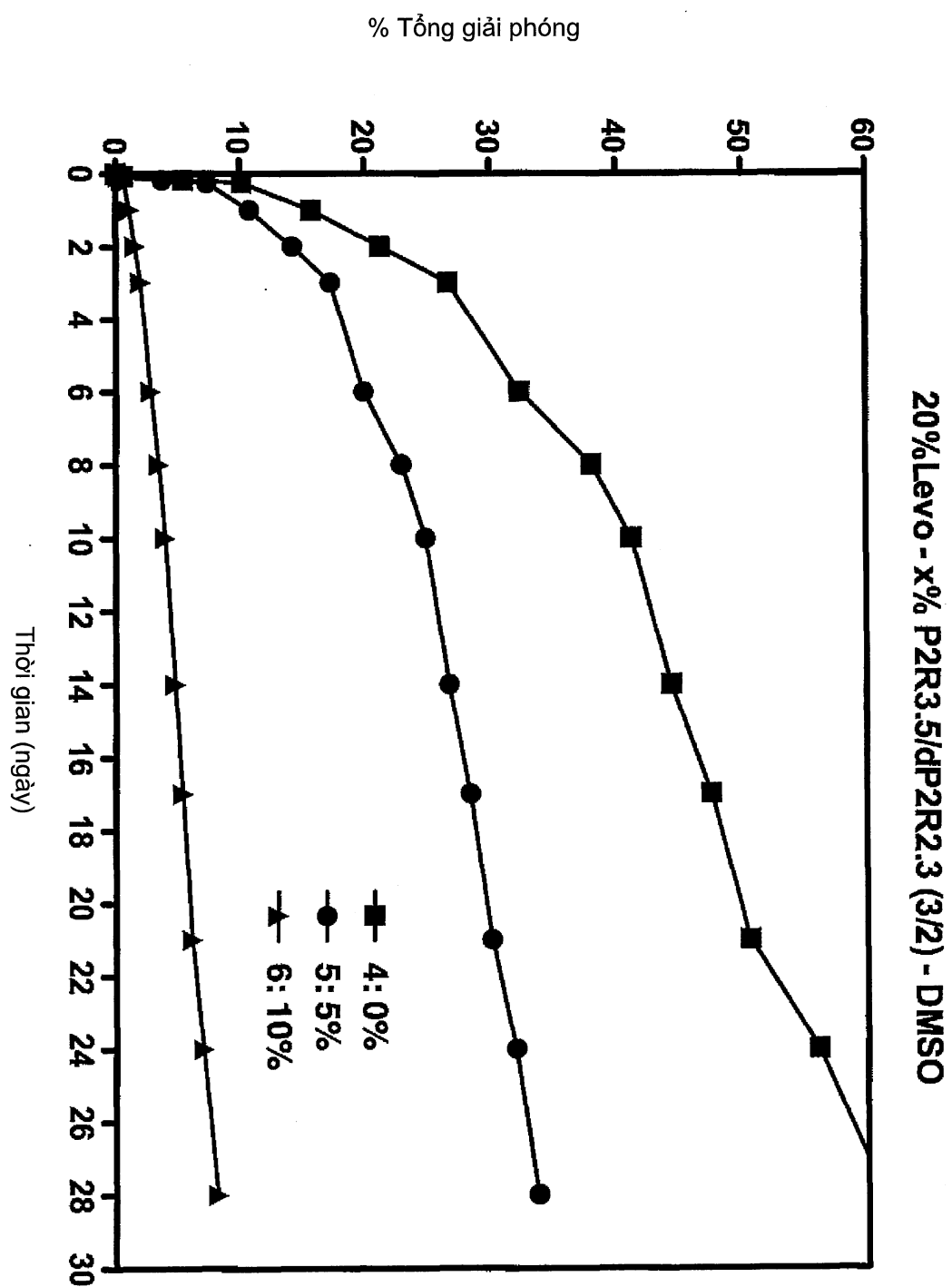


Fig.47

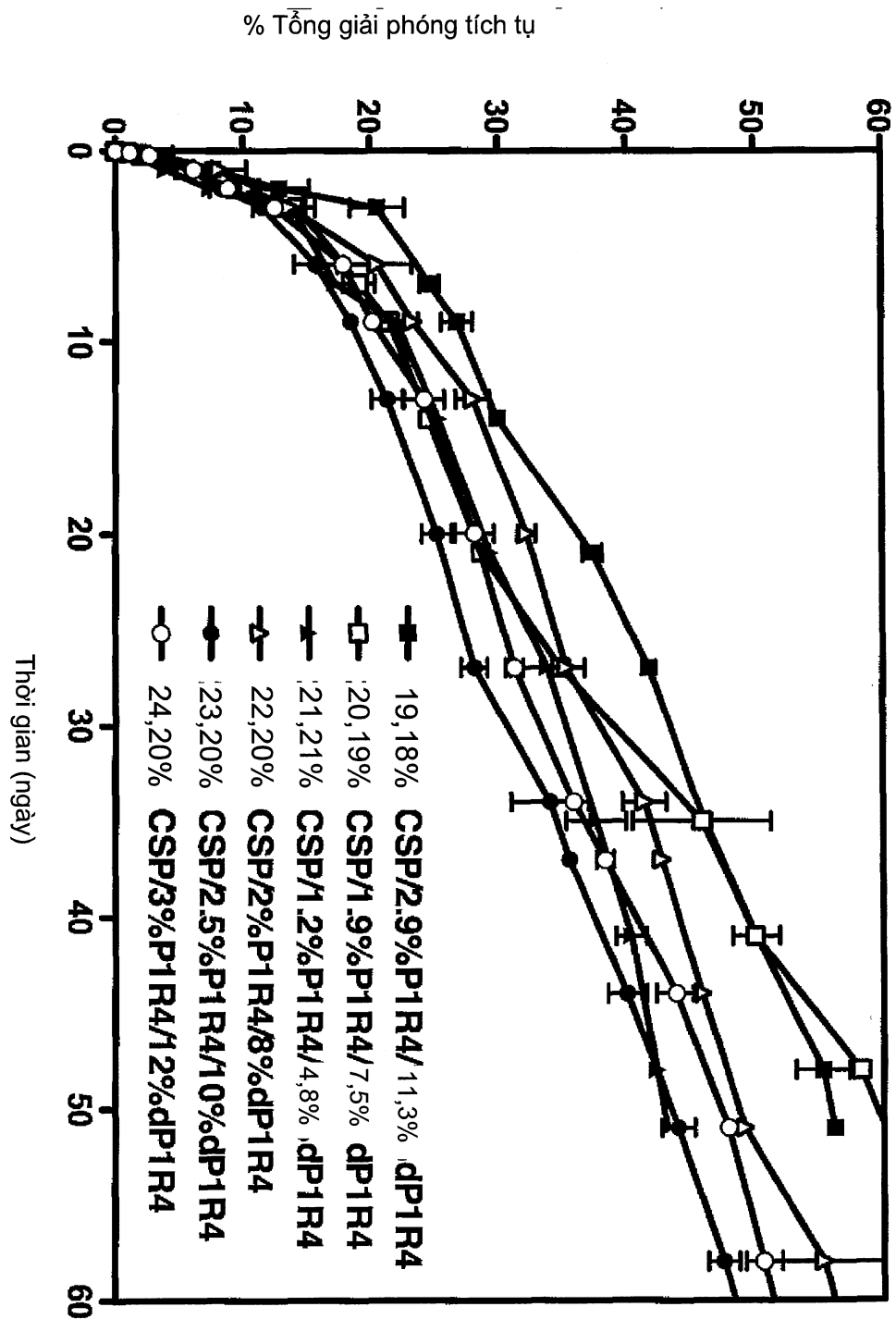


Fig.48

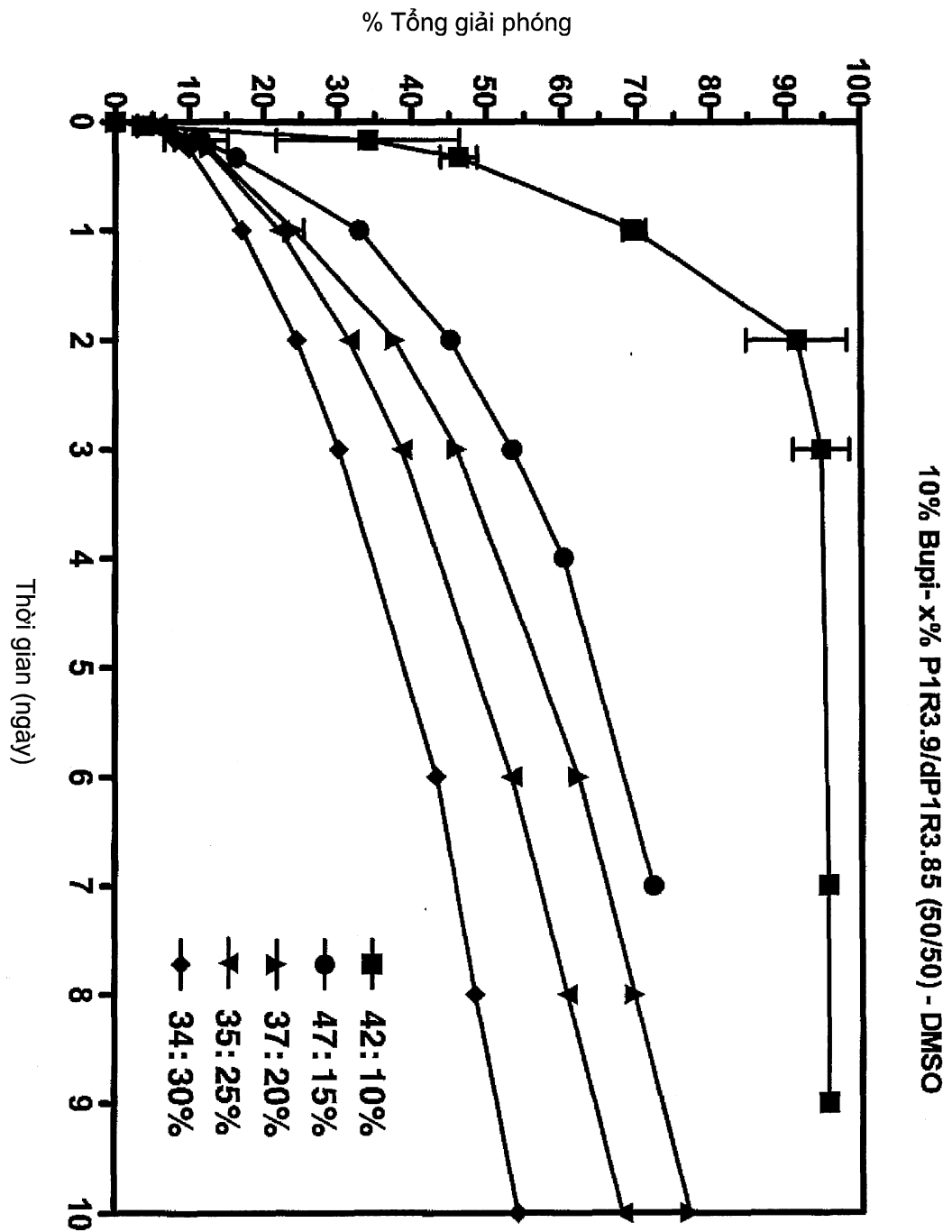


Fig.49