



(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)



1-0027788

(51)⁷ A61K 47/34; A61K 9/00; A61K 31/519 (13) B

(21) 1-2014-04429

(22) 31/05/2013

(86) PCT/EP2013/061319 31/05/2013

(87) WO2013/178811 05/12/2013

(30) 12170366.4 31/05/2012 EP

(45) 25/03/2021 396

(43) 27/04/2015 325A

(73) LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. (ES)

C/ Julián Camarillo, 35, E-28037 Madrid, Spain

(72) GUTIERRO ADURIZ, Ibon (ES); FRANCO RODRÍGUEZ, Guillermo (ES).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) DƯỢC PHẨM GIẢI PHÓNG CHẬM CHỨA PALIPERIDON, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM VÀ KIT DƯỢC DỤNG CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng giải phóng chậm tiêm bắp được thích hợp để tạo thành viên cấy cứng tại chỗ trong cơ thể, chứa paliperidon và/hoặc các muối dược dụng của nó trong bất kỳ tổ hợp nào của chúng, một copolyme tương thích sinh học trên cơ sở axit lactic và axit glycolic có tỷ lệ monome giữa axit lactic và axit glycolic khoảng 50:50 và dung môi DMSO, trong đó dược phẩm này giải phóng thuốc ngay sau khi tiêm và liên tục trong ít nhất 8 tuần, và trong đó dược phẩm này có profin dược động học *in vivo* thích hợp để sử dụng dược phẩm mỗi 8 tuần hoặc thậm chí là theo các khoảng thời gian dài hơn. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến kit chứa dược phẩm và phương pháp sản xuất dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dùng để tiêm bắp chứa thuốc paliperidon và/hoặc các muối của nó, trong đó được phẩm này giải phóng thuốc ngay khi tiêm và liên tục trong ít nhất 8 tuần, và trong đó được phẩm này có profin được động học *in vivo* khiến cho nó thích hợp để được cung cấp mỗi 8 tuần hay thậm chí là theo khoảng thời gian dài hơn. Cụ thể, sáng chế đề cập đến được phẩm để tiêm tại chỗ tạo thành các thuốc cấy có thể phân hủy sinh học chứa paliperidon.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Paliperidon là một thuốc chống loạn thần không điển hình có các nhóm chức benzisoxazol và piperidin, thuốc này đóng vai trò như một chất đối kháng thụ thể dopamin mạnh và chất đối kháng thụ thể serotonin chọn lọc. Một trong các vấn đề thực tế mà các bệnh nhân dùng paliperidon thường phải đối mặt là một số bệnh nhân tâm thần phân liệt thường không tuân thủ điều trị, nhất là khi cần phải dùng thuốc hàng ngày, dẫn đến điều trị không liên tục hoặc thất thường và dễ xuất hiện cơn loạn thần. Hơn nữa, phương pháp trị liệu này làm tăng độ chênh lệch giữa các mức thuốc trong huyết tương (được đo dưới dạng độ chênh lệch giữa C_{max} và C_{min}) ở bệnh nhân, do đó thường ảnh hưởng đến tính khí của bệnh nhân.

Vì vậy, paliperidon là một ứng viên tốt để đưa vào các hệ phân phối thuốc giải phóng chậm, khi đó bệnh nhân sẽ được bảo vệ hoặc điều trị trong thời gian dài chỉ với một liều dùng và không cần người chăm sóc lưu ý đến việc dùng thuốc hàng ngày, và khi đó các mức thuốc trong huyết tương của bệnh nhân cũng đồng đều hơn như mong đợi. Các chỉ định khác của paliperidon có thể bao gồm chứng rối loạn cảm xúc lưỡng cực và rối loạn phân liệt cảm xúc, và thuốc này có thể có lợi khi dùng cho những người bị bệnh tự kỷ, hội chứng Asperger và rối loạn Tourette.

Nhiều bệnh nhân mắc bệnh về tâm thần có thể ổn định triệu chứng bằng các thuốc chống loạn thần dùng qua đường miệng hiện có trên thị trường; tuy nhiên, ước

tính rằng có tới 75% số bệnh nhân này gặp khó khăn trong việc theo đuổi chế độ điều trị bằng cách dùng thuốc qua đường miệng hàng ngày, có nghĩa là, có vấn đề về tuân thủ. Các vấn đề về tuân thủ thường dẫn đến làm trầm trọng thêm các triệu chứng, đáp ứng điều trị ở dưới điều kiện tốt nhất, tăng tần xuất tái phát và tái nhập viện, và mất tác dụng của các liệu pháp phục hồi chức năng và tâm lý xã hội.

Gần đây paliperidon đã được chấp thuận để tiếp thị dưới dạng thuốc chống loạn thần không điển hình dùng qua đường miệng đầu tiên có thời gian giải phóng kéo dài, khả năng này có được nhờ hệ phân phối thuốc dùng qua đường miệng giải phóng thuốc có kiểm soát nhờ thẩm thấu (osmotic-controlled release oral delivery system). Paliperidon ER (công bố đơn sáng chế quốc tế WO2006/17537) được tiếp thị với tên Invega Sustenna® và các dẫn xuất chưa bão hòa của nó được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế WO2008/128436. Các dạng liều dùng qua đường miệng giải phóng kéo dài khác cho paliperidon hiện đang trong giai đoạn phát triển.

Nhờ có thêm nhóm hydroxyl bậc hai, paliperidon có thể được cung cấp như một tiền dược chất. Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2009/15828 mô tả chi tiết các tiền dược chất trọng lượng phân tử thấp không bền với axit của paliperidon, những chất này được dự định để thủy phân trong dạ dày.

Như vậy, trong tình hình hiện nay, việc phát triển các dược phẩm giải phóng chậm tiêm được tác động kéo dài chứa paliperidon nhận được nhiều sự quan tâm. Có một nhu cầu rất lớn về cải thiện yếu tố tuân thủ, đặc biệt là trong điều trị bệnh tâm thần phân liệt. Việc phát triển các dược phẩm giải phóng chậm tiêm được dùng một lần mỗi tuần hay thậm chí tác động trong thời gian dài hơn của những thuốc này sẽ đánh dấu một bước quan trọng theo hướng đảm bảo cung cấp thuốc một cách liên tục và ổn định.

Công bố đơn đăng ký sáng chế châu Âu EP2234617 mô tả các tiền dược chất liên kết este của paliperidon để tạo ra nồng độ paliperidon ổn định trong huyết tương mà chỉ cần cung cấp một lần mỗi tháng, nhờ đó làm tăng đáng kể mức độ tuân thủ liều dùng. Hoạt chất paliperidon palmitat được chấp thuận là thuốc tiêm bắp chống loạn thần không điển hình dùng một lần mỗi tháng để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và ngăn ngừa tái phát các triệu chứng của bệnh này. Paliperidon palmitat được bào

chế dưới dạng bán vi tinh thể. Do tốc độ hấp thụ paliperidon bị giới hạn bởi tốc độ hòa tan nên thuốc này biểu hiện được động học flip-flop, khi đó thời gian bán hủy biểu kiến được kiểm soát bởi hằng số tốc độ hấp thụ. Bên cạnh đó, lượng thuốc được tiêm vào cơ thể cũng ảnh hưởng đến hằng số tốc độ biểu kiến. Cũng đã phát hiện ra rằng, tiêm trong cơ delta làm tăng nhanh hơn nồng độ thuốc ban đầu trong huyết tương, nhờ đó mau chóng đạt được nồng độ có khả năng trị liệu. Đồng thời, để đẩy nhanh tốc độ đạt được nồng độ trị liệu của paliperidon ở bệnh nhân, tốt hơn là cung cấp liều tải đầu tiên của paliperidon palmitat thông qua cơ delta. Liều tải nên nằm trong khoảng 100 đến 150 mg đương lượng paliperidon được cung cấp dưới dạng paliperidon palmitat. Sau khi tiêm liều tải đầu tiên hoặc tốt hơn là sau liều tải thứ hai, bệnh nhân sẽ đạt được nồng độ paliperidon ở trạng thái ổn định trong huyết tương và có thể được tiêm trong cơ delta hoặc cơ mông từ đó về sau. Tuy nhiên, tốt hơn là bệnh nhân được tiêm những mũi tiêm tiếp theo trong cơ mông. Công bố đơn đăng ký sáng chế Mỹ US2009/163519 trình bày phác đồ liều dùng tương ứng cho các este paliperidon palmitat tác động kéo dài có thể dùng qua đường tiêm.

Một dược phẩm giải phóng chậm khác được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế WO2011/42453. Tài liệu này mô tả được phẩm để tiêm dưới da chứa hợp chất paliperidon. Đặc biệt, dược phẩm này giải phóng paliperidon ngay sau khi tiêm và có thời gian giải phóng kéo dài. Hơn nữa, tài liệu này đề cập đến dược phẩm dùng để tiêm dưới da chứa hợp chất paliperidon với nồng độ nhất định.

Cuối cùng, một dược phẩm giải phóng chậm tiêm được chống loạn thần khác được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế WO2011/151355. Đơn này đề cập đến dược phẩm có thể sử dụng để phân phối tiền dược chất có tác dụng chống loạn thần của risperidon, như paliperidon, dưới dạng tiêm tại chỗ tạo thành viên cấy có thể phân hủy sinh học nhằm giải phóng kéo dài và cung cấp mức thuốc có tác dụng trị liệu trong huyết tương từ ngày đầu tiên. Dược phẩm này được cung cấp dưới dạng lỏng, huyền phù của thuốc trong dung dịch chứa copolyme hoặc các copolyme có thể phân hủy sinh học và tương thích sinh học và các dung môi hòa trộn được với nước. Ngay khi dược phẩm này tiếp xúc với các dịch thể, nền polyme hóa rắn và giữ lại thuốc, hình thành một viên cấy dạng rắn hoặc bán rắn giải phóng thuốc một cách liên tục.

Như mô tả trong tài liệu WO2011/151355, paliperidon đã được bào chế dưới dạng thuốc cấy. Tuy nhiên, sau khi phân tích dữ liệu từ các cuộc thử nghiệm lâm sàng của dạng bào chế này, người ta phát hiện ra rằng sự hấp thụ paliperidon từ những dạng tiêm này phức tạp hơn nhiều so với dự đoán ban đầu là thuốc được giải phóng ngay sau khi tiêm và liên tục trong ít nhất 8 tuần. Ngoài ra, đã phát hiện ra rằng khả năng đạt được nồng độ có tác dụng trị liệu trong huyết tương của paliperidon ở bệnh nhân phụ thuộc vào trọng lượng phân tử của polyme tương thích sinh học trên cơ sở axit lactic và axit glycolic có một tỷ lệ monome giữa axit lactic và axit glycolic. Do bản chất khó khăn của việc đảm bảo profin tối ưu giữa nồng độ thuốc trong huyết tương so với thời gian điều trị cho bệnh nhân bằng paliperidon, có mong muốn phát triển một phác đồ liều dùng đáp ứng được mục tiêu này ở các bệnh nhân cần điều trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì vậy, các dược phẩm được mô tả trong phần tình trạng kỹ thuật của sáng chế không đáp ứng được các yêu cầu hiện tồn đối với các dược phẩm paliperidon, kit và phương pháp điều trị các rối loạn tâm thần, và vẫn cần có các dược phẩm và dụng cụ cho phép giải phóng thuốc kéo dài liên tục, có kiểm soát trong thời gian dài ít nhất 8 tuần mà không cần điều trị đồng thời hay liều ban đầu của risperidon và/hoặc paliperidon.

Một giải pháp cho nhu cầu này là dược phẩm giải phóng chậm tiêm bắp được thích hợp để tạo thành viên cấy dạng rắn tại chỗ trong cơ thể, chứa thuốc paliperidon, một copolyme tương thích sinh học trên cơ sở axit lactic và axit glycolic có tỷ lệ monome giữa axit lactic và axit glycolic nằm trong khoảng từ 45:55 đến 55:45 và tốt hơn là khoảng 50:50 và dung môi DMSO, trong đó dược phẩm này giải phóng thuốc ngay sau khi tiêm và liên tục trong ít nhất 8 tuần, và trong đó dược phẩm này có profin được động học *in vivo* gần như không giải phóng thuốc hàng loạt, khác biệt ở chỗ, copolyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử trong khoảng 27-47 kDa, tốt hơn là 31-43 kDa và tốt hơn nữa là 31-40 kDa và có độ nhớt riêng trong khoảng 0,27-0,31dl/g $\pm$ 10%.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phác đồ liều dùng để cung cấp paliperidon cho bệnh nhân tâm thần cần điều trị bao gồm cung cấp trong bắp liều đầu tiên trong khoảng từ 75 mg đến 250 mg paliperidon được bào chế dưới dạng thuốc giải phóng chậm vào ngày điều trị đầu tiên; cung cấp trong bắp các liều tiếp theo trong khoảng từ 75 mg đến 250 mg paliperidon được bào chế dưới dạng thuốc giải phóng chậm từ khoảng ngày thứ 56 đến ngày thứ 65 của quá trình điều trị.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1. Profin các mức paliperidon ở chó sau khi cung cấp được phẩm chứa paliperidon được mô tả trong ví dụ 1 cho các chó săn thỏ (n=3). Liều là 2,5 mg/kg. Các kết quả được biểu diễn dưới dạng giá trị nồng độ paliperidon trong huyết tương (ng/ml) theo thời gian. Bảng này mô tả diện tích dưới đường cong (AUC-Area Under the Curve) của các mức paliperidon trong huyết tương theo thời gian. AUC toàn bộ cũng như AUC theo ba khung thời gian khác nhau được đưa vào. Đơn vị được biểu thị dưới dạng giờ*ng/ml.

Hình 2. Profin các mức paliperidon ở chó sau khi cung cấp được phẩm chứa paliperidon được mô tả trong ví dụ 2 cho hai nhóm chó săn thỏ (n=6 cho mỗi nhóm). Các liều dùng là 2,5 và 5 mg/kg. Các kết quả được biểu diễn dưới dạng giá trị nồng độ paliperidon trong huyết tương (ng/ml) theo thời gian. Bảng này mô tả diện tích dưới đường cong (AUC) của các mức paliperidon trong huyết tương theo thời gian. AUC toàn bộ cũng như AUC theo ba khung thời gian khác nhau được đưa vào. Đơn vị được biểu thị dưới dạng giờ*ng/ml.

Hình 3. Profin các mức paliperidon ở chó sau khi cung cấp được phẩm chứa paliperidon được mô tả trong ví dụ 3 cho các chó săn thỏ (n=3). Liều là 7,5 mg/kg. Các kết quả được biểu diễn dưới dạng giá trị nồng độ paliperidon trong huyết tương (ng/ml) theo thời gian. Bảng này mô tả diện tích dưới đường cong (AUC) của các mức paliperidon trong huyết tương theo thời gian. AUC toàn bộ cũng như AUC theo ba khung thời gian khác nhau được đưa vào. Đơn vị được biểu thị dưới dạng giờ*ng/ml.

Hình 4. Profin các mức paliperidon ở chó sau khi cung cấp được phẩm chứa paliperidon được mô tả trong ví dụ 3 cho các chó săn thỏ (n=3). Liều là 2,5 mg/kg.

Các kết quả được biểu diễn dưới dạng giá trị nồng độ paliperidon trong huyết tương (ng/ml) theo thời gian. Bảng này mô tả diện tích dưới đường cong (AUC) của các mức paliperidon trong huyết tương theo thời gian. AUC toàn bộ cũng như AUC theo ba khung thời gian khác nhau được đưa vào. Đơn vị được biểu thị dưới dạng giờ*ng/ml.

Hình 5. Hình ảnh kit thích hợp để bào chế được phẩm chứa paliperidon bao gồm hai bơm tiêm dương được nối với nhau bằng dụng cụ nối. Polyme+paliperidon được chứa trong một bơm tiêm và DMSO được nạp trong bơm tiêm thứ hai.

Hình 6. Hình ảnh kit thích hợp để bào chế được phẩm chứa paliperidon bao gồm một bơm tiêm âm được nối với một bơm tiêm dương. Polyme+paliperidon có thể được chứa trong một bơm tiêm và DMSO được nạp trong bơm tiêm thứ hai. Tốt hơn, nếu bơm tiêm âm chứa polyme+paliperidon dạng rắn và bơm tiêm dương được nạp DMSO.

Hình 7. Mức giảm trọng lượng phân tử theo thiết kế riêng (%). Có thể thay đổi trọng lượng phân tử của polyme bằng cách chiếu xạ polyme với một liều bức xạ nhất định. Bảng này mô tả tỷ lệ giảm trọng lượng phân tử của polyme (%) theo liều bức xạ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các dược phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một polyme hoặc nền polyme, một dung môi và một thuốc.

Một khía cạnh quan trọng của sáng chế là dược phẩm giải phóng chậm tiêm bắp được thích hợp để tạo thành viên dạng rắn tại chỗ trong cơ thể, chứa paliperidon hoặc bất kỳ muối dược dụng nào của nó trong bất kỳ tổ hợp nào, một copolyme tương thích sinh học trên cơ sở axit lactic và axit glycolic có tỷ lệ monome giữa axit lactic và axit glycolic nằm trong khoảng từ 45:55 đến 55:45, tốt hơn là khoảng 50:50 và dung môi DMSO, trong đó dược phẩm này giải phóng thuốc ngay sau khi tiêm và liên tục trong ít nhất 8 tuần, và trong đó dược phẩm này có profin được động học in vivo thích hợp để được cung cấp từ khoảng ngày thứ 56 đến ngày thứ 65 sau lần tiêm trước đó, khác biệt ở chỗ, copolyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử

trong khoảng 27-47 kDa, tốt hơn là 31-43 kDa và tốt hơn nữa là 31-40 kDa và có độ nhớt riêng trong khoảng $0,27-0,31 \text{ dl/g} \pm 10\%$.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, copolyme tương thích sinh học là copolyme được chiếu xạ tia gamma hoặc beta trong khoảng liều $10-30 \text{ kGy} \pm 10\%$ đo ở nhiệt độ trong khoảng từ -40°C đến $+35^\circ\text{C}$ để điều chỉnh trọng lượng phân tử của copolyme trong khoảng 27-47 kDa, tốt hơn là trong khoảng 31-43 kDa và tốt hơn nữa là trong khoảng 31-40 kDa, và độ nhớt riêng trong khoảng $0,27-0,31 \text{ dl/g} \pm 10\%$.

Theo một phương án ưu tiên hơn, polyme này được chiếu xạ tại $15-25 \text{ kGy} \pm 10\%$ đo ở nhiệt độ 8°C .

Dược phẩm được ưu tiên có phân bố kích thước hạt của thuốc như sau:

- ít hơn 10% số hạt nhỏ hơn $10 \mu\text{m}$;
- ít hơn 10% số hạt lớn hơn 225 và tốt hơn là lớn hơn $200 \mu\text{m}$, và
- giá trị $d_{0,5}$ trong khoảng $40-90 \mu\text{m}$.

Nếu không được chỉ định khác, phân bố kích thước hạt được xác định bằng kỹ thuật tán xạ ánh sáng sử dụng máy chiếu laze ở chế độ ướt. Đã biết rằng kết quả phân bố kích thước hạt có thể bị thay đổi do hoạt động xử lý nguyên liệu như sử dụng các chất hoạt động bề mặt với nồng độ cao và/hoặc các năng lượng có lực mạnh (dòng xoáy, siêu âm, v.v.). Nếu không đề cập khác đi, thuốc không được xử lý và các mẫu được chuẩn bị bằng cách bổ sung trực tiếp vào thùng ở tốc độ khuấy vừa phải (2000-35000 vòng/phút). Phương pháp được áp dụng trong sáng chế để xác định phân bố kích thước hạt của thuốc mô phỏng trạng thái của bột thuốc trong dược phẩm tiêm được mô tả trong bản mô tả một cách chính xác hơn so với các phương pháp khác áp dụng các năng lượng có lực cho mẫu và/hoặc sử dụng các chất hoạt động bề mặt với nồng độ cao để chuẩn bị mẫu nhằm thu được mức độ phân tách bột cao mà không thể được mô phỏng trong quá trình hoàn nguyên dược phẩm một cách thủ công.

Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ lệ khối lượng thuốc/(polyme + thuốc) là khoảng 33%, hàm lượng của thuốc là khoảng 13% trọng lượng/tổng trọng lượng dược phẩm, và độ nhớt của dung dịch giữa polyme và DMSO trong khoảng 1,2-2,5 Pa.s, ưu tiên là trong khoảng 1,5-2,1 Pa.s, và tốt hơn là trong khoảng 1,7-1,8

Pa.s $\pm 10\%$.

Theo một phương án khác, khi bào chế được phẩm theo sáng chế, thuốc được tạo huyền phù một phần với độ hòa tan của thuốc trong dung môi DMSO thấp hơn 10 mg/ml.

Theo một phương án khác nữa, được phẩm theo sáng chế là được phẩm vô khuẩn.

Theo một khía cạnh của sáng chế, được phẩm theo sáng chế là được phẩm vô khuẩn và phù hợp để điều trị bệnh tâm thần phân liệt hoặc các rối loạn lưỡng cực ở người.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất bộ kit được dụng phù hợp để tạo thành tại chỗ viên cấy có thể phân hủy sinh học trong cơ thể bao gồm được phẩm đã nêu, trong đó thuốc và polyme tương thích sinh học được chứa trong vật chứa thứ nhất, và dung môi được chứa trong một vật chứa riêng biệt thứ hai. Tốt hơn nếu, ít nhất một trong hai vật chứa thứ nhất và thứ hai là bơm tiêm, lọ, dụng cụ hoặc ống, dùng một lần hoặc không và tốt hơn nữa nếu, cả hai vật chứa thứ nhất và thứ hai là bơm tiêm dùng một lần.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp để sản xuất được phẩm nêu trên, bao gồm bước cung cấp một copolyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử của polyme ban đầu cao hơn yêu cầu đối với được phẩm giải phóng chậm tiêm bắp được và sau đó điều chỉnh trọng lượng phân tử của polyme này đến khoảng 27-47 kDa, tốt hơn là trong khoảng 31-43 kDa, tốt hơn nữa là trong khoảng 31-40 kDa và độ nhớt riêng của polyme trong khoảng 0,27-0,31 dl/g bằng cách chiếu xạ với bức xạ gamma hoặc beta trong khoảng liều 10-30 kGy $\pm 10\%$ đo ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến $+35^{\circ}\text{C} \pm 10\%$.

Tốt hơn, nếu polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu là khoảng 50 kDa, được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 16 kGy đo ở 8°C để giảm trọng lượng phân tử của polyme này còn trong khoảng 27-47 kDa, tốt hơn là trong khoảng 31-43 kDa và tốt hơn nữa là trong khoảng 31-40 kDa.

Tốt hơn, nếu polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu là khoảng 54 kDa, được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 25 kGy đo ở 8°C để giảm trọng lượng phân tử của polyme này còn trong khoảng 31-43 kDa.

Tốt hơn, nếu polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu là khoảng 63 kDa, được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 30 kGy đo ở 8°C để giảm trọng lượng phân tử của polyme này còn trong khoảng 31-36 kDa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phác đồ liều dùng để cung cấp được phẩm giải phóng chậm tiêm bắp được theo sáng chế cho bệnh nhân cần điều trị bệnh tâm thần, bao gồm:

- a) cung cấp trong bắp cho bệnh nhân liều đầu tiên với lượng từ 75 mg đến 250 mg được phẩm giải phóng chậm tiêm được, vào thời điểm từ ngày thứ 24 đến ngày thứ 35 tính từ ngày cung cấp trước đó;
- b) cung cấp liều tiếp theo của được phẩm giải phóng chậm tiêm được với lượng từ 75 mg đến 250 mg từ khoảng ngày thứ 56 đến ngày thứ 65 sau khi cung cấp liều đầu tiên nói trên; và
- c) lặp lại bước b) khi nào yêu cầu.

Tốt hơn, nếu liều đầu tiên nói trên là khoảng 100 mg đến khoảng 200 mg và liều này tương đương với các liều khác.

Tốt hơn, nếu bước a) và bước b) được lặp đi lặp lại nhiều lần theo yêu cầu.

Tốt hơn, nếu polyme hoặc nền polyme là nền polyme tương thích sinh học và có thể phân hủy sinh học. Để không gây tổn thương nghiêm trọng cho cơ thể sau khi cung cấp, các polyme được ưu tiên phải có thể phân hủy sinh học, không độc với cơ thể người, không có tính sinh ung thư, và không gây sưng tấy mô đáng kể. Tốt hơn, nếu các polyme có thể phân hủy sinh học để cho phép chúng phân hủy một cách tự nhiên thông qua các quá trình của cơ thể, nhờ đó chúng dễ dàng được đào thải và không tích tụ trong cơ thể. Các nền polyme được ưu tiên trong thực hành sáng chế được chọn từ các copolyme polylactit và polyglycolit có nhóm carboxylic ở cuối mạch được kết hợp với tỷ lệ trong khoảng từ 45:55 đến 55:45, tốt hơn là khoảng 50:50, với trọng lượng phân tử trung bình trong khoảng 27-47 kDa, tốt hơn là trong

khoảng 31-43 kDa, tốt hơn nữa là trong khoảng 31-40 kDa và độ nhớt riêng tốt hơn là trong khoảng 0,27-0,31 dl/g $\pm 10\%$.

Có thể sử dụng polyme thương mại có trọng lượng phân tử theo yêu cầu. Tuy nhiên, các tác giả sáng chế đã xác định rằng khoảng trọng lượng phân tử chủ yếu của polyme là 31-43 kDa và tốt hơn là 31-40 kDa. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã xác định trong một thiết kế riêng của cơ sở rằng có thể thay đổi trọng lượng phân tử của polyme bằng cách chiếu xạ với liều bức xạ trong khoảng 10-30 kGy ở nhiệt độ từ -40°C đến $+35^{\circ}\text{C}$, và trong tình trạng kỹ thuật của sáng chế thì điều này là không hiển nhiên với người có trình độ trong lĩnh vực (xem hình 7). Ví dụ, giá trị trung bình trọng lượng phân tử của một polyme có bán trên thị trường ở một thời điểm nhất định có thể là 50 kDa. Các tác giả sáng chế đã xác định một phương pháp để thay đổi trọng lượng phân tử bằng cách chiếu xạ polyme với một liều bức xạ nhất định có thể tính toán từ trước. Nếu thực hiện trong các điều kiện có kiểm soát, có thể thu được một mô hình toán học cho thấy rằng có thể làm giảm trọng lượng phân tử của polyme khi tăng liều bức xạ.

Vì vậy, ví dụ:

- Khi cần sử dụng một polyme PLGA có trọng lượng phân tử trong khoảng 31-43 kDa và giá trị độ nhớt riêng trong khoảng 0,27-0,31 dl/g $\pm 10\%$, và với polyme ban đầu có trọng lượng phân tử trung bình 54 kDa, các tác giả sáng chế đã xác định được rằng liều bức xạ 25 kGy là cần thiết để giảm trọng lượng phân tử của polyme này xuống khoảng đã định 31-43 kDa, tốt hơn hơn là 37-43 kDa.
- Khi cần sử dụng một polyme PLGA có trọng lượng phân tử trong khoảng 31-43 kDa, tốt hơn là giữa 31-40 kDa và giá trị độ nhớt riêng trong khoảng 0,27-0,31 dl/g $\pm 10\%$, và với polyme ban đầu có trọng lượng phân tử trung bình 50 kDa, các tác giả sáng chế đã xác định được rằng liều bức xạ 16 kGy là cần thiết để giảm trọng lượng phân tử của polyme này xuống khoảng đã định 31-43 kDa, tốt hơn là 37-43 kDa $\pm 10\%$.
- Khi cần sử dụng một polyme PLGA có trọng lượng phân tử trong khoảng 31-43 kDa và giá trị độ nhớt riêng trong khoảng 0,27-0,31 dl/g

$\pm 10\%$, và với polyme ban đầu có trọng lượng phân tử trung bình 50 kDa, các tác giả sáng chế đã xác định được rằng liều bức xạ 25 kGy là cần thiết để giảm trọng lượng phân tử của polyme này xuống khoảng đã định 31-43 kDa, tốt hơn là 31-37 kDa.

- Khi cần sử dụng một polyme PLGA có trọng lượng phân tử trong khoảng 31-43 kDa, tốt hơn là 31-40 kDa và giá trị độ nhớt riêng trong khoảng 0,27-0,31 dl/g $\pm 10\%$, và với polyme ban đầu có trọng lượng phân tử trung bình 38 kDa, các tác giả sáng chế đã xác định được rằng không cần sử dụng bất kỳ liều bức xạ nào.

- Khi cần sử dụng một polyme PLGA có trọng lượng phân tử trong khoảng 31-43 kDa, tốt là 31-40 kDa và giá trị độ nhớt riêng trong khoảng 0,27-0,31 dl/g $\pm 10\%$, và với polyme ban đầu có trọng lượng phân tử trung bình 63 kDa, các tác giả sáng chế đã xác định được rằng liều bức xạ 30 kGy là cần thiết để giảm trọng lượng phân tử của polyme này xuống khoảng đã định 31-43 kDa, tốt hơn là 31-40 kDa, và tốt hơn nữa là 31-36 kDa.

Trong các thử nghiệm này, điều kiện nhiệt độ cho polyme trong khi chiếu xạ là khoảng 8°C. Tuy nhiên, có thể sử dụng các nhiệt độ khác, ví dụ, nhiệt độ thấp hơn 35°C hoặc thấp hơn 25°C mặc dù trong các trường hợp này mối quan hệ giữa liều bức xạ và trọng lượng phân tử thu được có thể thay đổi.

Quy trình này đặc biệt thích hợp để sản xuất các dược phẩm được mô tả trong sáng chế. Hơn nữa, việc nạp polyme rắn vào bơm tiêm đặt ra một thách thức thực sự trong việc sản xuất các dược phẩm tiêm. Polyme, được sản xuất dưới dạng sản phẩm không vô khuẩn, cần trải qua quá trình diệt khuẩn để thu được dược phẩm có thể tiêm vào cơ thể người. Có thể cách tốt nhất để giải quyết vấn đề kỹ thuật này là diệt khuẩn polyme bằng cách chiếu bức xạ gamma hoặc beta. Phương pháp chiếu bức xạ đặt ra một vấn đề thách thức khi sử dụng các polyme có thể phân hủy sinh học, vì bức xạ có thể bẻ gãy mạch phân tử thành các đoạn có kích thước nhỏ hơn. Việc kiểm soát trọng lượng phân tử polyme lại là thông số quyết định để kiểm soát các đặc tính cuối cùng của sản phẩm sau quá trình diệt khuẩn.

Như đã giải thích trên đây, có thể lập mô hình toán học hoặc kiểm soát mức giảm kích thước mạch bằng chiếu xạ để dự đoán trọng lượng phân tử cuối cùng của polyme cần sử dụng làm nguyên liệu thô có trọng lượng phân tử cao hơn mong muốn. Vì vậy, khi đã xác định được trọng lượng nạp của polyme cần nạp vào vật chứa (ví dụ, trọng lượng nạp của polyme trong bơm tiêm) và tải lượng sinh học có mặt trong polyme nguyên liệu thô, liều bức xạ cần để thu được polyme vô khuẩn (như quy định bởi tiêu chuẩn ISO 11137) được chọn cho trọng lượng nạp yêu cầu. Sau đó mô hình toán học mô tả mức giảm trọng lượng phân tử của một polyme nhất định theo liều bức xạ có thể xác định trọng lượng phân tử ban đầu của polyme sẽ cần sử dụng làm nguyên liệu thô cần thiết để sau khi chiếu xạ sẽ thu được polyme có trọng lượng phân tử cuối cùng như mong muốn dành cho dược phẩm. Bởi vì khó có thể tìm được một polyme có trọng lượng phân tử cụ thể, nên theo cách khác, các tác giả sáng chế có thể lựa chọn một polyme có sẵn với trọng lượng phân tử cao hơn so với yêu cầu theo liều bức xạ đã xác định, và sau đó điều chỉnh liều bức xạ lên giá trị cao hơn để thu được polyme vô khuẩn có trọng lượng phân tử đạt yêu cầu.

Nồng độ của thành phần polyme trong các dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là trong khoảng 24-50% (phần trăm trọng lượng polyme so với tổng trọng lượng của dược phẩm) và tốt hơn nữa là trong khoảng 25-27%.

Với mục đích của sáng chế, trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ độ nhớt thực hay độ nhớt riêng (η_{inh}) của polyme được định nghĩa là tỷ số giữa logarit tự nhiên của độ nhớt tương đối, η_r , và nồng độ khối lượng của polyme, c , có nghĩa là:

$$\eta_{inh} = (\ln \eta_r) / c$$

và độ nhớt tương đối (η_r) là tỷ số giữa độ nhớt của dung dịch η với độ nhớt của dung môi η_s , có nghĩa là:

$$\eta_r = \eta / \eta_s$$

Nếu không được chỉ định khác, các giá trị độ nhớt thực và trọng lượng phân tử trong toàn bộ bản mô tả này cần được hiểu là được đo bằng phương pháp được giải thích trong ví dụ 1. Giá trị độ nhớt thực được xem xét trong bản mô tả này, được chấp nhận rộng rãi trong lĩnh vực như một chỉ số gián tiếp về trọng lượng phân tử của polyme. Theo cách này, mức giảm độ nhớt thực của một polyme, đo được ở một

nồng độ xác định trong một dung môi nhất định, với cùng thành phần monome và các nhóm đầu tận cùng, là một dấu hiệu của sự giảm trọng lượng phân tử polyme (IUPAC. Basic definitions of terms relating to polymers 1974. Pure Appl. Chem. 40, 477-491 (1974).

Các dung môi được ưu tiên phải không độc, tương thích sinh học và phù hợp để tiêm ngoài đường tiêu hóa. Không nên sử dụng các dung môi dễ gây độc để tiêm bất kỳ chất nào vào bất kỳ cơ thể sống nào. Tốt hơn, nếu các dung môi được chọn là tương thích sinh học để không gây bất kỳ hiện tượng kích thích hay hoại tử mô nghiêm trọng tại vị trí tiêm. Vì vậy, tốt hơn nếu dung môi nằm trong nhóm II hoặc III, và tốt hơn nữa là nằm trong nhóm III, theo Hướng dẫn của ICH. Để tạo thành viên cấy tại chỗ, tốt hơn là dung môi cần khuếch tán nhanh chóng từ dung dịch polyme ra các mô xung quanh khi tiếp xúc với các dịch sinh lý. Do đó, dung môi ưu tiên là DMSO.

Tốt hơn, nếu thuốc là paliperidon và/hoặc các muối được dụng của nó và các tổ hợp của chúng. Tốt hơn, nếu thuốc này được huyền phù hóa một phần trong dung môi. Huyền phù hóa một phần có nghĩa là độ hòa tan của thuốc trong dung môi DMSO tốt hơn là dưới 10 mg/ml, khi được phẩm hoặc viên cấy được tạo thành, là dưới 10 mg/ml trong tổng thể tích DMSO và được tính toán ở 25 °C. Ưu điểm của độ hòa tan thấp này là hiện tượng giải phóng thuốc hàng loạt ban đầu khi dung môi khuếch tán ra môi trường dịch thể bên ngoài bị giảm mạnh. Ngoài ra, trong các dược phẩm cuối theo sáng chế, thuốc được cung cấp với nồng độ ưu tiên trong khoảng 4-16% trọng lượng thuốc so với tổng trọng lượng của dược phẩm. Tốt hơn, nếu hàm lượng thuốc nằm trong khoảng 7-15% và tốt nhất là khoảng 13% tổng trọng lượng của dược phẩm.

Một trong các yếu tố góp phần vào kiểm soát tốc độ giải phóng thuốc ban đầu của dược phẩm theo sáng chế là độ nhớt của dung dịch polyme. "Dung dịch polyme" được định nghĩa là tổ hợp của nền polyme và dung môi hòa tan nó, có độ nhớt ưu tiên trong khoảng 1,5-2,5 Pa.s, tốt hơn là trong khoảng 1,5-2,3 Pa.s, và tốt hơn nữa là trong khoảng 1,5-2,1 Pa.s $\pm 10\%$.

Yếu tố thứ hai góp phần vào kiểm soát tốc độ giải phóng thuốc ban đầu của được phẩm theo sáng chế là trọng lượng phân tử của copolyme tương thích sinh học phải nằm trong khoảng 27-47 kDa, tốt hơn là trong khoảng 31-43 kDa và tốt hơn nữa là trong khoảng 31-40 kDa. Trong được phẩm này, sự cân bằng thích hợp giữa độ hòa tan của thuốc trong dung môi và trọng lượng phân tử của polyme trong viên cấy (kiểm soát quá trình kết tủa của polyme và các đặc điểm cấu trúc cuối cùng của viên cấy) cho phép được phẩm hạn chế lượng paliperidon có thể được giải phóng trong giai đoạn khuếch tán dung môi sau khi tiêm bắp. Ngay khi được phẩm được tiêm vào mô cơ, DMSO nhanh chóng hòa tan trong môi trường dịch thể xung quanh. Sự tăng tương ứng nồng độ polyme trong DMSO lên cao hơn độ hòa tan của polyme trong dung môi dẫn đến hình thành kết tủa polyme mà giữ lại paliperidon trước đó không bị hòa tan trong dung môi. Trọng lượng phân tử của polyme có ảnh hưởng lớn trong bước quan trọng này, vì các mạch có trọng lượng quá thấp làm chậm thời gian kết tủa so với các mạch có trọng lượng trong khoảng thích hợp. Thời gian kết tủa chậm cho phép thuốc tiếp xúc nhiều hơn với dịch thể xung quanh dẫn đến thuốc được giải phóng nhiều hơn. Vì vậy, các mạch có trọng lượng phân tử thấp dẫn đến giải phóng dư thừa paliperidon sau khi tiêm và có thể lên đến mức gây độc trong huyết tương trong những ngày đầu tiên sau tiêm và/hoặc dẫn đến được phẩm không thể duy trì được trong tối thiểu 8 tuần giữa các lần tiêm. Trọng lượng phân tử của polyme cũng có thể ảnh hưởng đến tốc độ giải phóng thuốc từ viên cấy được tiêm bắp sau khi khuếch tán dung môi và kết tủa polyme. Trọng lượng phân tử cao hơn khoảng quy định không có khả năng duy trì tốc độ giải phóng paliperidon phù hợp bằng cách khuếch tán. Hơn nữa, các mạch có trọng lượng phân tử cao hơn trong mô cơ đòi hỏi thời gian thủy phân dài hơn để tạo ra các phân đoạn tan được mà có thể giải phóng thuốc bị giữ trong nền polyme. Hàm lượng cao hơn của thuốc còn lại cần giải phóng có thể dẫn đến giá trị nồng độ trong huyết tương của gốc hoạt động cao một cách không mong muốn, hoặc giá trị nồng độ trong huyết tương sau khi tiêm 60 ngày bằng cách nào đó có thể gây trở ngại cho liều tiếp theo vì được phẩm này được dự định để tiêm nhiều lần cho người, trong thời gian mỗi 8 tuần hoặc lâu hơn.

Cách biểu thị "khoảng 50:50" như sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến tỷ lệ monome giữa axit lactic và axit glycolic của copolyme tương thích sinh học trên

cơ sở axit lactic và axit glycolic, nó được áp dụng trong ngữ cảnh của sáng chế để xác định tỷ lệ monome với sai số kỹ thuật chuẩn là $\pm 10\%$.

Một khía cạnh quan trọng của sáng chế là dược phẩm giải phóng chậm tiêm bắp được thích hợp để tạo thành viên cấy tại chỗ dạng rắn trong cơ thể, chứa paliperidon hoặc bất kỳ muối được dụng nào của nó trong bất kỳ tổ hợp nào làm thuốc, một copolyme tương thích sinh học trên cơ sở axit lactic và axit glycolic có tỷ lệ monome giữa axit lactic và axit glycolic nằm trong khoảng từ 45:55 đến 55:45, tốt hơn là khoảng 50:50 và dung môi DMSO, trong đó dược phẩm này giải phóng thuốc ngay sau khi tiêm và liên tục trong ít nhất 8 tuần, và trong đó dược phẩm này có profin được động học in vivo thích hợp để được cung cấp từ khoảng ngày thứ 56 đến ngày thứ 65 sau lần tiêm trước đó, khác biệt ở chỗ, copolyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử trong khoảng 31-43 kDa, tốt hơn là trong khoảng 31-40 kDa và có độ nhớt riêng trong khoảng 0,27-0,31dl/g.

Trong các dược phẩm nêu trên, polyme được chiếu xạ ở nhiệt độ dưới 35°C, tốt hơn là dưới 25°C và tốt hơn nữa là dưới 8°C.

Dược phẩm này ưu tiên có phân bố kích thước hạt của thuốc như sau:

- ít hơn 10% số hạt nhỏ hơn 10 μm ;
- ít hơn 10% số hạt lớn hơn 200 μm và tốt hơn là lớn hơn 225 μm , và
- giá trị $d_{0,5}$ trong khoảng 40-90 μm .

Theo một phương án, tỷ lệ khối lượng thuốc/(polyme + thuốc) là khoảng 33%, hàm lượng của thuốc là khoảng 13% trọng lượng/tổng trọng lượng của dược phẩm, và độ nhớt của dung dịch chứa polyme và DMSO trong khoảng 1,5-2,5 Pa.s, tốt hơn là trong khoảng 1,5-2,1 Pa.s, và tốt hơn nữa là trong khoảng 1,7-1,8 Pa.s.

Theo một phương án khác, khi bào chế dược phẩm theo sáng chế, thuốc được huyền phù hóa một phần với độ hòa tan của thuốc trong dung môi DMSO thấp hơn 10 mg/ml.

Theo một phương án khác nữa, dược phẩm theo sáng chế là dược phẩm vô khuẩn và phù hợp để điều trị bệnh tâm thần phân liệt hoặc các rối loạn lưỡng cực ở người.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất bộ kit được dụng phù hợp để tạo thành tại chỗ viên cấy có thể phân hủy sinh học trong cơ thể bao gồm được phẩm đã nêu, trong đó thuốc và polyme tương thích sinh học được chứa trong vật chứa thứ nhất, và dung môi được chứa trong một vật chứa riêng biệt thứ hai. Tốt hơn, nếu ít nhất một trong hai vật chứa thứ nhất và thứ hai là bơm tiêm, lọ, dụng cụ hoặc ống, dùng một lần hoặc không và tốt hơn, nếu cả hai vật chứa thứ nhất và thứ hai là bơm tiêm dùng một lần. Khía cạnh này của sáng chế đề cập đến bộ kit bao gồm vật chứa thứ nhất, tốt hơn là bơm tiêm, lọ, dụng cụ hoặc ống, tất cả những vật chứa này đều dùng một lần hoặc không, chứa một polyme ở dạng rắn, như PLGA và một thuốc với lượng thích hợp và vật chứa thứ hai, cũng tốt hơn là bơm tiêm, lọ, dụng cụ hoặc ống, tất cả những vật chứa này đều dùng một lần hoặc không, chứa dung môi có thể trộn lẫn với nước. Khi yêu cầu, các thành phần trong cả hai vật chứa được gộp lại, ví dụ, thông qua một dụng cụ nối hoặc bằng cách sử dụng các bơm tiêm âm-dương, và được trộn lẫn với nhau để hoàn nguyên được phẩm theo sáng chế, ví dụ, bằng cách di chuyển tới lui pit-tông của bơm tiêm. Các phương án ưu tiên mang tính minh họa được trình bày trong Hình 5 (các bơm tiêm được kết nối thông qua một dụng cụ nối) và Hình 6 (các bơm tiêm được kết nối thông qua đường ren trực tiếp).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất được phẩm nêu trên, bao gồm bước cung cấp một copolyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử của polyme cao hơn yêu cầu đối với được phẩm giải phóng chậm tiêm bắp được và sau đó điều chỉnh để trọng lượng phân tử của polyme này nằm trong khoảng 31-43 kDa, tốt hơn là trong khoảng 31-40 kDa và độ nhớt riêng của polyme trong khoảng 0,27-0,31 dl/g bằng cách chiếu xạ với bức xạ gamma hoặc beta trong khoảng liều 10-30 kGy $\pm 10\%$ đo ở nhiệt độ từ -40°C đến $+35^{\circ}\text{C}$.

Tốt hơn, nếu polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu khoảng 54 kDa, polyme này được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 25 kGy để giảm trọng lượng phân tử của nó còn trong khoảng 31-43 kDa, tốt hơn là trong khoảng 37-43 kDa.

Tốt hơn, nếu polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu khoảng 50 kDa, polyme này được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 16 kGy để giảm

trọng lượng phân tử của nó còn trong khoảng 35-43 kDa, tốt hơn là trong khoảng 37-43 kDa.

Tốt hơn, nếu polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu khoảng 50 kDa, polyme này được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 25 kGy để giảm trọng lượng phân tử của nó còn trong khoảng 31-37 kDa.

Tốt hơn, nếu polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu khoảng 63 kDa, polyme này được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 30 kGy để giảm trọng lượng phân tử của nó còn trong khoảng 31-43 kDa, tốt hơn là trong khoảng 30-36 kDa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phác đồ liều dùng để cung cấp được phẩm giải phóng chậm tiêm bắp được theo sáng chế cho bệnh nhân cần điều trị bệnh tâm thần, bao gồm:

- a) cung cấp trong bắp cho bệnh nhân liều đầu tiên với lượng từ 75 mg đến 250 mg được phẩm giải phóng chậm tiêm được, vào thời điểm từ ngày thứ 24 đến ngày thứ 35 tính từ ngày cung cấp trước đó;
- b) cung cấp liều tiếp theo của được phẩm giải phóng chậm tiêm được với lượng từ 75 mg đến 250 mg từ ngày thứ 56 đến ngày thứ 65 tính từ ngày cung cấp liều đầu tiên nói trên; và
- c) lặp lại bước b) khi nào yêu cầu.

Tốt hơn, nếu liều đầu tiên nói trên là khoảng 100 mg đến khoảng 200 mg và liều này tương đương với các liều khác.

Theo một phương án ưu tiên, được phẩm giải phóng chậm tiêm được theo sáng chế là vô khuẩn dưới dạng thành phẩm. Theo một phương án ưu tiên khác, polyme tương thích sinh học được diệt khuẩn trước khi đưa sang giai đoạn nạp thuốc vô trùng, tốt hơn là bằng cách chiếu xạ trong khoảng 15-30 kGy.

Trong phạm vi của sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn ở và liên quan đến các ví dụ, tất cả các thông số kỹ thuật đều có sai số phép đo kỹ thuật chuẩn là $\pm 10\%$.

Trong phạm vi của sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn ở và liên quan đến các ví dụ, điều quan trọng là phải hiểu rằng có thể cần phải sử dụng một phác đồ khởi

động để đẩy nhanh tốc độ đạt được mức thuốc mong muốn trong huyết tương trước khi bắt đầu phác đồ liều dùng mỗi 8 tuần. Phác đồ khởi động này có thể, ví dụ nhưng không chỉ giới hạn ở, như được mô tả trong điểm 15 yêu cầu bảo hộ hoặc như mô tả dưới đây:

Liều được phẩm tiêm bắp đầu tiên vào ngày 0 và liều trong khoảng 75-250 mg, liều thứ hai kế tiếp từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 10 với liều trong khoảng 75-250 mg, liều thứ ba kế tiếp từ ngày thứ 28 đến ngày thứ 35 sau liều đầu tiên, với liều trong khoảng 75-250mg, và sau đó là các liều tiếp theo mỗi 8 tuần.

- Liều được phẩm tiêm bắp đầu tiên vào ngày 0 và liều trong khoảng 75-250 mg, liều thứ hai kế tiếp từ ngày thứ 28 đến ngày thứ 35 với liều trong khoảng 75-250 mg, liều thứ ba kế tiếp từ ngày thứ 56 đến ngày thứ 65 sau liều đầu tiên, với liều trong khoảng 75-250mg, và sau đó là các liều tiếp theo mỗi 8 tuần.

- Bất kỳ sự kết hợp giữa liều lượng và khoảng thời gian giữa các lần tiêm nào khác cần thiết để thu được mức thuốc trong huyết tương đạt yêu cầu để bắt đầu cung cấp mỗi 8 tuần.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây chỉ được dùng với mục đích minh họa cho sáng chế và không nên được coi là dùng để giới hạn phạm vi của sáng chế.

Trong phạm vi của sáng chế, nhưng không giới hạn ở và liên quan đến các ví dụ *in vivo*, thuật ngữ "Giải phóng hàng loạt ban đầu" hay giải phóng ban đầu có nghĩa là làm tăng thêm các mức paliperidon trong huyết tương, từ thời điểm tiêm cho đến ngày thứ ba sau khi cung cấp. Tương tự như vậy, "profil mức thuốc thích hợp trong huyết tương" được coi là không lớn hơn 45% AUC của paliperidon trong khoảng thời gian từ thời điểm tiêm cho đến ngày thứ 21, từ 35% đến 45% AUC của paliperidon trong khoảng thời gian từ ngày thứ 21 đến ngày thứ 49, và không lớn hơn 35% AUC của paliperidon sau ngày thứ 49. Các tỷ lệ phần trăm này đại diện cho sự cân bằng thích hợp giữa các khoảng thời gian khác nhau trong đó paliperidon được giải phóng từ viên cấy sao cho được phẩm cần tiêm mỗi 8 tuần hoặc mỗi 60 ngày có khả năng đạt được mức paliperidon trong huyết tương có tác dụng trị liệu cho người từ ngày

tiêm đầu tiên, có khả năng đạt được nồng độ paliperidon trung bình trong huyết tương như mong muốn trong suốt khoảng thời gian giữa các lần tiêm và giảm các giá trị nồng độ paliperidon trong huyết tương tại đỉnh-đáy đường cong mà có thể dẫn đến tác dụng gây độc hoặc thiếu hiệu quả. Cũng trong phạm vi của sáng chế, nhưng không giới hạn ở và liên quan đến các ví dụ, các mức paliperidon trong huyết tương có thể chấp nhận trong suốt giai đoạn giải phóng hàng loạt ban đầu là dưới 75 ng/ml ở chỗ sẵn thỏ khi cung cấp liều paliperidon 2,5 mg/kg.

Ví dụ 1: Dược phẩm giải phóng chậm với Resomer® 503

Trong ví dụ này, dược phẩm sau đây được bào chế:

Bơm tiêm âm 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
	Copolyme axit lactic-co-glycolic (đầu tận cùng N) có hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử 32,5 kDa	50
	Paliperidon	25
Bơm tiêm dương 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
	Dimethyl sulfoxit	117

Xác định kích thước hạt paliperidon bằng phương pháp tán xạ ánh sáng thu được phân bố kích thước hạt như sau: $d(0,1) = 17,41 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 51,61 \mu\text{m}$ và $d(0,9) = 175,32 \mu\text{m}$.

Xác định trọng lượng phân tử của polyme theo kỹ thuật sau:

Thiết bị

Sắc ký GPC với đầu dò ba cực (nhiều xạ bằng laze, đo độ nhớt, chỉ số khúc xạ)

- Viscotek® GPCmax VE 2001 GPC SOLVENT/SAMPLE
MODULE

- Viscotek® TDA 305 TRIPLE DETECTOR ARRAY

Thuốc thử

- Tetrahydrofuran (THF) loại dùng cho GPC được ổn định bằng butyl hydroxyl toluen (BHT) 250 ppm
- Chuẩn polystyren hẹp (ưu tiên có trọng lượng phân tử 90 hoặc 99 kDa)

Chuẩn bị mẫu

- Mẫu chuẩn 1-2 mg/ml
- Mẫu thử 10 mg/ml: 3 mẫu cho mỗi polyme cần thử nghiệm.

Tiền hoạt hóa

Hoạt hóa và ổn định cột và các đầu dò bằng pha động (THF) cho đến khi đạt được tốc độ dòng làm việc là 1 ml/phút và làm sạch nhớt kế và các đầu dò chỉ số khúc xạ, cuối cùng kiểm tra đảm bảo tất cả các tín hiệu đã ổn định và thích hợp.

Các điều kiện sắc ký:

- Cột: 2 cột nối tiếp i-MBMMW-3078 (CLM1012, Viscotek)
- Cột trễ: trễ trung bình (CLM9002, Viscotek)
- Nhiệt độ cột: 30°C
- Tốc độ dòng 1 ml/phút
- Thể tích tiêm mẫu: 100 µl
- Thời gian chạy: 35 phút
- Giải hấp: THF được làm ổn định (gia nhiệt trước tới 30°C và khuấy ở 100 vòng/phút)

Kiểm tra hệ thống

- Bơm 100 µl dung dịch giải hấp và kiểm tra đảm bảo không có tín hiệu đáp ứng liên quan đến xác định trọng lượng phân tử.
- Bơm 100 µl chuẩn polystyren ngấn và kiểm tra đảm bảo sự phù hợp của phép đo. Lặp lại ít nhất hai lần.

Tiêu chuẩn chấp nhận: $\pm 5\%$ trọng lượng phân tử danh nghĩa và $\pm 3\%$ độ nhớt thực theo chứng nhận tiêu chuẩn của nhà sản xuất.

Hiệu chuẩn

Không cần thiết nếu kết quả kiểm tra hệ thống đạt yêu cầu và không thay đổi các điều kiện sắc ký lúc trước.

Trong trường hợp cần hiệu chuẩn:

- Bơm 100 μ l chuẩn polystyren ít nhất hai lần.
- Sử dụng dữ liệu của mẫu đầu tiên để hiệu chuẩn bộ ba bằng cách tạo phương pháp đa đầu dò - polyme đồng nhất mới.
- Đưa vào phương pháp này tất cả dữ liệu cần thiết để hiệu chuẩn bên trong như các giá trị tiêu chuẩn của MW, IV, dn/dc, dA/dc và chỉ số khúc xạ của dung môi.
- Hiệu chuẩn hệ thống như hướng dẫn dành cho thiết bị và lưu phương pháp mới.
- Kiểm tra sự phù hợp của phép đo với phương pháp mới cho lần bơm chuẩn thứ hai.

Quy trình

Bơm ba lần 100 μ l mẫu thử

Do trọng lượng phân tử của polyme theo kỹ thuật quy định thu được kết quả 32,5 kDa. Bằng kỹ thuật tương tự, kết quả đo độ nhớt riêng của polyme là 0,27 dl/g. Một điều quan trọng cần lưu ý là giá trị độ nhớt riêng tương ứng với các kết quả thu được bằng kỹ thuật đã mô tả, có liên quan đặc biệt đến các điều kiện nhiệt độ và dung dịch giải hấp được sử dụng. Bất kỳ sự thay đổi nào về các điều kiện đo cũng dẫn đến các giá trị khác nhau bởi vì kết quả phụ thuộc trực tiếp vào các điều kiện này.

Bào chế được phẩm dạng cấy chứa paliperidon bằng cách nối các bơm tiêm âm và dương lại với nhau và di chuyển pit-tông tới lui đến khi hòa tan hoàn toàn

polyme và tạo thành một huyền phù đồng nhất của paliperidon trong dung dịch polyme.

Các mức thuốc trong huyết tương in vivo sau khi tiêm bắp cho chó săn thỏ:

Tiêm bắp được phẩm chứa paliperidon của ví dụ này cho chó săn thỏ có trọng lượng trung bình 10 kg. Dùng một lượng thuốc tiêm tương ứng với liều 25 mg paliperidon và tiêm bắp được phẩm vào chân sau bên trái cho chó bằng bơm tiêm với đầu kim 20G. Tổng số chó thử nghiệm là 3 con. Sau khi tiêm, đo mức thuốc trong huyết tương vào các thời điểm 0 (ngay sau tiêm), 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 36 ngày, 38 ngày, 42 ngày, 45 ngày, 49 ngày, 52 ngày, 55 ngày, 59 ngày, 63 ngày, 73 ngày, 80 ngày, 87 ngày, 94 ngày, 108 ngày và 118 ngày kể từ khi tiêm.

Đánh giá động học của các mức paliperidon trong huyết tương bằng phương pháp sắc ký HPLC khối phổ đôi. Profin của các mức paliperidon trong huyết tương như thể hiện trong Hình 1. Các kết quả được biểu diễn theo nồng độ paliperidon dưới dạng hàm của thời gian. Như có thể quan sát trong hình này, lượng tiêm của được phẩm tương đương với 25 mg paliperidon cho chó săn thỏ cho kết quả kiểm soát rất cao tốc độ giải phóng hàng loạt ban đầu sau đó giảm chậm, kéo dài với các mức thuốc trong huyết tương liên tục từ ngày 1 trở đi. Profin các mức paliperidon trong huyết tương, như đã mô tả ở trên, có thể được coi là thích hợp vì tạo ra mức rủi ro rất thấp trong việc xuất hiện các mức thuốc gây độc trong huyết tương ngay sau khi tiêm. Tính chất này mang tính quyết định cho được phẩm được dự định để cung cấp ít nhất mỗi 8 tuần, vì liều cần tiêm cao hơn so với phác đồ theo tháng hiện có và, vì vậy, rủi ro đạt tới mức gây độc trong huyết tương với các biến động nhỏ từ phần thuốc được giải phóng ở giai đoạn này có khả năng rất cao. Trong được phẩm này, tốc độ giải phóng thuốc trong quá trình kết tủa của polyme được kiểm soát bởi độ hòa tan của thuốc trong dung môi, lượng dung môi (tỷ lệ thuốc so với dung môi) và nồng độ và trọng lượng phân tử của polyme.

Các kết quả này cũng cho thấy rằng được phẩm này có thể giải phóng paliperidon trong khoảng thời gian dài hơn hai tháng theo cách giải phóng kéo dài, với biến động nồng độ thuốc trong huyết tương từ đỉnh đến đáy đường cong giảm.

Việc kiểm soát thích hợp tỷ lệ thuốc so với polyme và trọng lượng phân tử của polyme là yếu tố quyết định để đạt được mục tiêu này.

Ngay khi được phẩm được tiêm vào mô cơ, DMSO nhanh chóng hòa tan trong môi trường dịch thể xung quanh. Sự tăng tương ứng nồng độ polyme trong DMSO lên cao hơn độ hòa tan của polyme trong dung môi dẫn đến hình thành kết tủa polyme, nhờ đó giữ lại paliperidon trước đó không bị hòa tan trong dung môi. Trọng lượng phân tử của polyme có ảnh hưởng lớn trong bước quan trọng này, vì các mạch có trọng lượng quá thấp làm chậm thời gian kết tủa so với các mạch có trọng lượng trong khoảng thích hợp. Thời gian kết tủa chậm cho phép thuốc tiếp xúc nhiều hơn với dịch thể xung quanh dẫn đến thuốc được giải phóng nhiều hơn. Vì vậy, các mạch có trọng lượng phân tử thấp dẫn đến giải phóng thừa paliperidon sau khi tiêm và có thể đạt đến các mức gây độc trong huyết tương vào ngày đầu tiên sau tiêm. Trọng lượng phân tử của polyme cũng có thể ảnh hưởng đến tốc độ giải phóng thuốc từ viên cấy được tiêm bắp sau khi khuếch tán dung môi và kết tủa polyme. Trọng lượng phân tử cao hơn khoảng quy định không có khả năng duy trì tốc độ giải phóng paliperidon phù hợp bằng cách khuếch tán. Giai đoạn này đặc biệt được kéo dài đối với được phẩm dùng hai tháng một lần so với được phẩm được dự định cung cấp mỗi 4 tuần, và vấn đề kiểm soát trọng lượng phân tử của polyme trở nên đặc biệt quan trọng. Hơn nữa, các mạch có trọng lượng phân tử cao hơn có thể tạo ra các được phẩm quá nhớt để tiêm ở nồng độ yêu cầu (trên 3,0 Pa.s) và khi tiêm vào mô cơ sẽ cần thời gian thủy phân dài hơn để tạo ra các đoạn tan được mà có thể giải phóng thuốc bị giữ lại trong nền polyme. Hàm lượng thuốc giữ lại cao hơn cần giải phóng có thể dẫn đến thu được giá trị nồng độ paliperidon trong huyết tương thấp một cách không mong muốn, từ ngày thứ 24 và đến ngày thứ 49 có thể dẫn đến thu được nồng độ thuốc trong huyết tương dưới nồng độ có tác dụng trị liệu.

	AUC toàn bộ	AUC các ngày 0-21	AUC các ngày 21-49	AUC 42 ngày cuối
	(giờ*ng/ml)	(giờ*ng/ml)	(giờ*ng/ml)	(giờ*ng/ml)
Liều 2,5 mg/kg	5985,5	2615,9	2666,28	703,32

Ví dụ 2: Dược phẩm giải phóng chậm với Resomer® 504 được chiếu xạ ở 16 kGy. 2 liều:

Việc bào chế các dược phẩm vô khuẩn để sử dụng in vivo có thể cần dùng các quy trình như chiếu xạ, có khả năng ảnh hưởng lên cấu trúc phân tử của polyme. Ví dụ này cho thấy rằng có thể đo và kiểm soát mức độ giảm trọng lượng phân tử của polyme trong quá trình chiếu xạ để thu được polyme vô khuẩn có các đặc tính mong muốn nhằm đạt được profin các mức paliperidon trong huyết tương thích hợp.

Trong ví dụ này, tiến hành diệt khuẩn copolyme axit lactic-co-glycolic có hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử 50 kDa bằng cách chiếu xạ tia beta ở liều 16 kGy trong điều kiện kiểm soát nhiệt độ và độ ẩm. Xác định trọng lượng phân tử của polyme thu được theo phương pháp mô tả trong ví dụ 1. Trọng lượng phân tử sau quá trình chiếu xạ của polyme là 40 kDa.

	Thành phần	Khối lượng (mg)
Bơm tiêm âm 2,25 ml	Copolymer axit lactic-co-glycolic (đầu tận cùng N) có hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử 50 kDa được chiếu xạ lượng lớn bằng bức xạ beta với liều 16 kGy đạt được trọng lượng phân tử cuối là 40 kDa.	100
	Paliperidon	50
Bơm tiêm dương 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
	Dimethyl sulfoxit	234

Xác định kích thước hạt của paliperidon bằng phương pháp tán xạ ánh sáng thu được phân bố kích thước hạt như sau: $d(0,1) = 17,41 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 51,61 \mu\text{m}$ và $d(0,9) = 175,32 \mu\text{m}$.

Độ nhớt riêng của polyme sau chiếu xạ, theo tính toán bằng kỹ thuật mô tả trong ví dụ 1, là 0,31 dl/g.

Bào chế được phẩm dạng cấy chứa paliperidon bằng cách nối các bơm tiêm âm và dương lại với nhau và di chuyển pit-tông tới lui đến khi hòa tan hoàn toàn polyme và tạo thành huyền phù đồng nhất của paliperidon trong dung dịch polyme.

Các mức thuốc trong huyết tương in vivo sau khi tiêm bắp cho chó săn thỏ:

Tiêm bắp được phẩm chứa paliperidon của ví dụ này cho hai nhóm chó săn thỏ có trọng lượng trung bình 10 kg. Nhóm thứ nhất được tiêm lượng tương ứng với liều 25 mg paliperidon và nhóm còn lại được tiêm với liều 50 mg paliperidon. Dược phẩm được tiêm bắp vào chân sau bên trái bằng cách sử dụng bơm tiêm có đầu kim 20G. Tổng số chó thí nghiệm là 3 con cho mỗi nhóm. Sau khi tiêm, đo mức thuốc trong huyết tương vào các thời điểm 0 (ngay sau tiêm), 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 36 ngày, 38 ngày, 42 ngày, 45 ngày, 49 ngày, 52 ngày, 55 ngày, 59 ngày, 63 ngày, 73 ngày, 80 ngày, 87 ngày, 94 ngày, 108 ngày và 118 ngày kể từ khi tiêm.

Đánh giá động học của các mức paliperidon trong huyết tương bằng phương pháp sắc ký HPLC khối phổ đôi. Profin các mức paliperidon trong huyết tương được thể hiện trong Hình 2. Các kết quả được biểu diễn theo nồng độ paliperidon dưới dạng hàm của thời gian. Như có thể quan sát trong hình này, việc tiêm lượng được phẩm tương đương với 25 mg paliperidon cho chó săn thỏ tạo ra profin các mức paliperidon trong huyết tương tương tự với kết quả thu được từ ví dụ 1, tương ứng với polyme không được chiếu xạ.

Ví dụ này trình bày cách điều chỉnh trọng lượng phân tử của polyme bằng quá trình chiếu xạ nhằm thu được polyme vô khuẩn, và tạo cho được phẩm các đặc tính giải phóng thuốc mong muốn. Các thay đổi có thể có ở các nhóm đầu tận cùng của phân tử polyme sau quá trình chiếu xạ không làm thay đổi đáng kể đặc tính giải phóng thuốc in vivo trong một khoảng nhất định, có nghĩa là trọng lượng phân tử là yếu tố chính kiểm soát quá trình phân rã trong được phẩm này.

	AUC toàn bộ (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 0-21 (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 21-49 (giờ*ng/ml)	AUC 42 ngày cuối (giờ*ng/ml)
Liều 5 mg/kg	14991,22	4842,82	5521,8	4626,6
Liều 2,5 mg/kg	7077,38	2503,94	2708,16	1865,28

Ví dụ 3: Được phẩm giải phóng chậm với Lakeshore Biomaterials® 5050DLG 5E được chiếu xạ ở 25 kGy.

Việc bào chế các được phẩm vô khuẩn để sử dụng in vivo có thể cần dùng các quy trình như chiếu xạ, có khả năng ảnh hưởng lên cấu trúc phân tử của polyme. Ví dụ này cho thấy rằng có thể đo và kiểm soát mức độ giảm trọng lượng phân tử của polyme trong quá trình chiếu xạ để thu được polyme vô khuẩn có các đặc tính mong muốn nhằm đạt được profin các mức paliperidon trong huyết tương thích hợp.

Trong ví dụ này, tiến hành diệt khuẩn copolyme axit lactic-co-glycolic có hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử 54 kDa bằng cách chiếu xạ tia beta ở liều 25 kGy trong điều kiện kiểm soát nhiệt độ và độ ẩm. Xác định trọng lượng phân tử của polyme thu được theo phương pháp mô tả trong ví dụ 1. Trọng lượng phân tử sau quá trình chiếu xạ của polyme là 42 kDa.

	Thành phần	Khối lượng (mg)
Bơm tiêm âm 2,25 ml	Copolymer axit lactic-co-glycolic (đầu tận cùng N) có hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử 54 kDa được chiếu xạ lượng lớn bằng bức xạ beta với liều 25 kGy đạt được trọng lượng phân tử cuối là 42 kDa.	100
	Paliperidon	50
Bơm tiêm dương 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
	Dimethyl sulfoxit	234

Xác định kích thước hạt của paliperidon bằng phương pháp tán xạ ánh sáng thu được phân bố kích thước hạt như sau: $d(0,1) = 17,41 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 51,61 \mu\text{m}$ và $d(0,9) = 175,32 \mu\text{m}$.

Độ nhớt riêng của polyme sau chiếu xạ, theo tính toán bằng kỹ thuật mô tả trong ví dụ 1, là 0,31 dl/g.

Bào chế được phẩm dạng cấy chứa paliperidon bằng cách nối các bơm tiêm âm và dương lại với nhau và di chuyển pit-tông tới lui đến khi hòa tan hoàn toàn polyme và tạo thành huyền phù đồng nhất của paliperidon trong dung dịch polyme.

Các mức thuốc trong huyết tương in vivo sau khi tiêm bắp cho chó săn thỏ:

Tiêm bắp được phẩm chứa paliperidon của ví dụ này cho các chó săn thỏ có trọng lượng trung bình 10 kg. Lượng tiêm tương ứng với liều 75 mg paliperidon. Dược phẩm được tiêm bắp vào chân sau bên trái bằng cách sử dụng bơm tiêm có đầu kim 20G. Tổng số chó thí nghiệm là 3 con. Sau khi tiêm, đo mức thuốc trong huyết tương vào các thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 34 ngày, 41 ngày, 49 ngày và 56 ngày tính từ lúc tiêm.

Đánh giá động học của các mức paliperidon trong huyết tương bằng phương pháp sắc ký HPLC khối phổ đôi. Profin các mức paliperidon trong huyết tương được thể hiện trong Hình 3. Các kết quả được biểu diễn theo nồng độ paliperidon dưới dạng hàm của thời gian. Như có thể quan sát trong hình này, việc tiêm lượng được

phẩm tương đương với 75 mg paliperidon cho chó săn thỏ tạo ra profin các mức paliperidon trong huyết tương tương tự với kết quả thu được từ ví dụ 1, tương ứng với polyme không được chiếu xạ và từ ví dụ 2, tương ứng với polyme được chiếu xạ ở 16 kGy.

Ví dụ này trình bày cách điều chỉnh trọng lượng phân tử của polyme bằng quá trình chiếu xạ nhằm thu được polyme vô khuẩn, và tạo cho được phẩm các đặc tính giải phóng thuốc mong muốn. Các thay đổi có thể có ở các nhóm đầu tận cùng của phân tử polyme sau quá trình chiếu xạ không làm thay đổi đáng kể đặc tính giải phóng thuốc in vivo trong một khoảng nhất định, có nghĩa là trọng lượng phân tử là yếu tố chính kiểm soát quá trình phân rã trong được phẩm này.

	AUC toàn bộ (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 0-21 (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 21-49 (giờ*ng/ml)	AUC 42 ngày cuối (giờ*ng/ml)
Liều 7,5 mg/kg	19537,55	8049,47	8750,54	2737,54

Ví dụ 4: Được phẩm giải phóng chậm với Resomer® 504 được chiếu xạ ở 25 kGy.

Ví dụ này chứng tỏ rằng sự giảm quá mức trọng lượng phân tử của polyme có thể dẫn đến rút ngắn thời gian tác dụng của profin các mức paliperidon trong huyết tương khiến cho được phẩm không thích hợp để được cung cấp mỗi 8 tuần hoặc lâu hơn.

Trong ví dụ này, tiến hành diệt khuẩn copolyme axit lactic-co-glycolic có hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử 38 kDa bằng cách chiếu xạ tia beta ở liều 25 kGy trong điều kiện kiểm soát nhiệt độ và độ ẩm. Xác định trọng lượng phân tử của polyme thu được theo phương pháp mô tả trong ví dụ 1. Trọng lượng phân tử sau quá trình chiếu xạ của polyme là 29 kDa.

Bơm tiêm âm 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
---------------------	------------	--------------------

	Copolymer axit lactic-co-glycolic (đầu tận cùng N) có hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử 38 kDa được chiếu xạ lượng lớn bằng bức xạ beta với liều 25 kGy đạt được trọng lượng phân tử cuối cùng là 29 kDa.	50
	Paliperidon	25
Bơm tiêm dung 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
	Dimethyl sulfoxit	117

Xác định kích thước hạt của paliperidon bằng phương pháp tán xạ ánh sáng thu được phân bố kích thước hạt như sau: $d(0,1) = 17,41 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 51,61 \mu\text{m}$ và $d(0,9) = 175,32 \mu\text{m}$.

Độ nhớt riêng của polyme sau chiếu xạ, theo tính toán bằng kỹ thuật mô tả trong ví dụ 1, là 0,31 dl/g.

Bào chế được phẩm dạng cấy chứa paliperidon bằng cách nối các bơm tiêm âm và dung lại với nhau và di chuyển pit-tông tới lui đến khi hòa tan hoàn toàn polyme và tạo thành huyền phù đồng nhất của paliperidon trong dung dịch polyme.

Các mức thuốc trong huyết tương in vivo sau khi tiêm bắp cho chó săn thỏ:

Tiêm bắp được phẩm chứa paliperidon của ví dụ này cho các chó săn thỏ có trọng lượng trung bình 10 kg. Tiêm bắp lượng được phẩm tương ứng với liều 2,5 mg/kg paliperidon vào chân sau bên trái cho chó bằng bơm tiêm với đầu kim 20G. Tổng số chó thí nghiệm ở mỗi nhóm là 3 con. Sau khi tiêm, đo mức thuốc trong huyết tương vào các thời điểm 0 (ngay sau tiêm), 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 38 ngày, 42 ngày, 45 ngày, 49 ngày, 52 ngày, 56 ngày, 59 ngày, 63 ngày, 70 ngày, 77 ngày kể từ khi tiêm.

Đánh giá động học các mức paliperidon trong huyết tương và thể hiện kết quả trong Hình 4. Các kết quả được biểu diễn theo nồng độ paliperidon dưới dạng hàm của thời gian. Như có thể quan sát trong hình này, việc tiêm lượng được phẩm tương đương với liều 2,5 mg/kg paliperidon cho chó săn thỏ làm cho profin các mức thuốc trong huyết tương ngắn lại. Sự giảm 4 kDa trọng lượng phân tử từ 33 kDa xuống còn

29 kDa làm tăng đáng kể độ khuếch tán của thuốc qua nền polyme, dẫn đến giảm độ khả dụng của thuốc cần giải phóng sau 30 ngày sau tiêm.

	AUC toàn bộ	AUC các ngày 0-21	AUC các ngày 21-49	AUC 42 ngày cuối
	(giờ*ng/ml)	(giờ*ng/ml)	(giờ*ng/ml)	(giờ*ng/ml)
Liều 2,5 mg/kg	10542,26	7142,06	3128,04	272,16

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm giải phóng chậm tiêm bắp được thích hợp để tạo thành viên cấy tại chỗ dạng rắn trong cơ thể, chứa paliperidon và/hoặc các muối được dụng của nó trong bất kỳ tổ hợp nào của chúng làm thuốc, một copolyme tương thích sinh học trên cơ sở axit lactic và axit glycolic có tỷ lệ monome giữa axit lactic và axit glycolic nằm trong khoảng từ 45:55 đến 55:45 và dung môi DMSO, trong đó dược phẩm này giải phóng thuốc ngay sau khi tiêm và liên tục trong ít nhất 8 tuần, và trong đó dược phẩm này có profin được động học *in vivo* thích hợp để cung cấp dược phẩm mỗi 8 tuần hoặc theo các khoảng thời gian dài hơn, **khác biệt ở chỗ** copolyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 31 đến 43 kDa và có độ nhớt riêng trong khoảng 0,27-0,31 dl/g $\pm 10\%$.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó copolyme tương thích sinh học được chiếu bức xạ gamma hoặc beta trong khoảng liều từ 10 đến 30 kGy đo ở nhiệt độ trong khoảng nhiệt độ từ -40°C đến $+35^{\circ}\text{C}$ để điều chỉnh trọng lượng phân tử của copolyme này nằm trong khoảng từ 31 đến 43 kDa và độ nhớt riêng khoảng 0,27-0,31 dl/g $\pm 10\%$.
3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó phân bố kích thước hạt của thuốc như sau:
 - ít hơn 10% số hạt nhỏ hơn 10 μm ;
 - ít hơn 10% số hạt lớn hơn 225 μm ; và
 - giá trị $d_{0,5}$ trong nằm trong khoảng từ 40 đến 90 μm .
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó tỷ lệ khối lượng thuốc/(polyme+thuốc) là khoảng 33%.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hàm lượng thuốc là khoảng 13% trọng lượng/tổng trọng lượng của dược phẩm và độ nhớt của dung dịch chứa polyme và DMSO nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5 Pa.s.
6. Kit dược dụng thích hợp để hình thành tại chỗ viên cấy có thể phân hủy sinh học

trong cơ thể bao gồm được phẩm theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6, trong đó thuốc và polyme tương thích sinh học được chứa trong vật chứa thứ nhất, và dung môi được chứa trong vật chứa riêng biệt thứ hai.

7. Kit được dụng theo điểm 6, trong đó ít nhất một trong hai vật chứa thứ nhất và thứ hai là bơm tiêm, lọ, dụng cụ hoặc ống, dùng một lần hoặc không.

8. Phương pháp sản xuất được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, phương pháp này bao gồm bước tạo ra một copolyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử của polyme ban đầu cao hơn yêu cầu cho được phẩm giải phóng chậm tiêm bắp được và sau đó điều chỉnh trọng lượng phân tử của copolyme này nằm trong khoảng từ 31 đến 43 kDa và độ nhớt riêng của nó khoảng 0,27-0,31 dl/g bằng cách chiếu xạ với bức xạ gamma hoặc beta trong khoảng liều từ 10 đến 30 kGy đo ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến $+35^{\circ}\text{C}$.

9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó khoảng liều bức xạ được chiếu cho polyme nằm trong khoảng từ 16 đến 25 kGy đo ở nhiệt độ 8°C .

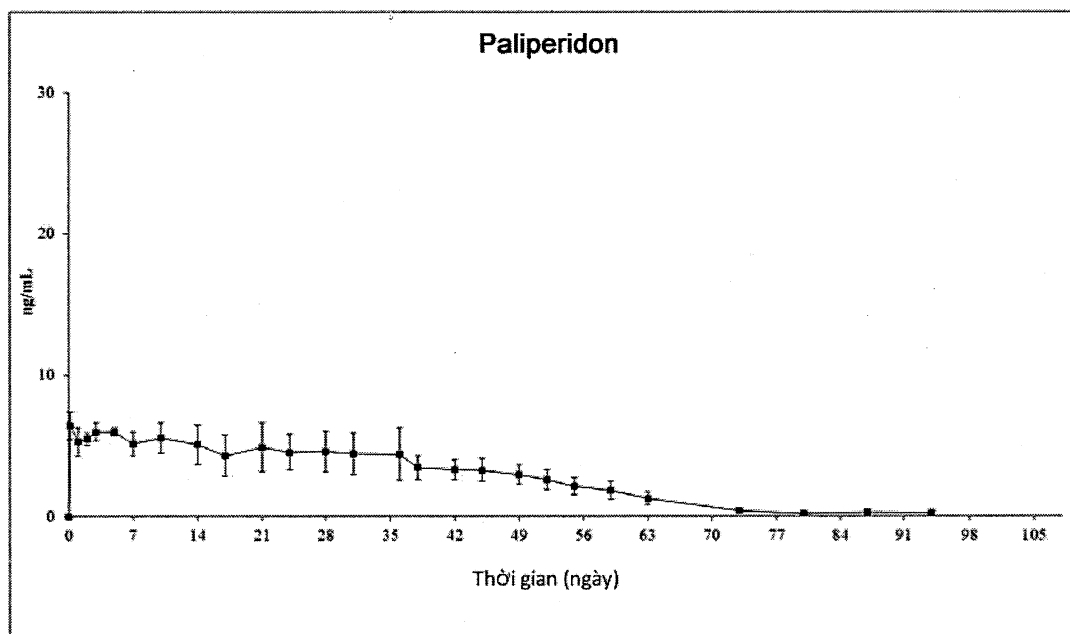
10. Phương pháp theo điểm 8 hoặc 9, trong đó, khi polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu khoảng 50 kDa, nó được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 16 kGy để giảm trọng lượng phân tử của polyme này đến khoảng 27-47 kDa.

11. Phương pháp theo điểm 8 hoặc 9, trong đó, khi polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu khoảng 54 kDa, nó được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 25 kGy để giảm trọng lượng phân tử của polyme này đến khoảng 31-43 kDa.

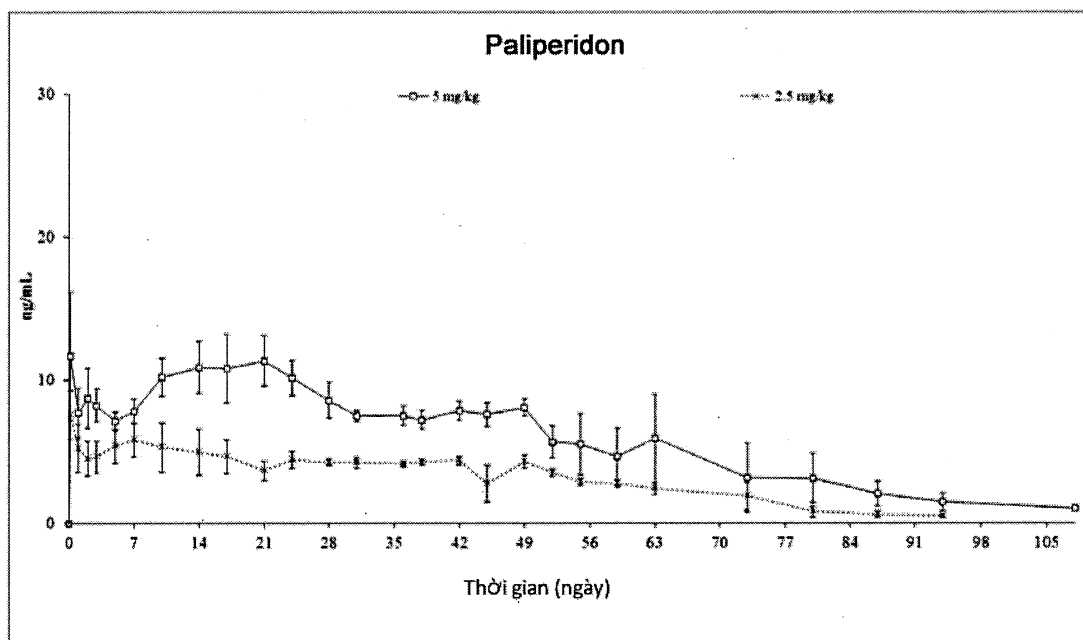
12. Phương pháp theo điểm 8 hoặc 9, trong đó, khi polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu khoảng 63 kDa, nó được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 30 kGy để giảm trọng lượng phân tử của polyme này đến khoảng 31-43 kDa.

27788

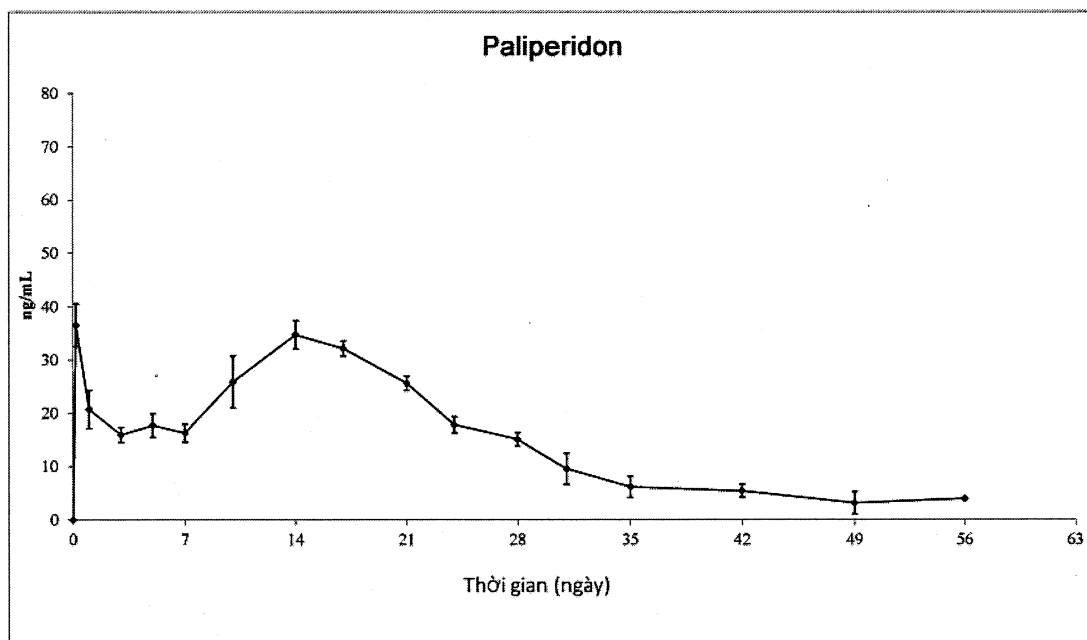
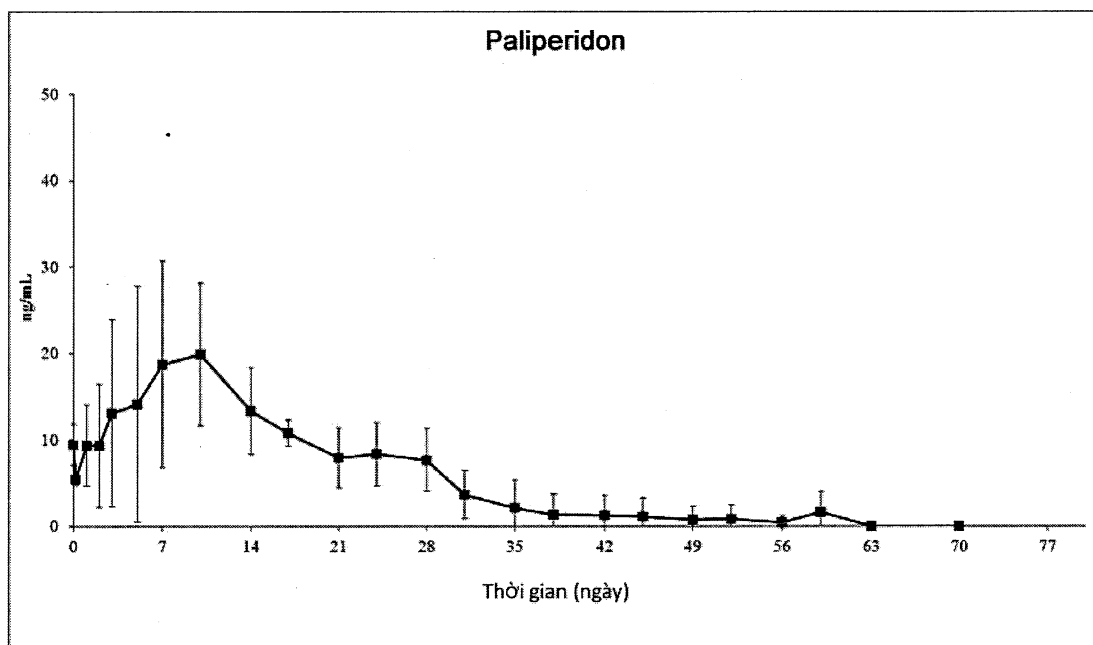
HÌNH VẼ

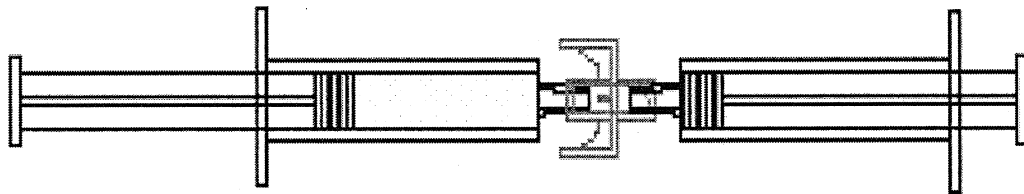


Hình 1

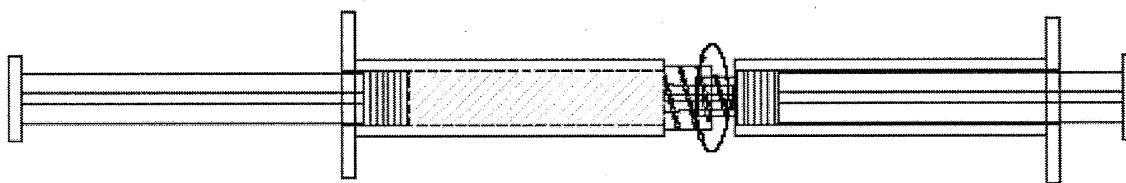


Hình 2

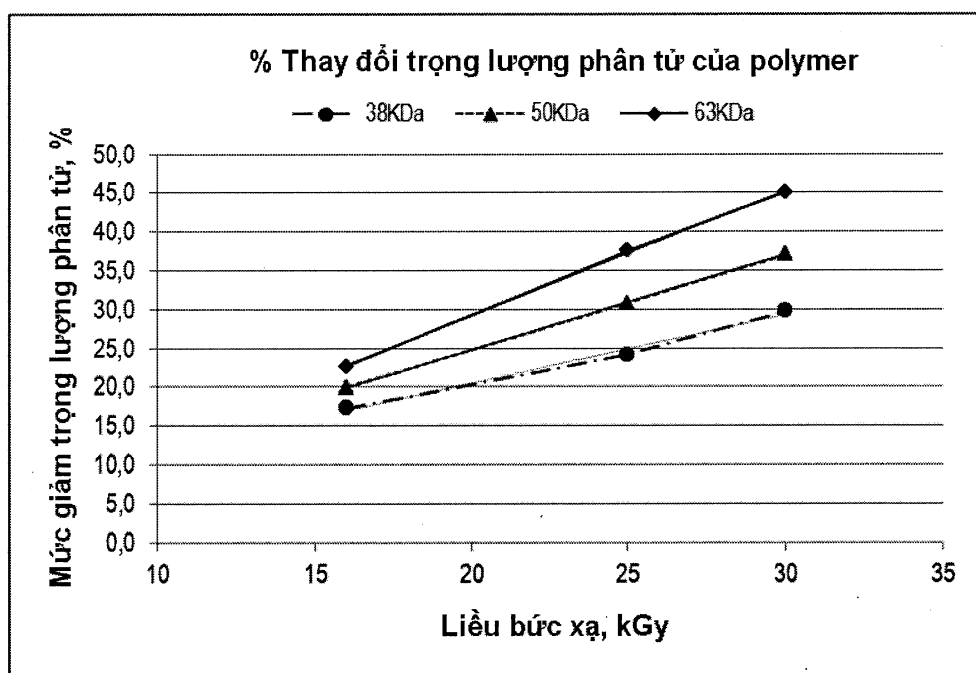
**Hình 3****Hình 4**



Hình 5



Hình 6



Hình 7