



(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)



1-0032227

(51)⁷ A61K 47/34; A61P 25/18; A61K 9/08; (13) B
A61K 31/519

(21) 1-2014-04428

(22) 31/05/2013

(86) PCT/EP2013/061320 31/05/2013

(87) WO2013/178812 05/12/2013

(30) 12170362.3 31/05/2012 EP

(45) 25/06/2022 411

(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) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM GIẢI PHÓNG CHẬM CHỨA
RISPERIDON VÀ/HOẶC PALIPERIDON

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm giải phóng chậm tiêm bắp thích hợp để tạo thành viên cấy rắn tại chỗ trong cơ thể, chứa một thuốc là risperidon và/hoặc paliperidon hay bất kỳ muối dược dụng nào của chúng 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 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 4 tuần và trong đó dược phẩm này có profin được động học *in vivo* làm cho nó thích hợp để cung cấp mỗi 4 tuần hay thậm chí là theo các khoảng thời gian dài hơn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm để tiêm bắp chứa thuốc risperidon, các muối được dụng của nó và/hoặc các chất chuyển hóa của nó như paliperidon, trong đó dược phẩm này giải phóng thuốc ngay khi tiêm và liên tục trong ít nhất 4 tuần và trong đó dược phẩm này có profin được động học *in vivo* khiến cho nó thích hợp để được cung cấp mỗi 4 tuần hay thậm chí là theo các khoảng thời gian dài hơn. Cụ thể, sáng chế đề cập đến các dược phẩm để tiêm tại chỗ tạo thành các thuốc cấy có thể phân hủy sinh học chứa risperidon và/hoặc paliperidon.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Risperidon và paliperidon là các thuốc chống loạn thần không điển hình có các nhóm chức benzisoxazol và piperidin, chúng đóng vai trò như chất đối kháng thụ thể dopamin mạnh và chất đối kháng thụ thể serotonin chọn lọc. Risperidon được FDA chấp thuận để điều trị bệnh tâm thần phân liệt từ năm 1993. Đây là thuốc duy nhất hiện nay được chấp thuận để điều trị bệnh tâm thần phân liệt ở trẻ em dưới 18 tuổi, và kết hợp với lithi, để điều trị các rối loạn lưỡng cực ở trẻ em trong độ tuổi 10-18 tuổi. Liệu pháp thông thường để điều trị bệnh tâm thần phân liệt bằng risperidon đòi hỏi cung cấp hàng ngày viên nén dùng đường uống, mặc dù thuốc này cũng có dạng dung dịch và viên nén phân rã trong miệng.

Thực tế, một trong các vấn đề điển hình mà các bệnh nhân dùng risperidon hoặc 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 (đo được 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, risperidon và paliperidon là các ứng viên phù hợp để đưa vào các dụng cụ 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 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.

Biệt dược đầu tiên của risperidon là Risperdal® và gần đây thuốc này đã có phiên bản generic. Hiện nay, dược phẩm tiêm tác dụng kéo dài chứa risperidon có tên Risperdal Consta®, là dược phẩm giải phóng chậm chống loạn thần không điển hình đầu tiên trên thị trường. Đây là dược phẩm dạng vi hạt PLGA chứa risperidon tiêm bắp và được dự định để phân phối các mức có tác dụng trị liệu của risperidon bằng cách tiêm hai tuần một lần. Tuy nhiên, do giai đoạn trễ vốn có của hầu hết các sản phẩm dựa trên vi hạt nên bệnh nhân cần phải bổ sung các liều risperidon dùng qua đường miệng hàng ngày trong vài tuần đầu sau mũi tiêm đầu tiên. Khoảng ba tuần sau mũi tiêm bắp liều đơn Risperdal Consta® và cung cấp đồng thời các liều hàng ngày risperidon dùng qua đường miệng, các vi hạt giải phóng đủ lượng risperidon trong hệ tuần hoàn nhờ đó bệnh nhân có thể ngừng bổ sung các liều hàng ngày của liệu pháp dùng thuốc qua đường miệng. Tuy nhiên, giai đoạn bổ sung qua bằng dùng thuốc qua đường miệng này có thể là một yếu tố rủi ro về vấn đề không tuân thủ điều trị. Bên cạnh đó, sự có mặt đồng thời hai liều thuốc trong cơ thể có thể là một rủi ro tiềm tàng về các biến cố bất lợi, như hành vi và độc tính bất thường.

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. Paliperidon ER (theo Công bố đơn sáng chế quốc tế số 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 số WO008/128436. 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 dưới dạng tiền dược chất. Công bố đơn sáng

chế quốc tế số WO2009/15828 mô tả chi tiết các tiền dược chất trọng lượng phân tử thấp không bền với axit của paliperidon, được dự định để thủy phân trong dạ dày.

Như vậy, trong tình hình hiện nay, việc phát triển các dược phẩm tiêm giải phóng chậm tác động kéo dài chứa risperidon và/hoặc paliperidon nhận được nhiều sự quan tâm. Có một nhu cầu rất lớn nhằm cải thiện yếu tố tuân thủ, đặc biệt là trong điều trị bệnh tâm thần phân liệt. Việc phát triển các dược phẩm tiêm giải phóng chậm dùng một lần mỗi tuần hay thậm chí tác động trong thời gian dài hơn của những thuốc này sẽ đánh dấu một bước tiến đáng kể để đảm bảo cung cấp thuốc một cách liên tục và ổn định. Đơn sáng chế Mỹ US5965168 mô tả các hợp chất có công thức I được bào chế dưới dạng vi hạt giải phóng chậm. Risperidon được đề cập dưới dạng hợp chất được ưu tiên và risperidon được sử dụng làm cơ sở cho tất cả các thử nghiệm trong sáng chế đó. Hình 5 trong bản mô tả sáng chế đó thể hiện các đường cong nồng độ gốc hoạt động (tổng cả risperidon và paliperidon) trong huyết tương theo thời gian sau khi tiêm bắp dược phẩm giải phóng chậm chứa risperidon.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2008/153611 mô tả các dược phẩm giải phóng chậm chứa risperidon và các chất chuyển hóa của thuốc này. Trong đó, risperidon được trộn với một polyme nhiệt dẻo hòa tan được, tạo thành một nang kín ngay sau khi tiêm mà từ đó risperidon được giải phóng từ từ. Công bố đơn đăng ký sáng chế châu Âu EP2234617 bộc lộ các tiền dược chất liên kết este của paliperidon. Hoạt chất paliperidon palmitat được chấp thuận làm 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 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, thể tích thuốc được tiêm vào cơ thể cũng ảnh hưởng đến hằng số tốc độ biểu kiến. Cũng đã phát hiện ra rằng, việc 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. Do đó, 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

-150 mg đương lượng paliperidon được cung cấp dưới dạng paliperidon palmitat. Sau khi tiêm liều tải đầu tiên hoặc tốt hơn là 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 tiếp trong cơ mông. Công bố đơn đăng ký sáng chế Mỹ số 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.

Các dược phẩm giải phóng chậm chống loạn thần khác cũng đặc trưng bởi yêu cầu dùng đồng thời thuốc qua đường miệng hoặc tiêm các liều kích thích để đạt được mức thuốc có hiệu lực trị liệu trong huyết tương như mong muốn. Ví dụ, Risperdal Consta® cần điều trị bằng thuốc chống loạn thần dùng qua đường miệng trong suốt giai đoạn đầu.

Một dược phẩm giải phóng chậm khác được mô tả trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2011/42453. Tài liệu này mô tả một dược phẩm để tiêm dưới da chứa hợp chất paliperidon. Đặc biệt, dược phẩm này là dược phẩm trong đó paliperidon được liên kết thông qua cầu nối este với một hydrogel. Dạng bào chế này giải phóng paliperidon trong quá trình đứt gãy cầu nối este và giải phóng paliperidon ngay sau khi tiêm và trong thời gian kéo dài. Hơn nữa, tài liệu này đề cập đến một 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 số WO2011/151355. Đơn này đề cập đến một dược phẩm có thể được sử dụng để phân phối thuốc chống loạn thần như risperidon 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, là huyền phù của thuốc trong dung dịch chứa ít nhất một 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 cơ thể, nền polyme hóa rắn và giữ lại thuốc, hình thành một viên cấy rắn hoặc bán rắn giải phóng thuốc một cách liên tục.

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 về dược phẩm chứa risperidon và/hoặc paliperidon, bộ 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 liên tục, có kiểm soát trong thời gian dài ít nhất 4 tuần mà không cần điều trị đồng thời hay liều ban đầu của risperidon và/hoặc paliperidon.

Giải pháp cho nhu cầu này là dược phẩm giải phóng chậm dạng tiêm bắp thích hợp để tạo thành viên cấy dạng rắn tại chỗ trong cơ thể, chứa thuốc là risperidon và/hoặc paliperidon hoặc bất kỳ dẫn xuất và/hoặc muối dược dụng nào của chúng trong bất kỳ tổ hợp nào, 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 4 tuần, và trong đó dược phẩm này có profin được động học in vivo gần như không có giải phóng thuốc hàng loạt, khác biệt ở chỗ, copolyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử trong khoảng 30-46 kDa, tốt hơn là trong khoảng 30-36 kDa và có độ nhớt riêng trong khoảng 0,26-0,31 và tốt hơn là trong khoảng 0,26-0,29 dl/g $\pm$ 10%.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

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

Hình 2. Profin các mức gốc hoạt động ở chó sau khi cung cấp dược phẩm chứa risperidon được mô tả trong ví dụ 2 cho hai nhóm chó săn thỏ (mỗi nhóm có n=6). Các liều dùng là 2,5 và 5 mg/kg. Các kết quả được biểu diễn dưới dạng giá trị trong huyết tương của gốc hoạt động (ng/ml) theo thời gian. Bảng này mô tả diện tích dưới đường cong (AUC) của các mức gốc hoạt động trong huyết tương theo thời

gian. AUC toàn bộ cũng như AUC trong ba khung thời gian khác nhau được đưa vào. Đơn vị được biểu diễn dưới dạng giờ*ng/ml.

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

Hình 4. Profin các mức gốc hoạt động ở thỏ sau khi cung cấp được phẩm chứa risperidon được mô tả trong ví dụ 4 cho thỏ trắng New Zealand (n=3). Liều là 5 mg/kg. Các kết quả được biểu diễn dưới dạng giá trị trong huyết tương của gốc hoạt động (ng/ml) theo thời gian. Bảng này mô tả diện tích dưới đường cong (AUC) của các mức gốc hoạt động trong huyết tương theo thời gian. AUC toàn bộ cũng như AUC trong ba khung thời gian khác nhau được đưa vào. Đơn vị được biểu diễn dưới dạng giờ*ng/ml.

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

Hình 6. Profin các mức gốc hoạt động ở chó sau khi cung cấp được phẩm chứa risperidon được mô tả trong ví dụ 6 cho chó săn thỏ (n=3). Liều là 2,0 mg/kg. Các kết quả được biểu diễn dưới dạng giá trị trong huyết tương của gốc hoạt động (ng/ml) theo thời gian. Bảng này mô tả diện tích dưới đường cong (AUC) của các mức gốc hoạt động trong huyết tương theo thời gian. AUC toàn bộ cũng như AUC trong ba khung thời gian khác nhau được đưa vào. Đơn vị được biểu diễn dưới dạng giờ*ng/ml.

Hình 7. Profin các mức gốc hoạt động ở chó sau khi cung cấp được phẩm chứa risperidon được mô tả trong ví dụ 7 cho chó săn thỏ (n=3). Liều là 2,0 mg/kg. Các kết quả được biểu diễn dưới dạng giá trị trong huyết tương của gốc hoạt động (ng/ml) theo thời gian. Bảng này mô tả diện tích dưới đường cong (AUC) của các mức gốc hoạt động trong huyết tương theo thời gian. AUC toàn bộ cũng như AUC trong ba khung thời gian khác nhau được đưa vào. Đơn vị được biểu diễn dưới dạng giờ*ng/ml.

Hình 8. Profin các mức paliperidon ở chó sau khi cung cấp được phẩm chứa paliperidon được mô tả trong ví dụ 8 cho chó săn thỏ (n=3). Liều là 1,5 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 trong ba khung thời gian khác nhau được đưa vào. Đơn vị được biểu diễn dưới dạng giờ*ng/ml.

Hình 9. Hình vẽ bộ kit thích hợp để bào chế các dược phẩm chứa risperidon và paliperidon bao gồm hai bơm tiêm dương được nối với nhau bằng dụng cụ nối. Polyme+risperidon được chứa trong một bơm tiêm và DMSO được nạp trong bơm tiêm thứ hai.

Hình 10. Hình vẽ bộ kit thích hợp để bào chế các dược phẩm chứa risperidon và paliperidon bao gồm một bơm tiêm âm được nối với một bơm tiêm dương. Polyme+risperidon 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+risperidon dạng rắn và bơm tiêm dương được nạp DMSO.

Hình 11. Tỷ lệ phần trăm giảm trọng lượng phân tử trong thiết kế riêng. Có thể thay đổi trọng lượng phân tử của polyme bằng cách chiếu xạ polyme này 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.

Trong đó polyme hoặc nền polyme tốt hơn 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 viêm mô đáng kể. Các polyme tốt hơn là 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 axit polylactit và polyglycolit có nhóm tận cùng carboxylic kết thúc 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 30-45 kDa, tốt hơn là trong khoảng 30-36 kDa và độ nhớt riêng trong khoảng 0,25-0,31 và tốt hơn là trong khoảng 0,26-0,29dl/g $\pm 10\%$.

Có thể sử dụng polyme thương mại có trọng lượng phân tử yêu cầu. Tuy nhiên, các tác giả sáng chế đã xác định rằng khoảng trọng lượng phân tử chủ yếu của polyme là 30-46 kDa và tốt hơn là trong khoảng 30-45 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 15-30 kGy $\pm 10\%$ hoặc thậm chí liều cao hơn ở nhiệt độ thấp hơn 8°C và đối với tình trạng kỹ thuật của sáng chế thì điều này là không hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (xem hình 11). Ví dụ, giá trị trung bình trọng lượng phân tử của một polyme đang bán trên thị trường trong 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. Bởi vì, nếu trọng lượng phân tử của polyme được điều chỉnh thì độ nhớt riêng của nó cũng thay đổi tương ứng, như vậy bằng cách chiếu xạ polyme bằng các liều

bức xạ xác định, các tác giả sáng chế điều chỉnh được cả trọng lượng phân tử và độ nhớt riêng của polyme.

Vì vậy, ví dụ:

- Khi cần sử dụng một polyme PLGA có trọng lượng phân tử trong khoảng 30-46 kDa và giá trị độ nhớt riêng trong khoảng 0,25-0,31 dl/g, và với polyme ban đầu có trọng lượng phân tử trung bình 56 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 30-46 kDa. Khi cần sử dụng một polyme PLGA có trọng lượng phân tử trong khoảng 30-40 kDa và tốt hơn là trong khoảng 30-36 kDa, và giá trị độ nhớt riêng trong khoảng 0,25-0,31 dl/g và tốt hơn là trong khoảng 0,26-0,29 dl/g, 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 30-40 kDa, tốt hơn là trong khoảng 36-40 kDa.

- Khi cần sử dụng một polyme PLGA có trọng lượng phân tử trong khoảng 30-40 kDa và giá trị độ nhớt riêng trong khoảng 0,25-0,31 dl/g, 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 30-36 kDa và giá trị độ nhớt riêng trong khoảng 0,25-0,31 dl/g và tốt hơn là trong khoảng 0,26-0,29 dl/g, và với polyme ban đầu có trọng lượng phân tử trung bình 38 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 30-36 kDa.

- Khi cần sử dụng một polyme PLGA có trọng lượng phân tử trong khoảng 30-36 kDa và giá trị độ nhớt riêng trong khoảng 0,25-0,31 dl/g và tốt hơn là trong khoảng 0,26-0,29 dl/g, và với polyme ban đầu có trọng lượng phân tử trung bình 31 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

30-46 kDa và giá trị độ nhớt riêng trong khoảng 0,25-0,31 dl/g và tốt hơn là trong khoảng 0,26-0,29 dl/g, 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 30-46 kDa và tốt hơn là trong khoảng 30-36 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 và 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 này. Hơn nữa, việc nạp polyme rắn vào bơm tiêm đặt ra một thách thức thực sự trong việc sản xuất các dược phẩm dạng tiêm. Polyme được sản xuất dưới dạng sản phẩm không vô khuẩn, cần trải qua quá trình diệt khuẩn để thu được dạng bào chế 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 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 và 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 một bơm tiêm) và tải lượng vi khuẩn 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 cho một polyme nhất định so với liều bức xạ có thể xác định trọng lượng phân tử ban đầu của polyme 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 các tác giả sáng chế theo cách khác 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% (biểu thị dưới dạng 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 , với 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 cần được hiểu là đo được bằng phương pháp được giải thích trong ví dụ 1. Giá trị độ nhớt thực được xem xét trong bản mô tả, được chấp nhận rộng rãi trong lĩnh vực như một chỉ thị gián tiếp về trọng lượng phân tử của polyme. Theo cách này, sự 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 chỉ thị 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 phải tương thích sinh học để không gây bất kỳ hiện tượng kích ứng hay hoại tử mô nghiêm trọng nào tại vị trí tiêm. Vì vậy, dung môi tốt hơn là 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, tốt hơn nếu dung môi là DMSO.

Tốt hơn, nếu thuốc là risperidon, và/hoặc paliperidon và các muối được dụng hoặc các tổ hợp của chúng. Tốt hơn, nếu thuốc này được huyền phù hóa ít nhất một phần trong dung môi. Độ hòa tan của thuốc trong dung môi tốt hơn là thấp hơn 90 mg/ml, tốt hơn nữa là thấp hơn 65 mg/ml, và tốt nhất là dưới 10 mg/ml. 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.

Cách thể hiện "khoảng 50:50" như sử dụng trong bản mô tả, 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, được áp dụng trong ngữ cảnh của sáng chế cho phép đo tỷ lệ monome với sai số kỹ thuật chuẩn là $\pm 10\%$. Một trong số các yếu tố góp phần vào kiểm soát tốc độ giải phóng 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 polyme và dung môi hòa tan nó, có độ nhớt ưu tiên trong khoảng 1,5-2,1 Pa.s, tốt hơn là trong khoảng 1,6-1,9 Pa.s, và tốt hơn nữa là trong khoảng 1,7-1,8 Pa.s $\pm 10\%$.

Yếu tố thứ hai góp phần vào kiểm soát tốc độ giải phóng ban đầu của dược phẩm theo sáng chế là trọng lượng phân tử của copolyme tương thích sinh học phải nằm trong khoảng 30-46 kDa và tốt hơn là trong khoảng 30-45 kDa. Trong dược 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 dạng bào chế hạn chế lượng risperidon có thể được giải phóng trong giai đoạn khuếch tán dung môi sau khi tiêm bắp. Ngay khi dược 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 risperidon 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 risperidon sau khi tiêm và có thể đạt đến mức gây độc trong huyết tương trong những 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 risperidon phù hợp thông qua 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 cung cấp các đoạn tan được nhờ đó có thể giải phóng thuốc bị giữ trong nền polyme. Hàm lượng thuốc duy trì cao hơn cần giải phóng có thể dẫn đến thu được 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 30 ngày bằng cách nào đó có thể gây trở ngại cho liều tiếp theo vì dạng bào chế này được dự định để tiêm nhiều lần cho người, trong thời gian mỗi 4 tuần hoặc 30 ngày.

Một khía cạnh quan trọng của sáng chế là được phẩm giải phóng chậm tiêm bắp thích hợp để tạo thành viên cấy dạng rắn *tại chỗ* trong cơ thể, chứa một thuốc là risperidon và/hoặc paliperidon hoặc bất kỳ muối được dụng nào của chúng 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 được phẩm này giải phóng thuốc ngay sau khi tiêm và liên tục trong ít nhất 4 tuần, và trong đó được phẩm này có profin được động học *in vivo* khiến nó thích hợp để được cung cấp mỗi 4 tuần hoặc thậm chí theo các khoảng thời gian dài hơn, khác biệt ở chỗ, copolyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử trong khoảng 30-46 kDa, tốt hơn là trong khoảng 30-36 kDa và có độ nhớt riêng trong khoảng 0,25-0,31 dl/g và tốt hơn

là trong khoảng 0,26-0,29 dl/g $\pm 10\%$.

Trong một phương án ưu tiên của sáng chế, copolyme tương thích sinh học được chiếu xạ với bức xạ gamma hoặc beta trong khoảng liều 15-30 kGy và ở nhiệt độ cao hơn -40°C nhưng thấp hơn 35°C , tốt hơn là thấp hơn 25°C , tốt hơn nữa là thấp hơn 15°C và tốt nhất là khoảng 8°C , để điều chỉnh khoảng trọng lượng phân tử và độ nhớt của copolyme này.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, dược phẩm này có phân bố kích thước hạt của thuốc như sau:

- ít hơn 10% số hạt nhỏ hơn $10\text{ }\mu\text{m}$;
- ít hơn 10% số hạt nhỏ hơn $225\text{ }\mu\text{m}$; và
- giá trị $d_{0,5}$ trong khoảng $40\text{-}130\text{ }\mu\text{m}$.

Nếu không được chỉ định khác, phân bố kích thước hạt được xác định bằng kỹ thuật tán xạ ánh sáng sử dụng thiết bị nhiễu xạ 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 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 bào chế 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 dạng 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 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.

Và tỷ lệ khối lượng thuốc/(polyme + thuốc) là khoảng 33%, và hàm lượng thuốc là khoảng 13% trọng lượng/tổng trọng lượng của dược phẩm, và độ nhớt của dung dịch được tạo thành giữa polyme và DMSO trong khoảng 1,5-2,1 Pa.s và tốt là trong khoảng 1,7-1,8 Pa.s $\pm 10\%$.

Theo một phương án khác, copolyme tương thích sinh học theo sáng chế được chiếu xạ bằng bức xạ gamma hoặc beta, tốt hơn là trong khoảng 10-30 kGy, tốt hơn nữa là trong khoảng 15-30 kGy, và tốt nhất là trong khoảng 16 –25 kGy $\pm 10\%$.

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

Trong một phương án khác nữa, 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, trong đó 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 ưu tiên là bơm tiêm, lọ, dụng cụ hoặc ống, trong đó 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 kết hợp lại, ví dụ, thông qua 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 9 (các bơm tiêm được kết nối thông qua một dụng cụ nối) và Hình 10 (các bơm tiêm được kết nối thông qua đường ren trực tiếp).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp để sản xuất được phẩm theo các điểm yêu cầu bảo hộ, bao gồm bước cung cấp một polyme 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 và sau đó giảm trọng lượng phân tử của polyme này đến khoảng 30-46 kDa bằng cách chiếu xạ với bức xạ gamma hoặc beta trong khoảng liều 15-30 kGy.

Theo một phương án ưu tiên của phương pháp này, khi polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu khoảng 56 kDa, nó được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 25 kGy để giảm trọng lượng phân tử xuống còn trong khoảng 30-46 kDa $\pm 10\%$.

Theo một phương án ưu tiên của phương pháp này, khi polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử khoảng 50 kDa, nó được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 25 kGy để giảm trọng lượng phân tử xuống còn trong khoảng 30-40 kDa, và tốt hơn là trong khoảng 30-36 kDa $\pm 10\%$.

Theo một phương án khác, khi polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử khoảng 38 kDa, nó được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 16 kGy để giảm trọng lượng phân tử xuống còn trong khoảng 30-36 kDa.

Theo một phương án khác nữa, khi polyme tương thích sinh học có trọng lượng phân tử khoảng 63 kDa, nó được chiếu xạ với liều bức xạ khoảng 30 kGy để giảm trọng lượng phân tử xuống còn trong khoảng 30-46 kDa và tốt hơn là trong khoảng 30-36 kDa $\pm 10\%$.

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

- a) cung cấp trong bắp cho bệnh nhân liều đầu tiên với lượng nằm trong khoảng từ 37 mg đến 150 mg được phẩm giải phóng chậm dạng tiêm; và sau đó,
- b) cung cấp liều tiếp theo của dược phẩm giải phóng chậm dạng tiêm với lượng trong khoảng từ 37 mg đến 150 mg, tại thời điểm từ ngày thứ 24 đến ngày thứ 35 tính từ ngày cung cấp trước đó.
- c) lặp lại bước b) với số lần tùy theo yêu cầu.

Tốt hơn, nếu liều đầu tiên là trong khoảng 50 mg đến khoảng 100 mg và liều này tương đương với các liều tiếp theo khác.

Theo một phương án ưu tiên, dược phẩm giải phóng chậm dạng tiêm 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 vô trùng, tốt hơn là bằng cách chiếu xạ trong khoảng 15-30 kGy hoặc bằng phương pháp khác như lọc.

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

Theo phạm vi của sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn ở và liên quan đến các ví dụ, quan trọng khi giải thích rằng có thể cần thiết 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 4 tuần. Phác đồ khởi động này có thể, ví dụ nhưng không chỉ giới hạn ở, như được mô tả dưới đây:

- Tiêm bắp dược phẩm với mũi đầu tiên vào ngày 0, với liều trong khoảng 25-200 mg, mũi thứ hai kế tiếp từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 10 với liều trong khoảng 25-200 mg, mũi thứ ba kế tiếp từ ngày thứ 28 đến ngày thứ 35 sau mũi đầu tiên, với liều trong khoảng 25-200mg, và sau đó tiêm các liều dược phẩm tiếp theo mỗi 4 tuần.

- Tiêm bắp dược phẩm với mũi đầu tiên vào ngày 0, với liều trong khoảng 75-200 mg, mũi thứ hai kế tiếp từ ngày thứ 28 đến ngày thứ 35 với liều trong khoảng 25-200 mg, và sau đó tiêm các liều dược phẩm tiếp theo mỗi 4 tuần.

- Bất kỳ sự kết hợp giữa liều 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 4 tuần.

Ví dụ thực hiện sáng chế

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

Theo phạm vi của sáng chế, nhưng không giới hạn ở và liên quan đến các ví dụ *in vivo*, thuật ngữ "Giải phóng hoàn loạt ban đầu" hay giải phóng ban đầu có nghĩa là tổng các mức risperidon cộng với các mức 9-OH-risperidon trong huyết tương, tổng này cũng được gọi là "gốc hoạt động" trong toàn bộ bản mô tả này, tính từ thời

điểm tiêm cho đến ngày thứ ba sau khi cung cấp. Tương tự như vậy, "profilin mức thuốc thích hợp trong huyết tương" ở chó săn thỏ được coi là không lớn hơn 35% AUC của gốc hoạt động (nồng độ trong huyết tương của risperidon + 9-OH risperidon) trong khoảng thời gian từ thời điểm tiêm cho đến ngày thứ 7 (được bao gồm), từ 35% đến 45% AUC của gốc hoạt động trong khoảng thời gian từ ngày thứ 7 đến ngày thứ 21 (được bao gồm) và không lớn hơn 45% AUC của gốc hoạt động sau ngày thứ 21.

Các tỷ lệ phần trăm này tiêu biểu cho sự cân bằng thích hợp giữa các khoảng thời gian khác nhau trong đó risperidon được giải phóng từ viên cấy để thu được được phẩm cần tiêm mỗi 4 tuần hay mỗi 30 ngày có khả năng đạt được mức gốc hoạt động trong huyết tương có tác dụng trị liệu cho người từ ngày tiêm đầu tiên, có khả năng đạt được nồng độ gốc hoạt động trung bình trong huyết tương như mong muốn trong suốt khoảng thời gian giữa các lần tiêm và giảm các giá trị nồng độ gốc hoạt động trong huyết tương tại đỉnh đường cong mà có thể dẫn đến tác dụng gây độc hoặc thiếu hiệu quả. Cũng trong phạm vi của sáng chế này, nhưng không giới hạn ở và liên quan đến các ví dụ, các mức gốc hoạt động trong huyết tương có thể chấp nhận được trong suốt giai đoạn giải phóng hàng loạt ban đầu là dưới 75 ng/ml ở chó săn thỏ khi cung cấp liều 2,5 mg/kg risperidon.

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

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

	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 32 kDa.	50
	Risperidon	25
Bơm tiêm dương 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
	Dimethyl sulfoxit	117

Xác định kích thước hạt của risperidon bằng phương pháp tán xạ ánh sáng thu được phân bố kích thước hạt như sau: $d(0,1) = 27,49 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 79,90 \mu\text{m}$ và $d(0,9) = 176,66 \mu\text{m}$.

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 (tốt hơn nếu có trọng lượng phân tử 90 hoặc 99 kDa)

Chuẩn bị mẫu:

- Mẫu chuẩn 1-2 mg/ml
- Mẫu thử 10 mg/ml: Thử ba mẫu cho mỗi polyme.

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
- Dung dịch giải hấp: THF được 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 hẹp 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 µl 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 µl mẫu thử

Đo trọng lượng phân tử của polyme theo kỹ thuật quy định thu được kết quả 32 kDa. Bảng 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 sử dụng. Bất kỳ sự thay đổi nào về các điều kiện đo cũng dẫn đến các giá trị khác nhau bởi vì độ nhớt phụ thuộc trực tiếp vào các điều kiện này.

Bào chế được phẩm dạng cấy chứa risperidon bằng cách nôi các bom 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 risperidon 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 risperidon 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 risperidon và tiêm được phẩm vào bắp chân sau bên trái cho chó bằng bơm tiêm với 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 (ngay sau tiêm), 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 15 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 30 ngày, 35 ngày, 37 ngày và 42 ngày.

Đánh giá được động học của các mức trong huyết tương tương ứng với gốc hoạt động của risperidon bằng cách đo cả risperidon và sản phẩm chuyển hóa hoạt động của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Profin các mức gốc hoạt động của risperidon trong huyết tương và các giá trị AUC đã tính toán được thể hiện trong Hình 1. Các kết quả được biểu diễn bằng tổng nồng độ risperidon cộng với 9-OH-risperidon (ng/ml) dưới dạng hàm của thời gian, vì hoạt tính trị liệu của 9-OH-risperidon gần như tương đương với hoạt tính của risperidon.

Như có thể quan sát trong hình này, việc tiêm lượng được phẩm tương đương với 25 mg risperidon cho chó săn thỏ cho kết quả kiểm soát rất mạnh 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 gốc hoạt động trong huyết tương, như đã mô tả ở trên, có thể được coi là thích hợp vì tạo ra rủi ro rất thấp về khả năng xuất hiện các mức thuốc gây độc trong huyết tương ngay sau khi tiêm. 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 risperidon 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, nhờ đó giữ lại risperidon 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 risperidon sau khi tiêm và có thể đạt đến mức gây độc trong huyết tương trong những 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 risperidon phù hợp thông qua 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 cung cấp các đoạn tan được nhờ đó có thể giải phóng thuốc bị giữ trong nền polyme. Hàm lượng thuốc duy trì cao hơn cần giải phóng có thể dẫn đến thu được 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 30 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 4 tuần hoặc 30 ngày.

Hình 1 thể hiện cách mà polyme có trọng lượng phân tử trong vùng 30-36 kDa (32 kDa) có khả năng tạo ra profin các mức thuốc mong muốn trong huyết tương in vivo.

	AUC toàn bộ (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 0-7 (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 7-21 (giờ*ng/ml)	AUC ngày 21 - ngày cuối (giờ*ng/ml)
Liều 2,5 mg/kg	20259,70	7039,78	8657,52	4562,40

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

Ví dụ này cho thấy cách để có thể kiểm soát trọng lượng phân tử của polyme nhằm thu được dược phẩm vô khuẩn có đặc tính giải phóng thuốc in vivo như mong muốn.

Việc nạp polyme rắn vào các bơm tiêm đặt ra một thách thức thực sự trong sản xuất các dược phẩm dạng 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. Việc chiếu xạ cũng đặt ra một vấn đề thách thức khi sử dụng các polyme có thể phân hủy sinh học, bởi vì chiếu xạ có thể làm đứt gãy mạch phân tử polyme 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.

Tuy nhiên, có thể lập mô hình toán học và kiểm soát độ giảm kích thước mạch bằng cách chiếu xạ để dự đoán trọng lượng phân tử cuối cùng của một polyme cần sử dụng làm nguyên liệu thô có trọng lượng phân tử cao hơn mong muốn. Vì vậy, sau khi xác định được trọng lượng nạp của polyme cần nạp vào vật chứa (ví dụ, trọng lượng nạp của polyme trong một bơm tiêm) và tải lượng vi khuẩn có mặt trong 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 độ giảm trọng lượng phân tử cho một polyme nhất định theo liều bức xạ có thể xác định trọng lượng phân tử ban đầu của polyme 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 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. Trong ví dụ này, diệt khuẩn một copolyme axit lactic-co-glycolic với hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử 38 kDa bằng cách chiếu bức xạ beta với liều 16 kGy trong các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm được kiểm soát. Xác định trọng lượng phân tử của polyme tạo thành theo phương pháp mô tả trong ví dụ 1. Trọng lượng phân tử sau quá trình chiếu xạ là 31 kDa.

	Thành phần	Khối lượng (mg)
Bơm tiêm âm 2,25 ml	Copolyme 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 bức xạ beta lượng lớn với liều 16 kGy thu được trọng lượng phân tử cuối cùng là 31 kDa.	50
	Risperidon	25
Bơm tiêm dương 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
	Dimetyl sulfoxit	117

Xác định kích thước hạt của risperidon bằng phương pháp tán xạ ánh sáng thu được phân bố kích thước hạt như sau: $d(0,1) = 27,49 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 79,90 \mu\text{m}$ và $d(0,9) = 176,66 \mu\text{m}$.

Độ nhớt riêng của polyme sau chiếu xạ, theo tính toán bằng kỹ thuật mô tả trong ví dụ 1, là 0,27 dl/g.

Bào chế được phẩm dạng cấy chứa risperidon 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 risperidon 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 risperidon của ví dụ này cho chó săn thỏ có trọng lượng trung bình 10 kg. Hai nhóm được nghiên cứu ở hai liều khác nhau: 2,5 mg/kg và 5,0 mg/kg. Tiêm bắp được phẩm vào chân sau bên trái bằng cách sử dụng bơm

tiêm có đầu kim 20G. Tổng số chó ở mỗi nhóm là 6 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, 30 ngày, 32 ngày, 35 ngày, 38 ngày, 42 ngày, 45 ngày, 49 ngày, 52 ngày.

Đánh giá dược động học của các mức trong huyết tương tương ứng với gốc hoạt động của risperidon bằng cách đo cả risperidon và sản phẩm chuyển hóa hoạt động của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Profin các mức gốc hoạt động của risperidon trong huyết tương và các giá trị AUC đã tính toán được thể hiện trong Hình 2. Các kết quả được biểu diễn bằng tổng nồng độ risperidon cộng với 9-OH-risperidon (ng/ml) dưới dạng hàm của thời gian, vì hoạt tính trị liệu của 9-OH-risperidon gần như tương đương với hoạt tính của risperidon. Như có thể quan sát trong hình này, việc tiêm lượng được phẩm tương đương với 2,5 mg/kg và 5,0 mg/kg risperidon cho chó sẵn tỏ cho kết quả kiểm soát rất mạnh 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.

Hình 2 thể hiện cách để có thể điều chỉnh một polyme có trọng lượng phân tử cao hơn đến trọng lượng phân tử như mong muốn và duy trì đặc tính giải phóng có được với polyme chưa được chiếu xạ có trọng lượng phân tử ban đầu trong khoảng 30-36 kDa, mặc dù có thể xảy ra sự biến đổi nhỏ ở các nhóm đầu tận cùng trong mạch polyme sau khi chiếu xạ. Một lần nữa, profin các mức gốc hoạt động trong huyết tương, như đã mô tả ở trên, có thể được coi là thích hợp vì tạo ra rủi ro rất thấp về việc xuất hiện các mức thuốc gây độc trong huyết tương ngay sau khi tiêm.

	AUC toàn bộ	AUC các ngày 0-7	AUC các ngày 7-21	AUC ngày 21 - ngày cuối
	(giờ*ng/ml)	(giờ*ng/ml)	(giờ*ng/ml)	(giờ*ng/ml)
Liều 2,5 mg/kg	17537,68	4848,4	6494,76	6194,52
Liều 5 mg/kg	46924,94	9918,74	17170,8	19835,4

Ví dụ 3: Dược phẩm giải phóng chậm với Resomer® 504 được chiếu xạ ở 25 kGy

Đây là một ví dụ khác cho thấy cách để có thể kiểm soát trọng lượng phân tử của polyme nhằm thu được dược phẩm vô khuẩn có đặc tính giải phóng thuốc in vivo như mong muốn.

Diệt khuẩn một copolyme axit lactic-co-glycolic với hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử 50 kDa bằng cách chiếu bức xạ beta với liều 25 kGy trong các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm được kiểm soát. Xác định trọng lượng phân tử của polyme tạo thành theo phương pháp mô tả trong ví dụ 1. Trọng lượng phân tử sau quá trình chiếu xạ là 35 kDa.

	Thành phần	Khối lượng (mg)
Bơm tiêm âm 2,25 ml	Copolyme 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 bức xạ beta lượng lớn với liều 25 kGy thu được trọng lượng phân tử cuối cùng là 35 kDa.	50
	Risperidon	25
Bơm tiêm dương 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
	Dimetyl sulfoxit	117

Xác định kích thước hạt của risperidon bằng phương pháp tán xạ ánh sáng thu được phân bố kích thước hạt như sau: $d(0,1) = 27,49 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 79,90 \mu\text{m}$ và $d(0,9) = 176,66 \mu\text{m}$.

Độ nhớt riêng của polyme sau chiếu xạ, theo tính toán bằng kỹ thuật mô tả trong ví dụ 1, là 0,28 dl/g.

Bào chế dược phẩm dạng cấy chứa risperidon bằng cách nối hai 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 risperidon 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 risperidon của ví dụ này cho chó săn thỏ có trọng lượng trung bình 10 kg. Dùng một lượng được phẩm tương ứng với liều 2,5 mg/kg risperidon và tiêm bắp vào chân sau bên trái cho chó bằng bơm tiêm với 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 (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, 30 ngày, 32 ngày, 35 ngày, 38 ngày, 42 ngày, 45 ngày, 49 ngày, 52 ngày.

Đánh giá được động học của các mức trong huyết tương tương ứng với gốc hoạt động của risperidon bằng cách đo cả risperidon và chất chuyển hóa hoạt động của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Profin các mức gốc hoạt động của risperidon trong huyết tương và các giá trị AUC đã tính toán được thể hiện trong Hình 3. Các kết quả được biểu diễn bằng tổng nồng độ risperidon cộng với 9-OH-risperidon (ng/ml) dưới dạng hàm của thời gian, vì hoạt tính trị liệu của 9-OH-risperidon gần như tương đương với hoạt tính của risperidon. Như có thể quan sát trong hình 3, việc tiêm lượng được phẩm tương đương với 2,5 mg/kg cho chó săn thỏ lại cho kết quả kiểm soát rất mạnh 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. Một lần nữa, profin các mức gốc hoạt động trong huyết tương, như đã mô tả ở trên, có thể được coi là thích hợp vì tạo ra rủi ro rất thấp về việc xuất hiện các mức thuốc gây độc trong huyết tương ngay sau khi tiêm.

	AUC toàn bộ (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 0-7 (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 7-21 (giờ*ng/ml)	AUC ngày 21 - ngày cuối (giờ*ng/ml)
Liều 2,5 mg/kg	17734,84	5134	6844,08	5756,76

Ví dụ 4: Được phẩm giải phóng chậm với Lakeshore Biomaterials® 5050 DLG 5E được chiếu xạ ở 25 kGy

Đây là một ví dụ khác cho thấy cách để có thể kiểm soát trọng lượng phân tử của polyme nhằm thu được được phẩm vô khuẩn có đặc tính giải phóng thuốc *in vivo* như mong muốn.

Diệt khuẩn một copolyme axit lactic-co-glycolic với hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử 56 kDa bằng cách chiếu bức xạ beta với liều 25 kGy trong các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm được kiểm soát. Xác định trọng lượng phân tử của polyme tạo thành theo phương pháp mô tả trong ví dụ 1. Trọng lượng phân tử sau quá trình chiếu xạ là 45 kDa.

	Thành phần	Khối lượng (mg)
Bơm tiêm âm 2,25 ml	Copolyme 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 beta lượng lớn với liều 25 kGy thu được trọng lượng phân tử cuối cùng là 45 kDa.	50
	Risperidon	25
Bơm tiêm dương 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
	Dimetyl sulfoxit	117

Xác định kích thước hạt của risperidon bằng phương pháp tán xạ ánh sáng thu được phân bố kích thước hạt như sau: $d(0,1) = 27,49 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 79,90 \mu\text{m}$ và $d(0,9) = 176,66 \mu\text{m}$.

Độ nhớt riêng của polyme sau chiếu xạ, theo tính toán bằng kỹ thuật mô tả trong ví dụ 1, là 0,28 dl/g.

Bào chế được phẩm dạng cấy chứa risperidon bằng cách nối hai 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 risperidon trong dung dịch polyme.

Các mức thuốc trong huyết tương in vivo sau khi cung cấp trong cơ cho thỏ trắng New Zealand

Tiêm bắp chế phẩm chứa risperidon của ví dụ này cho thỏ trắng New Zealand có trọng lượng trung bình 3 kg. Dùng một lượng dược phẩm tương ứng với liều 5 mg/kg risperidon và tiêm bắp vào chân sau bên trái cho thỏ bằng bơm tiêm với đầu kim 20G. Tổng số thỏ thí 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.

Đánh giá dược động học của các mức trong huyết tương tương ứng với gốc hoạt động của risperidon bằng cách đo cả risperidon và chất chuyển hóa hoạt động của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Profin các mức gốc hoạt động của risperidon trong huyết tương và các giá trị AUC đã tính toán được thể hiện trong Hình 4. Các kết quả được biểu diễn bằng tổng nồng độ risperidon cộng với 9-OH-risperidon (ng/ml) dưới dạng hàm của thời gian, vì hoạt tính trị liệu của 9-OH-risperidon gần như tương đương với hoạt tính của risperidon. Như có thể quan sát trong hình 4, việc tiêm lượng được phẩm tương đương với 5 mg/kg cho thỏ trắng New Zealand cho kết quả kiểm soát rất mạnh 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. Một lần nữa, profin các mức gốc hoạt động trong huyết tương, như đã mô tả ở trên, có thể được coi là thích hợp vì tạo ra rủi ro rất thấp về việc xuất hiện các mức thuốc gây độc trong huyết tương ngay sau khi tiêm.

Trong ví dụ này, thỏ được sử dụng làm mẫu vật thí nghiệm thay cho chó, đối với thỏ, không áp dụng xem xét "profil mức thuốc thích hợp trong huyết tương" như với chó săn thỏ. Thỏ có thân nhiệt cao hơn chó săn thỏ, khoảng 40°C thay vì khoảng 37-38°C. Ở mẫu thỏ, tốc độ phân hủy viên cấy được đẩy nhanh hơn, và dẫn đến profin giải phóng risperidon nhanh hơn so với ở chó và người bởi vì thân nhiệt cao thúc đẩy quá trình phân hủy polyme diễn ra nhanh hơn. Sự phân hủy nhanh của polyme không ảnh hưởng đến giai đoạn đầu của profin giải phóng thuốc vì trong giai đoạn này viên cấy vẫn chưa phân hủy, nhưng nó dẫn đến giai đoạn thứ hai diễn ra nhanh hơn vì trong giai đoạn này thuốc được giải phóng thông qua khuếch tán và phân hủy và hậu quả là dẫn đến thời gian lưu của thuốc ngắn hơn. Vì lý do này, trong trường hợp của thỏ trắng New Zealand, "profil mức thuốc thích hợp trong huyết tương" được coi là không lớn hơn 35% AUC của gốc hoạt động (nồng độ trong huyết tương của risperidon + 9-OH risperidon) trong khoảng thời gian từ thời điểm tiêm cho đến ngày thứ 7 (kể cả các thời điểm này), từ 35% đến 55% AUC của gốc hoạt

động trong khoảng thời gian từ ngày thứ 7 đến ngày thứ 17 (kể cả các thời điểm này) và không lớn hơn 35% AUC của gốc hoạt động sau ngày thứ 17.

	AUC toàn bộ (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 0-7 (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 7-21 (giờ*ng/ml)	AUC ngày 21 - ngày cuối (giờ*ng/ml)
Liều 5 mg/kg	122924,61	4162,63	6521,64	2240,34

Ví dụ 5: Dược phẩm giải phóng chậm với Resomer® 504 được chiếu xạ ở 25 kGy

Trong ví dụ này, diệt khuẩn một copolyme axit lactic-co-glycolic với hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử 38 kDa bằng cách chiếu bức xạ beta với liều 25 kGy trong các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm được kiểm soát. Xác định trọng lượng phân tử của polyme tạo thành theo phương pháp mô tả trong ví dụ 1. Trọng lượng phân tử sau quá trình chiếu xạ là 28 kDa.

	Thành phần	Khối lượng (mg)
Bơm tiêm âm 2,25 ml	Copolyme 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 bức xạ beta lượng lớn với liều 25 kGy thu được trọng lượng phân tử cuối cùng là 28 kDa.	50
	Risperidon	25
Bơm tiêm dương 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
	Dimetyl sulfoxit.	117

Xác định kích thước hạt của risperidon bằng phương pháp tán xạ ánh sáng thu được phân bố kích thước hạt như sau: $d(0,1) = 27,49 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 79,90 \mu\text{m}$ và $d(0,9) = 176,66 \mu\text{m}$.

Độ nhớt riêng của polyme sau chiếu xạ, theo tính toán bằng kỹ thuật mô tả trong ví dụ 1, là 0,25 dl/g.

Bào chế dược phẩm dạng cấy chứa risperidon bằng cách nối hai 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 risperidon 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 risperidon của ví dụ này cho chó săn thỏ có trọng lượng trung bình 10 kg. Dùng một lượng được phẩm tương ứng với liều 2,5 mg/kg risperidon và tiêm bắp 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 và 28 ngày.

Đánh giá dược động học của các mức trong huyết tương tương ứng với gốc hoạt động của risperidon bằng cách đo cả risperidon và chất chuyển hóa hoạt động của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Profin các mức gốc hoạt động của risperidon trong huyết tương và các giá trị AUC đã tính toán được thể hiện trong Hình 5. Các kết quả được biểu diễn bằng tổng nồng độ risperidon cộng với 9-OH-risperidon (ng/ml) dưới dạng hàm của thời gian, vì hoạt tính trị liệu của 9-OH-risperidon gần như tương đương với hoạt tính của risperidon. Như có thể quan sát trong hình 5, việc tiêm lượng được phẩm tương đương với 2,5 mg/kg cho chó săn thỏ cho kết quả profin các giá trị trong huyết tương khác với các được phẩm đã thử nghiệm trước đó. Hình này thể hiện cách mà được phẩm tạo ra các giá trị cao hơn trong huyết tương của gốc hoạt động, có thể do giảm kiểm soát của polyme lên sự giải phóng thuốc sau khi tiêm được phẩm. Trọng lượng phân tử giảm cũng dẫn đến làm tăng độ hấp thụ nước theo thời gian, dẫn đến giải phóng risperidon nhiều hơn thông qua khuếch tán và rút ngắn thời gian trong đó polyme thủy phân thành các phân đoạn hòa tan được có kích thước nhỏ hơn. Một điều đáng chú ý là sự khác biệt về tính chất của polyme này có thể thu được với polyme có trọng lượng phân tử chỉ kém hơn 3 kDa so với polyme trong ví dụ 2.

	AUC toàn bộ (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 0-7 (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 7-21 (giờ*ng/ml)	AUC ngày 21 - ngày cuối (giờ*ng/ml)
Liều 2,5 mg/kg	21702,82	10021,78	9662,28	2018,76

Ví dụ 6: Dược phẩm giải phóng chậm với Resomer® 503 được chiếu xạ ở 15 kGy

Trong ví dụ này, diệt khuẩn một copolyme axit lactic-co-glycolic với hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử 32 kDa bằng cách chiếu bức xạ beta với liều 15 kGy trong các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm được kiểm soát. Xác định trọng lượng phân tử của polyme tạo thành theo phương pháp mô tả trong ví dụ 1. Trọng lượng phân tử sau quá trình chiếu xạ là 28,3 kDa.

	Thành phần	Khối lượng (mg)
Bơm tiêm âm 2,25 ml	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 kDa được chiếu bức xạ beta lượng lớn với liều 15 kGy thu được trọng lượng phân tử cuối cùng là 28,3 kDa.	50
	Risperidon	25
Bơm tiêm dương 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
	Dimetyl sulfoxit	117

Xác định kích thước hạt của risperidon bằng phương pháp tán xạ ánh sáng thu được phân bố kích thước hạt như sau: $d(0,1) = 27,49 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 79,90 \mu\text{m}$ và $d(0,9) = 176,66 \mu\text{m}$.

Độ nhớt riêng của polyme sau chiếu xạ, theo tính toán bằng kỹ thuật mô tả trong ví dụ 1, là 0,25 dl/g.

Bào chế dược phẩm dạng cấy chứa risperidon 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 risperidon trong dung dịch polyme.

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

Tiêm bắp dược phẩm chứa risperidon của ví dụ này cho chó săn thỏ có trọng lượng trung bình 12,5 kg. Dùng một lượng dược phẩm tương ứng với liều 25 mg risperidon và tiêm bắp 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 và 28 ngày.

Đánh giá dược động học của các mức trong huyết tương tương ứng với gốc hoạt động của risperidon bằng cách đo cả risperidon và chất chuyển hóa hoạt động của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Profin các mức gốc hoạt động của risperidon trong huyết tương và các giá trị AUC đã tính toán như thể hiện trong Hình 6. Các kết quả được biểu diễn bằng tổng nồng độ risperidon cộng với 9-OH-risperidon (ng/ml) dưới dạng hàm của thời gian, vì hoạt tính trị liệu của 9-OH-risperidon gần như tương đương với hoạt tính của risperidon. Như có thể quan sát trong hình này, kết quả thu được tương tự với kết quả trong ví dụ 5. Lần này, độ giảm trọng lượng phân tử so với ban đầu chỉ là 3,7 kDa, nhỏ hơn so với quan sát được trong các ví dụ 2, 3 và 4. Một lưu ý quan trọng là, có thể đã cho rằng profin các mức thuốc trong huyết tương bất thường hơn thu được ở ví dụ 5 chủ yếu là do sự giảm mạnh trọng lượng phân tử của polyme, có khả năng dẫn đến tăng tính không đồng nhất về phân bố của các mạch có kích thước khác nhau. Ví dụ này cho thấy cách để có thể tạo ra phân tử có phân bố trọng lượng phân tử cụ thể và thu được profin các mức thuốc trong huyết tương tương tự.

	AUC toàn bộ (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 0-7 (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 7-21 (giờ*ng/ml)	AUC ngày 21 - ngày cuối (giờ*ng/ml)
Liều 2 mg/kg	13245,14	6873,74	5371,44	999,96

Ví dụ 7: Dược phẩm giải phóng chậm với Resomer® 504 không chiếu xạ

Trong ví dụ này, copolyme axit lactic-co-glycolic với hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử	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 48 kDa.	50

(theo phương pháp mô tả trong ví dụ 1) 48 kDa được sử dụng. Bơm tiêm âm 2,25 ml.	Risperidon	25
Bơm tiêm dương 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
	Dimetyl sulfoxit	117

Xác định kích thước hạt của risperidon bằng phương pháp tán xạ ánh sáng thu được phân bố kích thước hạt như sau: $d(0,1) = 27,49 \mu\text{m}$, $d(0,5) = 79,90 \mu\text{m}$ và $d(0,9) = 176,66 \mu\text{m}$.

Độ nhớt riêng của polyme sau chiếu xạ, theo tính toán bằng kỹ thuật mô tả trong ví dụ 1, là 0,33 dl/g.

Bào chế được phẩm dạng cây chứa risperidon bằng cách nổi 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 risperidon 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 risperidon của ví dụ này cho chó săn thỏ có trọng lượng trung bình 12,5 kg. Dùng một lượng được phẩm tương ứng với liều 25 mg risperidon và tiêm bắp 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 và 28 ngày.

Đánh giá dược động học của các mức trong huyết tương tương ứng với gốc hoạt động của risperidon bằng cách đo cả risperidon và chất chuyển hóa hoạt động của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Profin các mức gốc hoạt động của risperidon trong huyết tương và các giá trị AUC đã tính toán được thể hiện trong Hình 7. Các kết quả được biểu diễn bằng tổng nồng độ risperidon cộng với 9-OH-risperidon (ng/ml) dưới dạng hàm của thời gian, vì hoạt tính trị liệu của 9-OH-risperidon gần như tương đương với risperidon. Hình này thể hiện ảnh hưởng của việc sử dụng polyme có trọng lượng phân tử cao hơn khoảng phù hợp cho được

phẩm này. Các giá trị ban đầu trong huyết tương không thay đổi đáng kể, vì độ hòa tan của risperidon trong DMSO và độ khuếch tán DMSO ra dịch thể xung quanh là các yếu tố chính kiểm soát sự giải phóng risperidon ra khỏi viên cấy. Nên, đã thấy được sự giảm giải phóng thông qua khuếch tán dẫn đến giảm các mức gốc hoạt động trong huyết tương như thế nào. Các mạch có trọng lượng phân tử cao hơn của polyme cũng làm tăng thời gian cần thiết để giải phóng risperidon thông qua hình thành các phân tử polyme tan được có trọng lượng phân tử thấp hơn nhờ quá trình thủy phân. Hiện tượng này được phát hiện trong profin các mức gốc hoạt động trong huyết tương dưới dạng đỉnh trễ.

	AUC toàn bộ (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 0-7 (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 7-21 (giờ*ng/ml)	AUC ngày 21 - ngày cuối (giờ*ng/ml)
Liều 2 mg/kg	15601,88	2902,28	2935,32	9764,28

Ví dụ 8: Dược phẩm giải phóng chậm với Resomer® 504 được chiếu xạ ở 25 kGy

Ví dụ này chứng tỏ ý tưởng cũng phù hợp để thu được dược phẩm tiêm bắp chứa paliperidon để cung cấp 4 tuần một lần.

Diệt khuẩn một copolyme axit lactic-co-glycolic với hàm lượng mỗi monome axit hữu cơ là 50% và trọng lượng phân tử 50 kDa bằng cách chiếu bức xạ beta với liều 25 kGy trong các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm được kiểm soát. Xác định trọng lượng phân tử của polyme tạo thành theo phương pháp mô tả trong ví dụ 1. Trọng lượng phân tử sau quá trình chiếu xạ là 35 kDa.

	Thành phần	Khối lượng (mg)
Bơm tiêm âm 2,25 ml	Copolyme 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 bức xạ beta lượng lớn với liều 25 kGy thu được trọng lượng phân tử cuối cùng là 35 kDa.	50
	Paliperidon	25

Bơm tiêm dương 2,25 ml	Thành phần	Khối lượng (mg)
	Dimetyl 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 0,28 dl/g.

Bào chế được phẩm dạng cấy chứa paliperidon bằng cách nối hai 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 được phẩm tương ứng với liều 1,5 mg/kg risperidon và tiêm bắp 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 được động học của các mức trong huyết tương tương ứng với paliperidon và các giá trị AUC đã tính toán được thể hiện trong Hình 8. 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 1,5 mg/kg cho chó săn thỏ cho kết quả kiểm soát rất mạnh 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 59 trở đi. Sự khác biệt về đặc tính giải phóng thuốc so với cùng được phẩm chứa risperidon có thể liên quan đến các giá trị pKa khác nhau của cả hai thuốc vì pKa có thể ảnh

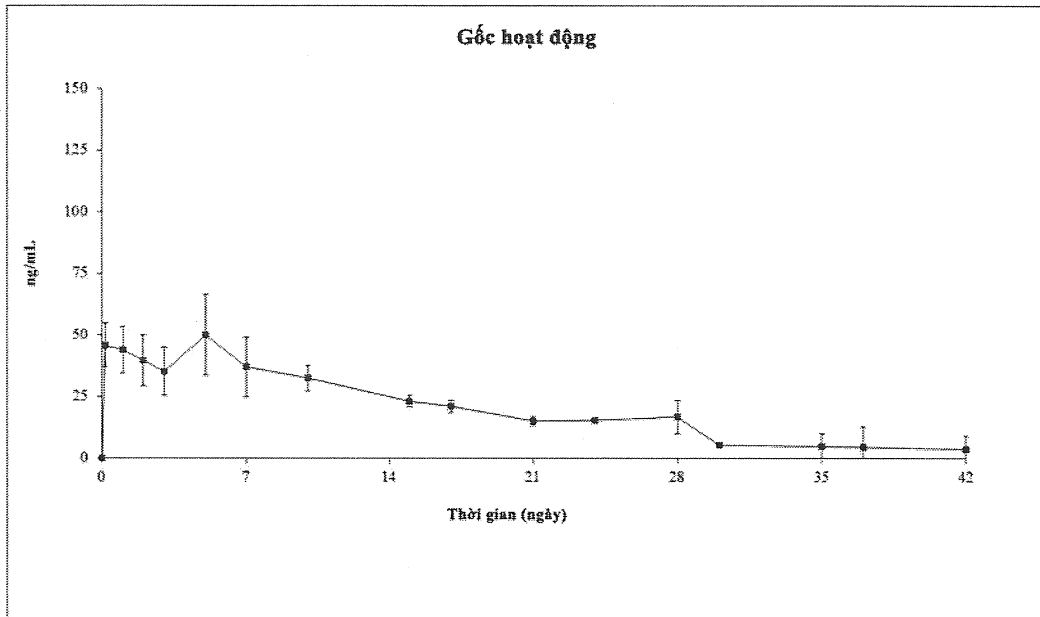
hưởng lên tính chất phân hủy sinh học *in vivo* của polyme và dẫn đến giải phóng thuốc trong thời gian dài hơn. Dạng bào chế được thử nghiệm đã chứng minh tính khả thi của được phẩm nhằm thu được được phẩm chứa paliperidon có thể giải phóng paliperidon kéo dài trong toàn bộ tháng và có thể được cung cấp mỗi 4 tuần hay thậm chí là theo các khoảng thời gian dài hơn.

	AUC toàn bộ (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 0-7 (giờ*ng/ml)	AUC các ngày 7-21 (giờ*ng/ml)	AUC ngày 21 - ngày cuối (giờ*ng/ml)
Liều 1,5 mg/kg	8636,94	1160,34	3630,84	3845,76

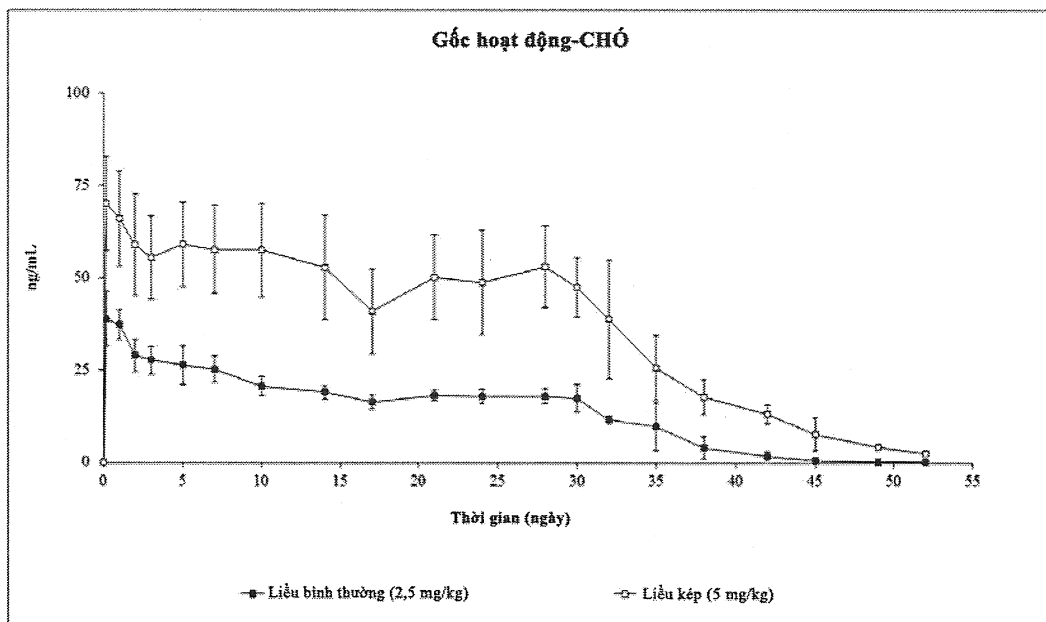
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất được phẩm giải phóng chậm tiêm bắp thích hợp để tạo viên cấy rắn tại chỗ trong cơ thể bao gồm thuốc là risperidon và/hoặc paliperidon hoặc muối được dụng bất kỳ của chúng trong tổ hợp bất kỳ, copolyme tương hợp sinh học trên cơ sở axit lactic và 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 được phẩm này giải phóng thuốc ngay sau khi tiêm và liên tục trong ít nhất 4 tuần và trong đó được phẩm này có profin được động học *in vivo* làm cho nó thích hợp để được cung cấp mỗi 4 tuần hay thậm chí là theo các khoảng thời gian dài hơn, khác biệt ở chỗ, phương pháp này bao gồm các bước cung cấp copolyme tương hợp sinh học có trọng lượng phân tử của polyme ban đầu nằm trong khoảng từ 50 đến 63 kDa, và sau đó điều chỉnh trọng lượng phân tử của nó nằm trong khoảng từ 30 đến 46 kDa và độ nhớt riêng của nó nằm trong khoảng 0,25-0,31 dl/g bằng cách chiếu xạ vào nó với bức xạ gamma hoặc beta trong khoảng liều 10-30 KGy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 15°C.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó việc chiếu xạ vào polyme được tiến hành ở nhiệt độ 8°C và liều bức xạ được chiếu nằm trong khoảng từ 16 đến 25 kGy.
3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó, khi polyme tương hợp sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu là 56 kDa, nó được chiếu xạ với liều bức xạ 25 KGy để giảm trọng lượng phân tử của nó xuống còn trong khoảng từ 30 đến 46 kDa.
4. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó, khi polyme tương hợp sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu là 50 kDa, nó được chiếu xạ với liều bức xạ 25 KGy để giảm trọng lượng phân tử của nó xuống còn trong khoảng từ 30 đến 40 kDa.
5. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó, khi polyme tương hợp sinh học có trọng lượng phân tử ban đầu là 63 kDa, nó được chiếu xạ với liều bức xạ 30 KGy để giảm trọng lượng phân tử của nó xuống còn trong khoảng từ 30 đến 46 kDa.

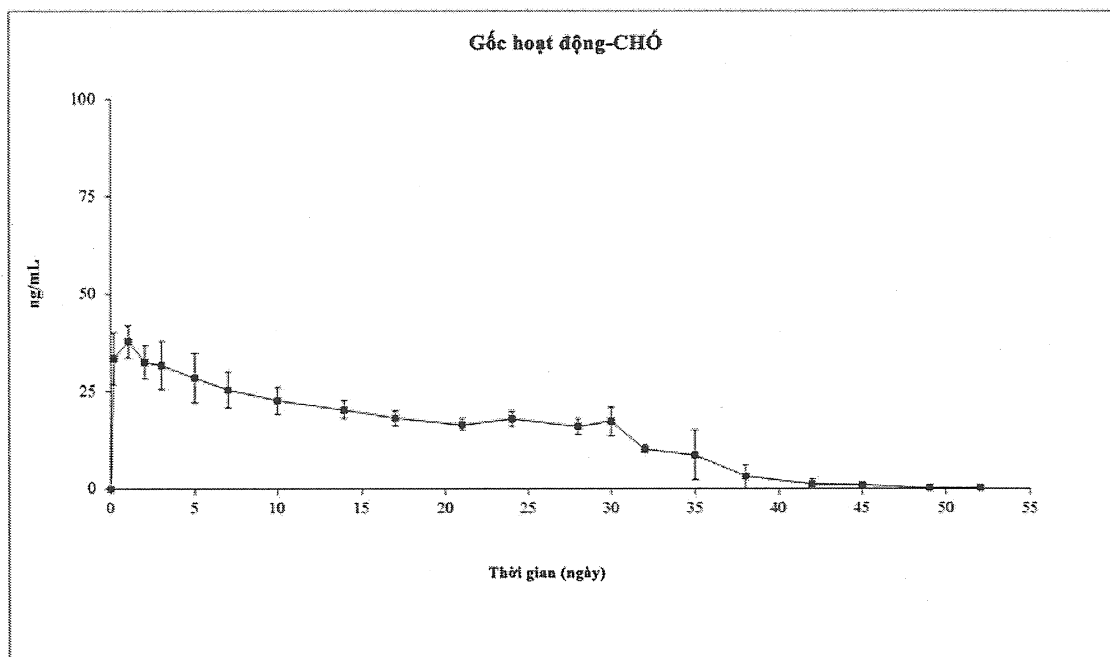
HÌNH VẼ



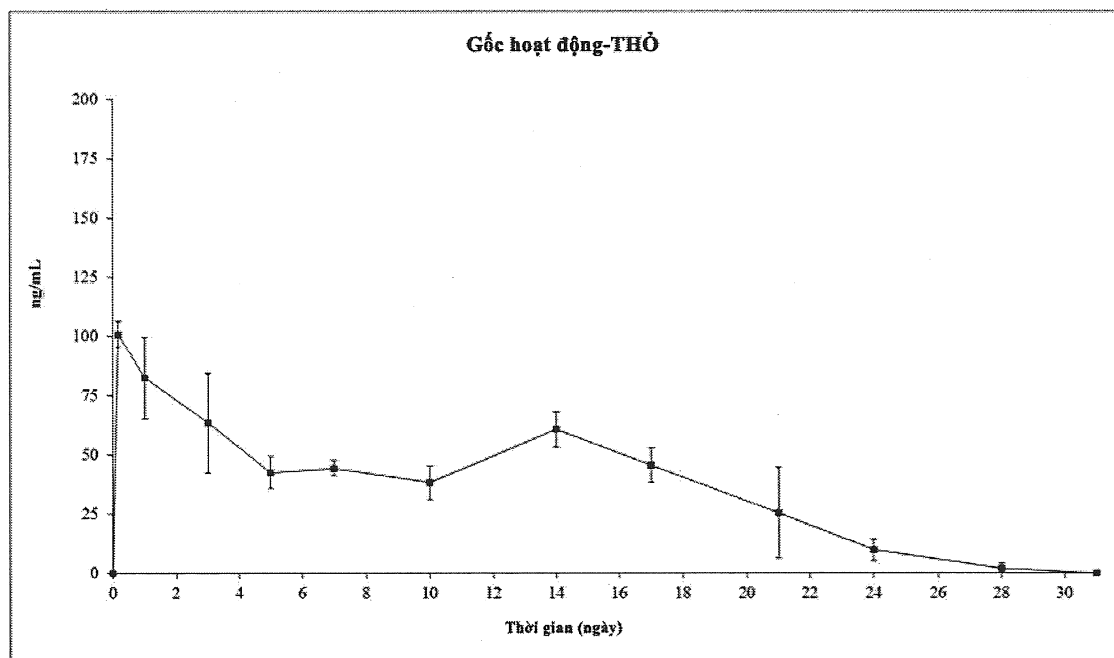
Hình 1



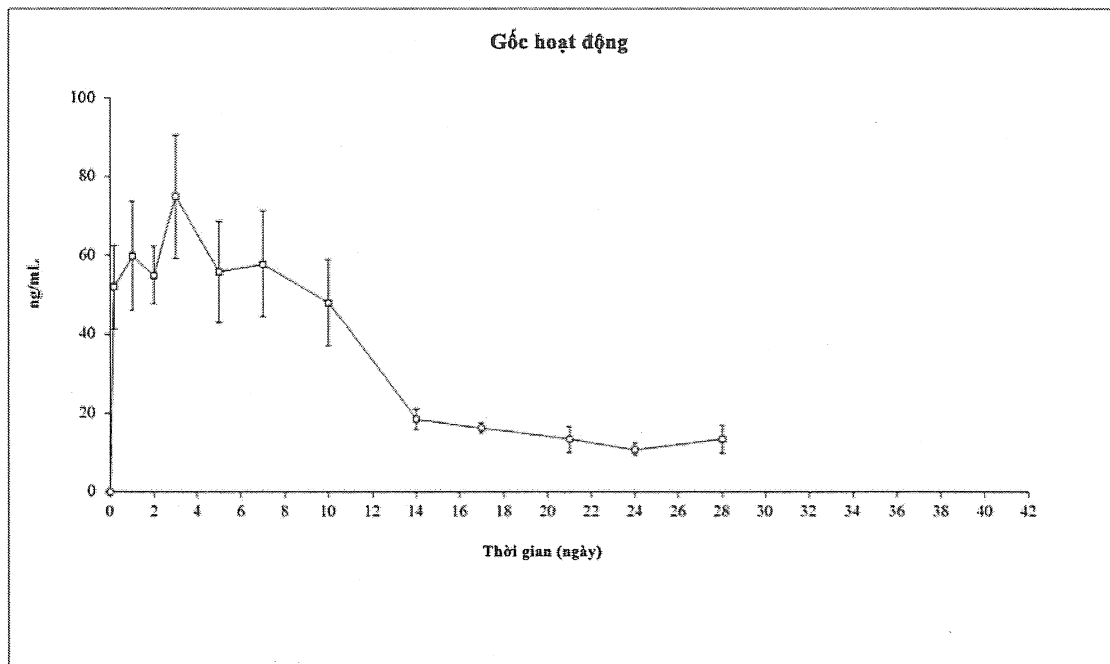
Hình 2



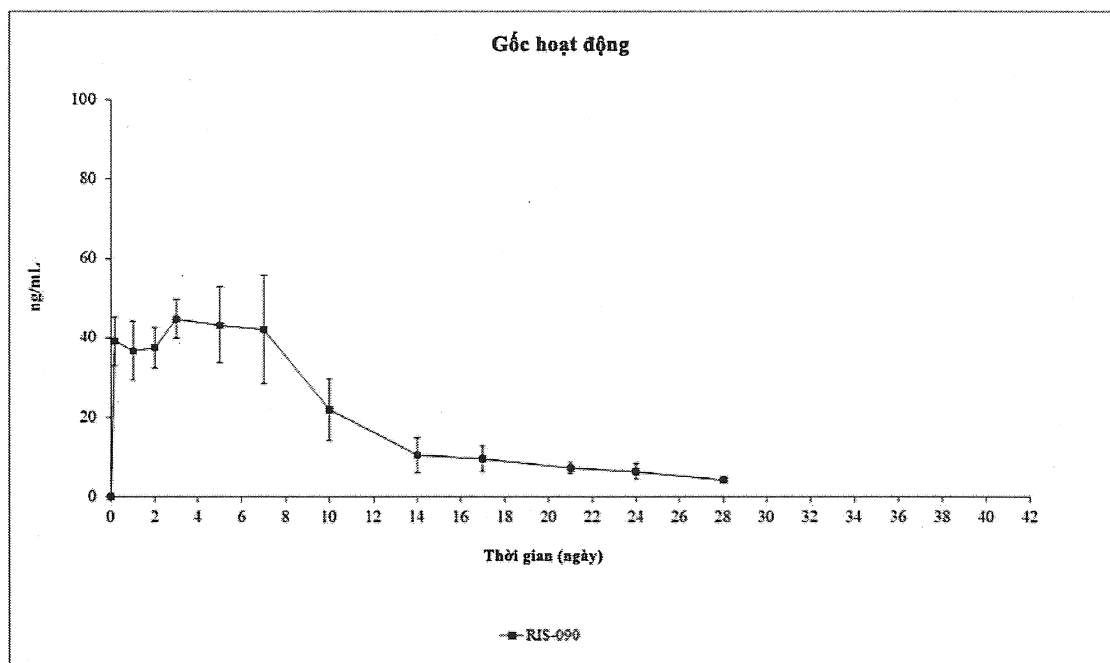
Hình 3



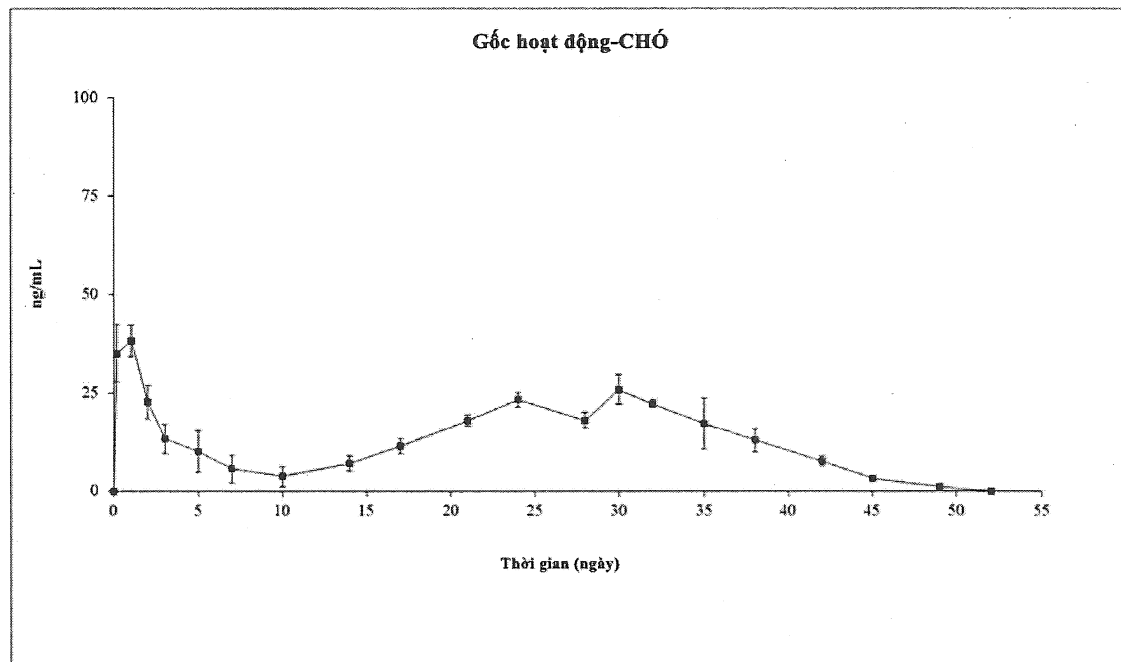
Hình 4



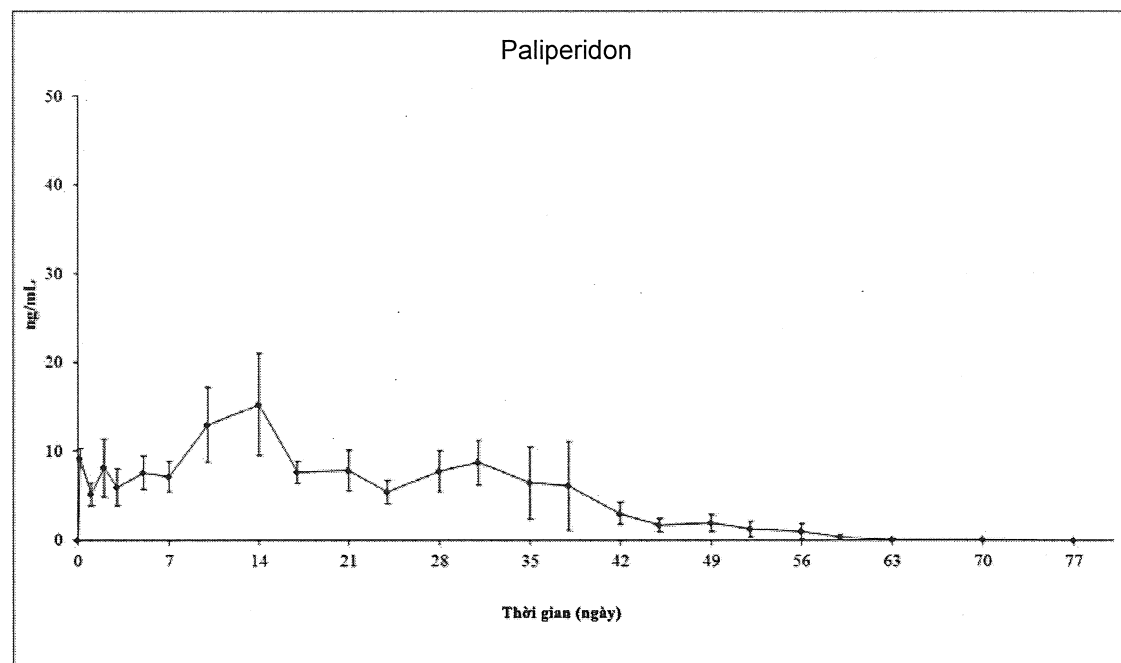
Hình 5



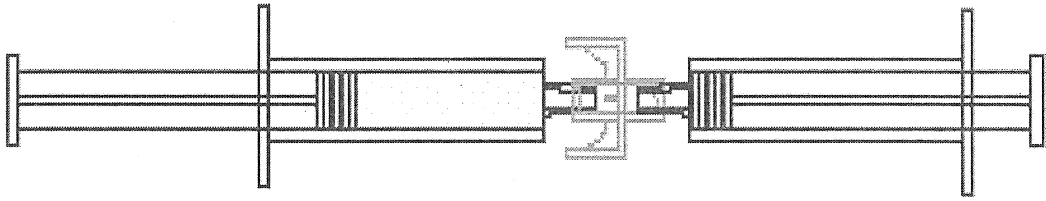
Hình 6



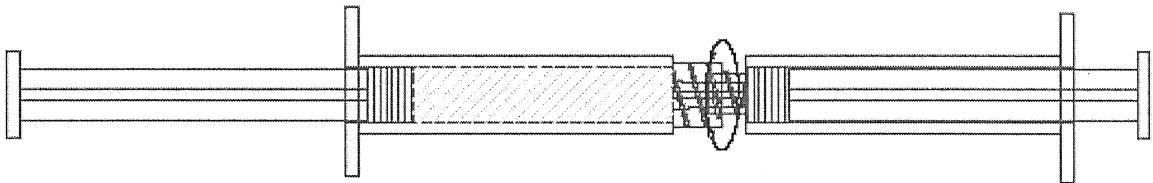
Hình 7



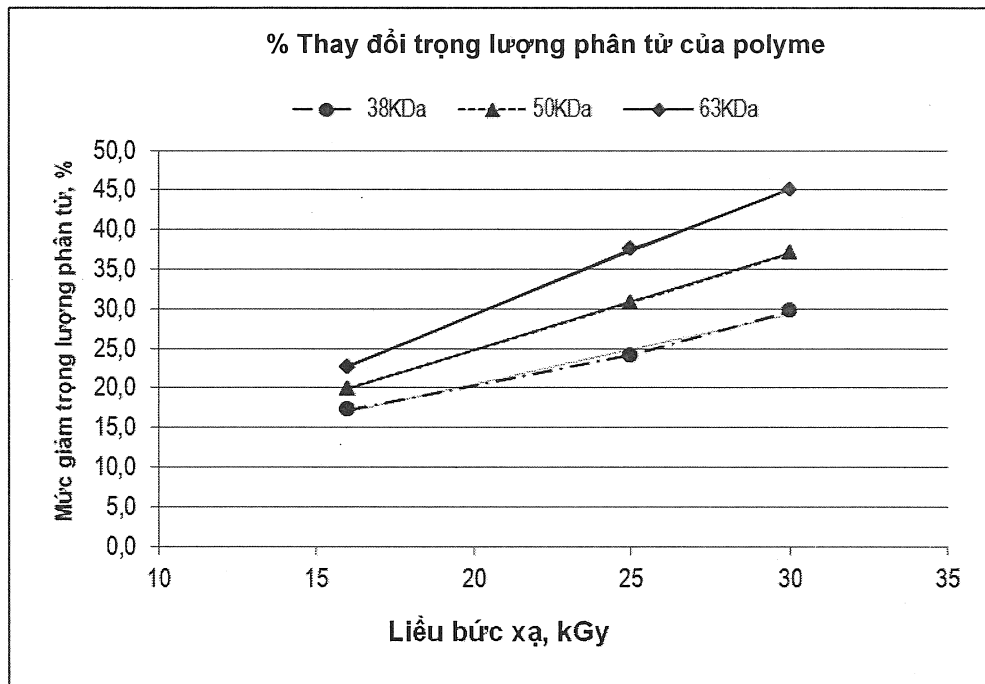
Hình 8



Hình 9



Hình 10



Hình 11