



(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)



1-0052224

(51)^{2020.01} A61K 9/16; A61K 39/00

(13) B

(21) 1-2020-01279

(22) 11/09/2018

(86) PCT/EP2018/074520 11/09/2018

(87) WO2019/057562 28/03/2019

(30) 17192260.2 20/09/2017 EP

(45) 27/10/2025 451

(43) 25/03/2021 396A

(73) TILLOTTS PHARMA AG (CH)

Baslerstrasse 15, 4310 Rheinfelden, Switzerland

(72) VARUM, Felipe (PT); VON ROCHOW, Laetitia (CH); WETZEL, Carmen (DE);
BRAVO, Roberto (CH).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DẠNG LIỀU RẮN VÀ DẠNG LIỀU RẮN ĐƯỢC
BẢO CHẾ BẰNG PHƯƠNG PHÁP NÀY

(21) 1-2020-01279

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế các dạng liều rắn giải phóng tức thì và giải phóng kéo dài, chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, bằng cách tạo lớp dung dịch/huyền phù, tùy ý được phủ bằng lớp phủ giải phóng chậm; dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp này; và việc sử dụng dạng liều rắn trong việc điều trị tại chỗ ở đường dạ dày-ruột của bệnh nhân.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế dạng liều rắn giải phóng tức thì và kéo dài, chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, bằng cách tạo lớp dung dịch/huyền phù, tùy ý được phủ với lớp phủ giải phóng chậm; dạng liều rắn được bào chế được bằng phương pháp này; và sử dụng dạng liều rắn trong việc điều trị tại chỗ ở đường dạ dày-ruột của bệnh nhân.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các dược phẩm khác nhau được bào chế bằng nhiều phương pháp khác nhau đã được đề xuất và trong một số trường hợp các dược phẩm này chứa polypeptit có hoạt tính sinh học tương tự enzym hoặc hormon. Các polypeptit có hoạt tính sinh học này, cụ thể là các polypeptit lớn có hoạt tính gắn kết kháng nguyên chẳng hạn như kháng thể và mảnh chức năng của nó, do bản chất nội tại của chúng, nhạy cảm với bất kỳ thay đổi nào trong môi trường của chúng, tạo ra tính không ổn định vốn có. Do đó, việc đảm bảo tính ổn định và hoạt tính cũng như sự giải phóng có hiệu quả điều trị của chúng khi được kết hợp vào dược phẩm là thách thức lớn và rất quan trọng do chi phí rất đắt của các kháng thể này với lượng cho phép sử dụng chúng trong điều trị cho bệnh nhân. Nói chung, tính không ổn định vốn có này của kháng thể không phụ thuộc vào việc chúng được sử dụng để bào chế dược phẩm ở dạng lỏng, gelatin, bán rắn, rắn hoặc bất kỳ dạng nào khác hay không. Tuy nhiên, cụ thể là đối với dạng liều rắn, nhiều bước xử lý trong quá trình bào chế có thể gây bất lợi cho tính ổn định và hoạt tính của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó.

Việc sử dụng dạng liều rắn là rất phổ biến đối với dược phẩm được dự tính để sử dụng qua đường ruột. Việc sử dụng qua đường ruột, và đặc biệt là dùng theo đường miệng, của dạng liều rắn chứa polypeptit có hoạt tính sinh học trở nên ngày càng quan trọng trong những năm gần đây, do bên cạnh việc điều trị toàn thân, nó cho phép điều trị tại chỗ các triệu chứng của bệnh ở đường dạ dày-ruột, ví dụ, đối với bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease: IBD), bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh tiêu chảy hoặc bệnh nhiễm vi sinh vật.

Có nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến tính ổn định hóa học và lý học và do đó ảnh hưởng đến hoạt tính của các polypeptit lớn có hoạt tính sinh học như kháng thể và mảnh chức năng của nó trong quá trình đưa vào dạng liều rắn. Tính không ổn định hóa học của các polypeptit lớn, ví dụ, ở dạng phân mảnh, oxy hóa, khử nhóm amin, isome hóa, tạo ra liên kết disulfua hoặc tạo ra các loại axit/bazơ, bị ảnh hưởng trực tiếp bởi các tá dược được sử dụng trong dạng liều rắn, cũng như bởi độ pH, ứng suất vật lý và nhiệt độ trong quá trình bào chế và bảo quản sau đó của dạng liều rắn này. Tính không ổn định vật lý, ví dụ, ở dạng biến tính, kết tụ hoặc hấp phụ, có thể do ứng suất cắt, sự thay đổi nhiệt độ, hoặc áp suất cao trong quá trình bào chế và bảo quản sau đó. Ví dụ, nhiệt độ tăng cao hơn 55°C ở mức vừa phải đã được chứng minh là gây ra sự biến tính nhất định của globulin miễn dịch G (IgG), do đó làm ảnh hưởng đến tính toàn vẹn của polypeptit, với mảnh liên kết kháng nguyên (Fab) là một phần của polypeptit miễn dịch nhất với nhiệt độ tăng (Vermeer et al., *Biophys J.*, 2000 Jan, 78(1): 394–404). Tính không ổn định sinh học, ví dụ, ở dạng phân giải protein hoặc cải biến sau dịch mã, có thể là do sự tiếp xúc với proteaza và các enzym khác, cũng như các yếu tố sinh học khác có thể làm ảnh hưởng đến tính toàn vẹn của polypeptit lớn. Do đó, việc xử lý các polypeptit lớn có hoạt tính sinh học, như kháng thể và mảnh chức năng của nó, để kết hợp chúng vào dạng liều rắn, đặt ra các thách thức lớn, cụ thể là liên quan đến việc lựa chọn các tá dược riêng biệt cũng như liên quan đến các thông số xử lý. Ngoài việc làm ảnh hưởng trực tiếp đến tính ổn định và hoạt tính của polypeptit lớn có hoạt tính sinh học, việc lựa chọn phương pháp bào chế dạng liều rắn cũng sẽ ảnh hưởng đến các đặc tính của dạng liều rắn thu được, nghĩa là tính ổn định, tính toàn vẹn, chất lượng và đặc tính hòa tan của nó.

Các dạng liều rắn có thể được bào chế bằng cách tạo lớp dược chất. Ví dụ, phương pháp tạo lớp dược chất sử dụng kỹ thuật tạo lớp bột cũng có thể được sử dụng để phủ lớp phủ chứa hoạt chất cho lớp lõi. Phương pháp tạo lớp dược chất bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo lớp bột bao gồm bước tạo lớp lõi với bột, ví dụ, bột này chứa hoạt chất, ví dụ, trong thiết bị phủ kiểu chảo, bằng cách sử dụng chất lỏng kết dính. Các phương pháp tạo lớp dược chất bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo lớp bột đã được biết đến trong lĩnh vực này và đã được bộc lộ, ví dụ, trong các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 9.107.804, US 6.354.728 hoặc Công bố đơn quốc tế số WO 2005/115340. Tuy nhiên, quy trình tạo lớp bột tốn nhiều thời gian do cần nhiều bước

lắp lại. Kỹ thuật tạo lớp bột có các nhược điểm khác bao gồm xuất hiện các khối kết tụ của lõi, bề mặt của các lõi được tạo lớp thu được không đều và tỷ lệ tải hoạt chất thấp. Ngoài ra, kỹ thuật tạo lớp bột cần phải có protein (kháng thể đã được sấy phun hoặc đông khô nhanh từ trước), điều này làm tăng thêm các bước sản xuất.

Mặt khác, phương pháp tạo lớp được chất bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo lớp (hoặc phủ) dung dịch/huyền phù liên quan đến việc lắng đọng một cơ chất đã được hòa tan hoặc phân tán trong dung môi trên bề mặt của chất nền. Một cách để lắng đọng cơ chất lên trên chất nền là sử dụng kỹ thuật phủ phun, ví dụ, bằng cách phủ huyền phù trong không khí hoặc phủ phun tầng sôi. Trong phương pháp phủ phun tầng sôi, một hoặc nhiều cơ chất được hòa tan hoặc phân tán trong chất mang lỏng ở dạng dung môi. Sau đó, dung dịch hoặc hệ phân tán này được phun lên chất nền, ví dụ, lõi trơ (các khối cầu sucroza hoặc xenluloza vi tinh thể, v.v.) được tạo huyền phù trong tầng sôi của thiết bị phủ phun tầng sôi. Phương pháp phủ phun tầng sôi đã được biết đến trong lĩnh vực này để sử dụng trong việc phủ lớp phủ chức năng cho đơn vị lõi, đơn vị lõi này tùy ý chứa hoạt chất. Lớp phủ chức năng trong ngữ cảnh này có thể dùng để chỉ lớp phủ kín, ví dụ, để bảo vệ lõi khỏi bị ứng suất cơ học và hóa học, hoặc lớp phủ có sự giải phóng được cải biến, ví dụ, để thay đổi thời điểm hoặc tốc độ giải phóng của hoạt chất chứa trong lõi này (ví dụ, lớp phủ giải phóng kéo dài hoặc lớp phủ giải phóng chậm). Các phương pháp phủ lớp phủ chức năng bằng cách phủ phun tầng sôi này đã được bộc lộ, ví dụ, trong Công bố đơn quốc tế số WO 2004/062577, Bằng độc quyền sáng chế châu Âu số EP 1 684 729, các Công bố đơn quốc tế số WO 2005/046561 hoặc WO2005/115340.

Phương pháp tạo lớp phủ được chất bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo lớp dung dịch/huyền phù cho phép bào chế các dạng liều rắn có sự phân bố kích thước đồng đều và hình thái bề mặt nhẵn. Do đó, so với các phương pháp bào chế dạng liều rắn khác, như phương pháp tạo lớp bột, phương pháp tạo lớp được chất bằng cách phủ phun có thể đảm bảo sự hòa tan được chất phù hợp và có thể lắp lại, điều này đặc biệt có lợi cho các dạng liều rắn giải phóng kéo dài. Phương pháp tạo lớp được chất bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo lớp dung dịch/huyền phù của hoạt chất ở dạng phân tử nhỏ hơn ít nhạy cảm với các ứng suất vật lý và hóa học đã được biết đến trong lĩnh vực này và bao gồm, ví dụ, các phương pháp được bộc lộ trong Bằng độc quyền sáng chế châu Âu số EP 1 643 977, Công bố đơn quốc tế số WO 2004/062577, các Bằng độc

quyền sáng chế châu Âu số EP 1 037 968 hoặc EP 1 643977 và các sản phẩm thương mại như Sporanox® hoặc Entocort®.

Các phương pháp tạo lớp được chất bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo lớp dung dịch/huyền phù đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có xu hướng không thích hợp để sử dụng với kháng thể và mảnh chức năng của nó. Cụ thể, các thông số xử lý bao gồm nhiệt độ không khí đi vào, tốc độ khuấy, tốc độ dòng, áp suất phun sương và nhiệt độ sấy khô có thể ảnh hưởng đến tính ổn định và hoạt tính của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được sử dụng. Ngoài ra, kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có thể không tương thích với một số tá dược nhất định được sử dụng. Cuối cùng, tỷ lệ khối lượng của hoạt chất so với các tá dược được sử dụng trong các dung dịch phù của các phương pháp này có thể rất thấp, và do đó không cho phép lượng đủ của polypeptit lớn có hoạt tính sinh học, như kháng thể và mảnh chức năng của nó, được lắng đọng trên chất nền để sử dụng liệu có hiệu quả điều trị của kháng thể và mảnh chức năng của nó theo đường miệng hoặc đường trực tràng cho bệnh nhân là người bằng cách sử dụng dạng liều rắn. Điều quan trọng, cụ thể là đối với kháng thể và mảnh chức năng của nó là nồng độ cao trong dung dịch hoặc huyền phù thường gây bất lợi cho tính ổn định và hoạt tính của kháng thể và mảnh chức năng của nó.

Đối với bệnh IBD, như bệnh viêm loét đại tràng hoặc bệnh Crohn, để niêm mạc đại tràng bị viêm tiếp xúc với nồng độ kháng thể có hiệu quả để điều trị tại chỗ, kháng thể này phải duy trì được tính ổn định và hoạt tính đủ cho đến khi nó được hấp thu bởi niêm mạc đích. Để làm giảm đến mức tối thiểu sự phân hủy của kháng thể trong dịch khoang đại tràng (Yadav et al., International Journal của Pharmaceutics, 2016. 502(1–2): p. 181-187), việc giải phóng chậm và có kiểm soát của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ dạng liều rắn là điều mong muốn. Điều này sẽ đảm bảo cho việc giải phóng của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ dạng liều rắn với tốc độ để cho phép hấp thu hiệu quả vào niêm mạc và cung cấp liên tục kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong vài giờ và cho đến một ngày. Ngoài ra, điều này sẽ cho phép điều trị vùng đích lớn hơn của niêm mạc bị viêm, do nó sẽ cho phép dạng liều rắn giải phóng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong khi di chuyển dọc theo bên trong đường dạ dày-ruột. Tuy nhiên, mức độ thu hồi kháng thể hoặc các mảnh chức năng từ dạng liều rắn có thể bị giảm thêm nữa do việc sử dụng các polyme phù hợp với việc giải phóng kéo dài của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó (nghĩa là chất kết dính

polyme giải phóng kéo dài).

Thời gian đi qua dạ dày-ruột, cụ thể là đi qua đại tràng của dạng liều rắn có sự thay đổi lớn trong đối tượng và giữa các đối tượng (Varum et al., *Int. J. Pharm.*, 2010. 395(1–2): p. 26-36). Ngoài ra, bệnh IBD như bệnh viêm loét đại tràng hoặc bệnh Crohn cũng có thể ảnh hưởng đến thời gian đi qua. Đã chứng minh được rằng trong một số trường hợp, thời gian đi qua đại tràng bị kéo dài ở bệnh viêm loét đại tràng, trong các vùng ở gần niêm mạc bị viêm. Do đó, dạng liều sẽ vẫn ở trong các vùng này lâu hơn, trước khi đến được niêm mạc bị viêm. Nếu kháng thể không được cung cấp ở dạng đủ bền, điều này có thể có nghĩa là sự phân hủy kháng thể sớm dẫn đến làm giảm lượng kháng thể đến được niêm mạc đại tràng ở xa. Mặt khác, thời gian đi qua vùng bị viêm có thể được xúc tiến trong một số trường hợp, điều này làm phức tạp thêm việc thiết kế dạng liều để cung cấp kháng thể hữu hiệu cho hồi tràng và ruột già.

Do các ưu điểm về dược phẩm sinh học của dạng đa hạt so với dạng đơn vị riêng lẻ, như thời gian di chuyển qua đại tràng lâu hơn so với các đơn vị riêng lẻ và mức độ phân bố liều rộng hơn trong nhiều đơn vị nhỏ (Varum et al., *Int. J. Pharm.*, 2010. 395(1–2): p. 26-36), hệ phân phối dược chất dạng đa hạt sẽ là lựa chọn được ưu tiên. Các đơn vị riêng lẻ của hệ phân phối dược chất dạng đa hạt này có thể được thiết kế để đạt được sự giải phóng kháng thể được duy trì.

Do đó, cần có phương pháp bào chế dạng liều rắn bằng cách tạo lớp dược chất chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó để làm giảm đến mức tối thiểu sự mất hoạt tính sinh học của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được sử dụng để bào chế dạng liều rắn này. Cụ thể, phương pháp này cần làm giảm đến mức tối thiểu thời gian xử lý dạng liều rắn, duy trì tính ổn định và hoạt tính của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong các bước riêng biệt của quá trình bào chế, cho phép giải phóng trong khoảng thời gian ngắn hoặc kéo dài, và làm giảm sự tương tác của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với các thành phần khác của dạng liều rắn làm hạn chế tỷ lệ thu hồi kháng thể.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sau khi thử nghiệm nhiều tá dược và điều kiện xử lý khác nhau, các tác giả sáng chế đã phát hiện được phương pháp có lợi để bào chế dạng liều rắn chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó bằng cách tạo lớp dược chất. Phương

pháp này đảm bảo việc bào chế dạng liều rắn nhanh chóng và dễ dàng, duy trì được tính ổn định và hoạt tính của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được sử dụng để bào chế và đảm bảo rằng lượng tối ưu của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có thể được thu hồi từ dạng liều rắn khi hòa tan theo cách có kiểm soát. Ngoài ra, phương pháp này cho phép việc bào chế dạng liều rắn giải phóng kéo dài đảm bảo sự giải phóng kéo dài và có kiểm soát từ dạng liều rắn này trong một khoảng thời gian xác định, ví dụ, trong khoảng một năm; để bào chế dạng liều dùng theo đường miệng giải phóng chậm để ngăn ngừa sự giải phóng trước khi đến vị trí đích ở đường dạ dày-ruột của bệnh nhân.

Theo đó, sáng chế đề xuất phương pháp mới để bào chế dạng liều rắn, chứa hoạt chất là ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, được bào chế bằng cách tạo lớp được chất. Sáng chế đề cập đến đối tượng được xác định trong các mục từ 1 đến 161 sau đây:

[1] Phương pháp bào chế dạng liều rắn chứa i) đơn vị lõi trơ; và ii) lớp phủ được chất chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó làm hoạt chất, chất đệm và ít nhất một chất kết dính polyme, được lắng đọng trên đơn vị lõi trơ bằng cách tạo lớp được chất; phương pháp này bao gồm các bước

- a) bào chế chất lỏng phủ hoạt chất, chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, chất đệm và ít nhất một chất kết dính polyme dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù chứa nước;
- b) tạo lớp đơn vị lõi trơ với chất lỏng phủ hoạt chất sử dụng phủ phun, tốt hơn là phủ phun tầng sôi; và
- c) sấy khô đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt, đồng thời với bước b), hoặc sau khi bước b) đã được hoàn thành, để tạo ra dạng liều rắn đã sấy khô.

[2] Phương pháp theo mục 1, trong đó trong bước a) ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó ở dạng bột được thêm vào dung dịch hoặc huyền phù chứa nước, trước hoặc sau khi ít nhất một chất kết dính polyme được thêm vào.

[3] Phương pháp theo mục 1 hoặc 2, trong đó ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được hòa tan trong chất lỏng phủ hoạt chất thu được từ bước a).

[4] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất là huyền phù chứa nước trong đó 100% dung môi được sử dụng là nước.

[5] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó trong suốt bước

b) phương pháp phủ phun tăng sôi hoặc phương pháp phủ phun bằng chảo được sử dụng, tốt hơn nếu là phương pháp phủ phun tăng sôi.

[6] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất được phun lên đơn vị lõi trơ bằng cách sử dụng thiết bị phủ phun tăng sôi kiểu phun từ trên xuống hoặc phun từ dưới lên.

[7] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/ml, tốt hơn là từ 0,1 đến 50 mg/ml, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 50 mg/ml, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 50 mg/ml, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 30 mg/ml, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 25 mg/ml, vẫn tốt hơn nữa là từ 5 đến 25 mg/ml, tốt nhất là khoảng 25 mg/ml, theo cách khác, tốt nhất là khoảng 15 mg/ml.

[8] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 300% trọng lượng, tốt hơn là 20 đến 200% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 50 đến 150% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 50 đến 115% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 85 đến 115% trọng lượng, tốt nhất là từ khoảng 90 đến 105% trọng lượng, theo cách khác tốt nhất là từ khoảng 45 đến 60% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chất kết dính polyme dạng rắn trong chất lỏng phủ hoạt chất.

[9] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa:

- i) ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 7% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 3,5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 2,5% trọng lượng, tốt nhất là khoảng 1,4% trọng lượng, theo cách khác, tốt nhất là khoảng 4,7% trọng lượng;
- ii) chất kết dính polyme với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 3% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 2 đến 3% trọng lượng, tốt nhất là khoảng 2,5% trọng lượng, theo cách khác tốt nhất là từ khoảng 7 đến 7,5% trọng lượng; và
- iii) chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 3% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 2% trọng lượng, vẫn

tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 1% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 0,6% trọng lượng, tốt nhất là khoảng 0,25% trọng lượng.

[10] Phương pháp theo mục 9, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa:

- i) kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng;
- ii) chất kết dính polyme với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng; và
- iii) chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 1,25% trọng lượng.

[11] Phương pháp theo mục 9, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa:

- i) kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2,5% trọng lượng;
- ii) chất kết dính polyme với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3% trọng lượng; và
- iii) chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,6% trọng lượng.

[12] Phương pháp theo mục 9, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa:

- i) kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng khoảng 2,5% trọng lượng;
- ii) chất kết dính polyme với lượng khoảng 2,5% trọng lượng; và
- iii) chất chống dính với lượng khoảng 0,25% trọng lượng.

[13] Phương pháp theo mục 9, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa:

- i) kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng khoảng 1,5% trọng lượng ;
- ii) chất kết dính polyme với lượng khoảng 2,5% trọng lượng; và
- iii) chất chống dính với lượng khoảng 0,25% trọng lượng.

[14] Phương pháp theo mục 9, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa:

- i) kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng;
- ii) chất kết dính polyme với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% trọng lượng; và
- iii) chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng.

[15] Phương pháp theo mục 9, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa:

- i) kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng 0,5% trọng lượng;
- ii) chất kết dính polyme với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3% trọng lượng; và
- iii) chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,6% trọng lượng.

[16] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa chất đệm với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20% trọng

lượng, tốt hơn là từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% trọng lượng, tốt nhất là khoảng 4,5% trọng lượng, theo cách khác, tốt nhất là khoảng 15% trọng lượng.

[17] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó trong khi phủ phun, áp suất không khí phun sương ở vòi phun thấp hơn 200 kPa, tốt hơn là 100 kPa, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 100 kPa, vẫn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 50 kPa, vẫn tốt hơn nữa là từ 25 đến 50 kPa, vẫn tốt hơn nữa là khoảng 25 kPa.

[18] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó thiết bị phủ phun tầng sôi được sử dụng và trong đó trong thiết bị phủ phun này, nhiệt độ không khí đi vào thấp hơn 65°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 25°C đến 60°C, tốt hơn nữa là từ 35°C đến 55°C, vẫn tốt hơn nữa là từ 40°C đến 50°C, vẫn tốt hơn nữa là từ 42°C đến 50°C.

[19] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa chất kết dính polyme với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 3% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là khoảng 2,5% trọng lượng, theo cách khác tốt nhất là từ khoảng 7 đến 7,5% trọng lượng.

[20] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó đơn vị lõi trợ là viên tròn, vi viên nén, viên nén, hạt nhỏ, lõi, hạt tròn, khối vi cầu hoặc khối cầu trợ.

[21] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó đơn vị lõi trợ chứa monosacarit, disacarit, oligosacarit, polysacarit, silic oxit, axit tartric, canxi cacbonat, hoặc tổ hợp của chúng làm thành phần chính.

[22] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó đơn vị lõi trợ là viên tròn có mức độ tròn ít nhất bằng 0,6, tốt hơn là ít nhất bằng 0,7, tốt hơn nữa là ít nhất bằng 0,8, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất bằng 0,9, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất bằng 0,95.

[23] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó đơn vị lõi trợ là viên tròn có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 50 đến 10000µm, tốt hơn là từ 100 đến 3000µm, tốt hơn nữa là từ 350 đến 2000µm, vẫn tốt hơn nữa là từ 500 đến 1500µm, tốt nhất là từ 700 đến 1200µm.

- [24] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó đơn vị lõi trợ là viên tròn có sự phân bố cỡ hạt sao cho ít nhất 85% viên tròn có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 50 đến 3000 μ m, tốt hơn là từ 100 đến 1500 μ m, tốt hơn nữa là từ 350 đến 1400 μ m, vẫn tốt hơn nữa là từ 500 đến 1200 μ m, tốt nhất là từ 700 đến 1200 μ m.
- [25] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó đơn vị lõi trợ là viên tròn chứa khối cầu gồm xenluloza vi tinh thể, sucroza, tinh bột, manitol, canxi cacbonat, silic oxit, axit tartric, lactoza, hoặc tổ hợp của chúng.
- [26] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó đơn vị lõi trợ là viên tròn chứa khối cầu gồm xenluloza vi tinh thể.
- [27] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó đơn vị lõi trợ không có hoạt tính được lý và chứa monosacarit, disacarit, oligosacarit, polysacarit, silic oxit, axit tartric hoặc tổ hợp của chúng làm thành phần chính.
- [28] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 27, trong đó đơn vị lõi trợ là viên tròn ở dạng khối cầu gồm xenluloza vi tinh thể, sucroza, tinh bột, manitol, canxi cacbonat, silic oxit, axit tartric, lactoza, hoặc tổ hợp của chúng, tốt hơn nếu là xenluloza vi tinh thể.
- [29] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó đơn vị lõi trợ không có hoạt tính được lý.
- [30] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 26, trong đó đơn vị lõi trợ chứa ít nhất một hoạt chất.
- [31] Phương pháp theo mục 30, trong đó ít nhất một chất có hoạt tính ở dạng ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó.
- [32] Phương pháp theo mục 31, trong đó ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó giống hoặc khác với ít nhất một kháng thể trong lớp phủ được chất.
- [33] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 30 đến 32, trong đó ít nhất một hoạt chất của đơn vị lõi trợ được giải phóng đồng thời với ít nhất một kháng thể trong lớp phủ được chất, khi ngâm dạng liều rắn này trong môi trường chứa nước.
- [34] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 30 đến 32, trong đó việc giải phóng của ít nhất hoạt chất của đơn vị lõi trợ bắt đầu muộn hơn và/hoặc cùng với tốc độ giải phóng chậm hơn/nhanh hơn so với ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất, khi ngâm dạng liều rắn này trong môi trường chứa nước.

[35] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 20 đến 35, trong đó viên tròn chứa lớp phủ được lắng đọng trên khối cầu (ví dụ, lớp phủ bọt kín).

[36] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất được chọn từ hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC); metylxenluloza (MC); polyvinylpirolidon (PVP); hydroxypropyl xenluloza (HPC); copolyme ghép poly(vinylalcohol) macrogol (ví dụ, Kollidon® IR); và tổ hợp của chúng; tốt hơn nếu là HPMC hoặc MC; tốt hơn nữa là HPMC.

[37] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất thích hợp dùng cho lớp phủ được chất giải phóng tức thì.

[38] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó đơn vị lõi trợ được tạo lớp được chất ướt được sấy khô đồng thời với bước b), tốt hơn là bằng cách sử dụng dòng không khí đi vào của tầng sôi.

[39] Phương pháp theo mục 38, trong đó không khí đi vào có nhiệt độ lên đến 65°C, tốt hơn là lên đến 60°C, tốt hơn nữa là lên đến 55°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 40 đến 50°C, vẫn tốt hơn nữa là khoảng 45°C.

[40] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 35, trong đó chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài.

[41] Phương pháp theo mục 40, trong đó chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất thích hợp dùng cho lớp phủ được chất giải phóng kéo dài.

[42] Phương pháp theo mục 40 hoặc 41, trong đó ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài được thêm vào chất lỏng phủ hoạt chất ở dạng huyền phù chứa nước (hệ phân tán chứa nước).

[43] Phương pháp theo mục 40 hoặc 42, trong đó đơn vị lõi trợ được tạo lớp được chất ướt được sấy khô sau khi bước b) đã được hoàn thành.

[44] Phương pháp theo mục 43, trong đó nhiệt độ sấy khô không cao hơn 65°C, tốt hơn là không cao hơn 60°C, tốt hơn nữa là không cao hơn 55°C, và tốt hơn là bước sấy khô được tiến hành trong lò hoặc trong thiết bị tầng sôi, tốt hơn nữa nếu là thiết bị tầng sôi quy mô lớn.

[45] Phương pháp theo mục 43 hoặc 44, trong đó đơn vị lõi trợ được tạo lớp được chất ướt được sấy khô trong thời gian từ 30 phút đến 30 giờ, tốt hơn là từ khoảng 30

phút đến 24 giờ.

[46] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 40 đến 45, trong đó ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài được chọn từ nhóm bao gồm poly(etyl acrylat, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 2 : 1 (ví dụ, Eudragit® NM 30D, Eudragit® NE 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimethylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,1 (ví dụ, Eudragit® RS 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimethylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,2 (ví dụ, Eudragit® RL 30D); etylxenluloza (ví dụ, Surelease® hoặc Aquacoat® ECD), polyvinyl axetat (ví dụ, Kollicoat® SR 30D); và tổ hợp của chúng.

[47] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 40 đến 46, trong đó tỷ lệ của ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài so với ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó (trọng lượng/trọng lượng) làm thay đổi tốc độ giải phóng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, sao cho tốc độ cao hơn dẫn đến tốc độ giải phóng chậm hơn.

[48] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 40 đến 47, trong đó ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài (S) và ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó (A) có mặt trong chất lỏng phủ hoạt chất với tỷ lệ S/A (trọng lượng/trọng lượng) nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100, tốt hơn là từ 10 đến 30, tốt hơn nữa là từ 15 đến 25.

[49] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất còn chứa chất chống dính.

[50] Phương pháp theo mục 49, trong đó chất chống dính được chọn từ silic dioxit dạng keo, silic oxit có độ xốp trung bình, glyxerolmonostearat (GMS), axit stearic, magie stearat và bột talc, tốt hơn nếu là silic oxit có độ xốp trung bình hoặc GMS, tốt hơn nữa là silic oxit có độ xốp trung bình.

[51] Phương pháp theo mục 49 hoặc 50, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% trọng lượng, tốt hơn là từ 1 đến 30% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 10 đến 20% trọng lượng, hoặc từ 5 đến 50% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chất kết dính polyme dạng rắn.

[52] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất còn chứa chất dẻo hóa.

[53] Phương pháp theo mục 52, trong đó chất dẻo hóa được chọn từ nhóm bao gồm

trietyl xitrat (TEC), polyetylen glycol, axetyl trietyl xitrat, butyl xitrat, polysorbat, 1,2-polypropylen glycol và dibutyl sebat (DBS).

[54] Phương pháp theo mục 52 hoặc 53, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 35% trọng lượng, tốt hơn là từ 10 đến 30% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 20 đến 25% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chất kết dính polyme dạng rắn trong chất lỏng phủ hoạt chất.

[55] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa chất tăng cường hợp nhất.

[56] Phương pháp theo mục 55, trong đó chất tăng cường hợp nhất được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat 20, polysorbat 28, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 65, polysorbat 80, polysorbat 81, polysorbat 85, poloxame 124, poloxame 181, poloxame 188, poloxame 237, poloxame 331, poloxame 338 và poloxame 407, glyxeryl monostearat, dầu thầu dầu polyetoxi hóa, dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40, macrogol 15 hydroxystearat, polyoxyl 15 hydroxystearat, caprylocaproyl macrogol-8 glyxerit, D- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat, glyxeryl monostearat, lexitin, sorbitan monopalmitat, các rượu béo như rượu xetylic hoặc rượu oleylic, natri glycolat, natri de(s)oxycholát, polyetylen glycol, polypropylen glycol, alkyl poly(etylen oxit), alkyl glycosit, alkyl polyglucosit, octyl glucosit, dexyl maltosit, propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol 90), và tổ hợp của chúng, tốt hơn nếu là polysorbat, như polysorbat 20, 28, 40, 60, 65, 80, 81 và 85; poloxame, như poloxame 124, 181, 188, 237, 331, 338 và 407; alkyl polyglucosit (ví dụ, octyl glucosit và dexyl maltosit); hoặc propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol 90); tốt hơn nữa là propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol 90).

[57] Phương pháp theo mục 55 hoặc 56, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa chất tăng cường hợp nhất với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là từ 2 đến 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 5 đến 10% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chất kết dính polyme giải phóng kéo dài dạng rắn trong chất lỏng phủ hoạt chất.

[58] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất đệm (muối đệm) được chọn từ nhóm bao gồm chất đệm axetat, chất đệm xitrat, chất đệm histidin, chất đệm succinat, chất đệm phosphat, chất đệm hydroxymetylaminometan (TRIS), và tổ hợp của chúng, tốt hơn là chất đệm ở độ pH tương thích được với ít nhất

một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, theo cách khác, tốt hơn là chất đệm ở độ pH sinh lý.

[59] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó dạng liều rắn là viên tròn, hạt, khối cầu, khối vi cầu, hạt nhỏ, viên nén hoặc vi viên nén, tốt hơn nếu là viên tròn.

[60] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó lớp phủ được chất sau bước c) có độ dày trung bình nằm trong khoảng từ 0,5 đến 300 μ m, tốt hơn là từ 0,5 đến 100 μ m, tốt hơn nữa là từ 1 đến 50 μ m, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 30 μ m.

[61] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó dạng liều rắn đã phủ được chất và sấy khô sau bước c) chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 25% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,05 đến 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 10% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,7 đến 3% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,9 đến 2,5% trọng lượng.

[62] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó lớp phủ được chất chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 60% trọng lượng, chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 90% trọng lượng, chất đệm với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 70% trọng lượng và chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 20% trọng lượng; tốt hơn là chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50% trọng lượng, chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 90% trọng lượng, chất đệm với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 60% trọng lượng và chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 15% trọng lượng; tốt hơn nữa là chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 50% trọng lượng, chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 85% trọng lượng, chất đệm với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 60% trọng lượng và chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% trọng lượng; tốt nhất là chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 50% trọng lượng, chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 80% trọng lượng, chất đệm với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 60% trọng lượng và chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 8% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của lớp phủ được chất đã khô.

[63] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó sau bước c), phương pháp này còn bao gồm bước

d) phủ ít nhất một lớp phủ bổ sung ở dạng lớp phủ giải phóng kéo dài, bằng cách tạo lớp dạng liều rắn của bước c) với chất lỏng phủ giải phóng kéo dài sử dụng phủ phun, tốt hơn là phủ phun tầng sôi, và sau đó sấy khô dạng liều rắn ướt đã tạo lớp, tốt hơn là bằng cách sử dụng tầng sôi hoặc lò.

[64] Phương pháp theo mục 63, trong đó chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa ít nhất một polyme giải phóng kéo dài được chọn từ nhóm bao gồm poly(etyl acrylat, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 2 : 1 (ví dụ, Eudragit® NM 30D, Eudragit® NE 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,1 (ví dụ, Eudragit® RS 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,2 (ví dụ, Eudragit® RL 30D); etylxenluloza (ví dụ, Surelease® hoặc Aquacoat® ECD), polyvinyl axetat (ví dụ, Kollicoat® SR 30D); và tổ hợp của chúng.

[65] Phương pháp theo mục 63 hoặc 64, trong đó dạng liều rắn sau bước d) chứa trọng lượng polyme tăng lên nằm trong khoảng từ 1 đến 35% trọng lượng, tốt hơn là từ 2,5 đến 25% trọng lượng, ví dụ, từ 4,5 đến 25% trọng lượng, từ 5 đến 20% trọng lượng, hoặc từ 10 đến 20% trọng lượng, so với dạng liều rắn trước bước d).

[66] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 65, trong đó chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa polyme giải phóng kéo dài với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là từ 1 đến 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 2 đến 10% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 5 đến 10% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 6 đến 9% trọng lượng, ví dụ, từ khoảng 7 đến 9% trọng lượng, từ khoảng 6 đến 8,5% trọng lượng, từ 6,5 đến 8% trọng lượng, từ khoảng 7 đến 7,5% trọng lượng, hoặc khoảng 8% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

[67] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 66, trong đó trong bước d) trong suốt quá trình sấy khô, tầng sôi hoặc lò có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 65°C, tốt hơn là từ khoảng 40 đến 60°C.

[68] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 67, trong đó chất lỏng phủ giải phóng kéo dài còn chứa chất chống dính.

[69] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 68, trong đó chất

lỏng phủ giải phóng kéo dài còn chứa chất dẻo hóa.

[70] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 69, trong đó chất dẻo hóa được chọn từ nhóm bao gồm trietyl xitrat (TEC), polyetylen glycol, axetyl trietyl xitrat, butyl xitrat, polysorbat, 1,2-polypropylen glycol và dibutyl sebat (DBS).

[71] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 70, trong đó chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 35% trọng lượng, tốt hơn là từ 10 đến 30% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 20 đến 25% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của polyme giải phóng kéo dài dạng rắn trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

[72] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 71, trong đó chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa chất tăng cường hợp nhất.

[73] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 72, trong đó chất tăng cường hợp nhất được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat 20, polysorbat 28, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 65, polysorbat 80, polysorbat 81, polysorbat 85, poloxame 124, poloxame 181, poloxame 188, poloxame 237, poloxame 331, poloxame 338 và poloxame 407, glyxeryl monostearat, dầu thầu dầu polyetoxy hóa, PEG-40 dầu thầu dầu hydro hóa, macrogol 15 hydroxystearat, polyoxyl 15 hydroxystearat, caprylocaproyl macrogol-8 glyxerit, D- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat, glyxeryl monostearat, lexitin, sorbitan monopalmitat, các rượu béo như rượu xetylic hoặc rượu oleylic, natri glycolat, natri de(s)oxycholát, polyetylen glycol, polypropylen glycol, alkyl poly(etylen oxit), alkyl glycosit, alkyl polyglucosit, octyl glucosit, dexyl maltosit, propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol 90), và tổ hợp của chúng, tốt hơn nếu là polysorbat, như polysorbat 20, 28, 40, 60, 65, 80, 81 và 85; poloxame, như poloxame 124, 181, 188, 237, 331, 338 và 407; alkyl polyglucosit (ví dụ, octyl glucosit và dexyl maltosit); hoặc propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol 90); tốt hơn nữa là propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol™ 90).

[74] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 73, trong đó chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa chất tăng cường hợp nhất với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là từ 2 đến 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 5 đến 10% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của polyme giải phóng kéo dài dạng rắn trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

[75] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 74, trong đó trong

bước d) trong thiết bị phủ phun, nhiệt độ không khí đi vào không cao hơn 65°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 35 đến 60°C và áp suất phun sương ở vòi phun nằm trong khoảng từ 25 đến 100 kPa.

[76] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 75, trong đó ít nhất một polyme giải phóng kéo dài là poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,1 (ví dụ, Eudragit® RS 30D) hoặc poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,2 (ví dụ, Eudragit® RL 30D) hoặc tổ hợp của chúng và trong đó dạng liều rắn ướt đã tạo lớp được sấy khô trong tầng sôi hoặc lò, tại nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 45°C, tốt hơn là khoảng 40°C, trong thời gian từ 30 phút đến 30 giờ, tốt hơn là từ 30 phút đến 24 giờ.

[77] Phương pháp theo mục 76, trong đó chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa polyme với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 6 đến 8,5% trọng lượng, tốt hơn là từ 6,5 đến 8% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 7 đến 7,5% trọng lượng, so với tổng khối lượng của chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

[78] Phương pháp theo mục 76 hoặc 77, trong đó trong khi phủ phun, nhiệt độ không khí đi vào là khoảng 40°C.

[79] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 76 đến 78, trong đó trong khi phủ phun, áp suất không khí phun sương ở vòi phun nằm trong khoảng từ khoảng 25 đến 100kPa, tốt hơn là từ 25 đến 50kPa.

[80] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 76 đến 79, trong đó dạng liều rắn sau bước d) chứa trọng lượng polyme tăng lên nằm trong khoảng từ 16,5 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là khoảng 19% trọng lượng, so với dạng liều rắn trước bước d), và không có chất tăng cường hợp nhất.

[81] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 76 đến 79, trong đó chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa chất tăng cường hợp nhất với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 10% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của polyme giải phóng kéo dài dạng rắn trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

[82] Phương pháp theo mục 81, trong đó chất tăng cường hợp nhất được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat 20, polysorbat 28, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 65, polysorbat 80, polysorbat 81, polysorbat 85, poloxame 124, poloxame 181, poloxame 188, poloxame 237, poloxame 331, poloxame 338 và poloxame 407,

glyxeryl monostearat, dầu thầu dầu polyetoxy hóa, dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40, macrogol 15 hydroxystearat, polyoxyl 15 hydroxystearat, caprylocaproyl macrogol-8 glyxerit, D- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat, glyxeryl monostearat, lexitin, sorbitan monopalmitat, các rượu béo như rượu xetylic hoặc rượu oleylic, natri glycolat, natri de(s)oxycholát, polyetylen glycol, polypropylen glycol, alkyl poly(etylen oxit), alkyl glycosit, alkyl polyglucosit, octyl glucosit, dexyl maltosit, propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol™ 90), và tổ hợp của chúng, tốt hơn nếu là polysorbat, như polysorbat 20, 28, 40, 60, 65, 80, 81 và 85; poloxame, như poloxame 124, 181, 188, 237, 331, 338 và 407; alkyl polyglucosit (ví dụ, octyl glucosit và dexyl maltosit); hoặc propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol™ 90); tốt hơn nữa là propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol™ 90).

[83] Phương pháp theo mục 81 hoặc 82, trong đó dạng liều rắn sau bước d) chứa trọng lượng polyme của lớp phủ giải phóng kéo dài tăng lên nằm trong khoảng từ 3 đến 10% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 20% trọng lượng, so với dạng liều rắn trước bước d).

[84] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 81 đến 83, trong đó dạng liều rắn ướt đã tạo lớp được sấy khô tại nhiệt độ khoảng 40°C.

[85] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 81 đến 84, trong đó lớp phủ giải phóng kéo dài còn chứa chất chống dính.

[86] Phương pháp theo mục 85, trong đó chất chống dính là silic oxit có độ xốp trung bình.

[87] Phương pháp theo mục 85 hoặc 86, trong đó lớp phủ giải phóng kéo dài chứa chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 25% trọng lượng, tốt hơn là khoảng 10% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của polyme giải phóng kéo dài dạng rắn trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

[88] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 76 đến 87, trong đó lớp phủ giải phóng kéo dài còn chứa chất dẻo hóa, và trong đó tốt hơn nếu chất dẻo hóa là DBS hoặc TEC, tốt hơn nữa là TEC.

[89] Phương pháp theo mục 88, trong đó lớp phủ giải phóng kéo dài chứa chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 35% trọng lượng, tốt hơn là từ 15 đến 25% trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng 20% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của polyme giải phóng kéo dài dạng rắn trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

[90] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 75, trong đó ít nhất một polyme giải phóng kéo dài là hệ phân tán chứa nước của etylxenluloza, và trong đó dạng liều rắn ướt đã tạo lớp được sấy khô tại nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55 đến 65°C, tốt hơn là khoảng 60°C, trong tối đa 30 giờ, tốt hơn là từ 30 phút đến 24 giờ, tốt hơn nữa là từ khoảng 30 phút đến 24 giờ.

[91] Phương pháp theo mục 90, trong đó chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa polyme (trọng lượng/trọng lượng) với lượng nằm trong khoảng từ 6 đến 9% trọng lượng, tốt hơn là khoảng 8% trọng lượng, so với tổng khối lượng của chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

[92] Phương pháp theo mục 90 hoặc 91, trong đó trong khi phủ phun, thiết bị phủ tầng sôi được sử dụng và trong đó tốt hơn là nhiệt độ không khí đi vào nằm trong khoảng từ khoảng 55 đến 60°C.

[93] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 90 đến 92, trong đó trong khi phủ phun, áp suất không khí phun sương ở vòi phun nằm trong khoảng từ 25 đến 100kPa, tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 25 đến 50kPa.

[94] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 90 đến 93, trong đó dạng liều rắn sau bước d) chứa trọng lượng polyme của lớp phủ giải phóng kéo dài tăng lên nằm trong khoảng từ 3 đến 30% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 15 đến 25% trọng lượng, so với dạng liều rắn trước bước d), và không có chất tăng cường hợp nhất.

[95] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 90 đến 94, trong đó chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa chất tăng cường hợp nhất với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 15% trọng lượng, tốt hơn là khoảng 10% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của polyme giải phóng kéo dài dạng rắn trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

[96] Phương pháp theo mục 95, trong đó chất tăng cường hợp nhất được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat 20, polysorbat 28, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 65, polysorbat 80, polysorbat 81, polysorbat 85, poloxame 124, poloxame 181, poloxame 188, poloxame 237, poloxame 331, poloxame 338 và poloxame 407, glyxeryl monostearat, dầu thầu dầu polyetoxi hóa, dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40, macrogol 15 hydroxystearat, polyoxyl 15 hydroxystearat, caprylocaproyl macrogol-8 glyxerit, D- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat, glyxeryl monostearat, lexitin, sorbitan monopalmitat, các rượu béo như rượu xetylic hoặc rượu oleylic, natri

glycolat, natri de(s)oxycholát, polyetylen glycol, polypropylen glycol, alkyl poly(etylen oxít), alkyl glycosít, alkyl polyglucosít, octyl glucosít, dexyl maltosít, propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol™ 90), và tổ hợp của chúng, tốt hơn nếu là polysorbat, như polysorbat 20, 28, 40, 60, 65, 80, 81 và 85; poloxame, như poloxame 124, 181, 188, 237, 331, 338 và 407; alkyl polyglucosít (ví dụ, octyl glucosít và dexyl maltosít); hoặc propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol™ 90); tốt hơn nữa là propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol™ 90).

[97] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 95 hoặc 96, trong đó dạng liều rắn sau bước d) chứa trọng lượng polyme tăng lên nằm trong khoảng từ 3 đến 20% trọng lượng, so với dạng liều rắn trước bước d).

[98] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 95 đến 97, trong đó dạng liều rắn ướt đã tạo lớp được sấy khô tại nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 24 giờ, tốt hơn là trong thời gian từ 30 phút đến 10 giờ.

[99] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 90 đến 98, trong đó lớp phủ giải phóng kéo dài còn chứa chất dẻo hóa.

[100] Phương pháp theo mục 99, trong đó chất dẻo hóa là TEC hoặc DBS, tốt hơn nếu là DBS.

[101] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 90 đến 100, trong đó lớp phủ giải phóng kéo dài chứa chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 35% trọng lượng, tốt hơn là từ 10 đến 25% trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng 25% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của polyme giải phóng kéo dài dạng rắn trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

[102] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 40 đến 101 trong đó lớp phủ giải phóng kéo dài, hoặc chất kết dính polyme giải phóng kéo dài trong lớp phủ được chất, tạo ra đặc tính giải phóng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh của nó, trong đó sự giải phóng kéo dài có tốc độ giải phóng gần như không đổi bằng ít nhất 80%, tốt hơn là bằng ít nhất 90%, của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh của nó trong dạng liều rắn đạt được trong thời gian từ 4 đến 30 giờ, tốt hơn là từ 8 đến 24 giờ, tốt hơn nữa là từ 16 đến 24 giờ, vẫn tốt hơn nữa là 24 giờ, khi ngâm liên tục dạng liều rắn này trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục.

[103] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 40 đến 102, trong đó lượng lớp phủ giải phóng kéo dài so với tổng trọng lượng của dạng liều rắn sau bước d),

hoặc lượng chất kết dính polyme giải phóng kéo dài trong lớp phủ được chất so với tổng trọng lượng của lớp phủ được chất, có tương quan trực tiếp với tốc độ giải phóng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ dạng liều rắn, sao cho lượng lớp phủ giải phóng kéo dài cao hơn hoặc lượng chất kết dính polyme giải phóng kéo dài cao hơn trong lớp phủ được chất làm cho tốc độ giải phóng chậm hơn.

[104] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất trong bước a) và/hoặc chất lỏng phủ giải phóng kéo dài trong bước d) chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt.

[105] Phương pháp theo mục 104, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất và/hoặc chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,005 đến 2,0% trọng lượng, từ 0,01 đến 1% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 0,8% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ khoảng 0,1 đến 0,5% trọng lượng.

[106] Phương pháp theo mục 104 hoặc 105, trong đó chất hoạt động bề mặt được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat 20, polysorbat 28, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 65, polysorbat 80, polysorbat 81, polysorbat 85, poloxame 124, poloxame 181, poloxame 188, poloxame 237, poloxame 331, poloxame 338 và poloxame 407, glyxeryl monostearat, dầu thầu dầu polyetoxi hóa, dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40, macrogol 15 hydroxystearat, polyoxyl 15 hydroxystearat, caprylocaproyl macrogol-8 glyxerit, D- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat, glyxeryl monostearat, lexitin, sorbitan monopalmitat, rượu xetylic, rượu oleylic, natri glycolat, natri de(s)oxycholát, polyetylen glycol, polypropylen glycol, alkyl poly(etylen oxit), alkyl glycosit, alkyl polyglucosit, octyl glucosit, dexyl maltosit, và tổ hợp của chúng.

[107] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất trong bước a) và/hoặc chất lỏng phủ giải phóng kéo dài trong bước d) chứa ít nhất một tá dược nữa được chọn từ chất chống oxy hóa, chất làm ẩm, chất keo bảo vệ, thuốc nhuộm, chất độn, chất ức chế proteaza, chất làm tăng độ thấm, và tổ hợp của chúng.

[108] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó dạng liều rắn chứa lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó để cho phép dùng liều có hiệu quả điều trị của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó dưới dạng liều đơn vị riêng rẽ.

[109] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó mảnh kháng

thể chức năng là mảnh Fab, mảnh $F(ab')_2$, mảnh Fab', scFv, dsFv, VHH, kháng thể hai mảnh, kháng thể ba mảnh, kháng thể bốn mảnh, protein dung hợp Fc hoặc kháng thể mini.

[110] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được chọn từ kháng thể đặc hiệu với yếu tố hoại tử khối u alpha ($TNF\alpha$) và mảnh chức năng của nó, kháng thể đặc hiệu với integrin $\alpha 4\beta 7$ và mảnh chức năng của nó, kháng thể đặc hiệu với CD3, CD4 hoặc CD20 và mảnh chức năng của nó, kháng thể đặc hiệu với interleukin 6 (IL-6), interleukin 12 (IL-12), interleukin 13 (IL-13), interleukin 23 (IL-23) hoặc với các thụ thể của chúng và mảnh chức năng của nó, kháng thể đặc hiệu với CXCL10/IP-10 và mảnh chức năng của nó, và kháng thể đặc hiệu với tiểu đơn vị protein p40 và mảnh chức năng của nó.

[111] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó thích hợp để sử dụng trong việc điều trị bệnh viêm ruột (IBD), như bệnh Crohn hoặc bệnh viêm loét đại tràng.

[112] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được chọn từ infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, visilizumab, eldelumab, abrilumab, canakinumab, tocilizumab, ustekinumab, natalizumab, etrolizumab, priliximab, vedolizumab và mảnh chức năng của nó; từ kháng thể kháng $TNF\alpha$ hoặc mảnh chức năng của nó có miền biến đổi chuỗi nhẹ và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa vùng quyết định tính bổ trợ (complementarity-determining region: CDR) có trình tự axit amin như được bộc lộ trong điểm 2 của tài liệu: PCT/EP2017/056218, trong điểm 2 của tài liệu PCT/EP2017/056246, trong điểm 2 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056237 và/hoặc trong điểm 2 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056227, như đã nộp ban đầu; từ kháng thể kháng $TNF\alpha$ hoặc mảnh chức năng của nó chứa trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng và/hoặc trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng nhẹ theo điểm 4 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056218, các điểm 5 và 6 của đơn sáng chế số PCT/EP2017/056246, các điểm 5 và 6 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056237, và/hoặc điểm 4 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056227, như đã nộp ban đầu; và tổ hợp của chúng.

[113] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được chọn từ kháng thể đặc hiệu với $\text{TNF}\alpha$ và mảnh chức năng của nó.

[114] Phương pháp theo mục 113, trong đó kháng thể đặc hiệu với $\text{TNF}\alpha$ hoặc mảnh chức năng của nó được chọn từ infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab và mảnh chức năng của nó; từ kháng thể kháng $\text{TNF}\alpha$ hoặc mảnh chức năng của nó có các miền biến đổi chuỗi nhẹ và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa vùng quyết định tính bổ trợ (CDR) có các trình tự axit amin như được bộc lộ trong điểm 2 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056218, trong điểm 2 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056246, trong điểm 2 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056237 và/hoặc trong điểm 2 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056227, như đã nộp ban đầu; từ kháng thể kháng $\text{TNF}\alpha$ hoặc mảnh chức năng của nó chứa trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng và/hoặc trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ theo điểm 4 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056218, các điểm 5 và 6 của đơn sáng chế số PCT/EP2017/056246, các điểm 5 và 6 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056237, và/hoặc điểm 4 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056227, như đã nộp ban đầu; và tổ hợp của chúng.

[115] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó ở thời điểm bất kỳ trong các bước a) và c), nhiệt độ của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó thấp hơn nhiệt độ nóng chảy (T_m) của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó.

[116] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó ở thời điểm bất kỳ trong các bước a) và c), nhiệt độ của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó thấp hơn 65°C , tốt hơn là không cao hơn 60°C , tốt hơn nữa là không cao hơn 55°C , tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 45 đến 50°C .

[117] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 116, trong đó bước d) được tiến hành tại nhiệt độ không cao hơn 65°C , tốt hơn là không cao hơn 60°C .

[118] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 117, trong đó bước d) được tiến hành tại nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ (T_m) của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó ở dạng liều rắn.

[119] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 116, trong đó ở thời

điểm bất kỳ trong các bước a) và d), nhiệt độ của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó thấp hơn nhiệt độ nóng chảy (T_m) của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó.

[120] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 119, trong đó trong bước d) hệ phân tán chứa nước của etylxenluloza được sử dụng và trong đó bước d) được tiến hành tại nhiệt độ thấp hơn 65°C , tốt hơn là không cao hơn 60°C .

[121] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 63 đến 119, trong đó trong bước d) poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,1 (ví dụ, Eudragit® RS 30D) hoặc poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,2 (ví dụ, Eudragit® RL 30D) hoặc tổ hợp của chúng, hệ phân tán chứa nước được sử dụng và trong đó bước d) được tiến hành tại nhiệt độ thấp hơn 55°C , tốt hơn là không cao hơn 50°C , tốt hơn nữa là không cao hơn 45°C .

[122] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó dạng liều rắn là dạng liều giải phóng kéo dài, cho phép sự giải phóng kéo dài ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong khoảng thời gian ít nhất 5 giờ, tốt hơn là ít nhất 10 giờ, tốt hơn nữa là ít nhất 12 giờ, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 15 giờ, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 20 giờ, tốt nhất là ít nhất 24 giờ, khi ngâm liên tục dạng liều rắn trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục.

[123] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó sau khi sấy khô trong bước c) hoặc sau bước d), nếu ít nhất một lớp phủ bổ sung ở dạng lớp phủ giải phóng kéo dài được phủ như trong bước d), độ ẩm trong dạng liều rắn nhỏ hơn 10% trọng lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 8% trọng lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 3% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 1,5% trọng lượng, tốt nhất là nhỏ hơn 1% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của dạng liều rắn sau bước c) hoặc sau bước d), tương ứng.

[124] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó dạng liều rắn được dự định để dùng theo đường miệng.

[125] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó sau bước c) hoặc sau bước d), nếu ít nhất một lớp phủ bổ sung ở dạng lớp phủ giải phóng kéo dài được phủ như trong bước d), phương pháp này còn bao gồm bước phủ ít nhất một lớp phủ bổ sung ở dạng lớp phủ giải phóng chậm, và trong đó dạng liều rắn là để dùng

theo đường miệng.

[126] Phương pháp theo mục 125, trong đó lớp phủ giải phóng chậm được phủ bằng cách phủ phun, tốt hơn là bằng cách phủ phun tầng sôi.

[127] Phương pháp theo mục 125 hoặc 126, trong đó lớp phủ giải phóng chậm chứa ít nhất một thành phần được chọn từ vật liệu lớp phủ phân rã phụ thuộc độ pH; vật liệu lớp phủ phân rã phụ thuộc thời gian; vật liệu lớp phủ phân rã do enzym gây ra trong môi trường ruột; và tổ hợp của chúng.

[128] Phương pháp theo mục 127, trong đó

- vật liệu lớp phủ phân rã phụ thuộc độ pH được chọn từ poly vinyl axetat phtalat; xenluloza axetat trimelitat; hydroxypropyl metylxenluloza phtalat HP-50, HP-55 hoặc HP-55S; xenluloza axetat phtalat; hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat (HPMCAS); poly(axit metacrylic, etyl acrylat) theo tỷ lệ 1:1 (Eudragit® L100-55, Eudragit® L30D-55); poly(axit metacrylic, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:1 (Eudragit® L-100, Eudragit® L12.5); poly(axit metacrylic, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:2 (Eudragit® S-100, Eudragit® S12,5, Eudragit® FS30D), và tổ hợp của chúng;
- vật liệu lớp phủ phân rã phụ thuộc thời gian được chọn từ poly(etyl acrylat, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 2 : 1 (ví dụ, Eudragit® NM 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,1 (ví dụ, Eudragit® RS 30D); etylxenluloza (ví dụ, Surelease® hoặc Aquacoat® ECD); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,2 (ví dụ, Eudragit® RL 30D); polyvinyl axetat (ví dụ, Kollicoat® SR 30D); và tổ hợp của chúng; và
- vật liệu lớp phủ phân rã do enzym gây ra trong môi trường ruột được chọn từ chondroitin sulfat; xyclodextrin; pectin; gôm guar; chitosan; inulin; lactuloza; rafinoza; stachyoza; alginat; dextran; gôm xanthan; gôm đậu châu châu; arabinogalactan; amyloza; pululan; caragenan; scleroglucan; chitin; curdulan; levan; amylopectin; tinh bột; tinh bột kháng; các hợp chất azo được phân hủy bằng vi khuẩn phân cắt liên kết azo; và tổ hợp của chúng.

[129] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 125 đến 128, trong đó lớp phủ giải phóng chậm chứa hỗn hợp của ít nhất một vật liệu lớp phủ phân rã phụ thuộc độ pH và ít nhất một vật liệu lớp phủ phân rã do enzym gây ra trong môi trường ruột.

[130] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 125 đến 129, trong đó lớp phủ giải phóng chậm chứa tổ hợp của ít nhất một polyme tan trong ruột, tốt hơn là poly(axit metacrylic, methyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:2 (ví dụ, Eudragit® S), và ít nhất một polysacarit được chọn từ chondroitin sulfat, xyclodextrin, chitosan, dextran, arabinogalactan, amyloza, pululan, caragenan, scleroglucan, chitin, curdulan, levan, amylopectin, tinh bột, tinh bột kháng, và tổ hợp của chúng, tốt hơn là tinh bột kháng.

[131] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 125 đến 130, trong đó lớp phủ giải phóng chậm chứa i) lớp phủ bên trong chứa polyme tan trong ruột được trung hòa một phần được điều chỉnh đến pH 8, ví dụ, poly(axit metacrylic, methyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:2 (Eudragit® S) được trung hòa một phần được điều chỉnh đến pH 8, và chứa muối đệm, và ii) lớp phủ bên ngoài chứa tổ hợp của ít nhất một polyme tan trong ruột, tốt hơn là poly(axit metacrylic, methyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:2 (Eudragit® S), và ít nhất một polysacarit được chọn từ chondroitin sulfat, xyclodextrin, chitosan, dextran, arabinogalactan, amyloza, pululan, caragenan, scleroglucan, chitin, curdulan, levan, amylopectin, tinh bột, tinh bột kháng, và tổ hợp của chúng, tốt hơn là tinh bột kháng.

[132] Phương pháp theo mục 130 hoặc 131, trong đó ít nhất một thành phần, ví dụ, tổ hợp của ít nhất một polyme tan trong ruột, tốt hơn là poly(axit metacrylic, methyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:2 (ví dụ, Eudragit® S), và ít nhất một polysacarit được chọn từ chondroitin sulfat, xyclodextrin, chitosan, dextran, arabinogalactan, amyloza, pululan, caragenan, scleroglucan, chitin, curdulan, levan, amylopectin, tinh bột, tinh bột kháng, và tổ hợp của chúng, tốt hơn là tinh bột kháng, được phân tán trong dung môi hữu cơ, hỗn hợp của các dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của ít nhất một dung môi hữu cơ và nước, được phủ lên dạng liều rắn, ví dụ, bằng cách phủ phun, tốt hơn là bằng cách phủ phun tầng sôi.

[133] Phương pháp theo mục 132, trong đó tổ hợp này được phân tán trong hỗn hợp của ít nhất một dung môi hữu cơ và nước, được bào chế bằng cách trộn lẫn polyme tan trong ruột được hòa tan trong dung môi hữu cơ với hệ tái phân tán chứa nước của ít nhất một polysacarit.

[134] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 125 đến 133, trong đó lớp phủ giải phóng chậm được phủ bằng cách phủ phun, tốt hơn là phủ phun tầng sôi.

[135] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 125 đến 134, trong đó lớp

phủ giải phóng chậm dùng để giải phóng hướng đích ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó bắt đầu ở đoạn cuối hồi tràng, vùng hồi kết tràng, đại tràng lên, đại tràng ngang hoặc đại tràng xuống.

[136] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó tỷ lệ của tổng hàm lượng của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có mặt trong dạng liều rắn dưới dạng dime và các khối kết tụ khác không vượt quá 15%, tốt hơn là 12%, tốt hơn nữa là 10%, vẫn tốt hơn nữa là 8%, vẫn tốt hơn nữa là 7%, vẫn tốt hơn nữa là 5%, vẫn tốt hơn nữa là 3%, 2%, hoặc 1,5%, tỷ lệ của tổng lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có mặt dưới dạng dime và các khối kết tụ khác ở thời điểm thêm kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó vào chất lỏng phủ hoạt chất.

[137] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó tỷ lệ của tổng hàm lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có mặt trong dạng liều rắn dưới dạng các mảnh của kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc mảnh chức năng của nó tăng lên không đáng kể so với thời điểm cho thêm kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó vào chất lỏng phủ hoạt chất.

[138] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó tỷ lệ của tổng hàm lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có mặt trong dạng liều rắn dưới dạng các mảnh của kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc mảnh chức năng của nó không vượt quá 15%, tốt hơn là 12%, tốt hơn nữa là 10%, vẫn tốt hơn nữa là 8%, vẫn tốt hơn nữa là 7%, vẫn tốt hơn nữa là 5%, vẫn tốt hơn nữa là 3%, 2%, hoặc 1,5%, tỷ lệ của tổng hàm lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có mặt dưới dạng các mảnh của kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc mảnh chức năng của nó ở thời điểm cho thêm kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó vào chất lỏng phủ hoạt chất.

[139] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó dạng liều rắn chứa lớp phủ được chất giải phóng tức thì, cho phép thu hồi ít nhất 70%, tốt hơn là ít nhất 80%, tốt hơn nữa là ít nhất 90%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 95%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 97%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 99%, lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ lớp phủ được chất trong vòng 1 giờ ngâm liên tục dạng liều rắn này, có lớp phủ được chất làm lớp phủ ngoài cùng, trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục.

[140] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo

dài, cho phép thu hồi ít nhất 40%, tốt hơn là ít nhất 50%, tốt hơn nữa là ít nhất 60%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 70%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 80%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 85%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 90%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 93%, tốt nhất là ít nhất 95%, lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ lớp phủ được chất trong vòng 4 giờ, hoặc 6 giờ, hoặc 8 giờ, hoặc 10 giờ, hoặc 12 giờ, hoặc 14 giờ, hoặc 16 giờ, hoặc 18 giờ, hoặc 20 giờ, hoặc 22 giờ, hoặc 24 giờ, hoặc 26 giờ, hoặc 28 giờ, hoặc 30 giờ, v.v., ngâm liên tục dạng liều rắn này trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục.

[141] Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục trên đây, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước tạo ra hệ phân phối được chất dạng đa hạt, ví dụ, gói đựng nhiều túi nhỏ/thanh, dụng cụ có ống hút (XStraw®), viên nén/vi viên nén hoặc viên nang, tốt hơn là chứa tổng lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó thích hợp để dùng theo đường miệng cho bệnh nhân là người.

[142] Dạng liều rắn có thể thu được bằng phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 141.

[143] Dạng liều rắn theo mục 142 để sử dụng trong việc điều trị tại chỗ bệnh dạ dày-ruột, tốt hơn là bệnh IBD, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư ruột non, bệnh Celiac, các bệnh nhiễm khuẩn dạ dày-ruột (ví dụ, lây nhiễm *Clostridium difficile*), tốt hơn nữa là bệnh IBD.

[144] Dạng liều rắn để sử dụng theo mục 143, trong đó bệnh IBD là bệnh Crohn hoặc bệnh viêm loét đại tràng.

[145] Dạng liều rắn theo mục bất kỳ trong số các mục từ 142 đến 144 để sử dụng trong việc điều trị tại chỗ ở đoạn cuối hồi tràng, vùng hồi kết tràng, đại tràng lên, đại tràng ngang hoặc đại tràng xuống của bệnh nhân.

[146] Hệ phân phối được chất dạng đa hạt, chứa nhiều dạng liều rắn, mỗi dạng liều rắn này có thể thu được bằng phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 141, trong đó tốt hơn nếu hệ phân phối được chất dạng đa hạt là gói đựng nhiều túi nhỏ/thanh, dụng cụ có ống hút (XStraw®), viên nang, hoặc viên nén/vi viên nén.

[147] Hệ phân phối được chất dạng đa hạt chứa nhiều đơn vị của dạng liều rắn, mỗi đơn vị của dạng liều rắn này chứa i) đơn vị lõi trơ, và ii) lớp phủ được chất chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, chất đệm và ít nhất một chất kết dính polyme, và tùy ý, chất chống dính và/hoặc chất hoạt động bề mặt, và tốt hơn là

mỗi đơn vị của dạng liều rắn có một trục định trước và cùng mặt cắt ngang định trước, trong đó ít nhất 80% số lượng đơn vị của dạng liều rắn này, tốt hơn là 90%, tốt hơn nữa là 95%, có tỷ số hướng trung bình nằm trong khoảng từ 0,7 đến 1,7, tỷ số hướng này được xác định bằng cách chia chiều dài của đơn vị dạng liều rắn dọc theo trục định trước cho đường kính mặt cắt ngang nhỏ nhất.

[148] Hệ phân phối dược chất dạng đa hạt theo mục 147, trong đó tỷ số hướng trung bình cao hơn 0,8, tốt hơn là cao hơn 0,9, và thấp hơn 1,6, tốt hơn là thấp hơn 1,5, tốt hơn nữa là bằng 1,4, vẫn tốt hơn nữa là thấp hơn 1,3, vẫn tốt hơn nữa là thấp hơn 1,2, tốt nhất là bằng khoảng 1.

[149] Hệ phân phối dược chất dạng đa hạt theo mục 147 hoặc 148, trong đó các đơn vị của dạng liều rắn có khoảng tỷ số hướng nhỏ hơn 0,9, tốt hơn là nhỏ hơn 0,8, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,7, vẫn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,6, tốt nhất là nhỏ hơn 0,5.

[150] Hệ phân phối dược chất dạng đa hạt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 147 đến 149, cho phép thu hồi ít nhất 80%, tốt hơn là ít nhất 85%, tốt hơn nữa là ít nhất 93%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 95%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 97%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 98%, lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ các đơn vị của dạng liều rắn.

[151] Hệ phân phối dược chất dạng đa hạt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 147 đến 150, cho phép thu hồi ít nhất 80%, tốt hơn là ít nhất 85%, tốt hơn nữa là ít nhất 93%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 95%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 97%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 98%, lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ các đơn vị của dạng liều rắn, trong vòng 30 phút, hoặc 1 giờ, hoặc 2 giờ, ngâm liên tục dạng liều rắn này trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục (sự giải phóng tức thì).

[152] Hệ phân phối dược chất dạng đa hạt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 147 đến 150, trong đó các đơn vị của dạng liều rắn được chứa trong hệ phân phối dược chất dạng đa hạt là các đơn vị của dạng liều rắn giải phóng kéo dài.

[153] Hệ phân phối dược chất dạng đa hạt theo mục 150 hoặc 152, cho phép thu hồi ít nhất 80%, tốt hơn là ít nhất 85%, tốt hơn nữa là ít nhất 93%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 95%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 97%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 98%, lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ các đơn vị của dạng liều rắn, trong vòng 4 giờ, hoặc 6 giờ, hoặc 8 giờ, hoặc 10 giờ, hoặc 12 giờ, hoặc 14 giờ, hoặc

16 giờ, hoặc 18 giờ, hoặc 20 giờ, hoặc 22 giờ, hoặc 24 giờ, hoặc 26 giờ, hoặc 28 giờ, hoặc 30 giờ, hoặc 32 giờ, hoặc 34 giờ, hoặc 36 giờ, v.v., ngâm liên tục dạng liệu rắn này trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục (giải phóng kéo dài).

[154] Hệ phân phối được chất dạng đa hạt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 147 đến 153, trong đó các đơn vị của dạng liệu rắn chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, chất đệm và ít nhất một chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất, lớp phủ này được phủ lên đơn vị lõi trơ bằng cách phủ phun.

[155] Hệ phân phối được chất dạng đa hạt theo mục 147 hoặc 154, trong đó các đơn vị của dạng liệu rắn chứa ít nhất một lớp phủ bổ sung ở dạng lớp phủ giải phóng kéo dài, và trong đó tốt hơn là lớp phủ giải phóng kéo dài có các đặc tính như được xác định trong mục bất kỳ trong số các mục từ 64 đến 75.

[156] Hệ phân phối được chất dạng đa hạt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 147 hoặc 155, trong đó các đơn vị của dạng liệu rắn là dạng liệu rắn được bào chế bằng cách tạo lớp được chất theo phương pháp bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 141.

[157] Hệ phân phối được chất dạng đa hạt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 147 đến 156, trong đó hệ phân phối được chất dạng đa hạt này được bào chế từ nhiều đơn vị của dạng liệu rắn bằng cách nén, bao nang.

[158] Hệ phân phối được chất dạng đa hạt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 147 đến 157, trong đó ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó như được xác định trong mục bất kỳ trong số các mục từ 109 đến 114; và/hoặc trong đó chất đệm như được xác định trong mục 58; và/hoặc trong đó ít nhất một chất kết dính polyme như được xác định trong mục bất kỳ trong số các mục từ 36 đến 37 và từ 46 đến 48, và/hoặc trong đó chất chống dính và/hoặc chất hoạt động bề mặt tùy ý và/hoặc các chất phụ gia khác như được xác định trong mục bất kỳ trong số các mục từ 49 đến 50, từ 52 đến 53, từ 55 đến 56 và 106.

[159] Hệ phân phối được chất dạng đa hạt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 147 đến 158, trong đó các đơn vị của dạng liệu riêng rẽ có các đặc tính như được xác định trong mục bất kỳ trong số các mục 61, 62 và 108.

[160] Hệ phân phối được chất dạng đa hạt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 147 đến 159, trong đó hệ phân phối được chất dạng đa hạt hoặc các đơn vị của dạng liệu rắn riêng biệt còn chứa lớp phủ giải phóng chậm, lớp này được phủ dưới dạng lớp phủ bổ sung, và trong đó tốt hơn là lớp phủ giải phóng chậm là như được xác định trong

mục bất kỳ trong số các mục từ 126 đến 135.

[161] Dạng liều rắn bao gồm đơn vị của dạng liều riêng rẽ được chứa trong hệ phân phối được chất dạng đa hạt theo mục bất kỳ trong số các mục từ 147 đến 160.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện tóm tắt thành phần của các huyền phù phù và sự ảnh hưởng của quy trình đến adalimumab. Sự ảnh hưởng của một số biến số quy trình lên adalimumab trong huyền phù HPMC-Syloid® 244 FP chứa 5 mg/ml adalimumab được đánh giá về tổng hàm lượng protein, sự kết tụ và sự phân mảnh (Fig.1A đến Fig.1C). Quan sát thấy hàm lượng dime tăng không đáng kể (Fig.1B) so với đối chứng dương (1,0 mg/ml chất chuẩn) đối với các mẫu được lấy trong quá trình. Tương tự, quan sát thấy số lượng mảnh tăng không đáng kể so với đối chứng dương (Fig.1C)

Fig.2 trình bày sự giải phóng adalimumab từ các viên tròn vi tinh thể (Ví dụ 1) và sucroza (Ví dụ 2) được tạo lớp HPMC trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7. Lượng protein được thu hồi trong chất đệm hòa tan xitrat-TRIS có độ pH7 được định lượng bằng cách xác định protein tổng số. Đạt được sự giải phóng hoàn toàn adalimumab rất nhanh trong cả hai trường hợp. Giá trị trung bình và độ lệch chuẩn của 3 kết quả đo được thể hiện.

Fig.3: (A) trình bày hàm lượng adalimumab tương đối của dime so với monome được giải phóng từ các viên tròn được tạo lớp HPMC trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7 theo thời gian được xác định bằng phương pháp HPLC-SEC. Quan sát thấy hàm lượng dime tăng không đáng kể so với đối chứng dương khi hòa tan, không phụ thuộc vào tỷ lệ tải và nồng độ ban đầu của adalimumab (Ví dụ 3, 4 và 5). Nồng độ của adalimumab trong huyền phù phù và tỷ lệ tải đích thay đổi. (B) thể hiện đặc tính phân mảnh tương đối của adalimumab được giải phóng trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7 theo thời gian. Quan sát được sự phân mảnh không đáng kể so với đối chứng dương trong các Ví dụ 3, 4 và 5.

Fig.4: (A) thể hiện thành phần của huyền phù phù được bào chế với nồng độ adalimumab tăng lên. (B) thể hiện sự giải phóng adalimumab từ các viên tròn được phủ trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7 từ các viên tròn được tạo lớp với các huyền phù phù khác nhau (Ví dụ 14, Ví dụ 15, Ví dụ 16 và Ví dụ 17). (C) thể hiện đặc tính kết tụ và phân mảnh adalimumab tương đối của các mẫu hòa tan từ các viên tròn

của Ví dụ 14 so với chất chuẩn adalimumab.

Fig.5: trình bày lớp phủ Eudragit® RS 30D của các viên tròn được phủ adalimumab. (A) thể hiện tóm tắt theo mẻ. (B) thể hiện sự giải phóng adalimumab từ các viên tròn được phủ Eudragit® RS 30D (Ví dụ 6, 7 và 8) trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7 so với các viên tròn có lớp adalimumab giải phóng tức thì (Ví dụ so sánh 1). Các kết quả được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình của 3 mẫu lặp với độ lệch chuẩn tương ứng. (C) thể hiện đặc tính kết tụ và phân mảnh adalimumab tương đối của các mẫu hòa tan từ các viên tròn của Ví dụ 8 so với chất chuẩn adalimumab.

Fig.6: (A) thể hiện tóm tắt theo mẻ của các viên tròn adalimumab được phủ etylxenluloza. (B) thể hiện các viên tròn được phủ DBS (chất dẻo hóa kỵ nước) và các viên tròn được phủ TEC (25% trọng lượng, tính theo polyme dạng rắn), cả hai dạng được phủ đến khi tăng trọng lượng polyme khoảng 17%. Sự thay thế TEC (Ví dụ 9) làm chất dẻo hóa bằng DBS (Ví dụ 10) dẫn đến sự giải phóng adalimumab chậm hơn nhiều trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7 đối với cùng lượng polyme được phủ trên các viên tròn. (C) thể hiện đặc tính kết tụ và phân mảnh adalimumab tương đối của các mẫu hòa tan từ các viên tròn được phủ của Ví dụ 9 và Ví dụ 10. Không phụ thuộc vào chất dẻo hóa được sử dụng, quan sát thấy mức độ kết tụ và phân mảnh của adalimumab tăng không đáng kể từ các mẫu hòa tan so với chất chuẩn adalimumab.

Fig.7: (A) thể hiện kết quả tóm tắt theo mẻ của các viên tròn được phủ Eudragit® RS 30D có hoặc không có chất tăng cường hợp nhất. (B) Như được thể hiện, việc thêm chất tăng cường hợp nhất Lauroglycol™ 90 (Ví dụ 12) cải thiện đáng kể đặc tính giải phóng kéo dài adalimumab so với lớp phủ không có chất tăng cường hợp nhất, ngay cả với mức tăng trọng lượng polyme thấp hơn (Ví dụ 6, Fig.7B).

Fig.8: (A) thể hiện sự giải phóng adalimumab từ các viên tròn được phủ etylxenluloza bao gồm cả Lauroglycol™ 90 được sấy khô/hóa rắn tại nhiệt độ 60°C trong 1, 2,5 giờ và 24 giờ trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7. (B) thể hiện đặc tính kết tụ và phân mảnh adalimumab tương đối của các mẫu hòa tan từ viên tròn được phủ của Ví dụ 11 so với chất chuẩn adalimumab. Việc thêm Lauroglycol™ vào chế phẩm chứa etylxenluloza hoặc các điều kiện xử lý, bao gồm cả bước hóa rắn (sấy khô) trong tối đa 24 giờ không làm tăng đáng kể mức độ kết tụ hoặc mảnh được tạo ra trong các mẫu thu được sau khi hòa tan (Fig.8B).

Fig.9: (A) thể hiện kết quả phân tích ELISA từ adalimumab được thu hồi trong khi hòa tan của Ví dụ 8 (các viên tròn được phủ Eudragit® RS 30D) trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7. (B) thể hiện kết quả phân tích ELISA từ adalimumab được thu hồi trong khi hòa tan của Ví dụ 13 (viên tròn được phủ có mức tăng trọng lượng polyme Aquacoat® ECD 21,67%) trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7. Fig.9A và Fig.9B cho thấy rằng tính toàn vẹn của adalimumab được duy trì và adalimumab có thể liên kết với TNF α . Nhằm mục đích so sánh, các kết quả định lượng protein tổng số (B) và ELISA (E) được trình bày trên Fig.9A và Fig.9B.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế dạng liều rắn chứa i) đơn vị lõi trợ; và ii) lớp phủ được chất chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó làm hoạt chất, chất đệm và ít nhất một chất kết dính polyme, được lắng đọng trên đơn vị lõi trợ bằng cách tạo lớp được chất; phương pháp này bao gồm các bước a) bào chế chất lỏng phủ hoạt chất, chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, chất đệm và ít nhất một chất kết dính polyme, dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù chứa nước; b) tạo lớp đơn vị lõi trợ với chất lỏng phủ hoạt chất sử dụng phủ phun, tốt hơn là phủ phun tầng sôi; và c) sấy khô đơn vị lõi trợ được tạo lớp được chất ướt, đồng thời với bước b), hoặc sau khi bước b) đã được hoàn thành, để thu được dạng liều rắn đã sấy khô.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “dạng liều rắn” có thể được hiểu là tương đương với “dạng liều được phẩm rắn” hoặc “được phẩm được bào chế thành dạng liều rắn” và bao gồm, ví dụ, viên tròn, viên nang, hạt nhỏ, viên nén, vi viên nén và dạng tương tự. Theo một phương án của sáng chế, dạng liều rắn là viên tròn, khối cầu, khối vi cầu, hạt tròn, hạt nhỏ, viên nén hoặc vi viên nén. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dạng liều rắn là viên tròn. Nhiều dạng liều rắn của sáng chế có thể được kết hợp thành dạng bào chế đơn vị riêng lẻ, ví dụ, ở dạng viên nén, viên nang gelatin cứng, túi nhỏ, viên nén dài, hoặc viên thuốc.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “đơn vị lõi trợ” không có giới hạn cụ thể. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “đơn vị lõi trợ” có thể được hiểu với nghĩa là viên tròn, vi viên nén, viên nén, hạt nhỏ, lõi, hạt, khối vi cầu hoặc khối cầu trợ, gồm một hoặc nhiều chất trợ tan hoặc không tan và chất tương tự,

tất cả các chất này đều không có hoạt tính được lý. Theo cách khác, thuật ngữ “đơn vị lõi tro” có thể được hiểu với nghĩa là viên tròn, vi viên nén, viên nén, hạt nhỏ, lõi, hạt, khối vi cầu hoặc khối cầu tro đã chứa ít nhất một hoạt chất. Nếu đơn vị lõi tro chứa ít nhất một hoạt chất, tốt hơn là ít nhất một hoạt chất này ở dạng ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó. Ít nhất một kháng thể này hoặc mảnh chức năng của nó được chứa trong đơn vị lõi tro có thể giống hoặc khác với kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất. Đơn vị lõi tro có thể tùy ý được bao kín để làm tăng độ bền của lõi để chịu được áp lực cơ học trong khi xử lý.

Đơn vị lõi tro có tính “tro” liên quan đến ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất. Điều này có nghĩa là nó không làm giảm tính ổn định và hoạt tính của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất trong các điều kiện được sử dụng trong khi bào chế dạng liều rắn bằng phương pháp theo sáng chế, việc bảo quản và dùng sau này và hòa tan của nó.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng”, thể hiện giá trị hoặc khoảng của lượng cho trước có thể bao gồm các lượng nằm trong khoảng 10% giá trị hoặc khoảng đã nêu, hoặc tùy ý, nằm trong khoảng 5% giá trị hoặc khoảng này, hoặc theo một số phương án, nằm trong khoảng 1% giá trị hoặc khoảng này. Theo một phương án trong đó đơn vị lõi tro chứa ít nhất một hoạt chất, dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế có thể được thiết kế để giải phóng hoạt chất trong đơn vị lõi tro đồng thời với ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất, hoặc có thể được thiết kế để giải phóng với tốc độ và/hoặc thời gian khác nhau. Theo một phương án của sáng chế, hoạt chất trong đơn vị lõi tro được giải phóng đồng thời với ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất. Theo phương án khác của sáng chế, hoạt chất trong đơn vị lõi tro không được giải phóng đồng thời với ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất. Ví dụ, nếu hoạt chất trong đơn vị lõi tro không được giải phóng đồng thời với ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất, sự giải phóng của nó có thể bắt đầu muộn hơn và/hoặc với tốc độ giải phóng chậm hơn/nhanh hơn so với ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất.

Đơn vị lõi tro có thể là viên tròn, viên tròn nhỏ, khối cầu, khối vi cầu, hạt nhỏ, hạt, vi viên nén hoặc viên nén, ví dụ, được bào chế từ hỗn hợp của các tá dược và tùy

ý, các hoạt chất bằng cách ép, ép đùn-tạo khối cầu hoặc bao nang. Theo phương án của sáng chế, đơn vị lõi trợ chứa monosacarit, disacarit, oligosacarit, polysacarit, silic oxit, axit tartric, canxi cacbonat, hoặc tổ hợp của chúng làm thành phần chính. Theo một phương án cụ thể, đơn vị lõi trợ chứa xenluloza vi tinh thể, sucroza, tinh bột, manitol, canxi cacbonat, silic oxit, axit tartric, lactoza, hoặc tổ hợp của chúng làm thành phần chính. Theo phương án khác của sáng chế, đơn vị lõi trợ không có hoạt tính được lý và chứa monosacarit, disacarit, oligosacarit, polysacarit, silic oxit, axit tartric, canxi cacbonat, hoặc tổ hợp của chúng, tốt hơn là xenluloza vi tinh thể, sucroza, tinh bột, manitol, canxi cacbonat, silic oxit, axit tartric, lactoza, hoặc tổ hợp của chúng, làm thành phần chính. Thuật ngữ “thành phần chính” trong ngữ cảnh này để chỉ đơn vị lõi trợ chứa ít nhất 50% trọng lượng, tốt hơn là ít nhất 70% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít nhất 90% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 95% trọng lượng, của thành phần nêu trên. Khi được sử dụng trong ngữ cảnh của đơn vị lõi trợ trên đây, thuật ngữ “tỷ lệ % trọng lượng” để chỉ tỷ lệ % trọng lượng của một chất so với trọng lượng của đơn vị lõi trợ.

Nói chung, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “% trọng lượng” để chỉ tỷ lệ % trọng lượng của một chất so với tổng trọng lượng của toàn bộ dạng liều rắn. Trong một số trường hợp, khi được thể hiện, thuật ngữ “% trọng lượng” có thể dùng để chỉ tỷ lệ % trọng lượng của một chất so với trọng lượng của dạng liều rắn sau một bước được chỉ rõ cụ thể trong quá trình bào chế của nó.

Theo một phương án, đơn vị lõi trợ là viên tròn. Viên tròn này có thể có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 50 đến 10000 μm , tốt hơn là từ 100 đến 3000 μm , tốt hơn nữa là từ 350 đến 2000 μm , vẫn tốt hơn nữa là từ 500 đến 1500 μm , tốt nhất là từ 700 đến 1200 μm . Theo phương án khác, đơn vị lõi trợ là viên tròn có sự phân bố cỡ hạt sao cho ít nhất 85% viên tròn này có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 50 đến 3000 μm , tốt hơn là từ 100 đến 1500 μm , tốt hơn nữa là từ 350 đến 1400 μm , vẫn tốt hơn nữa là từ 500 đến 1200 μm , tốt nhất là từ 700 đến 1200 μm .

Không có giới hạn cụ thể về hình dạng của viên tròn. Theo một phương án, đơn vị lõi trợ là viên tròn có mức độ tròn ít nhất 0,6, tốt hơn là ít nhất 0,7, tốt hơn nữa là ít nhất 0,8, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 0,9, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 0,95. Theo phương án được ưu tiên, đơn vị lõi trợ là viên tròn chứa khối cầu. Khi được sử dụng trong bản

mô tả này, thuật ngữ “khối cầu” để chỉ hạt có mức độ tròn ít nhất 0,8. Khối cầu này có thể được phủ bằng lớp phủ được lắng đọng trên khối cầu, ví dụ, được phủ kín. Khối cầu này có thể gồm xenluloza vi tinh thể, sucroza, tinh bột, manitol, canxi cacbonat, silic oxit, axit tartric, lactoza hoặc tổ hợp của chúng. Theo phương án khác, đơn vị lõi trợ là viên tròn bao gồm khối cầu chứa xenluloza vi tinh thể, sucroza, tinh bột, manitol, canxi cacbonat, silic oxit, axit tartric, lactoza hoặc tổ hợp của chúng, tốt hơn là xenluloza vi tinh thể. Ví dụ về các đơn vị lõi trợ có bán trên thị trường bao gồm các đường CELLETS® (Pharmatrans-Sanaq AG) và SUGLETS®, khối cầu (Colorcon® Ltd).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “lớp phủ được chất” để chỉ lớp phủ hoặc lớp, chứa ít nhất một hoạt chất, ở dạng ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, được lắng đọng trên đơn vị lõi trợ. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “lớp phủ” hoặc “lớp”, để chỉ màng chứa một hoặc nhiều lớp. Lớp phủ cụ thể có thể được tách ra từ đơn vị lõi trợ, hoặc các lớp phủ khác có thể được phủ riêng rẽ, theo các đặc tính lý-hóa riêng biệt của nó. Do đó, lớp phủ được chất có thể được tách ra từ đơn vị lõi trợ và các lớp phủ khác có thể được phủ riêng biệt sau lớp phủ được chất, theo các đặc tính lý-hóa riêng biệt của nó.

Thuật ngữ “kháng thể”, trong ngữ cảnh của sáng chế, để chỉ “globulin miễn dịch” (Ig), được định nghĩa là protein thuộc về nhóm IgG, IgM, IgE, IgA, hoặc IgD (hoặc phân nhóm bất kỳ của nó), và bao gồm tất cả các kháng thể và các mảnh chức năng của chúng đã biết theo cách thông thường. Ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được sử dụng theo sáng chế là hoạt chất, nghĩa là ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được kết hợp vào dạng liều rắn do hoạt tính dược lý của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó ở bệnh nhân.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “mảnh chức năng” của kháng thể/globulin miễn dịch được định nghĩa là mảnh liên kết kháng nguyên hoặc dẫn xuất khác của kháng thể mẹ gần như duy trì được các đặc tính của kháng thể mẹ này. Thuật ngữ “mảnh liên kết kháng nguyên” của kháng thể/globulin miễn dịch được định nghĩa là mảnh (ví dụ, vùng biến đổi của IgG) duy trì được vùng liên kết kháng nguyên. “Vùng liên kết kháng nguyên” của kháng thể thường được tìm thấy trong một hoặc nhiều vùng siêu biến của kháng thể, nghĩa là vùng CDR-1, -2, và/hoặc -3. “Mảnh liên kết kháng nguyên” theo sáng chế bao gồm miền của mảnh F(ab')₂ và mảnh Fab.

“Mảnh chức năng” của sáng chế bao gồm mảnh Fab, mảnh $F(ab')_2$, mảnh Fab', scFv, dsFv, VHH, kháng thể hai mảnh, kháng thể ba mảnh, kháng thể bốn mảnh, protein dung hợp Fc và kháng thể mini. Miền $F(ab')_2$ hoặc Fab có thể được thiết kế để làm giảm thiểu hoặc loại bỏ hoàn toàn tương tác disulphua giữa các phân tử xảy ra giữa các miền CH1 và CL. Kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được sử dụng cho sáng chế có thể là một phần của các cấu trúc có hai hoặc đa chức.

Các mảnh Fab có thể thu được dưới dạng sản phẩm phân giải đã tinh chế sau khi phân giải kháng thể bằng xystein proteinaza như papain (EC 3.4.22.2). Các mảnh $F(ab')_2$ có thể thu được dưới dạng sản phẩm phân giải đã tinh chế sau khi phân giải kháng thể bằng pepsin (EC 3.4.23.1) hoặc IdeS (enzym làm phân hủy globulin miễn dịch từ vi khuẩn *Streptococcus pyogenes*; EC 3.4.22). Các mảnh Fab' có thể thu được từ các mảnh $F(ab')_2$ trong điều kiện khử nhẹ, nhờ đó mỗi phân tử $F(ab')_2$ tạo ra hai mảnh Fab'. scFv là mảnh Fv chuỗi đơn trong đó miền chuỗi nhẹ biến đổi (“V_L”) và miền chuỗi nặng biến đổi (“V_H”) được liên kết bằng cầu nối peptit.

Thuật ngữ “kháng thể hai mảnh” là dime chỉ bao gồm hai mảnh, mỗi mảnh có các vùng biến đổi được liên kết với nhau bằng cầu nối hoặc tương tự (sau đây được gọi là các mảnh tạo thành kháng thể hai mảnh), và thường chứa hai miền V_L và hai miền V_H. Các mảnh tạo thành kháng thể hai mảnh bao gồm các mảnh có miền V_L và V_H, V_L và V_L, V_H và V_H, v.v., tốt hơn nếu là miền V_H và V_L. Trong các mảnh tạo thành kháng thể hai mảnh, cầu nối giúp nối các vùng biến đổi không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là đủ ngắn để tránh các liên kết không cộng hóa trị giữa các vùng biến đổi trong cùng một mảnh. Chiều dài của cầu nối này có thể được xác định, nếu cần, bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, nhưng thường là từ 2 đến 14 axit amin, tốt hơn là từ 3 đến 9 axit amin, đặc biệt là từ 4 đến 6 axit amin được sử dụng. Trong trường hợp này, V_L và V_H được mã hóa trên cùng một mảnh được nối thông qua cầu nối đủ ngắn để tránh các liên kết không cộng hóa trị giữa V_L và V_H trên cùng một chuỗi và để tránh tạo ra các mảnh của vùng biến đổi chuỗi đơn sao cho các dime với mảnh khác có thể được tạo ra bằng liên kết cộng hóa trị hoặc liên kết không cộng hóa trị hoặc cả hai loại liên kết này giữa các mảnh tạo thành kháng thể hai mảnh.

Ngoài ra, các mảnh tạo thành kháng thể hai mảnh có thể được nối thông qua cầu nối hoặc tương tự để tạo ra các kháng thể hai mảnh chuỗi đơn (sc(Fv)₂). Bằng

cách nối các mảnh tạo ra kháng thể hai mảnh sử dụng cầu nối dài khoảng 15 đến 20 axit amin, các liên kết không cộng hóa trị có thể được tạo ra giữa các mảnh tạo ra kháng thể hai mảnh tồn tại trên cùng một chuỗi để tạo ra dime. Dựa trên cùng nguyên lý như đối với việc điều chế kháng thể hai mảnh, các kháng thể được polyme hóa như trime hoặc tetrame cũng có thể được điều chế bằng cách nối ba mảnh hoặc nhiều hơn các mảnh tạo ra kháng thể hai mảnh.

Theo một phương án, mảnh chức năng trong dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế là mảnh Fab, mảnh $F(ab')_2$, mảnh Fab', scFv, dsFv, VHH, kháng thể hai mảnh, kháng thể ba mảnh, kháng thể bốn mảnh, protein dung hợp Fc hoặc kháng thể mini. Các mảnh chức năng được ưu tiên sử dụng trong sáng chế là mảnh Fab, mảnh $F(ab')_2$, mảnh Fab', scFv và kháng thể hai mảnh.

Kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được sử dụng trong phương pháp của sáng chế để bào chế dạng liều rắn không có giới hạn cụ thể. Theo một phương án, kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó là kháng thể. Theo phương án khác của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó là mảnh chức năng như được định nghĩa trên đây. Kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có thể còn bao gồm một hoặc nhiều cải biến, ví dụ, ở dạng các gốc được thêm hoặc thay thế, để cải thiện tính ổn định, tính đặc hiệu hoặc sự hướng đích. Các cải biến này có thể bao gồm các cải biến bất kỳ như đã biết trong lĩnh vực này.

Kháng nguyên mà kháng thể hoặc mảnh chức năng kháng lại nghĩa là chất gây miễn dịch, peptit, protein, hoặc cấu trúc phân tử khác mà kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có thể liên kết đặc hiệu với, là không có giới hạn. Ở dạng chung nhất của nó (và khi không tham chiếu xác định nào được đề cập), các thuật ngữ “đặc hiệu với” hoặc “liên kết đặc hiệu” dùng để chỉ khả năng của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó để phân biệt giữa đích quan tâm và phân tử sinh học không liên quan (ví dụ, đối với các kháng thể đặc hiệu với TNF α của người để phân biệt giữa TNF α của người và phân tử sinh học không liên quan), như được xác định, ví dụ, theo các phương pháp thử nghiệm tính đặc hiệu đã biết trong lĩnh vực này. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thử nghiệm thẩm tách Western và thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA). Ví dụ, thử nghiệm ELISA chuẩn có thể được tiến hành. Điển hình là việc xác định tính đặc hiệu liên kết được thực hiện bằng cách sử dụng không phải phân tử sinh học tham chiếu

đơn lẻ, mà là một tập hợp của khoảng từ ba đến năm phân tử sinh học không liên quan, như bột sữa, BSA, transferin hoặc tương tự. Theo một phương án của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó phù hợp để sử dụng trong việc điều trị bệnh viêm ruột (IBD, ví dụ, bệnh Crohn hoặc bệnh viêm loét đại tràng. Theo phương án khác của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó thích hợp để sử dụng trong việc điều trị tại chỗ ở hồi tràng hoặc ruột già của đường dạ dày-ruột của bệnh nhân.

Theo phương án khác của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được chọn từ kháng thể đặc hiệu với yếu tố hoại tử khối u alpha ($\text{TNF}\alpha$) và mảnh chức năng của nó, kháng thể đặc hiệu với integrin $\alpha 4\beta 7$ và mảnh chức năng của nó, kháng thể đặc hiệu với CD3, CD4 hoặc CD20 và mảnh chức năng của nó, kháng thể đặc hiệu với interleukin 6 (IL-6), interleukin 12 (IL-12), interleukin 13 (IL-13), interleukin 23 (IL-23) hoặc với các thụ thể của chúng và mảnh chức năng của nó, kháng thể đặc hiệu với CXCL10/IP-10 và mảnh chức năng của nó, và kháng thể đặc hiệu với tiểu đơn vị protein p40 và mảnh chức năng của nó. Theo phương án khác nữa của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được chọn từ infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, visilizumab, eldelumab, abrilumab, canakinumab, tocilizumab, ustekinumab, natalizumab, etrolizumab, priliximab, vedolizumab và mảnh chức năng của nó.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế liên kết đặc hiệu với $\text{TNF}\alpha$. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “kháng thể kháng $\text{TNF}\alpha$ ”, “kháng thể $\text{TNF}\alpha$ ” và “kháng thể đặc hiệu với $\text{TNF}\alpha$ ” được sử dụng thay thế cho nhau. Theo một phương án, liên kết đặc hiệu dùng để chỉ khả năng của kháng thể hoặc mảnh để phân biệt giữa $\text{TNF}\alpha$ của người và $\text{TNF}\beta$ của người. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, kháng thể $\text{TNF}\alpha$ hoặc mảnh chức năng của nó là kháng thể $\text{TNF}\alpha$. Theo phương án được ưu tiên theo cách khác của sáng chế, kháng thể $\text{TNF}\alpha$ hoặc mảnh chức năng của nó là mảnh chức năng của kháng thể $\text{TNF}\alpha$.

Một số kháng thể đơn dòng chống lại $\text{TNF}\alpha$ đã được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành. Meager và các đồng tác giả (Hybridoma, 6, 305-311, 1987) mô tả kháng thể đơn dòng của chuột kháng $\text{TNF}\alpha$ tái tổ hợp. Fendly và các đồng tác giả (Hybridoma, 6, 359-370, 1987) mô tả việc sử dụng kháng thể đơn dòng của chuột chống lại $\text{TNF}\alpha$ tái tổ hợp trong việc xác định các quyết định kháng nguyên trung hòa

trên TNF. Ngoài ra, trong Công bố đơn quốc tế số WO 92/11383, các kháng thể tái tổ hợp, bao gồm cả kháng thể được ghép CDR, đặc hiệu với TNF α đã được bộc lộ. Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 5.919.452 bộc lộ các kháng thể khảm kháng TNF α và việc sử dụng chúng trong điều trị các bệnh lý liên quan đến sự có mặt của TNF α . Ngoài ra, các kháng thể kháng TNF α đã được bộc lộ trong tài liệu của Stephens và các đồng tác giả (Immunology, 85, 668 - 674, 1995), GB-A-2 246 570, GB-A-2 297 145, US 8.673.310, US 2014/0193400, EP 2 390 267 B1, US 8.293.235, US 8.697.074, WO 2009/155723 A2 và WO 2006/131013 A2.

Các kháng thể kháng TNF α đã được chấp thuận sử dụng hiện nay bao gồm (i) infliximab, IgG khảm kháng kháng thể đơn dòng của người (Remicade®); (ii) etanercept, protein dung hợp dime TNFR2, với IgG1 Fc (Enbrel®); (iii) adalimumab, kháng thể đơn dòng (mAb) của người có chiều dài đầy đủ (Humira®), (iv) certolizumab, mảnh Fab được PEGyl hóa (Cimzia®) và (v) golimumab, kháng thể đơn dòng IgG1K của người (Simponi®). Ngoài ra, các chất tương tự sinh học khác đang được phát triển. Do đó, theo một phương án của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được chọn từ infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol và golimumab hoặc mảnh chức năng của nó. Theo phương án khác của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó là kháng thể kháng TNF α hoặc mảnh chức năng của nó như được bộc lộ trong các đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056218, PCT/EP2017/056246, PCT/EP2017/056237 và PCT/EP2017/056227 như đã nộp ban đầu. Theo phương án khác nữa của sáng chế, ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó là kháng thể kháng TNF α hoặc mảnh chức năng của nó có miền biến đổi chuỗi nhẹ và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa vùng quyết định tính hỗ trợ (CDR) có các trình tự axit amin như được bộc lộ trong các đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056218, PCT/EP2017/056246, PCT/EP2017/056237 và PCT/EP2017/056227, như đã nộp ban đầu.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó là kháng thể kháng TNF α hoặc mảnh chức năng của nó có miền biến đổi chuỗi nhẹ và/hoặc miền biến đổi chuỗi nặng chứa một hoặc nhiều vùng CDR có trình tự axit amin như được bộc lộ trong SEQ ID NO:7, 9, 12, 14, 24 và 25 của đơn sáng chế quốc tế số: PCT/EP2017/056218, trong các trình tự SEQ ID NO:7-11 và 6 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056246, trong trình tự SEQ ID NO:7-12 của

đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056237, trong trình tự SEQ ID NO:1-4, 7 và 6 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056227, và tổ hợp của chúng. Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó là kháng thể kháng TNF α hoặc mảnh chức năng của nó có miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng chứa các vùng CDR có trình tự axit amin như được bộc lộ trong điểm 2 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056218, trong điểm 2 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056246, trong điểm 2 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056237 và/hoặc trong điểm 2 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056227, như đã nộp ban đầu. Theo phương án được ưu tiên khác nữa của sáng chế, ít nhất một kháng thể kháng TNF α hoặc mảnh chức năng của nó được chọn từ nhóm bao gồm kháng thể kháng TNF α hoặc mảnh chức năng của nó chứa trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng và/hoặc trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng nhẹ theo điểm 4 của đơn sáng chế số PCT/EP2017/056218, các điểm 5 và 6 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056246, các điểm 5 và 6 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056237, điểm 4 của đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/056227, và tổ hợp của chúng.

Lớp phủ được chất chứa chất đệm. Tính chất của chất đệm không bị giới hạn cụ thể và bao gồm tất cả các chất đệm đảm bảo tính ổn định và hoạt tính của kháng thể và mảnh chức năng của nó trong dung dịch. Theo một phương án của sáng chế, chất đệm được chọn từ nhóm bao gồm chất đệm axetat; chất đệm xitrat; chất đệm histidin; chất đệm succinat; chất đệm phosphat; chất đệm hydroxymetylaminometan (TRIS); và tổ hợp của chúng.

Không có giới hạn cụ thể về chất kết dính polyme được sử dụng trong phương pháp của sáng chế để bào chế dạng liều rắn. Các ví dụ về chất kết dính polyme thích hợp cho sáng chế bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC); hydroxypropyl xenluloza (HPC), metylxenluloza (MC); polyvinylpyrrolidon (PVP); copolyme ghép poly(vinylalcohol) macrogol (ví dụ, Kollidon® IR); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 2 : 1 (ví dụ, Eudragit® NM 30D hoặc Eudragit® NE 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimethylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,1 (ví dụ, Eudragit® RS 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimethylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,2 (ví dụ, Eudragit® RL 30D); etylxenluloza (ví dụ, Surelease® hoặc Aquacoat® ECD); polyvinyl axetat (ví dụ,

Kollicoat® SR 30D); và tổ hợp của chúng. Chất kết dính polyme có thể được cung cấp ở dạng bất kỳ để cho phép hòa tan hoặc phân tán chất kết dính polyme trong dung dịch hoặc huyền phù chứa nước. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chất kết dính polyme được cung cấp dưới dạng dung dịch hoặc hệ phân tán (huyền phù) trong nước.

Theo một phương án của sáng chế, chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất thích hợp để phủ được chất giải phóng tức thì. Do đó, lớp phủ được chất của dạng liệu rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế bằng cách sử dụng chất kết dính polyme thích hợp cho lớp phủ giải phóng tức thì để tạo ra sự giải phóng tức thì của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ các dạng liệu. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “giải phóng tức thì” có nghĩa là mô tả lớp phủ được chất trong đó nhiều hơn 60%, tốt hơn là nhiều hơn 70%, tốt hơn nữa là nhiều hơn 80%, vẫn tốt hơn nữa là nhiều hơn 90%, tốt nhất là 95%, lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được giải phóng từ lớp phủ được chất sau 2 giờ, tốt hơn là sau 1 giờ, vẫn tốt hơn nữa là sau 0,5 giờ, tiếp xúc với môi trường chứa nước. Khi được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “môi trường chứa nước” có thể dùng để chỉ dung dịch hoặc huyền phù trong đó phần lớn là nước. Môi trường này bao gồm cả dịch ruột.

Để xác định lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng được giải phóng từ lớp phủ được chất làm lớp phủ ngoài cùng của dạng liệu rắn vào dung dịch chứa nước, lớp được chất được lắng đọng trên lõi trơ có thể được ngâm trong thể tích xác định của dung dịch chứa nước (tốt hơn là được đậm) trong khoảng thời gian xác định dưới điều kiện khuấy liên tục dung dịch chứa nước và nồng độ thu được của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong dung dịch chứa nước có thể được xác định và so sánh với lượng ban đầu được phủ trong quá trình tạo lớp, xét đến hiệu quả của quy trình và sự tăng trọng lượng. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “dung dịch chứa nước” có thể dùng để chỉ dung dịch hoặc huyền phù trong đó phần lớn là nước (ví dụ, nhiều hơn 30% trọng lượng, tốt hơn là nhiều hơn 40% trọng lượng, tốt hơn là nhiều hơn 50% trọng lượng, tốt hơn là nhiều hơn 60% trọng lượng, tốt nhất là nhiều hơn 70% trọng lượng là nước). Để thử nghiệm hòa tan, tốt hơn là dung dịch chứa nước có thể chứa chất đậm. Tương tự, sự giải phóng từ dạng liệu rắn có các lớp phủ bổ sung được lắng đọng trên lớp phủ được chất, ví dụ, lớp phủ giải phóng kéo dài

hoặc lớp phủ giải phóng chậm, có thể được xác định. Các phương pháp để xác định nồng độ kháng thể trong dung dịch chứa nước đã được biết đến trong lĩnh vực này và bao gồm, ví dụ, phương pháp đo mức độ hấp thụ ở bước sóng 280nm hoặc sử dụng thử nghiệm protein trên cơ sở chất phản ứng, so màu như thử nghiệm Bradford hoặc bằng thử nghiệm ELISA.

Cần hiểu rằng trong toàn bộ bản mô tả này, bất cứ khi nào đề cập đến sự hòa tan, hoặc thu hồi kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ, dạng liệu rắn/hệ phân phối được chất dạng đa hạt (như trong phần đã nêu ngay trên đây và dưới đây), ví dụ, bằng cách ngâm liên tục dạng liệu rắn/hệ phân phối được chất dạng đa hạt trong dung dịch chứa nước (chất đệm) dưới điều kiện khuấy liên tục (không đổi), ví dụ, sự thiết lập thử nghiệm sau đây, hoặc sự thiết lập thử nghiệm tiêu chuẩn liên quan đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, có thể được sử dụng: Sự giải phóng ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có thể được đánh giá bằng cách sử dụng thiết bị hòa tan chuẩn I (kiểu giỏ), II (kiểu cánh khuấy), III (kiểu hình trụ chuyển động lên xuống) hoặc thiết bị IV (kiểu dòng chảy), trong đó chất đệm (nghĩa là dung dịch đệm chứa nước) được làm cân bằng tại nhiệt độ 37°C. Thể tích chất đệm được sử dụng cho thử nghiệm hòa tan có thể được làm thích ứng, chẳng hạn bằng cách sử dụng bình nhỏ trong thiết bị I hoặc II để cho phép giảm thể tích cần thiết và có liên quan hơn về mặt sinh học. Sự giải phóng của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong khi hòa tan có thể được định lượng ngoại tuyến bằng phương pháp ELISA.

Theo một phương án của sáng chế, lớp phủ được chất là lớp phủ được chất giải phóng tức thì, cho phép thu hồi ít nhất 70%, tốt hơn là ít nhất 80%, tốt hơn nữa là ít nhất 90%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 95%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 97%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 99%, lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ lớp phủ được chất trong vòng 1 giờ ngâm liên tục dạng liệu rắn, có lớp phủ được chất làm lớp phủ ngoài cùng, trong dung dịch chứa nước (ví dụ, tại nhiệt độ 25°C hoặc cao hơn (ví dụ, nằm trong khoảng từ 25 đến 40°C, tốt hơn là khoảng 37°C)) dưới điều kiện khuấy liên tục dung dịch chứa nước.

Các chất kết dính polyme thích hợp cho lớp phủ giải phóng tức thì bao gồm hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC); Hydroxypropyl xenluloza (HPC), methylxenluloza (MC); polyvinylpyrrolidon (PVP); copolyme ghép poly(vinylalcohol) macrogol (ví dụ, Kollidon® IR). Tốt hơn nếu là chất kết dính polyme thích hợp cho

lớp phủ giải phóng tức thì được chọn từ HPMC, MC, và tổ hợp của chúng, tốt hơn là HPMC.

Theo phương án khác của sáng chế, chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài. Không có giới hạn cụ thể về ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài miễn là nó đảm bảo sự giải phóng kéo dài từ lớp phủ được chất, và miễn là nó không làm ảnh hưởng đến tính ổn định, hoạt tính và độ tan của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó. Thuật ngữ “giải phóng kéo dài” đã được biết đến trong lĩnh vực này. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “giải phóng kéo dài” có thể được sử dụng để mô tả sự giải phóng hoạt chất từ lớp phủ được chất hoặc dạng liều rắn, sao cho tỷ lệ đáng kể kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được giải phóng từ lớp phủ được chất hoặc dạng liều rắn khi tiếp xúc với môi trường chứa nước trong khoảng thời gian kéo dài, ví dụ, trong ít nhất 6 giờ, tốt hơn là ít nhất 10 giờ, tốt hơn nữa là ít nhất 14 giờ, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 18 giờ, tốt nhất là ít nhất 24 giờ.

Theo một phương án của sáng chế, chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài, cho phép thu hồi ít nhất 40%, tốt hơn là ít nhất 50%, tốt hơn nữa là ít nhất 60%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 70%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 80%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 85%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 90%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 93%, tốt nhất là ít nhất 95%, lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ lớp phủ được chất trong khoảng thời gian xác định (ví dụ, 4 giờ, hoặc 6 giờ, hoặc 8 giờ, hoặc 10 giờ, hoặc 12 giờ, hoặc 14 giờ, hoặc 16 giờ, hoặc 18 giờ, hoặc 20 giờ, hoặc 22 giờ, hoặc 24 giờ, hoặc 26 giờ, hoặc 28 giờ, hoặc 30 giờ, hoặc 32 giờ, v.v.) ngâm liên tục dạng liều rắn này trong dung dịch chứa nước (ví dụ, tại nhiệt độ 25°C hoặc cao hơn (ví dụ, nằm trong khoảng từ 25 đến 40°C, tốt hơn là khoảng 37°C)) dưới điều kiện khuấy liên tục. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài, cho phép giải phóng kéo dài ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong khoảng thời gian ít nhất 5 giờ, tốt hơn là ít nhất 10 giờ, tốt hơn nữa là ít nhất 15 giờ, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 20 giờ, tốt nhất là ít nhất 24 giờ, v.v., khi ngâm liên tục dạng liều rắn trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục dung dịch chứa nước. Theo phương án được ưu tiên theo cách khác của sáng chế, chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất chứa ít

nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài, cho phép giải phóng kéo dài ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong khoảng thời gian ít nhất 8 giờ, ít nhất 10 giờ, ít nhất 12 giờ, ít nhất 14 giờ, hoặc ít nhất 16 giờ khi ngâm liên tục dạng liều rắn trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục.

Cụ thể, đối với các điều kiện làm ảnh hưởng đến phân đường dạ dày-ruột, bao gồm cả hồi tràng và ruột già, như bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng, dạng liều rắn giải phóng kéo dài của chất có hoạt tính sinh học ở dạng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, có sự hấp thu toàn thân hạn chế có thể được mong muốn.

Đối với lớp phủ giải phóng kéo dài, ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài có thể được sử dụng làm chất kết dính polyme. Tuy nhiên nhiều hơn một, ví dụ, hai, ba hoặc bốn, chất kết dính polyme giải phóng kéo dài có thể được sử dụng làm chất kết dính polyme của chất lỏng phủ hoạt chất.

Chất kết dính polyme giải phóng kéo dài thích hợp cho sáng chế bao gồm poly(etyl acrylat, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 2 : 1 (ví dụ, Eudragit® NM 30D hoặc Eudragit® NM 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,1 (ví dụ, Eudragit® RS 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,2 (ví dụ, Eudragit® RL 30D); etylxenluloza (ví dụ, Surelease® hoặc Aquacoat® ECD), polyvinyl axetat (ví dụ, Kollicoat® SR 30D); và tổ hợp của chúng. Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài được chọn từ nhóm bao gồm poly(etyl acrylat, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 2 : 1 (ví dụ, Eudragit® NM 30D hoặc Eudragit® NE 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,1 (ví dụ, Eudragit® RS 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,2 (ví dụ, Eudragit® RL 30D); etylxenluloza (ví dụ, Surelease® hoặc Aquacoat® ECD), polyvinyl axetat (ví dụ, Kollicoat® SR 30D); và tổ hợp của chúng.

Phương pháp theo sáng chế, ở dạng chung nhất của nó, bao gồm bước thứ nhất là bước a), bào chế chất lỏng phủ hoạt chất, chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, chất đệm và ít nhất một chất kết dính polyme, dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù chứa nước. Các thành phần riêng biệt của chất lỏng phủ hoạt chất, nghĩa là ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, chất đệm và ít nhất một chất kết dính polyme, như đã xác định trên đây, có thể được cung cấp ở dạng bất kỳ để

cho phép đưa chúng vào dung dịch hoặc huyền phù chứa nước. Ví dụ, thành phần riêng biệt này có thể được cung cấp ở dạng bột, hạt nhỏ hoặc được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong dung môi, và sau đó có thể được hòa tan hoặc phân tán trong dung dịch hoặc huyền phù chứa nước.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “dung dịch hoặc huyền phù chứa nước” để chỉ dung dịch hoặc huyền phù, trong đó ít nhất 60%, tốt hơn là ít nhất 70%, tốt hơn nữa là ít nhất 80%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 90%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 95%, 97%, 98%, 99%, hoặc 99,5%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 99,9%, tốt nhất là 100%, dung môi được sử dụng là nước. Theo một phương án của sáng chế, chất lỏng phủ hoạt chất là dung dịch hoặc huyền phù chứa nước trong đó 100% dung môi được sử dụng là nước.

Không có giới hạn cụ thể về cách mà trong đó ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được đưa vào chất lỏng phủ hoạt chất. Ví dụ, kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có thể được cho thêm dưới dạng bột chứa các hạt có kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, ví dụ, dưới dạng bột được đông khô nhanh, sấy phun, sấy khô trong không khí hoặc sấy khô trong chân không, và nhờ đó hoàn nguyên trực tiếp kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong chất lỏng phủ hoạt chất. Thuật ngữ “bột” khi được sử dụng trong ngữ cảnh này cần được hiểu theo nghĩa rộng nhất của nó, bao gồm cả các hạt mịn cũng như các hạt lớn và các hạt nhỏ. Theo cách khác, kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có thể đã được thêm vào dung dịch, ví dụ, dưới dạng một phần của dung dịch chứa nước được thêm.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được cung cấp dưới dạng bột, bột này được cho thêm vào chất lỏng phủ hoạt chất. Đã phát hiện được rằng bằng cách cho thêm ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó dưới dạng bột vào chất lỏng phủ hoạt chất, có thể đạt được nồng độ của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong chất lỏng phủ hoạt chất cao hơn, để đảm bảo nồng độ của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất cao, nhờ đó làm giảm đến mức tối thiểu thời gian xử lý và tiếp xúc với các ứng suất bên ngoài đối với dạng liều rắn. Theo phương án được ưu tiên, ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được hòa tan trong chất lỏng phủ hoạt chất của bước a).

Nồng độ của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong chất lỏng phủ hoạt

chất không bị giới hạn cụ thể miễn là có thể đạt được tỷ lệ tải đích của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trên dạng liều rắn, và miễn là tính ổn định, hoạt tính và sự tương tác không thuận nghịch tối thiểu với các thành phần khác của chất lỏng phủ hoạt chất được đảm bảo đối với ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó. Theo một phương án của sáng chế, chất lỏng phủ hoạt chất chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/ml, tốt hơn là từ 0,1 đến 50 mg/ml, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 50 mg/ml, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 50 mg/ml, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 30 mg/ml, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 25 mg/ml, vẫn tốt hơn nữa là từ 5 đến 25 mg/ml, tốt nhất là khoảng 25 mg/ml, theo cách khác, tốt nhất là khoảng 15 mg/ml. Theo phương án khác của sáng chế, chất lỏng phủ hoạt chất chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 15% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,001 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 7% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 3,5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến 2,5% trọng lượng, tốt nhất là khoảng 1,4% trọng lượng, theo cách khác, tốt nhất là khoảng 4,7% trọng lượng. Theo phương án khác của sáng chế, chất lỏng phủ hoạt chất chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 300% trọng lượng, tốt hơn là từ 20 đến 200% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 50 đến 150% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 50 đến 115% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 85 đến 115% trọng lượng, tốt nhất là từ khoảng 90 đến 105% trọng lượng, theo cách khác tốt nhất là từ khoảng 45 đến 60% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chất kết dính polyme dạng rắn trong chất lỏng phủ hoạt chất.

Theo phương án khác của sáng chế, nồng độ của kháng thể trong chất lỏng phủ hoạt chất là nồng độ sao cho tạo ra lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế để cho phép dùng liều có hiệu quả điều trị của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó dưới dạng liều đơn vị riêng rẽ, ví dụ, ở dạng viên nén hoặc viên nang chứa nhiều dạng liều rắn (ví dụ, ở dạng nhiều viên tròn, hạt hoặc hạt nhỏ). Thuật ngữ “dùng” để chỉ cách và dạng trong đó chế phẩm tiếp xúc đầu tiên với cơ thể của bệnh nhân. Dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế có thể được dùng theo đường miệng hoặc theo cách khác bất kỳ để tạo ra sự tích lũy dạng liều rắn ở vị trí dự định của việc

dùng tại chỗ và/hoặc hấp thu vào mô của cơ thể. Tốt hơn là dạng liều rắn của sáng chế được dự định để dùng theo đường miệng. Thuật ngữ “liều có hiệu quả điều trị” là lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó cần thiết để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn. Lượng chính xác có thể thay đổi đối với các kháng thể khác nhau hoặc các mảnh chức năng của chúng và/hoặc đối với các bệnh nhân riêng rẽ, nhưng có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Chất lỏng phủ hoạt chất chứa chất đệm. Không có giới hạn cụ thể về tính chất của chất đệm và bao gồm tất cả các chất đệm đảm bảo được tính ổn định và hoạt tính của kháng thể và mảnh chức năng của nó trong dung dịch. Theo một phương án của sáng chế, chất đệm được chọn từ nhóm bao gồm chất đệm axetat; chất đệm xitrat; chất đệm histidin; chất đệm succinat; chất đệm phosphat; chất đệm hydroxymetylaminometan (TRIS); và tổ hợp của chúng; tốt hơn là chất đệm ở độ pH nhất định mà kháng thể cho trước có độ ổn định trong đó. Chất đệm này có thể có mặt trong huyền phù phủ hoạt chất với lượng bất kỳ để đảm bảo tính ổn định và hoạt tính của kháng thể và mảnh chức năng của nó trong dung dịch. Theo một phương án của sáng chế, chất đệm có mặt trong huyền phù phủ hoạt chất, huyền phù này chứa chất đệm với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,1 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% trọng lượng, tốt nhất là khoảng 4,5% trọng lượng, theo cách khác tốt nhất là khoảng 15% trọng lượng.

Chất kết dính polyme như đã xác định trên đây có thể được sử dụng ở dạng bất kỳ cho phép hòa tan hoặc phân tán trong chất lỏng phủ hoạt chất. Theo một phương án của sáng chế, chất kết dính polyme được cho thêm vào dung dịch hoặc huyền phù chứa nước dưới dạng chất rắn, ví dụ, ở dạng bột hoặc hạt nhỏ. Theo phương án khác, chất kết dính polyme đã ở trong dung dịch hoặc huyền phù, tốt hơn là dưới dạng một phần của dung dịch hoặc huyền phù chứa nước, và được cho thêm dưới dạng này vào chất lỏng phủ hoạt chất. Nếu chất kết dính polyme thích hợp cho sự giải phóng tức thì, chất kết dính polyme này sẽ có độ tan cao trong môi trường chứa nước. Do đó, chất kết dính polyme ở dạng thích hợp để hòa tan hoặc phân tán sẽ được hòa tan hoặc phân tán dễ dàng trong chất lỏng phủ hoạt chất. Nếu chất kết dính polyme chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài, ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài có thể được sử dụng ở dạng bất kỳ cho phép hòa tan hoặc phân tán trong chất

lông phủ hoạt chất. Theo phương án được ưu tiên, ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng được cho thêm vào chất lông phủ hoạt chất ở dạng huyền phù chứa nước (hệ phân tán chứa nước).

Không có giới hạn cụ thể về lượng chất kết dính polyme trong chất lông phủ hoạt chất miễn là chất lông phủ hoạt chất này có thể được sử dụng để xử lý bằng cách phun, và đồng thời đối với ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, tính ổn định, hoạt tính và sự tương tác không thuận nghịch tối thiểu với các thành phần khác của chất lông phủ hoạt chất được đảm bảo. Theo một phương án của sáng chế, chất lông phủ hoạt chất chứa nồng độ chất kết dính polyme sao cho làm tăng đến mức tối đa tốc độ xử lý (nghĩa là tốc độ phun), trong khi làm giảm đến mức tối thiểu việc tắc hệ thống ống và vòi phun. Theo phương án khác của sáng chế, chất lông phủ hoạt chất chứa chất kết dính polyme với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 3% trọng lượng, tốt nhất là khoảng 2,5% trọng lượng (phương án được ưu tiên trong đó lớp phủ được chất là lớp phủ được chất giải phóng tức thì), theo cách khác, tốt nhất là từ khoảng 7 đến 7,5% trọng lượng (phương án được ưu tiên trong đó lớp phủ được chất là lớp phủ được chất giải phóng kéo dài).

Theo một phương án của sáng chế, chất lông phủ hoạt chất trong bước a) chứa ít nhất một chất chống dính. Chất chống dính có thể cải thiện khả năng xử lý của dung dịch phủ hoạt chất. Chất chống dính có thể đặc biệt có lợi đối với các chất kết dính polyme như hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC); hydroxypropyl xenluloza (HPC), methylxenluloza (MC); polyvinylpyrrolidon (PVP); copolyme ghép poly(vinylalcohol) macrogol (ví dụ, Kollidon® IR), poly(etyl acrylat, methyl metacrylat) theo tỷ lệ 2 : 1 (ví dụ, Eudragit® NM 30D hoặc Eudragit® NE 30D); poly(etyl acrylat, methyl metacrylat, trimethylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,1 (ví dụ, Eudragit® RS 30D); poly(etyl acrylat, methyl metacrylat, trimethylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,2 (ví dụ, Eudragit® RL 30D); etylxenluloza (ví dụ, Surelease® hoặc Aquacoat® ECD), polyvinyl axetat (ví dụ, Kollicoat® SR 30D). Không có giới hạn cụ thể về chất chống dính cần được sử dụng trong chất lông phủ hoạt chất. Theo một phương án của sáng chế, chất chống dính được chọn từ silic dioxit dạng keo, silic oxit có độ xốp trung bình,

glyxerolmonostearat (GMS), axit stearic, magie stearat và bột talc, tốt hơn là silic oxit có độ xốp trung bình hoặc GMS, tốt hơn nữa là silic oxit có độ xốp trung bình. Không có giới hạn cụ thể về lượng chất chống dính cần được sử dụng trong chất lỏng phủ hoạt chất. Theo một phương án của sáng chế, chất lỏng phủ hoạt chất chứa chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50% trọng lượng, tốt hơn là từ 1 đến 30% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 10 đến 20% trọng lượng hoặc từ 5 đến 50% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chất kết dính polyme dạng rắn trong chất lỏng phủ hoạt chất.

Theo phương án khác của sáng chế chất lỏng phủ hoạt chất chứa i) ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 7% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 3,5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 2,5% trọng lượng, tốt nhất là khoảng 1,4% trọng lượng, theo cách khác tốt nhất là khoảng 4,7% trọng lượng; ii) chất kết dính polyme với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 5% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 1 đến 3% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 2 đến 3% trọng lượng, tốt nhất là khoảng 2,5% trọng lượng (phương án được ưu tiên trong đó lớp phủ được chất là lớp phủ được chất giải phóng tức thì), theo cách khác tốt nhất là từ khoảng 7 đến 7,5% trọng lượng (phương án được ưu tiên trong đó lớp phủ được chất là lớp phủ được chất giải phóng kéo dài); và iii) chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 3% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 2% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 1% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 0,6% trọng lượng, tốt nhất là khoảng 0,25% trọng lượng. Theo phương án khác, chất lỏng phủ hoạt chất chứa i) kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng; ii) chất kết dính polyme với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng; và iii) chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 1,25% trọng lượng.

Theo phương án được ưu tiên, chất lỏng phủ hoạt chất chứa i) kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2,5% trọng lượng; ii) chất kết dính polyme với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3% trọng lượng; và iii) chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,6% trọng lượng. Theo

phương án được ưu tiên theo cách khác, chất lỏng phủ hoạt chất chứa i) kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng khoảng 2,5% trọng lượng; ii) chất kết dính polyme với lượng khoảng 2,5% trọng lượng; và iii) chất chống dính với lượng khoảng 0,25% trọng lượng. Theo phương án được ưu tiên theo cách khác, chất lỏng phủ hoạt chất chứa i) kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng khoảng 1,5% trọng lượng; ii) chất kết dính polyme với lượng khoảng 2,5% trọng lượng; và iii) chất chống dính với lượng khoảng 0,25% trọng lượng. Các phương án trong đoạn mô tả này là đặc biệt được ưu tiên, nếu ít nhất một chất kết dính polyme thích hợp cho sự giải phóng tức thì.

Theo phương án khác, chất lỏng phủ hoạt chất chứa i) kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng; ii) chất kết dính polyme với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20% trọng lượng; và iii) chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% trọng lượng. Theo phương án khác nữa, chất lỏng phủ hoạt chất chứa i) kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng; ii) chất kết dính polyme với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 15% trọng lượng; và iii) chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 1% trọng lượng. Các phương án trong đoạn mô tả này là đặc biệt được ưu tiên, nếu ít nhất một chất kết dính polyme chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng bằng cách sử dụng chất kết dính polyme chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài trong lớp phủ được chất, sự giải phóng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ lớp phủ được chất trong môi trường chứa nước có thể được cải biến để tạo ra đặc tính giải phóng kéo dài. Bằng cách điều chỉnh tỷ lệ của ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài so với ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó (trọng lượng/trọng lượng) trong chất lỏng phủ hoạt chất, tốc độ giải phóng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có thể được cải biến, sao cho tỷ lệ cao hơn dẫn đến tốc độ giải phóng chậm hơn. Nhờ đó, tốc độ giải phóng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ lớp phủ được chất có thể được làm thích ứng với các yêu cầu riêng biệt của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được sử dụng, vị trí giải phóng và tình trạng bệnh cần được điều trị bằng dạng liều rắn. Do đó, theo một phương án của sáng chế, ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài (S) và ít

nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó (A) có mặt trong chất lỏng phủ hoạt chất với tỷ lệ S/A (trọng lượng/trọng lượng) nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100, tốt hơn là từ 0,5 đến 50, tốt hơn nữa là từ 1 đến 30, vẫn tốt hơn nữa là từ 5 đến 30, vẫn tốt hơn nữa là từ 10 đến 30, vẫn tốt hơn nữa là từ 15 đến 25, theo cách khác, từ 0,5 đến 200.

Theo phương án khác của sáng chế, chất lỏng phủ hoạt chất trong bước a) chứa ít nhất một chất dẻo hóa. Các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng chất dẻo hóa, cụ thể là khi chất kết dính polyme chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài, có thể cải thiện đáng kể các đặc tính của lớp phủ được chất tạo thành, bao gồm cả tính toàn vẹn của lớp phủ được chất tạo thành và đặc tính giải phóng kéo dài được cải thiện. Không có giới hạn cụ thể về chất dẻo hóa cần được sử dụng trong chất lỏng phủ hoạt chất. Theo một phương án của sáng chế, chất dẻo hóa được chọn từ nhóm bao gồm trietyl xitrat, polyetylen glycol, axetyl trietyl xitrat, butyl xitrat, polysorbat, 1, 2-polypropylen glycol, (TEC) và dibutyl seboxat (DBS). Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chất dẻo hóa được chọn từ nhóm bao gồm trietyl xitrat (TEC) và dibutyl seboxat (DBS). Không có giới hạn cụ thể về lượng chất dẻo hóa cần được sử dụng trong chất lỏng phủ hoạt chất. Theo một phương án của sáng chế, chất lỏng phủ hoạt chất chứa chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 35% trọng lượng, tốt hơn là từ 10 đến 30% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 20 đến 25% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chất kết dính polyme dạng rắn trong chất lỏng phủ hoạt chất.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng đối với các dạng liều rắn trong đó sự giải phóng được kéo dài chậm và không đổi, ví dụ, trong khoảng thời gian 20 giờ hoặc 24 giờ hoặc lâu hơn, là điều mong muốn, chất dẻo hóa kỵ nước như DBS (so với chất dẻo hóa ưa nước hơn) tạo ra các kết quả rất có lợi, để tạo ra sự giải phóng chậm và ổn định hơn của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp được chất. Do đó, theo một phương án của sáng chế, khi chất kết dính polyme chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài, chất dẻo hóa trong chất lỏng phủ hoạt chất là DBS.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, chất lỏng phủ hoạt chất trong bước a) chứa ít nhất một chất tăng cường hợp nhất. Chất tăng cường hợp nhất, cụ thể là khi chất kết dính polyme chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài, có thể cải thiện đáng kể các đặc tính của lớp phủ được chất tạo thành, bao gồm cả tính toàn

vện của lớp phủ được chất tạo thành và đặc tính giải phóng kéo dài được cải thiện. Không có giới hạn cụ thể về chất tăng cường hợp nhất cần được sử dụng trong chất lỏng phủ hoạt chất. Theo một phương án của sáng chế, chất tăng cường hợp nhất cần được sử dụng trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat 20, polysorbat 28, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 65, polysorbat 80, polysorbat 81, polysorbat 85, poloxame 124, poloxame 181, poloxame 188, poloxame 237, poloxame 331, poloxame 338 và poloxame 407, glyxeryl monostearat, dầu thầu dầu polyetoxy hóa, dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40, macrogol 15 hydroxystearat, polyoxyl 15 hydroxystearat, caprylocaproyl macrogol-8 glyxerit, D- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat, glyxeryl monostearat, lexitin, sorbitan monopalmitat, các rượu béo như rượu xetylic hoặc rượu oleylic, natri glycolat, natri de(s)oxycolat, polyetylen glycol, polypropylen glycol, alkyl poly(etylen oxit), alkyl glycosit, alkyl polyglucosit, octyl glucosit, dexyl maltosit, propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol™ 90), và tổ hợp của chúng. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chất tăng cường hợp nhất là propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol™ 90). Không có giới hạn cụ thể về lượng chất tăng cường hợp nhất cần được sử dụng trong chất lỏng phủ hoạt chất. Theo một phương án của sáng chế, chất lỏng phủ hoạt chất chứa chất tăng cường hợp nhất với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là từ 2 đến 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 5 đến 10% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chất kết dính polyme giải phóng dạng rắn trong chất lỏng phủ hoạt chất.

Theo một phương án, chất lỏng phủ hoạt chất trong bước a) và/hoặc chất lỏng phủ giải phóng kéo dài trong bước d) chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt. Chất hoạt động bề mặt có thể có mặt trong chất lỏng phủ hoạt chất và/hoặc chất lỏng phủ giải phóng kéo dài với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,005 đến 2,0% trọng lượng, từ 0,01 đến 1% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 0,8% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ khoảng 0,1 đến 0,5% trọng lượng. Các chất hoạt động bề mặt thích hợp cho chất lỏng phủ hoạt chất trong bước a) và/hoặc chất lỏng phủ giải phóng kéo dài trong bước d) được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat 20, polysorbat 28, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 65, polysorbat 80, polysorbat 81, polysorbat 85, poloxame 124, poloxame 181, poloxame 188, poloxame 237, poloxame 331, poloxame 338 và poloxame 407, glyxeryl monostearat, dầu thầu dầu polyetoxy hóa, dầu thầu dầu hydro

hóa PEG-40, macrogol 15 hydroxystearat, polyoxyl 15 hydroxystearat, caprylocaproyl macrogol-8 glyxerit, D- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat, glyxeryl monostearat, lexitin, sorbitan monopalmitat, rượu xetylic, rượu oleylic, natri glycolat, natri de(s)oxycholát, polyetylen glycol, polypropylen glycol, alkyl poly(etylen oxit), alkyl glycosit, alkyl polyglucosit, octyl glucosit, dexyl maltosit, và tổ hợp của chúng.

Chất lỏng phủ hoạt chất trong bước a) và/hoặc chất lỏng phủ giải phóng kéo dài trong bước d) của phương pháp theo sáng chế có thể tùy ý chứa ít nhất một tá dược khác. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tá dược” để chỉ chất không phải chất điều trị được cho thêm vào chế phẩm để tạo ra độ đồng nhất, độ nhót hoặc hiệu quả làm ổn định mong muốn. Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một tá dược khác được chọn từ các tá dược được dụng như chất chống oxy hóa, chất làm ẩm, chất keo bảo vệ, thuốc nhuộm, chất độn, chất ức chế proteaza, chất làm tăng độ thấm, và tổ hợp của chúng. Theo phương án cụ thể của sáng chế, chất lỏng phủ hoạt chất trong bước a) chứa ít nhất một chất độn, tốt hơn là ít nhất một chất độn được chọn từ nhóm bao gồm dextroza, manitol, sorbitol, xylitol, trehaloza, sucroza, các axit amin như arginin, histidin, glyxin, alanin, lysin, prolin, leuxin, axit glutamic, serin, axit aspartic và asparagin, và các muối tương ứng của chúng. Chất lỏng phủ hoạt chất có thể chứa, ví dụ, ít nhất một chất độn với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 30% trọng lượng, từ 0,1 đến 20% trọng lượng, hoặc từ 0,5 đến 10% trọng lượng so với tổng hàm lượng chất rắn trong chất lỏng phủ hoạt chất.

Các thành phần riêng biệt của bước a) có thể được trộn lẫn để tạo ra chất lỏng phủ hoạt chất bằng thiết bị trộn thông thường bất kỳ. Các thiết bị trộn này đã được biết đến trong lĩnh vực này và bao gồm, ví dụ, máy trộn có cánh khuấy, máy khuấy từ. Thiết bị trộn có thể là bộ phận tích hợp của thiết bị phủ phun được sử dụng cho bước b).

Trong bước b) của phương pháp theo sáng chế, đơn vị lõi trơ được tạo lớp bằng chất lỏng phủ hoạt chất bằng cách phủ phun. Trong bước này, ví dụ, thiết bị phủ phun tầng sôi hoặc thiết bị phủ kiểu chảo có thể được sử dụng. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, thiết bị phủ phun tầng sôi được sử dụng. Việc sử dụng thiết bị phủ phun tầng sôi để phủ phun đơn vị lõi trơ đã được biết đến trong lĩnh vực này. Các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng trong khi phủ phun, việc kiểm soát nhiệt độ và áp suất mà chất lỏng phủ hoạt chất được cho tiếp xúc với, cũng như thời gian xử lý là rất

quan trọng để bảo vệ hoạt tính và tính ổn định của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó. Do đó, có lợi nếu ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó ở dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế, nếu các thông số và điều kiện được sử dụng trong khi phủ phun được kiểm soát cẩn thận.

Do đó, theo một phương án của sáng chế, trong khi phủ phun, trong bước b) áp suất không khí phun sương ở vòi phun thấp hơn 200 kPa, tốt hơn là thấp hơn 100 kPa, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 100 kPa, vẫn tốt hơn nữa là từ 10 đến 50 kPa, vẫn tốt hơn nữa là từ 25 đến 50 kPa. Theo phương án khác của sáng chế, thiết bị phủ phun được thiết lập tại nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ nóng chảy (T_m) của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó. Điều này cần được hiểu theo nghĩa là trong trường hợp có nhiều hơn một kháng thể hoặc mảnh chức năng được đưa vào chất lỏng phủ hoạt chất, nhiệt độ cần ở mức thấp hơn nhiệt độ nóng chảy (T_m) của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có T_m thấp nhất. Theo phương án khác nữa của sáng chế, thiết bị phủ phun được thiết lập tại nhiệt độ thấp hơn 65°C, tốt hơn là từ 25°C đến 60°C, tốt hơn nữa là từ 35°C đến 55°C, vẫn tốt hơn nữa là từ 40°C đến 50°C, vẫn tốt hơn nữa là từ 42°C đến 50°C. Theo phương án khác nữa của sáng chế, thiết bị phủ phun tầng sôi được sử dụng và trong thiết bị phủ phun tầng sôi, nhiệt độ không khí đi vào thấp hơn 65°C, tốt hơn là từ 25°C đến 60°C, tốt hơn nữa là từ 35°C đến 55°C, vẫn tốt hơn nữa là từ 40°C đến 50°C, vẫn tốt hơn nữa là từ 42°C đến 50°C. Thuật ngữ “nhiệt độ không khí đi vào” hoặc “nhiệt độ đầu vào” là nhiệt độ của không khí được sử dụng để hóa lỏng tầng này. Do đó, nhiệt độ không khí đi vào cùng với tốc độ phun xác định nhiệt độ trong buồng phun và do đó là nhiệt độ mà kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong chất lỏng bao được cho tiếp xúc với trong khi phủ phun.

Không có giới hạn cụ thể về thiết bị phủ phun tầng sôi cần được sử dụng cho sáng chế. Thiết bị phủ phun tầng sôi đã được biết đến trong lĩnh vực này và bao gồm, ví dụ, thiết bị tầng sôi được phát triển và bán trên thị trường bởi GEA Group, Glatt GmbH, Freund-Vector Corporation and Inora Pharmaceutical Machinery Co. Theo một phương án của sáng chế, chất lỏng phủ hoạt chất được phun lên đơn vị lõi trợ bằng cách sử dụng thiết bị phủ phun tầng sôi phun từ dưới lên. Theo phương án khác của sáng chế, chất lỏng phủ hoạt chất được phun lên đơn vị lõi trợ bằng cách sử dụng thiết bị phủ phun tầng sôi phun từ trên xuống. Các thông số bổ sung trong ngữ cảnh của thiết bị phủ phun tầng sôi phun từ trên xuống có thể được điều chỉnh theo lợi ích

của phương pháp theo sáng chế bao gồm tần suất khuấy trong đồ chứa; vị trí vòi phun; tốc độ dòng của máy bơm; tốc độ phun; và vận tốc không khí đi vào.

Theo bước c) của phương pháp theo sáng chế, đơn vị lõi tro đã tạo lớp được chất ướt được sấy khô, hoặc đồng thời với bước b), hoặc sau khi bước b) đã được hoàn thành, để tạo ra dạng liệu rắn đã sấy khô. Thuật ngữ “đơn vị lõi tro được tạo lớp được chất ướt” dùng để chỉ đơn vị lõi tro, đã được tạo lớp bằng chất lỏng phủ hoạt chất bằng cách phủ phun, nhưng vẫn duy trì lượng dung môi đủ từ chất lỏng phủ hoạt chất làm cho lớp phủ được chất đã phủ vẫn còn ướt. Trong khi sấy khô, dung môi trên đơn vị lõi tro được tạo lớp được chất ướt được loại bỏ. Các phương tiện để sấy khô đơn vị lõi tro được tạo lớp được chất ướt đã được biết đến trong lĩnh vực này, và bao gồm, ví dụ tầng sôi, buồng sấy khô hoặc lò.

Thuật ngữ “được sấy khô” hoặc “sấy khô” khi đề cập đến dạng liệu rắn (ví dụ, như trong thuật ngữ “dạng liệu rắn được sấy khô”) có nghĩa là tốt hơn nếu dạng liệu rắn chứa hàm lượng dung môi dư với lượng nhỏ hơn 10%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 7%, vẫn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5%, vẫn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 3%, vẫn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2% và tốt nhất là nhỏ hơn 1,5%. Lượng dung môi dư có thể được xác định bằng cách xác định hàm lượng ẩm của dạng liệu rắn. Do đó, tốt hơn là dạng liệu rắn theo sáng chế sau bước c), hoặc sau bước d) nếu lớp phủ bổ sung ở dạng lớp phủ giải phóng kéo dài được phủ sau bước c), chứa độ ẩm nhỏ hơn 10%, tốt hơn là độ ẩm nhỏ hơn 7%, tốt hơn nữa là độ ẩm nhỏ hơn 5%, vẫn tốt hơn nữa là độ ẩm nhỏ hơn 3%, vẫn tốt hơn nữa là độ ẩm nhỏ hơn và tốt nhất là độ ẩm nhỏ hơn 1,5%. Một phương pháp để xác định độ ẩm của dạng liệu rắn cho trước bất kỳ là kỹ thuật xác định mức độ hao hụt khi khô (Loss on Drying: LOD). Ví dụ, lượng độ ẩm có trong dạng liệu rắn có thể được xác định theo trọng lượng bằng cách sử dụng kỹ thuật LOD tại nhiệt độ 105°C trong 1 giờ.

Hoạt tính và tính ổn định của kháng thể và mảnh chức năng của nó như được sử dụng cho sáng chế là rất nhạy cảm với ứng suất bên ngoài như sự thay đổi bất thường của nhiệt độ và cụ thể là với nhiệt độ tăng. Do đó, theo phương pháp của sáng chế, nhiệt độ trong khi sấy khô ở mức sao cho bảo vệ được hoạt tính và tính ổn định của kháng thể và mảnh chức năng của nó và đồng thời cho phép sấy khô hữu hiệu đơn vị lõi tro được tạo lớp được chất ướt.

Theo một phương án của sáng chế, đơn vị lõi tro được tạo lớp được chất ướt

được sấy khô đồng thời với bước b). Đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt có thể được sấy khô đồng thời với bước b) bằng cách sử dụng dòng không khí đi vào của tầng sôi. Theo sáng chế, việc sấy khô đồng thời của đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt là đặc biệt thích hợp cho các lớp phủ được chất giải phóng tức thì, nghĩa là các lớp phủ được chất trong đó ít nhất một chất kết dính polyme thích hợp cho sự giải phóng tức thì như đã xác định trên đây. Việc sấy khô đồng thời đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt có ưu điểm là làm giảm thời gian xử lý bằng cách kết hợp việc phủ phun và sấy khô đơn vị lõi trơ trong một bước. Theo một phương án của sáng chế, trong đó tốt hơn là thiết bị phủ phun tầng sôi được sử dụng và, các đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt được sấy khô đồng thời với bước b), không khí đi vào có nhiệt độ tối đa 65°C , tốt hơn là lên đến 60°C , tốt hơn nữa là tối đa 55°C , tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 40 đến 50°C .

Theo phương án khác của sáng chế, đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt được sấy khô sau khi bước b) đã được hoàn thành. Các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng đối với các lớp phủ được chất chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài, được dự định để giải phóng kéo dài trong môi trường chứa nước, việc sấy khô đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt sau khi bước b) đã được hoàn thành cải thiện đặc tính giải phóng kéo dài của lớp phủ được chất tạo thành do sự hóa rắn lớp phủ polyme. Do đó, theo phương án được ưu tiên của sáng chế, đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt, được sấy khô sau khi bước b) đã được hoàn thành, chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng nếu chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài, việc sấy khô lớp lõi trơ có lớp được chất ướt sau bước b) trong thiết bị tầng sôi hoặc lò được thiết lập tại nhiệt độ cho trước cải thiện đáng kể đặc tính hòa tan của lớp phủ được chất tạo thành, để tạo ra đặc tính giải phóng kéo dài được cải thiện của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ lớp phủ được chất trong môi trường chứa nước. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “lò” cần được hiểu theo nghĩa rộng nhất của nó, nghĩa là buồng được sử dụng để gia nhiệt và sấy khô và còn bao gồm, ví dụ, thuật ngữ “buồng sấy khô”. Các lò hoặc buồng sấy khô thích hợp cho mục đích của phương pháp theo sáng chế đã được biết đến trong lĩnh vực này. Thiết bị tầng sôi thích hợp cho mục đích của phương pháp theo sáng chế đã được

biết đến trong lĩnh vực này, và bao gồm, ví dụ, thiết bị tăng sôi quy mô lớn. Không có giới hạn cụ thể về nhiệt độ mà khi đó đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt được sấy khô, nếu được sấy khô sau khi bước b) đã được hoàn thành, miễn là nó bảo vệ được tính ổn định và hoạt tính của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được chứa trong lớp phủ được chất. Nhiệt độ không cao hơn 65°C , trong khi sấy khô sau khi bước b) đã được hoàn thành, đã được phát hiện là cho phép đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt, chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài, cần được sấy khô đủ để tạo ra đặc tính giải phóng kéo dài tối ưu, trong khi vẫn bảo vệ được tính ổn định và hoạt tính của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất. Do đó, theo một phương án của sáng chế, nhiệt độ không cao hơn 65°C , tốt hơn là không cao hơn 60°C , tốt hơn nữa là không cao hơn 55°C , trong khi sấy khô đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt, chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài. Theo phương án khác của sáng chế, trong khi sấy khô đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt, chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài, nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ nóng chảy (T_m) của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó. Điều này cần được hiểu theo nghĩa là trong trường hợp có nhiều hơn một kháng thể hoặc mảnh chức năng được đưa vào đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt, nhiệt độ cần phải thấp hơn nhiệt độ nóng chảy (T_m) của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có T_m thấp nhất. Đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt có thể được sấy khô cho đến khi thu được dạng liều rắn đã sấy khô. Dạng liều rắn này ở dạng khô, khi tỷ lệ lớn dung môi được sử dụng trong chất lỏng phủ hoạt chất đã được loại bỏ bằng cách làm bay hơi. Theo một phương án của sáng chế, dạng liều rắn cần được hiểu là được sấy khô, khi hàm lượng dung môi dư của dạng liều rắn, tốt hơn là nhỏ hơn 15%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10%, vẫn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 7%, vẫn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5%, tốt nhất là nhỏ hơn 3%, 2%, 1% hoặc 0,5%, so với tổng trọng lượng của dạng liều rắn. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt, chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài, được sấy khô trong tối đa 30 giờ, tốt hơn nữa là trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 24 giờ. Việc sấy khô có thể được hỗ trợ thêm bằng môi trường chân không.

Theo một phương án, sau bước c), phương pháp theo sáng chế còn bao gồm bước d) phủ ít nhất một lớp phủ bổ sung ở dạng lớp phủ giải phóng kéo dài, bằng cách tạo lớp dạng liều rắn của bước c) với chất lỏng phủ giải phóng kéo dài bằng cách phủ

phun, tốt hơn là phủ phun tầng sôi, và sau đó sấy khô dạng liều rắn ướt đã tạo lớp bằng cách sử dụng lò hoặc thiết bị tầng sôi.

Không có giới hạn cụ thể về ít nhất một polyme giải phóng kéo dài cần được sử dụng trong bước d) miễn là nó đảm bảo sự giải phóng kéo dài của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ dạng liều rắn. Đối với lớp phủ giải phóng kéo dài, ít nhất một polyme giải phóng kéo dài có thể được sử dụng làm polyme. Tuy nhiên nhiều hơn một, ví dụ, hai, ba hoặc bốn, polyme giải phóng kéo dài có thể được sử dụng làm polyme của chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

Các polyme giải phóng kéo dài thích hợp cho lớp phủ giải phóng kéo dài của bước d) của sáng chế bao gồm poly(etyl acrylat, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 2 : 1 (ví dụ, Eudragit® NM 30D, Eudragit® NE 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimethylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,1 (ví dụ, Eudragit® RS 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimethylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,2 (ví dụ, Eudragit® RL 30D); etylxenluloza (ví dụ, Surelease® hoặc Aquacoat® ECD), polyvinyl axetat (ví dụ, Kollicoat® SR 30D). Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một polyme giải phóng kéo dài được chọn từ nhóm bao gồm poly(etyl acrylat, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 2 : 1 (ví dụ, Eudragit® NM 30D, Eudragit® NE 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimethylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,1 (ví dụ, Eudragit® RS 30D); poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimethylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,2 (ví dụ, Eudragit® RL 30D); etylxenluloza (ví dụ, Surelease® hoặc Aquacoat® ECD), polyvinyl axetat (ví dụ, Kollicoat® SR 30D); và tổ hợp của chúng. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, polyme giải phóng kéo dài được cung cấp ở dạng hệ phân tán chứa nước.

Không có giới hạn cụ thể về nồng độ của polyme giải phóng kéo dài trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài của bước d) miễn là nó cho phép phủ chất lỏng phủ giải phóng kéo dài cho đơn vị lõi trơ có lớp được chất bằng cách sử dụng phương pháp phủ phun; và miễn là lớp phủ giải phóng kéo dài tạo thành tạo ra đặc tính giải phóng kéo dài cho ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất khi dạng liều rắn này, chứa lớp phủ giải phóng kéo dài được lắng đọng trên lớp phủ được chất, tiếp xúc với môi trường chứa nước. Theo một phương án của sáng chế, chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa nồng độ của polyme sao cho làm tăng đến mức

tối đa tốc độ xử lý (nghĩa là tốc độ phun), trong khi làm giảm đến mức tối thiểu sự tắc hệ thống ống và vòi phun. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa polyme giải phóng kéo dài với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là từ 1 đến 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là 2 đến 10% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 5 đến 10% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 6 đến 9% trọng lượng, ví dụ, từ khoảng 7 đến 9% trọng lượng, từ khoảng 6 đến 8,5% trọng lượng, từ 6,5 đến 8% trọng lượng, từ khoảng 7 đến 7,5% trọng lượng, hoặc khoảng 8% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

Lượng lớp phủ giải phóng kéo dài được lắng đọng trên đơn vị lõi trợ được phủ được chất đã được phát hiện là làm ảnh hưởng đến đặc tính giải phóng kéo dài, sao cho lượng lớp phủ giải phóng kéo dài lớn hơn làm chậm sự giải phóng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ dạng liều rắn trong môi trường chứa nước. Theo một phương án của sáng chế, dạng liều rắn sau bước d) chứa trọng lượng polyme tăng lên nằm trong khoảng từ 1 đến 35% trọng lượng, tốt hơn là từ 2,5 đến 25% trọng lượng, ví dụ, từ 4,5 đến 25% trọng lượng, từ 5 đến 20% trọng lượng, hoặc từ 10 đến 20% trọng lượng, so với dạng liều rắn trước bước d).

Chất lỏng phủ giải phóng kéo dài được phủ cho dạng liều rắn đã sấy khô của bước c) (nghĩa là đơn vị lõi trợ được phủ được chất) sử dụng phương pháp phủ phun, tốt hơn là phủ phun tầng sôi. Liên quan đến các thông số chung để phủ phun nói chung và phủ phun tầng sôi nói riêng, tham khảo các thông số và việc thiết lập đã mô tả trên đây đối với bước b) của phương pháp theo sáng chế. Theo một phương án của sáng chế, trong bước d), bằng cách sử dụng thiết bị phủ tầng sôi, nhiệt độ không khí đi vào trong thiết bị phủ tầng sôi không cao hơn 65°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 35 đến 60°C, tốt hơn nữa là từ 45 đến 55°C và/hoặc áp suất phun sương ở vòi phun nằm trong khoảng từ 10 đến 100kPa, tốt hơn là từ 10 đến 100kPa, tốt hơn nữa là từ 25 đến 100kPa.

Không có giới hạn cụ thể về nhiệt độ mà khi đó dạng liều rắn ướt đã tạo lớp được sấy khô trong lò hoặc trong tầng sôi, miễn là tính ổn định và hoạt tính của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được chứa trong lớp phủ được chất được bảo toàn và nhiệt độ này đủ đảm bảo rằng dạng liều thu được ở trạng thái khô. Nhiệt độ không cao hơn 65°C, tốt hơn là từ khoảng 40 đến 60°C, đã được phát hiện là cho phép dạng liều rắn ướt đã tạo lớp, chứa ít nhất một polyme giải phóng kéo dài, được

sấy khô đủ để tạo ra đặc tính giải phóng kéo dài tối ưu, trong khi bảo toàn tính ổn định và hoạt tính của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất. Do đó, theo một phương án của sáng chế, nhiệt độ của lò hoặc tầng sôi không cao hơn 65°C, tốt hơn là từ khoảng 40 đến 60°C, trong khi sấy khô dạng liều rắn ướt đã tạo lớp của bước d), chứa ít nhất một polyme giải phóng kéo dài.

Dạng liều rắn ướt đã tạo lớp có thể được sấy khô cho đến khi dạng liều rắn khô chứa lớp phủ được chất và thu được lớp phủ giải phóng kéo dài trên lớp được chất. Lớp phủ giải phóng kéo dài của dạng liều rắn là khô, khi tỷ lệ lớn dung môi được sử dụng trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài phủ lên dạng liều rắn đã sấy khô của bước c) được loại bỏ bằng cách làm bay hơi. Theo một phương án của sáng chế, lớp phủ giải phóng kéo dài của bước d) cần được hiểu là khô, khi hàm lượng dung môi dư của dạng liều rắn này, tốt hơn là nhỏ hơn 15%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10% vẫn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 7%, vẫn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5%, tốt nhất là nhỏ hơn 3%, 2%, 1% hoặc 0,5%, so với tổng trọng lượng của dạng liều rắn.

Theo một phương án của sáng chế, chất lỏng phủ giải phóng kéo dài còn chứa chất chống dính. Tốt hơn là chất chống dính là chất được chọn từ nhóm đã liệt kê trên đây đối với chất lỏng phủ hoạt chất, và tốt hơn là có mặt trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50% trọng lượng, tốt hơn là từ 1 đến 30% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 5 đến 20% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là khoảng 10% trọng lượng, so với tổng lượng polyme dạng rắn. Cụ thể, nếu polyme giải phóng kéo dài là poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimethylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,1 (ví dụ, Eudragit® RS 30D), poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimethylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,2 (ví dụ, Eudragit® RL 30D), tổ hợp của nó, và chất tương tự, chất chống dính, ví dụ, với lượng 10% trọng lượng so với tổng lượng polyme dạng rắn trong chất lỏng phủ, có thể làm giảm đến mức tối thiểu sự kết tụ.

Theo phương án khác của sáng chế, chất lỏng phủ giải phóng kéo dài trong bước d) chứa ít nhất một chất dẻo hóa. Việc sử dụng chất dẻo hóa, có thể cải thiện đáng kể các đặc tính của lớp phủ giải phóng kéo dài thu được, bao gồm cả tính toàn vẹn của lớp phủ giải phóng kéo dài tạo thành và đặc tính giải phóng kéo dài. Loại chất dẻo hóa được đưa vào chất lỏng phủ giải phóng kéo dài, có thể ảnh hưởng đến đặc tính giải phóng kéo dài trong môi trường chứa nước.

Không có giới hạn cụ thể về chất dẻo hóa cần được sử dụng trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chất dẻo hóa được chọn từ nhóm bao gồm trietyl xitrat (TEC), polyetylen glycol, axetyl trietyl xitrat, butyl xitrat, polysorbats, 1, 2-polypropylen glycol và dibutyl sebacat (DBS), tốt hơn là DBS. Không có giới hạn cụ thể về lượng chất dẻo hóa cần được sử dụng trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài. Theo một phương án của sáng chế, chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa chất dẻo hóa với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 35% trọng lượng, tốt hơn là từ 10 đến 30% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ khoảng 20 đến 25% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của polyme giải phóng kéo dài dạng rắn trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng đối với các dạng liều rắn trong đó sự giải phóng được kéo dài ở mức chậm và không đổi, ví dụ, trong khoảng thời gian 20 giờ hoặc 24 giờ, là mong muốn, chất dẻo hóa kỵ nước như DBS (so với chất dẻo hóa ưa nước hơn) tạo ra các kết quả rất có lợi, làm cho sự giải phóng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ lớp được chất được kéo dài ở mức chậm và ổn định hơn. Do đó, theo một phương án của sáng chế, chất dẻo hóa trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài là DBS.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, chất lỏng phủ giải phóng kéo dài trong bước d) chứa ít nhất một chất tăng cường hợp nhất. Các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng sự có mặt của chất tăng cường hợp nhất như propylen glycol monolaurat trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài có thể cải thiện đáng kể các đặc tính của lớp phủ giải phóng kéo dài thu được, bao gồm cả tính toàn vẹn của lớp phủ giải phóng kéo dài tạo thành và đặc tính giải phóng kéo dài được cải thiện. Ngoài ra, sự có mặt của chất tăng cường hợp nhất như propylen glycol monolaurat trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài có thể làm giảm đáng kể thời gian sấy khô cần thiết để tạo ra dạng liều rắn, nhờ đó làm giảm thời gian xử lý và chi phí. Nếu chất tăng cường hợp nhất được đưa vào chất lỏng phủ giải phóng kéo dài, lớp phủ giải phóng kéo dài thu được có thể làm cho tốc độ giải phóng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp được chất ổn định hơn nhiều, ví dụ, trong khoảng thời gian 24 giờ trong môi trường chứa nước. Cuối cùng, sự có mặt của chất tăng cường hợp nhất trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài có thể làm giảm đáng kể lượng lớp phủ giải phóng kéo dài cần thiết để mang lại sự giải phóng chậm tương đương và đặc tính giải phóng tương

đương của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó như khi không có chất tăng cường hợp nhất có mặt, do sự ảnh hưởng tích cực của nó lên việc sấy khô màng khi sử dụng hệ phân tán chứa nước là polyme.

Không có giới hạn cụ thể về chất tăng cường hợp nhất cần được sử dụng trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài. Theo một phương án của sáng chế, chất tăng cường hợp nhất cần được sử dụng trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài được chọn từ nhóm bao gồm polysorbat 20, polysorbat 28, polysorbat 40, polysorbat 60, polysorbat 65, polysorbat 80, polysorbat 81, polysorbat 85, poloxame 124, poloxame 181, poloxame 188, poloxame 237, poloxame 331, poloxame 338 và poloxame 407, glyxeryl monostearat, dầu thầu dầu polyetoxy hóa, dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40, macrogol 15 hydroxystearat, polyoxyl 15 hydroxystearat, caprylocaproyl macrogol-8 glyxerit, D- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat, glyxeryl monostearat, lexitin, sorbitan monopalmitat, các rượu béo như rượu xetylic hoặc rượu oleylic, natri glycolat, natri de(s)oxycholát, polyetylen glycol, polypropylen glycol, alkyl poly(etylen oxit), alkyl glycosit, alkyl polyglucosit, octyl glucosit, dexyl maltosit, propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol™ 90), và tổ hợp của chúng. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chất tăng cường hợp nhất cần được sử dụng trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài là propylen glycol monolaurat (ví dụ, Lauroglycol™ 90). Không có giới hạn cụ thể về lượng chất tăng cường hợp nhất cần được sử dụng trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài. Theo một phương án của sáng chế, chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa chất tăng cường hợp nhất với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là từ 2 đến 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 5 đến 10% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của polyme giải phóng kéo dài dạng rắn trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

Theo một phương án của sáng chế, lớp phủ giải phóng kéo dài của bước d), cho phép thu hồi ít nhất 60%, tốt hơn là ít nhất 70%, tốt hơn nữa là ít nhất 80%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 90%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 95%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 97%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 98%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 99%, tốt nhất là ít nhất 99,5%, lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ dạng liều rắn, với sự giải phóng được duy trì, trong khoảng thời gian xác định (ví dụ, 4 giờ, hoặc 6 giờ, hoặc 8 giờ, hoặc 10 giờ, hoặc 12 giờ, hoặc 14 giờ, hoặc 16 giờ, hoặc 18 giờ, hoặc 20 giờ, hoặc 22 giờ, hoặc 24 giờ, hoặc 26 giờ, hoặc 28 giờ, hoặc 30 giờ, hoặc 32 giờ,

v.v.) ngâm liên tục dạng liều rắn trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục dung dịch chứa nước này. Theo phương án khác của sáng chế, lớp phủ giải phóng kéo dài của bước d), cho phép thu hồi ít nhất 60%, tốt hơn là ít nhất 70%, tốt hơn nữa là ít nhất 80%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 90%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 95%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 97%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 98%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 99%, tốt nhất là ít nhất 99,5%, lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ dạng liều rắn, trong khoảng thời gian xác định (ví dụ, 4 giờ, hoặc 6 giờ, hoặc 8 giờ, hoặc 10 giờ, hoặc 12 giờ, hoặc 14 giờ, hoặc 16 giờ, hoặc 18 giờ, hoặc 20 giờ, hoặc 22 giờ, hoặc 24 giờ, hoặc 26 giờ, hoặc 28 giờ, hoặc 30 giờ, hoặc 32 giờ, v.v.) ngâm liên tục dạng liều rắn trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục dung dịch chứa nước này, với sự giải phóng được duy trì có tốc độ giải phóng gần như không đổi trong ít nhất 8 giờ, tốt hơn là ít nhất 12 giờ, tốt hơn nữa là ít nhất 16 giờ, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 20 giờ, tốt nhất là ít nhất 24 giờ.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, lớp phủ giải phóng kéo dài của bước d), đảm bảo giải phóng kéo dài của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong khoảng thời gian ít nhất 5 giờ, tốt hơn là ít nhất 8 giờ, tốt hơn nữa là ít nhất 10 giờ, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 14 giờ, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 18 giờ, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 20 giờ, tốt nhất là ít nhất 24 giờ, khi ngâm liên tục dạng liều rắn trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục dung dịch chứa nước này. Theo phương án khác nữa của sáng chế, lớp phủ giải phóng kéo dài của bước d), đảm bảo sự giải phóng kéo dài của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, với tốc độ giải phóng gần như không đổi trong ít nhất 5 giờ, tốt hơn là ít nhất 8 giờ, tốt hơn nữa là ít nhất 10 giờ, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 14 giờ, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 18 giờ, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 20 giờ, tốt nhất là ít nhất 24 giờ, khi ngâm liên tục dạng liều rắn trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục dung dịch chứa nước này.

Để bảo toàn hoạt tính và tính ổn định của kháng thể và mảnh chức năng của nó được sử dụng cho sáng chế, theo sáng chế, các điều kiện trong khi bào chế dạng liều rắn là điều kiện có lợi cho hoạt tính và tính ổn định của kháng thể và mảnh chức năng của nó (ví dụ, bằng cách tránh nhiệt độ, áp suất tăng, lực cắt, sự lẫn tạp chất enzym, v.v.). Do đó, theo một phương án của sáng chế, ở thời điểm bất kỳ trong các bước a) và c), nhiệt độ của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó thấp hơn nhiệt độ nóng chảy (T_m) của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó. Điều này

cần được hiểu theo nghĩa là trong trường hợp có nhiều hơn một kháng thể hoặc mảnh chức năng được đưa vào lớp phủ được chất, nhiệt độ này cần phải thấp hơn nhiệt độ nóng chảy (T_m) của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có nhiệt độ T_m thấp nhất. Theo phương án khác của sáng chế, ở thời điểm bất kỳ trong các bước a) và c), nhiệt độ của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó thấp hơn 65°C , tốt hơn là không cao hơn 60°C , tốt hơn nữa là không cao hơn 55°C . Theo phương án khác nữa của sáng chế, trong đó sau bước c), như bước d), ít nhất một lớp phủ bổ sung ở dạng lớp phủ giải phóng kéo dài được phủ, nhiệt độ của dạng liệu rắn chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó ở thời điểm bất kỳ trong bước d) là thấp hơn nhiệt độ nóng chảy (T_m) của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó. Theo phương án khác nữa của sáng chế, trong đó sau bước c), như bước d), ít nhất một lớp phủ bổ sung ở dạng lớp phủ giải phóng kéo dài được phủ, nhiệt độ của dạng liệu rắn chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó ở thời điểm bất kỳ trong bước d) không cao hơn 65°C , tốt hơn là không cao hơn 60°C .

Lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong dạng liệu rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế sẽ thay đổi theo hoạt tính dược lý của kháng thể hoặc mảnh chức năng, chỉ định cần được điều trị, phác đồ liệu hướng đích, phương pháp sử dụng được dự kiến, tính toàn vẹn, tính ổn định và đặc tính hòa tan của chế phẩm cuối và các lý do tương tự khác. Tốt hơn là lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó ít nhất bằng 0,01% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít nhất bằng 0,05% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất bằng 0,1% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất bằng 0,5% trọng lượng, 0,7% trọng lượng hoặc 0,9% trọng lượng, tốt nhất là ít nhất bằng 2% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của dạng liệu rắn được sấy khô và được phủ được chất sau bước c). Nói chung, tốt hơn là lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó tối đa bằng 30% trọng lượng, tốt hơn nữa là tối đa bằng 25% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất bằng 15% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là tối đa bằng 10% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của dạng liệu rắn được sấy khô và được phủ được chất sau bước c).

Theo phương án khác của sáng chế, dạng liệu rắn được sấy khô và phủ được chất sau bước c) chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 25% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,05 đến 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 10% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5%

trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,7 đến 3% trọng lượng, vẫn tốt hơn nữa là từ 0,9 đến 2,5% trọng lượng. Theo phương án khác nữa của sáng chế, lớp phủ được chất chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 60% trọng lượng, chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 90% trọng lượng, chất đệm với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 70% trọng lượng và chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 20% trọng lượng; tốt hơn là chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50% trọng lượng, chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 90% trọng lượng, chất đệm với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 60% trọng lượng và chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 15% trọng lượng; tốt hơn nữa là chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 50% trọng lượng, chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 85% trọng lượng, chất đệm với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 60% trọng lượng và chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% trọng lượng; tốt nhất là chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 50% trọng lượng, chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 80% trọng lượng, chất đệm với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 60% trọng lượng và chất chống dính với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 8% trọng lượng, so với tổng trọng lượng của lớp phủ được chất đã khô.

Theo một phương án, không có giới hạn cụ thể về độ dày của lớp phủ được chất sau bước c) của phương pháp theo sáng chế. Độ dày của lớp phủ được chất của dạng liệu rắn sau bước c) xác định lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong dạng liệu rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế, với nồng độ định trước của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó và thành phần chế phẩm định trước trong chất lỏng phủ hoạt chất.

Phương pháp theo sáng chế đảm bảo rằng hoạt tính và tính ổn định của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được bảo toàn trong dạng liệu rắn được bào chế theo phương pháp theo sáng chế. Tính ổn định và hoạt tính của kháng thể hoặc mảnh của nó có thể được đánh giá, ví dụ, bằng cách xác định tỷ lệ của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có mặt dưới dạng dime và các khối kết tụ khác. Theo một phương án của sáng chế, tỷ lệ của tổng hàm lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có mặt trong dạng liệu rắn dưới dạng dime và các khối kết tụ khác không

vượt quá 15%, tốt hơn là 12%, tốt hơn nữa là 10%, vẫn tốt hơn nữa là 8%, vẫn tốt hơn nữa là 7%, vẫn tốt hơn nữa là 5%, vẫn tốt hơn nữa là 3%, 2%, hoặc 1,5%, tỷ lệ của tổng lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có mặt dưới dạng dime và các khối kết tụ khác ở thời điểm cho thêm kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó vào chất lỏng phủ hoạt chất. Các phương pháp xác định tỷ lệ polypeptit có mặt dưới dạng dime và các khối kết tụ khác đã được biết đến trong lĩnh vực này, và bao gồm, ví dụ, phương pháp sắc ký loại trừ theo kích cỡ (Size Exclusion Chromatography: SEC).

Tính ổn định và hoạt tính của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó cũng có thể được đánh giá, ví dụ, bằng cách xác định tỷ lệ của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có mặt dưới dạng các mảnh của kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc mảnh chức năng của nó. Do đó, theo phương án khác của sáng chế, tỷ lệ của tổng hàm lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có mặt trong dạng liều rắn dưới dạng các mảnh của kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc mảnh chức năng của nó tăng lên không đáng kể so với thời điểm cho thêm kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó vào chất lỏng gắn kết. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “gần như” để chỉ độ lệch với điều kiện đã nêu không nhiều hơn 50%, tốt hơn là không nhiều hơn 20%, tốt hơn nữa là không nhiều hơn 15%, vẫn tốt hơn nữa là không nhiều hơn 10%, vẫn tốt hơn nữa là không nhiều hơn 7%, vẫn tốt hơn nữa là không nhiều hơn 5%, 3%, 2%, 1,5%, hoặc 1%.

Theo phương án khác của sáng chế, tỷ lệ của tổng hàm lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có mặt trong dạng liều rắn dưới dạng các mảnh của kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc mảnh của nó không vượt quá 15%, tốt hơn là 12%, tốt hơn nữa là 10%, vẫn tốt hơn nữa là 8%, vẫn tốt hơn nữa là 7%, vẫn tốt hơn nữa là 5%, vẫn tốt hơn nữa là 3%, 2%, hoặc 1,5%, tỷ lệ của tổng hàm lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có mặt dưới dạng các mảnh của kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc mảnh chức năng của nó ở thời điểm cho thêm kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó vào chất lỏng phủ hoạt chất. Các phương pháp để xác định tỷ lệ kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó có mặt dưới dạng các mảnh của kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc mảnh chức năng của nó đã được biết đến trong lĩnh vực này, và bao gồm, ví dụ, phương pháp phân tích điện di trên vi chip.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó thích hợp để sử dụng trong việc điều trị tại chỗ ở đường dạ dày-ruột của bệnh nhân.

Thuật ngữ “điều trị tại chỗ” trong ngữ cảnh của sáng chế, được sử dụng để mô tả việc dùng tại chỗ dạng liều rắn, trái ngược với việc sử dụng toàn thân dạng liều chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, ví dụ, bằng cách tiêm truyền, tiêm hoặc cấy ghép. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “đường dạ dày-ruột” mô tả hệ cơ quan của cơ thể người, bao gồm tất cả các cấu trúc nằm giữa miệng và hậu môn, tạo thành đường đi liên tục, và làm nhiệm vụ tiêu hóa thức ăn, hấp thụ các chất dinh dưỡng và thải phân. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh nhân” để chỉ sinh vật sống mắc hoặc dễ mắc bệnh có thể được điều trị hoặc phòng ngừa bằng cách sử dụng ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó. Theo phương án được ưu tiên, bệnh nhân là người.

Được phẩm ở dạng một hoặc nhiều dạng liều rắn cho phép phân phối mỗi ngày một lần các nhóm kháng thể và mảnh chức năng của nó nêu trên. Việc điều trị tại chỗ ở đường dạ dày-ruột, ví dụ, hồi tràng hoặc ruột già, đảm bảo sự hướng đích đặc hiệu thành dạ dày-ruột, để làm tăng cường điều trị bệnh ở hồi tràng và ruột già, bằng cách cung cấp nồng độ tại chỗ ở mức cao của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, trong khi làm giảm đến mức tối thiểu các tác dụng phụ xuất hiện do sự giải phóng được chất trong đường dạ dày-ruột phía trên hoặc sự hấp thụ toàn thân không cần thiết.

Do đó, theo phương án khác của sáng chế, dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh ở đường dạ dày-ruột, tốt hơn là ở hồi tràng và ruột già. Các bệnh này bao gồm, ví dụ, bệnh IBD, bệnh ung thư (như bệnh ung thư đại trực tràng hoặc bệnh ung thư ruột non), bệnh Celiac, các bệnh nhiễm khuẩn (như bệnh nhiễm vi khuẩn *Clostridium difficile*) của ruột non và đại tràng, và bệnh tiêu chảy. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh IBD, ví dụ, bệnh Crohn hoặc bệnh viêm loét đại tràng.

Theo một phương án của sáng chế, dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế để dùng theo đường miệng. Thuật ngữ “dùng theo đường miệng” trong ngữ cảnh của sáng chế có nghĩa là việc đưa dạng liều rắn vào đường dạ dày-ruột qua miệng.

Theo một phương án của sáng chế, ít nhất một lớp phủ bổ sung ở dạng lớp phủ giải phóng chậm được phủ cho dạng liều rắn sau khi sấy khô trong bước c), hoặc sau

bước d) nếu ít nhất một lớp phủ bổ sung ở dạng lớp phủ giải phóng kéo dài được phủ như trong bước d). Lớp phủ giải phóng chậm theo nghĩa của sáng chế là lớp phủ để ngăn ngừa sự giải phóng của kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ dạng liều rắn, cho đến khi sự kiện cụ thể, ví dụ, ở dạng có sự khơi mào hóa học hoặc enzym hoặc sau một khoảng thời gian xác định được ngâm trong dung dịch.

Theo phương án được ưu tiên, dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế là để dùng theo đường miệng, ở dạng viên tròn, hạt, khối cầu, khối vi cầu, viên nén, vi viên nén, hoặc hạt nhỏ được phủ bằng lớp phủ giải phóng chậm để ngăn ngừa sự giải phóng của chế phẩm trước khi đến hồi tràng, tốt hơn là trước khi đến đoạn cuối hồi tràng, tốt hơn nữa là trước khi đến vùng hồi kết tràng, theo cách khác, trước khi đến đại tràng lên, trước khi đến đại tràng ngang hoặc trước khi đến đại tràng xuống, của đường dạ dày-ruột. Vùng hồi kết tràng là vùng thuộc đường dạ dày-ruột mà ở đó ruột non nối với ruột già. Ruột già là phần gần đoạn cuối của đường dạ dày-ruột và có thể được chia nhỏ thêm thành manh tràng, đại tràng và trực tràng. Đại tràng được chia nhỏ thêm thành đại tràng lên, ngang, và xuống. Đoạn cuối hồi tràng là phần gần đoạn cuối của ruột non và tiếp giáp trực tiếp với manh tràng.

Không có giới hạn cụ thể về phương pháp phủ lớp phủ giải phóng chậm, miễn là nó không làm ảnh hưởng đến tính ổn định và hoạt tính của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó trong lớp phủ được chất. Các phương pháp để phủ lớp phủ giải phóng chậm đã được biết đến trong lĩnh vực này. Theo một phương án của sáng chế, lớp phủ giải phóng chậm được phủ bằng cách phủ phun, tốt hơn là phủ phun tầng sôi.

Vật liệu lớp phủ dùng để giải phóng chậm của dạng liều rắn, cụ thể dùng để giải phóng hướng đích ở hồi tràng hoặc ruột già, khi dùng theo đường miệng đã được biết đến trong lĩnh vực này. Chúng có thể được chia nhỏ thành vật liệu lớp phủ phân rã ở độ pH cụ thể, vật liệu lớp phủ phân rã sau một khoảng thời gian duy trì cụ thể trong đường dạ dày-ruột và vật liệu lớp phủ phân rã do sự khơi mào của enzym đặc hiệu với hệ vi khuẩn của vùng cụ thể ở ruột. Vật liệu lớp phủ của ba loại khác nhau này để hướng đích ruột già đã được xem xét, ví dụ, trong tài liệu của Bansal và các đồng tác giả (Polim. Med. 2014, 44, 2,109-118). Việc sử dụng vật liệu lớp phủ này cũng đã được mô tả, ví dụ, trong các tài liệu: WO2007/122374A2, WO0176562A1, WO03068196A1 và GB2367002A. Theo một phương án của sáng chế, lớp phủ giải

phóng chậm chứa ít nhất một thành phần được chọn từ vật liệu lớp phủ phân rã phụ thuộc độ pH, vật liệu lớp phủ phân rã phụ thuộc thời gian, vật liệu lớp phủ phân rã do enzym gây ra trong môi trường ruột (tốt hơn là trong môi trường ruột của hồi tràng và ruột non), và tổ hợp của chúng.

Vật liệu lớp phủ được ưu tiên trong số vật liệu lớp phủ phân rã phụ thuộc độ pH được chọn từ polyvinyl axetat phtalat, xenluloza axetat trimelitát, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat HP-50, HP-55 hoặc HP-55S, xenluloza axetat phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat (HPMCAS), poly(axít metacrylic, etyl acrylat) theo tỷ lệ 1:1 (Eudragit® L100-55, Eudragit® L30D-55), poly(axít metacrylic, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:1 (Eudragit® L-100, Eudragit® L12.5), poly(axít metacrylic, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:2 (Eudragit® S-100, Eudragit® S12,5, Eudragit® FS30D), và tổ hợp của chúng. Vật liệu lớp phủ được ưu tiên trong số vật liệu lớp phủ phân rã phụ thuộc thời gian được chọn từ Eudragit® RL, Eudragit®RS, etylxenluloza và tổ hợp của chúng. Vật liệu lớp phủ được ưu tiên trong số vật liệu lớp phủ phân rã do tác nhân khơi mào là enzym trong môi trường ruột già được chọn từ chondroitin sulfat, pectin, gôm guar, chitosan, inulin, lactuloza, rafinoza, stachyoza, alginat, dextran, gôm xanthan, gôm đậu châu châu, arabinogalactan, xyclodextrin, pululan, caragenan, scleroglucan, chitin, curdulan, levan, amylopectin, tinh bột, amyloza, tinh bột kháng, các hợp chất azo được phân hủy bằng vi khuẩn phân cắt liên kết azo, và tổ hợp của chúng. Lớp phủ giải phóng chậm tùy ý chứa ít nhất một tá dược khác, ví dụ, như được liệt kê trong một trong số các phương án trên đây.

Theo một phương án của sáng chế, vật liệu lớp phủ dùng cho lớp phủ giải phóng chậm chứa một, hai, ba, v.v., thành phần được chọn từ vật liệu lớp phủ phân rã phụ thuộc độ pH, vật liệu lớp phủ phân rã phụ thuộc thời gian, và vật liệu lớp phủ phân rã do enzym gây ra trong môi trường ruột, đã liệt kê trên đây, và tổ hợp của chúng. Theo phương án khác của sáng chế, lớp phủ giải phóng chậm chứa tổ hợp của ít nhất một vật liệu lớp phủ phân rã phụ thuộc độ pH và ít nhất một vật liệu lớp phủ phân rã do tác nhân khơi mào là enzym trong môi trường ruột già.

Ví dụ, lớp phủ giải phóng chậm có thể được thiết kế để tập trung vào việc phân phối kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó hoàn toàn ở ruột già, bắt đầu ở manh tràng, và tiếp tục đi qua đại tràng lên, đại tràng ngang, và đại tràng xuống, và kết thúc

ở đại tràng xích ma. Theo cách khác, ví dụ, lớp phủ giải phóng chậm có thể được thiết kế để bắt đầu giải phóng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó ở ruột chảy và kết thúc sự giải phóng ở đại tràng ngang. Có rất nhiều khả năng và tổ hợp khác nhau.

Theo một phương án của sáng chế, lớp phủ giải phóng chậm chứa hỗn hợp của ít nhất một polyme (tan trong ruột) nhạy với pH, ví dụ, poly(axit metacrylic, methyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:2, và ít nhất một polysacarit được chọn từ chondroitin sulfat, xyclodextrin, chitosan, dextran, arabinogalactan, amyloza, pululan, caragenan, scleroglucan, chitin, curdulan, levan, amylopectin, tinh bột, tinh bột kháng, và tổ hợp của chúng, ví dụ, tinh bột kháng. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, lớp phủ giải phóng chậm là tổ hợp của poly(axit metacrylic, methyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:2 (Eudragit® S) và tinh bột kháng (ví dụ, Phloral® technology). Lớp phủ giải phóng chậm chứa ít nhất một thành phần, ví dụ, tổ hợp của ít nhất một polyme tan trong ruột, ví dụ, poly(axit metacrylic, methyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:2, và ít nhất một polysacarit, ví dụ, tinh bột kháng, có thể phân tán trong dung môi hữu cơ, hỗn hợp của các dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của ít nhất một dung môi hữu cơ và nước, và sau đó được phủ cho dạng liều rắn ví dụ, bằng cách phủ phun tầng sôi.

Theo phương án khác, lớp phủ giải phóng chậm chứa i) lớp phủ bên trong chứa polyme (tan trong ruột) nhạy với độ pH được trung hòa một phần được điều chỉnh đến độ pH = 8 (ví dụ, poly(axit metacrylic, methyl metacrylat) đã trung hòa theo tỷ lệ 1:2 được điều chỉnh đến độ pH = 8) và chứa muối đậm, và ii) lớp phủ bên ngoài chứa tổ hợp của ít nhất một polyme tan trong ruột (tốt hơn là poly(axit metacrylic, methyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:2) và ít nhất một polysacarit được chọn từ chondroitin sulfat, xyclodextrin, chitosan, dextran, arabinogalactan, amyloza, pululan, caragenan, scleroglucan, chitin, curdulan, levan, amylopectin, tinh bột, tinh bột kháng, và tổ hợp của chúng, tốt hơn là tinh bột kháng (ví dụ, OPTICORE™). Phương án được ưu tiên khác đối với lớp phủ giải phóng chậm có thể được tìm thấy trong số các phương án được bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế WO2007122374A2. Theo khía cạnh khác của sáng chế, trong một bước khác, gói đựng nhiều túi nhỏ/thanh, khối cầu/hạt dạng cầu, viên nén, dụng cụ có ống hút (nghĩa là X-Straw®) hoặc viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm) được đề xuất (hệ phân phối được chất dạng đa hạt) chứa nhiều đơn vị dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế theo một trong số các phương án đã mô tả trên đây. Phương pháp tạo ra gói đựng nhiều túi

nhỏ/thanh, các viên nén hoặc viên nang chứa nhiều đơn vị dạng liều rắn đã được biết đến trong lĩnh vực này. Gói đựng nhiều túi nhỏ/thanh, dụng cụ có ống hút (Xstraw®), hạt dạng cầu/khối cầu, viên nén hoặc viên nang có thể chứa tổng lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó thích hợp để dùng theo đường miệng cho bệnh nhân con người. Theo phương án khác, gói đựng nhiều túi nhỏ/thanh, dụng cụ có ống hút (Xstraw®), viên nén hoặc viên nang chứa liều có hiệu quả điều trị của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó thích hợp để dùng theo đường miệng cho bệnh nhân con người.

Theo phương án khác của sáng chế, nhiều đơn vị dạng liều rắn được bào chế bằng các bước từ a) đến c), hoặc theo cách khác, các bước từ a) đến d), của phương pháp theo sáng chế, như được mô tả trong một trong số các phương án của sáng chế trên đây, có thể được kết hợp thành hệ phân phối được chất dạng đa hạt, ví dụ, viên nén, hạt dạng cầu/khối cầu, hoặc viên nang. Phương pháp bào chế các viên nén hoặc viên nang chứa nhiều đơn vị này đã được biết đến trong lĩnh vực này. Do đó, hệ phân phối được chất dạng đa hạt bào chế được (ví dụ, viên nén, hạt dạng cầu/khối cầu hoặc viên nang) sau đó có thể được phủ với lớp phủ giải phóng chậm như đã mô tả trên đây.

Ngoài phương pháp bào chế dạng liều rắn như được mô tả trong các phương án trên đây, sáng chế còn đề cập đến các dạng liều rắn có thể thu được bằng phương pháp của sáng chế như được xác định bởi phương án bất kỳ trong số các phương án đã mô tả trên đây. Các dạng liều rắn theo sáng chế có thể ở dạng viên tròn, hạt, khối cầu, khối vi cầu, hạt nhỏ, viên nén hoặc vi viên nén. Sáng chế còn đề cập đến hệ phân phối được chất dạng đa hạt ở dạng gói đựng nhiều túi nhỏ/thanh, dụng cụ có ống hút (XStraw®), viên nang, hạt dạng cầu/khối cầu hoặc viên nén/vi viên nén chứa nhiều dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp của sáng chế đã mô tả trên đây. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến các dạng liều rắn trên đây và hệ phân phối được chất dạng đa hạt để sử dụng trong việc điều trị bệnh dạ dày-ruột, ví dụ, bệnh IBD, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư ruột non, bệnh Celiac, hoặc các bệnh nhiễm khuẩn ở dạ dày-ruột (ví dụ, bệnh nhiễm vi khuẩn *Clostridium difficile*), tốt hơn nếu là bệnh IBD, ví dụ, bệnh Crohn hoặc bệnh viêm loét đại tràng. Sáng chế còn đề cập đến các dạng liều rắn và hệ phân phối được chất dạng đa hạt được bào chế bằng phương pháp của sáng chế đã mô tả trên đây để sử dụng trong việc điều trị tại chỗ ở đường dạ dày-ruột của

bệnh nhân. Cuối cùng, sáng chế đề cập đến các dạng liều rắn theo sáng chế nêu trên và hệ phân phối dược chất dạng đa hạt để sử dụng trong việc điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh ở đường dạ dày-ruột, tốt hơn nếu là bệnh IBD, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư ruột non, hoặc bệnh nhiễm khuẩn ở dạ dày-ruột, tốt hơn nữa nếu là bệnh IBD.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hệ phân phối dược chất dạng đa hạt chứa nhiều đơn vị dạng liều rắn (nghĩa là các dạng liều rắn đơn lẻ, ví dụ, hạt dạng cầu/khối cầu), mỗi đơn vị dạng liều rắn chứa i) đơn vị lõi trơ, và ii) lớp phủ dược chất chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, chất đệm và ít nhất một chất kết dính polyme, và tùy ý, chất chống dính và/hoặc chất hoạt động bề mặt, và tốt hơn là mỗi đơn vị dạng liều rắn có một trục định trước và cùng biên dạng mặt cắt ngang định trước, trong đó ít nhất 80% số lượng đơn vị của dạng liều rắn này, tốt hơn là 90%, tốt hơn nữa là 95%, có tỷ số hướng trung bình nằm trong khoảng từ 0,7 đến 1,7, tỷ số hướng này được xác định bằng cách chia chiều dài đơn vị của dạng liều rắn dọc theo trục định trước cho đường kính mặt cắt ngang nhỏ nhất.

Theo một phương án của hệ phân phối dược chất dạng đa hạt của sáng chế, tỷ số hướng trung bình này cao hơn 0,8, tốt hơn là cao hơn 0,9, và thấp hơn 1,6, tốt hơn là thấp hơn 1,5, tốt hơn nữa là bằng 1,4, vẫn tốt hơn nữa là thấp hơn 1,3, vẫn tốt hơn nữa là thấp hơn 1,2, tốt nhất là bằng khoảng 1. Theo phương án khác của hệ phân phối dược chất dạng đa hạt của sáng chế, các đơn vị của dạng liều rắn có khoảng tỷ số hướng nhỏ hơn 0,9, tốt hơn là nhỏ hơn 0,8, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,7, vẫn tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,6, tốt nhất là nhỏ hơn 0,5. Để biết thêm chi tiết về tỷ số hướng, trục được định trước, biên dạng mặt cắt ngang được định trước và phạm vi (bao gồm cả các định nghĩa và phương án), tham khảo phần mô tả của tài liệu EP 2 512 453. Cần hiểu rằng các định nghĩa và phương án trên đây liên quan đến tỷ số hướng và phạm vi của đơn vị dạng liều rắn cũng áp dụng cho các dạng liều rắn của sáng chế theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và các dạng liều rắn được bào chế theo phương án bất kỳ trong số các phương án của phương pháp theo sáng chế đã mô tả trên đây.

Theo phương án khác của sáng chế, hệ phân phối dược chất dạng đa hạt của sáng chế, cho phép thu hồi ít nhất 80%, tốt hơn là ít nhất 85%, tốt hơn nữa là ít nhất 93%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 95%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 97%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 98%, lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ các

đơn vị của dạng liều rắn.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, hệ phân phối dược chất dạng đa hạt của sáng chế cho phép thu hồi ít nhất 80%, tốt hơn là ít nhất 85%, tốt hơn nữa là ít nhất 93%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 95%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 97%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 98%, lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ các đơn vị của dạng liều rắn, theo chế độ giải phóng tức thì, trong vòng 30 phút, hoặc 1 giờ, hoặc 2 giờ, hoặc 4 giờ, ngâm liên tục dạng liều rắn này trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đơn vị dạng liều rắn được chứa trong hệ phân phối dược chất dạng đa hạt là các đơn vị dạng liều rắn giải phóng kéo dài. Theo phương án khác nữa của sáng chế, hệ phân phối dược chất dạng đa hạt của sáng chế cho phép thu hồi ít nhất 80%, tốt hơn là ít nhất 85%, tốt hơn nữa là ít nhất 93%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 95%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 97%, vẫn tốt hơn nữa là ít nhất 98%, lượng của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó từ các đơn vị của dạng liều rắn, theo chế độ giải phóng kéo dài, trong 4 giờ, hoặc 6 giờ, hoặc 8 giờ, hoặc 10 giờ, hoặc 12 giờ, hoặc 14 giờ, hoặc 16 giờ, hoặc 18 giờ, hoặc 20 giờ, hoặc 22 giờ, hoặc 24 giờ, hoặc 26 giờ, hoặc 28 giờ, hoặc 30 giờ, hoặc 32 giờ, hoặc 34 giờ, hoặc 36 giờ, v.v., ngâm liên tục dạng liều rắn này trong dung dịch chứa nước dưới điều kiện khuấy liên tục.

Theo một phương án của hệ phân phối dược chất dạng đa hạt, các đơn vị của dạng liều rắn chứa kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, chất đệm và ít nhất một chất kết dính polyme trong lớp phủ dược chất được phủ lên đơn vị lõi trơ bằng cách phủ phun. Theo phương án cụ thể của sáng chế, các đơn vị dạng liều rắn được chứa trong hệ phân phối dược chất dạng đa hạt là các dạng liều rắn được bào chế bằng cách tạo lớp dược chất bằng phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án đã mô tả trên đây.

Theo phương án khác của sáng chế, hệ phân phối dược chất dạng đa hạt hoặc các đơn vị dạng liều rắn riêng biệt chứa lớp phủ giải phóng chậm, được phủ dưới dạng lớp phủ khác. Các phương án khác của hệ phân phối dược chất dạng đa hạt có thể được tìm thấy trong tài liệu EP 2 512 453 và có thể áp dụng cho sáng chế bất kể các phương án này đã được bộc lộ trong tài liệu EP 2 512 453 hay không khi đề cập đến các đơn vị dạng liều rắn được tạo dạng hình cầu/không được tạo dạng hình cầu. Theo

khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dạng liều rắn gồm đơn vị dạng liều rắn riêng rẽ tương ứng với một trong số các đơn vị dạng liều rắn riêng rẽ được chứa trong hệ phân phối được chất dạng đa hạt được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Vật liệu và phương pháp được sử dụng trong các ví dụ

Bảng 1: Thông số của thiết bị được thay đổi để tối ưu hóa quy trình bằng cách sử dụng thiết bị phủ mini của công ty Caleva

Các thông số của thiết bị	Khoảng
Đường kính ống silicon (mm)	0,8 và 1,6
Tốc độ dòng (vòng/phút)	2-4
Nhiệt độ đầu vào (°C)	40 – 55
Tốc độ quạt (m/s)	12 – 15
Tần số dao động của đồ chứa (Hz)	10 - 14
Áp suất phun sương (kPa)	20 – 25
Vị trí vòi phun (độ sâu), cm	10 - 15

Điều chế chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7

Chất đệm xitrat-TRIS được điều chế ở độ pH = 2,0 bằng cách điều chỉnh độ pH của 200ml dung dịch axit xitric 0,1M đến mức 3,5 bằng cách cho thêm lượng thích hợp của dung dịch natri xitrat 0,1M. Sau đó, độ pH của chất đệm xitrat thu được được điều chỉnh đến mức 7,0 bằng cách thêm lượng thích hợp của dung dịch TRIS 1M.

Tạo lớp

Việc tạo lớp trên viên tròn (Cellets®/Suglets®) được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị phủ tầng sôi (thiết bị phủ mini). Cho từ 10 đến 20g viên tròn xenluloza vi tinh thể (Cellets®) hoặc viên tròn sucroza (Suglets®), vào đồ chứa và gia nhiệt sơ bộ với tần số khuấy 10Hz tại nhiệt độ 45°C và tốc độ quạt 12 m/s trong 10 phút. Vòi phun được bố trí ở chiều cao xác định phía trên tầng viên tròn. Sau đó, quạt, máy khuấy và thiết bị gia nhiệt được bật lên và bắt đầu phun bằng cách bật máy bơm và phun sương trong không khí. Bảng 1 liệt kê các thông số của thiết bị được thay đổi để

tối ưu hóa sự tạo lớp.

Phân tích điện di trên vi chip

Phép phân tích điện di trên vi chip (chip dùng trong phòng thí nghiệm) được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện và chế độ thiết lập chuẩn. Tóm lại, dịch nổi bề mặt (2 μ l) của các mẫu chứa adalimumab được thử nghiệm về sự có mặt của các mảnh bằng cách điện di trên gel vi chip trong các điều kiện không khử. Trong tất cả các thử nghiệm, đối chứng dương là adalimumab 1 mg/ml trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7 được sử dụng. Các mẫu được pha loãng để tạo ra nồng độ adalimumab bằng 1 mg/ml.

Sắc ký loại trừ theo kích cỡ (SEC)

Tiến hành sắc ký lỏng hiệu năng cao (High performance liquid chromatography: HPLC) - SEC bằng cách sử dụng các điều kiện và chế độ thiết lập chuẩn. Tóm lại, dịch nổi bề mặt của các mẫu chứa adalimumab được thử nghiệm về sự có mặt của các khối kết tụ (dimer, oligomer) bằng phương pháp SEC. Trong tất cả các thử nghiệm, đối chứng dương là adalimumab 1 mg/ml trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7 được sử dụng.

Sự tác động của các thông số của quy trình đến tính ổn định của adalimumab

Sự tác động của các thông số của quy trình đối với adalimumab được đánh giá bằng cách xử lý dung dịch HPMC 2,5% trọng lượng chứa Syloid® 244FP 0,25% trọng lượng và adalimumab 5 mg/ml. 500 μ l huyền phù phù được lấy mẫu ở các bước xử lý trung gian khác nhau. Sự tạo ra dimer và các khối kết tụ khác, các mảnh, và tổng hàm lượng protein được xác định bằng cách phương pháp SEC, phương pháp điện di trên gel vi chip, và phương pháp Bradford, tương ứng. Dung dịch adalimumab 1 mg/ml trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7 được sử dụng làm đối chứng dương (chất chuẩn).

Xác định hàm lượng ẩm tương đối

Lượng độ ẩm (nước) có mặt trong lõi tro và viên tròn xenluloza vi tinh thể/sucroza được tạo lớp và trong viên tròn được phủ được xác định theo phương pháp trọng lượng bằng cách sử dụng thông số mức độ tổn hao khi khô (LOD) tại nhiệt độ 105°C trong 1 giờ.

Tính tỷ lệ tải adalimumab

Tỷ lệ tải adalimumab theo lý thuyết được tính toán theo lượng chất dạng rắn có lớp chất rắn và dựa trên nồng độ adalimumab đã biết trong huyền phù phun. Do đó, viên tròn được cân trọng lượng trước và sau khi tạo lớp và sấy khô. Lượng chính xác của độ ẩm có mặt trong lõi trơ ban đầu, viên tròn được phủ lớp giải phóng kéo dài và được tạo lớp adalimumab phải được tính toán.

Phủ viên tròn có lớp adalimumab bằng Eudragit® RS 30D

Viên tròn có lớp adalimumab (chế phẩm trên cơ sở HPMC) được phủ thêm bằng hệ tái phân tán chứa nước của Eudragit® RS 30D. Chế phẩm chứa Eudragit® RS 30D tuân theo các khuyến cáo chuẩn của nhà cung cấp Evonik. Huyền phù phủ Eudragit® RS 30D được điều chế với hàm lượng chất rắn 10% từ hệ phân tán chất rắn 30% có bán trên thị trường.

Trietyl xitrat (TEC) được sử dụng làm chất dẻo hóa và Syloid® 244 FP được sử dụng làm chất chống dính, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác. Huyền phù phủ dư được điều chế có tính đến sự thất thoát khi phun kích thước mẻ nhỏ. Viên tròn đã có lớp adalimumab được phủ cho đến khi đạt được sự tăng trọng lượng polyme đích (5 – 25%). Sau đó, viên tròn đã phủ được hóa rắn tại nhiệt độ 40°C trong buồng sấy khô (lò) có sự lưu thông khí tối đa 24 giờ. Trong chế phẩm đã chọn, propylenglycol monolaureat (Lauroglycol™ 90) được sử dụng làm chất tăng cường hợp nhất.

Phủ viên tròn có lớp adalimumab bằng Aquacoat® ECD

Viên tròn có lớp adalimumab (chế phẩm trên cơ sở HPMC) được phủ tiếp bằng hệ tái phân tán chứa nước của etylxenluloza (Aquacoat® ECD). Các chế phẩm aquacoat® ECD không cần sử dụng chất chống dính. Trietyl xitrat (TEC) và dibutyl sebacat (DBS) được sử dụng làm chất dẻo hóa (20 - 25% tính theo hàm lượng polyme dạng rắn). Ngoài ra, các chế phẩm đã chọn cũng chứa chất tăng cường hợp nhất (Lauroglycol™ 90). Viên tròn có lớp adalimumab được phủ cho đến khi đạt được sự tăng trọng lượng polyme đích (5 – 20%). Huyền phù phủ dư được bào chế có tính đến sự thất thoát khi phun do kích thước mẻ nhỏ. Sau đó, viên tròn đã phủ được hóa rắn tại nhiệt độ 60°C trong buồng sấy khô (lò) có sự lưu thông không khí trong tối đa 24 giờ trong khi lấy mẫu trung gian.

Giải phóng adalimumab

Sự hòa tan của viên tròn đã phủ (Cellets®/Suglets®) được thực hiện bằng cách

khuấy viên tròn đã phủ trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7. Lượng viên tròn đã phủ được cân theo mỗi ống để tính toán nồng độ adalimumab theo lý thuyết bằng 1 hoặc 1,5 mg/ml trong chất đệm, khi tính đến tỷ lệ tải adalimumab theo lý thuyết. Ở các thời điểm xác định, 200µl dịch nổi bề mặt được hút pipet và cho vào ống Eppendorf và được pha loãng, nếu cần, bằng chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7. Sau đó, các mẫu được ly tâm trong 5 phút với lực ly tâm tương đối (rcf) 3000 và tiếp đó dịch nổi bề mặt được sử dụng để phân tích thêm.

Xác định nồng độ protein toàn phần

Việc định lượng nồng độ protein toàn phần được thực hiện bằng phép so màu theo phương pháp Bradford với thử nghiệm Coomassie Plus (Thermo Scientific). Tóm lại, 6,6µl mẫu được hút pipet và cho vào đáy của chậu thủy tinh dùng một lần và 200µl chất phản ứng Coomassie Plus được cho thêm vào và trộn lẫn bằng cách khuấy trong 30 giây ở tốc độ 500 vòng/phút. Sau đó, các mẫu được ủ tại nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, tiếp đó mức độ hấp thụ ở bước sóng 595nm được ghi lại bằng cách sử dụng phổ kế phân cực và khoảng trống được trừ đi. Việc định lượng được thực hiện bằng cách sử dụng đường cong chất chuẩn mới được điều chế.

Phân tích ELISA

Sự gắn kết của adalimumab với TNF α được đánh giá bằng phương pháp ELISA. Tóm lại, các đĩa có lỗ được phủ TNF α của người (0,5 mg/ml) trong PBS bằng cách sử dụng 100µl/lỗ trong 1 giờ tại nhiệt độ trong phòng. Sự gắn kết của adalimumab được đánh giá bằng cách sử dụng HRP AffiniPure của lừa kháng IgG (H+L) của người nồng độ 0,05 µg/ml bằng cách sử dụng tetramethylbenzidin (TMB) làm cơ chất. Các mẫu được ly tâm và pha loãng bằng BSA 1% trong PBS đến nồng độ adalimumab đích bằng 10 ng/ml.

Kết quả

Bảng 1: Tóm tắt thành phần của viên tròn được phủ

Chế phẩm	Nhân trơ	Đặc tính giải phóng
Ví dụ 1	Viên tròn xenluloza vi tinh thể	Giải phóng tức thì
Ví dụ 2	Viên tròn sucroza	Giải phóng tức thì
Ví dụ 3	Viên tròn xenluloza vi tinh thể	Giải phóng tức thì
Ví dụ 4	Viên tròn xenluloza vi tinh thể	Giải phóng tức thì

Ví dụ 5	Viên tròn xenluloza vi tinh thể	Giải phóng tức thì
Ví dụ so sánh 1	Viên tròn sucroza	Giải phóng tức thì
Ví dụ 6	Viên tròn sucroza	Giải phóng kéo dài
Ví dụ 7	Viên tròn sucroza	Giải phóng kéo dài
Ví dụ 8	Viên tròn sucroza	Giải phóng kéo dài
Ví dụ 9	Viên tròn sucroza	Giải phóng kéo dài
Ví dụ 10	Viên tròn sucroza	Giải phóng kéo dài
Ví dụ 11	Viên tròn sucroza	Giải phóng kéo dài
Ví dụ 12	Viên tròn sucroza	Giải phóng kéo dài
Ví dụ 13	Viên tròn sucroza	Giải phóng kéo dài
Ví dụ 14	Viên tròn sucroza	Giải phóng tức thì
Ví dụ 15	Viên tròn sucroza	Giải phóng tức thì
Ví dụ 16	Viên tròn sucroza	Giải phóng tức thì
Ví dụ 17	Viên tròn sucroza	Giải phóng tức thì

Thử nghiệm 1 – lớp phủ giải phóng tức thì của viên tròn

Sự ảnh hưởng của các thông số của quy trình đến tính ổn định của adalimumab

Sự ảnh hưởng của một số biến số của quy trình đối với adalimumab trong huyền phù HPMC-Syloid® 244 FP chứa adalimumab 5 mg/ml được đánh giá về tổng hàm lượng protein, sự kết tụ và sự phân mảnh (các hình vẽ từ Fig.1A đến Fig.1C). Adalimumab được thu hồi hoàn toàn từ chất lỏng phun sau khi mỗi bước xử lý, điều này cho thấy rằng không có sự hấp thu vào bề mặt mặc dù huyền phù được vận chuyển qua đó. Do sự bay hơi nhanh của các giọt nhỏ sau khi phun sương (thể tích giảm), quan sát được mức độ thu hồi adalimumab cao hơn rõ ràng, cao hơn 100%. Quan sát được sự tăng hàm lượng dime không đáng kể (Fig.1B) so với đối chứng dương (chất chuẩn 1,0 mg/ml) đối với các mẫu được lấy trong quá trình. Tương tự, quan sát được sự tăng số lượng mảnh adalimumab không đáng kể so với đối chứng dương (Fig.1C).

Tạo lớp adalimumab trên các đơn vị lõi trơ (viên tròn)

Các viên tròn được tạo lớp bằng cách sử dụng các thông số của quy trình tối ưu hóa được xác định từ các thử nghiệm giả được sơ bộ.

Giải phóng adalimumab từ viên tròn vi tinh thể (Cellets®) và sucroza (Suglets®) có lớp HPMC

Fig.2 thể hiện sự giải phóng adalimumab từ viên tròn có lớp HPMC trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7. Adalimumab được thu hồi trong chất đệm hòa tan xitrat-TRIS có độ pH = 7 theo thời gian được xác định bằng cách xác định hàm lượng protein toàn phần. Sự giải phóng adalimumab hoàn toàn đạt được rất nhanh trong cả hai trường hợp. Như dự đoán, lõi trơ được sử dụng cho quy trình tạo lớp là không thích hợp cho sự giải phóng của kháng thể được tạo lớp. Tương tự, lõi trơ này không có sự ảnh hưởng bất kỳ đối với tỷ lệ hàm lượng của dime với monome và profin phân mảnh của adalimumab sau khi tạo ra và thu hồi từ các mẫu hòa tan (số liệu không được thể hiện).

Fig.3A thể hiện hàm lượng dime với monome tương đối của adalimumab được giải phóng từ các viên tròn có lớp HPMC trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7 theo thời gian. Quan sát được sự tăng hàm lượng dime không đáng kể so với chất chuẩn adalimumab (đối chứng dương) khi hòa tan, bất kể tỷ lệ tải và nồng độ ban đầu của adalimumab như quan sát được đối với các ví dụ 3, 4 và 5, trong đó nồng độ adalimumab ban đầu trong huyền phù tạo lớp nằm trong khoảng từ 5 mg/ml đến 14,2 mg/ml và tỷ lệ tải adalimumab đối với viên tròn được thay đổi trong khoảng từ 0,9 đến 2,7% trọng lượng. Fig.3B thể hiện profin phân mảnh tương đối của adalimumab được giải phóng trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7 theo thời gian. Quan sát thấy sự phân mảnh không đáng kể so với đối chứng dương. Chất lượng của adalimumab cũng được bảo đảm về sự tạo ra các gốc axit và bazơ (sự khác biệt không đáng kể về điện tích bề mặt của protein) (số liệu không được thể hiện). Quan sát được kết quả tương tự đối với sự kết tụ, sự phân mảnh và sự tạo ra các gốc axit và bazơ sau khi giải phóng từ viên tròn được tạo lớp đối với viên tròn có lớp metylxenluloza (số liệu không được thể hiện).

Ví dụ 2 – Lớp phủ giải phóng tức thì bằng cách sử dụng nồng độ adalimumab cao trong huyền phù phủ

Nồng độ adalimumab trong huyền phù phủ ban đầu được tăng lên từ 14,2 mg/ml đến 25 mg/ml hoặc 50 mg/ml, điều này có thể là rút ngắn khoảng thời gian của quy trình và làm giảm chi phí của quy trình (xem Fig.4A). Tất cả các viên tròn đã phủ

tạo thành (các ví dụ 14, 15, 16 và 17) đều có đặc tính giải phóng nhanh trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7 với sự giải phóng hoàn toàn trong vòng 30 phút (Fig.4B). Do đó, nồng độ adalimumab trong huyền phù phù không ảnh hưởng đến đặc tính giải phóng. Sự tăng nồng độ kháng thể tối đa 50mg/ml (Ví dụ 14) được sử dụng trong huyền phù ban đầu làm tăng mức độ kết tụ không cao hơn 1,5% và sự tăng số lượng mảnh không quá 3% khi so sánh với chất chuẩn adalimumab 1,0 mg/ml (Fig.4C).

Thử nghiệm 3 – chất kết dính polyme giải phóng kéo dài trong lớp phủ dược chất

Chất kết dính polyme giải phóng kéo dài được thử nghiệm về lượng đưa vào trong lớp phủ dược chất. Các chất kết dính polyme được thử nghiệm bao gồm Eudragit® NM 30D, Surelease® (hệ phân tán chứa nước của etylxenluloza) và Eudragit® RS 30D. Các nghiên cứu về tính tương hợp được tiến hành đối với HPMC và MC trong Ví dụ 1 cho thấy sự tăng không đáng kể về mức độ kết tụ và phân mảnh adalimumab (số liệu không được thể hiện). Các viên tròn được tạo lớp bằng huyền phù phủ chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài bằng cách sử dụng các thông số tạo lớp được tối ưu hóa. Tỷ lệ của chất kết dính polyme giải phóng kéo dài với nồng độ adalimumab được thay đổi. Đã phát hiện được rằng bằng cách thay đổi tỷ lệ của chất kết dính polyme với kháng thể, sự giải phóng kháng thể từ lớp phủ dược chất có thể được cải biến.

Ví dụ 4 - Lớp phủ giải phóng kéo dài của viên tròn được phủ lớp giải phóng tức thì adalimumab

Nguyên liệu dùng cho lớp phủ giải phóng kéo dài

Trong bước thứ nhất, adalimumab được tạo lớp trên viên tròn (Suglets®) bằng cách sử dụng chế phẩm trên cơ sở HPMC, chứa Syloid® 244 FP 10% (tính theo chất kết dính polyme dạng rắn) như đã mô tả trên đây. Sau đó, viên tròn có lớp adalimumab được sử dụng cho các thử nghiệm phủ với Eudragit® RS 30D hoặc Aquacoat® ECD làm polyme giải phóng kéo dài.

Viên tròn được phủ eudragit® RS 30D

Fig.5A thể hiện tóm tắt các mẻ được tạo ra với Eudragit® RS 30D làm polyme giải phóng kéo dài. Sự tăng lượng lớp phủ Eudragit® RS 30D được phủ (từ 6,89% trọng lượng đến 23,14% trọng lượng) làm giảm đáng kể tốc độ giải phóng

adalimumab từ viên tròn được phủ (Fig.5B) trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7. Lượng phủ nhỏ nhất (Ví dụ 6) là đủ để duy trì sự giải phóng adalimumab trong 8 giờ. Sự tăng lượng phủ lên tối đa 23,14% trọng lượng (Ví dụ 8) tạo ra sự giải phóng kéo dài trong vòng 24 giờ (Fig.5B). Chính chế phẩm này và các điều kiện và khoảng thời gian của quy trình, bao gồm cả bước sấy khô trong 24 giờ tại nhiệt độ 40°C không làm ảnh hưởng đến tính ổn định của adalimumab sau khi được giải phóng từ viên tròn đã phủ được mô tả trong các Ví dụ từ 8a đến 8c (mẫu lặp ba). Quan sát thấy có sự khác biệt không đáng kể đối với đặc tính kết tụ và profin phân mảnh của adalimumab khi so sánh với dung dịch chất chuẩn adalimumab (Fig.5C).

Dibutyl sebacate (DBS) và triethyl xitrat (TEC) làm chất dẻo hóa trong viên tròn được phủ etylxenluloza (Aquacoat ECD)

DBS (chất dẻo hóa kỵ nước) được sử dụng với cùng nồng độ như TEC (25% trọng lượng, tính theo polyme dạng rắn), cả hai chất này được phủ để sự tăng trọng lượng polyme khoảng 17% (Fig.6A). Sự thay thế TEC (Ví dụ 9) làm chất dẻo hóa bằng DBS (Ví dụ 10) có ảnh hưởng đáng kể đến sự giải phóng adalimumab từ viên tròn được phủ, dẫn đến sự giải phóng adalimumab chậm hơn đáng kể đối với cùng lượng polyme được phủ trên viên tròn (Fig.6B). Điều này có nghĩa là đặc tính giải phóng được chất đích (nghĩa là sự giải phóng được chất trong 24 giờ) có thể đạt được với polyme ít giải phóng kéo dài, làm cho quá trình phủ ngắn hơn và rẻ hơn. Đối với cả TEC và DBS, thời gian hóa rắn đóng vai trò trong sự tạo màng, khi viên tròn được hóa rắn (sấy khô) trong 24 giờ cho thấy sự giải phóng được chất chậm hơn không đáng kể so với viên tròn được hóa rắn (sấy khô) trong 2 giờ. Không phụ thuộc vào chất dẻo hóa được sử dụng, quan sát được sự tăng không đáng kể về đặc tính kết tụ và số lượng mảnh đối với adalimumab từ các mẫu hòa tan so với chất chuẩn adalimumab (Fig.6C). Điều này cho thấy rằng không chỉ chế phẩm mà cả quy trình (bao gồm cả bước hóa rắn tại nhiệt độ 60°C trong 24 giờ) là bất lợi cho tính ổn định của kháng thể trong các phương án này.

Thử nghiệm 5 - Lớp phủ giải phóng kéo dài của viên tròn được phủ lớp giải phóng tức thì adalimumab có chất tăng cường hợp nhất

Việc phủ Eudragit® RS 30D của viên tròn có lớp adalimumab được lặp lại và chất tăng cường hợp nhất Lauroglycol 90 được thêm vào (xem Fig.7A và Fig.7B).

Như được thể hiện trên Fig.7B, việc cho thêm chất tăng cường hợp nhất Lauroglycol 90 (Ví dụ 12) làm cải thiện đáng kể đặc tính giải phóng kéo dài (viên tròn được hóa rắn trong 1, 2 hoặc 24 giờ) so với lớp phủ không có chất tăng cường hợp nhất (Ví dụ 6, Fig.7B) đối với viên tròn được hóa rắn trong 24 giờ. Do đó, việc cho thêm Lauroglycol 90 vào chế phẩm phủ Eudragit® RS 30D cải thiện sự tạo màng và làm giảm đáng kể lượng phủ cần thiết để đạt được đặc tính giải phóng đích.

Quan sát được hiệu quả tương tự khi sử dụng hệ phân tán chứa nước của etylxenluloza (Aquacoat ECD) làm polyme giải phóng kéo dài kết hợp với Lauroglycol 90 (Fig.8A), so với lớp phủ giải phóng kéo dài Aquacoat® ECD mà không chứa Lauroglycol 90 (Fig.6B). Việc cho thêm Lauroglycol 90 vào chế phẩm (10% trọng lượng, tính theo polyme dạng rắn), làm cải thiện rõ ràng sự tạo màng chứng minh việc không có sự khác biệt đáng kể về đặc tính giải phóng dược chất thu được đối với viên tròn được hóa rắn trong các khoảng thời gian khác nhau (từ 1 đến 24 giờ). Việc không cho thêm Lauroglycol™ 90 vào chế phẩm chứa etylxenluloza, cũng như không có các điều kiện xử lý, bao gồm cả bước hóa rắn (sấy khô) tối đa 24 giờ tại nhiệt độ 60°C trong buồng sấy khô làm tăng đáng kể mức độ kết tụ hoặc các mảnh được tạo ra trong các mẫu được lấy sau khi hòa tan trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7 (Fig.8B).

Phân tích ELISA sự gắn kết của adalimumab với TNF α sau khi giải phóng từ viên tròn

Phép phân tích ELISA được sử dụng để đánh giá sự gắn kết với TNF α của adalimumab được giải phóng từ viên tròn đã phủ trong chất đệm xitrat-TRIS có độ pH = 7 (Fig.9A và Fig.9B). Phép phân tích ELISA từ adalimumab thu hồi được trong khi hòa tan của Ví dụ 8 (viên tròn được phủ Eudragit® RS 30D) trên Fig.9A và Ví dụ 13 (viên tròn được phủ có sự tăng trọng lượng polyme Aquacoat® ECD 21,67%) trên Fig.9B cho thấy rằng tính toàn vẹn của adalimumab được duy trì và adalimumab có khả năng gắn kết với TNF α . Nhằm mục đích so sánh, kết quả định lượng protein toàn phần (B) và ELISA (E) được thể hiện trên Fig.9A và Fig.9B.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp bào chế dạng liều rắn chứa i) đơn vị lõi trơ; và ii) lớp phủ được chất chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó làm hoạt chất, chất đệm và ít nhất một chất kết dính polyme, được lắng đọng trên đơn vị lõi trơ bằng cách tạo lớp được chất; phương pháp này bao gồm các bước
 - a) bào chế chất lỏng phủ hoạt chất, chứa ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó, chất đệm và ít nhất một chất kết dính polyme, dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù chứa nước;
 - b) tạo lớp đơn vị lõi trơ với chất lỏng phủ hoạt chất sử dụng phương pháp phủ phun;
 - c) sấy khô đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt, đồng thời với bước b), hoặc sau khi bước b) đã được hoàn thành, để thu được dạng liều rắn đã sấy khô; và sau bước c);
 - d) phủ ít nhất một lớp phủ bổ sung dưới dạng lớp phủ giải phóng kéo dài, bằng cách tạo lớp dạng liều rắn trong bước c) với chất lỏng phủ giải phóng kéo dài sử dụng phương pháp phủ phun, và sau đó sấy khô dạng liều rắn ướt được tạo lớp sử dụng tầng sôi hoặc lò; vàtrong đó chất lỏng phủ giải phóng kéo dài còn chứa thêm chất tăng cường hợp nhất.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa 1-50 mg/ml ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó.
3. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất chứa:
 - i) 0,5-5% trọng lượng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó;
 - ii) 1-20% trọng lượng chất kết dính polyme; và
 - iii) 0-2% trọng lượng chất chống dính.
4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong suốt quá trình phủ phun tầng sôi, áp suất không khí phun sương ở vòi phun thấp hơn 200 kPa, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 100 kPa.

5. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tại bất kỳ thời điểm nào trong suốt các bước a) và c), nhiệt độ của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó là thấp hơn nhiệt độ nóng chảy (T_m) của ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó.
6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất được chọn từ hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC), methylxenluloza (MC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), copolyme ghép poly(vinylalcohol) macrogol, polyvinylpyrrolidon (PVP) và tổ hợp của chúng.
7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó lớp phủ được chất này thích hợp để giải phóng tức thì hoạt chất và trong đó đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt được sấy khô đồng thời với bước b) sử dụng dòng không khí đi vào của tầng sôi, và trong đó không khí đi vào này có nhiệt độ lên đến 60°C .
8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó chất kết dính polyme trong lớp phủ được chất chứa ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài, và trong đó đơn vị lõi trơ được tạo lớp được chất ướt được sấy khô sau khi bước b) đã được hoàn thành, tại nhiệt độ không cao hơn 65°C , tốt hơn là lên đến 60°C .
9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó ít nhất một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài (S) và ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó (A) có mặt trong chất lỏng phủ hoạt chất với tỷ lệ S/A (trọng lượng/trọng lượng) là từ 0,5 đến 100.
10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa 5-20% trọng lượng polyme giải phóng kéo dài, so với tổng trọng lượng của chất lỏng phủ giải phóng kéo dài, và trong đó dạng liều rắn sau bước d) chứa trọng lượng polyme tăng 2,5-25% so với dạng liều rắn trước bước d).
11. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 10, trong đó ít nhất

một chất kết dính polyme giải phóng kéo dài và/hoặc polyme giải phóng kéo dài được chọn từ nhóm bao gồm poly(etyl acrylat, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 2 : 1; poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,1; poly(etyl acrylat, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 2 : 1; poly(etyl acrylat, metyl metacrylat, trimetylamonioetyl metacrylat clorua) theo tỷ lệ 1 : 2 : 0,2; etylxenluloza; polyvinyl axetat; và tổ hợp của chúng.

12. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất và/hoặc chất lỏng phủ giải phóng kéo dài còn chứa chất chống dính, chất hoạt động bề mặt, chất độn, chất dẻo hóa và/hoặc chất hợp nhất.

13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó chất lỏng phủ hoạt chất và/hoặc chất lỏng phủ giải phóng kéo dài chứa 5-50% trọng lượng chất chống dính, 10-30% trọng lượng chất dẻo hóa, và/hoặc 2-15% trọng lượng chất tăng cường hợp nhất, so với tổng trọng lượng của chất kết dính polyme dạng rắn trong chất lỏng phủ hoạt chất và/hoặc polyme dạng rắn trong chất lỏng phủ giải phóng kéo dài, và/hoặc 0,01-2% trọng lượng chất hoạt động bề mặt so với tổng trọng lượng của chất lỏng phủ hoạt chất và/hoặc chất lỏng phủ giải phóng kéo dài.

14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó ít nhất một kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó được chọn từ kháng thể đặc hiệu với yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF α) và mảnh chức năng của nó, kháng thể đặc hiệu với integrin $\alpha 4\beta 7$ và mảnh chức năng của nó, kháng thể đặc hiệu với CD3, CD4 hoặc CD20 và mảnh chức năng của nó, kháng thể đặc hiệu với interleukin 6 (IL-6), interleukin 12 (IL-12), interleukin 13 (IL-13), interleukin 23 (IL-23) hoặc với thụ thể của chúng và mảnh chức năng của chúng, kháng thể đặc hiệu với CXCL10/IP-10 và mảnh chức năng của nó, và kháng thể đặc hiệu với tiểu đơn vị protein p40 và mảnh chức năng của nó.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó phương pháp này còn bao gồm, sau bước c) hoặc sau bước d), nếu ít nhất một lớp phủ bổ sung ở dạng lớp phủ giải phóng kéo dài được phủ như trong bước d), bước phủ ít nhất một

lớp phủ bổ sung ở dạng lớp phủ giải phóng chậm, và trong đó dạng liều rắn là để dùng theo đường miệng.

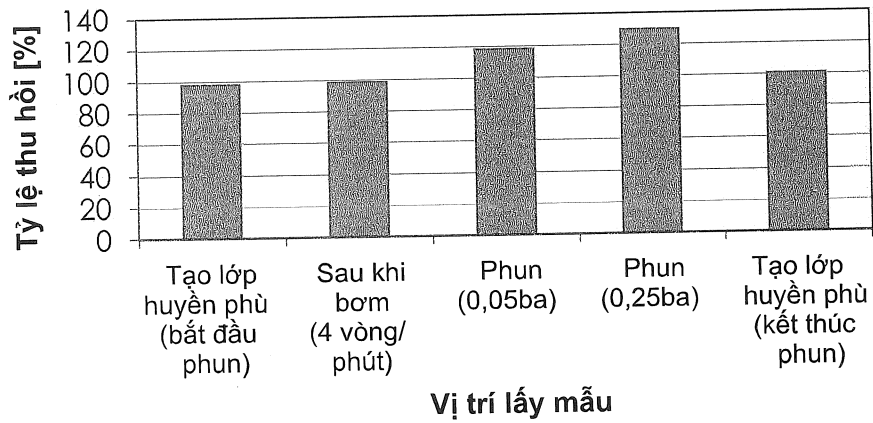
16. Phương pháp theo điểm 15, trong đó lớp phủ giải phóng chậm chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm poly vinyl axetat phtalat, xenluloza axetat trimelitat, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat HP-50, HP-55 hoặc HP-55S, xenluloza axetat phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat (HPMCAS), poly(axit metacrylic, etyl acrylat) theo tỷ lệ 1:1 (Eudragit® L100-55, Eudragit® L30D-55), poly(axit metacrylic, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:1 (Eudragit® L-100, Eudragit® L12.5), poly(axit metacrylic, metyl metacrylat) theo tỷ lệ 1:2 (Eudragit® S-100, Eudragit® S12,5, Eudragit® FS30D), chondroitin sulfat, pectin, gồm guar, chitosan, inulin, lactuloza, rafinoza, stachyoza, alginat, dextran, gồm xanthan, gồm đậu châu châu, arabinogalactan, amyloza, xyclodextrin, pululan, caragenan, scleroglucan, chitin, curdulan, levan, amylopectin, tinh bột, tinh bột kháng, các hợp chất azo được phân hủy bằng vi khuẩn phân cắt liên kết azo, và tổ hợp của chúng.

17. Phương pháp theo điểm 15 hoặc 16, trong đó, khi dùng dạng liều rắn theo đường miệng, việc giải phóng kháng thể hoặc mảnh chức năng của nó bắt đầu ở đoạn cuối hồi tràng, vùng hồi kết tràng, đại tràng lên, đại tràng ngang hoặc đại tràng xuống.

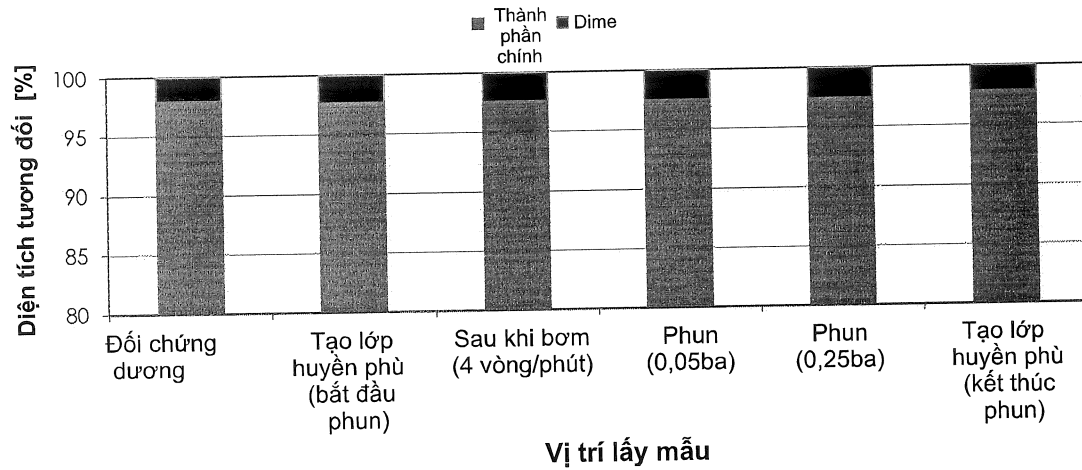
18. Dạng liều rắn được bào chế bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17.

Fig.1

(A)



(B)



(C)

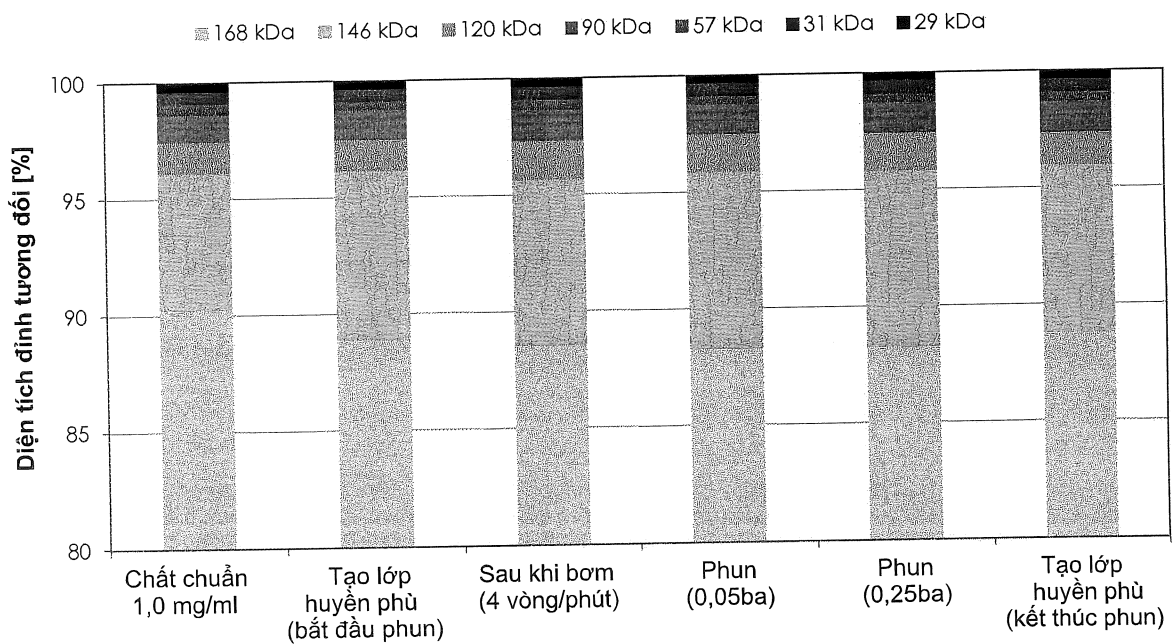


Fig.2

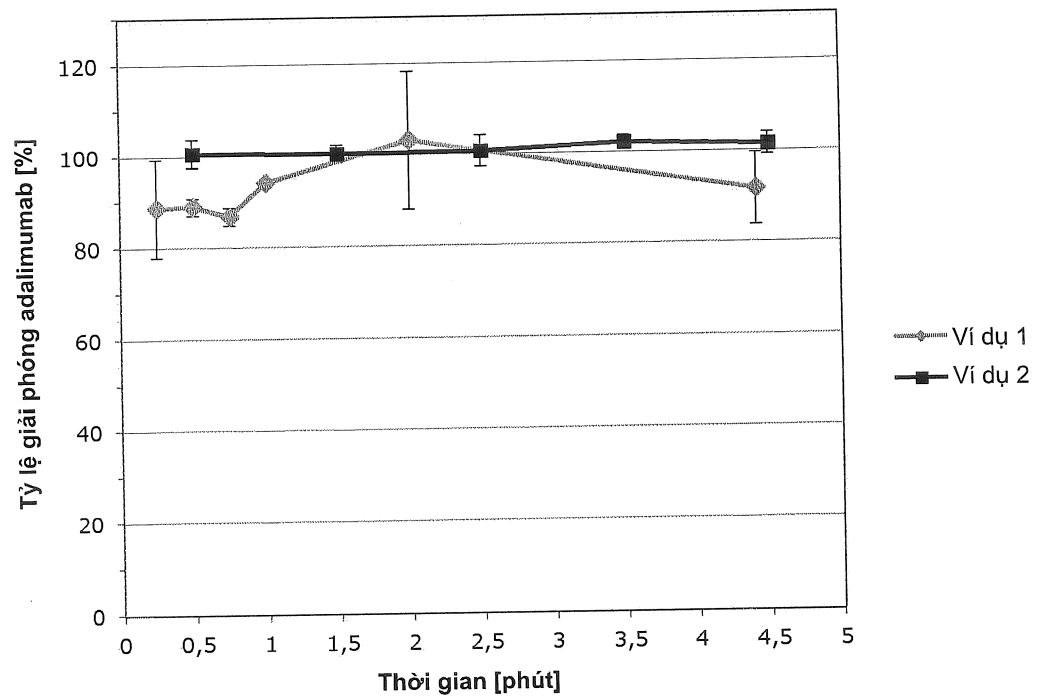


Fig.3

(A)

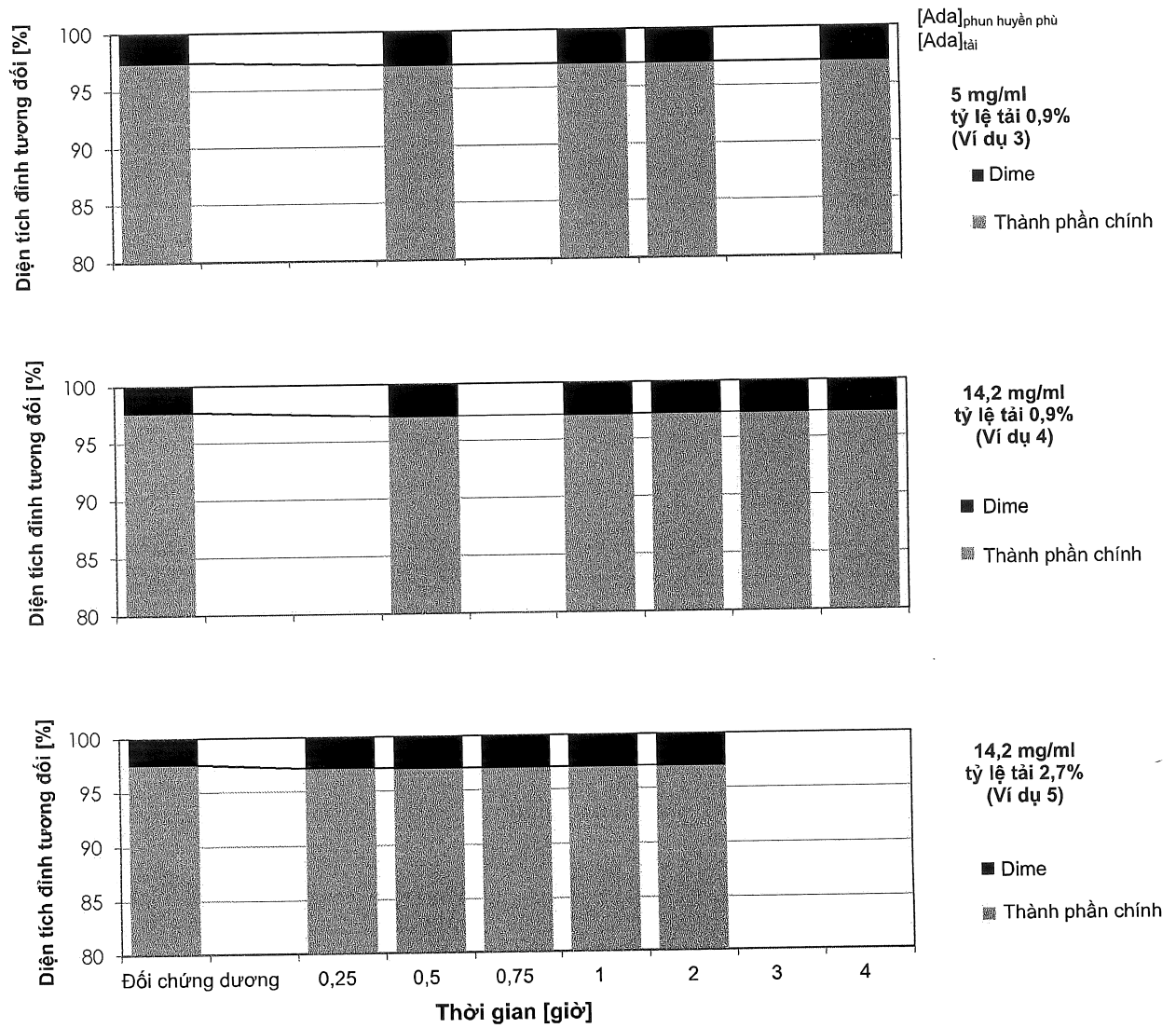


Fig.3

(B)

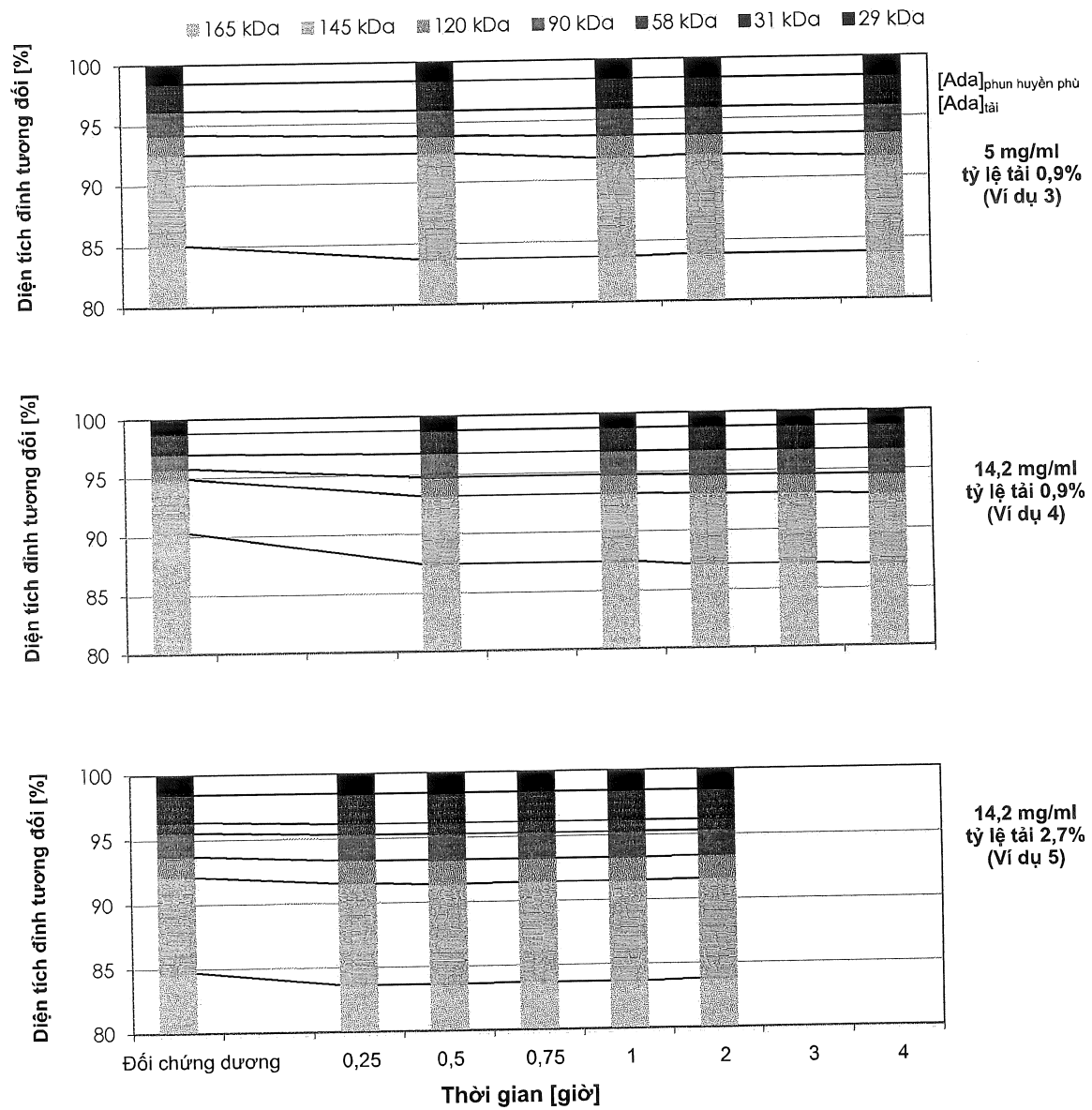
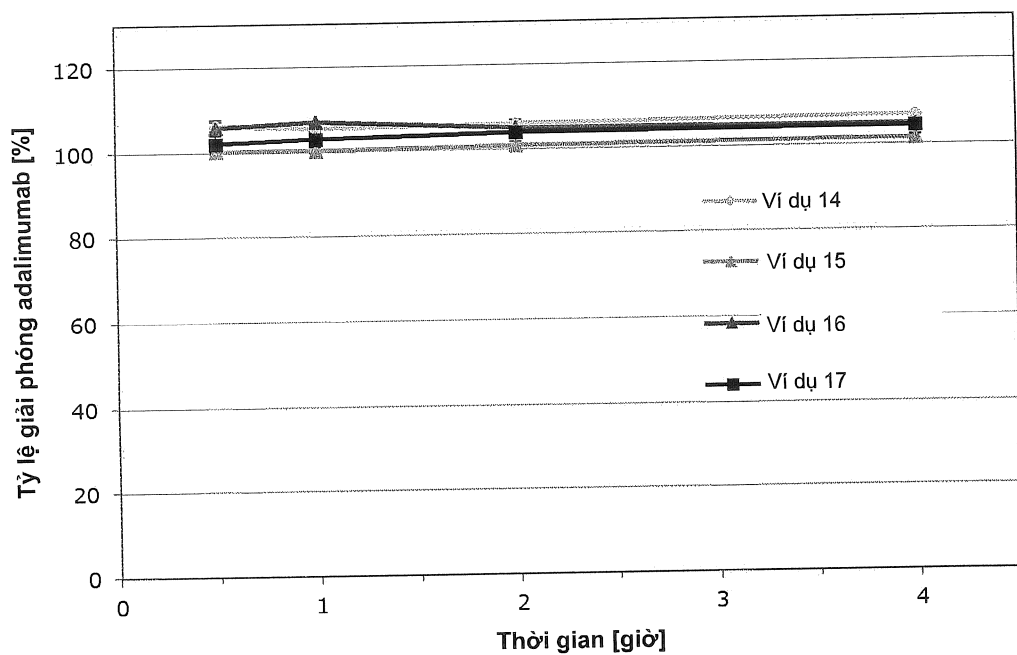


Fig.4

(A)

Chế phẩm	Huyền phù đậm đặc chứa ADA (mg/ml)	Tỷ lệ chất chống dính (%)	Tỷ lệ tải đạt được (%)	Sấy khô
Ví dụ 14	50	10% Syloid® 244 FP	0,86	24 giờ/40°C
Ví dụ 15	25	10% Syloid® 244 FP	1,40	24 giờ/40°C
Ví dụ 16	25	10% GMS	1,53	24 giờ/40°C
Ví dụ 17	25	20% Syloid® 244 FP	1,24	24 giờ/40°C

(B)



(C)

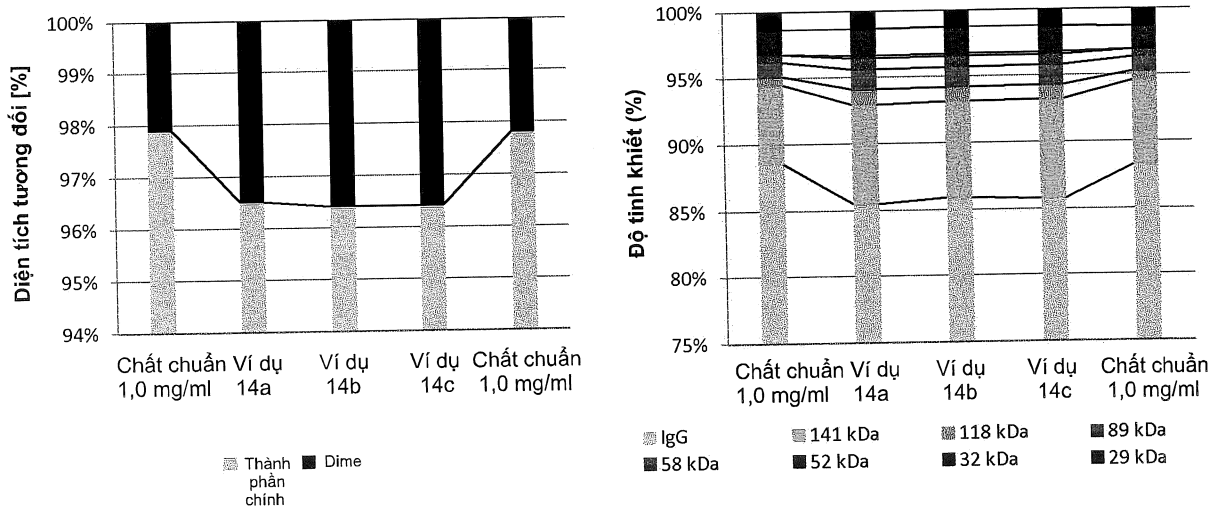
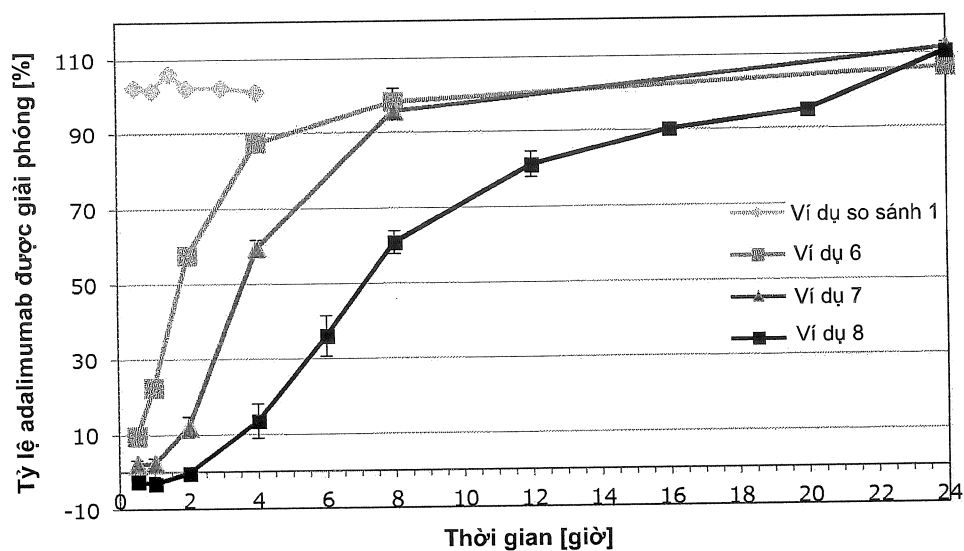


Fig.5

(A)

Mê	Nhân	Tỷ lệ tăng trọng lượng polyme đạt được (%)	Tỷ lệ tải adalimumab cuối (%)
Ví dụ so sánh 1	Suglets	không có số liệu	2,196
Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 1	6,89	2,02
Ví dụ 7	Ví dụ so sánh 1	14,63	1,85
Ví dụ 8	Ví dụ so sánh 1	23,14	1,80

(B)



(C)

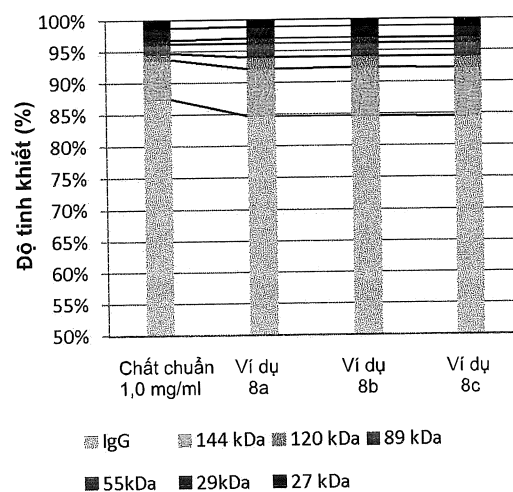
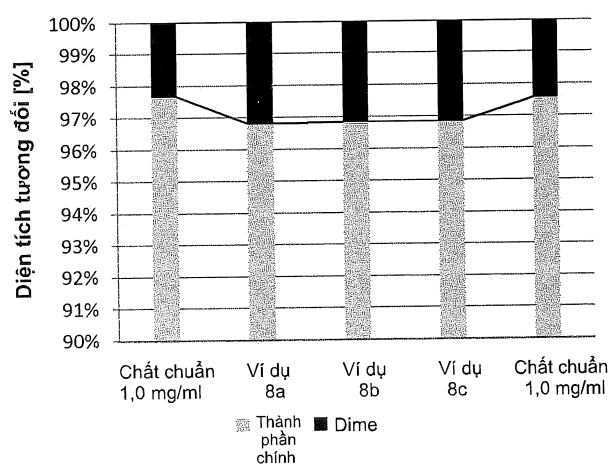


Fig.6

(A)

Mê	Chất dẻo hóa ¹⁾	Chất làm tăng độ kết tụ (Laurogylcol™ 90) (%)	Các điều kiện hóa rắn	Tỷ lệ tăng trọng lượng polyme đạt được (%)	Tỷ lệ tải adalimumab cuối (%)
Ví dụ 9	TEC 25%	0	2 giờ/60°C lò	16,32	1,94
			24 giờ/ 60°C lò	17,12	1,93
Ví dụ 10	DBS 25%	0	2 giờ/ 60°C lò	17,71	1,83
			24 giờ/ 60°C lò	16,95	1,84
Ví dụ 11	DBS 25%	10	1 giờ/ 60°C lò	11,73	1,68
			2,5 giờ/60°C lò	11,38	1,69
			24 giờ/60°C lò	11,56	1,68

(B)

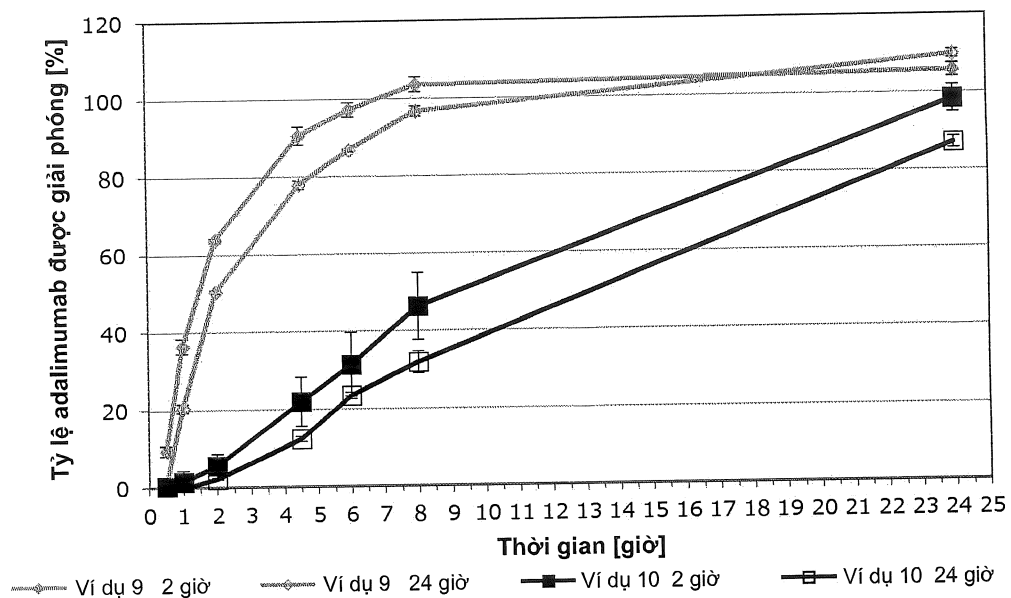


Fig.6

(C)

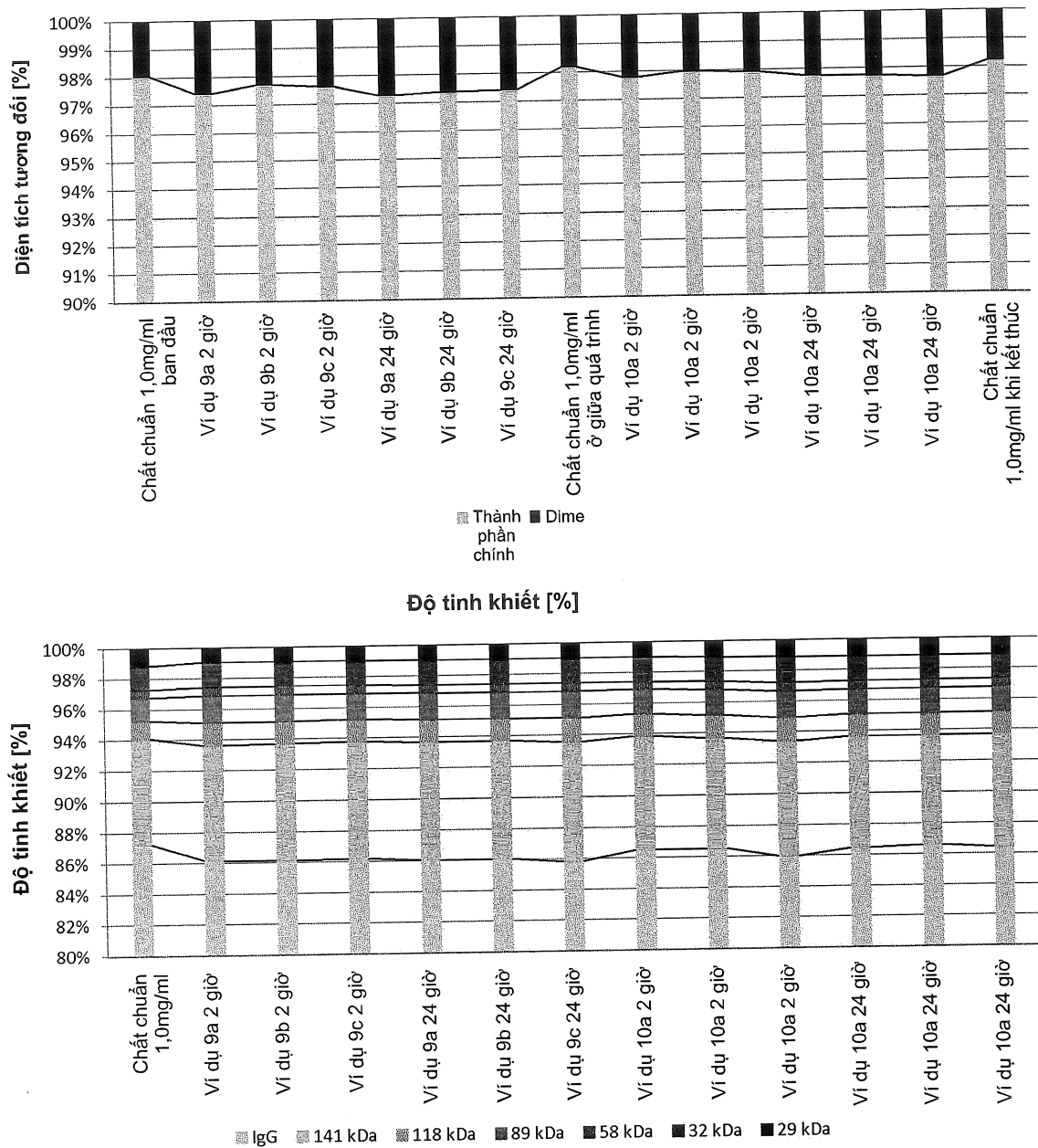


Fig.7

(A)

Mê	Lauroglycol™ 90 (%) tính theo polyme	Tỷ lệ tăng trọng lượng polyme đạt được (%)	Tỷ lệ tải adalimumab cuối (%)
Ví dụ 6	0	6,89	1,61
Ví dụ 12	5	5,35	1,81

(B)

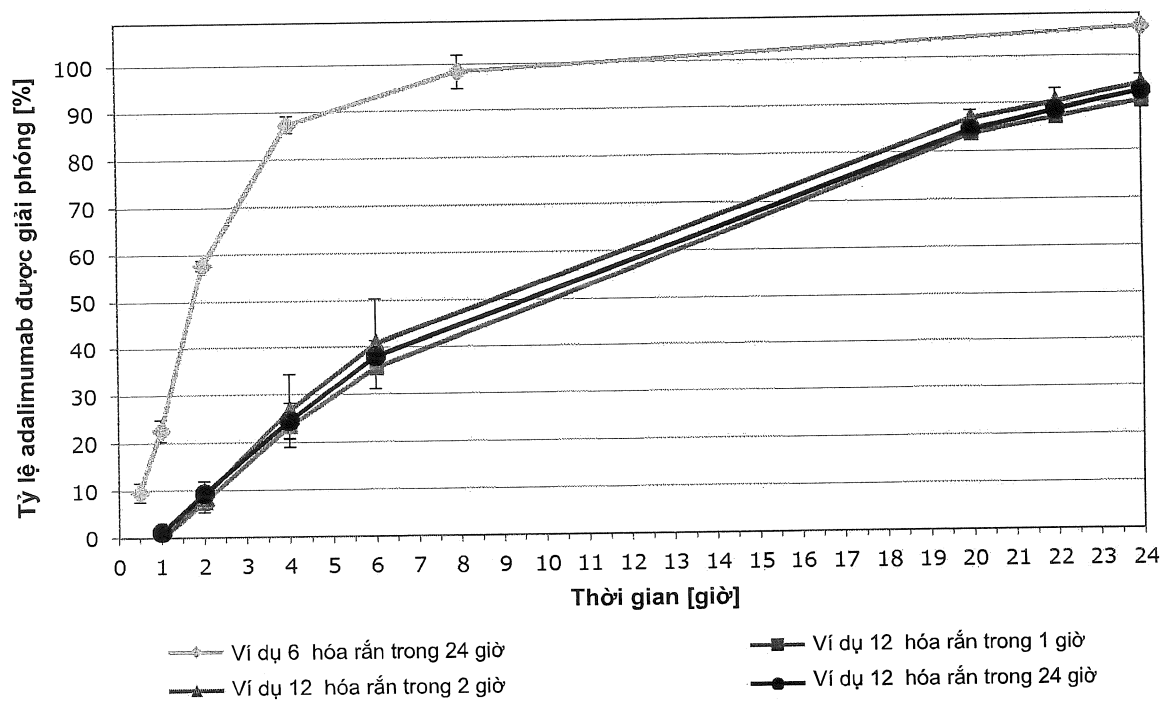
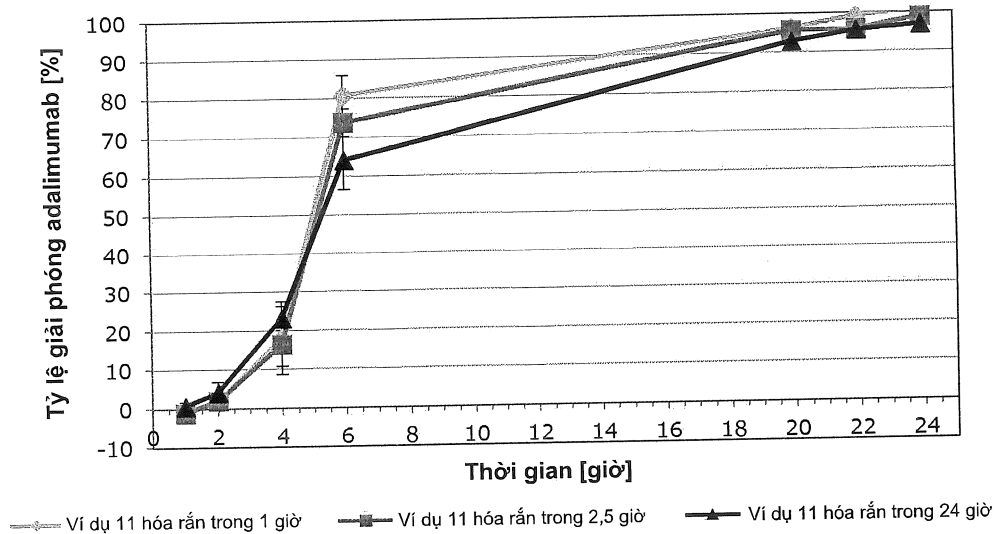


Fig.8

(A)



(B)

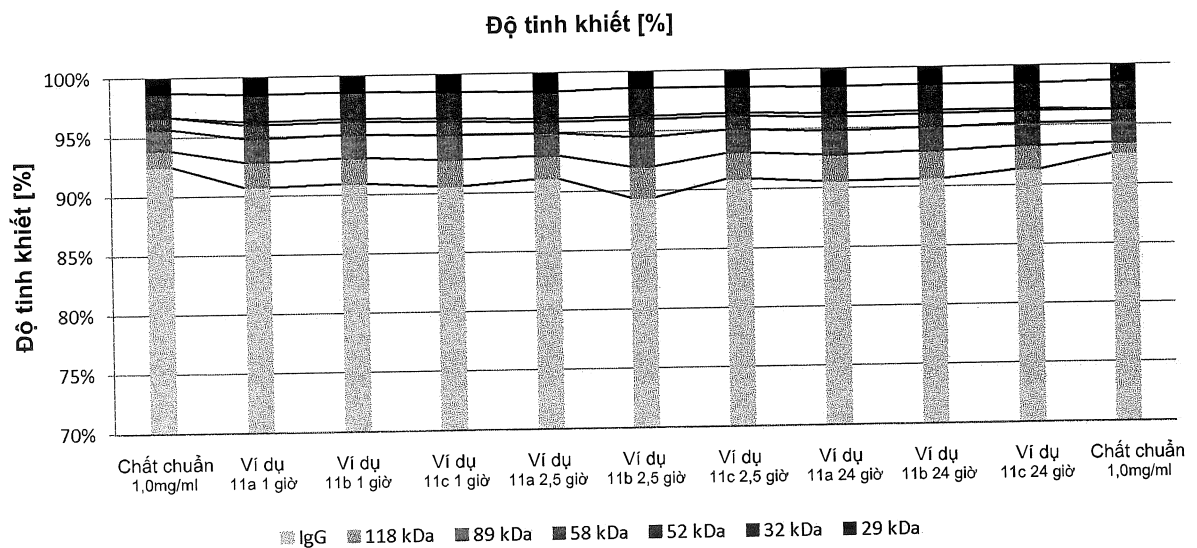
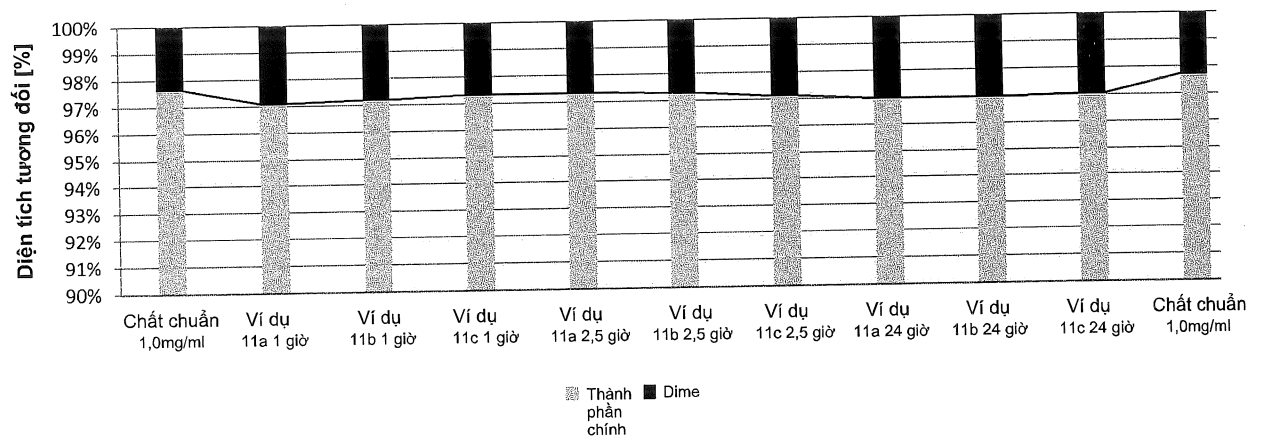
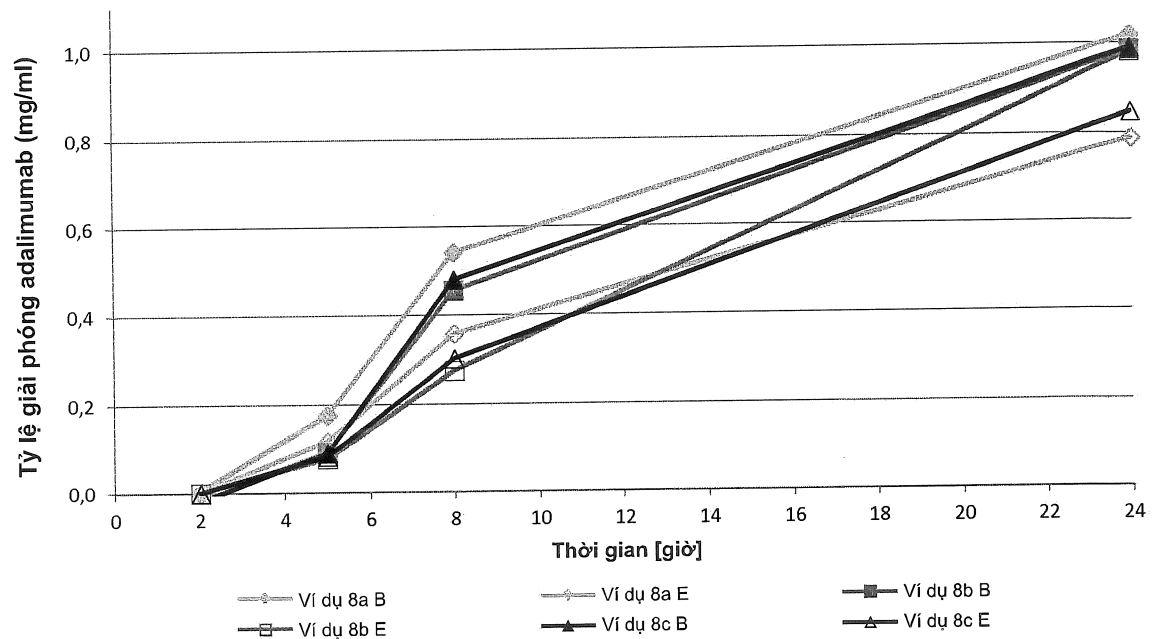


Fig.9

(A)



(B)

