(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) **1-0020300**

(51)[7] **A61K 9/20**, 47/34, 9/10, 9/16

(13) **B**

(21) 1-2012-03797
(22) 19.08.2011
(86) PCT/JP2011/069243 19.08.2011
(87) WO2012/026562 01.03.2012
(30) 2010-187107 24.08.2010 JP
(45) 25.01.2019 370
(43) 27.05.2013 302
(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan
(72) HIRAOKA, Shogo (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) PHƯƠNG PHÁP ỨC CHẾ SỰ KẾT TỤ HUYỀN PHÙ, HUYỀN PHÙ VÀ CHẾ PHẨM ĐÓNG BÁNH CHỨA DẪN XUẤT CARBOSTYRYL VÀ DẦU SILICON VÀ/HOẶC DẪN XUẤT DẦU SILICON

(57) Sáng chế đề cập đến huyền phù và chế phẩm đóng bánh, trong đó sự kết tụ của hoạt chất được gây ra bởi dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon được chứa trong đó có thể được ngăn chặn mà không cần đến quá trình xử lý đặc biệt, như phân tán bằng sóng âm. Huyền phù chứa hoạt chất có cỡ hạt sơ cấp trung bình cụ thể, và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon trong môi trường phân tán. Chế phẩm đóng bánh chứa hoạt chất có cỡ hạt trung bình cụ thể, và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

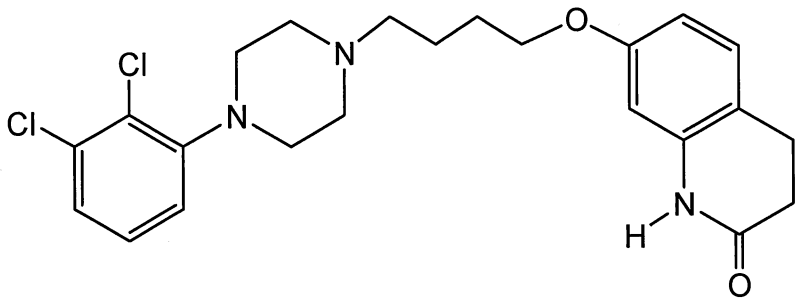
Sáng chế đề cập đến huyền phù và chế phẩm đóng bánh chứa dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon với lượng cụ thể, và chứa dẫn xuất carbostyryl làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dược phẩm được sử dụng ở nhiều dạng khác nhau. Ví dụ, khi được sử dụng ở dạng huyền phù và chế phẩm đóng bánh, dược phẩm chứa các chất phụ gia như tác nhân khử bọt, tá dược, tác nhân tạo huyền phù, dung dịch đệm, chất độn, chất làm trơn, chất lỏng hóa, chất gây rã, chất kết dính, chất hoạt động bề mặt, chất bảo quản, tác nhân điều vị, chất làm tăng mùi thơm, và tác nhân trương lực, ngoài hoạt chất của thuốc. Tác nhân khử bọt được thêm vào để ngăn chặn chất lỏng tạo bọt, và thường được sử dụng để bào chế dược phẩm ở các dạng bao gồm huyền phù và chế phẩm đóng bánh (ví dụ, xem tài liệu JP-A-2002-114674, WO/2005/032569, và JP-A-2010-13364).

Dầu silicon được sử dụng trong dược phẩm được dùng làm chất nền và tác nhân khử bọt, và bởi vì nó có sức căng bề mặt nhỏ ngăn chặn sự tạo bọt và có độc tính rất thấp, dầu silicon là chất phụ gia đặc biệt hữu ích cho các dược phẩm (ví dụ, xem tài liệu Iyakuhin Tenkabutsu Jiten 2007, International Pharmaceutical Excipients Council Japan, July 25, 2007, p.143, và JP-A-6-116170 và JP-A-2003-81882).

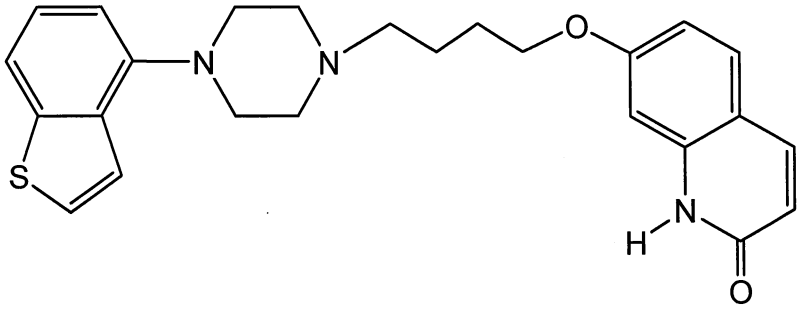
Aripiprazol mà được sử dụng làm hoạt chất trong dược phẩm, có công thức cấu tạo (I) sau đây:



(I)

Aripiprazol được biết là thuốc chống loạn tâm thần không điển hình hữu ích để điều trị bệnh tâm thần phân liệt (patent Mỹ số 5,006,528).

Ngoài ra, hợp chất (7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on) có công thức cấu tạo (II):



(II)

mà được sử dụng làm hoạt chất trong các dược phẩm còn được biết là thuốc chống loạn tâm thần không điển hình hữu ích để điều trị bệnh tâm thần phân liệt (JP-A-2006-316052).

WO 2005/044232 đề cập đến chế phẩm giải phóng được kiểm soát chứa nhũ tương dầu trong nước và hoạt chất được kết hợp vào trong nhũ tương dầu trong nước này. Nhũ tương dầu trong nước về cơ bản không chứa dung môi ưa chất béo và được tạo ra bởi sự nghịch chuyển cơ học của nhũ tương dầu trong nước. Nhũ tương dầu trong nước chứa thành phần silicon, chất hoạt động bề mặt và nước.

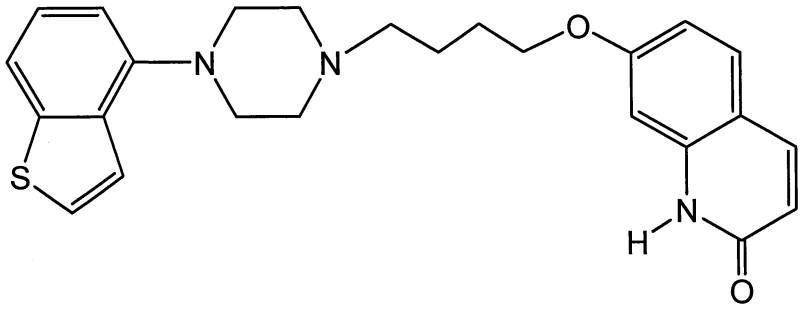
WO 2005/055968 đề cập đến thể phân tán chứa các hạt oxit kim loại được phân tán trong chất lỏng siloxan và tác nhân gây phân tán là polysiloxan trong đó (i) polysiloxan chứa 0,1 đến 3 nhóm carboxyl và (ii) tỷ lệ của các đơn vị monome chứa nhóm không phải là nhóm carboxyl so với các đơn vị monome chứa nhóm

carboxyl trong polysiloxan nằm trong khoảng từ 40 đến 150:1. Thể phân tán đặc biệt thích hợp để sử dụng làm thành phần trong mỹ phẩm chống nắng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất huyền phù và chế phẩm đóng bánh chứa dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon, và chứa dẫn xuất carbostyryl làm hoạt chất, trong đó sự kết tụ hoạt chất có thể được ngăn chặn mà không cần đến các phương pháp xử lý đặc biệt như phương pháp phân tán bằng sóng âm.

Người ta thấy rằng, trong huyền phù hoặc chế phẩm đóng bánh mà chứa aripiprazol hoặc hợp chất có công thức cấu tạo (II) (sau đây được gọi là hợp chất có công thức (II)) làm hoạt chất, hợp chất này được biết là thuốc chống loạn tâm thần không điển hình:



(II)

các chất phụ gia khác có thể có ảnh hưởng xấu đến hoạt chất được chứa trong đó, và dầu silicon và dẫn xuất dầu silicon được chứa trong các chất phụ gia này như chất nền và tác nhân khử bọt có tác dụng kết tụ hoạt chất. Khi sự kết tụ xảy ra, diện tích tiếp xúc của các hạt hoạt chất không góp phần vào việc hòa tan các hạt này, và điều này dẫn đến sự làm giảm tốc độ hòa tan. Khi tốc độ hòa tan thay đổi, profin nồng độ trong máu khác với khi hoạt chất không kết tụ, và điều này có ảnh hưởng lớn đến hiệu lực của dược phẩm. Do đó, khi được sử dụng ở dạng như huyền phù và chế phẩm đóng bánh, aripiprazol và hợp chất có công thức (II) làm nảy sinh vấn đề là chúng không thể hiện hiệu lực đầy đủ.

Ngoài ra, khi được sử dụng ở dạng thuốc tiêm, sự kết tụ hoạt chất gây ra sự tắc nghẽn, hoặc gia tăng sự kích ứng cơ thể tại vị trí tiêm do cỡ hạt gia tăng.

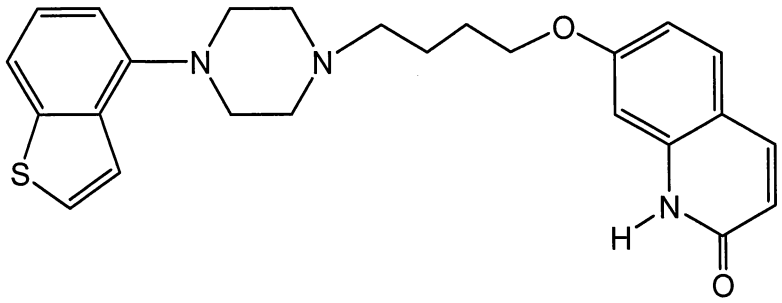
Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng để giải quyết các vấn đề nêu trên, và phát hiện ra rằng sự kết tụ hoạt chất có thể được ức chế mà không cần phải xử lý đặc biệt như phân tán bằng sóng âm, khi lượng dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon được chứa trong huyền phù hoặc chế phẩm đóng bánh mà chứa aripiprazol hoặc hợp chất có công thức (II) làm hoạt chất được thiết lập trong phạm vi cụ thể. Sáng chế được hoàn thành dựa trên các phát hiện này.

Sáng chế đề xuất các đối tượng sau:

Mục 1. Phương pháp ức chế sự kết tụ các hạt hoạt chất trong huyền phù;

huyền phù này chứa hoạt chất và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon trong môi trường phân tán;

hoạt chất là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm aripiprazol và hợp chất có công thức cấu tạo (II):



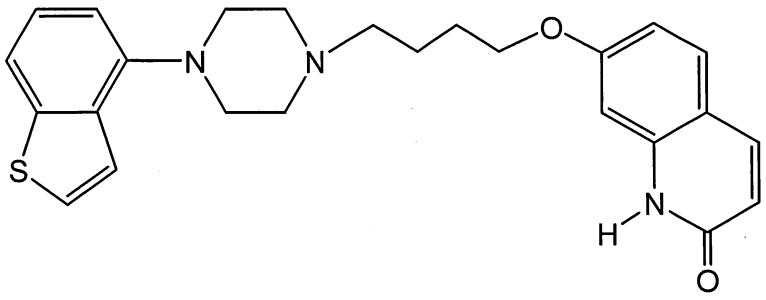
(II)

hoạt chất ở dạng hạt có cỡ hạt sơ cấp trung bình là 0,1μm hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 200μm;

phương pháp này bao gồm bước trộn hoạt chất với dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon trong môi trường phân tán, theo cách mà dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của hoạt chất được chứa trong huyền phù.

Mục 2. Phương pháp theo mục 1, trong đó hoạt chất là aripiprazol.

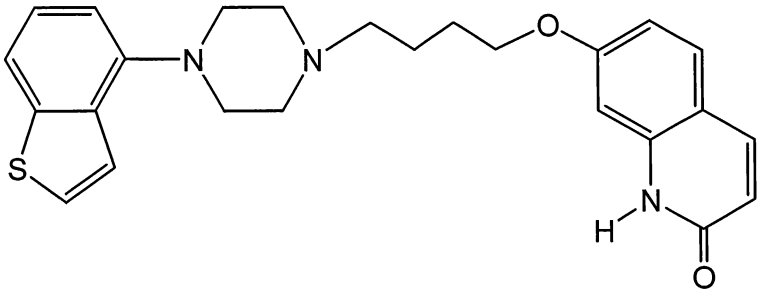
Mục 3. Phương pháp theo mục 1, trong đó hoạt chất là hợp chất có công thức cấu tạo (II):



(II)

Mục 4. Huyền phù chứa hoạt chất và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon trong môi trường phân tán;

hoạt chất là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm aripiprazol và hợp chất có công thức cấu tạo (II):



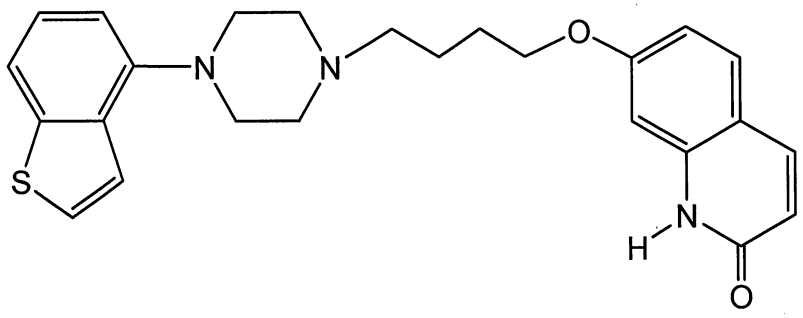
(II)

hoạt chất là dạng hạt và có cỡ hạt sơ cấp trung bình là 0,1µm hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 200µm; và

dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của hoạt chất được chứa trong huyền phù.

Mục 5. Huyền phù theo mục 4, trong đó hoạt chất là aripiprazol.

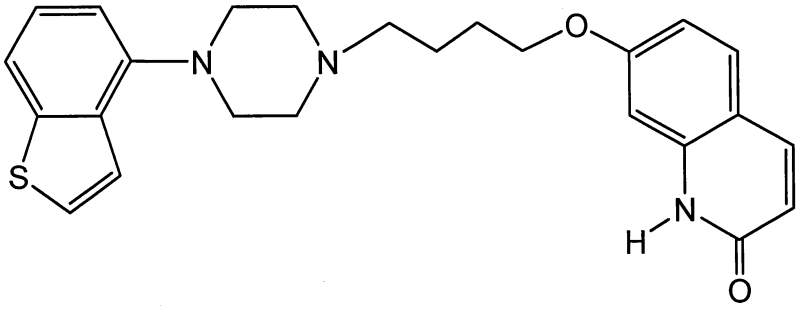
Mục 6. Huyền phù theo mục 4, trong đó hoạt chất là hợp chất có công thức cấu tạo (II):



(II)

Mục 7. Chế phẩm đóng bánh chứa hoạt chất và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon;

hoạt chất là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm aripiprazol và hợp chất có công thức cấu tạo (II):



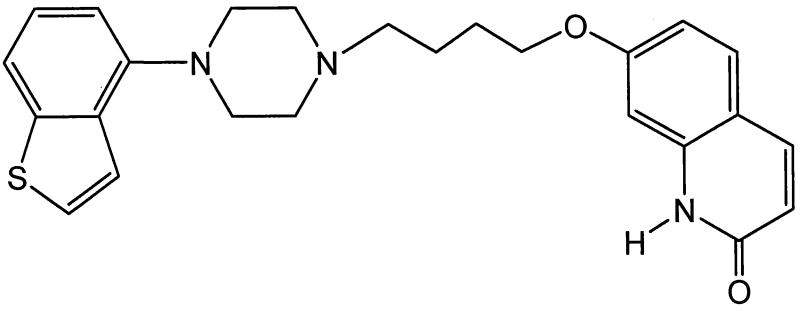
(II)

hoạt chất là dạng hạt và có cỡ hạt trung bình là 0,1μm hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 200μm; và

dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của hoạt chất được chứa trong chế phẩm đóng bánh.

Mục 8. Chế phẩm đóng bánh theo mục 7, trong đó hoạt chất là aripiprazol.

Mục 9. Chế phẩm đóng bánh theo mục 7, trong đó hoạt chất là hợp chất có công thức cấu tạo (II):



(II)

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây là phần mô tả chi tiết về huyền phù và chế phẩm đóng bánh theo sáng chế.

1. Huyền phù

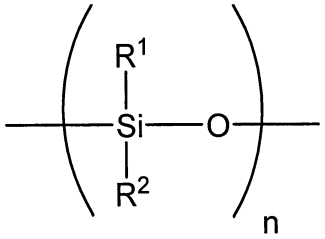
Huyền phù theo sáng chế chứa hoạt chất có cỡ hạt trung bình cụ thể, và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon trong môi trường phân tán (môi trường lỏng).

Hoạt chất là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm aripiprazol và hợp chất có công thức (II).

1-1. Huyền phù chứa aripiprazol làm hoạt chất

Lượng dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 phần trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,2 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2 phần trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của aripiprazol. Với dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon được chứa với lượng ở các khoảng cụ thể này, có thể ngăn chặn được sự kết tụ các hạt aripiprazol trong huyền phù.

Dầu silicon là chất được sử dụng trong các ứng dụng y tế đã biết, đặc biệt là, polyme mạch thẳng có khung liên kết siloxan với các nhóm alkyl mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Cụ thể hơn, dầu silicon có thể là hợp chất có đơn vị lặp có công thức (1) sau đây.



(1)

Trong công thức (1), R^1 và R^2 là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm hydrocacbon có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, trong đó n là số nguyên từ 1 đến 1000.

Ví dụ cụ thể về nhóm hydrocacbon được thể hiện bởi R^1 và R^2 bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm butyl, nhóm pentyl, và nhóm hexyl.

Khi n là 2 hoặc lớn hơn, các đơn vị lặp có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Ví dụ cụ thể về dầu silicon bao gồm dimetyl polysiloxan, và, cụ thể là, dimetyl polysiloxan có nhóm trimetylsilyl ở đầu tận cùng của nó.

Dẫn xuất dầu silicon có thể là hợp chất trong đó, phần tử thế trên mạch nhánh của dầu silicon, và/hoặc một vài phần tử thế Si kết thúc được thay thế bằng, ví dụ, nhóm polyoxyalkylen hoặc nhóm vinyl.

Dầu silicon và dẫn xuất dầu silicon có thể thu được từ các sản phẩm có bán trên thị trường, ví dụ, Shin-Etsu Silicones KM72 và KF96ADF, cả hai sản phẩm này đều bán tại Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., và Dow Corning® (do Dow Corning Corporation sản xuất). Nhũ tương (Dow Corning® 365, 35% Dimethicone NF Emulsion (do Dow Corning Corporation sản xuất)), mà chứa chất hoạt động bề mặt và nước, cũng có thể được sử dụng làm dầu silicon.

Trọng lượng phân tử trung bình của silicon không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 100.000.000, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 100 đến 10.000.000, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 200 đến 10.000.

Môi trường phân tán được sử dụng cho huyền phù theo sáng chế bao gồm nước, dung môi chứa nước và dung môi hữu cơ, v.v., và nước vô trùng (nước cất). Dung môi hữu cơ là dung môi mà có thể trộn lẫn với nước. Ví dụ về dung môi hữu cơ bao gồm các rượu như metanol, etanol, propanol và isopropanol; keton như axeton; ete như tetrahydrofuran; dimetylformamit; và hỗn hợp của chúng. Trong số các dung môi nêu trên, etanol là được đặc biệt ưu tiên. Lượng nước

được sử dụng cho dung môi không bị giới hạn cụ thể, và, ví dụ, tốt hơn là ít nhất 10% trọng lượng của dung môi.

Cỡ hạt sơ cấp trung bình của aripiprazol trong huyền phù tốt hơn là bằng 0,1μm hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là bằng 0,5μm hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là bằng 1,5μm hoặc lớn hơn trong thuốc tiêm giải phóng kéo dài, bởi vì có thể đạt được sự giải phóng kéo dài đến 1 tháng như mong muốn với cỡ hạt nằm trong khoảng như nêu trên. Để đạt được sự kết lắng chậm, dễ sản xuất, và kim tiêm không bị tắc trong khi tiêm, cỡ hạt sơ cấp trung bình của aripiprazol trong huyền phù tốt hơn là nhỏ hơn 200μm, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10μm, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 4μm, và tốt nhất là khoảng 2,5μm.

Ở đây, thuật ngữ "cỡ hạt trung bình" có nghĩa là đường kính trung bình theo thể tích như đo được bằng phương pháp quét nhiễu xạ laze. Sự phân bố hạt được xác định bằng phương pháp quét nhiễu xạ laze, và được sử dụng để tính cỡ hạt trung bình. Thuật ngữ "cỡ hạt sơ cấp" có nghĩa là cỡ hạt của riêng từng hạt, không phải là cỡ hạt của các hạt đã kết tụ. Thuật ngữ "cỡ hạt sơ cấp trung bình" có nghĩa là cỡ hạt trung bình của các hạt sơ cấp.

Aripiprazol có cỡ hạt sơ cấp trung bình mong muốn có thể được tạo ra bằng cách, tốt hơn là, ví dụ, phương pháp kết tinh tia va đập (xem JP-T-2007-509153 được nộp bởi Bristol-Myers Squibb), hoặc phương pháp nghiền ướt mà sử dụng máy đồng nhất hóa cao áp (xem đơn yêu cầu cấp patent Nhật số 2007-200088 được nộp bởi Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.).

Aripiprazol trong huyền phù được biết là tồn tại ở các dạng tinh thể khác nhau, bao gồm monohydrat (aripiprazol hydrat A), và nhiều dạng khan, cụ thể là, tinh thể khan B, tinh thể khan C, tinh thể khan D, tinh thể khan E, tinh thể khan F, và tinh thể khan G. Tất cả các dạng này có thể được sử dụng trong chế phẩm của sáng chế.

Từ quan điểm làm giảm liều dùng càng nhiều càng tốt, hàm lượng aripiprazol rắn trong huyền phù tốt hơn là khoảng 1% trọng lượng hoặc lớn hơn,

tốt hơn nữa là khoảng 5% trọng lượng hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 10% trọng lượng hoặc lớn hơn. Ngoài ra, xét về tính lỏng và độ nhớt mong muốn để đi qua kim một cách dễ dàng, hàm lượng aripiprazol rắn trong huyền phù tốt hơn là khoảng 40% trọng lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là khoảng 35% trọng lượng hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 30% trọng lượng hoặc nhỏ hơn.

Huyền phù theo sáng chế còn có thể chứa các thành phần khác như tác nhân tạo huyền phù, chất độn, dung dịch đệm, chất điều chỉnh độ pH, tá dược, chất làm trơn, chất hóa lỏng, chất gây rã, chất kết dính, chất hoạt động bề mặt, chất bảo quản, tác nhân điều vị, chất làm tăng mùi thơm và tác nhân trương lực, ngoài aripiprazol, dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon, và môi trường phân tán.

Chất phụ gia có thể là các chất được đề cập trong JP-T-2007-509148.

Lượng tác nhân tạo huyền phù tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng so với tổng trọng lượng của huyền phù. Tác nhân tạo huyền phù có thể được chọn từ natri carboxymetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, carboxymetylxenluloza, hydroxypropyletylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, và polyvinylpyrolidon, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất nêu trên. Tuy nhiên, tác nhân tạo huyền phù không bị giới hạn ở các hợp chất này, và natri carboxymetylxenluloza và polyvinylpyrolidon có thể được ưu tiên sử dụng.

Ví dụ về tác nhân tạo huyền phù khác thích hợp để sử dụng làm chất mang của aripiprazol bao gồm các polyme khác nhau, các oligome có trọng lượng phân tử thấp, các sản phẩm tự nhiên, và các chất hoạt động bề mặt (cả không phân ly lẫn phân ly). Các ví dụ cụ thể bao gồm xetylpyridini clorua, gelatin, casein, lexithin (phosphatit), dextran, glyxerol, gôm acaxia, cholesterol, tragacan, axit stearic, benzalkoni clorua, canxi stearat, glyxeryl monostearat, rượu xetostearyl, sáp nhũ hóa xetomacrogol, sorbitan este, polyoxyetylenalkyl ete (ví dụ, macrogol

ete như xetomacrogol 1000), dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, este của axit béo polyoxyetylensorbitan (ví dụ, Tweens® có bán trên thị trường, bao gồm Tween20® và Tween80® (ICI Specialty Chemicals)).

Các ví dụ khác bao gồm các polyetylen glycol (ví dụ, Carbowaxes 3350® và 1450®, và Carbopol 934® (Union Carbide)), dodexyltrimetylamoni bromua, polyoxyetylen stearat, silic dioxit dạng keo, phosphat, natri dodexyl sulfat, canxi carboxymetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza (ví dụ, HPC, HPC-SL, và HPC-L), metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza phtalat, xenluloza không kết tinh, magie nhôm silicat, trietanolamin, rượu polyvinyl (PVA), etylen oxit-formaldehyt 4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)-phenol polyme (còn được gọi là tyloxapol, superion, và triton), poloxame (ví dụ, Pluronics F68® và F108®, là copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit); poloxamin (còn được biết là, ví dụ, Tetronic 908® và Poloxamine 908®, là copolyme khối bốn chức thu được từ sự bổ sung liên tục propylen oxit và etylen oxit vào etylendiamin (do BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J. sản xuất); phospholipit mang điện như dimyristoylphosphatidylglyxerol và dioctylsulfosucxinat (DOSS); Tetronic 1508® (T-1508; do BASF Wyandotte Corporation sản xuất), dialkyl este của natri sulfosucxinat (ví dụ, Aerosol OT®, là dioctyl este của natri sulfosucxinat (do American Cyanamid sản xuất)); Duponol P® (natri lauryl sulfat; do DuPont sản xuất); Tritons X-200® (alkylarylpolyete sulfonat; do Rohm and Haas sản xuất); Crodestas F-110® (hỗn hợp của sucroza stearat và sucroza distearat; do Croda Inc. sản xuất); p-isononylphenoxypoly-(glyxidol) (còn được biết là Olin-10G® hoặc Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, Conn.)); Crodestas SL-40® (do Croda, Inc. sản xuất); SA9OHCO (C18H37CH2(CON(CH3))-CH2(CHOH)4(CH2OH)2 (do Eastman Kodak Co. sản xuất); decanoyl-N-metylglucamit; n-dexyl β-D-glucopyranosit; n-dexyl β-D-maltopyranosit; n-dodexyl β-D-glucopyranosit; n-dodexyl β-D-maltosit; heptanoyl-N-metylglucamit; n-heptyl-β-D-glucopyranosit; n-heptyl β-D-thioglucosit; n-hexyl β-D-glucopyranosit; nonanoyl-N-metylglucamit; n-nonyl β-

D-glucopyranosit; octanoyl-N-metylglucamit; n-octyl-β-D-glucopyranosit; và octyl β-D-thioglucopyranosit.

Phần lớn các tác nhân tạo huyền phù này là các tá dược đã biết, và được mô tả chi tiết trong Handbook of Pharmaceutical Excipients, do American Pharmaceutical Association và The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986) đồng xuất bản. Tác nhân tạo huyền phù có bán trên thị trường, và có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hàm lượng của chất độn (còn được gọi là tác nhân bảo vệ đông lạnh/đông khô) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 10% trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 8% trọng lượng so với tổng trọng lượng của huyền phù. Chất độn có thể được chọn từ, ví dụ, manitol, sucroza, maltoza, xylitol, glucoza, tinh bột, và sorbitol, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất này. Tuy nhiên, chất độn không chỉ giới hạn ở các chất này, và manitol có thể được ưu tiên sử dụng.

Dung dịch đệm được sử dụng với lượng để điều chỉnh độ pH của huyền phù nằm khoảng từ 6 đến 8, và tốt hơn là 7. Để đạt được độ pH này, tốt hơn là, lượng dung dịch đệm nằm trong khoảng từ 0,02 đến 2% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 1% trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là khoảng 0,1% trọng lượng so với tổng trọng lượng của huyền phù, phụ thuộc vào loại dung dịch đệm được sử dụng.

Dung dịch đệm được ưu tiên có thể được chọn từ, ví dụ, natri phosphat, natri hydrophosphat, dinatri hydrophosphat, kali phosphat, và dung dịch đệm TRIS, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất này. Tuy nhiên, dung dịch đệm không chỉ giới hạn ở các hợp chất này, và natri phosphat, natri hydrophosphat, và dinatri hydrophosphat là được ưu tiên sử dụng.

Chất điều chỉnh độ pH được sử dụng với lượng để điều chỉnh độ pH của huyền phù chứa aripiprazol nằm trong khoảng từ 6 đến 7,5, tốt hơn là 7. Chất điều

chỉnh độ pH là axit hoặc bazơ, phụ thuộc vào việc liệu độ pH của huyền phù chứa aripoprazol đông khô cần được tăng hay giảm để đạt đến độ pH trung tính mong muốn là khoảng 7. Khi độ pH cần được giảm, chất điều chỉnh độ pH là axit như axit clohydric, axit axetic, hoặc tốt hơn là, axit clohydric được sử dụng. Khi độ pH cần được tăng lên, chất điều chỉnh độ pH là bazơ như natri hydroxit, kali hydroxit, canxi cacbonat, magie oxit, hoặc magie hydroxit, hoặc tốt hơn là, natri hydroxit được sử dụng.

Phương pháp được sử dụng để bào chế huyền phù theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ, huyền phù được bào chế bằng cách trộn aripiprazol, dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon với các lượng định trước, môi trường phân tán, và tùy ý, chất phụ gia. Tốt hơn là, phương pháp nghiền ướt được sử dụng, và các hạt aripiprazol đã phân tán được đem đi nghiền với sự có mặt của môi trường nghiền để đạt được cỡ hạt sơ cấp trung bình mong muốn.

Tốt hơn là, phương pháp nghiền ướt vô trùng, như phương pháp nghiền bi ướt, phương pháp đồng nhất hóa cao áp, và phương pháp đồng nhất hóa bởi lực cắt cao được sử dụng. Ngoài các phương pháp nghiền này, phương pháp nghiền năng lượng thấp hoặc phương pháp nghiền năng lượng cao (ví dụ, nghiền trục lăn) cũng có thể được sử dụng.

Cũng có thể sử dụng phương pháp kết tinh có kiểm soát chẳng hạn.

Có thể ngăn chặn sự kết tụ các hạt hoạt chất được chứa trong huyền phù bằng cách trộn hoạt chất với dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon trong môi trường phân tán. Lượng dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon là giống như được nêu ở trên.

Huyền phù đồng nhất chứa aripiprazol có cỡ hạt sơ cấp trung bình mong muốn không bị kết tụ có thể thu được bằng cách sử dụng các phương pháp được nêu ở trên.

1-2. Huyền phù chứa hợp chất có công thức (II) làm hoạt chất

Sáng chế cũng đề cập đến huyền phù chứa hợp chất có công thức (II) có cỡ hạt sơ cấp trung bình cụ thể trong môi trường phân tán, và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon.

Theo cách giống như huyền phù chứa aripiprazol có công thức cấu tạo (I) được mô tả trên đây, huyền phù chứa hợp chất có công thức (II) có tác dụng tương tự.

Cỡ hạt sơ cấp trung bình của hợp chất có công thức (II) trong huyền phù tốt hơn là bằng 0,1μm hoặc lớn hơn. Để đạt được sự kết lắng chậm, dễ sản xuất, và kim không bị tắc nghẽn trong khi tiêm, cỡ hạt sơ cấp trung bình của hợp chất có công thức (II) trong huyền phù tốt hơn là nhỏ hơn 200μm.

Ở đây, thuật ngữ "cỡ hạt sơ cấp trung bình" có nghĩa giống như đã nêu ở trên.

Lượng dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 phần trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,2 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2 phần trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của hợp chất có công thức (II). Với lượng dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon nằm trong khoảng cụ thể nêu trên, có thể ngăn chặn được sự kết tụ hợp chất có công thức (II) trong huyền phù.

Ví dụ cụ thể về dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon là giống như được nêu ở trên.

Môi trường phân tán được sử dụng cho huyền phù là nước, hoặc dung môi chứa nước và dung môi hữu cơ. Dung môi hữu cơ được nêu ở trên cũng có thể được sử dụng. Etanol là được ưu tiên sử dụng làm dung môi hữu cơ. Lượng nước được sử dụng cho dung môi chứa nước không bị giới hạn cụ thể, và, ví dụ, tốt hơn là ít nhất 10% trọng lượng của dung môi.

Từ quan điểm giảm liều lượng càng nhiều càng tốt, hàm lượng rắn của hợp chất có công thức (II) trong huyền phù tốt hơn là khoảng 1% trọng lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là khoảng 5% trọng lượng hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 10% trọng lượng hoặc lớn hơn. Ngoài ra, về tính lỏng và độ nhớt mong muốn để chảy qua kim một cách thuận lợi, hàm lượng rắn của hợp chất có công thức (II) trong huyền phù tốt hơn là khoảng 40% trọng lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là khoảng 35% trọng lượng hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 30% trọng lượng hoặc nhỏ hơn.

Huyền phù theo sáng chế còn có thể chứa các thành phần khác như tác nhân tạo huyền phù, chất độn, dung dịch đệm, chất điều chỉnh độ pH, tá dược, chất làm trơn, chất hóa lỏng, chất gây rã, chất kết dính, chất hoạt động bề mặt, chất bảo quản, tác nhân điều vị, chất làm tăng mùi thơm và tác nhân trương lực, ngoài hợp chất có công thức (II), dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon, và môi trường phân tán.

Ví dụ cụ thể về chất phụ gia và các lượng của chúng là giống như được nêu ở trên. Các ví dụ ưu tiên của chất phụ gia và lượng ưu tiên của các chất này là giống như được nêu ở trên.

Phương pháp được sử dụng để bào chế huyền phù theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể. Ví dụ, huyền phù được bào chế bằng cách trộn hợp chất có công thức (II), dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon với các lượng định trước, chất phân tán, và, tùy ý, chất phụ gia.

Có thể ngăn chặn sự kết tụ các hạt hoạt chất được chứa trong huyền phù bằng cách trộn hoạt chất với dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon trong môi trường phân tán. Hàm lượng của dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon là giống như được nêu ở trên.

Trong quy trình bào chế, phương pháp nghiền ướt được nêu ở trên có thể được sử dụng. Bằng cách sử dụng phương pháp nghiền ướt, có thể thu được

huyền phù đồng nhất không bị kết tụ chứa hợp chất có công thức (II) có cỡ hạt sơ cấp trung bình mong muốn.

Huyền phù theo sáng chế mà chứa ít nhất một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm aripiprazol và hợp chất có công thức (II) có thể được sử dụng một cách thích hợp làm, ví dụ, thuốc tiêm, thuốc uống dạng lỏng, và thuốc tiêm và thuốc uống dạng lỏng được tạo huyền phù tại thời điểm sử dụng.

2. Chế phẩm đóng bánh

Chế phẩm đóng bánh theo sáng chế chứa hoạt chất cụ thể và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bánh" trong chế phẩm đóng bánh có nghĩa là chất rắn đã được làm khô mà giữ được hình dạng của chất lỏng trước khi sấy khô. Ví dụ, khi lọ có hình dạng hình trụ ở bên trong được sử dụng, khối bánh là chất rắn được làm khô mà duy trì được dạng hình trụ này. Khối bánh có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách làm đông khô huyền phù theo sáng chế. Nói chung, khối bánh đông khô dễ vỡ, và thường bị nứt do tác động vật lý xảy ra trong khi bảo quản. Tuy nhiên, ngay cả khi khối bánh có các vết nứt do va đập hoặc các lực tác động khác thì cũng nằm trong phạm vi định nghĩa về "bánh", với điều kiện là các vết nứt này xuất hiện sau quá trình sản xuất khối bánh.

Hoạt chất nêu trên đây có nghĩa là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm aripiprazol và hợp chất có công thức (II).

2-1. Chế phẩm đóng bánh chứa aripiprazol làm hoạt chất

Dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 phần trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,2 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2 phần trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của aripiprazol. Với lượng dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon nằm trong khoảng cụ thể nêu trên, có thể ngăn chặn được sự

kết tụ aripiprazol trong khi phân tán chế phẩm đóng bánh trong môi trường phân tán.

Dầu silicon và dẫn xuất dầu silicon giống như được lấy làm ví dụ cho huyền phù cũng có thể được sử dụng.

Cỡ hạt trung bình của aripiprazol trong chế phẩm đóng bánh tốt hơn là bằng 0,1μm hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là bằng 0,5μm hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là bằng 1,5μm hoặc lớn hơn trong các thuốc tiêm giải phóng kéo dài, bởi vì với cỡ hạt nằm trong khoảng này thì có thể đạt được sự giải phóng kéo dài đến 1 tháng như mong muốn. Để đạt được sự kết lắng chậm, dễ sản xuất, và kim không bị tắc trong khi tiêm, cỡ hạt sơ cấp trung bình của aripiprazol trong huyền phù tốt hơn là nhỏ hơn 200μm, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10μm, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 4μm, và tốt nhất là khoảng 2,5μm.

Lưu ý rằng, "cỡ hạt trung bình" có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp đo giống như phương pháp được sử dụng cho huyền phù.

Aripiprazol để sử dụng trong chế phẩm đóng bánh có thể được bào chế bằng phương pháp giống như được sử dụng để bào chế huyền phù chứa aripiprazol. Hơn nữa, aripiprazol có thể là dạng tinh thể giống như dạng tinh thể được chứa trong huyền phù.

Ngoài aripiprazol và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon, chế phẩm đóng bánh theo sáng chế còn có thể chứa các chất phụ gia như tác nhân tạo huyền phù, chất độn, dung dịch đệm, chất điều chỉnh độ pH, tá dược, chất làm trơn, chất hóa lỏng, chất gây rã, chất kết dính, chất hoạt động bề mặt, chất bảo quản, chất điều vị, chất làm tăng mùi thơm, và tác nhân trương lực. Các chất phụ gia giống như được lấy làm ví dụ cụ thể cho huyền phù cũng có thể được sử dụng.

Phương pháp bào chế chế phẩm đóng bánh theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể. Ví dụ, chế phẩm đóng bánh có thể được bào chế bằng cách làm đông khô huyền phù.

Chế phẩm đóng bánh theo sáng chế có thể được tạo huyền phù bằng cách bổ sung môi trường phân tán được sử dụng để bào chế huyền phù. Ví dụ về môi trường phân tán được sử dụng cho mục đích này bao gồm nước (tốt hơn là, nước cất), dung dịch polyme, và dung dịch chất hoạt động bề mặt.

Huyền phù (tái huyền phù) thu được bằng cách bổ sung môi trường phân tán vào chế phẩm đóng bánh như nêu trên có thành phần giống như thành phần của huyền phù được nêu ở trên. Điều này cho phép thu được huyền phù đồng nhất chứa aripiprazol có cỡ hạt sơ cấp trung bình mong muốn mà không gây ra sự kết tụ.

2-2. Chế phẩm đóng bánh chứa hợp chất có công thức (II) làm hoạt chất

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm đóng bánh chứa hợp chất có công thức (II) và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon.

Thuật ngữ "bánh" trong chế phẩm đóng bánh được định nghĩa giống như được mô tả ở trên.

Theo cách giống như chế phẩm đóng bánh chứa aripiprazol có công thức cấu tạo (I), chế phẩm đóng bánh chứa hợp chất có công thức (II) có các tác dụng tương tự.

Cỡ hạt sơ cấp trung bình của hợp chất có công thức (II) trong chế phẩm đóng bánh tốt hơn là bằng 0,1μm hoặc lớn hơn. Để đạt được sự kết lắng chậm, dễ sản xuất, và kim không bị tắc trong khi tiêm, cỡ hạt trung bình của hợp chất có công thức (II) trong chế phẩm đóng bánh tốt hơn là nhỏ hơn 200μm.

Lưu ý rằng, thuật ngữ "cỡ hạt trung bình" và "cỡ hạt sơ cấp" có nghĩa giống như được mô tả ở trên.

Lượng dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 phần trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2 phần trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,1 phần trọng lượng

so với 100 phần trọng lượng của hợp chất có công thức (II). Với lượng dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon nằm trong các khoảng cụ thể này, hợp chất có công thức (II) trong huyền phù không bị kết tụ. Ví dụ cụ thể về dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon là giống như được nêu ở trên.

Phương pháp bào chế hợp chất có công thức (II) được sử dụng trong chế phẩm đóng bánh có thể là giống như phương pháp bào chế huyền phù.

Ngoài hợp chất có công thức (II) và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon, chế phẩm đóng bánh theo sáng chế còn có thể chứa các chất phụ gia như tác nhân tạo huyền phù, chất độn, dung dịch đệm, chất điều chỉnh độ pH, tá dược, chất làm trơn, chất hóa lỏng, chất gây rã, chất kết dính, chất hoạt động bề mặt, chất bảo quản, chất điều vị, chất làm tăng mùi thơm, và tác nhân trương lực. Ví dụ cụ thể về chất phụ gia và các lượng của chúng có thể là giống như được nêu ở trên. Các ví dụ được ưu tiên và các lượng được ưu tiên của chất phụ gia có thể là giống như được nêu ở trên.

Phương pháp bào chế chế phẩm đóng bánh theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể. Ví dụ, chế phẩm đóng bánh có thể được bào chế bằng cách làm đông khô huyền phù chứa hợp chất có công thức (II).

Chế phẩm đóng bánh theo sáng chế có thể được tạo huyền phù bằng cách bổ sung môi trường phân tán được sử dụng để bào chế huyền phù. Môi trường phân tán được sử dụng cho mục đích này có thể là giống như được nêu ở trên. Các ví dụ được ưu tiên và các lượng được ưu tiên của môi trường phân tán là giống như được mô tả ở trên.

Huyền phù (tái huyền phù) thu được bằng cách bổ sung môi trường phân tán vào chế phẩm đóng bánh như được mô tả trên đây có thành phần giống như thành phần của huyền phù nêu trên, và có thể thu được huyền phù đồng nhất chứa hợp chất có công thức (II) có cỡ hạt sơ cấp trung bình mong muốn mà không gây ra sự kết tụ hợp chất có công thức (II).

Chế phẩm đóng bánh theo sáng chế có thể được sử dụng một cách thích hợp để, ví dụ, làm thuốc uống dạng lỏng và thuốc tiêm được tạo huyền phù ở thời điểm sử dụng. Khi được bào chế dưới dạng huyền phù bằng cách trộn với môi trường phân tán, chế phẩm đóng bánh có thể được sử dụng một cách thích hợp làm, ví dụ, thuốc tiêm và thuốc uống dạng lỏng.

Huyền phù theo sáng chế có thể phân tán các hạt hoạt chất mong muốn, nghĩa là aripiprazol hoặc hợp chất có công thức (II), mà không gây ra sự kết tụ, bất chấp thực tế là các chất phụ gia như dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon được chứa trong đó.

Ngoài ra, các hạt aripiprazol hoặc hợp chất có công thức (II) có thể được phân tán như mong muốn mà không gây ra sự kết tụ khi chế phẩm đóng bánh theo sáng chế được phân tán trong môi trường phân tán, bất chấp thực tế là chế phẩm đóng bánh chứa dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon mà các chất này có thể gây kết tụ các hạt hoạt chất là aripiprazol hoặc hợp chất có công thức (II). Các hạt aripiprazol hoặc hạt của hợp chất có công thức (II) có thể được phân tán như mong muốn mà không cần quá trình xử lý đặc biệt như phân tán nhờ sóng âm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa vào các ví dụ và các ví dụ so sánh. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Các ví dụ 1 đến 2 và các ví dụ so sánh 1 đến 4

Huyền phù chứa aripiprazol và dầu silicon với lượng như được thể hiện trong bảng 1 được bào chế theo phương pháp sau đây. Nhũ tương dầu silicon 0,1% hoặc 1% được điều chế bằng cách pha loãng Dow Corning® 365, nhũ tương 35% Dimethicone NF Emulsion (do Dow Corning Corporation sản xuất) trong nước tinh khiết được sử dụng làm dầu silicon. Dung dịch natri carboxymetylxenluloza/manitol/natri dihydrophosphat được sử dụng làm môi trường phân tán. Hàm lượng rắn của aripiprazol được điều chỉnh nằm trong

khoảng từ 10 đến 20% trọng lượng. Không xảy ra sự tạo bọt trong huyền phù bất kỳ.

Phương pháp pha chế huyền phù

Huyền phù nước (200mg aripiprazol/1,1 đến 2ml) chứa aripiprazol (IM Depot) và dầu silicon được điều chế như sau.

Lưu ý rằng, huyền phù aripiprazol được điều chế theo phương pháp nghiền ướt sử dụng máy đồng nhất hóa cao áp (xem đơn yêu cầu cấp patent Nhật số 2007-200088 được nộp bởi Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.).

Khối bột aripiprazol hydrat được tạo huyền phù trong môi trường phân tán ở 20% trọng lượng. Nồng độ của các chất phụ gia khác được hòa tan trong huyền phù là natri carboxymetylxenluloza với lượng khoảng 0,83% trọng lượng, manitol với lượng khoảng 4,2% trọng lượng, và natri dihydrophosphat monohydrat với lượng khoảng 0,074% trọng lượng. Độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng dung dịch natri hydroxit. Huyền phù được tán sơ bộ bằng máy đồng nhất hóa quay có lực cắt cao (Clearmix; do M Technique Co., Ltd. sản xuất), và sau đó lặp lại bước nghiền ướt bằng máy đồng nhất hóa cao áp (do Niro sản xuất) ở áp suất 550bar (55.10^6Pa). Cỡ hạt sơ cấp trung bình của huyền phù thu được là 2,0μm. Nhũ tương chứa dầu silicon (0,1 đến 1ml) được pha loãng đến nồng độ 0,1% hoặc 1% rồi được bổ sung vào 1ml huyền phù để thu được huyền phù chứa aripiprazol (IM Depot) và dầu silicon.

Cỡ hạt trung bình của huyền phù được điều chế như được mô tả ở trên được đo bằng máy phân tích cỡ hạt nhiễu xạ laze SALD-3000J hoặc SALD-3100 (do Shimadzu Corporation sản xuất). Quá trình đo được thực hiện với hệ số khúc xạ từ 2,00 đến 0,20i, sử dụng nước làm môi trường đo trong ô tuần hoàn.

Theo cách khác, huyền phù được phân tán nhờ sóng âm trong 1 phút bằng máy phát sóng siêu âm được gắn vào máy phân tích cỡ hạt, và cỡ hạt trung bình của huyền phù đã xử lý được đo như được mô tả ở trên. Bảng 1 thể hiện các kết quả đo.

Bảng 1

		Ví dụ		Ví dụ so sánh			
		1	2	1	2	3	4
Thành phần (Huyền phù) (phần trọng lượng)	Aripiprazol	100	100	100	100	100	100
	Dầu silicon	0,05	0,1	0,5	1	2,5	5
Cỡ hạt trung bình (μm)	Không xử lý bằng siêu âm	2,2	2,6	5,6	13,2	18,1	23,1
	Xử lý bằng siêu âm	2,1	2,0	2,2	2,7	6,8	10,2
	Mức chênh lệch (không xử lý bằng siêu âm – xử lý bằng siêu âm)	0,1	0,6	3,4	10,5	11,3	12,9

Kết luận

Từ bảng 1 có thể thấy rằng cỡ hạt trung bình của aripiprazol không chênh lệch nhiều trước và sau khi phân tán bằng sóng âm trong các ví dụ 1 và 2. Mức chênh lệch chỉ là 0,1μm ở ví dụ 1 trong đó dầu silicon được chứa với lượng 0,05 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của aripiprazol, và chỉ là 0,6μm ở ví dụ 2 trong đó lượng dầu silicon là 0,1 phần trọng lượng. Các kết quả này chứng tỏ rằng, aripiprazol được phân tán như mong muốn mà không có sự kết tụ, và thu được huyền phù đồng nhất.

Mặt khác, cỡ hạt trung bình của aripiprazol là tương đối lớn, nghĩa là, 5,6μm, trước khi phân tán bằng sóng âm trong ví dụ so sánh 1, trong đó dầu silicon được chứa với lượng 0,5 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của aripiprazol, và cỡ hạt này giảm xuống 2,2μm sau khi phân tán bằng sóng âm. Bởi vì thực tế là sự phân tán nhờ sóng âm đã làm giảm cỡ hạt trung bình, nên rõ ràng là, sự kết tụ xảy ra với aripiprazol có trong huyền phù của ví dụ so sánh 1, và aripiprazol không thể phân tán được mà không cần quá trình xử lý đặc biệt như

phân tán bằng sóng âm. Trong các ví dụ so sánh 2 đến 4, trong đó dầu silicon được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 phần trọng lượng, aripiprazol có cỡ hạt trung bình rất lớn, nằm trong khoảng từ 13,2 đến 23,1μm trước khi phân tán bằng sóng âm. Quá trình phân tán bằng sóng âm đã làm giảm cỡ hạt trung bình đến khoảng từ 2,7 đến 10,2μm; tuy nhiên, sự kết tụ xảy ra mạnh đến mức quá trình phân tán bằng sóng âm là không đủ để giữ được cỡ hạt ban đầu ở khoảng 2,0μm. Các kết quả này chứng tỏ rằng sự kết tụ trở nên nghiêm trọng hơn khi lượng silicon gia tăng.

Các ví dụ 3 và 4

Chế phẩm đóng bánh của các ví dụ 3 và 4 chứa aripiprazol và dầu silicon với lượng như được thể hiện trong bảng 3 được bào chế từ khối bánh không chứa dầu silicon đã được sấy khô bằng cách cho nó hấp thu dầu silicon trong bước như được mô tả dưới đây. Aripiprazol và dầu silicon giống như trong ví dụ 1 được sử dụng.

Phương pháp bào chế chế phẩm đóng bánh

Huyền phù chứa aripiprazol (IM Depot) (300mg aripiprazol/ml) được điều chế theo phương pháp của ví dụ 1. Nhũ tương dầu silicon 0,5% hoặc 5% được điều chế bằng cách pha loãng Dow Corning® 365, nhũ tương 35% Dimethicone NF Emulsion (do Dow Corning Corporation sản xuất) trong nước tinh khiết được phủ lên bề mặt bên trong của ống thủy tinh (ø 14,0 × 106mm). Ống thủy tinh được nung ở nhiệt độ khoảng 300°C trong ít nhất 10 phút để làm bay hơi nước trong nhũ tương và nhờ đó thu được ống thủy tinh được xử lý bằng silicon. Bảng 2 thể hiện lượng dầu silicon trên 100mm^2.

Dầu silicon được phủ lên bề mặt trong của ống thủy tinh được định lượng bằng cách rửa bề mặt bên trong của ống thủy tinh bằng metyl isobutyl keton, và tiếp đó đo dung dịch bằng cách sử dụng quang phổ kế hấp thu nguyên tử với đèn đo Si trong các điều kiện sau đây.

Bước sóng đo: 251,6nm

Làm khô: từ 50°C đến 80°C, 40 giây

Tro hóa: 1000°C, 20 giây

Phun mù: 2700°C, 5 giây

Làm sạch: 2800°C, 15 giây

Làm nguội: 17 giây

Một đầu của ống thủy tinh được đậy nút cao su, và huyền phù chứa aripiprazol (khoảng 1,5ml) được cho vào ống. Ống thủy tinh chứa huyền phù aripiprazol được chuyển vào thiết bị làm đông khô, và được đông khô theo chu trình sau đây để thu được chế phẩm đóng bánh.

(a) Xử lý nhiệt: Sản phẩm được làm lạnh trong khoảng 3 giờ ở nhiệt độ được giữ ở khoảng -40°C.

(b) Làm khô sơ bộ: Quá trình làm khô sơ bộ được tiến hành trong ít nhất 20 giờ trong điều kiện áp suất khoang gia tăng (khoảng 13Pa) và nhiệt độ ngăn gia tăng (khoảng -5°C).

Chế phẩm đóng bánh thu được như được mô tả ở trên chứa khoảng 450mg aripiprazol được duy trì mức chất lỏng giống như mức được đưa vào ống thủy tinh và được cho tiếp xúc với bề mặt thủy tinh. Bởi vì điều này sẽ làm cho chế phẩm đóng bánh khó bị lấy ra, chế phẩm đóng bánh được làm vỡ thành nhiều mảnh nhỏ bằng thìa y tế, được lấy ra khỏi ống thủy tinh, và được đưa vào trong lọ nhỏ không được xử lý bằng silicon. Sau khi bổ sung 2ml môi trường phân tán (nước), lọ nhỏ được lắc mạnh bằng tay để tạo ra dịch lỏng huyền phù. Cỡ hạt trung bình của huyền phù thu được được đo theo phương pháp của ví dụ 1. Lượng silicon trong huyền phù được xác định bằng cách chiết dịch lỏng huyền phù với metyl isobutyl keton, và sau đó đo dung dịch metyl isobutyl keton bằng quang phổ kế hấp thụ nguyên tử. Không thấy có hiện tượng tạo bọt trong huyền phù.

Huyền phù được phân tán nhờ sóng âm trong 1 phút bằng thiết bị siêu âm được sử dụng trong ví dụ 1, và cỡ hạt trung bình của huyền phù đã xử lý được xác định như được mô tả ở trên. Bảng 3 thể hiện các kết quả đo.

Các ví dụ 5 và 6

Các chế phẩm đóng bánh theo các ví dụ 5 và 6 chứa aripiprazol và dầu silicon với các lượng như được thể hiện trong bảng 3 được bào chế theo phương pháp sau đây. Aripiprazol và dầu silicon như trong ví dụ 1 được sử dụng.

Phương pháp bào chế chế phẩm đóng bánh

Huyền phù nước chứa aripiprazol (IM Depot) (300mg aripiprazol/ml được điều chế theo phương pháp của ví dụ 1. Nhũ tương chứa dầu silicon 1% được điều chế bằng cách pha loãng Dow Corning® 365, nhũ tương 35% Dimethicone NF Emulsion (do Dow Corning Corporation sản xuất) trong nước tinh khiết. Tiếp đó, huyền phù chứa aripiprazol và dầu silicon được điều chế bằng cách bổ sung 0,2ml nhũ tương silicon (2mg dầu silicon) vào 15ml huyền phù aripiprazol (4,5g aripiprazol) hoặc 6ml huyền phù aripiprazol (1,8g aripiprazol).

Khoảng 1,5ml huyền phù được đưa vào lọ thủy tinh không được xử lý bằng silicon, và được chuyển đến thiết bị làm đông khô. Huyền phù được làm đông khô theo chu trình sau đây để thu được chế phẩm đóng bánh.

(a) Xử lý nhiệt: Sản phẩm được đông lạnh trong khoảng 3 giờ ở nhiệt độ được duy trì khoảng -40°C.

(b) Làm khô sơ bộ: Quá trình làm khô sơ bộ được tiến hành trong ít nhất 20 giờ trong điều kiện áp suất khoang gia tăng (khoảng 13Pa) và nhiệt độ ngăn được gia tăng (khoảng -5°C).

Sau khi bổ sung 2ml môi trường phân tán (nước), khối bánh đông khô thu được như nêu trên được lắc mạnh bằng tay để thu được dịch lỏng tái huyền phù. Cỡ hạt trung bình của huyền phù thu được được đo theo phương pháp của ví dụ 1. Không thấy có sự tạo bọt trong huyền phù.

Huyền phù được phân tán bằng sóng âm trong 1 phút bằng thiết bị siêu âm được sử dụng trong ví dụ 1, và cỡ hạt trung bình của huyền phù đã xử lý được đo như được mô tả ở trên. Bảng 3 thể hiện các kết quả đo.

Các ví dụ so sánh 5 và 6

Chế phẩm đóng bánh của ví dụ so sánh 5 chứa aripiprazol và dầu silicon với các lượng như được thể hiện trong bảng 3 được điều chế theo phương pháp sau đây. Aripiprazol và dầu silicon tương tự giống như trong ví dụ 1 được sử dụng.

Phương pháp bào chế chế phẩm đóng bánh

Huyền phù chứa aripiprazol (IM Depot) (300mg aripiprazol/ml được điều chế theo phương pháp của ví dụ 1. Nhũ tương chứa dầu silicon 1% được điều chế bằng cách pha loãng Dow Corning® 365, nhũ tương 35% Dimethicone NF Emulsion (do Dow Corning Corporation sản xuất) trong nước tinh khiết. Tiếp đó, huyền phù chứa aripiprazol và dầu silicon được điều chế bằng cách bổ sung 1,5ml huyền phù aripiprazol (4,5g aripiprazol) và 0,5ml nhũ tương silicon (5mg dầu silicon) hoặc 1ml nhũ tương silicon (10mg dầu silicon) vào lọ thủy tinh nhỏ mà không được xử lý với silicon.

Lọ thủy tinh được chuyển vào thiết bị làm đông khô và được đông khô theo chu trình sau đây để thu chế phẩm đóng bánh.

(a) Xử lý nhiệt: Sản phẩm được làm đông lạnh trong khoảng 3 giờ ở nhiệt độ khoảng -40°C.

(b) Làm khô sơ bộ: Quá trình làm khô sơ bộ được tiến hành liên tục trong ít nhất 20 giờ trong điều kiện áp suất khoang gia tăng (khoảng 13Pa) và nhiệt độ ngăn gia tăng (khoảng -5°C).

Sau khi bổ sung 2ml môi trường phân tán (nước), khối bánh đông khô của ví dụ so sánh 5 thu được như được mô tả ở trên được lắc mạnh bằng tay để thu dịch lỏng tái huyền phù. Cỡ hạt trung bình của huyền phù thu được được xác định

theo phương pháp của ví dụ 1. Không thấy có sự tạo bọt trong huyền phù. Sau khi bổ sung 2ml môi trường phân tán (nước), hợp chất của ví dụ so sánh 6 thu được như được mô tả ở trên được lắc mạnh bằng tay, tuy nhiên, khối bánh đông khô của ví dụ so sánh 6 kết tụ mạnh, và không thể tạo huyền phù được.

Huyền phù của ví dụ so sánh 5 được phân tán nhờ sóng âm trong 1 phút bằng thiết bị phân tán nhờ sóng âm được sử dụng trong ví dụ 1, và cỡ hạt trung bình của huyền phù đã xử lý được đo như được mô tả ở trên. Bảng 3 thể hiện các kết quả đo.

Bảng 2

Nồng độ nhũ tương được phủ	Lượng silicon trên bề mặt thủy tinh bên trong trên 100mm^2
5%	11µg
0,5%	1µg

Bảng 3

		Ví dụ				Ví dụ so sánh	
		3	4	5	6	5	6
Nồng độ nhũ tương được phủ lên bề mặt bên trong của ống thủy tinh		0,5%	5%	-	-	-	-
Thành phần (Chế phẩm đóng bánh) (phần trọng lượng)	Aripiprazol	100	100	100	100	100	100
	Dầu silicon	0,019	0,024	0,044	0,11	1,1	2,2
Cỡ hạt trung bình (µm)	Không xử lý bằng siêu âm	2,5	2,8	2,5	3,2	9,9	*
	Xử lý bằng siêu âm	2,3	2,3	2,1	2,1	3,3	*
	Mức chênh lệch (không xử lý bằng siêu âm – xử lý bằng siêu âm)	0,2	0,5	0,4	1,1	6,6	-

* Quá trình kết tụ nghiêm trọng đến mức sự phân tán lại và việc đo kích cỡ hạt nó là không thể thực hiện được

Kết luận

Từ bảng 3 có thể thấy rằng cỡ hạt aripiprazol trung bình không chênh lệch nhiều ở lúc trước và sau khi phân tán nhờ sóng âm trong các ví dụ 3 đến 6. Mức chênh lệch chỉ là 0,2 đến 1,1μm trong các ví dụ 3 đến 6, trong đó dầu silicon được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,2 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của aripiprazol. Kết quả này chứng tỏ rằng, aripiprazol được phân tán như mong muốn mà không gây ra sự kết tụ trong các huyền phù của các ví dụ 3 đến 6, trong đó chế phẩm đóng bánh được phân tán trong môi trường phân tán.

Mặt khác, cỡ hạt aripiprazol trung bình là tương đối lớn, nghĩa là, bằng hoặc lớn hơn 9,9μm, trong các ví dụ so sánh 5 và 6, trong đó dầu silicon được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 1,1 đến 2,2 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của aripiprazol, và mức chênh lệch về cỡ hạt aripiprazol trung bình ở lúc trước và sau khi phân tán nhờ sóng âm là lớn đến 6,6μm. Lưu ý rằng, trong ví dụ so sánh 6, trong đó dầu silicon được chứa với lượng 2,2 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của aripiprazol, sự kết tụ mạnh đến mức aripiprazol không thể phân tán lại được.

Các kết quả nêu trên chứng tỏ rằng, aripiprazol đã kết tụ không thể phân tán được mà không cần quá trình xử lý đặc biệt như sự phân tán nhờ sóng âm. Ngoài ra, so sánh các ví dụ 3 đến 6 và các ví dụ so sánh 5 đến 6, có thể thấy rằng, sự kết tụ aripiprazol trong huyền phù phụ thuộc vào lượng dầu silicon trong chế phẩm đóng bánh.

Các ví dụ 7 đến 9 và các ví dụ so sánh 7 đến 10

Các huyền phù chứa hợp chất có công thức (II) và dầu silicon với lượng như được thể hiện trong bảng 4 được bào chế theo phương pháp sau đây. Nhũ tương dầu silicon 0,1% hoặc 1% được điều chế bằng cách pha loãng Dow Corning® 365, nhũ tương 35% Dimethicone NF Emulsion (do Dow Corning Corporation sản xuất) trong nước tinh khiết được sử dụng làm dầu silicon. Dung

dịch natri carboxymetylxenluloza/manitol/natri dihydrophosphat được sử dụng làm môi trường phân tán. Hàm lượng rắn của hợp chất có công thức (II) được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 10 đến 20% trọng lượng. Không có sự tạo bọt xảy ra trong huyền phù bất kỳ.

Phương pháp pha chế huyền phù

Huyền phù trong nước (200mg hợp chất có công thức (II)/1,1 đến 2ml) chứa hợp chất có công thức (II) và dầu silicon được điều chế như sau. Lưu ý rằng, huyền phù chứa hợp chất có công thức (II) được điều chế theo cách giống như trong ví dụ 1, chỉ khác là, thời gian nghiền bằng máy đồng nhất hóa cao áp được rút ngắn.

Khối bột của hợp chất có công thức (II) được tạo huyền phù trong môi trường phân tán ở nồng độ 20% trọng lượng. Môi trường phân tán mà được sử dụng có các nồng độ của các chất phụ gia khác giống như nồng độ của các chất phụ gia trong môi trường phân tán được sử dụng trong ví dụ 1, nghĩa là, khoảng 0,83% trọng lượng natri carboxymetylxenluloza, khoảng 4,2% trọng lượng manitol, và khoảng 0,074% trọng lượng natri dihydrophosphat monohydrat. Độ pH được điều chỉnh đến khoảng 7 bằng dung dịch natri hydroxit. Huyền phù được nghiền sơ bộ bằng máy đồng nhất hóa quay có lực cắt cao (Clearmix; do M Technique Co., Ltd. sản xuất), và sau đó được nghiền ướt bằng máy đồng nhất hóa cao áp (do Niro sản xuất) ở áp suất 550bar (55.10^6Pa). Cỡ hạt sơ cấp trung bình của huyền phù thu được là 5,3μm. Nhũ tương chứa dầu silicon (0,1 đến 1ml) được pha loãng đến 0,1% hoặc 1% rồi được bổ sung vào 1ml huyền phù để thu được huyền phù chứa hợp chất có công thức (II) và dầu silicon.

Cỡ hạt trung bình của huyền phù được điều chế như nêu trên được đo bằng máy phân tích cỡ hạt nhiễu xạ laze SALD-3000J hoặc SALD-3100 (do Shimadzu Corporation sản xuất). Quá trình đo được thực hiện ở hệ số khúc xạ là 2,00 đến 0,20i, sử dụng nước làm môi trường đo trong ô tuần hoàn.

Theo một cách khác, huyền phù được phân tán nhờ sóng âm trong 1 phút bằng máy phát sóng siêu âm được gắn vào máy phân tích cỡ hạt, và cỡ hạt trung bình của huyền phù đã xử lý được đo như được mô tả ở trên. Bảng 4 thể hiện các kết quả đo.

Bảng 4

		Ví dụ			Ví dụ so sánh			
		7	8	9	7	8	9	10
Thành phần (Huyền phù) (phần trọng lượng)	Hợp chất có công thức (II)	100	100	100	100	100	100	100
	Dầu silicon	0,025	0,05	0,1	0,5	1	2,5	5
Cỡ hạt trung bình (μm)	Không xử lý bằng siêu âm	5,4	6,0	6,3	9,8	14,4	19,8	15,9
	Xử lý bằng siêu âm	5,6	6,0	5,8	6,2	6,4	10,0	9,5
	Mức chênh lệch (không xử lý bằng siêu âm – xử lý bằng siêu âm)	0,2	0,0	0,5	3,6	8,0	9,8	6,4

Kết luận

Từ bảng 4 có thể thấy rằng, cỡ hạt trung bình của hợp chất có công thức (II) không chênh lệch nhiều ở lúc trước và sau khi phân tán bằng sóng âm trong các ví dụ 7, 8 và 9. Mức chênh lệch chỉ là 0,2μm trong ví dụ 7, trong đó dầu silicon được chứa với lượng 0,025 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của hợp chất có công thức (II), mức chênh lệch là 0,0μm trong ví dụ 8, trong đó lượng dầu silicon là 0,05 phần trọng lượng, và mức chênh lệch chỉ là 0,5μm trong ví dụ 9, trong đó lượng dầu silicon là 0,1 phần trọng lượng. Kết quả này chứng tỏ rằng, hợp chất có công thức (II) được phân tán như mong muốn mà không gây ra sự kết tụ.

Mặt khác, cỡ hạt trung bình của hợp chất có công thức (II) là tương đối lớn, nghĩa là, 9,8μm và 14,4μm, trước khi phân tán bằng sóng âm, và giảm xuống

6,2μm và 6,4μm sau khi phân tán bằng sóng âm trong ví dụ so sánh 7, trong đó dầu silicon được chứa với lượng 0,5 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của hợp chất có công thức (II), và trong ví dụ so sánh 8, dầu silicon được chứa với lượng 1 phần trọng lượng. Bởi vì quá trình phân tán nhờ sóng âm làm giảm cỡ hạt trung bình, người ta thấy rằng, sự kết tụ xảy ra đối với hợp chất có công thức (II) có trong huyền phù của các ví dụ so sánh 7 và 8, và thấy rằng hợp chất có công thức (II) không thể phân tán được mà không cần quá trình xử lý đặc biệt như sự phân tán nhờ sóng âm. Trong các ví dụ so sánh 9 và 10, dầu silicon lần lượt được chứa với lượng là 2,5 và 5 phần trọng lượng, hợp chất có công thức (II) có cỡ hạt trung bình rất lớn là 19,8μm và 15,9μm trước khi phân tán nhờ sóng âm. Quá trình phân tán nhờ sóng âm đã làm giảm cỡ hạt trung bình xuống còn 10,0μm và 9,5μm. Tuy nhiên, sự kết tụ vẫn xảy ra mạnh đến mức quá trình phân tán nhờ sóng âm là không đủ để giữ được cỡ hạt ban đầu ở khoảng 5,3μm. Các kết quả này chứng tỏ rằng, sự kết tụ trở nên nghiêm trọng hơn với sự gia tăng lượng silicon.

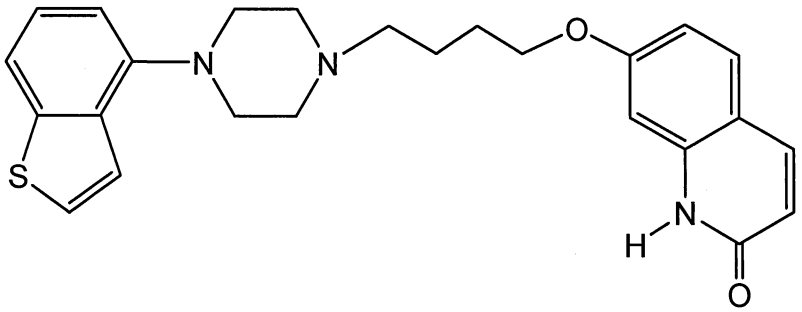
Khối bánh đông khô chứa hợp chất có công thức (II) cho các kết quả giống như các kết quả thu được trong các ví dụ 3 đến 6 sử dụng aripiprazol.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp ức chế sự kết tụ các hạt hoạt chất trong huyền phù, trong đó:

huyền phù này chứa hoạt chất và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon trong môi trường phân tán;

hoạt chất là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm aripiprazol và hợp chất có công thức cấu tạo (II):



(II)

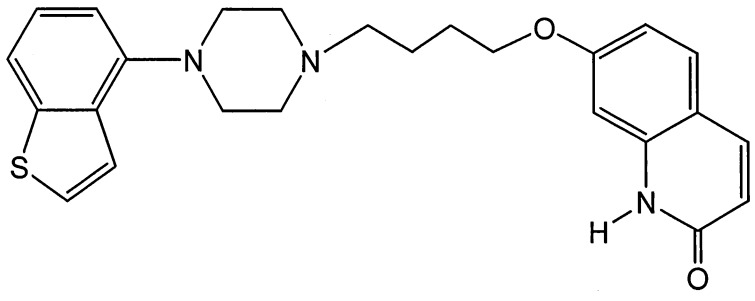
hoạt chất ở dạng hạt có cỡ hạt sơ cấp trung bình là bằng hoặc lớn hơn 0,1μm và nhỏ hơn 200μm;

phương pháp này bao gồm bước trộn hoạt chất với dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon trong môi trường phân tán, theo cách mà dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của hoạt chất được chứa trong huyền phù,

trong đó dẫn xuất dầu silicon là hợp chất trong đó phần tử thế trên mạch nhánh của dầu silicon, và/hoặc vài phần tử thế có nhóm kết thúc Si được thế bằng nhóm polyoxyalkylen hoặc nhóm vinyl.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó hoạt chất là aripiprazol.

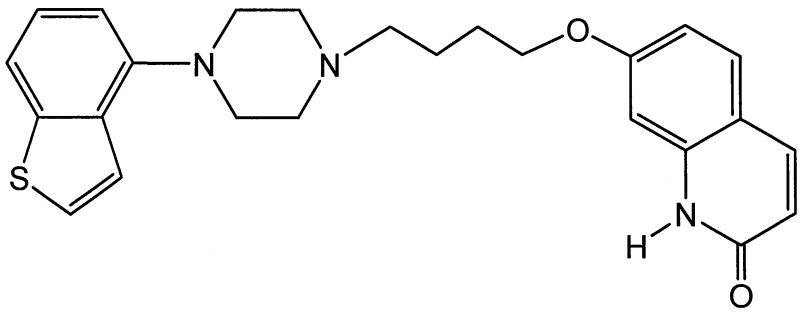
3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó hoạt chất là hợp chất có công thức cấu tạo (II):



(II)

4. Huyền phù chứa hoạt chất và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon trong môi trường phân tán, trong đó:

hoạt chất này là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm aripiprazol và hợp chất có công thức cấu tạo (II):



(II)

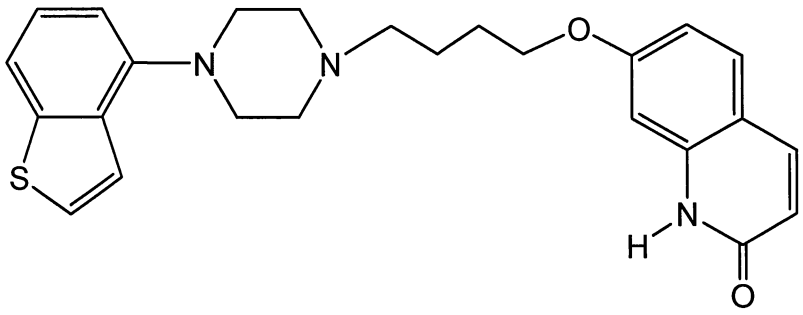
hoạt chất ở dạng hạt và có cỡ hạt sơ cấp trung bình là bằng hoặc lớn hơn 0,1µm và nhỏ hơn 200µm; và

dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của hoạt chất được chứa trong huyền phù,

trong đó dẫn xuất dầu silicon là hợp chất trong đó phần tử thế trên mạch nhánh của dầu silicon, và/hoặc vài phần tử thế có nhóm kết thúc Si được thế bằng nhóm polyoxyalkylen hoặc nhóm vinyl.

5. Huyền phù theo điểm 4, trong đó hoạt chất là aripiprazol.

6. Huyền phù theo điểm 4, trong đó hoạt chất là hợp chất có công thức cấu tạo (II):

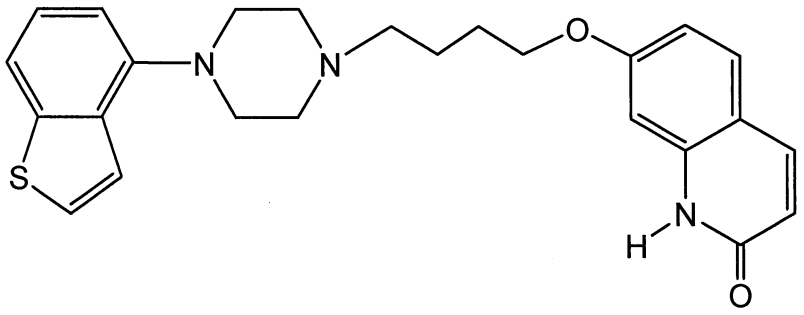


(II)

.

7. Chế phẩm đóng bánh chứa hoạt chất và dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon, trong đó:

hoạt chất này là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm aripiprazol và hợp chất có công thức cấu tạo (II):



(II)

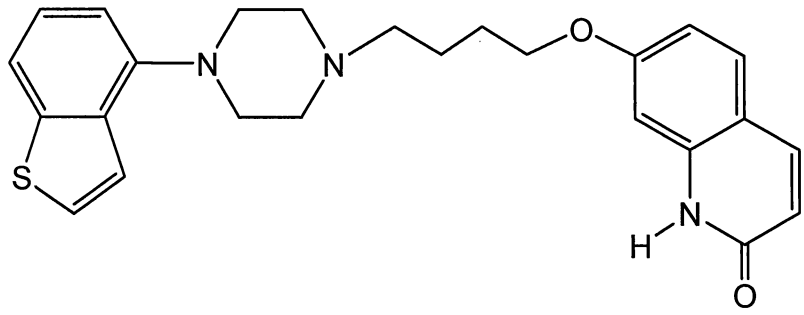
hoạt chất này ở dạng hạt và có cỡ hạt trung bình là bằng hoặc lớn hơn 0,1μm và nhỏ hơn 200μm; và

dầu silicon và/hoặc dẫn xuất dầu silicon được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,2 phần trọng lượng so với 100 phần trọng lượng của hoạt chất được chứa trong chế phẩm đóng bánh

trong đó dẫn xuất dầu silicon là hợp chất trong đó phần tử thế trên mạch nhánh của dầu silicon, và/hoặc vài phần tử thế có nhóm kết thúc Si được thế bằng nhóm polyoxyalkylen hoặc nhóm vinyl.

8. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó hoạt chất là aripiprazol.

9. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó hoạt chất là hợp chất có công thức cấu tạo (II):



(II)

.