



(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) 
1-0021217

(51)⁷ **A61K 9/19, 31/496, A61M 5/00**

(13) **B**

(21) 1-2013-02607

(22) 17.01.2012

(86) PCT/JP2012/051285 17.01.2012

(87) WO2012/102216 02.08.2012

(30) 2011-011711 24.01.2011 JP

(45) 25.07.2019 376

(43) 25.10.2013 307

(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

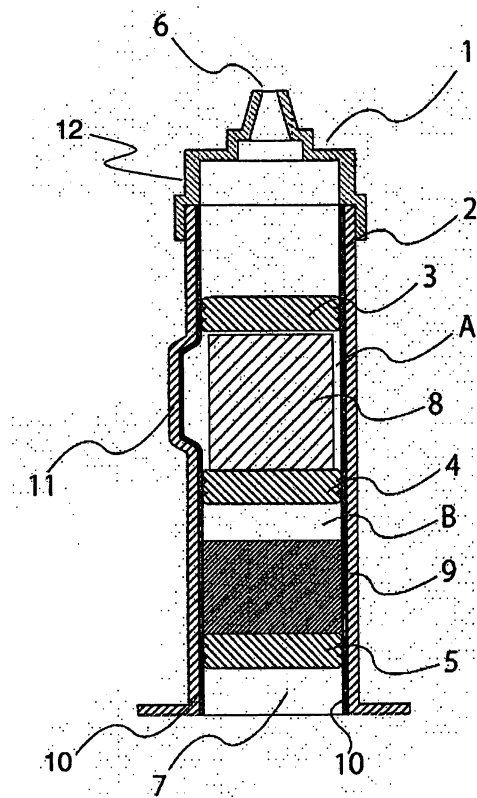
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

(72) HIRAOKA, Shogo (JP), TANIGUCHI, Kiyoshi (JP)

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) **CHẾ PHẨM DẠNG BÁNH CHỨA HOẠT CHẤT ARIPIPRAZOL, PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY, THIẾT BỊ Y TẾ CHỨA NÓ VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT THIẾT BỊ Y TẾ NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol (aripiprazole) làm hoạt chất và có khả năng ngăn ngừa sự kết tụ aripiprazol trong huyền phù thu được bằng cách tái tạo huyền phù cho chất đã được làm đông khô; và chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol làm hoạt chất.

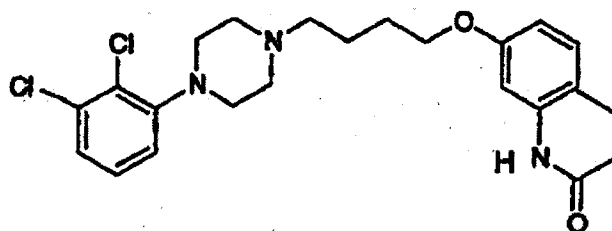


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị y tế có khoang chứa lưu giữ chứa chế phẩm dạng bánh đã được làm đông khô được điều chế riêng biệt chứa aripiprazol (aripiprazole) làm hoạt chất, trong đó có khoảng trống giữa thành bên trong của khoang chứa lưu giữ và chế phẩm dạng bánh, và chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol làm hoạt chất và có độ bền đặc trưng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Aripiprazol mà được sử dụng làm hoạt chất trong dược phẩm, đã được biết là chất chống loạn tâm thần không điển hình hữu hiệu để điều trị bệnh tâm thần phân liệt, và có công thức cấu tạo sau đây:



Dược phẩm chứa aripiprazol làm hoạt chất được sử dụng, ví dụ, bằng phương pháp sau: dược phẩm được tạo huyền phù trong môi trường phân tán, và huyền phù vừa mới thu được được làm đông khô, nhờ đó tạo ra chế phẩm dạng bánh. Chế phẩm dạng bánh được trộn với môi trường phân tán mong muốn (chất lỏng để tiêm) và nhờ đó tái tạo huyền phù ở thời điểm sử dụng. Tiếp đó, huyền phù tái tạo được tiêm vào trong cơ hoặc tiêm dưới da (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 1 và 2).

Chế phẩm dạng bánh này được tạo ra bằng cách làm đông khô chất lỏng y tế trong thiết bị y tế như xi lanh, mà còn đóng vai trò làm khoang chứa lưu giữ (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 3). Ngoài ra, tài liệu sáng chế 3 sử dụng một dạng, được gọi là xi lanh ngăn kép, trong đó sau khi dung dịch được làm đông khô để

tạo ra chất đông khô trong xi lanh, xi lanh được đẩy kín bằng nút chặn, và tiếp theo, chất lỏng để tiêm được đưa vào trong một ngăn riêng biệt của xi lanh.

Thiết bị y tế có hình dạng giống như xi lanh có ống xi lanh mà thành bên trong của nó được xử lý bằng silicon để cho phép nút đóng chặt, như nút chặn, để trượt nhẹ nhàng trong ống xi lanh.

Tuy nhiên, khi chất đã được làm đông khô được điều chế trong khoang chứa lưu giữ bằng cách kèm theo chất lỏng y tế của dược phẩm và làm đông khô chất lỏng y tế trong khoang chứa lưu giữ này, chất đã được làm đông khô sẽ tiếp xúc với thành bên trong đã được xử lý silicon của khoang chứa lưu giữ, và silicon được sử dụng để xử lý thành bên trong của khoang chứa lưu giữ có thể được trộn vào trong chất đã được làm đông khô do thời gian lưu giữ dài (nhiều tháng).

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế 1 (PTL1): Patent Mỹ số US 5006528

PTL2: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa xét nghiệm số 2007-509148

PTL 3: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa xét nghiệm số H8-112333

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Khi chất đã được làm đông khô được điều chế trong khoang chứa lưu giữ mà thành bên trong của nó đã được xử lý bằng silicon bằng cách kèm theo huyền phù (thể phân tán) của dược phẩm chứa aripiprazol làm hoạt chất và làm đông khô huyền phù (thể phân tán) trong khoang chứa lưu giữ, và khi silicon được trộn vào chất đã được làm đông khô do thời gian lưu giữ dài (nhiều tháng) và hỗn hợp được tái tạo huyền phù trong môi trường phân tán, hiện tượng kết tụ aripiprazol trong huyền phù được quan sát thấy. Cụ thể là, rõ ràng là có vấn đề ở chỗ, sự có mặt của silicon gây ra sự gia tăng kích thước hạt trung bình của aripiprazol trong huyền phù.

Sự kết tụ aripiprazol này dẫn đến tốc độ hòa tan giảm do khu vực được tiếp xúc với các hạt không góp phần vào việc hòa tan hạt. Khi tốc độ hòa tan thay đổi như được mô tả trên đây, dẫn đến biên độ hòa tan mà trong đó mức máu khác biệt giữa thể phân tán aripiprazol trong huyền phù trước khi được đưa đi làm đông khô và thể phân tán aripiprazol trong huyền phù thu được bằng cách tái tạo huyền phù chất đã được làm đông khô. Điều này tác động đáng kể đến hiệu lực của dược chất, và gây ra các vấn đề nghiêm trọng sau đây: các đặc tính dược của aripiprazol không thể biểu hiện đầy đủ hiệu lực của nó; tình trạng quánh xảy ra khi dược chất được sử dụng ở dạng tiêm; và sự kích thích vật lý xảy ra tại vị trí tiêm do cỡ hạt gia tăng.

Liên quan đến vấn đề trên đây, mục đích của sáng chế là đề xuất thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol làm hoạt chất và có khả năng ức chế sự kết tụ aripiprazol trong huyền phù thu được bằng cách tái tạo huyền phù cho chất đã được làm đông khô; và chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol làm hoạt chất.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện nhiều nghiên cứu để giải quyết các vấn đề trên đây và kết quả là, các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng việc tạo ra một khoảng trống giữa thành bên trong đã được xử lý silicon của khoang chứa lưu giữ và chế phẩm dạng bánh có thể làm giảm tần suất tiếp xúc giữa silicon và chế phẩm dạng bánh, và có khả năng ức chế việc trộn lẫn silicon vào huyền phù khi chế phẩm dạng bánh được tạo huyền phù. Các tác giả sáng chế còn nhận thấy rằng, chế phẩm dạng bánh mà có thể ngăn ngừa sự phá vỡ chế phẩm dạng bánh trong khoang chứa lưu giữ, mà bị gây ra bởi các tác động vật lý bên ngoài; sẽ làm giảm tần suất tiếp xúc với silicon được sử dụng để xử lý thành bên trong; và nhanh chóng được tạo huyền phù trong môi trường phân tán.

Sáng chế còn được thực hiện thông qua các nghiên cứu khác nữa dựa trên những phát hiện trên đây.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm dạng bánh chứa hoạt chất aripiprazol (aripiprazole), phương pháp bào chế chế phẩm này, thiết bị y tế chứa nó và phương pháp tạo ra thiết bị này như được mô tả trong các mục dưới đây:

Mục 1. Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh được làm đông khô được điều chế riêng biệt chứa aripiprazol làm hoạt chất trong khoang chứa lưu giữ mà thành bên trong của nó được xử lý bằng silicon, trong đó có khoảng trống giữa thành bên trong và chế phẩm dạng bánh.

Mục 2. Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh theo mục 1, trong đó chế phẩm dạng bánh là một khối mà đã được làm đông khô trong khoang chứa riêng biệt với khoang chứa lưu giữ.

Mục 3. Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh theo mục 1 hoặc 2, trong đó thể tích biểu kiến của chế phẩm dạng bánh chiếm khoảng từ 30 đến 99% thể tích của khoang chứa lưu giữ.

Mục 4. Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm dạng bánh có dạng hình trụ.

Mục 5. Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh theo mục 4, trong đó bề mặt đỉnh của chế phẩm dạng bánh hình trụ được nâng lên.

Mục 6. Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh theo mục 4 hoặc 5, trong đó bề mặt bên của chế phẩm dạng bánh hình trụ bị nghiêng.

Mục 7. Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, trong đó khoang chứa lưu giữ được xử lý bằng silicon là lọ nhỏ hoặc xi lanh.

Mục 8. Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh theo mục 7, trong đó xi lanh có nhiều ngăn và chế phẩm dạng bánh được chứa trong ít nhất là một ngăn.

Mục 9. Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh theo mục 7, trong đó xi lanh có một ngăn (A) để chứa chế phẩm dạng bánh, và một ngăn (B) để chứa chất lỏng tiêm;

ngăn (A) được bố trí trên mặt cạnh nơi mà kim tiêm được đặt, và ngăn (B) được bố trí trên mặt cạnh nơi mà pittông được đặt; và

chế phẩm dạng bánh được chứa trong ngăn (A) và

chất lỏng tiêm được chứa trong ngăn (B).

Mục 10. Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9, trong đó chế phẩm dạng bánh có độ bền từ 5 đến 100N.

Mục 11. Chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol làm hoạt chất và có độ bền từ 5 đến 100N.

Mục 12. Chế phẩm dạng bánh theo mục 11, trong đó tỷ lệ phần trăm của aripiprazol trong chế phẩm dạng bánh là nằm trong khoảng từ 60 đến 95% khối lượng.

Mục 13. Chế phẩm dạng bánh theo mục 11 hoặc 12, trong đó lượng aripiprazol trong chế phẩm dạng bánh nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,6g.

Mục 14. Chế phẩm dạng bánh theo mục bất kỳ trong số các mục từ 11 đến 13, thu được bằng cách làm đông khô 0,25 đến 12g huyền phù có hàm lượng chất rắn aripiprazol là từ 5 đến 45% khối lượng.

Mục 15. Chế phẩm dạng bánh theo mục bất kỳ trong số các mục từ 11 đến 14, trong đó chế phẩm dạng bánh có dạng hình trụ.

Mục 16. Chế phẩm dạng bánh theo mục 15, trong đó bề mặt đỉnh của chế phẩm dạng bánh hình trụ được nâng lên.

Mục 17. Chế phẩm dạng bánh theo mục 15 hoặc 16, trong đó bề mặt bên của chế phẩm dạng bánh hình trụ bị nghiêng.

Mục 18. Chế phẩm dạng bánh theo mục bất kỳ trong số các mục từ 11 đến 17, trong đó chế phẩm dạng bánh được sử dụng được đặt trong thiết bị y tế.

Mục 19. Chế phẩm dạng bánh theo mục 18, trong đó chế phẩm dạng bánh là một khối mà được làm đông khô trong khoang chứa riêng biệt với khoang chứa lưu giữ trong thiết bị y tế.

Mục 20. Phương pháp sản xuất thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol làm hoạt chất, phương pháp này bao gồm:

bước đưa chế phẩm dạng bánh được làm đông khô được điều chế riêng biệt chứa aripiprazol làm hoạt chất vào trong khoang chứa lưu giữ mà thành bên trong của nó được xử lý bằng silicon.

Mục 21. Phương pháp sản xuất thiết bị y tế theo mục 20, trong đó khoang chứa lưu giữ được xử lý bằng silicon là lọ nhỏ hoặc xi lanh.

Mục 22. Phương pháp sản xuất thiết bị y tế theo mục 21, trong đó xi lanh có nhiều ngăn và chế phẩm dạng bánh được chứa trong ít nhất là một ngăn.

Mục 23. Phương pháp sản xuất thiết bị y tế theo mục 22, trong đó xi lanh có một ngăn (A) để chứa chế phẩm dạng bánh, và một ngăn (B) để chứa chất lỏng để tiêm;

ngăn (A) được bố trí ở bên mà ở đó kim tiêm được đặt, và ngăn (B) được bố trí ở bên mà ở đó pittông được đặt; và

chế phẩm dạng bánh được chứa trong ngăn (A) và chất lỏng để tiêm được chứa trong ngăn (B).

Thiết bị y tế được nêu trong phương pháp sản xuất thiết bị y tế trên đây là thiết bị y tế theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10.

Mục 24. Phương pháp bào chế chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol làm hoạt chất và có độ bền từ 5 đến 100N, phương pháp này bao gồm:

bước làm đông khô huyền phù chứa aripiprazol làm hoạt chất.

Chế phẩm dạng bánh được nêu trong phương pháp trên đây để tạo ra chế phẩm dạng bánh là chế phẩm dạng bánh theo mục bất kỳ trong số các mục từ 11 đến 19.

Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh và chế phẩm dạng bánh theo sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là mặt cắt thể hiện một phương án của xi lanh ngăn kép.

Fig. 2 là mặt cắt thể hiện xi lanh ngăn kép tại thời điểm sử dụng.

Fig. 3 là mặt cắt thể hiện xi lanh ngăn kép tại thời điểm sử dụng.

Fig. 4 là mặt cắt thể hiện xi lanh ngăn kép tại thời điểm sử dụng.

Fig. 5 là giản đồ thể hiện chế phẩm dạng bánh hình trụ có bề mặt bên bị nghiêng.

Fig. 6 là giản đồ thể hiện chế phẩm dạng bánh hình trụ có bề mặt nghiêng bị nghiêng và bề mặt đỉnh được nâng lên.

Fig. 7 là giản đồ thể hiện hình dạng của khoang chứa theo một phương án, khoang này tách biệt với khoang chứa lưu giữ, được sử dụng để điều chế chế phẩm dạng bánh có hình trụ.

Fig. 8 là giản đồ thể hiện hình dạng của khoang chứa theo một phương án, khoang này tách biệt với khoang chứa lưu giữ, được sử dụng để điều chế chế phẩm dạng bánh có hình trụ.

Fig. 9 là mặt cắt của giản đồ thể hiện hình dạng của khoang chứa theo một phương án, khoang này tách biệt với khoang chứa lưu giữ, được sử dụng để điều chế chế phẩm dạng bánh có hình trụ.

Fig. 10 là hình ảnh của bề mặt bên của chế phẩm dạng bánh được điều chế trong ví dụ 1.

Fig. 11 là hình ảnh của bề mặt bên của chế phẩm dạng bánh được điều chế trong ví dụ 6.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh được làm đông khô được điều chế riêng biệt chứa aripiprazol làm hoạt chất, trong khoang chứa lưu giữ mà thành bên trong của nó được xử lý bằng silicon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dạng bánh” trong chế phẩm dạng bánh tức là chất rắn đã được sấy khô mà vẫn giữ được hình dạng của chất lỏng

trước khi được sấy khô. Ví dụ, khi lọ nhỏ có hình dạng bên trong là hình trụ được sử dụng, khối bánh là chất rắn được sấy khô vẫn giữ được dạng hình trụ.

Chế phẩm dạng bánh theo sáng chế chứa aripiprazol làm hoạt chất có thể được tạo ra bằng cách làm đông khô huyền phù chứa aripiprazol làm hoạt chất.

Chế phẩm dạng bánh được đưa vào trong khoang chứa lưu giữ mà thành bên trong của nó được xử lý bằng silicon, nhờ đó cho phép một khoảng trống được tạo ra giữa khoang chứa lưu giữ và chế phẩm dạng bánh. Việc tạo ra một khoảng trống giữa thành bên trong được xử lý silicon của khoang chứa lưu giữ và chế phẩm dạng bánh như được mô tả trên đây làm cho nó có khả năng ức chế sự gia tăng cỡ hạt trung bình của aripiprazol, sự gia tăng này được gây ra bởi việc trộn silicon vào chế phẩm dạng bánh khi chế phẩm dạng bánh mà được lưu giữ trong một thời gian dài được tái tạo huyền phù trong môi trường phân tán. Nói cách khác, việc tạo ra khoảng trống này có thể ức chế sự kết tụ của các hạt aripiprazol.

Khi chế phẩm dạng bánh được tạo ra bằng cách đưa huyền phù vào khoang chứa lưu giữ thông thường và làm đông khô huyền phù ở trong đó, chế phẩm dạng bánh dính vào thành bên trong của khoang chứa lưu giữ được xử lý bằng silicon. Do đó, khi chế phẩm dạng bánh được tái tạo huyền phù, một lượng lớn silicon được trộn lẫn vào trong huyền phù. Điều này sẽ gây ra sự gia tăng không mong muốn về cỡ hạt trung bình của aripiprazol mà là hoạt chất.

Việc xử lý bằng silicon được thực hiện trên thành bên trong của khoang chứa lưu giữ. Khi khoang chứa lưu giữ là một lọ nhỏ, ví dụ, thành bên trong của khoang chứa lưu giữ, tức là, bề mặt phía bên trong của lọ nhỏ. Khi khoang chứa lưu giữ là xi lanh, thành bên trong là bề mặt bên trong của ống xi lanh. Trong lọ nhỏ, việc xử lý thành bên trong bằng silicon tạo ra chức năng làm giảm lượng chất lỏng y tế còn lại trên bề mặt bên trong của lọ nhỏ và làm giảm thiểu lượng chất lỏng y tế được đưa vào trong đó. Ngoài ra, trong xi lanh, việc xử lý thành bên trong bằng silicon sẽ tạo ra chức năng như chất làm trơn để làm cho pittông và nút chặn (nút đẩy) được bố trí trượt trong ống xi lanh.

Việc xử lý bằng silicon có nghĩa là phết và dính silicon vào thành bên trong của khoang chứa lưu giữ và, nếu cần, làm khô bề mặt mà silicon bám vào.

Lọ nhỏ, xi lanh hoặc dụng cụ tương tự được sử dụng làm khoang chứa lưu giữ mà được xử lý bằng silicon. Trong trường hợp của xi lanh, xi lanh được nạp trước, trong đó chế phẩm dạng bánh được dính kèm được sử dụng. Do vậy, xi lanh còn đóng vai trò là khoang chứa lưu giữ. Ngoài ra, về xi lanh, xi lanh một ngăn hoặc xi lanh có nhiều ngăn mà trong đó chế phẩm dạng bánh được chứa trong một trong số các ngăn (sau đây được gọi là xi lanh ngăn kép) được sử dụng.

Xi lanh ngăn kép bao gồm một ngăn (A) để chứa chế phẩm dạng bánh và một ngăn (B) để chứa chất lỏng tiêm (chất lỏng để tiêm), và có cấu trúc trong đó ngăn (A) được bố trí trên mặt cạnh nơi kim tiêm được đặt và ngăn (B) được bố trí trên mặt cạnh nơi pittông được đặt. Xi lanh ngăn kép được mô tả dưới đây, với sự tham khảo các hình vẽ.

Fig. 1 là hình chiếu mặt cắt ngang thể hiện phương án về xi lanh ngăn kép. Xi lanh ngăn kép 1 bao gồm các nút chặn sau đây (nút đây) trong ống xi lanh 2, theo trình tự được mô tả từ phía ở đó kim tiêm được đặt (tức là, phía đầu tận cùng 6 nơi kim tiêm được đặt): nút chặn trước 3, nút chặn giữa 4 và nút chặn cuối 5. Ngăn A được xác định bởi nút chặn trước 3 và nút chặn giữa 4, và ngăn B được xác định bởi nút chặn giữa 4 và nút chặn cuối 5. Nút chặn trước 3 có thể được bỏ qua. Bộ phận lắp ráp phía trước 12 mà chứa nút chặn trước 3 khi xi lanh được sử dụng được bố trí ở phía đầu tận cùng 6. Khi không có nút chặn trước 3, xi lanh 1 có thể có hình dạng thông thường trong đó, đầu tận cùng của xi lanh 1 mà không có bộ phận lắp ráp phía trước được tạo khuôn ở dạng mà kim tiêm được gắn vào đó. Khi có nút chặn trước 3, nút chặn trước 3 được lắp vào bộ phận lắp ráp phía trước 12, và một khoảng trống được tạo ra giữa nút chặn trước 3 và bộ phận lắp ráp phía trước 12, nhờ đó hình thành đường dẫn để xả huyền phù thu được bằng cách tái tạo huyền phù chế phẩm dạng bánh 8 vào chất lỏng để tiêm 9 thông qua đầu tận cùng 6.

Chế phẩm dạng bánh 8 được đưa vào trong ngăn (A), và chất lỏng để tiêm 9 để tái tạo huyền phù chế phẩm dạng bánh 8 được đưa vào trong ngăn (B). Thêm vào đó, thành bên trong của ống xi lanh 2 được xử lý bằng silicon 10. Hơn nữa, rãnh vòng 11 có hình dạng mà nhô ra phía bên ngoài từ phía trong của bề mặt bên của ống xi lanh được bố trí để truyền chất lỏng để tiêm 9 vào ngăn (A) trong đó chế phẩm dạng bánh 8 được đưa vào. Rãnh vòng 11 được bố trí hướng về phía trước của phía đầu tận cùng 6 từ nút chặn giữa 4. Trong suốt quá trình lưu giữ, chất lỏng để tiêm 9 được ngăn ngừa để không chảy vào phía ngăn (A).

Xi lanh ngăn kép 1 có thể bao gồm rãnh vòng 11 hoặc nhiều rãnh vòng 11.

Dạng hữu dụng của xi lanh ngăn kép 1 khi nó được sử dụng làm thiết bị y tế theo sáng chế được giải thích cùng với sự tham khảo các hình vẽ đính kèm từ Fig. 2 đến Fig. 4.

Kim tiêm 13 được lồng vào đầu tận cùng 6 của xi lanh ngăn kép 1, và pittông 14 được lồng vào lỗ hở 7 (xem Fig. 2).

Pittông 14 được ấn vào trong phía đầu tận cùng 6 từ lỗ hở 7, và nút chặn cuối 5 nhờ đó trượt về phía đầu tận cùng 6. Bằng cách tiếp tục ấn vào pittông 14, nút chặn giữa 4 và nút chặn trước 3 cũng trượt giống như nút chặn cuối 5 được trượt. Khi nút chặn giữa 4 tiến đến rãnh vòng 11, chất lỏng để tiêm 9 được chảy qua rãnh vòng 11 vào ngăn (A) trong đó, chế phẩm dạng bánh 8 được đưa vào (xem Fig. 3).

Chế phẩm dạng bánh trong ngăn (A) được tái tạo huyền phù bằng chất lỏng để tiêm 9 mà được chảy trong đó, nhờ đó tạo ra huyền phù 15. Hơn nữa, nút chặn trước 3 được lắp vào bộ phận lắp ráp phía trước 12 khi pittông 14 được ấn vào, và huyền phù tái tạo 15 được tháo ra từ đầu tận cùng 6 vào nơi mà kim tiêm 13 được lồng vào, thông qua khoảng trống được tạo ra giữa nút chặn trước 3 và bộ phận lắp ráp phía trước 12 (xem Fig. 4).

Chiều dài của ống xi lanh trong xi lanh (chiều dài trong đó, nút chặn có thể được đặt) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 200mm và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 70 đến 110mm.

Hơn nữa, khoảng cách giữa tâm của nút chặn trước với tâm của nút chặn giữa tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 40mm và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15 đến 35mm. Khoảng cách giữa tâm của nút chặn giữa với tâm của nút chặn cuối tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 50mm và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 30mm.

Hơn nữa, đường kính trong của ống xi lanh tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 30mm và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 20mm.

Xi lanh ngăn kép được cấu hình như vậy tốt hơn là theo quan điểm mà chế phẩm dạng bánh và môi trường phân tán (chất lỏng để tiêm) để tái tạo huyền phù chế phẩm dạng bánh có thể được đưa kèm vào đồng thời trong xi lanh ngăn kép này và do đó bước tiêm môi trường phân tán (chất lỏng để tiêm) có thể bỏ qua tại thời điểm sử dụng.

Khi xi lanh một ngăn được sử dụng làm khoang chứa lưu giữ, chất lỏng để tiêm được đưa vào xi lanh từ bên ngoài tại thời điểm sử dụng, và chế phẩm dạng bánh nhờ đó được tái tạo huyền phù để sử dụng.

Hình dạng của chế phẩm dạng bánh được đưa vào trong khoang chứa lưu giữ không bị giới hạn cụ thể, sao cho khoảng trống được tạo ra giữa thành bên trong của khoang chứa lưu giữ và chế phẩm dạng bánh. Khi khoang chứa lưu giữ là hình trụ giống như ống xi lanh, ví dụ, chế phẩm dạng bánh tốt hơn là được tạo thành ở dạng hình trụ.

Khi chế phẩm dạng bánh là dạng hình trụ, tốt hơn là khoang chứa (mà riêng biệt với khoang chứa lưu giữ) mà được sử dụng để làm đông khô chế phẩm dạng bánh được tạo khuôn bằng cách sử dụng chất dẻo sao cho chế phẩm dạng bánh có thể được lấy dễ dàng ra khỏi khoang chứa, và sao cho một bên của khoang chứa bị nghiêng như được thể hiện trong Fig. 5, để dễ dàng đúc phần mà sẽ tiếp xúc với chất lỏng. Khi chế phẩm dạng bánh được tạo hình sao cho có độ

dốc như được mô tả trên đây, góc (“a” trong Fig. 5) của đường dốc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 độ và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 độ. Đường nghiêng có thể được tạo ra một phần hoặc toàn bộ xung quanh đường tròn.

Hơn nữa, như được thể hiện trong Fig. 6, bề mặt đỉnh của chế phẩm dạng bánh hình trụ được nâng lên. Điều này tạo ra tác dụng làm giảm diện tích tiếp xúc với khoang chứa lưu giữ (ví dụ, trong trường hợp của xi lanh ngăn kép, làm giảm sự tiếp xúc với nút chặn trước hoặc nút chặn giữa). Khoảng cách (“L” trong Fig. 6) giữa đỉnh của phần được nâng lên và bề mặt đỉnh tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5mm và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 3mm.

Chế phẩm dạng bánh hình trụ có thể có chu vi gia tăng để làm cho diện tích tiếp xúc với khoang chứa lưu giữ được giảm (ví dụ, trong trường hợp của xi lanh ngăn kép, để giảm sự tiếp xúc với nút chặn trước hoặc nút chặn giữa).

Thể tích biểu kiến của chế phẩm dạng bánh tốt hơn là chiếm khoảng 30% hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là khoảng 40% hoặc lớn hơn và còn tốt hơn nữa là 50% hoặc lớn hơn thể tích của khoang chứa lưu giữ, dựa trên quan điểm ngăn ngừa sự nứt vỡ chế phẩm dạng bánh do tiếp xúc với thành bên trong của khoang chứa lưu giữ trong quá trình sản xuất và vận chuyển thiết bị y tế theo sáng chế, và rút ngắn chiều dài tổng thể của xi lanh. Hơn nữa, thể tích biểu kiến của chế phẩm dạng bánh tốt hơn là khoảng 99% hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là khoảng 90% hoặc nhỏ hơn và còn tốt hơn nữa là 80% hoặc nhỏ hơn, trên quan điểm làm giảm tần suất kết dính của chế phẩm dạng bánh vào silicon được sử dụng để xử lý thành bên trong của khoang chứa lưu giữ.

Thuật ngữ “thể tích biểu kiến” tức là thể tích của chế phẩm dạng bánh khi chế phẩm dạng bánh được coi là một khối mà không có các vi lỗ, các khoảng trống, các vết nứt cực nhỏ và các dạng tương tự khác.

Hơn nữa, thể tích của khoang chứa lưu giữ là để chỉ thể tích được chiếm giữ bởi phần mà ở đó chế phẩm dạng bánh được đưa vào. Ví dụ, trong trường hợp của xi lanh ngăn kép có nhiều ngăn được mô tả dưới đây, thể tích của

khoang chứa lưu giữ có nghĩa là thể tích của phần ngăn (ngăn (A)) trong đó chế phẩm dạng bánh được đưa vào.

Thể tích biểu kiến riêng của chế phẩm dạng bánh tốt hơn là nằm trong khoảng từ 250 đến 12.000mm³, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 500 đến 5000mm³ và còn tốt hơn nữa là từ 800 đến 1600mm³.

Hơn nữa, thể tích của khoang chứa lưu giữ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 250 đến 40.000mm³, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 500 đến 17.000mm³ và còn tốt hơn nữa là từ 800 đến 5300mm³.

Chế phẩm dạng bánh thu được theo cách sau đây: chế phẩm dạng bánh thu được một cách riêng biệt bằng cách điều chế chế phẩm huyền phù chứa aripiprazol làm hoạt chất và tiếp tục làm đông khô chế phẩm huyền phù, và chế phẩm dạng bánh thu được một cách riêng biệt được chuyển đến khoang chứa lưu giữ. Do đó, tốt hơn là làm đông khô huyền phù trong khoang chứa tách biệt với khoang chứa lưu giữ để tạo ra khối chế phẩm dạng bánh, và chuyển khối này vào khoang chứa lưu giữ.

Tốt hơn là, chất dẻo được dùng làm vật liệu để tạo ra khoang chứa riêng biệt, với nhựa trên cơ sở olefin và loại tương tự, ví dụ, tốt hơn nữa là theo các quan điểm sau đây: mặc dù chế phẩm dạng bánh thu được hơi giãn nở khi được làm đông khô trong quá trình điều chế chế phẩm dạng bánh, sự giãn nở này không gây ra mức bám dính mạnh giữa chế phẩm dạng bánh và khoang chứa, hoặc thậm chí nếu xảy ra sự bám dính giữa chế phẩm dạng bánh và khoang chứa, chế phẩm dạng bánh có thể dễ dàng được lấy ra khỏi khoang chứa nhờ sự biến dạng của khoang chứa; khi huyền phù phải được điều chế vô trùng, khoang chứa có thể dễ dàng được đúc trong môi trường vô trùng và dễ dàng được thanh trùng bằng cách chiếu xạ; và các nguyên liệu này có giá thành thấp và dùng một lần. Các ví dụ không gây ra sự giới hạn của nhựa olefin bao gồm nhựa trên cơ sở polyetylen, nhựa trên cơ sở polypropylen, và các loại tương tự khác.

Hình dạng của khoang chứa (mà tách biệt với khoang chứa lưu giữ), mà được sử dụng để tạo ra chế phẩm dạng bánh, được xác định một cách thích hợp

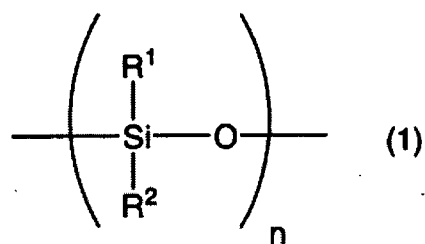
tùy thuộc vào hình dạng của chế phẩm dạng bánh. Sau đây, phương pháp tạo ra chế phẩm dạng bánh hình trụ được mô tả với sự tham khảo các hình vẽ, dựa trên hình dạng của khoang chứa.

Fig. 7 là hình vẽ giản đồ thể hiện hình dạng của khoang chứa (mà tách biệt với khoang chứa lưu giữ) được sử dụng để tạo ra chế phẩm dạng bánh hình trụ. Khoang chứa 16 có lỗ hở 17 trên đỉnh. Huyền phù được rót vào qua lỗ hở 17 và được làm đông khô, nhờ đó tạo thành chế phẩm dạng bánh trong khoang chứa 16. Chế phẩm dạng bánh đã tạo khuôn có thể được lấy ra dễ dàng khỏi khoang chứa 16 bằng cách ấn vào bề mặt đáy 18. Bề mặt bên trong của khoang chứa tốt hơn là được làm nghiêng để thuận lợi cho việc lấy chế phẩm dạng bánh ra. Góc (α' trong Fig. 7) là giống như góc của chế phẩm dạng bánh thu được. Tốt hơn là, góc này nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 độ và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 độ. Mặt nghiêng có thể được tạo thành một phần hoặc toàn bộ xung quanh chu vi.

Hơn nữa, bề mặt đáy của khoang chứa (mà riêng biệt với khoang chứa lưu giữ) tốt hơn là được nâng lên sao cho diện tích tiếp xúc với khoang chứa lưu giữ có thể được giảm (ví dụ, trong trường hợp của xi lanh ngăn kép, sự tiếp xúc với nút chặn trước hoặc nút chặn giữa được giảm) và bánh đã được làm đông khô có thể được lấy ra dễ dàng khỏi khoang chứa (mà riêng biệt với khoang chứa lưu giữ).

Hơn nữa, để cho phép chế phẩm dạng bánh thu được được lấy ra dễ dàng bằng cách ấn bề mặt đáy 18, khoang chứa có thể được tạo ra với khung bên ngoài 19 như được thể hiện trong hình vẽ của Fig. 8 và hình vẽ mặt cắt ngang của Fig. 9.

Ví dụ về silicon được phủ lên bề mặt bên trong của khoang chứa lưu giữ bao gồm dầu silicon hoặc dẫn xuất silicon mà được sử dụng trong các ứng dụng y tế đã biết. Cụ thể, silicon là polyme mạch thẳng có liên kết siloxan làm khung với nhóm C_{1-6} alkyl trên mạch nhánh. Cụ thể hơn, silicon có thể là hợp chất có đơn vị lặp có công thức (1) sau đây:



Trong công thức (1), R^1 và R^2 là giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} hydrocacbon, trong đó n là số nguyên từ 1 đến 1000. Các ví dụ cụ thể về các nhóm hydrocacbon được biểu thị bằng R^1 và R^2 bao gồm nhóm methyl, nhóm ethyl, 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.

Các ví dụ cụ thể về dầu silicon bao gồm dimethyl polysiloxan. Dẫn xuất dầu silicon có thể là hợp chất trong đó phân tử thể trên mạch nhánh của silicon, và/hoặc một số phân tử thể Si kết thúc được thể 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 Silicone KM72® và Shin-Etsu Silicone KF96ADF®, cả hai sản phẩm đều được sản xuất bởi Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., và Dow Corning® (được sản xuất bởi Dow Corning Corporation). Nhũ tương (Dow Corning® 365, 35% Dimethicone NF Emulsion (được sản xuất bởi Dow Corning Corporation)) 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 từ 200 đến 10.000.

Cỡ hạt trung bình của aripiprazol chứa trong chế phẩm dạng bánh mà được lưu giữ trong khoang chứa lưu giữ tốt hơn là $0,1\mu\text{m}$ hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là $0,5\mu\text{m}$ hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là $1,5\mu\text{m}$ hoặc lớn hơn khi nó được sử dụng làm chế phẩm tiêm được giải phóng kéo dài, do việc giải phóng

kéo dài trong vòng 1 tháng có thể đạt được như mong muốn cùng với các khoảng này. Từ quan điểm đạt được sự kết lắng chậm, việc cải tiến sẽ làm thuận lợi cho quá trình sản xuất, và kim tiêm không bị tắc trong khi tiêm, khi mà, ví dụ, xi lanh được nạp trước được sử dụng làm khoang chứa lưu giữ, cỡ hạt trung bình của aripiprazol trong chế phẩm dạng bánh tốt hơn là nhỏ hơn 200 μ m, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10 μ m, và còn tốt hơn nữa là khoảng 4 μ m hoặc nhỏ hơn.

Ở đây, thuật ngữ “cỡ hạt trung bình” để chỉ đường kính trung bình thể tích như được xác định bằng phương pháp tán xạ nhiễu xạ laze. Sự phân phối hạt được xác định bằng phương pháp tán xạ nhiễu xạ laze và cỡ hạt trung bình được tính dựa trên sự phân bố hạt.

Từ quan điểm về việc đạt được độ bền thích hợp để cho phép chế phẩm dạng bánh được lấy ra khỏi khoang chứa được sử dụng để làm đông khô, khoang này tách biệt với khoang chứa lưu giữ, hàm lượng của aripiprazol trong chế phẩm dạng bánh tốt hơn là khoảng 60% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là khoảng 65% khối lượng hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 70% khối lượng hoặc lớn hơn. Hơn nữa, hàm lượng aripiprazol trong chế phẩm dạng bánh tốt hơn là khoảng 95% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là khoảng 90% hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 80% khối lượng hoặc nhỏ hơn để làm ổn định sự phân tán aripiprazol trong chất lỏng chứa chất tạo huyền phù và chất tương tự khác.

Lượng aripiprazol có trong chế phẩm dạng bánh tốt hơn là khoảng 0,1g hoặc lớn hơn, và tốt hơn nữa là khoảng 0,15g hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 0,2g hoặc lớn hơn theo quan điểm về liều lượng cần thiết để duy trì nồng độ trong máu hữu hiệu cần thiết cho sự điều trị sau khi sử dụng trong cơ thể. Ngoài ra, lượng aripiprazol có trong chế phẩm dạng bánh tốt hơn là khoảng 0,6g hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là khoảng 0,55g hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 0,5g hoặc nhỏ hơn theo quan điểm an toàn với các sự kích thích vật lý đối với cơ thể khi được dùng cùng một lần.

Aripiprazol có trong chế phẩm dạng bánh được biết là tồn tại dưới nhiều dạng tinh thể khác nhau, bao gồm monohydrat (aripiprazol hydrat A), và nhiều dạng khan, cụ thể là, như 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 dạng bánh theo sáng chế.

Chế phẩm dạng bánh theo sáng chế còn thích hợp chứa các thành phần khác như chất tạo huyền phù, chất độn, dung dịch đệm, chất điều chỉnh độ pH, tá dược, chất làm trơn, chất hóa lỏng, chất gây vỡ, chất gắn kết, chất hoạt động bề mặt, chất bảo quản, chất điều vị, chất cải thiện mùi và chất làm trương lực, ngoài aripiprazol mà được sử dụng làm hoạt chất.

Các chất phụ gia có thể là các chất được mô tả trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa xét nghiệm số 2007-509148 (bản dịch của WO2005/041937).

Hàm lượng của chất tạo huyền phù trong chế phẩm dạng bánh tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% khối lượng và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 5% khối lượng. Ví dụ được ưu tiên về chất tạo huyền phù bao gồm natri carboxymetylxenluloza, hydroxypropyloxenluloza, carboxymetylxenluloza, hydroxypropyletylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, và polyvinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất này. Tuy nhiên, chất tạo huyền phù không bị giới hạn ở các hợp chất này, và natri carboxymetylxenluloza và polyvinylpyrrolidon có thể được ưu tiên sử dụng.

Ví dụ về chất tạo huyền phù khác thích hợp để sử dụng làm chất mang cho 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 ion). 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, xáp nhũ hóa xetomacrogol, sorbitan este, polyoxyetylenalkyl ete (ví dụ,

macrogol ete như xetomacrogol 1000), dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, và este của axit béo polyoxyetylensorbitan (ví dụ, Tweens® có bán sẵn trên thị trường, bao gồm Tween20® và Tween80® (do ICI Specialty Chemicals sản xuất)). Các ví dụ khác bao gồm polyetylen glycol (ví dụ, Carbowaxes 3350® và 1450®, và Carbopol 934® (do Union Carbide sản xuất)), dodexyltrimetylamonibromua, polyoxyetylen stearat, silic dioxit dạng keo, phosphat, natri dodexylsulfat, carboxymetylxenluloza canxi, 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), các polyme etylen oxit-formaldehyt 4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)-phenol (còn được gọi là tyloxapol, superion và triton), poloxame (ví dụ, Pluronic F68® và F108®, là các copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit); poloxamin (còn được biết là, ví dụ, Tetronic 908® và Poloxamin 908®, là các 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 tích điện như dimyristoylphosphatidylglyxerol và dioctylsulfosuccinat (DOSS); Tetronic 1508® (T-1508; do BASF Wyandotte Corporation sản xuất), dialkyl este của natri sulfosuccinat (ví dụ, Aerosol OT®, là dioctyl este của natri sulfosuccinat (do American Cyanamid sản xuất)); Duponol P® (natri lauryl sulfat; do DuPont sản xuất); Tritons X-200® (alkylarylpolyyete 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 gọi là Olin-10G® hoặc Surfactant 10-G® (Olin Chemicals, Stamford, Conn.)); Crodestas SL-40® (do Croda, Inc. sản xuất); SA9OHCO ($C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3))_2CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$) (do Eastman Kodak Co. sản xuất); decanoyl-N-metylglucamit; n-dexyl-β-D-glucopyranosit; n-dexyl-β-D-mantopyranosit; n-dodexyl-β-D-glucopyranosit; n-dodexyl-β-D-mantosit; heptanoyl-N-metylglucamit; n-heptyl-β-D-glucopyranosit; n-heptyl-β-D-thioglusosit; 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-thiogluco-pyranosit.

Hầu hết các chất tạo huyền phù này đều là các tá dược được dụng đã biết, và được mô tả chi tiết trong Handbook of Pharmaceutical Excipients, được đồng xuất bản bởi American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986), mà được kết hợp vào bản mô tả này thông qua sự tham khảo. Các chất tạo huyền phù này có bán sẵn trên thị trường và có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hàm lượng của chất độn (còn được gọi là chất bảo vệ đông lạnh/đông khô) trong chế phẩm dạng bán tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 40% khối lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 30% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 15 đến 25% khối lượng. 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 hợp chất nêu trên. Tuy nhiên, chất độn không bị giới hạn ở các chất này, và manitol là được ưu tiên sử dụng.

Ví dụ được ưu tiên về dung dịch đệm bao gồm natri phosphat, dinatri hydro phosphat, natri dihydro phosphat, kali phosphat, và dung dịch đệm TRIS, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất nêu trên. Tuy nhiên, dung dịch đệm không bị giới hạn ở các hợp chất này, và natri phosphat, dinatri hydro phosphat và natri dihydro phosphat là được ưu tiên sử dụng.

Khi chế phẩm dạng bánh được tạo thành trong huyền phù bằng cách được phân tán trong môi trường phân tán tại thời điểm sử dụng, chất điều chỉnh độ pH được sử dụng để điều chỉnh độ pH của huyền phù aripiprazol đến khoảng từ 6 đến 7,5, tốt hơn là khoảng 7. Khi độ pH của huyền phù thu được bằng cách phân tán chế phẩm dạng bánh trong môi trường phân tán cao hơn giá trị mong muốn, tức là, khoảng 7, thì chất điều chỉnh độ pH axit được sử dụng. Khi độ pH của huyền phù thấp hơn giá trị mong muốn, tức là, khoảng 7, thì chất điều chỉnh độ pH bazơ được sử dụng. Để làm chất điều chỉnh độ pH axit, axit clohydric hoặc

axit axetic, tốt hơn là axit clohydric được sử dụng. Ví dụ về chất điều chỉnh độ pH bazơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, canxi cacbonat, magie oxit và magie hydroxit. Trong số các hợp chất này, natri hydroxit là được ưu tiên sử dụng.

Huyền phù chứa aripiprazol trước khi đông khô làm hoạt chất, là huyền phù mà được sử dụng để điều chế chế phẩm dạng bánh, có thể thu được bằng cách trộn môi trường phân tán với chế phẩm chứa aripiprazol (tức là, hoạt chất) theo tỷ lệ thích hợp, chất tạo huyền phù nêu trên, chất độn, dung dịch đậm, chất điều chỉnh độ pH, tá dược, chất làm trơn, chất hóa lỏng, chất gây rã, chất gắn kết, chất hoạt động bề mặt, chất bảo quản, chất điều vị, chất cải thiện mùi, chất gây trương lực và các chất tương tự khác theo cách mà hàm lượng của chúng nằm khoảng mong muốn nêu trên.

Để làm môi trường phân tán, nước hoặc dung môi chứa nước và dung môi hữu cơ được sử dụng. Dung môi hữu cơ là chất mà có thể trộn lẫn với nước. Ví dụ về chúng bao gồm các rượu như metanol, etanol, propanol và isopropanol; các keton như axeton; các ete như tetrahydrofuran; dimetylformamit; và hỗn hợp của chúng. Trong số các dung môi này, etanol là được đặc biệt ưu tiên. Lượng nước được sử dụng cho dung môi chứa nước không bị giới hạn cụ thể, và tốt hơn là ít nhất 10% khối lượng của dung môi.

Tốt hơn là, kỹ thuật nghiền ẩm được sử dụng, và các hạt aripiprazol đã được phân tán được nghiền với sự có mặt của môi trường nghiền để có cỡ hạt trung bình mong muốn.

Tốt hơn là, kỹ thuật nghiền ẩm vô khuẩn như nghiền bi ẩm, đồng hóa dưới áp suất cao hoặc đồng hóa với lực cắt cao được sử dụng. Ngoài các kỹ thuật nghiền này, kỹ thuật nghiền năng lượng thấp hoặc nghiền năng lượng cao (ví dụ, nghiền trực lẫn) cũng có thể được sử dụng.

Việc sử dụng, ví dụ, quá trình kết tinh có kiểm soát cũng có thể xảy ra.

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

Cỡ hạt sơ cấp trung bình của aripiprazol trong huyền phù tốt hơn là $0,1\mu\text{m}$ hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là $0,5\mu\text{m}$ hoặc lớn hơn, còn tốt hơn nữa là $1,5\mu\text{m}$ hoặc lớn hơn trong chế phẩm tiêm được giải phóng kéo dài, do việc giải phóng kéo dài kéo dài trong một tháng có thể thu được như mong muốn với các khoảng này. Theo quan điểm về sự kết lắng chậm, dễ cải tiến sản xuất, và ngăn ngừa sự tắc kim tiêm trong quá trình tiêm, cỡ hạt trung bình của aripiprazol trong huyền phù tốt hơn là nhỏ hơn $200\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là nhỏ hơn $10\mu\text{m}$, và còn tốt hơn nữa là khoảng $4\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn.

“Cỡ hạt trung bình” có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp giống như phương pháp được sử dụng để xác định chế phẩm dạng bánh. Thuật ngữ “cỡ hạt sơ cấp” là để chỉ cỡ hạt của mỗi hạt, không phải cỡ hạt của các hạt đã kết tụ.

Thuật ngữ “cỡ hạt trung bình” để chỉ đường kính trung bình thể tích như được xác định theo phương pháp tán xạ ánh sáng laze (laser-light scattering method: LLS). Sự phân bố hạt được xác định bằng phương pháp LLS, và cỡ hạt trung bình được tính dựa trên sự phân bố hạt này.

Aripiprazol có cỡ hạt sơ cấp trung bình mong muốn có thể được tạo ra bằng cách sử dụng, tốt hơn là, ví dụ, phương pháp kết tinh tia va chạm (xem công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa xét nghiệm số 2007-509153 (bản dịch của WO2005/041970) của chủ đơn Bristol-Myers Squibb), hoặc phương pháp nghiền ẩm mà sử dụng máy đồng hóa áp suất cao (xem đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa xét nghiệm số 2007-200088 của chủ đơn Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.).

Các dạng tinh thể của aripiprazol là dạng mà được chứa trong huyền phù có thể giống với các dạng aripiprazol có trong chế phẩm dạng bánh.

Hàm lượng rắn của aripiprazol trong huyền phù tốt hơn là khoảng 5% khối lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là khoảng 10% khối lượng hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 20% khối lượng hoặc lớn hơn, vì việc chứa hàm lượng rắn này làm giảm kích thước của xi lanh nhờ sự giảm thể tích của khối

bánh sau khi làm đông khô, tạo ra độ bền cho bánh để ngăn ngừa sự hình thành các hạt mịn, và có thể sử dụng với liều lượng nhỏ hơn. Ngoài ra, hàm lượng rắn của aripiprazol trong huyền phù tốt hơn là khoảng 45% khối lượng hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là khoảng 40% khối lượng hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 35% khối lượng hoặc nhỏ hơn, vì việc chứa hàm lượng rắn này đạt được hiệu quả điều chế tuyệt vời nhờ có độ lỏng tốt của chất lỏng trong khi điều chế, và làm giảm tải đối với trang thiết bị sản xuất do độ nhớt thấp.

Lượng aripiprazol chứa trong huyền phù tốt hơn là khoảng 0,1g hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là khoảng 0,15g hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 0,2g hoặc lớn hơn theo quan điểm về liều lượng mà cần thiết để duy trì nồng độ máu hữu hiệu cần thiết trong quá trình điều trị sau khi dùng vào trong cơ thể. Hơn nữa, lượng aripiprazol chứa trong huyền phù tốt hơn là khoảng 0,6g hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là khoảng 0,55g hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 0,5g hoặc nhỏ hơn theo quan điểm về độ an toàn liên quan đến các kích thích vật lý đối với cơ thể khi được dùng ở một thời điểm.

Chế phẩm dạng bánh có thể được điều chế bằng cách làm đông khô huyền phù. Các điều kiện làm đông khô có thể được chọn thích hợp. Ví dụ, sự làm đông khô có thể được thực hiện bằng cách làm đông lạnh huyền phù ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50 đến -30°C, tiếp theo sấy khô trong 12 giờ dưới áp suất giảm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 40Pa, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 20Pa ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -15 đến 10°C, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -10 đến 5°C.

Chế phẩm dạng bánh thu được bằng cách làm đông khô huyền phù không bị vỡ, thậm chí nếu có các tác động vật lý bên ngoài tác dụng vào, và có khả năng duy trì hình dạng của nó dưới dạng khối.

Độ bền của chế phẩm dạng bánh tốt hơn là khoảng 5N hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là khoảng 10N hoặc lớn hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 20N hoặc lớn hơn theo quan điểm sau đây. Tức là, chế phẩm dạng bánh không bị vỡ trong khi điều chế, vận chuyển hoặc quá trình tương tự do sự rung lắc từ bên ngoài,

v.v.; chế phẩm dạng bánh có thể dễ dàng lấy ra khỏi khoang chứa được dùng để làm đông khô, khoang này là tách biệt với khoang chứa lưu giữ; v.v.. Hơn nữa, độ bền của chế phẩm dạng bánh tốt hơn là khoảng 100N hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là khoảng 80N hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 50N hoặc nhỏ hơn theo quan điểm là, chế phẩm dạng bánh có thể được tạo huyền phù nhanh chóng bằng môi trường phân tán khi được sử dụng.

Độ bền của chế phẩm dạng bánh có thể được xác định bằng cách sử dụng thiết bị đo lực ép như Autograph AG-I Universal Testing Instruments (Shimadzu Corporation). Độ bền của chế phẩm dạng bánh được xác định, ví dụ, bằng cách kẹp và nén chế phẩm dạng bánh theo chiều thẳng đứng (tức là, từ đỉnh và đáy) và đo lực ép được tác dụng vào cho đến khi khối bánh bị vỡ.

Khi chế phẩm dạng bánh được lưu giữ trong khoang chứa mà thành bên trong của nó được xử lý bằng silicon, để làm giảm sự tiếp xúc với silicon, cần ngăn ngừa sự tạo ra các hạt mịn do chịu các tác động trong quá trình vận chuyển, v.v.. Xem xét vấn đề này, lượng hạt mịn được tạo ra bởi sự vỡ chế phẩm dạng bánh tốt hơn là khoảng 100mg hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là khoảng 30mg hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là từ 10mg hoặc nhỏ hơn. Còn theo quan điểm về vẻ bên ngoài, tốt hơn là sự tạo ra các hạt mịn được giảm. Trọng lượng của các hạt mịn được tạo ra tốt hơn là khoảng 25% hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là khoảng 10% hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 3% hoặc nhỏ hơn so với tổng trọng lượng của chế phẩm dạng bánh.

Sự vỡ chế phẩm dạng bánh được đánh giá theo phương pháp sau đây. Chế phẩm dạng bánh được đưa vào rây có đường kính là 80mm và các lỗ hở 2mm, và được đập bằng nắp ở vị trí 22mm ở phía trên rây, và rây giữ chế phẩm dạng bánh được giữ chặt trong Bioshaker V-BR-36 do TAITEC Co., Ltd. sản xuất. Sau khi lắc ở tốc độ 300 vòng/phút trong 10 phút, trọng lượng của bột mà đi qua rây được xác định.

Chế phẩm dạng bánh theo sáng chế có thể được tái tạo huyền phù bằng cách bổ sung môi trường phân tán được sử dụng để điều chế huyền phù mà được

dùng trước khi làm đông khô. Ví dụ về môi trường phân tán được sử dụng cho mục đích này bao gồm nước (tốt hơn là, nước cất), dung dịch nước polyme, và dung dịch chất hoạt động bề mặt. Dung dịch được tạo huyền phù thu được được sử dụng làm chất lỏng để tiêm.

Lượng môi trường phân tán được sử dụng để tái tạo huyền phù cho chế phẩm dạng bánh không bị giới hạn cụ thể, miễn là nó có thể được dùng dưới da hoặc trong cơ. Lượng của nó tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3mL, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 2mL.

Một loạt các quy trình để thu được thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh theo sáng chế tốt hơn là được thực hiện trong phòng đã được vô trùng.

Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh theo sáng chế có khoảng trống giữa chế phẩm dạng bánh và khoang chứa lưu giữ mà có thành bên trong của nó được xử lý bằng silicon. Điều này giúp cho chế phẩm dạng bánh không tiếp xúc trực tiếp với silicon. Do đó, có thể ngăn ngừa quá trình kết tụ aripiprazol được gây ra bởi silicon được phủ lên thành bên trong của khoang chứa lưu giữ khi chế phẩm dạng bánh đã được làm đông khô được tái tạo huyền phù sau thời gian lưu giữ dài.

Chế phẩm dạng bánh theo sáng chế mà chứa aripiprazol làm hoạt chất có độ bền đặc trưng mà ngăn ngừa chế phẩm dạng bánh bị vỡ khi chịu các tác động vật lý bên ngoài và cho phép chế phẩm dạng bánh được tái tạo huyền phù nhanh chóng khi được trộn với môi trường phân tán tại thời điểm sử dụng. Do đó, chế phẩm dạng bánh theo sáng chế được sử dụng một cách thích hợp như là chế phẩm dạng bánh được kèm theo trong thiết bị y tế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây kèm theo các ví dụ và ví dụ so sánh. Tuy nhiên, cần hiểu rằng, sáng chế không bị giới hạn ở các phương án này.

Ví dụ 1

Các thành phần được liệt kê dưới đây được hòa tan riêng biệt hoặc được tạo huyền phù trong nước để điều chế thể phân tán chứa các thành phần với lượng sau đây trên mỗi 1ml của thể phân tán sau cùng: 12,48mg carboxymetyl xenluloza, 62,4mg manitol, 1,11mg natri dihydro phosphat monohydrat, và 312,0mg aripiprazol hydrat. Độ pH được điều chỉnh đến khoảng 7 bằng natri hydroxit.

Huyền phù này được nghiền sơ bộ bằng máy đồng hóa quay có lực cắt cao (Clearmix, do M Technique Co., Ltd. sản xuất), và sau đó được nghiền ẩm lặp lại bằng máy đồng hóa áp suất cao (do Niro sản xuất) ở 550 bar đến cỡ hạt trung bình là 3µm hoặc nhỏ hơn để bằng cách đó tạo ra huyền phù chứa khoảng 30% aripiprazol.

Khoảng 1,7ml huyền phù được điều chế như trên (chứa khoảng 510mg aripiprazol) được đưa vào khoang chứa làm bằng chất dẻo được đúc bằng polyetylen có bề mặt thành bên trong bị nghiêng một góc 2° và có bề mặt đáy với độ dày 1mm hoặc nhỏ hơn, khoang chứa này có thể bị biến dạng sao cho cho phép phun sản phẩm đã được làm đông khô ra khỏi đó khi bề mặt đáy được ấn từ phía bên ngoài. Khoang chứa huyền phù được chuyển đến thiết bị làm đông khô và được làm đông khô theo chu trình được mô tả dưới đây để thu được chế phẩm dạng bánh. Hàm lượng aripiprazol theo lý thuyết trong chế phẩm dạng bánh là khoảng 77% khối lượng. Chế phẩm dạng bánh thu được có thể tích biểu kiến mà gần như là giống với thể tích được đưa vào ban đầu, được quan sát thấy là chỉ hơi tăng lên một chút. Như vậy, thể tích biểu kiến là khoảng 1.700mm³. Fig. 10 thể hiện hình ảnh của chế phẩm dạng bánh.

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

(b) Sấy khô sơ cấp: Quá trình sấy khô sơ cấp được tiếp tục trong ít nhất 24 giờ ở nhiệt độ ngăn được gia tăng khoảng -5°C dưới áp suất khoảng 20Pa hoặc nhỏ hơn.

Chế phẩm dạng bánh thu được được lấy ra khỏi khoang chứa làm bằng chất dẻo. Chế phẩm dạng bánh có hình dạng sao cho bề mặt đỉnh được nâng lên khoảng 2mm tính từ mức chất lỏng được đưa vào, và bề mặt bên được nghiêng một góc là 1° hoặc lớn hơn. Các chế phẩm dạng bánh khác được điều chế đồng thời cũng được đo. Các kết quả cho thấy rằng tất cả chế phẩm dạng bánh được nâng lên khoảng 0,5mm hoặc lớn hơn.

Độ bền của chế phẩm dạng bánh thu được được đo bằng cách sử dụng thiết bị kiểm tra Autograph AG-I Universal Testing Instruments (Shimadzu Corporation) bằng cách kẹp vào giữa và ép chế phẩm dạng bánh được thể hiện ở Fig. 6 từ trên đỉnh và đáy. Chế phẩm dạng bánh có độ bền là 49N.

Kết quả và thảo luận

Chế phẩm dạng bánh thu được trong ví dụ 1 có độ bền tương đối cao là 49N. Do đó, chế phẩm dạng bánh đã được làm đông khô dễ dàng được lấy ra khỏi khoang chứa mà không bị vỡ khi được đẩy ra khỏi khoang chứa.

Chế phẩm dạng bánh thu được trong ví dụ 1 khác biệt ở chỗ chỉ hơi trương nở khi được làm đông khô. Trong ví dụ 1, bề mặt thành bên trong của khoang chứa làm bằng chất dẻo được làm nghiêng. Do đó, bằng cách sử dụng khoang chứa mà có thể bị biến dạng bằng cách ấn bề mặt đáy, chế phẩm dạng bánh đã được làm đông khô dễ dàng được lấy ra khỏi khoang chứa mà không cần phải sử dụng phần có thể di chuyển khác để đẩy chế phẩm dạng bánh ra khỏi khoang chứa hoặc phủ chất giải phóng lên bề mặt bên trong của khoang chứa, trong khi vẫn giữ được hình dạng được làm đông khô của nó từ bên trong khoang chứa.

Các ví dụ 2-1 đến 2-9

1. Sản xuất xi lanh được thấm silic

Dow Corning®365, 35% Dimethicone NF Emulsion (do Dow Corning Corporation sản xuất) được pha loãng đến các nồng độ khác nhau bằng nước tinh khiết. Nhũ tương dầu silicon được điều chế như vậy được dùng cho xi lanh

thủy tinh (đường kính trong Φ 14,0 x độ dài 106mm; diện tích bên trong 4.660mm^2 , dung tích 16.309mm^3), và nước được làm bay hơi đến khô ở khoảng 300°C .

Dầu silicon được phủ lên bề mặt bên trong của 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 này bằng cách sử dụng phổ kế hấp thụ nguyên tử với đèn đo Si trong các điều kiện sau đây.

Bước sóng đo: 251,6nm

Sấy: ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 80°C , 40 giây

Thiêu đốt: 1000°C , 20 giây

Phun mù: 2700°C , 5 giây

Làm sạch: 2800°C , 15 giây

Làm nguội: 17 giây

2. Tái tạo huyền phù cho chế phẩm dạng bánh

Huyền phù chứa khoảng 30% aripiprazol có cỡ hạt trung bình là $2,1\mu\text{m}$ được điều chế và được làm đông khô theo cách giống như cách trong Ví dụ 1 để thu được chế phẩm dạng bánh.

Chế phẩm dạng bánh được chuyển từ khoang chứa làm bằng chất dẻo sang xi lanh được thấm silic được tạo ra như được mô tả trên đây trong bước 1. Nút chặn được bố trí trong xi lanh. Để duy trì độ kín khí trong quá trình lưu giữ, nút chặn có điểm đặc biệt là nó hơi lớn hơn so với đường kính trong của xi lanh và có thể trượt được nhờ dầu silicon được phủ vào bề mặt thành bên trong của xi lanh. Chế phẩm dạng bánh được chuyển vào trong xi lanh và tiếp đó được lưu giữ ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 tháng. Lượng dầu silicon trong chế phẩm dạng bánh được xác định bằng cách chiết huyền phù của chế phẩm dạng bánh trong nước với metyl isobutyl keton, và tiếp theo, đo dung dịch metyl isobutyl keton bằng cách sử dụng phổ kế hấp thụ nguyên tử.

Sau khi lưu giữ trong khoảng 1 tháng, chế phẩm dạng bánh được tái tạo huyền phù trong khoảng 2ml nước, và cỡ hạt trong huyền phù được đo bằng

cách sử dụng máy phân tích cỡ hạt nhiều xạ laze được sản xuất bởi Shimadzu Corporation (SALD-3000J hoặc SALD-3100). Phép đo này được thực hiện ở chỉ số khúc xạ là 2,00 đến 0,20i, sử dụng nước làm môi trường đo trong ngăn tuần hoàn. Một cách riêng biệt, huyền phù được siêu âm trong 1 phút bằng thiết bị tạo sóng siêu âm được gắn vào máy phân tích cỡ hạt, và cỡ hạt trung bình của huyền phù được siêu âm được đo theo cách giống như cách được mô tả ở trên.

Bảng 1 thể hiện cỡ hạt trung bình của aripiprazol trước khi làm đông khô, nồng độ của dầu silicon được phủ vào xi lanh, lượng dầu silicon trên xi lanh, lượng dầu silicon sau khi lưu giữ trong thời gian 1 tháng của xi lanh chứa chế phẩm dạng bánh ở nhiệt độ trong phòng và huyền phù của chế phẩm dạng bánh, và cỡ hạt trung bình của aripiprazol sau khi tái tạo huyền phù.

Bảng 1

Ví dụ số	Cỡ hạt aripiprazol trung bình trong huyền phù trước khi làm đông khô (μm)	Nồng độ của dầu silicon trong nhũ tương (% khối lượng)	Lượng dầu silicon trên xi lanh ($\mu\text{g}/100\text{mm}^2$)	Lưu giữ một tháng ở nhiệt độ trong phòng		
				Lượng dầu silicon trong chế phẩm dạng bánh sau khi tái tạo huyền phù ($\mu\text{g}/100\text{mg}$ hoạt chất)	Cỡ hạt aripiprazol trung bình (μm)	
					Không xử lý siêu âm	Xử lý siêu âm
2-1	2,1	35	75	22	2,1	2,1
2-2		20	45	6	2,1	2,1
2-3		15	36	7	2,1	2,0
2-4		10	24	4	2,1	2,0
2-5		7	14	4	2,1	2,1
2-6		5	11	3	2,1	2,0
2-7		2	3	5	2,0	2,0
2-8		1	2	4	2,0	2,0
2-9		0,5	1	5	2,1	2,1
Ví dụ tham khảo		0	0	2	2,0	2,1

Kết quả và thảo luận

Như được thể hiện ở bảng 1, lượng dầu silicon trong chế phẩm dạng bánh được tái tạo huyền phù biến đổi theo nồng độ của dầu silicon trong nhũ tương được sử dụng.

Ngoài ra, thậm chí khi nồng độ của dầu silicon trong nhũ tương được phủ là 0%, dầu silicon vẫn được phát hiện trong chế phẩm dạng bánh (ví dụ tham khảo). Điều này có thể là bởi vì dầu silicon đã được chứa ngay từ đầu trong nút chặn đã truyền sang chế phẩm dạng bánh. Tuy nhiên, do chế phẩm dạng bánh có phần lõi, tức là được nâng lên, bề mặt đỉnh như được mô tả trong ví dụ 1, được giảm thiểu phần tiếp xúc của chế phẩm dạng bánh với nút chặn, lượng dầu silicon được trộn vào trong chế phẩm dạng bánh là rất nhỏ.

Không quan sát thấy sự thay đổi về cỡ hạt trung bình của aripiprazol trong xi lanh bất kỳ được điều chế bằng cách sử dụng các nồng độ khác nhau của các nhũ tương dầu silicon trong các ví dụ 2-1 đến 2-9. Sự kết tụ các hạt do dầu silicon có thể được xác nhận bởi sự giảm cỡ hạt trong quá trình đo trong điều kiện bức xạ siêu âm. Cỡ hạt được đo trước và sau khi bức xạ siêu âm, và không quan sát thấy có sự thay đổi về cỡ hạt giữa lúc trước và sau này. Do vậy, xác định là không xảy ra sự kết tụ.

Ví dụ 3

Huyền phù chứa khoảng 30% khối lượng aripiprazol được điều chế theo cách giống như cách trong ví dụ 1, và được làm đông khô để thu được chế phẩm dạng bánh.

Xi lanh ngăn kép có đường kính trong là 14mm như được thể hiện trong Fig. 1 (dung tích của khoang trong đó chế phẩm dạng bánh được đưa vào: khoảng 3000mm³) được sử dụng làm xi lanh, và nút chặn giữa 4 như được thể hiện trong Fig. 1 được lắp khít bằng phương pháp đập nắp bọc ngoài. Sau khi nước được đưa vào xi lanh đến mức khoảng 1,7ml, nút chặn cuối 5 được lắp vào bằng phương pháp đập nắp bọc ngoài.

Chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol thu được bằng cách làm đông khô trong khoang chứa làm bằng chất dẻo được lấy ra khỏi khoang chứa làm bằng

chất dẻo bằng cách ấn bề mặt đáy của khoang chứa làm bằng chất dẻo, chuyển trực tiếp vào khoảng trống trên nút chặn giữa 4 như được thể hiện trong Fig. 1 trong xi lanh trong đó nước được đưa vào. Nút chặn trước 3 như được thể hiện trong Fig. 1 được lắp bằng phương pháp đẩy nắp bọc ngoài. Bộ phận lắp ráp phía trước 12 như được thể hiện trong Fig. 1 được lắp vào xi lanh để thu được xi lanh được nạp sẵn chế phẩm dạng bánh với aripiprazol làm hoạt chất.

Thể tích biểu kiến của chế phẩm dạng bánh chiếm khoảng 60% dung tích của khoang chứa lưu giữ của xi lanh đã được nạp sẵn (dung tích của khoang trong đó chế phẩm dạng bánh đã được đưa vào). Nút chặn cuối được ấn bởi pittông để cho phép nước dưới dạng môi trường tái phân tán chảy vào ngăn A trong đó chế phẩm dạng bánh đã được đưa vào. Sau khi trộn, xi lanh được lắc mạnh để đạt được sự tái tạo huyền phù hoàn toàn. Nút chặn cuối được ép vào đầu tặn cùng để đưa chất lỏng y tế ra khỏi xi lanh. Lượng chất lỏng y tế còn lại trong xi lanh được đo và xác định là nằm trong khoảng từ 36 đến 40mg (trung bình là khoảng 38mg).

Đây là lượng chất lỏng y tế còn lại trong khoảng trống của nút chặn và bộ phận lắp ráp phía trước, tức là, khoảng trống được gọi là khoảng trống chết của lỗ xả. Người ta cho rằng, xi lanh được nạp sẵn thu được bằng phương pháp này thực hiện đầy đủ các chức năng cần thiết cho việc sử dụng.

Tương tự, bằng cách sử dụng xi lanh được nạp sẵn trong đó chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol làm hoạt chất đã được đưa vào, nút chặn cuối được ấn từ từ để cho phép nước dưới dạng môi trường tái phân tán chảy vào khoang trước trong khoảng 5 giây. Không cần lắc xi lanh, nút chặn cuối được ép vào đầu tặn cùng để đưa huyền phù ra khỏi xi lanh.

Lượng chất lỏng y tế còn lại trong xi lanh được đo và được xác định là nằm trong khoảng từ 74 đến 95mg (trung bình là khoảng 85mg). Lượng chất lỏng y tế còn lại trong khoảng trống của nút chặn và bộ phận lắp ráp phía trước, tức là, khoảng trống được gọi là khoảng trống chết của lỗ xả, trung bình là khoảng 38mg. Vì xi lanh không được lắc, nên chất lỏng y tế còn lại là khoảng

47mg, đây là giá trị được tính bằng cách lấy 85mg trừ đi 38mg. Tuy nhiên, người ta cho rằng xi lanh được nạp sẵn thu được bằng phương pháp này là thích hợp để thực hiện các chức năng cần thiết cho việc sử dụng.

Ví dụ 4

Các thành phần được thể hiện dưới đây được hòa tan riêng biệt hoặc được tạo huyền phù trong nước để điều chế thể phân tán chứa các thành phần với lượng sau đây trên mỗi 1ml thể phân tán sau cùng: 8,32mg carboxymetyl xenluloza, 4,16mg manitol, 0,74mg natri dihydro phosphat monohydrat, và 208,0mg aripiprazol hydrat. Độ pH được điều chỉnh đến khoảng 7 bằng natri hydroxit.

Huyền phù này được nghiền sơ bộ bằng máy đồng hóa quay có lực cắt cao (Clearmix, do M Technique Co., Ltd. sản xuất) và sau đó nghiền ẩm lặp lại bằng máy đồng hóa áp suất cao (do Niro sản xuất) ở 550 bar đến cỡ hạt trung bình là 3µm hoặc nhỏ hơn để nhờ đó tạo ra huyền phù chứa khoảng 20% khối lượng aripiprazol.

Khoảng 2ml huyền phù được điều chế như trên (chứa khoảng 400mg aripiprazol) được đưa vào khoang chứa làm bằng chất dẻo được đúc bằng polyetylen có bề mặt thành bên trong được nghiêng một góc là 2° và có bề mặt đáy với độ dày là 1mm hoặc nhỏ hơn, khoang chứa có thể được làm biến dạng sao cho cho phép đẩy sản phẩm đã được làm đông khô ra khỏi đó khi bề mặt đáy được đẩy từ bên ngoài. Khoang chứa chứa huyền phù được chuyển sang thiết bị làm đông khô và được làm đông khô theo chu trình được mô tả dưới đây để thu chế phẩm dạng bánh. Hàm lượng theo lý thuyết của aripiprazol trong chế phẩm dạng bánh là khoảng 77% khối lượng. Chế phẩm dạng bánh thu được có thể tích biểu kiến mà gần như là bằng thể tích được đưa vào ban đầu, chỉ hơi gia tăng một chút. Như vậy, thể tích biểu kiến là khoảng 2000mm³.

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

(b) Sấy khô sơ bộ: Quá trình sấy khô sơ bộ được duy trì trong ít nhất 24 giờ ở nhiệt độ ngăn được gia tăng khoảng -5°C dưới áp suất khoảng 20Pa hoặc nhỏ hơn.

Chế phẩm dạng bánh thu được được lấy ra khỏi khoang chứa làm bằng chất dẻo bằng cách ấn bề mặt đáy của khoang chứa làm bằng chất dẻo. Chế phẩm dạng bánh được lấy ra dễ dàng khỏi khoang chứa trong khi vẫn giữ được hình dạng được làm đông khô của nó từ bên trong khoang chứa, mà không cần sử dụng phần có thể di chuyển khác để đẩy chế phẩm dạng bánh ra khỏi khoang chứa hoặc sử dụng chất giải phóng cho bề mặt bên trong của khoang chứa.

Các ví dụ 5-1 đến 5-3

Huyền phù chứa khoảng 30% khối lượng aripiprazol được điều chế theo cách giống như trong Ví dụ 1. Huyền phù này được pha loãng bằng nước tinh khiết thành các huyền phù chứa khoảng 10% khối lượng, 20% khối lượng, và 30% khối lượng aripiprazol. Các huyền phù này được làm đông khô theo cách giống như trong Ví dụ 1 để thu được chế phẩm dạng bánh. Bảng 2 thể hiện sự dễ dàng lấy chế phẩm dạng bánh thu được ra khỏi khoang chứa

Bảng 2

Ví dụ số	Nồng độ aripiprazol (% khối lượng)	Độ bền (N)	Sự lấy ra khỏi khoang chứa
5-1	10,5	6,90	Lấy ra khỏi khoang chứa một cách nhẹ nhàng
5-2	20,8	42,29	Lấy ra khỏi khoang chứa một cách nhẹ nhàng
5-3	32,5	48,98	Lấy ra khỏi khoang chứa một cách nhẹ nhàng

Kết quả và thảo luận

Mỗi chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol thu được bằng cách làm đông khô trong khoang chứa làm bằng chất dẻo được lấy ra khỏi khoang chứa làm bằng chất dẻo bằng cách ấn bề mặt đáy của khoang chứa làm bằng chất dẻo. Tất cả các chế phẩm dạng bánh thu được trong Ví dụ 5-1 đến 5-3 được lấy ra dễ dàng khỏi khoang chứa. Độ bền của các chế phẩm dạng bánh thu được bằng

cách làm đông khô được đo bằng cách sử dụng thiết bị Autograph AG-I Universal Testing Instruments (Shimadzu Corporation) theo cách giống như trong Ví dụ 1. Chế phẩm dạng bánh được tạo ra bằng cách sử dụng huyền phù chứa khoảng 10% khối lượng aripiprazol được điều chế trong Ví dụ 5-1 có độ bền khoảng 7N. Ngay cả khi khoang chứa được kết cấu để cho phép lấy ra dễ dàng, thì chế phẩm dạng bánh cần phải có độ bền cụ thể.

Ví dụ 6

Khoang chứa như được mô tả trong Ví dụ 1 được tạo ra bằng cách sử dụng polypropylen, và chế phẩm dạng bánh được tạo ra theo cách giống như trong Ví dụ 1.

Chế phẩm dạng bánh thu được bằng cách làm đông khô trong khoang chứa làm bằng chất dẻo được lấy ra khỏi khoang chứa làm bằng chất dẻo bằng cách ấn bề mặt đáy của khoang chứa làm bằng chất dẻo, và được chuyển trực tiếp vào xi lanh. Chế phẩm dạng bánh được lấy ra dễ dàng khỏi khoang chứa trong khi vẫn giữ được hình dạng được làm đông khô của nó từ phía trong khoang chứa, mà không cần sử dụng các phần có thể di chuyển khác để đẩy chế phẩm dạng bánh ra khỏi khoang chứa hoặc sử dụng chất giải phóng cho bề mặt bên trong của khoang chứa. Fig. 11 thể hiện hình ảnh của chế phẩm dạng bánh thu được.

Đã xác nhận rằng chế phẩm dạng bánh thu được có một phần được nâng lên trên chu vi của bề mặt trên. Chế phẩm dạng bánh thu được được nâng lên khoảng 0,5mm hoặc lớn hơn trên chu vi của bề mặt trên, mặc dù hình dạng này khác với hình dạng của chế phẩm dạng bánh thu được bằng cách sử dụng khoang chứa làm bằng polyetylen được mô tả ở trên trong Ví dụ 1.

Chế phẩm dạng bánh được đưa vào trong xi lanh để tạo thành xi lanh được nạp sẵn (dung tích của khoang trong đó chế phẩm dạng bánh được đưa vào: khoảng 3500mm³). Thể tích biểu kiến của chế phẩm dạng bánh chiếm khoảng 50% dung tích của khoang chứa lưu giữ của xi lanh đã được nạp sẵn (dung tích của khoang trong đó chế phẩm dạng bánh được đưa vào). Xi lanh

được sử dụng là kiểu một khoang, kiểu này chỉ có một khoang để chứa thuốc. Chế phẩm dạng bánh đã được làm đông khô được tái tạo huyền phù dễ dàng bằng cách rút nước dưới dạng môi trường tái phân tán vào trong xi lanh trong khi tái tạo huyền phù.

Ví dụ 7

Huyền phù chứa khoảng 30% khối lượng aripiprazol thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1. Khoảng 1,5ml đến khoảng 1,7ml huyền phù này được đưa vào trong khoang chứa làm bằng chất dẻo được đúc bằng polyetylen, và được làm đông khô để thu được chế phẩm dạng bánh. Chế phẩm dạng bánh thu được nặng khoảng 600mg. Chế phẩm dạng bánh này được đặt lên rây có các lỗ hở 2mm và đường kính 80mm, và được đẩy bằng nắp có kích thước 22mm ở bên trên rây. Rây được giữ chặt trong thiết bị Bioshaker V-BR-36 được sản xuất bởi TAITEC Co., Ltd., và được lắc ở 300 vòng/phút trong 10 phút. Lượng bột đi qua lỗ hở của rây là khoảng 1 đến 9mg.

Kết quả và thảo luận

Kết quả của Ví dụ 7 cho thấy rằng mặc dù được tạo ra bằng cách làm đông khô, chế phẩm dạng bánh này là không bị giòn và hiếm khi bị vỡ và tạo ra bột mịn do các tác động trong quá trình vận chuyển, v.v.. Chế phẩm dạng bánh được làm đông khô thường giòn và thường dễ vỡ do các tác động mạnh như trong thử nghiệm nêu trên. Nếu bột mịn được tạo ra từ dược phẩm này, nó có thể tiếp xúc với silicon trên bề mặt bên trong A ở Fig. 1 và bằng cách đó làm gia tăng cỡ hạt, v.v.; hơn nữa, sự hình thành bột mịn sẽ tạo ra vẻ bên ngoài không mong muốn. Các kết quả trên đây cho thấy rằng phương pháp điều chế này có thể tạo ra chế phẩm dạng bánh mà có bề mặt của nó không dễ vỡ và từ đó không thể tạo ra bột mịn.

Các ví dụ 8-1 đến 8-3

Huyền phù chứa khoảng 30% aripiprazol thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, chỉ khác là sucroza được sử dụng thay cho manitol. Huyền phù được pha loãng với nước tinh khiết theo cách giống như trong Ví dụ 5 thành các

huyền phù chứa khoảng 10% khối lượng, 20% khối lượng, và 30% khối lượng aripiprazol. Bằng cách sử dụng các khoang chứa làm bằng chất dẻo, các huyền phù này được làm đông khô. Như trong Ví dụ 1, không cần sử dụng các phần có thể di chuyển khác để đẩy chế phẩm dạng bánh ra khỏi khoang chứa hoặc sử dụng chất giải phóng cho bề mặt bên trong của khoang chứa, mỗi chế phẩm dạng bánh được lấy ra dễ dàng khỏi khoang chứa trong khi vẫn giữ được hình dạng khi được làm đông khô từ phía bên trong khoang chứa. Bảng 3 thể hiện sự lấy dễ dàng chế phẩm dạng bánh thu được ra khỏi khoang chứa.

Bảng 3

Ví dụ số	Nồng độ aripiprazol (% khối lượng)	Độ bền (N)	Sự lấy ra khỏi khoang chứa
8-1	11,2	11,01	Lấy ra khỏi khoang chứa một cách nhẹ nhàng
8-2	21,4	33,04	Lấy ra khỏi khoang chứa một cách nhẹ nhàng
8-3	32,8	48,72	Lấy ra khỏi khoang chứa một cách nhẹ nhàng

Kết quả và thảo luận

Ngay cả khi manitol được sử dụng thay cho sucroza, chế phẩm dạng bánh được tạo ra bằng cách sử dụng huyền phù chứa khoảng 10% khối lượng aripiprazol có độ bền là khoảng 11N.

Các ví dụ so sánh 1-1 đến 1-9

Huyền phù chứa khoảng 30% khối lượng aripiprazol có cỡ hạt trung bình là 2,2 μ m được điều chế theo cách giống như trong Ví dụ 1. Trong xi lanh được tạo ra bằng cách phủ các nhũ tương dầu silicon có các nồng độ khác nhau được điều chế trong Ví dụ 2 và sấy khô, nút chặn giữa với đường kính ngoài hơi lớn hơn đường kính trong của xi lanh được lắp vào bằng phương pháp đập nắp bọc ngoài. Khoảng 1,5ml huyền phù được đưa vào trong khoang trống trên nút chặn giữa, và được làm đông khô trong xi lanh. Sau khi làm đông khô, nút chặn trước được lắp vào bằng phương pháp đập nắp bọc ngoài.

Sau khi làm đông khô, xi lanh được lưu giữ ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 tháng, và lượng dầu silicon trong chế phẩm dạng bánh được đo theo cách giống như trong Ví dụ 2. Trong mỗi xi lanh chứa chế phẩm dạng bánh, chế phẩm dạng bánh này bám dính vào ống xi lanh và không có khoảng trống giữa thành bên trong của xi lanh và chế phẩm dạng bánh.

Bảng 4 thể hiện cỡ hạt aripiprazol trung bình trước khi làm đông khô, nồng độ của dầu silicon được phủ lên xi lanh, lượng dầu silicon trên xi lanh, lượng dầu silicon sau khi xi lanh chứa chế phẩm dạng bánh được lưu giữ trong 1 tháng ở nhiệt độ trong phòng và tái tạo huyền phù chế phẩm dạng bánh, và cỡ hạt trung bình của aripiprazol sau khi tái tạo huyền phù.

Bảng 4

Ví dụ so sánh số	Cỡ hạt aripiprazol trung bình trong huyền phù trước khi làm đông khô (μm)	Nồng độ của dầu silicon trong nhũ tương (% khối lượng)	Lượng dầu silicon trên xi lanh ($\mu\text{g}/100\text{mm}^2$)	Lưu giữ 1 tháng ở nhiệt độ trong phòng		
				Lượng dầu silicon trong chế phẩm dạng bánh sau khi tái tạo huyền phù ($\mu\text{g}/100\text{mg}$ hoạt chất)	Cỡ hạt aripiprazol trung bình (μm)	
					Không xử lý siêu âm	Xử lý siêu âm
1-1	2,2	35	75	49	3,5	2,5
1-2		20	45	41	3,1	2,3
1-3		15	36	49	3,1	2,4
1-4		10	24	38	3,1	2,4
1-5		7	14	27	2,9	2,4
1-6		5	11	24	2,8	2,3
1-7		2	3	26	2,7	2,2
1-8		1	2	16	2,6	2,3
1-9		0,5	1	19	2,5	2,3
Ví dụ tham khảo		0	0	14	2,3	2,2

Kết quả và thảo luận

Các kết quả được thể hiện trong bảng 4 cho thấy rằng nồng độ của nhũ tương dầu silicon được phủ vào xi lanh càng cao thì hàm lượng dầu silicon của chế phẩm dạng bánh càng cao; và nồng độ của dầu silicon được phủ vào xi lanh càng cao, thì sự thay đổi cỡ hạt trung bình sẽ càng lớn. So với xi lanh được nạp sẵn sử dụng chế phẩm dạng bánh thu được bằng cách làm đông khô trong khoang chứa lưu giữ khác với phần được mô tả trong Ví dụ 2, thu được các kết quả khác nhau ngay cả ở cùng một nồng độ của nhũ tương dầu silicon được phủ.

Thậm chí khi nồng độ của dầu silicon trong nhũ tương được phủ là 0%, dầu silicon vẫn được phát hiện thấy trong chế phẩm dạng bánh. Điều này có thể là bởi vì dầu silicon được chứa ngay từ ban đầu trong nút chặn đã truyền sang chế phẩm dạng bánh.

Khi các hạt kết tụ được đo trong điều kiện bức xạ siêu âm, kích cỡ của các hạt rời thay đổi. Khi cỡ hạt được đo trong điều kiện bức xạ siêu âm trong Ví dụ so sánh này, quan sát thấy có sự giảm cỡ hạt. Kết quả này chỉ ra rằng, theo phương pháp bao gồm bước làm đông khô trong xi lanh, dầu silicon gây ra sự kết tụ.

Các ví dụ so sánh 2-1 đến 2-12

Huyền phù chứa khoảng 20% khối lượng aripiprazol có cỡ hạt trung bình là 2,0 μ m và 2,4 μ m được điều chế riêng biệt theo cách giống như trong Ví dụ 1. Xi lanh được tạo ra bằng cách phủ nhũ tương dầu silicon có các nồng độ khác nhau được điều chế trong Ví dụ 2, nút chặn giữa với đường kính ngoài lớn hơn một chút so với đường kính trong của xi lanh được lắp vào bằng phương pháp đẩy nắp bọc ngoài. Khoảng 2ml huyền phù được đưa vào khoảng trống trên nút chặn giữa, và được làm đông khô trong xi lanh. Trong mỗi xi lanh chứa chế phẩm dạng bánh, chế phẩm dạng bánh bám dính vào xi lanh, và không có khoảng trống giữa thành bên trong của xi lanh và chế phẩm dạng bánh.

Sau khi làm đông khô, xi lanh được lưu giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng. Sau khi lưu giữ, chế phẩm dạng bánh trong xi lanh được tái tạo huyền phù trong khoảng 2ml nước, và cỡ hạt trung bình được đo

theo cách giống như trong Ví dụ 2. Bảng 5 thể hiện nồng độ của dầu silicon được phủ vào xi lanh, cỡ hạt aripiprazol trung bình trước khi làm đông khô, và cỡ hạt aripiprazol trung bình sau khi lưu giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng, và sau khi tái tạo huyền phù.

Bảng 5

Ví dụ so sánh số	Nồng độ của dầu silicon trong nhũ tương (% khối lượng)	Cỡ hạt aripiprazol trung bình trong huyền phù trước khi làm đông khô (μm)	Cỡ hạt trung bình (đo mà không xử lý siêu âm) (μm)		
			1 tháng lưu giữ ở nhiệt độ trong phòng	2 tháng lưu giữ ở nhiệt độ trong phòng	3 tháng lưu giữ ở nhiệt độ trong phòng
2-1	35	2,0	3,7	3,6	5,3
2-2	30		3,3	3,8	3,6
2-3	25		2,6	2,9	3,1
2-4	20		3,3	3,4	4,5
2-5	15		2,6	3,0	2,6
2-6	10	2,4	3,3	3,6	3,5
2-7	7		3,1	3,1	3,1
2-8	5		2,9	2,9	2,9
2-9	2		2,6	2,7	2,7
2-10	1		2,5	2,7	2,6
2-11	0,5		2,5	2,6	2,5
2-12	0,2		2,5	2,6	2,6

Kết quả và thảo luận

Như được thể hiện trong Bảng 5, các kết quả cho thấy rằng, khi nồng độ của nhũ tương dầu silicon được phủ vào xi lanh càng cao, thì sự thay đổi cỡ hạt càng lớn. Như trong ví dụ so sánh 1, thậm chí với việc sử dụng huyền phù chứa khoảng 20% khối lượng aripiprazol, nếu chế phẩm dạng bánh thu được bằng cách làm đông khô trong xi lanh được tái tạo huyền phù như vậy, thì quan sát thấy có sự thay đổi cỡ hạt aripiprazol trung bình.

Ví dụ so sánh 3

Huyền phù chứa khoảng 30% khối lượng aripiprazol được điều chế theo cách giống như trong Ví dụ 1. Xi lanh được tạo ra bằng cách phủ 5% khối lượng

nhũ tương dầu silicon theo cách giống như trong Ví dụ 2, nút chặn giữa với đường kính ngoài lớn hơn một chút so với đường kính trong của xi lanh được lắp vào bằng phương pháp đẩy nắp bọc ngoài. Khoảng 1,5ml huyền phù được đưa vào khoảng trống trên nút chặn giữa, và xi lanh được chuyển đến thiết bị làm đông khô. Huyền phù được làm đông khô theo chu trình được mô tả dưới đây để tạo ra xi lanh trong đó chế phẩm dạng bánh được đưa vào. Trong xi lanh chứa chế phẩm dạng bánh, chế phẩm dạng bánh bám dính vào ống xi lanh, và không có khoảng trống giữa thành bên trong của xi lanh và chế phẩm dạng bánh.

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

(b) Sấy khô sơ bộ: Quá trình sấy khô sơ bộ được duy trì trong ít nhất 24 giờ ở nhiệt độ ngăn được gia tăng khoảng -5°C dưới áp suất khoảng 20Pa hoặc nhỏ hơn.

Nút chặn trước được lắp ở bên trên chế phẩm dạng bánh trong xi lanh thu được (ở phía kim tiêm, tại vị trí của nút chặn trước 3 như được thể hiện trên Fig. 1) bằng phương pháp đẩy nắp bọc ngoài. Khoảng 1,7ml nước dưới dạng môi trường tái phân tán được đưa vào ngăn B, mà được xác định bởi nút chặn giữa và nút chặn cuối của xi lanh đã được nạp trước. Nút chặn cuối được lắp vào bằng phương pháp đẩy nắp bọc ngoài. Bộ phận lắp ráp phía trước kết hợp vào trong phần đầu phun của xi lanh. Nút chặn cuối được ấn từ từ để cho phép nước làm môi trường tái phân tán chảy vào trong khoang trước trong khoảng 5 giây. Không cần lắc xi lanh, nút chặn cuối được ấn vào đầu tận cùng để đẩy chất lỏng y tế ra khỏi xi lanh. Lượng chất lỏng y tế còn lại trong xi lanh được đo và được nhận thấy là khoảng 159mg.

Kết quả và thảo luận

Chế phẩm của xi lanh ngăn kép được nạp sẵn thường được điều chế bằng cách làm đông khô trong xi lanh như được mô tả trong Ví dụ so sánh 3. Tương tự như trên, sau khi nước được để chảy vào trong khoang trước trong thời gian khoảng 5 giây, chất lỏng y tế được đẩy ra mà không cần lắc xi lanh. Lượng chất

lòng y tế còn lại được đo và được xác định là khoảng 159mg, tức là một lượng rất lớn. Như vậy, các kết quả cho thấy rằng, so với phương pháp của Ví dụ 3, trong đó, còn lại khoảng 85mg chất lòng y tế, phương pháp chung được mô tả trong Ví dụ so sánh 3 thể hiện khả năng tái phân tán kém.

Hiệu quả của sáng chế

Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh theo sáng chế có khoảng trống ở giữa chế phẩm dạng bánh và thành bên trong được xử lý bằng silicon của khoang chứa lưu giữ. Điều này làm giảm tần suất tiếp xúc của chế phẩm dạng bánh với silicon, và làm giảm nguy cơ mà silicon sẽ làm nhiễm bẩn huyền phù khi chế phẩm dạng bánh được tái tạo huyền phù. Điều này cho phép aripiprazol, là hoạt chất được chứa trong huyền phù sau khi tái tạo huyền phù, được tái phân tán một cách thích hợp mà không bị kết tụ.

Ngoài ra, do chế phẩm dạng bánh theo sáng chế chứa aripiprazol làm hoạt chất có độ bền đặc trưng, chế phẩm sẽ không bị vỡ ngay cả khi chịu các tác động vật lý bên ngoài trong suốt quá trình điều chế và vận chuyển. Hơn nữa, chế phẩm dạng bánh có thể được phân tán nhanh chóng mà không kết tụ khi được tái tạo huyền phù trong môi trường phân tán tại thời điểm sử dụng.

Danh mục các ký hiệu tham chiếu

A: Ngăn

B: Ngăn

1: Xi lanh ngăn kép

2: Ống xi lanh

3: Nút chặn trước

4: Nút chặn giữa

5: Nút chặn cuối

6: Đầu đỉnh

7: Lỗ hở

8: Chế phẩm dạng bánh

9: Chất lỏng để tiêm

10: Silicon

11: Rãnh vòng

12: Bộ phận lắp ráp phía trước

13: Kim tiêm dưới da

14: Pittông

15: Huyền phù

a: Góc

a': Góc

L: Độ dài từ điểm đỉnh được nâng lên đến bề mặt đỉnh

16: Khoang chứa

17: Lỗ hở

18: Bề mặt đáy

19: Khung ngoài

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh đông khô được điều chế riêng biệt chứa aripiprazol (aripiprazole) làm hoạt chất trong khoang chứa lưu giữ mà có thành bên trong được xử lý bằng silicon, trong đó có khoảng trống ở giữa thành bên trong của khoang chứa lưu giữ và chế phẩm dạng bánh, và chế phẩm dạng bánh này có dạng hình trụ, và bề mặt bên của chế phẩm dạng bánh hình trụ được làm nghiêng.
2. Thiết bị theo điểm 1, trong đó chế phẩm dạng bánh là chế phẩm dạng bánh mà được làm đông khô trong khoang chứa tách biệt với khoang chứa lưu giữ.
3. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó thể tích biểu kiến của chế phẩm dạng bánh chiếm khoảng từ 30 đến 99% thể tích của khoang chứa lưu giữ.
4. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó bề mặt đỉnh của chế phẩm dạng bánh hình trụ được nâng lên.
5. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó khoang chứa lưu giữ được xử lý bằng silicon là lọ nhỏ hoặc xi lanh.
6. Thiết bị theo điểm 5, trong đó khoang chứa lưu giữ là xi lanh, và trong đó xi lanh này có nhiều ngăn và chế phẩm dạng bánh được chứa trong ít nhất một ngăn.
7. Thiết bị theo điểm 5, trong đó khoang chứa lưu giữ là xi lanh, và trong đó xi lanh này có ngăn (A) dùng để chứa chế phẩm dạng bánh, và ngăn (B) dùng để chứa chất lỏng để tiêm;

ngăn (A) được bố trí ở bên ở đó kim tiêm được đặt, và ngăn (B) được bố trí ở bên ở đó pittông được đặt; và

chế phẩm dạng bánh được chứa ở ngăn (A) và

chất lỏng để tiêm được chứa ở ngăn (B).
8. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm dạng bánh có độ bền nằm trong khoảng từ 5 đến 100N.

9. Phương pháp sản xuất thiết bị y tế chứa chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol làm hoạt chất, phương pháp này bao gồm các bước:

bước đưa chế phẩm dạng bánh đông khô được điều chế riêng biệt chứa aripiprazol làm hoạt chất vào trong khoang chứa lưu giữ mà có thành bên trong được xử lý bằng silicon,

trong đó có khoảng trống ở giữa thành bên trong của khoang chứa lưu giữ và chế phẩm dạng bánh, và chế phẩm dạng bánh có dạng hình trụ, và bề mặt bên của chế phẩm dạng bánh hình trụ được làm nghiêng.

10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó khoang chứa lưu giữ được xử lý bằng silicon là lọ nhỏ hoặc xi lanh.

11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó khoang chứa lưu giữ là xi lanh, và trong đó xi lanh này có nhiều ngăn và chế phẩm dạng bánh được chứa ở ít nhất một ngăn.

12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó xi lanh có ngăn (A) để chứa chế phẩm dạng bánh, và ngăn (B) để chứa chất lỏng để tiêm;

ngăn (A) được bố trí ở bên ở đó kim tiêm được đặt, và ngăn (B) được bố trí ở bên ở đó pittông được đặt; và

chế phẩm dạng bánh được chứa ở ngăn (A) và

chất lỏng để tiêm được chứa ở ngăn (B).

13. Chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol và có độ bền nằm trong khoảng từ 5 đến 100N, trong đó chế phẩm dạng bánh có dạng hình trụ, và bề mặt bên của chế phẩm dạng bánh hình trụ được làm nghiêng.

14. Chế phẩm theo điểm 13, trong đó tỷ lệ phần trăm của aripiprazol trong chế phẩm dạng bánh nằm trong khoảng từ 60 đến 95% khối lượng.

15. Chế phẩm theo điểm 13, trong đó lượng aripiprazol trong chế phẩm dạng bánh nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,6g.

16. Chế phẩm theo điểm 13 hoặc 15, trong đó chế phẩm này thu được bằng cách làm đông khô từ 0,25 đến 12g huyền phù có hàm lượng aripiprazol rắn nằm trong khoảng từ 5 đến 45% khối lượng.

17. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 16, trong đó bề mặt đỉnh của chế phẩm dạng bánh hình trụ được nâng lên.

18. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 17, trong đó chế phẩm dạng bánh này được sử dụng được đặt trong thiết bị y tế.

19. Chế phẩm theo điểm 18, trong đó chế phẩm dạng bánh là khối bánh mà được làm đông khô trong khoang chứa tách biệt với khoang chứa lưu giữ trong thiết bị y tế.

20. Phương pháp bào chế chế phẩm dạng bánh chứa aripiprazol làm hoạt chất và có độ bền nằm trong khoảng từ 5 đến 100N, phương pháp này bao gồm các bước:

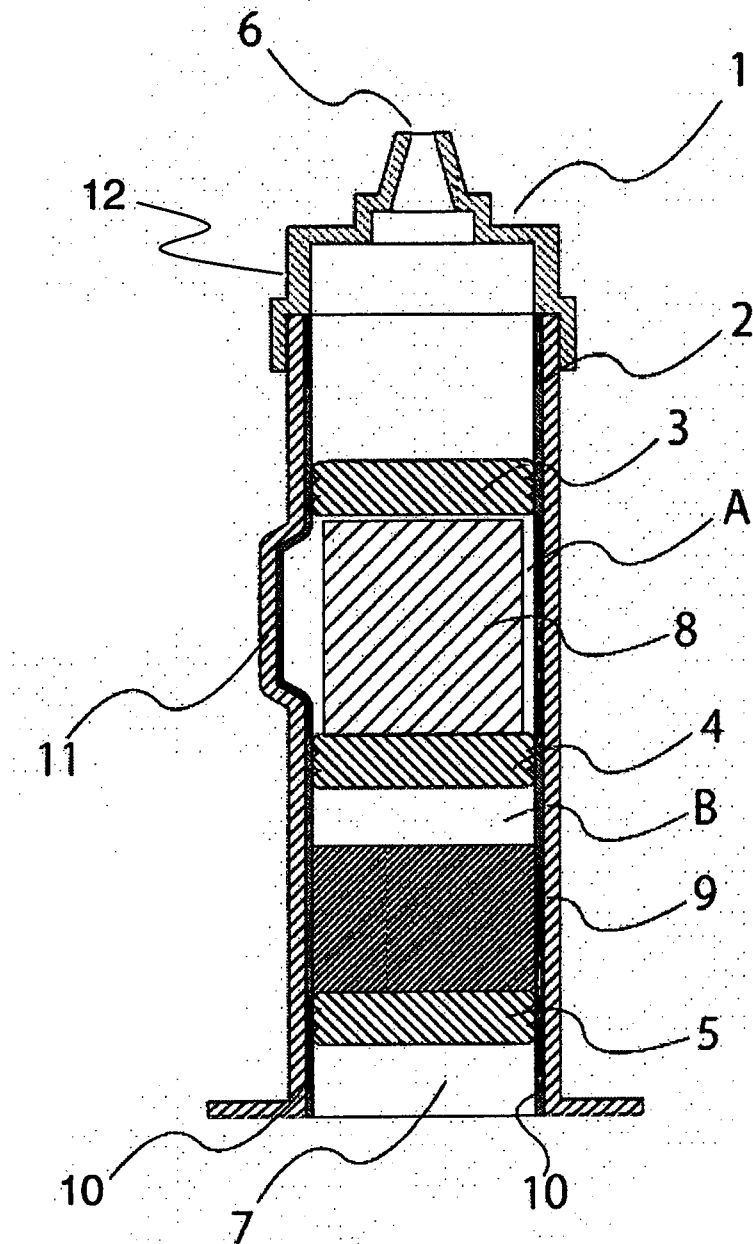
rót huyền phù chứa aripiprazol vào trong vật chứa hình trụ có bề mặt trong được làm nghiêng; và

làm đông khô huyền phù,

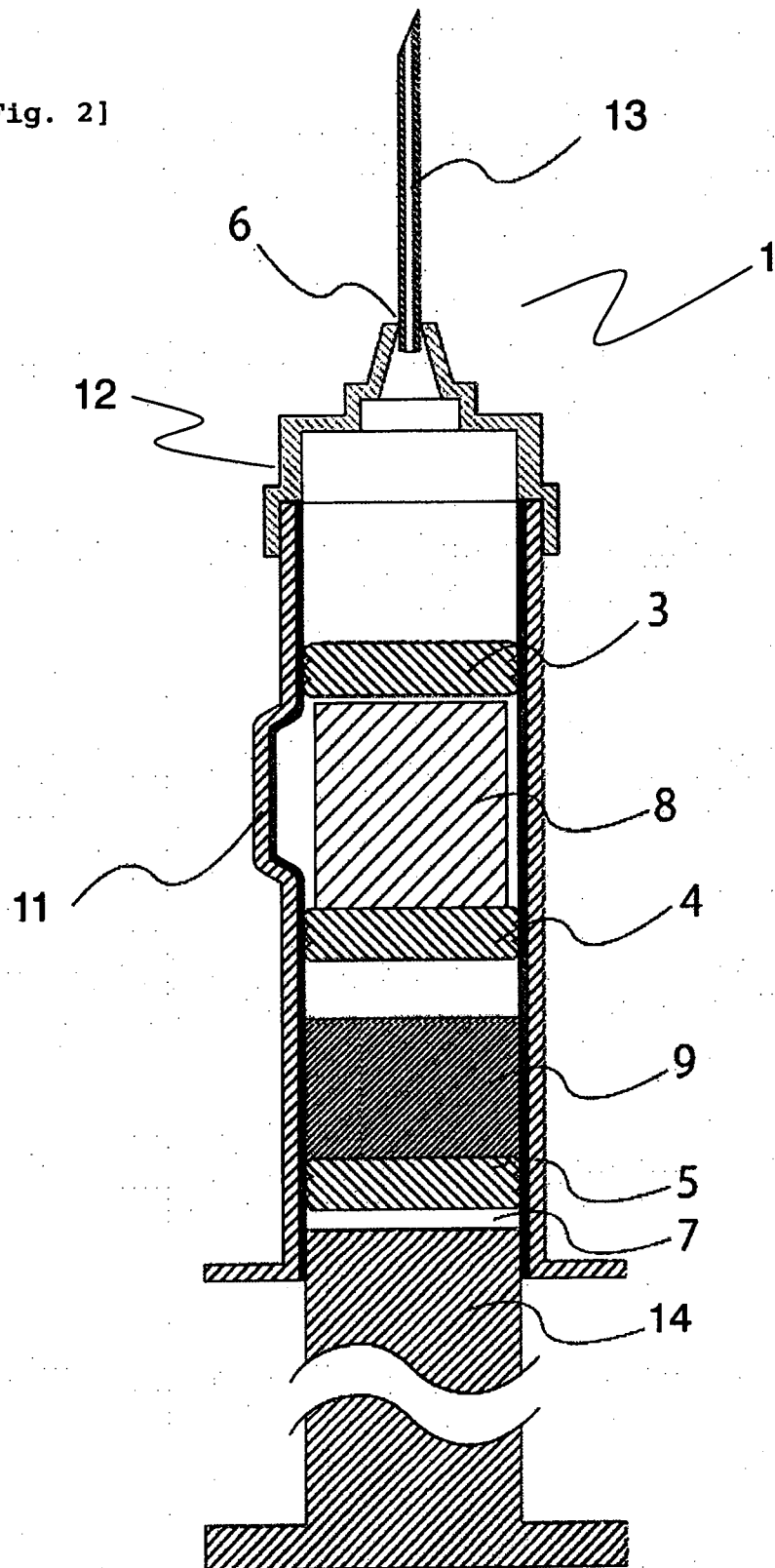
trong đó chế phẩm dạng bánh có dạng hình trụ,

và bề mặt bên của chế phẩm dạng bánh hình trụ được làm nghiêng.

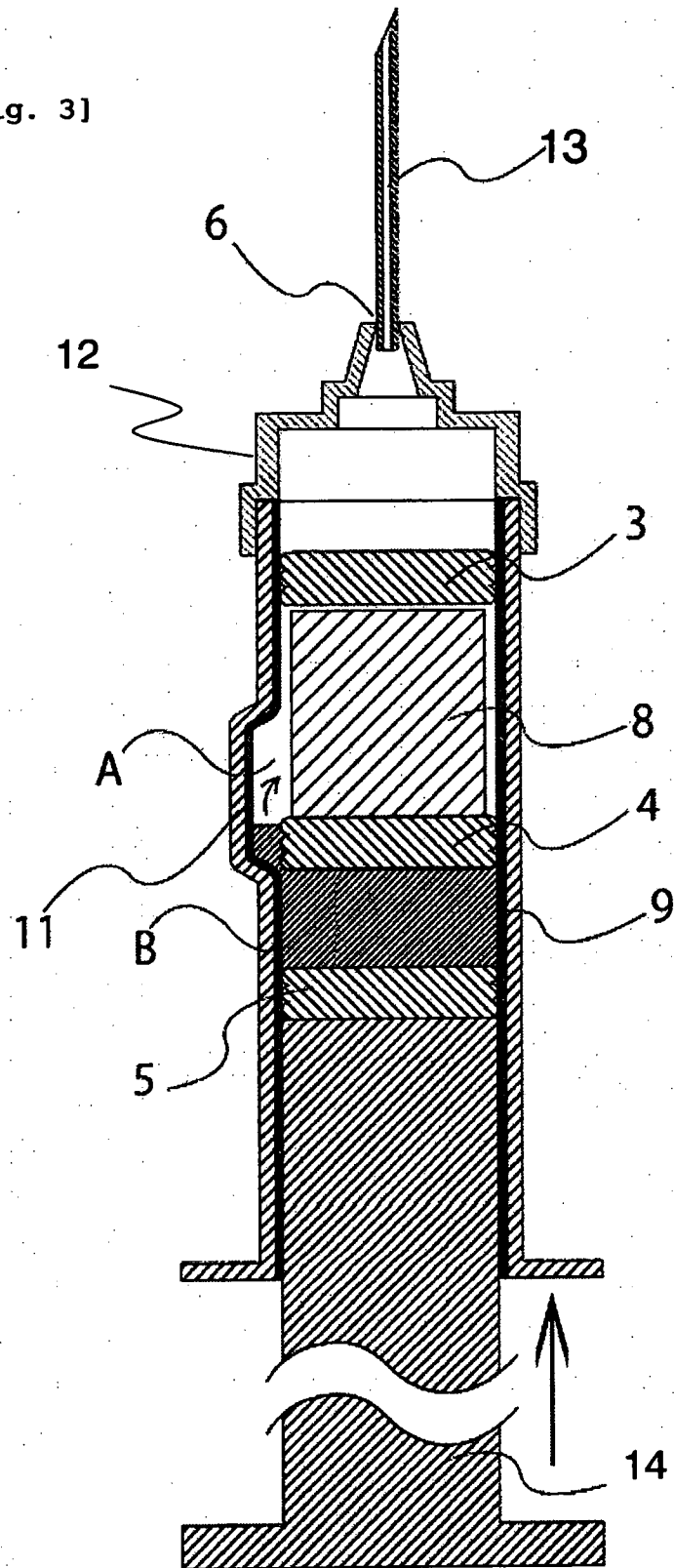
[Fig. 1]



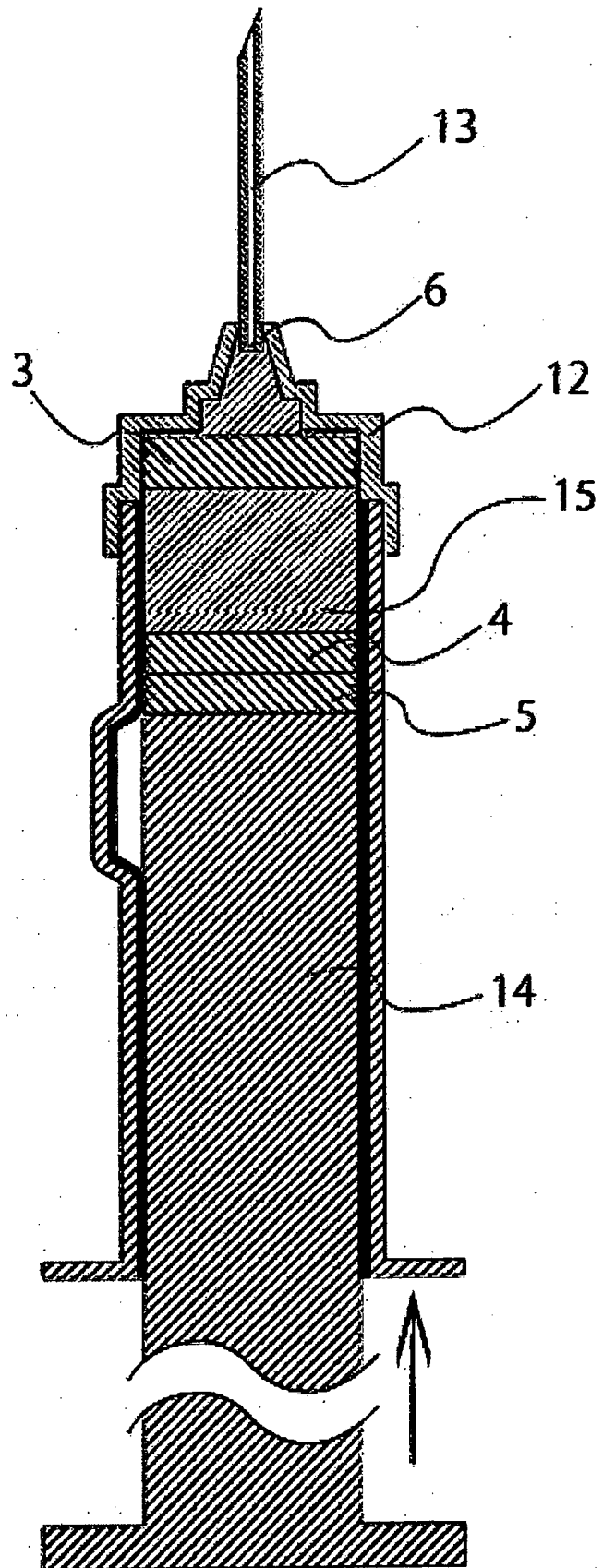
[Fig. 2]



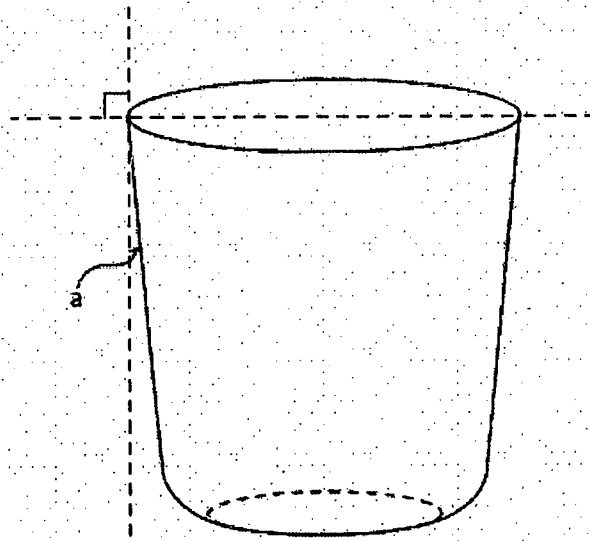
[Fig. 3]



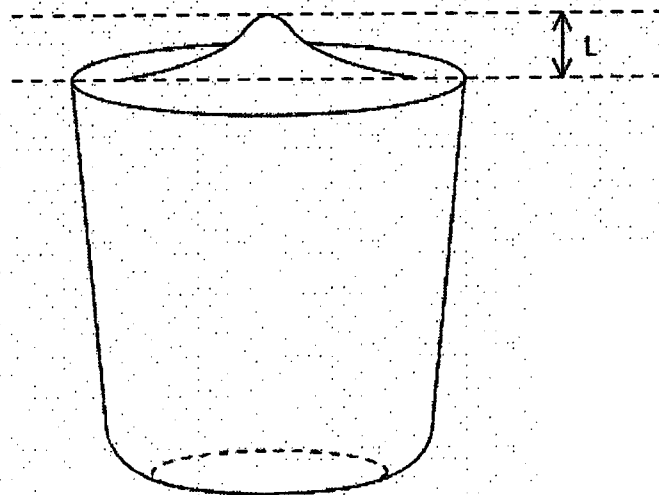
[Fig. 4]



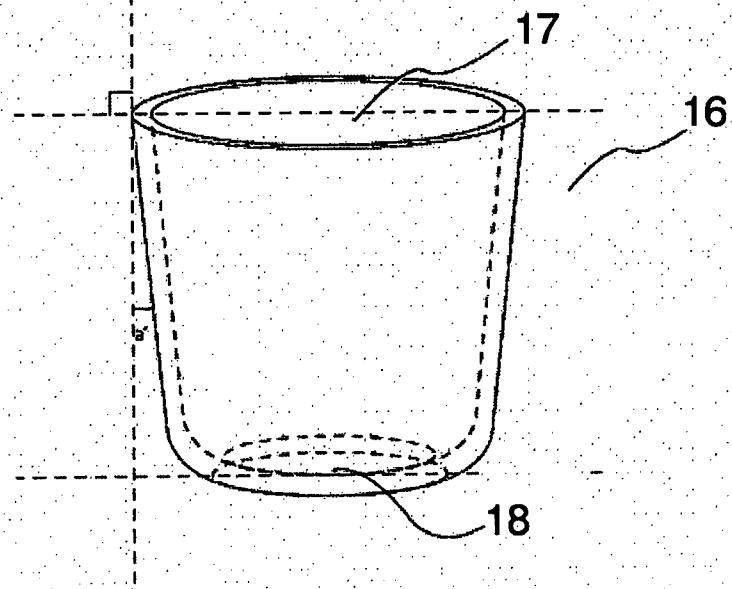
[Fig. 5]



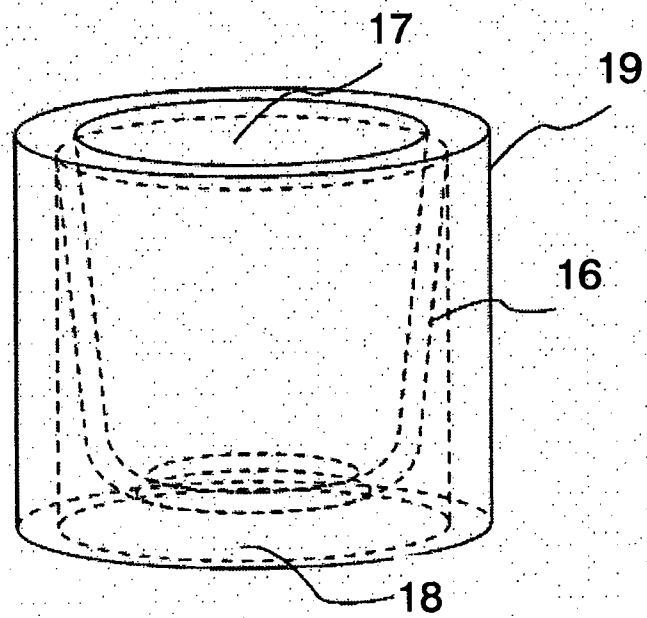
[Fig. 6]



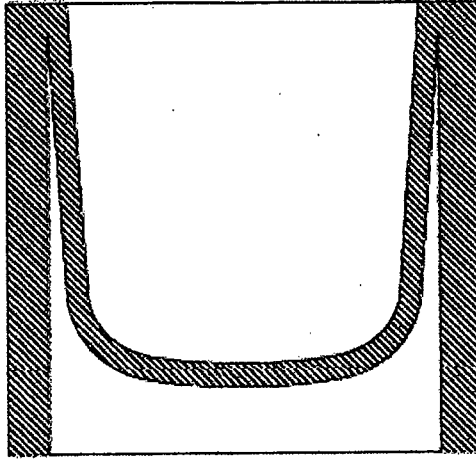
[Fig. 7]



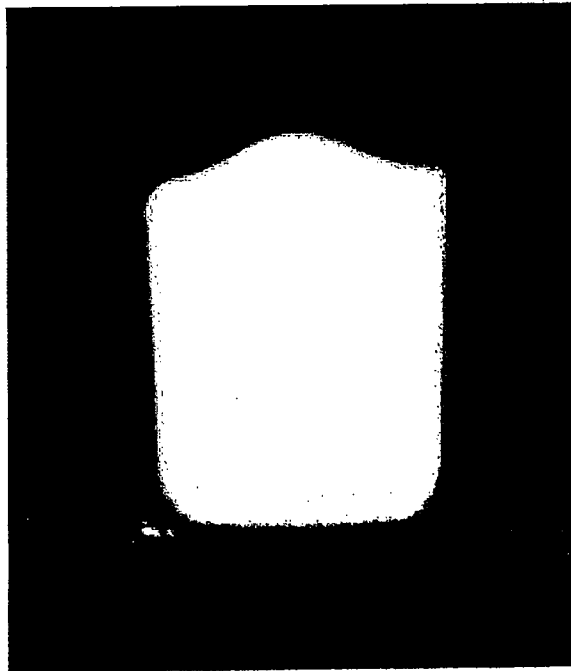
[Fig. 8]



[Fig. 9]



[Fig. 10]



[Fig. 11]

