(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) **1-0021830**

(51)[7] **A61K 9/16**, 9/19

(13) **B**

(21) 1-2014-00042
(22) 07.06.2012
(86) PCT/JP2012/065180 07.06.2012
(87) WO2012/169662 13.12.2012
(30) 61/494,088 07.06.2011 US
(45) 25.10.2019 379
(43) 25.03.2014 312
(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) CHẾ PHẨM ĐÔNG KHÔ CHỨA ARIPIPRAZOL VÀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

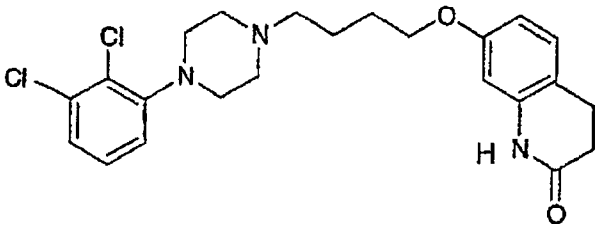
(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm bột đông khô chứa aripiprazol có độ phân tán tốt và dễ phân tán thành huyền phù đồng nhất khi hoàn nguyên với nước. Chế phẩm đông khô chứa aripiprazol theo sáng chế thu được bằng quy trình bao gồm các bước kết đông phun huyền phù aripirazol chứa: (I) aripiprazol, (II) tá dược của aripiprazol, và (III) nước dùng để tiêm truyền, và làm khô. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm đông khô chứa aripiprazol và quy trình bào chế chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Patent Mỹ số 5,005,528 (Oshiro và các đồng tác giả) bộc lộ hợp chất 7-[(4-phenylpiperazino)-butoxy]carbostyril, bao gồm cả aripiprazol, dùng làm chất đối kháng dẫn truyền thần kinh dopaminergic. Aripiprazol là chất chống loạn thần không điển hình hữu hiệu để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và có cấu trúc sau:



Aripiprazol tan kém trong nước (< 1μg/ml ở nhiệt độ trong phòng).

Chế phẩm tiêm vô khuẩn aripiprazol tác dụng kéo dài có ưu điểm là dạng phân liều dược chất làm tăng sự tuân thủ của bệnh nhân và do đó hạ thấp tỷ lệ tái phát trong quá trình điều trị bệnh tâm thần phân liệt.

Ví dụ về các dược phẩm tác dụng kéo dài đã biết để điều trị bệnh tâm thần phân liệt bao gồm haloperidol decanoat và fluphenazin decanoat, cả hai hợp chất này đều là hợp chất este tan kém trong nước hòa tan trong dầu vừng. Vi nang chứa risperidon (công bố sáng chế quốc tế số WO95/13814) và olanzapin (công bố sáng chế quốc tế số WO99/12549) là đã biết.

Công bố sáng chế quốc tế số WO 2009/017250 đề cập đến phương pháp bào chế huyền phù aripiprazol, trong đó aripiprazol có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 10μm, phương pháp này bao gồm các bước: (a) kết hợp aripirazol nguyên liệu và tá dược để tạo ra huyền phù sơ cấp; (b) đem huyền phù sơ cấp đi

nghiền mịn lần thứ nhất bằng cách sử dụng máy nghiền có lực cắt cao, máy phân tán tác động lực cắt lên vật liệu cần được xử lý, máy nghiền keo, máy phân tán siêu âm, hoặc máy phân tán tạo nhũ kiểu lỗ phun áp suất cao để tạo ra huyền phù thứ cấp; và (c) đem huyền phù thứ cấp đi nghiền lần thứ hai bằng cách sử dụng máy phân tán tạo nhũ kiểu lỗ phun áp suất cao chẳng hạn để tạo ra huyền phù vô khuẩn sau cùng. Tài liệu này cũng đề cập đến phương pháp điều chế chế phẩm đông khô từ huyền phù aripiprazol.

Công bố sáng chế quốc tế số WO 2005/041970 đề cập đến quy trình bào chế aripiprazol vô trùng có cỡ hạt trung bình nhỏ hơn 100 micromet nhưng lớn hơn 25 micromet, sử dụng quá trình kết tinh nhờ sự phun va đập nhau. Khối aripiprazol có kích cỡ hạt mong muốn thu được có thể được sử dụng để tạo ra chế phẩm aripiprazol đông khô vô trùng, mà nhờ sự kết cấu với nước và tiêm vào trong cơ giải phóng aripiprazol trong khoảng thời gian ít nhất là một tuần và có thể lên đến tám tuần.

Tài liệu T. L. Rogers et al. (Pharmaceutical Research, March 2003, Volum 20, Issue 3, pp 485-493) đề cập đến sự cải thiện tính hòa tan trong nước của thuốc danazol kém tan trong nước bằng cách kết đông-phun sương thành chất lỏng (SFL) và bằng cách sấy đông trong không khí (ATMFD).

Tài liệu J. Hu et al. (Pharmaceutical Research, September 2002, Volum 19, Issue 9, pp 1278-1284) nghiên cứu phương pháp kết đông-phun sương thành chất lỏng (SFL) để gia tăng tốc độ hòa tan của các thành phần có hoạt tính dược lý kém tan trong nước (API) như danazol hoặc carbamazepin.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

PTL 1: patent Mỹ số 5,006,528

PTL 2: công bố sáng chế quốc tế số WO2005/041937;

PTL 3: công bố sáng chế quốc tế số WO1995/13814;

PTL 4: công bố sáng chế quốc tế số WO1999/12549;

PTL 5: công bố sáng chế quốc tế số WO2003/26659;

Tài liệu phi sáng chế

NPL 1: Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.92, No.2, 319-332 (2003).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Các tác giả sáng chế cố gắng phát triển bơm tiêm nạp sẵn (bơm tiêm nạp sẵn dùng để tiêm được chuẩn bị ngay trước khi sử dụng) chứa chế phẩm aripiprazol đông khô và nước dùng để tiêm truyền, được trộn với nhau ngay trước khi sử dụng để hoàn nguyên hỗn dịch dùng ngay.

Để sản xuất bơm tiêm nạp sẵn, chế phẩm aripiprazol đông khô phải được nạp vào bơm tiêm. Để thuận tiện cho việc nạp này, tốt hơn nếu chế phẩm bột aripiprazol đông khô được sử dụng. Cụ thể, để xác định một cách hiệu quả lượng chế phẩm được nạp vào bơm tiêm, tốt hơn nếu bột được sử dụng.

Để nạp bột vào bơm tiêm, phương pháp sử dụng bản thân bột rời hoặc bột được phun-làm khô thường được sử dụng. Tuy nhiên, khi các phương pháp này được sử dụng, aripiprazol hoặc hạt chứa aripiprazol có độ phân tán kém thì việc tạo ra hỗn dịch đồng nhất trong bơm tiêm là không thể. Do đó, các nỗ lực để nạp bột vào bơm tiêm thu được bằng cách nghiền chế phẩm aripiprazol đã được làm đông khô dạng bánh được mô tả trong công bố sáng chế quốc tế số WO2005/041937. Tuy nhiên, chế phẩm bột aripiprazol đông khô thu được có độ phân tán kém khi hoàn nguyên với nước; do đó, việc tạo hỗn dịch đồng nhất là không dễ dàng. Kết quả này là bất ngờ do chế phẩm aripiprazol đã được làm đông khô dạng bánh được hoàn nguyên dễ dàng thành hỗn dịch đồng nhất bằng cách thêm nước vào đó. (Kết quả nêu trên được phát hiện bởi các tác giả sáng chế và chưa được biết đến trước đây. Chi tiết sẽ được mô tả dưới đây dưới dạng ví dụ so sánh).

Do đó, có nhu cầu phát triển chế phẩm bột aripiprazol đông khô có độ phân tán tốt và phân tán dễ dàng thành huyền phù đồng nhất khi hoàn nguyên với nước.

Giải quyết vấn đề

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất các mục nêu dưới đây. Sau đây, "w/w %" là "% trọng lượng/trọng lượng" và "w/v %" là "% trọng lượng/thể tích".

Mục 1. Chế phẩm đông khô thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

kết đông-phun huyền phù aripiprazol chứa:

(I) aripiprazol;

(II) tá dược của aripiprazol, và

(III) nước dùng để tiêm truyền;

tạo ra hạt được kết đông-phun; và

làm khô hạt được kết đông-phun để thu được hạt được kết đông-phun khô.

Mục 2. Chế phẩm đông khô theo mục 1, chủ yếu chứa các hạt (hạt được kết đông-phun khô) có kích cỡ hạt, về cơ bản, lớn hơn hoặc bằng 30μm (tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 50μm, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 70μm, và còn tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 75μm).

Mục 3. Chế phẩm đông khô theo mục 1 hoặc 2, trong đó chế phẩm này chứa aripiprazol với lượng lớn hơn hoặc bằng 50% trọng lượng/trọng lượng (tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 60% trọng lượng/trọng lượng, và tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 70% trọng lượng/trọng lượng).

Mục 4. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm này có khối lượng thể tích nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5g/ml (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,08 đến 0,4g/ml, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3g/ml).

Mục 5. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet.

Mục 6. Chế phẩm đông khô theo mục 5, trong đó aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình bằng khoảng 2,5 micromet.

Mục 7a. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm này chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo huyền phù, chất độn và chất đệm.

Mục 7b. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7a, trong đó huyền phù aripiprazol chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo huyền phù, chất độn và chất đệm làm tá dược.

Mục 8a. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7b, trong đó chế phẩm này chứa:

(II-a) một hoặc nhiều chất tạo huyền phù;

(II-b) một hoặc nhiều chất độn, và

(II-c) một hoặc nhiều chất đệm.

Mục 8b. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8a, trong đó huyền phù aripiprazol chứa:

(II-a) một hoặc nhiều chất tạo huyền phù;

(II-b) một hoặc nhiều chất độn, và

(II-c) một hoặc nhiều chất đệm;

làm tá dược.

Mục 9a. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8b, trong đó chế phẩm này chứa:

(II-a) carboxymetyl xenluloza hoặc muối của nó;

(II-b) manitol, và

(II-c) natri phosphat.

Mục 9b. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9a, trong đó huyền phù aripiprazol chứa:

(II-a) carboxymetyl xenluloza hoặc muối của nó;

(II-b) manitol, và

(II-c) natri phosphat;

làm tá dược.

Mục 10a. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9b, còn chứa (IV) chất điều chỉnh độ pH.

Mục 10b. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10a, trong đó huyền phù aripiprazol còn chứa (IV) chất điều chỉnh độ pH.

Mục 11. Chế phẩm đông khô theo mục 10a hoặc 10b, trong đó chất điều chỉnh độ pH là natri hydroxit.

Mục 12. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 11, trong đó chế phẩm này chứa:

(I) aripiprazol;

(II-a) carboxymetyl xenluloza hoặc muối natri của nó;

(II-b) manitol;

(II-c) natri phosphat (để điều chỉnh độ pH đến giá trị khoảng 7), và tùy ý

(IV) natri hydroxit (để điều chỉnh độ pH đến giá trị khoảng 7).

Mục 13. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 12, trong đó aripiprazol ở dạng monohydrat.

Mục 14a. Quy trình bào chế chế phẩm đông khô chứa aripiprazol bao gồm các bước:

(e'-1) kết đông-phun huyền phù aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet để thu được hạt được kết đông-phun; và

(e'-2) làm khô hạt được kết đông-phun để thu được hạt được kết đông-phun khô.

Mục 14b. Quy trình bào chế chế phẩm đông khô chứa aripiprazol bao gồm các bước:

(d') giảm kích cỡ hạt trung bình của aripiprazol trong huyền phù sơ cấp được tạo ra bằng cách trộn aripiprazol, tá dược của aripiprazol, và nước tới kích thước nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet để tạo ra huyền phù sau cùng;

(e'-1) kết đông-phun huyền phù aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet để thu được hạt được kết đông-phun; và

(e'-2) làm khô hạt được kết đông-phun để thu được hạt được kết đông-phun khô.

Mục 14c. Quy trình bào chế chế phẩm đông khô chứa aripiprazol bao gồm các bước:

(c') trộn aripiprazol, tá dược vô khuẩn cho aripiprazol, và nước để tạo ra huyền phù sơ cấp;

(d') giảm kích cỡ hạt trung bình của aripiprazol trong huyền phù sơ cấp tới kích thước nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet để tạo ra huyền phù sau cùng;

(e'-1) kết đông-phun huyền phù aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet để thu được hạt được kết đông-phun; và

(e'-2) làm khô hạt được kết đông-phun để thu được hạt được kết đông-phun khô.

Quy trình bào chế chế phẩm đông khô chứa aripiprazol theo mục bất kỳ trong số các mục từ 14a đến 14c tốt hơn là quy trình bào chế chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13.

Mục 15. Quy trình bào chế chế phẩm đông khô chứa aripiprazol theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13 bao gồm các bước:

(a) chuẩn bị aripiprazol khối vô khuẩn có sự phân bố kích cỡ hạt mong muốn;

(b) chuẩn bị tá dược vô khuẩn cho aripiprazol khối vô khuẩn;

(c) trộn aripiprazol và tá dược để tạo ra huyền phù vô khuẩn sơ cấp chứa aripiprazol;

(d) giảm kích cỡ hạt trung bình của aripiprazol trong huyền phù vô khuẩn sơ cấp tới kích thước nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet để tạo ra huyền phù vô khuẩn cuối cùng; và

(e) phun để làm đông lạnh huyền phù sau cùng, và làm khô.

Mục 16. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 14a đến 15, trong đó bước giảm kích cỡ hạt trung bình của aripiprazol trong huyền phù (vô khuẩn đầu tiên) được thực hiện bằng cách nghiền ướt.

Mục 17. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 14a đến 16, trong đó việc phun ở bước (e) hoặc (e'-1) là phun ở nhiệt độ thấp hoặc phun dưới áp suất giảm để làm đông lạnh.

Mục 18. Quy trình theo mục bất kỳ trong số các mục từ 14a đến 17, còn bao gồm bước lựa chọn hạt (hạt được kết đông-phun khô) có kích cỡ hạt lớn hơn hoặc bằng 30μm (tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 50μm, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 70μm, và còn tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 75μm).

Mục 19. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13, trong đó chế phẩm này có độ phân tán tốt và tạo ra huyền phù đồng nhất khi hoàn nguyên với nước.

Mục 20. Chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13 và 19, trong đó chế phẩm này chứa hạt có kích cỡ hạt nhỏ hơn hoặc bằng 75μm với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 15% trọng lượng/trọng lượng.

Mục 21. Huyền phù aripiprazol đồng nhất hoàn nguyên từ chế phẩm đông khô theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13, 19 và 20 bằng cách bổ sung nước vào đó.

Mục 22. Chế phẩm chứa aripiprazol, trong đó chế phẩm này chứa aripiprazol và tá dược của aripiprazol và ở dạng bột (tốt hơn là tốt hơn là có kích cỡ hạt nhỏ hơn hoặc bằng 1mm), hạt của bột có dạng hình cầu và có lỗ xốp.

Mục 23. Chế phẩm chứa aripiprazol theo mục 22 chứa hạt được làm đông khô (tốt hơn là hạt được kết đông-phun khô) có kích cỡ hạt về cơ bản lớn hơn hoặc bằng 30μm (tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 50μm, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 70μm, và còn tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 75μm).

Mục 24. Chế phẩm chứa aripiprazol theo mục 22 hoặc 23, trong đó chế phẩm này chứa aripiprazol với lượng lớn hơn hoặc bằng 50% trọng lượng (tốt hơn là lớn hơn hoặc bằng 60% trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 70% trọng lượng).

Mục 25. Chế phẩm chứa aripiprazol theo theo mục bất kỳ trong số các mục từ 22 đến 24, trong đó chế phẩm này có khối lượng thể tích nằm trong khoảng từ 0,05

đến 0,5g/ml, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,08 đến 0,4g/ml, và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3g/ml.

Mục 26. Chế phẩm chứa aripiprazol theo theo mục bất kỳ trong số các mục từ 22 đến 25, trong đó aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet.

Mục 27. Chế phẩm chứa aripiprazol theo mục 26, trong đó aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình bằng khoảng 2,5 micromet.

Mục 28. Chế phẩm chứa aripiprazol theo theo mục bất kỳ trong số các mục từ 22 đến 27, trong đó chế phẩm này chứa hạt có kích cỡ hạt nhỏ hơn hoặc bằng 75µm với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 15% trọng lượng/trọng lượng.

Mục 29. Chế phẩm chứa aripiprazol theo theo mục bất kỳ trong số các mục từ 22 đến 28, chế phẩm này được làm đông khô.

Mục 30. Chế phẩm chứa aripiprazol theo mục 29, chế phẩm này là chế phẩm được làm khô-kết đông-phun.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là ảnh thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được kết đông-phun khô thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù 10% và thu hồi bằng rây có kích cỡ lỗ 75µm và 250µm. Đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên trái thể hiện 1mm, và đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc trái ảnh bên phải thể hiện 20µm.

Fig.2 là ảnh thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được kết đông-phun khô thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù 10% và thu hồi bằng rây có kích cỡ lỗ 250µm và 500µm. Đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên trái thể hiện 1mm, và đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên phải thể hiện 20µm.

Fig.3 là ảnh thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được kết đông-phun khô thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù 10% và thu hồi bằng rây có kích cỡ lỗ 500µm và 1000µm.

Đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên trái thể hiện 1mm, và đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên phải thể hiện 20μm.

Fig.4 là ảnh thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được kết đông-phun khô thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù 20% và thu hồi bằng rây có kích cỡ lỗ 75μm và 250μm. Đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên trái thể hiện 1mm, và đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên phải thể hiện 20μm.

Fig.5 là ảnh thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được kết đông-phun khô thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù 20% và thu hồi bằng rây có kích cỡ lỗ 250μm và 500μm. Đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên trái thể hiện 1mm, và đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên phải thể hiện 20μm.

Fig.6 là ảnh thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được kết đông-phun khô thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù 20% và thu hồi bằng rây có kích cỡ lỗ 500μm và 1000μm. Đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên trái thể hiện 1mm, và đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên phải thể hiện 20μm.

Fig.7 là ảnh thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được kết đông-phun khô thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù 30% và thu hồi bằng rây có kích cỡ lỗ 75μm và 250μm. Đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên trái thể hiện 1mm, và đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc trái ảnh bên phải thể hiện 20μm.

Fig.8 là ảnh thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được kết đông-phun khô thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù 30% và thu hồi bằng rây có kích cỡ lỗ 250μm và 500μm. Đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên trái thể hiện 1mm, và đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên phải thể hiện 20μm.

Fig.9 là ảnh thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được kết đông-phun khô thu được bằng cách kết đông-phun-

làm khô huyền phù 30% và thu hồi bằng rây có kích cỡ lỗ 500µm và 1000µm. Đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên trái thể hiện 1mm, và đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên phải thể hiện 20µm.

Fig.10 là ảnh thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được kết đông-phun khô thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù 10% và thu hồi bằng rây có kích cỡ lỗ 75µm và 250µm. Đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên trái thể hiện 50µm, và đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc trái ảnh bên phải thể hiện 4µm.

Fig.11 là ảnh thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được kết đông-phun khô thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù 10% và đi qua rây có kích cỡ lỗ 75µm. Đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên trái thể hiện 50µm, và đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc trái ảnh bên phải thể hiện 4µm.

Fig.12 là ảnh thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của bột thu được bằng cách nghiền sản phẩm đông khô trong lọ và thu hồi bằng rây có kích cỡ lỗ 75µm và 250µm. Đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên trái thể hiện 50µm, và đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc trái ảnh bên phải thể hiện 4µm.

Fig.13 là ảnh thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của bột thu được bằng cách nghiền sản phẩm đông khô trong lọ và cho đi qua rây có kích cỡ lỗ 75µm. Đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc phải ảnh bên trái thể hiện 50µm, và đường gạch ngang màu trắng ở phía dưới góc trái ảnh bên phải thể hiện 4µm.

Fig.14 là ảnh thể hiện hình thức của huyền phù thu được bằng cách phân tán sản phẩm đông khô trong lọ (dạng bánh) không nghiền trong nước.

Fig.15 là ảnh thể hiện hình thức của huyền phù thu được bằng cách rây sản phẩm làm khô-kết đông-phun để thu hồi bột bằng rây có kích cỡ lỗ 75µm và 250µm và phân tán bột trong nước.

Fig.16 là ảnh thể hiện hình thức của huyền phù thu được bằng cách rây sản phẩm làm khô-kết đông-phun để thu hồi bột đi qua rây có kích cỡ lỗ 75μm và phân tán bột trong nước.

Fig.17 là ảnh thể hiện hình thức của huyền phù thu được bằng cách nghiền sản phẩm đông khô trong lọ, rây bột để thu hồi bột đi qua rây có kích cỡ lỗ 75μm, và phân tán bột trong nước.

Fig.18 là ảnh thể hiện hình thức của huyền phù thu được bằng cách nghiền sản phẩm đông khô trong lọ, rây bột để thu hồi bột bằng rây có kích cỡ lỗ 75μm và 250μm, và phân tán bột trong nước.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn ở dưới đây. Thuật ngữ "micromet" là để chỉ độ dài theo đơn vị "μm".

Thuật ngữ "độ phân tán" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ mức độ phân tán của chế phẩm bột trong nước khi nước được thêm vào chế phẩm bột đã được nạp vào đồ chứa. Do đó, cụm từ "có độ phân tán kém" hoặc "phân tán kém" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ tính chất mà khi nước được thêm vào chế phẩm bột đã được nạp vào đồ chứa, thì nước thấm kém vào bột, và chế phẩm bột không dễ phân tán trong nước. Khi được phân tán trong nước, chế phẩm bột thu được bằng cách nghiền chế phẩm aripiprazol đã được làm đông khô dạng bánh có các vấn đề như hình thành sự vón hạt và phần còn lại ở trạng thái bột do không thấm nước.

Sáng chế đề xuất chế phẩm dược sau:

chế phẩm đông khô chứa aripiprazol thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

phun để làm đông lạnh huyền phù aripirazol chứa:

(I) aripiprazol;

(II) tá dược của aripiprazol, và

(III) nước dùng trong tiêm truyền; và

làm khô.

Chế phẩm đông khô này thu được bằng cách bào chế huyền phù aripiprazol chứa các thành phần (I) đến (III) và sau đó làm khô-kết đông-phun huyền phù tạo ra. "Huyền phù aripiprazol" là huyền phù đồng nhất. "Huyền phù aripiprazol sau cùng" thu được bằng quy trình bào chế dưới đây là đặc biệt được ưu tiên.

Chế phẩm đông khô này ở dạng bột, và có độ phân tán tốt trong nước. Do đó, chế phẩm đông khô này có thể dễ dàng được hoàn nguyên thành huyền phù đồng nhất bằng cách bổ sung nước. Huyền phù thu được có các tính chất tương tự như huyền phù trước khi được làm khô-kết đông-phun. Cụ thể là, khi lượng nước được thêm vào để hoàn nguyên bằng với lượng nước mất đi trong quá trình làm khô-kết đông, huyền phù thu được có cùng thành phần và tính chất như huyền phù trước khi được làm khô-kết đông-phun.

Cụ thể hơn, chế phẩm đông khô này khi hoàn nguyên với nước có thể tạo ra huyền phù tiêm được mà có thể giải phóng aripiprazol với lượng có tác dụng điều trị trong khoảng thời gian ít nhất là 1 tuần, tốt hơn là 2, 3, hoặc 4 tuần, và đến 6 tuần hoặc nhiều hơn, khi tiêm (tốt hơn là trong cơ). Huyền phù tiêm được có thể giải phóng aripiprazol với lượng có tác dụng điều trị trong ít nhất 1 tuần, tốt hơn là ít nhất 2 tuần, tốt hơn nữa là ít nhất 3 tuần, và thậm chí còn tốt hơn nữa là ít nhất 4 tuần.

Chế phẩm đông khô này ở dạng bột. Bột này chứa chủ yếu các hạt bao gồm (I) aripiprazol và (II) tá dược của aripiprazol. Do chế phẩm đông khô theo sáng chế thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù, hạt thu được thường có kích thước nhỏ hơn hoặc bằng 1mm. Theo bản mô tả này, đôi khi hạt được dùng để chỉ "hạt được kết đông-phun khô".

Mặc dù lý do là chưa rõ ràng, hạt được kết đông-phun khô nêu trên có kích cỡ hạt quá nhỏ có xu hướng thể hiện độ phân tán kém không mong muốn khi nước được bổ sung vào để hoàn nguyên. Chế phẩm bột thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô thường không chứa hạt có kích cỡ nhỏ với lượng như vậy vì sẽ làm giảm độ phân tán kém, và do đó việc loại bỏ hạt có kích cỡ nhỏ không đặc biệt cần thiết nhưng là được ưu tiên.

Như vậy, chế phẩm đông khô này tốt hơn là chứa hạt có kích cỡ lớn hơn giá trị cụ thể. Cụ thể hơn, chế phẩm đông khô này tốt hơn là chứa hạt có kích cỡ hạt lớn hơn hoặc bằng 30μm, tốt hơn nữa là kích cỡ hạt gần như lớn hơn hoặc bằng 50μm, thậm chí còn tốt hơn nữa là kích cỡ hạt gần như lớn hơn hoặc bằng 70μm, và đặc biệt tốt hơn là kích cỡ hạt lớn hơn hoặc bằng 75μm. Chế phẩm đông khô có thể thu được, ví dụ, bằng cách rây chế phẩm được làm khô-kết đông-phun bằng cách sử dụng rây có kích cỡ lỗ cụ thể. Cụ thể hơn, ví dụ, chế phẩm đông khô này thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù được rây bằng cách sử dụng rây có kích cỡ lỗ bằng 30μm, và bột còn lại trên rây được thu hồi để thu được chế phẩm đông khô có kích cỡ hạt "gần như lớn hơn hoặc bằng 30μm". Cụm từ "gần như lớn hơn hoặc bằng 30μm" có nghĩa là "thu được bằng quy trình chọn hạt có kích cỡ lớn hơn hoặc bằng 30μm (ví dụ, bằng cách rây) và không có nghĩa là không chứa hạt có kích cỡ hạt nhỏ hơn hoặc bằng 30μm.

Hơn nữa, thậm chí ngay cả khi không phải là "chế phẩm đông khô chứa các hạt có kích cỡ lớn hơn giá trị cụ thể", chế phẩm làm khô-kết đông bất kỳ không chứa hạt có kích cỡ hạt nhỏ với lượng gây ra độ phân tán kém có thể được ưu tiên sử dụng. Như được mô tả trên đây, do chế phẩm bột thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô thường không chứa hạt có kích cỡ nhỏ với lượng gây ra độ phân tán kém, chế phẩm được làm khô-kết đông-phun này là được ưu tiên. Ví dụ cụ thể về các chế phẩm như vậy bao gồm chế phẩm đông khô trong đó chế phẩm này chứa hạt có kích cỡ hạt nhỏ hơn hoặc bằng 75μm với lượng tốt hơn ít hơn hoặc bằng 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít hơn hoặc bằng 10% trọng lượng, và thậm chí còn tốt hơn nữa là ít hơn hoặc bằng 8% trọng lượng. Tỷ lệ của hạt trong chế phẩm có thể được xác định bằng cách rây bằng rây có kích cỡ lỗ bằng 75μm, thu hồi phần bột đi qua rây, đo trọng lượng của phần bột thu được và tính tỷ lệ của phần đó dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm đông khô này.

Kích cỡ hạt của hạt được kết đông-phun khô phụ thuộc vào độ mịn của sương mù (kích thước của giọt sương mù) trong quá trình phun, và do đó có thể được điều chỉnh thích hợp bằng cách điều chỉnh áp suất phun, kích cỡ lỗ của vòi

phun, v.v., ở thời điểm phun. Hơn nữa, do hạt được bào chế bằng cách kết đông-phun-làm khô, nên hạt có thể là dạng hình cầu.

Chế phẩm đông khô này (hạt được kết đông-phun khô) theo sáng chế tốt hơn là chứa aripiprazol với lượng lớn hơn hoặc bằng 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 60% trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 70% trọng lượng.

Khối lượng thể tích của chế phẩm đông khô theo sáng chế (nghĩa là, hạt được kết đông-phun khô), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5g/ml, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,08 đến 0,4g/ml, và thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3g/ml. Ở đây, khối lượng thể tích được dùng để chỉ giá trị thu được bằng cách rót chế phẩm đông khô (bột) này vào ống có chia độ và đo thể tích và xác định trọng lượng của chế phẩm và lấy trọng lượng chia cho thể tích.

Tá dược có thể bao gồm một hoặc nhiều chất tạo huyền phù, một hoặc nhiều chất độn, và một hoặc nhiều chất đệm. Cụ thể hơn, tá dược là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo huyền phù, chất độn, và chất đệm.

Chất tạo huyền phù có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 10% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng/thể tích, dựa trên chế phẩm tiêm vô khuẩn. Thuật ngữ "chế phẩm tiêm vô khuẩn" như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ huyền phù aripiprazol đồng nhất vô khuẩn chứa các các thành phần từ (I) đến (III) nêu trên (kể cả huyền phù trước khi làm khô-kết đông-phun và huyền phù thu được bằng cách hoàn nguyên chế phẩm đông khô này với nước). Ví dụ về chất tạo huyền phù thích hợp để sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một, hai, hoặc nhiều chất trong số các chất sau: natri carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyletyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, và polyvinylpyrolidon. Trong số các chất nêu trên, natri carboxymetyl xenluloza và polyvinylpyrolidon là được ưu tiên.

Chất tạo huyền phù khác thích hợp để sử dụng trong tá dược của aripiprazol bao gồm các polyme khác nhau, oligome có trọng lượng phân tử thấp, sản phẩm tự nhiên, và chất hoạt động bề mặt (kể cả chất hoạt động bề mặt phân li và không

phân li), như xetyl pyridini clorua, gelatin, casein, lexithin (phosphatit), dextran, glyxerol, gôm acaxia, cholesterol, tragacant, axit stearic, benzalkoni clorua, canxi stearat, glyxerol monostearat, rượu xetostearylic, sáp nhũ hóa xetomacrogol, sorbitan este, polyoxyetylen alkyl ete (ví dụ, macrogol ete như xetomacrogol 1000), dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, polyoxyetylen sorbitan este của axit béo (ví dụ, Tweens (nhãn hiệu hàng hóa) hiện đang được bán trên thị trường, như Tween 20 (nhãn hiệu hàng hóa) và Tween 80 (nhãn hiệu hàng hóa) (ICI Specialty Chemicals); polyetylen glycol (ví dụ, Carbowaxs 3350 (nhãn hiệu hàng hóa) và 1450 (nhãn hiệu hàng hóa); và Carbopol 934 (Union Carbide)), dodexyl trimetyl amoni bromua, polyoxyetylen stearat, silic dioxit, phosphat, natri dodexylsulfat, carboxymetylxenluloza ti canxi, hydroxypropyl xenluloza (ví dụ, HPC, HPC-SL, và HPC-L), metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat, xenluloza không kết tinh, magie nhôm silicat, trietanolamin, rượu polyvinyl (PVA), polyme 4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)-phenol với etylen oxit và formaldehyt (còn được gọi là tyloxapol, superion, và triton), poloxame (ví dụ, Pluronics F68 (nhãn hiệu hàng hóa) và F108 (nhãn hiệu hàng hóa), là copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit); poloxamin (ví dụ, Tetronic 908 (nhãn hiệu hàng hóa), còn được gọi là Poloxamin 908 (nhãn hiệu hàng hóa), là copolyme khối bốn chức được tạo ra từ việc bổ sung lần lượt propylen oxit và etylen oxit vào etylendiamin (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); nạp phospholipit như dimyristoyl phophatidyl glyxerol, dioctylsulfosucxinat (DOSS); Tetronic 1508 (nhãn hiệu hàng hóa) (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), dialkyleste của axit natri sulfosucxinic (ví dụ, Aerosol OT (nhãn hiệu hàng hóa), là dioctyl este của axit natri sulfosucxinic (American Cyanamid)); Duponol P (nhãn hiệu hàng hóa), là natri lauryl sulfat (DuPont); Tritons X-200 (nhãn hiệu hàng hóa), là alkyl aryl polyete sulfonat (Rohm and Haas); Crodestas F-110, là hỗn hợp bao gồm sucroza stearat và sucroza distearat (Croda Inc.); p-isononylphenoxypoly-(glyxidol), còn được gọi là Olin-10G (nhãn hiệu hàng hóa) hoặc chất hoạt động bề mặt 10-G (nhãn hiệu hàng hóa) (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-400 (Croda, Inc.); và SA90HCO, là $C_{18}H_{37}CH_2$ ($CON(CH_3)$)-$CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.); 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; octyl β-D-thioglucopyranosit; và các chất tương tự.

Hầu hết các chất tạo huyền phù này là các tá dược đã biết và được mô tả chi tiết trong Handbook of Pharmaceutical Excipients, của American Pharmaceutical Association và The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986) đồng xuất bản. Chất tạo huyền phù có sẵn trên thị trường và/hoặc có thể được điều chế bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này. Chất tạo huyền phù có thể được sử dụng một mình hoặc ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất.

Nếu kích cỡ hạt aripiprazol trung bình trong huyền phù lớn hơn hoặc bằng khoảng 1 micromet, thì carboxymetyl xenluloza hoặc muối natri của nó là được đặc biệt ưu tiên.

Chất độn (còn được gọi là "chất bảo quản đông khô/lạnh") có thể được sử dụng với lượng sao cho tạo ra được chế phẩm tiêm vô khuẩn gần đẳng trương với máu ở thời điểm sử dụng. Cụ thể hơn, chất độn có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 8% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4 đến 5% trọng lượng/thể tích, tính theo chế phẩm tiêm vô khuẩn. "Chế phẩm tiêm vô khuẩn" như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ huyền phù aripiprazol đồng nhất vô khuẩn chứa các thành phần (I) đến (III) nêu trên (kể cả huyền phù trước khi làm khô-kết đông-phun và huyền phù thu được bằng cách hoàn nguyên chế phẩm đông khô này với nước). Ví dụ về chất độn thích hợp để sử dụng ở đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở một, hai, hoặc nhiều chất trong số các chất sau đây: manitol, sucroza, maltoza, xylitol, glucoza, tinh bột, sorbital, và các chất tương tự. Khi kích cỡ hạt aripiprazol trung bình trong huyền phù lớn hơn hoặc bằng 1 micromet (micromet), tốt hơn là manitol được sử dụng.

Chất đệm được sử dụng với lượng để điều chỉnh độ pH của huyền phù nước chứa chế phẩm aripiprazol đông khô đến giá trị nằm trong khoảng từ 6 đến 8, và tốt

hơn là khoảng bằng 7. Để đạt được độ pH này, chất đệm, phụ thuộc vào loại, thường được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 2% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 1% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là khoảng 0,1% trọng lượng/thể tích, dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm tiêm vô khuẩn. "Chế phẩm tiêm vô khuẩn" như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ huyền phù aripiprazol đồng nhất vô khuẩn chứa các thành phần (I) đến (III) nêu trên (kể cả huyền phù trước khi làm khô-kết đông-phun và huyền phù thu được bằng cách hoàn nguyên chế phẩm đông khô này với nước). Ví dụ về chất đệm thích hợp để sử dụng ở đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một, hai, hoặc nhiều chất trong số các chất sau: natri phosphat, kali phosphat, và chất đệm TRIS. Trong số chúng, natri phosphat là được ưu tiên.

Chế phẩm đông khô theo sáng chế có thể tùy ý chứa chất điều chỉnh độ pH được sử dụng với lượng để điều chỉnh độ pH của huyền phù trước khi làm khô-kết đông-phun và huyền phù trong nước chứa aripiprazol đông khô (huyền phù thu được bằng cách hoàn nguyên chế phẩm đông khô này với nước) đến giá trị nằm trong khoảng từ 6 đến 7,5, và tốt hơn là khoảng bằng 7, và có thể là axit hoặc bazơ phụ thuộc vào việc liệu độ pH của huyền phù nước chứa aripiprazol đông khô cần được gia tăng hay giảm để đạt được độ pH trung tính cần thiết ở giá trị bằng khoảng 7. Do đó, khi cần giảm độ pH, chất điều chỉnh độ pH axit, như axit clohydric hoặc axit axetic, tốt hơn là axit clohydric, có thể được sử dụng. Khi cần tăng độ pH, chất điều chỉnh độ pH bazơ, như natri hydroxit, kali hydroxit, canxi cacbonat, magie oxit, hoặc magie hydroxit, tốt hơn là natri hydroxit, được sử dụng. Các chất điều chỉnh độ pH như vậy có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất.

Chế phẩm đông khô theo sáng chế thu được bằng cách kết đông-phun huyền phù aripiprazol chứa các thành phần (I) đến (III) nêu trên để thu được hạt aripiprazol được kết đông-phun, và làm khô hạt đã được kết đông-phun.

Hạt được kết đông-phun chứa các thành phần (I) đến (III) (tuy nhiên, nước dùng để tiêm truyền (III) là ở dạng nước đá). Khi hạt được kết đông-phun được làm khô tiếp, nước dùng để tiêm truyền (III) được loại ra khỏi hạt để thu được hạt chứa

các thành phần (I) và (II) (hạt được kết đông-phun khô). Hạt được kết đông-phun khô có lỗ rỗng (và còn có thể được mô tả là dạng xốp). Điều này có lẽ là do khi các hạt được làm khô, chỉ có các phần nước đá được tạo ra từ thành phần (II) trong hạt được kết đông-phun bị mất đi.

Chế phẩm được làm khô-kết đông-phun ở dạng hạt chứa các thành phần (I) và (II) như được mô tả trên đây. Tỷ lệ của thành phần (II) và thành phần (I) trong hạt là tương tự như tỷ lệ đó trong huyền phù được làm khô-đông lạnh.

Cụ thể hơn, lượng huyền phù tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 phần trọng lượng mỗi 100 phần trọng lượng aripiprazol, lượng chất độn tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 25 phần trọng lượng mỗi 100 phần trọng lượng aripiprazol, và lượng chất đệm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5 phần trọng lượng mỗi 100 phần trọng lượng aripiprazol.

Độ xốp có thể là một trong những lý do vì sao hạt được kết đông-phun khô có độ phân tán tốt trong nước. Tuy nhiên, bất kể kích cỡ hạt của hạt được kết đông-phun khô, có sự khác biệt nhỏ về kích cỡ lỗ của hạt, trong khi đó hạt được kết đông-phun khô có kích cỡ hạt quá nhỏ có xu hướng có độ phân tán kém trong nước, như nêu trên. Do đó, khó giải thích độ phân tán trong nước chỉ từ quan điểm độ xốp của hạt.

Sáng chế còn đề xuất quy trình bào chế chế phẩm đông khô bao gồm các bước sau:

(a) chuẩn bị aripiprazol khối có sự phân bố kích cỡ hạt mong muốn;

(b) chuẩn bị tá dược cho khối aripiprazol;

(c) trộn aripiprazol, tá dược vô khuẩn, và nước để tạo ra huyền phù sơ cấp;

(d) giảm kích cỡ hạt aripiprazol trung bình trong huyền phù sơ cấp tới kích thước nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet để tạo ra huyền phù sau cùng; và

(e) phun để làm đông lạnh huyền phù sau cùng, và làm khô để tạo ra chế phẩm đông khô.

Bước (e) là bước làm khô-kết đông-phun huyền phù aripiprazol. Cụ thể hơn, bước (e) có thể được chia thành các bước sau:

(e'-1) kết đông-phun huyền phù aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet (tương ứng với huyền phù sau cùng) để thu được hạt được kết đông-phun; và

(e'-2) làm khô hạt được kết đông-phun để thu được hạt được kết đông-phun khô.

Như nêu trên, trong quy trình bào chế, sau khi "huyền phù aripiprazol sơ cấp" được tạo ra (bước (c)), kích cỡ hạt aripiprazol trung bình trong huyền phù sơ cấp được giảm để thu "huyền phù aripiprazol sau cùng" (bước (d)), và huyền phù sau cùng được kết đông-phun và làm khô (bước (e)) để thu chế phẩm đông khô.

Huyền phù aripiprazol sơ cấp như được sử dụng ở đây đơn giản là huyền phù thu được bằng cách trộn aripiprazol khối với tá dược và nước. Huyền phù aripiprazol sau cùng được dùng để chỉ huyền phù thu được bằng cách nghiền aripiprazol để điều chỉnh kích cỡ hạt trung bình của hạt aripiprazol. Aripiprazol trong huyền phù sau cùng có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 10μm. Huyền phù sau cùng là huyền phù đồng nhất. Huyền phù đồng nhất như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ "huyền phù được khử kết tụ", thuật ngữ này được sử dụng trong lĩnh vực huyền phù, nó không được dùng để chỉ "huyền phù kết tụ".

Trong phương pháp nêu trên, bước giảm kích cỡ hạt trung bình của huyền phù sơ cấp tới kích cỡ hạt trung bình mong muốn được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp nghiền ướt vô khuẩn, tốt hơn là nghiền bi ướt vô khuẩn. Tốt hơn, nếu việc nghiền ướt vô khuẩn là để tạo ra chế phẩm aripiprazol đồng nhất vô khuẩn có sự phân bố kích cỡ hạt mong muốn.

Thuật ngữ "kích cỡ hạt trung bình" được dùng để chỉ đường kính trung bình thể tích như được đo bằng phương pháp tán xạ ánh sáng laze (LLS: laser-light scattering). Mức phân bố kích cỡ hạt được đo bằng phương pháp LLS, và kích cỡ hạt trung bình được tính từ mức phân bố kích cỡ hạt. Phương pháp LLS đồng nghĩa với phương pháp nhiễu xạ-tán xạ laze.

Sáng chế còn bao hàm quy trình bào chế chế phẩm đông khô bao gồm bước (e), và quy trình bào chế chế phẩm đông khô bao gồm các bước (d) và (e), và quy trình bào chế chế phẩm đông khô bao gồm các bước (c) đến (e).

"Quy trình bào chế chế phẩm đông khô bao gồm bước (e)" có thể được diễn giải như sau:

quy trình bào chế chế phẩm đông khô chứa aripiprazol bao gồm các bước:

(e'-1) kết đông-phun huyền phù aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet để thu được hạt được kết đông-phun; và

(e'-2) làm khô hạt được kết đông-phun để thu được hạt được kết đông-phun khô.

"Quy trình bào chế chế phẩm đông khô này bao gồm các bước (d) và (e)" có thể được diễn giải như sau:

quy trình bào chế chế phẩm đông khô chứa aripiprazol bao gồm:

bước (d') làm giảm kích cỡ hạt aripiprazol trung bình trong huyền phù sơ cấp thu được bằng cách trộn aripiprazol, tá dược vô khuẩn đối với aripiprazol, và nước tới kích thước nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet để thu được huyền phù sau cùng; và các bước (e'-1) và (e'-2) nêu trên.

"Quy trình bào chế chế phẩm đông khô bao gồm các bước (c) đến (e)" có thể được diễn giải như sau:

quy trình bào chế chế phẩm aripiprazol đông khô bao gồm:

bước (c') trộn aripiprazol, tá dược vô khuẩn cho aripiprazol, và nước; và

các bước (d'), (e'-1), và (e'-2) nêu trên.

Chế phẩm đông khô chứa aripiprazol theo sáng chế tốt hơn là chứa aripiprazol với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 40% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 35% trọng lượng, và thậm chí còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 8 đến 30% trọng lượng, dựa trên trọng lượng của chế phẩm huyền phù thu được bằng cách hoàn nguyên với nước. Tốt hơn, nếu lượng nước được sử dụng để hoàn nguyên được điều chỉnh để đạt được hàm lượng aripiprazol nằm trong khoảng nêu trên.

Tốt hơn là, aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 30 micromet, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 1 đến 20 micromet, và thậm chí còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet. Như nêu trên, "kích cỡ hạt trung

bình" được dùng để chỉ đường kính trung bình thể tích như được đo bằng phương pháp nhiễu xạ-tán xạ laze. Huyền phù aripiprazol đồng nhất chứa các thành phần (I) đến (III) (kể cả huyền phù trước khi làm khô-kết đông-phun và huyền phù thu được bằng cách hoàn nguyên chế phẩm đông khô này với nước) được đo bằng phương pháp nhiễu xạ-tán xạ laze để xác định kích cỡ hạt aripiprazol trung bình trong huyền phù.

Khi chu kỳ giải phóng có kiểm soát mong muốn ít nhất là khoảng 2 tuần, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 4 tuần, thì kích cỡ hạt aripiprazol trung bình nằm trong khoảng 1 đến 20 micromet, tốt hơn là nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 2 đến 4 micromet, và tốt nhất là khoảng 2,5 micromet. Nghĩa là, khi chế phẩm tiêm được được hoàn nguyên từ chế phẩm đông khô theo sáng chế có kích cỡ hạt aripiprazol trung bình trong khoảng cụ thể bằng cách bổ sung nước vào đó, và được sử dụng, thì chu kỳ giải phóng có kiểm soát của aripiprazol ít nhất là 2 tuần, và có thể kéo dài trong 6 tuần hoặc lâu hơn nữa. Chu kỳ giải phóng có kiểm soát tốt hơn là từ 2 đến 4 tuần, và tốt hơn nữa là từ 3 đến 4 tuần. Aripiprazol có mặt trong chế phẩm đông khô theo sáng chế có chu kỳ giải phóng có kiểm soát nêu trên có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 20 micromet, tốt hơn là nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 2 đến 4 micromet, và thậm chí còn tốt hơn nữa là khoảng 2,5 micromet.

Aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình khoảng 2,5 micromet, ví dụ, có mức phân bố kích cỡ hạt như sau:

Bảng 1

Được ưu tiên	Được ưu tiên hơn
95% < 50 micromet	95% < 30 micromet
90% < 20 micromet	90% < 15 micromet
50% < 10 micromet	75% < 10 micromet
10% < 2 micromet	50% < 4 micromet
	10% < 1 micromet

Tốt hơn, nếu phương pháp bào chế chế phẩm đông khô chứa aripiprazol theo sáng chế được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn. Do đó, quy trình vô khuẩn được sử dụng để bào chế aripiprazol khối vô khuẩn có mức phân bố kích cỡ hạt mong muốn. Aripiprazol khối vô khuẩn có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 5 đến 1000 micromet, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 110 đến 500 micromet.

Tốt hơn là phương pháp kết tinh phản lực bắn phá và phương pháp kết tinh vô khuẩn được sử dụng để tạo ra aripiprazol khối vô khuẩn.

Tá dược cho aripiprazol khối vô khuẩn chứa chất tạo huyền phù, chất độn, chất độn, và nước và có thể tùy ý chứa chất điều chỉnh độ pH, được điều chế và vô trùng. Sau đó, aripiprazol khối vô khuẩn và tá dược vô khuẩn được trộn vô khuẩn để tạo ra huyền phù vô khuẩn sơ cấp. Kích cỡ hạt aripiprazol được giảm đến mức mong muốn bằng cách nghiền ướt. Tốt hơn, nếu quá trình này được thực hiện bởi quy trình nghiền ướt vô khuẩn, trong đó hạt aripiprazol vô khuẩn phân tán trong tá dược vô khuẩn được nghiền với sự có mặt của môi trường nghiền để làm giảm kích cỡ hạt aripiprazol đến khoảng tốt hơn là 1 đến 20 micromet, tốt hơn nữa là 1 đến 10 micromet, thậm chí còn tốt hơn nữa là 2 đến 4 micromet, và tốt nhất là khoảng 2,5 micromet, phụ thuộc vào chu kỳ giải phóng có kiểm soát mong muốn.

Tốt hơn nếu phương pháp nghiền ướt vô khuẩn là phương pháp đồng nhất hóa ở áp suất cao hoặc nghiền bi ướt. Phương pháp đồng nhất hóa áp ở suất cao là phương pháp được ưu tiên hơn. Tốt hơn, nếu kích cỡ hạt aripiprazol trung bình đạt được bằng cách làm giảm kích cỡ hạt trung bình ở bước nghiền sơ bộ có tốc độ cắt cao trước khi nghiền ướt bằng cách sử dụng máy đồng nhất hóa ở áp suất cao, và sau đó giảm kích cỡ hạt trung bình bằng máy đồng nhất hóa áp suất cao tới kích cỡ hạt cần thiết.

Ngoài phương pháp nghiền bi (như nghiền Dyno) và phương pháp đồng nhất hóa ở áp suất cao, các phương pháp nghiền ở mức năng lượng thấp và mức năng lượng cao (như nghiền lăn) có thể được sử dụng, và nghiền ở mức năng lượng cao (như nghiền Netzsch, nghiền DC, và nghiền Planetary) có thể được sử dụng. Tuy nhiên, phương pháp và thiết bị nghiền được sử dụng được yêu cầu có khả năng tạo ra chế phẩm aripiprazol vô khuẩn có kích cỡ hạt trung bình mong muốn.

Các kỹ thuật khác để làm giảm kích cỡ hạt có thể được sử dụng bao gồm phương pháp kết tinh vô khuẩn có kiểm soát, đồng nhất hóa ở tốc độ cắt cao, và vi hóa lỏng để tạo ra hạt có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 100 micromet (tốt hơn là nằm trong khoảng 1 đến 20 micromet, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet, thậm chí còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 2 đến 4 micromet, và đặc biệt tốt hơn là khoảng 2,5 micromet).

Bước kết đông-phun theo sáng chế (nghĩa là, phun để kết đông) có thể được thực hiện theo các phương pháp đã biết. Ví dụ về phương pháp có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp phun vào nitơ lỏng, phương pháp phun ở nhiệt độ thấp để làm đông lạnh, và phương pháp phun dưới áp suất giảm để làm đông lạnh nhờ nhiệt của quá trình bay hơi chất lỏng.

Bước làm khô hạt được kết đông-phun thu được bởi bước kết đông-phun cũng có thể được thực hiện theo các phương pháp đã biết. Tuy nhiên, tốt hơn là bước làm khô được thực hiện trong lúc hạt được giữ ở trạng thái đông lạnh. Do đó, tốt hơn là bước làm khô được thực hiện ở nhiệt độ thấp (nhiệt độ tại đó nước đá thăng hoa: ví dụ, ở nhiệt độ thấp hơn hoặc bằng -5°C). Hơn nữa, việc làm giảm áp suất trong máy làm khô có thể thúc đẩy quá trình làm khô và do đó là được ưu tiên. Ví dụ, việc điều chỉnh áp suất không khí đến nhỏ hơn hoặc bằng 50Pa, tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 20Pa, là được ưu tiên. Cụ thể hơn, ví dụ, hạt được kết đông-phun được đặt trong máy làm khô đông lạnh và giữ ở nhiệt độ ở -5°C và áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 20Pa trong ít nhất 24 giờ để làm khô. Trước khi làm khô, bước duy trì trạng thái đông lạnh có thể được thực hiện. Ví dụ, trước khi làm khô, hạt được kết đông-phun có thể được giữ ở nhiệt độ thấp (ví dụ, khoảng -40°C) trong khoảng thời gian từ 1 đến 5 giờ, và sau đó làm khô. Bằng cách giữ ở trạng thái đông lạnh, ngay cả bên trong hạt đông lạnh có thể chắc chắn được làm đông lạnh. (Hạt được kết đông-phun khô, kể cả bên trong của nó, được làm đông lạnh nhanh khi phun-làm khô, nhưng để an toàn, bước giữ ở trạng thái đông lạnh có thể được sử dụng).

Aripiprazol có thể được sử dụng ở dạng tinh thể mong muốn. Ví dụ của nó bao gồm dạng monohydrat (aripiprazol hydrat A) và một số dạng khan, cụ thể là,

tinh thể anhydrit B, tinh thể anhydrit C, tinh thể anhydrit D, tinh thể anhydrit E, tinh thể anhydrit F, và tinh thể anhydrit G. Các dạng tinh thể nêu trên và các dạng tinh thể khác của aripiprazol và phương pháp điều chế các dạng tinh thể này được bộc lộ trong WO 2003/26659, công bố ngày 4 tháng 4 năm 2003.

Như nêu trên, aripiprazol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 40% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 35% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 8 đến 30% trọng lượng/thể tích, trong chế phẩm tiêm truyền trong nước, nghĩa là, huyền phù. Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm đông khô chứa aripiprazol được phối hợp với nước dùng để tiêm truyền với lượng để cung cấp từ 10 đến 800mg, tốt hơn là từ 200 đến 600mg aripiprazol trong thể tích nhỏ hơn hoặc bằng 2,5ml, tốt hơn là 2ml chế phẩm. Cụ thể hơn, tốt hơn là aripiprazol có mặt trong chế phẩm tiêm truyền trong nước, nghĩa là huyền phù, với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 800mg/2ml chế phẩm, tốt hơn nữa là từ 100 đến 700mg/2ml chế phẩm, thậm chí còn tốt hơn nữa là từ 160 đến 600mg/2ml chế phẩm, và còn thậm chí còn tốt hơn nữa là từ 200 đến 600mg/2ml chế phẩm. Huyền phù này được sử dụng một lần mỗi 2 đến 6 tuần (nghĩa là, một lần mỗi 2, 3, 4, 5 hoặc 6 tuần), như nêu trên. Huyền phù như được sử dụng ở đây bao gồm huyền phù trước khi làm khô-kết đông-phun và huyền phù thu được bằng cách hoàn nguyên chế phẩm đông khô này với nước. Tuy nhiên, như nêu trên, nồng độ của huyền phù hoàn nguyên thay đổi phụ thuộc vào lượng nước được sử dụng để hoàn nguyên. Do đó, huyền phù trước khi làm khô-kết đông-phun, và huyền phù thu được bằng cách hoàn nguyên chế phẩm đông khô này với nước không nhất thiết có cùng một nồng độ, và có thể có các nồng độ khác nhau.

Theo quy trình bào chế chế phẩm đông khô nêu trên, kích cỡ hạt aripiprazol trung bình trong huyền phù aripiprazol được mô tả. Do chế phẩm đông khô theo sáng chế thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù aripiprazol như nêu trên, kích cỡ hạt aripiprazol trung bình chứa trong chế phẩm đông khô này là tương tự như kích cỡ hạt aripiprazol trung bình có mặt trong huyền phù được sử dụng để bào chế chế phẩm.

Do đó, kích cỡ hạt aripiprazol trung bình có mặt trong chế phẩm đông khô này (hạt được kết đông-phun khô) theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng 1 đến 20 micromet, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet, thậm chí còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 2 đến 4 micromet, và đặc biệt tốt hơn là khoảng 2,5 micromet.

Trong huyền phù thu được bằng cách hoàn nguyên chế phẩm đông khô theo sáng chế với nước, tá dược được hòa tan trong nước. Do đó, kích cỡ hạt aripiprazol trung bình có mặt trong chế phẩm đông khô này có thể dễ dàng thu được bằng cách đo kích cỡ hạt aripiprazol trung bình trong huyền phù bằng phương pháp nhiễu xạ-tán xạ laze. Kích cỡ hạt aripiprazol trung bình có mặt trong chế phẩm đông khô theo sáng chế được đo theo cách này.

Ví dụ được ưu tiên về chế phẩm huyền phù hoàn nguyên thu được theo sáng chế như sau:

Bảng 2

Aripiprazol	100mg	200mg	400mg
Carboxymetyl xenluloza	9mg	9mg	9mg
Manitol	45mg	45mg	45mg
Natri phosphat	0,8mg	0,8mg	0,8mg
Natri hydroxit	Thêm vừa đủ để điều chỉnh độ pH=7	Thêm vừa đủ để điều chỉnh độ pH=7	Thêm vừa đủ để điều chỉnh độ pH=7
Nước dùng để tiêm truyền	Thêm vừa đủ đến 1ml	Thêm vừa đủ đến 1ml	Thêm vừa đủ đến 1ml

Sau khi hoàn nguyên chế phẩm huyền phù với nước, chế phẩm chứa aripiprazol theo sáng chế được sử dụng để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn có liên quan (như rối loạn lưỡng cực và bệnh sa sút trí tuệ) ở bệnh nhân là người. Liều lượng được ưu tiên đối với chế phẩm tiêm truyền theo sáng chế nằm trong khoảng từ 100 đến 400mg aripiprazol mỗi liều. Lượng aripiprazol này được sử dụng bằng cách tiêm một lần hoặc tiêm nhiều lần. Chế phẩm này có thể được sử dụng một hoặc hai lần mỗi tháng. Cụ thể hơn, liều lượng được ưu tiên là tiêm một lần hoặc tiêm nhiều lần chứa khoảng từ 100 đến 400mg aripiprazol/ml một hoặc hai

lần mỗi tháng. Chế phẩm tiêm truyền tốt hơn là được sử dụng trong cơ, mặc dù việc tiêm dưới da cũng được chấp nhận.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây là phương án được ưu tiên theo sáng chế. Đơn vị "%" đối với nồng độ của huyền phù nghĩa là "% trọng lượng/thể tích".

Bào chế huyền phù aripiprazol 10%, 20% và 30%

Đầu tiên, huyền phù 30% được bào chế. Cụ thể hơn, mỗi thành phần được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong nước để bào chế huyền phù (huyền phù sơ cấp) cuối cùng chứa 12,48mg carboxymetyl xenluloza, 62,4mg manitol, và 1,11mg natri dihydro phosphat monohydrat, và 312,0mg aripiprazol hydrat mỗi ml huyền phù. Độ pH của huyền phù sơ cấp được điều chỉnh tới giá trị khoảng 7 bằng natri hydroxit. Huyền phù sơ cấp được nghiền sơ bộ bằng máy đồng nhất hóa cắt quay (Clearmix, sản phẩm của M Technique Co., Ltd.), và sau đó được nghiền ướt lại ở áp suất khoảng 550 bar (550.10^5Pa) bằng cách sử dụng máy đồng nhất hóa áp suất cao (sản phẩm của Niro) để đạt được kích cỡ hạt aripiprazol trung bình nhỏ hơn hoặc bằng 3μm, do đó tạo ra huyền phù (huyền phù sau cùng) chứa khoảng 30% aripiprazol. Huyền phù aripiprazol 30% được làm loãng bằng nước để bào chế huyền phù 10% và huyền phù 20%.

Làm khô-kết đông-phun huyền phù

Khoảng 100ml của mỗi huyền phù có nồng độ khác nhau được cho vào mỗi bình phun mù (số sản phẩm: 4-5002-01, sản phẩm của AS ONE Corporation, kiểu mà phun bằng cách nhấn khởi động bằng tay). Nitơ lỏng được cho lên khay nhôm có kích cỡ lỗ 250mm x 300mm và độ sâu khoảng 10mm. Mỗi huyền phù được phun lên bề mặt nitơ lỏng từ độ cao khoảng 200mm cho tới khi mỗi bình phun cạn. Kết quả là, mỗi huyền phù được phun lên nitơ lỏng được làm đông lạnh ở dạng hạt để tạo ra hạt được kết đông-phun. Sau khi phun và trước khi nitơ lỏng bay hơi hết ra khỏi khay nhôm, khay trên đó mỗi huyền phù có nồng độ khác nhau được phun lên được chuyển vào giá đã được làm lạnh trước ở -40°C để làm khô đông lạnh để bắt đầu làm khô-kết đông. Các điều kiện làm khô-kết đông là như sau:

(a) Duy trì trạng thái đông lạnh: sản phẩm được giữ ở -40°C trong ít nhất 3 giờ.

(b) Làm khô: áp suất của khoang được điều chỉnh tới nhỏ hơn hoặc bằng 20Pa, nhiệt độ của giá được tăng đến khoảng 5°C, và việc làm khô được tiếp tục trong các điều kiện này trong ít nhất 24 giờ.

Trong ví dụ này, bước làm lạnh được thực hiện bằng cách phun lên nitơ lỏng. Tuy nhiên, cho tới khi việc kết đông-phun có thể được thực hiện, phương pháp này không chỉ bị giới hạn ở đó. Ví dụ, phương pháp bao gồm phun ở nhiệt độ thấp để làm đông lạnh, và phương pháp bao gồm phun dưới áp suất giảm để làm đông lạnh do nhiệt của quá trình làm bay hơi chất lỏng có thể được sử dụng.

Rây sản phẩm đông khô thu được

Sau khi làm đông khô, mỗi sản phẩm đông khô thu được được cho lên rây có đường kính 80mm và có kích cỡ lỗ 1000μm. Rây có cỡ lỗ rây 500μm, 250μm, và 75μm cùng lúc được đặt dưới rây có kích cỡ lỗ 1000μm, và quá trình rây được thực hiện. Thu gom sản phẩm đông khô được giữ lại giữa các rây có kích cỡ lỗ 75μm và 250μm, sản phẩm đông khô được giữ lại giữa các rây có kích cỡ lỗ 250μm và 500μm, và sản phẩm đông khô được giữ lại giữa các rây có kích cỡ lỗ 500μm và 1000μm. Sau đó, sản phẩm đông khô (hạt) mà được giữ lại giữa rây có kích cỡ lỗ cụ thể và được thu gom còn được gọi là "hạt được thu hồi giữa các rây có kích cỡ lỗ nhỏ hơn và kích cỡ lỗ lớn hơn". Ví dụ, sản phẩm đông khô còn lại giữa các rây có kích cỡ lỗ 75μm và 250μm và được thu gom từ đó được gọi là "hạt thu hồi giữa rây có kích cỡ lỗ 75μm và 250μm".

Rây được sử dụng ở đây là rây của Japanese Pharmacopoeia 16th edition Sieve No. 200 (kích cỡ lỗ: 75μm), No. 60 (kích cỡ lỗ: 250μm), No. 30 (kích cỡ lỗ: 500μm), và No. 16 (kích cỡ lỗ 1000μm).

Đánh giá 1 về sản phẩm đông khô thu được

Sản phẩm đông khô thu được được quan sát bằng kính hiển vi điện tử quét. Các Fig.1 đến 9 thể hiện các kết quả. Các Fig.1 đến 3 thể hiện kết quả của sản phẩm đông khô thu được bằng cách sử dụng huyền phù 10%. Các Fig.4 đến 6 thể hiện kết quả của sản phẩm đông khô thu được bằng cách sử dụng huyền phù 20%.

Các Fig.7 đến 9 thể hiện kết quả của sản phẩm đông khô thu được bằng cách sử dụng huyền phù 30%. Các Fig.1, 4, và 7 thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được thu hồi giữa các rây có kích cỡ lỗ 75µm và 250µm. Các Fig.2, 5, và 8 thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được thu hồi giữa các rây có kích cỡ lỗ 250µm và 500µm. Các Fig.3, 6, và 9 thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được thu hồi giữa các rây có kích cỡ lỗ 500µm và 1000µm. Toàn bộ sản phẩm đông khô gần như là có dạng hình cầu và có lỗ. Các Fig.1 đến 9 thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) với độ phóng đại 50 lần và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) với độ phóng đại 2500.

Khối lượng thể tích của sản phẩm đông khô thu được được đo. Cụ thể hơn, sản phẩm đông khô (bột) được cho vào xy lanh có chia vạch, dung tích 25ml tới vạch 5ml, và trọng lượng bột đưa vào được đo để tính tỷ trọng khối. Kết quả là, tỷ trọng khối nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,3g/ml.

Khoảng 325mg mỗi loại bột (khoảng 250mg aripiprazol) được cân và cho vào lọ thủy tinh. Nước dùng để tiêm truyền được bổ sung vào với một lượng đủ để bào chế huyền phù aripiprazol có nồng độ khoảng 20%. Mỗi lọ được đậy kín bằng nút cao su và lắc bằng tay để thu được huyền phù (nghĩa là, huyền phù được hoàn nguyên bằng cách bổ sung nước dùng để tiêm truyền). Bột được tạo huyền phù dễ dàng giống như sản phẩm đông khô trong lọ (tương ứng với chế phẩm aripiprazol đã được làm đông khô dạng bánh được bộc lộ trong WO2005/041937) và không quan sát thấy sự kết tụ bột bởi sự phân tán kém.

Huyền phù trong lọ được hút ra khỏi lọ bằng cách sử dụng xy lanh nhựa không gắn kim tiêm, xy lanh này có phần đầu hút có đường kính trong khoảng 1,7mm, tại đó kim tiêm sẽ được gắn vào. Không quan sát thấy bột còn lại do phân tán kém trong lọ sau khi hút. Kim tiêm 27G (đường kính trong: 0,22mm) được gắn vào xylanh để bơm huyền phù. Huyền phù được bơm ra mà không làm tắc kim tiêm. Các kết quả xác nhận rằng huyền phù thu được của sản phẩm đông khô không chứa khối bột kết tụ có kích cỡ lớn hơn hoặc bằng 1,7mm, và không tạo ra khối kết tụ mà có thể làm tắc kim tiêm có đường kính trong bằng 0,22mm.

Kích cỡ hạt trung bình sau khi tái huyền phù được đo bằng máy phân tích sự phân bố kích cỡ hạt nhiễu xạ laze SALD-3100, do Shimadzu Corporation sản xuất. Quá trình đo được thực hiện bằng cách sử dụng ngăn tuần hoàn có hệ số khúc xạ bằng 2,00-0,20i sử dụng nước làm môi trường đo. Cụ thể hơn, 330ml nước được tuần hoàn qua vị trí cảm biến trong thiết bị đo, và khoảng 0,05ml huyền phù cần được đo được bổ sung vào và tiến hành đo. Huyền phù được xử lý siêu âm trong 1 phút bằng cách sử dụng máy phát sóng siêu âm có thiết bị phân tích mức phân bố kích cỡ hạt của huyền phù. Kích cỡ hạt trung bình của huyền phù sau khi siêu âm được đo theo cùng một cách như nêu trên. Khi quan sát thấy có sự giảm kích cỡ hạt trung bình lớn hơn hoặc bằng 0,5μm trong quá trình đo bằng cách xử lý siêu âm, thì được đánh giá là "bị kết tụ". Theo sáng chế, thuật ngữ "kích cỡ hạt trung bình" được dùng để chỉ đường kính trung bình thể tích như đo được theo phương pháp tán xạ ánh sáng laze (LLS: laser-light scattering), nghĩa là, phương pháp nhiễu xạ-tán xạ laze. Mức phân bố kích cỡ hạt được đo bằng phương pháp này, và kích cỡ hạt trung bình được tính từ mức phân bố kích cỡ hạt. Bảng 3 thể hiện các kết quả đo. Các kết quả đo này cho thấy rằng không có sự kết tụ trong trường hợp bất kỳ và toàn bộ sản phẩm đông khô được tạo huyền phù có mức phân tán tốt.

Bảng 3

Huyền phù	Kích cỡ lỗ của rây được sử dụng để gom hạt	Khối lượng thể tích (g/ml)	Kích cỡ hạt trung bình sau khi phân tán lại (μm)	
			Đo không cần xử lý siêu âm	Đo có xử lý siêu âm
10%	75μm và 250μm	0,131	1,92	1,98
	250μm và 500μm	0,123	Không đo được	Không đo được
	500μm và 1000μm	0,107	Không đo được	Không đo được
20%	75μm và 250μm	0,178	1,97	1,96
	250μm và 500μm	0,170	Không đo được	Không đo được
	500μm và 1000μm	0,147	Không đo được	Không đo được
30%	75μm và 250μm	0,266	1,98	1,98
	250μm và 500μm	0,238	Không đo được	Không đo được
	500μm và 1000μm	0,200	2,06	2,06

Đánh giá 2 về sản phẩm đông khô thu được

Huyền phù aripiprazol 10% được làm khô-kết đông-phun theo cách tương tự như cách nêu trên để thu sản phẩm đông khô. Sản phẩm đông khô được chuyển lên trên rây có kích cỡ lỗ 250μm và đường kính 80mm. Rây có kích cỡ lỗ 75μm được đặt dưới rây có kích cỡ lỗ 250μm, và khay được đặt dưới rây có kích cỡ lỗ 75μm. Sản phẩm đông khô được rây bằng cách đó. Sản phẩm đông khô còn lại giữa các rây có kích cỡ lỗ 75μm và 250μm, và sản phẩm đông khô đi qua rây có kích cỡ lỗ 75μm và nằm phía trên khay được thu hồi.

Để làm ví dụ so sánh, sản phẩm đông khô được bào chế bằng cách làm đông khô huyền phù trong lọ (sản phẩm đông khô đựng trong lọ). Cụ thể hơn, sản phẩm đông khô được bào chế theo cách sau.

Đầu tiên, huyền phù 10% được bào chế theo cách sau. Cụ thể hơn, mỗi thành phần được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong nước để bào chế huyền phù (huyền phù sơ cấp) cuối cùng chứa 4,16mg carboxymetyl xenluloza, 20,8mg manitol, và 0,37mg natri dihydro phosphat monohydrat, và 104,0mg aripiprazol hydrat, cho mỗi ml huyền phù. Độ pH của huyền phù sơ cấp được điều chỉnh đến giá trị bằng 7 bằng cách sử dụng natri hydroxit. Huyền phù sơ cấp được nghiền lại bằng máy đồng nhất hóa cắt quay (Clearmix, sản phẩm của M Technique Co., Ltd.), và sau đó cho nghiền ướt ở áp suất 550 bar ($550x10^5$Pa) bằng cách sử dụng máy đồng nhất hóa áp suất cao (sản phẩm của Niro) để đạt được kích cỡ hạt aripiprazol trung bình nhỏ hơn hoặc bằng 3μm. Bằng cách đó tạo ra huyền phù (huyền phù sau cùng) có nồng độ aripiprazol khoảng 10%. Huyền phù sau cùng tương tự như huyền phù 10% thu được theo cách "điều chế huyền phù aripiprazol 10%, 20%, và 30%" nêu trên.

Một lượng 4,75ml huyền phù được cho vào lọ thủy tinh có đường kính 23mm và chiều cao 43mm và được làm khô-đông lạnh theo các điều kiện sau:

(a) Duy trì trạng thái đông lạnh: sản phẩm được giữ ở -40°C trong ít nhất 3 giờ.

(b) Làm khô: áp suất của ngăn được điều chỉnh đến bằng hoặc nhỏ hơn 20Pa, nhiệt độ giá được tăng lên -5°C, và tiếp tục làm khô trong các điều kiện này trong ít nhất 24 giờ.

Sau khi làm khô-kết đông, thu được sản phẩm đông khô đựng trong lọ. Sản phẩm đông khô đựng trong lọ tương ứng với chế phẩm aripiprazol đã được làm đông khô dạng bánh được bộc lộ trong WO2005/041937.

Sản phẩm đông khô đựng trong lọ được nghiền thành bột trong lọ bằng thìa. Bột thu được được lấy ra khỏi lọ và chuyển lên trên rây có kích cỡ lỗ 250μm và đường kính 80mm. Rây có kích cỡ lỗ 75μm được đặt dưới rây có kích cỡ lỗ 250μm, và một khay được đặt dưới rây có kích cỡ lỗ 75μm. Bằng cách đó sản phẩm đông khô được sàng lọc. Sản phẩm đông khô nằm giữa các rây có kích cỡ lỗ 75μm và 250μm, và sản phẩm đông khô được cho qua rây có kích cỡ lỗ 75μm và giữ lại trên khay được thu gom.

Quan sát bằng kính hiển vi

Mỗi sản phẩm đông khô thu được được quan sát bằng kính hiển vi điện tử quét. Các Fig.10 đến 13 thể hiện kết quả. Các Fig.10 và 11 thể hiện kết quả của sản phẩm được làm khô-kết đông-phun. Các Fig.12 và 13 thể hiện kết quả của bột thu được từ sản phẩm làm khô-kết đông đựng trong lọ. Các Fig.10 và 12 thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt được thu gom giữa các rây có kích cỡ lỗ 75μm và 250μm. Các Fig.11 và 13 thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) của hạt qua rây có kích cỡ lỗ 75μm. Các Fig.10 đến 13 thể hiện hình dạng bên ngoài (ảnh bên trái) với có độ phóng đại 200 và trạng thái bề mặt (ảnh bên phải) với độ phóng đại 2500.

Hạt của sản phẩm được làm khô-kết đông-phun mà đi qua rây có kích cỡ lỗ 75μm và hạt mà được giữ lại trên rây có kích cỡ lỗ 75μm đều có dạng hình cầu và rỗng. Không có sự khác biệt về trạng thái bề mặt.

Về hạt của bột thu được bằng cách nghiền sản phẩm làm khô-kết đông đựng trong lọ, hạt mà đi qua rây có kích cỡ lỗ 75μm và hạt được giữ lại trên rây có kích cỡ lỗ 75μm đều có hình dạng không đều. Không có sự khác biệt giữa chúng về trạng thái bề mặt.

Đánh giá độ phân tán trong nước

Bột thu được bằng cách sàng lọc được đặt trong các lọ có đường kính 23mm và chiều cao 43mm với lượng sao cho mỗi lọ chứa khoảng 475mg aripiprazol. Mỗi lọ được bịt kín bằng nút cao su. Sản phẩm đông khô thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô chỉ chứa một lượng hạt rất nhỏ đi qua rây có kích cỡ lỗ 75μm. Do đó, việc sàng lọc được lặp lại nhiều lần để thu hồi hạt ở lượng khoảng 475mg aripiprazol.

Giả sử rằng có sự rung lắc do vận chuyển, đáy của mỗi lọ được vỗ nhẹ 5 lần. Sau đó, nút cao su được mở ra và 1,9ml nước được thêm vào lọ. Sau khi lọ được đóng lại bằng nút cao su, lọ được lắc nhẹ bằng tay 5 lần. Sau khi lắc, nút cao su được mở ra và lọ được dốc ngược để đổ hỗn hợp trong đó ra khỏi lọ. Không khí được thổi nhẹ lên trên hỗn hợp và độ phân tán trong nước được quan sát. Sản phẩm làm khô-kết đông đựng trong lọ trước khi được nghiền bằng thìa (nghĩa là, sản phẩm đông khô dạng bánh) cũng được đánh giá theo cách giống như nêu trên. Các Fig.14 đến 17 thể hiện kết quả quan sát.

Sản phẩm đông khô đựng trong lọ (dạng bánh) dễ dàng được phân tán lại mà không có vấn đề gì và không quan sát thấy sự kết tụ trong huyền phù được lấy ra khỏi lọ (Fig.14).

Bột thu được bằng cách rây sản phẩm được làm khô-kết đông-phun và thu hồi bằng các rây có kích cỡ lỗ 75μm và 250μm cũng được phân tán lại dễ dàng mà không có vấn đề gì, và không quan sát thấy sự kết tụ trong huyền phù lấy ra khỏi lọ (Fig.15). Tuy nhiên, bột đi qua rây có kích cỡ lỗ 75μm không phân tán lại hoàn toàn và vẫn còn một ít ở trạng thái dạng bột (Fig.16).

Bột thu được bằng cách nghiền sản phẩm làm khô-kết đông đựng trong lọ và rây không dễ dàng được phân tán lại và vẫn còn một ít ở trạng thái dạng bột, khi hạt bột đi qua rây có kích cỡ lỗ 75m hoặc được thu gom giữa các rây có kích cỡ lỗ 75μm và 250μm (Fig.17: bột có kích cỡ hạt nhỏ hơn 75μm, Fig.18: bột có kích cỡ hạt nằm trong khoảng từ 75μm đến 250μm).

Các kết quả nêu trên cho thấy rằng bột thu được bằng cách nghiền sản phẩm đông khô trong lọ có độ phân tán kém trong nước, bất kể kích cỡ hạt, và bột thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô huyền phù có độ phân tán tốt trong nước

khi hạt có đường kính lớn hơn mức cụ thể. Trong lĩnh vực làm khô-kết đông, có ý kiến cho rằng khi tốc độ làm đông lạnh tăng lên và thể tích của chất lỏng bị kết đông giảm, các tinh thể băng nhỏ hơn được tạo thành, điều đó ngăn chặn sự kết tụ hạt (ví dụ, xem Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 92, No.2, 319-332 (2003)). Do đó, trong quá trình làm khô-kết đông-phun cho phép làm khô-kết đông nhanh các giọt nhỏ, người ta phỏng đoán rằng kích cỡ hạt thu được càng nhỏ thì càng ngăn chặn được sự kết tụ hạt hiệu quả hơn. Do đó, các kết quả thu được là điều không ngờ tới.

Trong bột thu được bằng cách kết đông-phun-làm khô, các hạt nhỏ hiếm khi có mặt. Do đó, việc sàng lọc để loại bỏ hạt có kích cỡ hạt nhỏ là không cần thiết, và bột thu được có độ phân tán thực mà thậm chí không cần rây (nghĩa là, bột có độ phân tán tốt và thu được huyền phù đồng nhất).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm đông khô chứa aripiprazol thu được bằng quy trình bao gồm các bước kết đông-phun huyền phù aripiprazol chứa:

(I) aripiprazol;

(II) tá dược của aripiprazol, và

(III) nước dùng để tiêm truyền; và

làm khô hạt được kết đông-phun.

2. Chế phẩm theo điểm 1, chế phẩm này chủ yếu chứa hạt có kích cỡ hạt về cơ bản lớn hơn hoặc bằng 30 µm.

3 Chế phẩm theo điểm 1, chế phẩm này chứa aripiprazol với lượng lớn hơn hoặc bằng 50% trọng lượng/trọng lượng.

4. Chế phẩm theo điểm 1, chế phẩm này có khối lượng thể tích nằm trong khoảng 0,05 đến 0,5g/ml.

5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet.

6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình khoảng 2,5 micromet.

7. Chế phẩm theo điểm 1, chế phẩm này chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo huyền phù, chất độn và chất đệm.

8. Chế phẩm theo điểm 1 chứa:

(II-a) một hoặc nhiều chất tạo huyền phù;

(II-b) một hoặc nhiều chất độn, và

(II-c) một hoặc nhiều chất đệm.

9. Chế phẩm theo điểm 1 chứa:

(II-a) carboxymetyl xenluloza hoặc muối của nó;

(II-b) manitol, và

(II-c) natri phosphat.

10. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này còn chứa (IV) chất điều chỉnh độ pH.

11. Chế phẩm theo điểm 10, trong đó chất điều chỉnh độ pH là natri hydroxit.

12. Chế phẩm theo điểm 1, chứa:

(I) aripiprazol;

(II-a) carboxymetyl xenluloza hoặc muối natri của nó;

(II-b) manitol;

(II-c) natri phosphat, và tùy ý

(IV) natri hydroxit.

13. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó aripiprazol ở dạng monohydrat.

14. Quy trình bào chế chế phẩm đông khô chứa aripiprazol bao gồm các bước:

(e'-1) kết đông-phun huyền phù aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet để thu được hạt được kết đông-phun; và

(e'-2) làm khô hạt được kết đông-phun để thu được hạt được kết đông-phun khô.

15. Quy trình theo điểm 14, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

(d') giảm kích cỡ hạt aripiprazol trung bình trong huyền phù sơ cấp được tạo ra bằng cách trộn aripiprazol, tá dược của aripiprazol, và nước đến kích cỡ nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet để tạo ra huyền phù sau cùng;

(e'-1) kết đông-phun huyền phù aripiprazol có kích cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng 1 đến 10 micromet để thu được hạt được kết đông-phun; và

(e'-2) làm khô hạt được kết đông-phun để thu được hạt được kết đông-phun khô.

16. Quy trình theo điểm 15, trong đó bước giảm kích cỡ hạt aripiprazol trung bình trong huyền phù vô khuẩn sơ cấp được thực hiện bằng cách nghiền ướt.

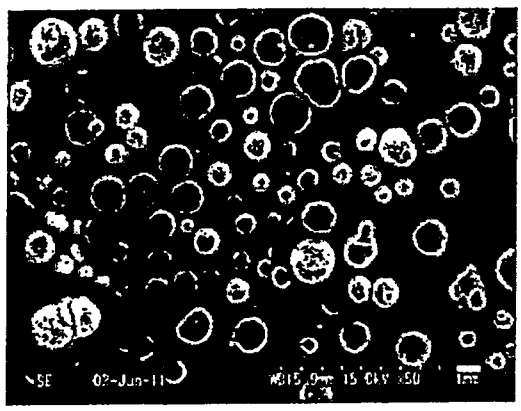
17. Quy trình theo điểm 14, trong đó quá trình phun ở bước (e'-1) là phun ở nhiệt độ thấp hoặc phun dưới áp suất giảm để làm đông lạnh.

18. Quy trình theo điểm 14, quy trình này còn bao gồm bước chọn hạt có kích cỡ hạt về cơ bản lớn hơn hoặc bằng 30µm.

19. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này có độ phân tán tốt và tạo ra huyền phù aripirazol đồng nhất khi hoàn nguyên với nước.

20. Chế phẩm theo điểm 1, chế phẩm này chứa hạt có kích cỡ hạt nhỏ hơn hoặc bằng 75µm với lượng bằng hoặc nhỏ hơn 15% trọng lượng/trọng lượng.

Fig.1



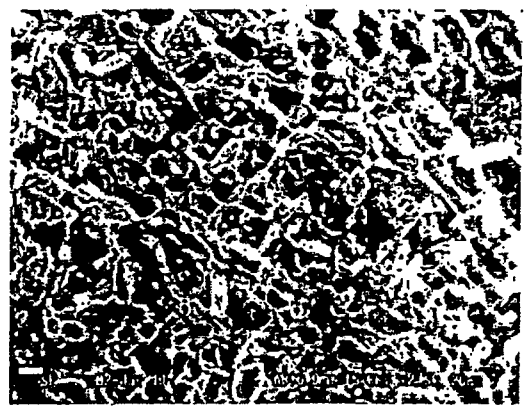


Fig.2

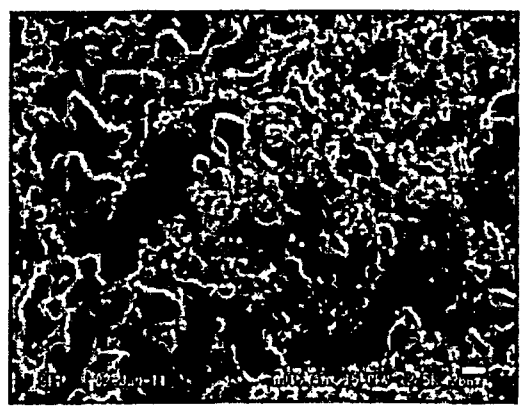
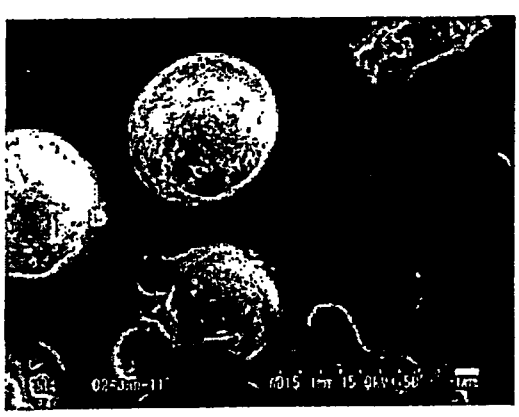


Fig.3



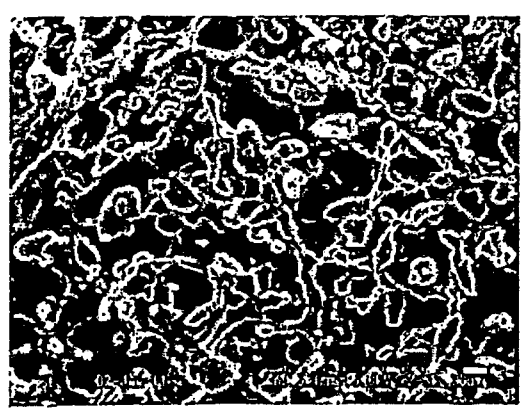


Fig.4

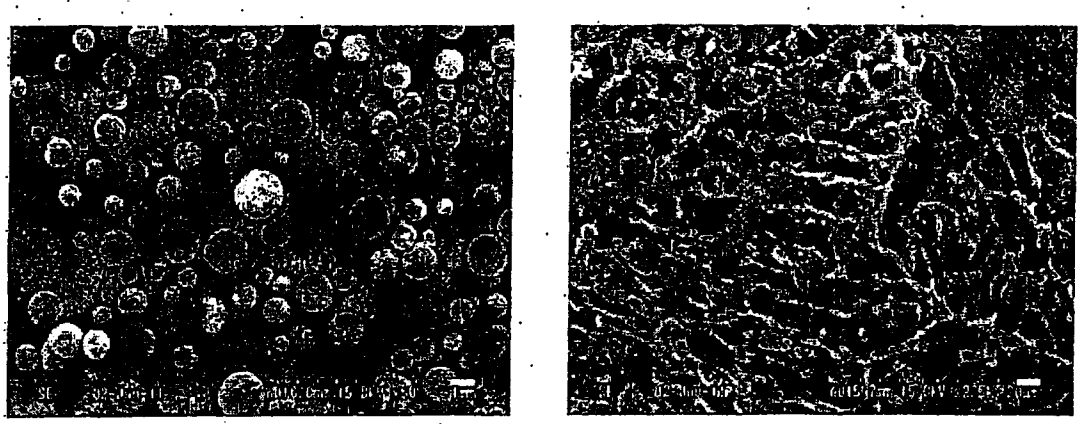


Fig.5

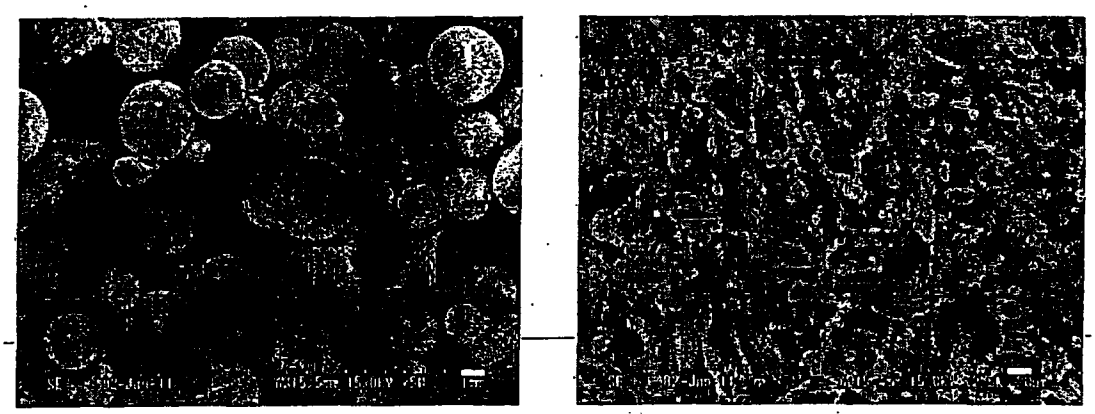


Fig.6

Fig.7

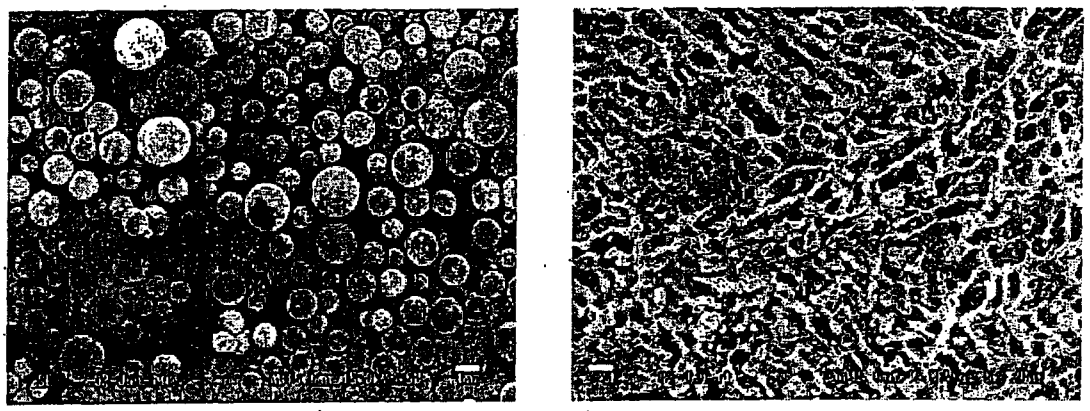


Fig.8

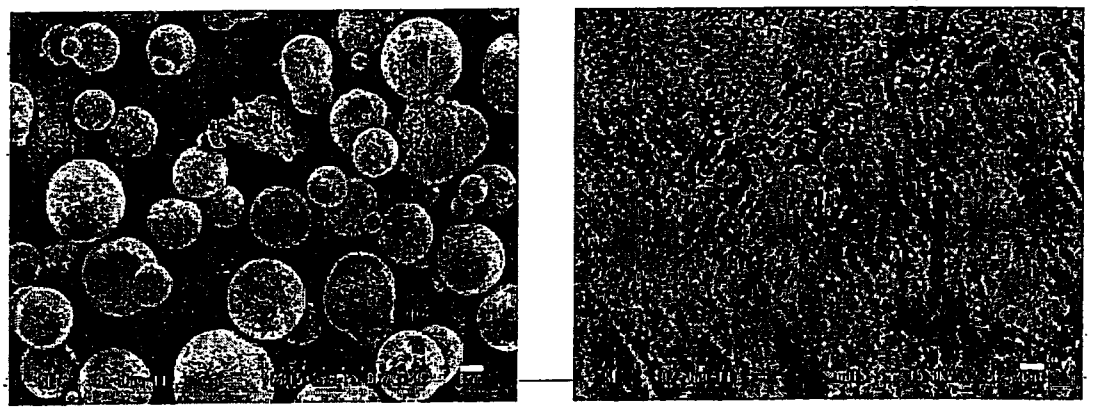


Fig.9

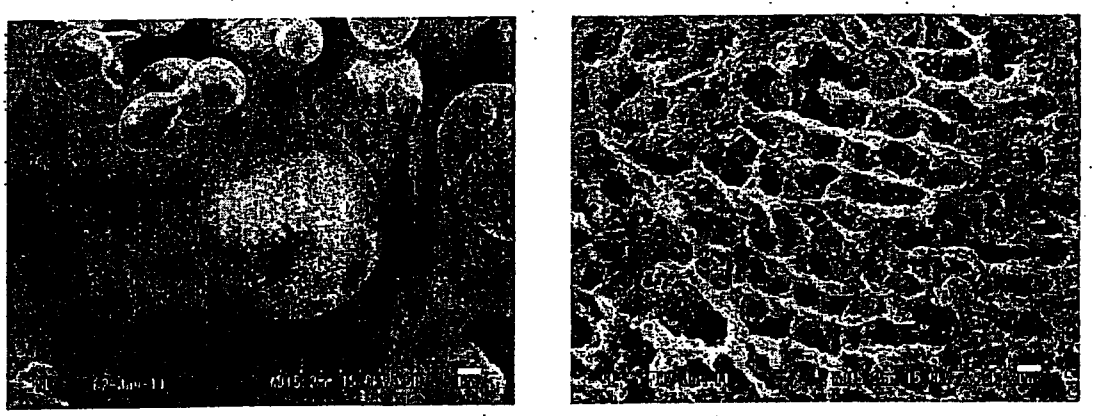


Fig.10

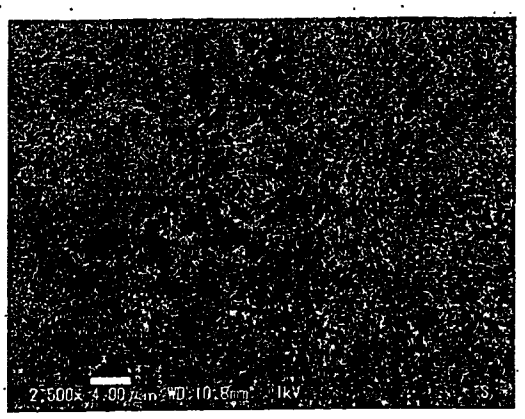


Fig.11

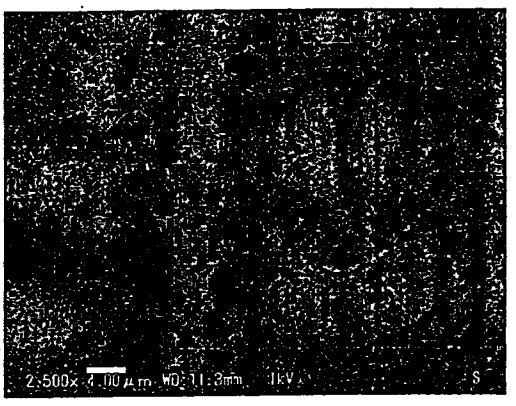


Fig.12

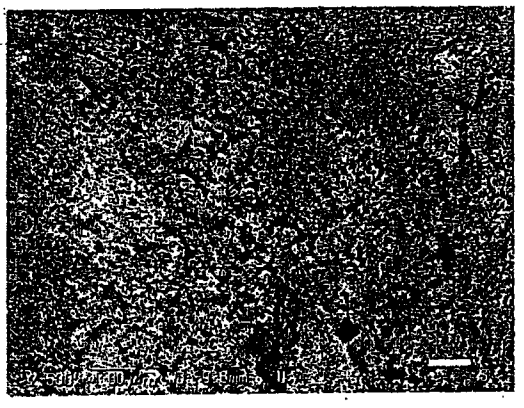


Fig.13

Fig.14

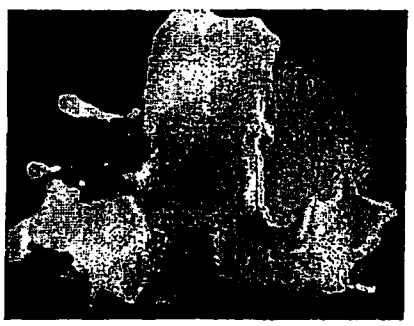


Fig.15

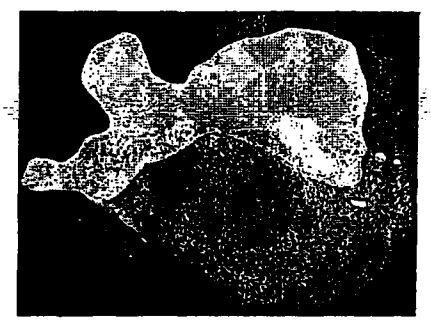


Fig.16

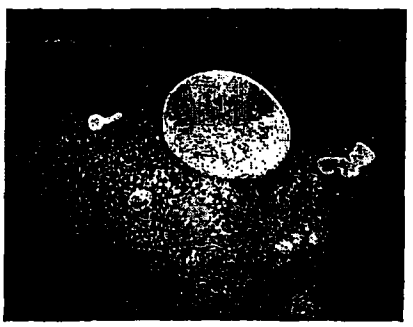


Fig.17

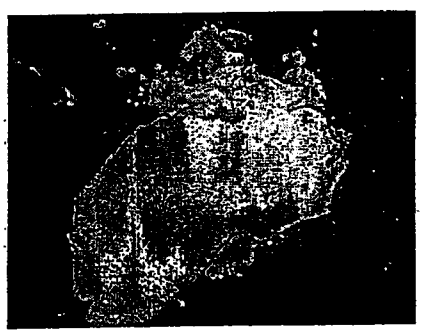



Fig.18