



(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) 
1-0022915

(51)⁷ **A61K 47/34**

(13) **B**

(21)	1-2012-03863	(22)	31.05.2011		
(86)	PCT/EP2011/059000	31.05.2011	(87)	WO2011/151355	08.12.2011
(30)	10382154.2	31.05.2010	EP		
(45)	27.01.2020	382	(43)	25.03.2013	300
(73)	LABORATORIOS FARMACEUTICOS ROVI, S.A. (ES) c/ Julián Camarillo, 35, E-28037 Madrid, Spain				
(72)	GUTIERRO ADURIZ, Ibon (ES), GOMEZ OCHOA, María Teresa (ES)				
(74)	Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)				

(54) **CHẾ PHẨM TIÊM GIẢI PHÓNG DẦN CHỨA DƯỢC CHẤT DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN TÂM THẦN VÀ KIT CHỨA CHẾ PHẨM NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm có thể được sử dụng để phân phối dược chất dùng để điều trị rối loạn tâm thần như risperidon ở dạng tiêm để tạo ra viên cấy in situ dễ phân hủy sinh học để giải phóng kéo dài tạo ra các mức nồng độ dược chất trong huyết tương có tác dụng điều trị ngay từ ngày đầu tiên. Chế phẩm này ở dạng huyền phù dược chất trong dung dịch copolyme hoặc các copolyme dễ phân hủy sinh học và tương hợp sinh học bằng cách sử dụng dung môi trộn lẫn được với nước mà dược dùng ở dạng lỏng. Khi chế phẩm tiếp xúc với dịch cơ thể, nền polyme đặc lại giữ thuốc ở bên trong, tạo ra viên cấy ở dạng rắn hoặc bán rắn mà giải phóng dược chất đều đặn. Các mức nồng độ dược chất trong huyết tương có tác dụng điều trị có thể đạt được ngay trong ngày đầu tiên và kéo dài ít nhất từ 14 ngày trở lên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm tiêm chứa được chất dùng để điều trị rối loạn tâm thần không điển hình, đặc biệt là risperidon, để giải phóng dần vào cơ thể. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến các chế phẩm để tiêm để tạo ra viên cấy *in situ* để phân hủy sinh học chứa risperidon.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Risperidon là được chất dùng để điều trị rối loạn tâm thần không điển hình chứa các nhóm chức benzisoxazol và piperidin, tác dụng như chất đối vận mạnh dopamin và chất đối vận chọn lọc thụ thể serotonin. Risperidon đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Thuốc Hoa Kỳ (FDA) phê chuẩn để điều trị bệnh tâm thần phân liệt kể từ năm 1993. Nó là thuốc duy nhất hiện đã được phê chuẩn để điều trị bệnh tâm thần phân liệt ở người trẻ dưới 18 tuổi, và dùng kết hợp với lithi, để điều trị các rối loạn tâm thần lưỡng cực ở trẻ em/thanh thiếu niên từ 10-18 tuổi. Liệu pháp điều trị bệnh tâm thần phân liệt bằng risperidon thông thường là dùng thuốc viên hàng ngày qua đường uống, dù thuốc cũng có thể được cung cấp ở dạng dung dịch hoặc viên tan trong miệng.

Trên thực tế, một trong những khó khăn thực sự mà các bệnh nhân dùng risperidon thường gặp phải là một số bệnh nhân bị bệnh tâm thần phân liệt đã không sử dụng thuốc theo chỉ định, ngoài ra, khi phải dùng thuốc hàng ngày, họ cũng dùng thất thường hoặc không liên tục tạo điều kiện thuận lợi cho việc xuất hiện tình trạng khủng hoảng tâm thần. Hơn nữa, loại liệu pháp này gây tăng cao độ chênh lệch giữa các mức nồng độ được chất trong huyết tương (tức hiệu nồng độ của Cmax và Cmin) của bệnh nhân, nên nó thường ảnh hưởng đến tính khí của bệnh nhân.

Vì vậy được chất risperidon sẽ là một ứng viên tốt khi nó được tích hợp vào trong các viên cấy để cung cấp thuốc đều đặn, khi đó, bệnh nhân sẽ được kiểm soát hoặc điều trị trong những thời gian dài bằng chỉ một liều duy nhất mà không cần phải cử người theo dõi việc dùng thuốc hàng ngày, và khi đó các mức nồng độ được chất trong huyết tương của họ cũng sẽ đều đặn hơn theo ý muốn.

Một trong những cách thức phổ biến nhất để dùng risperidon hiện nay là sử dụng các thuốc tiêm giải phóng dần. Các thuốc tiêm giải phóng dần cho phép kiểm soát cẩn thận việc sử dụng thuốc (trái lại với thuốc dùng qua đường uống) và bảo đảm nhân viên chăm sóc sẽ thường xuyên tiếp xúc được với bệnh nhân, để nhận biết được hiệu quả tổng thể của thuốc và/hoặc các tác dụng phụ. Ngoài ra, cũng dễ nhận biết được bệnh nhân nào không dùng thuốc để có biện pháp can thiệp. Tuy nhiên, các viên cấy được tạo ra *in situ* hiện được mô tả trong tình trạng kỹ thuật cũng chưa kiểm soát được thỏa đáng quá trình giải phóng risperidon từ viên cấy, và chưa cho phép đạt được các mức nồng độ dược chất trong huyết tương có tác dụng điều trị khi sử dụng phác đồ dùng thuốc hai tuần một lần, và chênh lệch giữa các nồng độ tối đa và tối thiểu của dược chất cũng chưa đạt mức hợp lý.

Hiện nay, chế phẩm tiêm risperidon tác dụng kéo dài Risperdal Consta[®], là loại thuốc giải phóng dần đầu tiên trên thị trường điều trị rối loạn tâm thần không điển hình. Nó là chế phẩm được bào chế từ các vi hạt PLGA chứa risperidon dùng để tiêm bắp, được thiết kế để cung cấp các mức nồng độ dược chất risperidon có tác dụng điều trị theo phác đồ hai tuần một lần. Tuy nhiên, do các sản phẩm dùng vi hạt vốn có giai đoạn giải phóng dược chất trễ, nên trong những tuần đầu tiên bệnh nhân phải dùng bổ sung các liều risperidon hàng ngày qua đường uống sau khi dùng chế phẩm lần đầu. Khoảng ba tuần sau khi tiêm bắp một liều Risperdal Consta[®] duy nhất và sử dụng song song với liều risperidon qua đường uống hàng ngày, các vi cầu sẽ giải phóng đủ lượng risperidon vào hệ thống tuần hoàn nên bệnh nhân có thể ngưng dùng các liều bổ sung hàng ngày qua đường uống. Tuy nhiên, giai đoạn dùng bổ sung theo đường uống này có thể sẽ là yếu tố nguy cơ làm không tuân thủ chỉ định sử dụng thuốc. Ngoài ra, việc sử dụng hai liều đồng thời có thể sẽ là nguy cơ gây tác dụng bất lợi, như đáp ứng bất thường với chế phẩm và độc.

Các chế phẩm chứa risperidon theo sáng chế, trái lại, có thể giải phóng ra các mức nồng độ dược chất trong huyết tương có tác dụng điều trị ngay từ ngày đầu tiên cho đến ít nhất 14 ngày, nên tránh được nhu cầu phải dùng thuốc bổ sung hàng ngày qua đường uống kể từ lúc dùng thuốc. Các chế phẩm này cũng giảm được độ chênh lệch giữa C_{max} và C_{min} như quan sát thấy khi sử dụng liệu pháp dùng thuốc viên hàng ngày qua đường uống, do đó có thể giảm được tình trạng thất thường trong tính khí của bệnh nhân. Ngoài ra, thời gian tác dụng giữa các lần dùng thuốc của chúng

cũng không kém thời gian tác dụng của những chế phẩm chứa risperidon giải phóng dần có mặt trên thị trường hiện nay.

Các chế phẩm theo sáng chế dựa trên nền là copolyme poly(L-lactit-co-glycolit) dễ phân hủy sinh học. Các polyme này đã được sử dụng qua nhiều năm trong những ứng dụng y học như chỉ phẫu thuật được mô tả trong US 3,636,956 của Schneider, các kẹp và ghim phẫu thuật mô tả trong US 4,523,591 của Kaplan và các đồng tác giả, và các hệ thống cung cấp thuốc mô tả trong US 3,773,919 của Boswell và các đồng tác giả. Tuy nhiên, hầu hết các chế phẩm hiện sử dụng các polyme dễ phân hủy sinh học này đều phải bào chế viên cấy ở dạng rắn trước khi đưa vào cơ thể, viên này sau đó được đưa vào qua một vết cắt trên cơ thể hoặc được tạo huyền phù trong chất dẫn và sau đó được tiêm vào. Trong những trường hợp đó, dược chất được kết hợp vào polyme này rồi hỗn hợp này được tạo hình theo một dạng nào đó như dạng ống, đĩa hay sợi để cấy vào cơ thể. Với những viên cấy ở dạng rắn này, hệ phân phối dược chất phải được đưa vào cơ thể qua một vết cắt. Vết cắt này đôi khi lại to hơn mức mong muốn y học và có khi gây cho bệnh nhân phải miễn cưỡng chấp nhận phương pháp cung cấp thuốc bằng viên cấy như vậy.

Các viên cấy để tiêm sử dụng nền polyme dễ phân hủy sinh học dựa trên axit lactic, axit glycolic và/hoặc các copolyme của chúng để giải phóng dược chất đều đặn đã được mô tả trong tình trạng kỹ thuật. Ví dụ, patent US 5,620,700 được cấp cho Berggren mô tả vật liệu oligome hoặc polyme dễ tiêu chứa dược chất để đặt tại chỗ trong túi mô bị bệnh như túi nha chu. Tuy nhiên, vật liệu này cần phải được gia nhiệt thêm cho đạt đủ độ chảy để tiêm được, để sau khi nguội xuống nhiệt độ cơ thể nó sẽ đặc lại và tạo ra viên cấy.

Patent US 6,673,767 được cấp cho Brodbeck mô tả các quy trình bào chế viên cấy dễ phân hủy sinh học tạo ra *in situ* bằng cách sử dụng các polyme tương hợp sinh học và dung môi tương hợp sinh học ít trộn lẫn với nước. Theo sáng chế này, dung dịch polyme nhớt chứa dược chất sau khi tiêm sẽ giải phóng dược chất theo cách có kiểm soát nếu sử dụng các dung môi hòa tan kém trong nước. Theo sáng chế này, các dung môi hòa tan kém trong nước (độ dễ trộn lẫn trong nước nhỏ hơn 7%) được sử dụng như biện pháp để giảm mức độ giải phóng dược chất trong các môi trường nước, cho phép đạt được độ giải phóng dược chất ban đầu từ 10% trở xuống trong 24 giờ đầu tiên. Tuy nhiên, theo kinh nghiệm của các tác giả sáng chế, việc sử dụng các dung môi

không hoặc ít trộn lẫn với nước sẽ không kiểm soát được thỏa đáng mức độ giải phóng risperidon ban đầu trong 24 giờ đầu tiên *in vivo*. Ví dụ, việc sử dụng rượu benzylic, một dung môi được mô tả trong US 6,673,767, sẽ khiến cho nồng độ của risperidon trong huyết tương rất cao trong 3 ngày đầu tiên rồi sau đó nồng độ được chất trong huyết tương này sẽ giảm xuống rất thấp trong 7 ngày, trái lại, việc sử dụng N-metylpyrrolidon, một dung môi có độ hòa tan trong nước cao hơn nhiều, sẽ cho nồng độ ban đầu của risperidon trong huyết tương thấp hơn nhiều và nhờ vậy sẽ kiểm soát tốt hơn mức độ giải phóng được chất trong 5 ngày đầu sau khi tiêm. Hiệu quả giải phóng risperidon này hoàn toàn nằm ngoài dự kiến của sáng chế US 6,673,767.

US 6,331,311, cũng được cấp cho Brodbeck, còn mô tả các chế phẩm tiêm cấy giải phóng dần chứa polyme dễ phân hủy sinh học như PLGA, dung môi như N-metyl-2-pyrrolidon và chất hữu ích như được chất, và còn chứa chất nhũ hóa như các polyol. Tuy nhiên, các chế phẩm được bộc lộ này không tạo ra tác dụng thỏa đáng khi chất hữu ích là risperidon vì việc sử dụng chế phẩm hai pha chứa chất nhũ hóa sẽ thúc đẩy phản ứng hydrat hóa viên cấy và gia tăng diện tích giải phóng được chất hiệu quả, giảm khả năng kiểm soát quá trình giải phóng được chất đột ngột ban đầu và gây giảm nhanh mức độ giải phóng được chất từ những ngày đầu tiên cho đến những ngày sau đó.

US 4,938,763, được cấp cho Dunn và các đồng tác giả, mô tả phương pháp tạo viên cấy *in situ* bằng cách tiêm. Polyme hoặc copolyme dễ phân hủy sinh học được hòa tan trong dung môi có thể trộn lẫn với nước với chất có hoạt tính sinh học được hòa tan hoặc phân tán trong dung dịch polyme này. Sau khi dung dịch polyme này tiếp xúc với các dịch cơ thể, dung môi sẽ khuếch tán ra và polyme đặc lại nhót được chất vào trong nền polyme này. Mặc dù patent 4,938,763 bộc lộ việc sử dụng các dung môi có thể trộn lẫn với nước để tạo ra viên cấy polyme *in situ*, tuy nhiên patent này cũng bộc lộ một số polyme và dung môi và cả tỷ lệ giữa các thành phần khác nhau không tạo ra được viên cấy vừa ý có khả năng giải phóng được chất phù hợp, đặc biệt là khi viên cấy chứa risperidon làm hoạt chất chính.

Một cách khác nữa để tránh phải rạch mô để cấy các được chất này là tiêm các hạt polyme có kích thước nhỏ, vi cầu hay vi hạt chứa được chất tương ứng. Ví dụ, US 4,389,330 và US 4,530,840 mô tả phương pháp bào chế các vi hạt dễ phân hủy sinh học. US 5,688,801 và US 6,803,055 đề cập đến việc tạo vi nang 1,2-benzazol trong

các hạt polyme để giải phóng dần trong thời gian lâu dài để điều trị các tình trạng rối loạn tâm thần. Các vi hạt này cần phải được phân tán lại vào các dung môi nước trước khi tiêm. Trái lại, các chế phẩm theo sáng chế được tiêm ở dạng lỏng hoặc bán rắn sẽ kết tủa khi dung môi khuếch tán đi sau khi tiêm và tạo ra viên cấy rắn duy nhất (không phải là nhiều hạt).

Dựa trên các patent trước đó, patent US 5,770,231 mô tả phương pháp sản xuất các vi hạt dễ phân hủy sinh học chứa risperidon và 9-hydroxy-risperidon để giải phóng đều đặn vào cơ thể bằng cách hòa tan được chất trong pha hữu cơ. Tuy nhiên, việc sử dụng dung môi hữu cơ có thể hòa tan risperidon gần hết hoặc hoàn toàn làm cho nồng độ ban đầu của risperidon trong huyết tương tăng rất cao do được chất khuếch tán theo dung môi.

US 7,118,763 mô tả hai phương pháp bào chế các chế phẩm vi hạt nhiều pha giải phóng được chất đều đặn dựa trên việc sử dụng kết hợp những kích thước hạt khác nhau hoặc vi hạt có những kiểu giải phóng khác nhau. Việc kết hợp hai loại hạt có kiểu giải phóng khác nhau sẽ cho phép giải phóng được chất trong thời gian dài hơn hai tuần. Tuy nhiên, trên thực tế, cách kết hợp này đòi hỏi phải có hỗn hợp hạt được tạo ra từ ít nhất hai lô hạt khác nhau, dẫn đến tính chất kỹ thuật của sản phẩm cuối cùng sẽ rất đa dạng và sự khác biệt giữa các lô cũng cao. Trái lại, các chế phẩm theo sáng chế đưa ra phương pháp đơn giản hơn để sản xuất viên cấy duy nhất cho phép giải phóng các mức được chất trong huyết tương có tác dụng điều trị và đều đặn trong thời gian từ ngày đầu cho đến ít nhất là 14 ngày.

Cuối cùng, WO 2008/153611 A2 bộc lộ khá nhiều hệ cung cấp đều đặn các hợp chất risperidon. Tuy nhiên, các tác giả của đơn sáng chế đó không đi đến được các kết luận cuối cùng khi thực hiện công trình này, nên ảnh hưởng của việc giải phóng risperidon đột ngột ban đầu đối với một số thông số hoặc tỷ lệ nào đó được công bố đã bị bỏ qua không nói đến. Cụ thể là, không có chế phẩm nào trong đơn sáng chế đó có tỷ lệ khối lượng risperidon/polyme nằm trong khoảng từ 25% đến 35%, như trong các chế phẩm theo sáng chế. Hơn nữa, tất cả các thử nghiệm được bộc lộ trong D1 được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi cụ thể đó là N-metyl-2-pyrrolidon (NMP).

Ngoài ra, mặc dù các chế phẩm vi hạt có thể được dùng bằng cách tiêm, không phải lúc nào chúng cũng có thể thỏa mãn được yêu cầu của viên cấy dễ phân hủy sinh

học vì đôi khi cũng gặp khó khăn trong việc sản xuất ở quy mô lớn. Hơn nữa, khi gặp biến chứng y học bất kỳ sau khi tiêm, chúng cũng khó có thể lấy ra khỏi cơ thể hơn so với những chế phẩm cấy như chế phẩm theo sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, các chế phẩm đã được mô tả trong phần tình trạng kỹ thuật chưa đáp ứng được nhu cầu hiện tại của chế phẩm và kit chứa risperidon và việc điều trị bệnh rối loạn tâm thần, nên vẫn cần phải bào chế những chế phẩm hoặc dụng cụ cho phép giải phóng được chất đều đặn, kiểm soát được trong thời gian lâu dài.

Giải pháp được dựa trên cơ sở thực tế là các tác giả sáng chế đã xác định được rằng quá trình giải phóng đột ngột ban đầu của được chất có thể được kiểm soát thỏa đáng trong ít nhất 2 tuần bằng cách kiểm soát ít nhất một trong các yếu tố sau đây, riêng rẽ hoặc kết hợp:

- độ nhớt của dung dịch polyme. Trong toàn bộ bản mô tả này, “dung dịch polyme” được hiểu là hỗn hợp của polyme và dung môi mà nó hòa tan trong đó;
- tỷ lệ khối lượng của risperidon/polyme,
- kích thước hạt risperidon,
- tỷ lệ khối lượng của dung dịch polyme/được chất, và
- tỷ lệ khối lượng của dung môi/risperidon

Bằng cách kiểm soát thỏa đáng tối thiểu một số yếu tố này, quá trình giải phóng được chất từ viên cấy có thể được kiểm soát chính xác trong ít nhất hai tuần đầu tiên, cho phép đạt được những kiểu giải phóng thỏa mãn ngay từ những ngày đầu cho đến ít nhất là 14 ngày, trong một số trường hợp có thể được trên 30 ngày và đến 40 ngày sau khi cho dùng một liều duy nhất.

Trong chế phẩm tiêm theo sáng chế, chế phẩm và kit được bào chế bằng cách hòa tan polyme hoặc copolyme rắn trong dung môi, dung môi này không độc và có thể trộn lẫn được với nước, để tạo ra dung dịch lỏng và risperidon sẽ được đưa vào dung dịch này. Khi những chế phẩm này tiếp xúc với dịch cơ thể hoặc nước, dung môi sẽ khuếch tán ra khỏi hỗn hợp polyme-được chất và nước sẽ khuếch tán vào hỗn hợp này làm cho polyme đông lại và nhờ vậy sẽ nhốt hoặc bao được chất vào trong nền polyme

khi viên cấy đặc lại. Quá trình giải phóng dược chất sau đó sẽ tuân theo các quy luật chung về khuếch tán hoặc hòa tan dược chất từ nền polyme. Các chế phẩm chứa risperidon theo sáng chế nhờ vậy sẽ có thể tạo ra huyền phù hoặc hệ phân tán trong dung dịch polyme dễ phân hủy sinh học và tương hợp sinh học có thể cho sử dụng bằng bơm và kim tiêm, và nó sẽ đặc lại trong cơ thể khi dung môi khuếch tán, và nhờ vậy tạo ra viên cấy.

Các chế phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một nền polyme, một dung môi và một dược chất có một số khoảng trị số và tỷ lệ được chọn nhất định của ít nhất một trong các thông số sau đây, riêng biệt hoặc kết hợp:

- độ nhớt của dung dịch polyme (polyme + dung môi);
- tỷ lệ khối lượng của risperidon/polyme,
- kích thước hạt risperidon.

Các thông số khác như tỷ lệ khối lượng của dung dịch polyme (polyme + dung môi) và dược chất, và tỷ lệ khối lượng của dung môi/dược chất, cũng có thể hữu ích trong việc kiểm soát quá trình giải phóng dược chất ban đầu của chế phẩm theo sáng chế.

Một số điểm cơ bản trong đó chế phẩm theo sáng chế thể hiện các cải tiến so với các chế phẩm trong tình trạng kỹ thuật là:

- Độ ổn định, nhờ sử dụng sản phẩm rắn để hoàn nguyên trước khi tiêm;
- Các tính chất dược động học:
 - Tác dụng ngay từ đầu: chế phẩm theo sáng chế cho mức nồng độ dược chất trong huyết tương có tác dụng điều trị ngay từ ngày đầu tiên, nên tránh được thời gian giải phóng trễ 2-3 tuần mà các sản phẩm risperidon tác dụng kéo dài hiện có trên thị trường gặp phải.
 - Tác dụng lâu hơn: Chế phẩm theo sáng chế có thể cho phép tăng khoảng thời gian giữa các lần sử dụng thuốc so với sản phẩm risperidon tác dụng kéo dài hiện có trên thị trường.

- Nồng độ dược chất: Các chế phẩm theo sáng chế tạo ra mức nồng độ dược chất trong huyết tương đều đặn hơn và chênh lệch giữa C_{max} và C_{min} thấp hơn so với sản phẩm risperidon tác dụng kéo dài hiện có trên thị trường.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm tiêm giải phóng dần chứa:

- dược chất là risperidon và/hoặc các sản phẩm chuyển hóa hay tiền chất của nó theo cách kết hợp bất kỳ của chúng;
- ít nhất một polyme tương hợp sinh học là copolyme dựa trên axit lactic và axit glycolic với tỷ lệ monome của axit lactic và axit glycolic nằm trong khoảng từ 50:50 đến 75:25, và
- ít nhất một dung môi trộn lẫn được với nước có mômen lưỡng cực khoảng 3,9-4,3 D,

trong đó, độ nhớt của dung dịch chứa polyme và dung môi này nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,0 Pa.s và tỷ lệ khối lượng dung môi/dược chất nằm trong khoảng từ 4 đến 10,

khác biệt ở chỗ tỷ lệ khối lượng dược chất/polyme nằm trong khoảng từ 25% đến 35% tính theo tỷ lệ phần trăm trọng lượng của dược chất so với tổng trọng lượng của dược chất và polyme, và khác biệt ở chỗ tỷ lệ phân bố kích thước hạt của dược chất là như được xác định ở điểm 1 yêu cầu bảo hộ.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế mô tả việc sử dụng các chế phẩm này để điều trị bệnh tâm thần phân liệt hoặc rối loạn tâm thần lưỡng cực trên cơ thể người.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất kit thích hợp để tạo ra viên cấy *in situ* dễ phân hủy sinh học trong cơ thể chứa chế phẩm này, trong đó dược chất risperidon và polyme tương hợp sinh học được chứa trong dụng cụ chứa thứ nhất, dung môi trộn lẫn được với nước được chứa trong dụng cụ chứa riêng biệt thứ hai. Các dụng cụ chứa này có thể là những bơm tiêm và việc trộn các thành phần bên trong các dụng cụ chứa thứ nhất và thứ hai có thể được thực hiện bằng cách nối chúng trực tiếp hoặc gián tiếp rồi đẩy qua đẩy lại pittông của các bơm tiêm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: Kiểu giải phóng *in vitro* của risperidon trong chế phẩm của ví dụ so sánh 1 (risperidon, polyme và dung môi không tan trong nước).

Hình 2: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm chế phẩm của ví dụ so sánh 1 (risperidon, polyme và dung môi không tan trong nước) cho thỏ.

Hình 3: Kiểu giải phóng *in vitro* của risperidon trong chế phẩm của ví dụ 1 (risperidon, polyme và các dung môi tan trong nước có mômen lưỡng cực khác nhau).

Hình 4: Kiểu giải phóng *in vitro* của risperidon trong chế phẩm của ví dụ 2 (risperidon, polyme và dung môi tan trong nước có mức độ hòa tan của risperidon cao).

Hình 5: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm chế phẩm của ví dụ 2 (risperidon, polyme và dung môi tan trong nước có mức độ hòa tan của risperidon cao) cho thỏ.

Hình 6: Kiểu giải phóng *in vitro* của risperidon trong chế phẩm của ví dụ 3 (risperidon, polyme và các dung môi tan trong nước có mức độ hòa tan của risperidon từ trung bình đến thấp).

Hình 7: Kiểu giải phóng *in vitro* của risperidon trong các chế phẩm của ví dụ 4 (các nồng độ khác nhau của polyme trong dung môi).

Hình 8: Kiểu giải phóng *in vitro* của risperidon trong các chế phẩm của ví dụ 5 (nồng độ polyme thấp trong dung môi có mức độ hòa tan của risperidon cao).

Hình 9: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm chế phẩm của ví dụ 5 (nồng độ polyme thấp trong dung môi có mức độ hòa tan của risperidon cao) cho thỏ.

Hình 10: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm chế phẩm của ví dụ 6 (nồng độ polyme trong dung môi ở mức trung bình) cho thỏ.

Hình 11: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 7 (các mức nạp được chất khác nhau) cho thỏ.

Hình 12: Kiểu chất giải phóng *in vitro* của risperidon trong Chế Phẩm B của ví dụ 8 (các kích thước hạt khác nhau).

Hình 13: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm Chế Phẩm A của ví dụ 8 (các kích thước hạt khác nhau) cho thỏ.

Hình 14: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm Chế Phẩm B của ví dụ 8 (các kích thước hạt khác nhau) cho thỏ.

Hình 15: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm Chế Phẩm B của ví dụ 8 (các kích thước hạt khác nhau) cho chó.

Hình 16: Kiểu giải phóng *in vitro* của risperidon trong các chế phẩm của Ví dụ 9 (các độ nhớt khác nhau của dung dịch polyme).

Hình 17: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 9 (các độ nhớt khác nhau của dung dịch polyme) cho thỏ.

Hình 18: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 9 (các độ nhớt khác nhau của dung dịch polyme) cho thỏ.

Hình 19: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 9 (các độ nhớt khác nhau của dung dịch polyme) cho thỏ.

Hình 20: Kiểu giải phóng *in vitro* của risperidon trong các chế phẩm của ví dụ 10 (các tỷ lệ khối lượng khác nhau của dược chất/polyme trong dung môi là DMSO).

Hình 21: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 10 (các tỷ lệ khối lượng khác nhau của dược chất/polyme) cho thỏ.

Hình 22: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 10 (các tỷ lệ khối lượng khác nhau của dược chất/polyme) cho thỏ.

Hình 23: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 10 (các tỷ lệ khối lượng khác nhau của dược chất/polyme) cho chó.

Hình 24: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 11 (các tỷ lệ khối lượng khác nhau của dung dịch polyme/dược chất) cho thỏ.

Hình 25: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 12 (các tỷ lệ khối lượng khác nhau của dung môi/dược chất) cho thỏ.

Hình 26: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 13 (tùy ý bổ sung $Mg(OH)_2$) cho thỏ.

Hình 27: Kiểu giải phóng *in vitro* của risperidon trong các chế phẩm của ví dụ 14 (các phương pháp hoàn nguyên khác nhau).

Hình 28: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 14 (các phương pháp hoàn nguyên khác nhau) cho thỏ.

Hình 29: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 14 (các phương pháp hoàn nguyên khác nhau) cho chó.

Hình 30: Kiểu giải phóng *in vitro* của risperidon trong các chế phẩm của ví dụ 15 (tiệt trùng bằng cách chiếu xạ).

Hình 31: Kiểu giải phóng *in vitro* của risperidon trong các chế phẩm của ví dụ 15 (tiệt trùng bằng cách chiếu xạ).

Hình 32: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 15 (tiệt trùng bằng cách chiếu xạ) cho thỏ.

Hình 33: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi tiêm các chế phẩm của ví dụ 15 (tiết trùng bằng cách chiếu xạ) cho thỏ.

Hình 34: Các mức nồng độ trong huyết tương *in vivo* của cả risperidon và 9-OH-risperidon sau khi các tiêm chế phẩm của ví dụ so sánh 2 (các chế phẩm thu được nhờ thực hiện các quy trình trong tình trạng kỹ thuật) cho chó.

Hình 35: Các bơm tiêm được nối với nhau qua dụng cụ nối.

Hình 36: Các bơm tiêm được nối với nhau qua đường ren nối trực tiếp.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các chế phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một polyme hoặc nền polyme, một dung môi và một dược chất.

Polyme hoặc nền polyme được ưu tiên là vật liệu nền có tính tương hợp sinh học và dễ phân hủy sinh học. Để không gây tổn thương nghiêm trọng bất kỳ cho cơ thể sau khi dùng chế phẩm, polyme được ưu tiên là loại tương hợp sinh học, không độc cho cơ thể người, không gây ung thư, và không gây viêm mô đáng kể. Các polyme được ưu tiên phải có tính dễ phân hủy sinh học để có thể tự phân hủy bởi các quá trình trong cơ thể, để chúng dễ dàng được thải ra ngoài và không tích tụ trong cơ thể. Nền polyme ưu tiên để dùng trong sáng chế này được chọn từ các copolyme đã khóa mạch đầu tận cùng của axit carboxylic poly-lactit và poly-glycolic được trộn lẫn theo tỷ lệ từ 50:50 đến 75:25, có độ nhớt đặc trưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,16-0,60 dl/g, và tốt hơn nữa là từ 0,25-0,48 dl/g, đo được trong clorofom ở nhiệt độ 25°C và nồng độ 0,1%. Nồng độ của thành phần polyme trong chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 25-50%, (tính theo tỷ lệ phần trăm trọng lượng polyme trên tổng thành phần dung dịch polyme) và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30-40%.

Nhằm mục đích của sáng chế này, trong suốt bản mô tả này, thuật ngữ độ nhớt đặc trưng hoặc vốn có (η_{inh}) của polyme được định nghĩa là tỷ số của logarit tự nhiên của độ nhớt tương đối η_r , so với nồng độ theo khối lượng của polyme, c , nghĩa là:

$$\eta_{inh} = (\ln \eta_r) / c$$

và độ nhớt tương đối (η_r) là tỷ số của độ nhớt của dung dịch η so với độ nhớt của dung môi η_s , nghĩa là:

$$\eta_r = \eta / \eta_s$$

Nếu không có chỉ dẫn cụ thể khác, các trị số độ nhớt đặc trưng trong suốt bản mô tả này được hiểu là được đo ở nhiệt độ 25°C trong clorofom ở nồng độ 0,1%. Trong bản mô tả này, trị số của độ nhớt đặc trưng được coi như thường được chấp nhận trong lĩnh vực này, là đại lượng thể hiện gián tiếp trọng lượng phân tử của polyme. Theo cách này, việc giảm độ nhớt đặc trưng của polyme, được đo ở nồng độ cho trước trong một dung môi đã định, với thành phần polyme và các nhóm khóa mạch đầu tận cùng tương tự, là dấu hiệu cho biết mức giảm trọng lượng phân tử của polyme đó (IUPAC. Basic definitions of terms relating to polymers 1974. Pure Appl. Chem. 40, 477-491 (1974)).

Các dung môi được ưu tiên là loại không độc, tương hợp sinh học và phù hợp để tiêm ngoài đường tiêu hóa. Các dung môi dễ gây độc sẽ không được sử dụng để tiêm nguyên liệu bất kỳ vào mọi cơ thể sống. Các dung môi tương hợp sinh học được ưu tiên chọn dùng hơn để không gây ra bất kỳ tình trạng kích ứng mô nghiêm trọng hoặc hoại tử tại vị trí tiêm. Vì vậy, dung môi được ưu tiên dùng là thuộc nhóm II hoặc III, tốt hơn nữa là nhóm III, theo ICH Guidelines. Để tạo được viên cấy *in situ*, dung môi phải khuếch tán nhanh từ dung dịch polyme ra các mô xung quanh khi tiếp xúc với các dịch sinh lý. Vì vậy, dung môi được ưu tiên dùng phải trộn lẫn được với nước và tốt hơn là có mômen lưỡng cực khoảng 3,9-4,3 D ở nhiệt độ 25°C. Các dung môi được ưu tiên nhất là DMSO, N-metyl-pyrrolidon và PEG.

Dược chất được ưu tiên là risperidon và/hoặc sản phẩm chuyển hóa hay tiền chất của nó. Dược chất này tốt hơn là một phần được tạo huyền phù trong dung môi. Độ tan của dược chất này trong dung môi tốt hơn là thấp hơn 90 mg/ml, tốt hơn nữa là thấp hơn 65 mg/ml, và tốt nhất là dưới 10 mg/ml. Ưu điểm của độ tan thấp này là quá trình giải phóng dược chất đột ngột ban đầu khi dung môi khuếch tán ra môi trường nước bên ngoài sẽ được giảm đáng kể. Ngoài ra, trong các chế phẩm cuối cùng của sáng chế, dược chất được cung cấp với nồng độ ưu tiên nằm trong khoảng từ 4% đến 16% trọng lượng, tính theo tỷ lệ phần trăm của dược chất so với tổng trọng lượng của chế phẩm. Tốt hơn, nồng độ dược chất nằm trong khoảng từ 7% đến 15%, tốt nhất là 13% so với tổng trọng lượng chế phẩm.

Một trong những yếu tố góp phần kiểm soát quá trình giải phóng dược chất ban đầu của chế phẩm theo sáng chế là độ nhớt của dung dịch polyme. “Dung dịch polyme”, được định nghĩa là hỗn hợp của nền polyme và dung môi mà nó hòa tan vào,

có độ nhớt ưu tiên nằm trong khoảng từ 0,5-7,0 Pa.s, tốt hơn là nằm trong khoảng 0,5-3,0 Pa.s, và tốt nhất là 0,7-3,0 Pa.s.

Yếu tố thứ hai góp phần kiểm soát quá trình giải phóng dược chất ban đầu của chế phẩm theo sáng chế là tỷ lệ khối lượng risperidon/polyme. Các khoảng trị số của tỷ lệ khối lượng này, tính theo tỷ lệ phần trăm của trọng lượng dược chất so với tổng trọng lượng của dược chất và polyme, cần phải nằm trong khoảng 25-35% trọng lượng.

Yếu tố thứ ba góp phần kiểm soát quá trình giải phóng dược chất ban đầu của chế phẩm theo sáng chế là kích thước hạt của dược chất. Hạt lớn sẽ cho diện tích bề mặt trên một đơn vị trọng lượng nhỏ hơn nên sẽ giảm được quá trình giải phóng dược chất (đột ngột) ban đầu, nhưng sau đó quá trình giải phóng này cũng bị chậm lại cho đến khi nền polyme bắt đầu phân hủy sinh học. Mặt khác, hạt nhỏ gây giải phóng dược chất đột ngột nhiều hơn do dược chất dễ khuếch tán ra khỏi các hạt nhỏ khi viên cấy đặc lại, và sau đó sẽ tiếp tục giải phóng dược chất do kết hợp cả quá trình khuếch tán dược chất và quá trình ăn mòn viên cấy. Vì vậy, theo một phương án của sáng chế sử dụng tỷ lệ phân bố lớn của các kích thước hạt, kết hợp các kích thước hạt lớn và hạt nhỏ theo những tỷ lệ khác nhau, để làm giảm quá trình giải phóng dược chất đột ngột ban đầu và duy trì quá trình giải phóng dược chất đều đặn nhờ quá trình khuếch tán của các hạt nhỏ trong giai đoạn đầu rồi từ từ giải phóng bởi các hạt lớn hơn khi polyme phân hủy. Tỷ lệ phân bố kích thước hạt là như sau: không quá 10% tổng thể tích các hạt chứa hạt có kích thước dưới 10 micron và không quá 10% tổng thể tích các hạt chứa hạt có kích thước trên 225 micron. Ngoài ra, trị số $d_{0,5}$ nằm trong khoảng 60-130 micron.

Ngoài những yếu tố trên, các tỷ lệ sau đây giữa các thành phần của chế phẩm theo sáng chế cũng góp phần kiểm soát quá trình giải phóng dược chất ban đầu.

Tỷ lệ khối lượng giữa dung dịch polyme (polyme + dung môi) và risperidon trong chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 15, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 đến 12 và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7. Theo các phương án được ưu tiên nhất thì tỷ lệ khối lượng này là khoảng 6,66, như được thể hiện trong phần ví dụ dưới đây (xem ví dụ 12).

Tỷ lệ khối lượng giữa dung môi và risperidon (mg dung môi/mg risperidon) trong chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4 đến 12, tốt hơn nữa là từ 4 đến 10 và tốt nhất là từ 4 đến 5. Theo các phương án được ưu tiên nhất thì tỷ lệ khối lượng này là khoảng 4,66 (xem ví dụ 13 dưới đây). Tỷ lệ này xác định tốc độ hóa rắn của viên cấy khi dung môi khuếch tán và nhờ vậy polyme sẽ kết tủa. Vì vậy, thông số này cũng liên quan đến tỷ lệ được chất hòa tan/phân tán trong dung dịch polyme và nhờ đó nó kiểm soát xem được chất có được khuếch tán ra khỏi viên cấy nữa hay không.

Tùy ý, chất kiểm có độ tan trong nước thấp như dưới 0,02 mg/ml, tốt hơn là với tỷ lệ mol $>2/5$ (được chất/chất kiểm) có thể được đưa vào trong nền polyme. Các chất kiểm hóa được ưu tiên là các hydroxit kim loại kiềm hoặc kiềm thổ như magie hydroxit. Tốt hơn là, kích thước hạt của magie hydroxit là dưới 10 micron.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất bộ thuốc bao gồm dụng cụ chứa thứ nhất, tốt hơn là bơm tiêm, lọ, dụng cụ hoặc ống, tất cả những thứ này đều thuộc loại sử dụng một lần hoặc không, chứa polyme ở dạng rắn, ưu tiên ở dạng đông khô, như PLGA và risperidon (có hoặc không chứa thêm $Mg(OH)_2$) với lượng thích hợp và dụng cụ chứa thứ hai, cũng tốt hơn là bơm tiêm, lọ, dụng cụ hoặc ống, tất cả đều thuộc loại sử dụng một lần hoặc không, chứa dung môi trộn lẫn được với nước. Khi cần, phần bên trong của những dụng cụ chứa này sẽ được kết hợp, ví dụ qua dụng cụ nối hoặc sử dụng các bơm tiêm kiểu đực-cái, và trộn với nhau vì vậy chế phẩm theo sáng chế được hoàn nguyên, ví dụ, bằng cách đẩy qua đẩy lại pít tông của các bơm tiêm. Các phương án minh họa được ưu tiên được thể hiện trên hình 35 (các bơm tiêm được nối với nhau qua dụng cụ nối) và trên hình 36 (các bơm tiêm được nối với nhau qua đường ren nối trực tiếp).

Theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm tiêm cấy giải phóng dần theo sáng chế còn chứa $Mg(OH)_2$ với tỷ lệ mol từ $2/5$ đến $2/3$, được tính theo tỷ lệ mol của được chất và $Mg(OH)_2$.

Theo một phương án được ưu tiên khác, chế phẩm tiêm cấy giải phóng dần ở dạng thành phẩm thuộc loại vô trùng. Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, polyme tương hợp sinh học được tiệt trùng trước quy trình nạp liệu vô trùng của nó, ưu tiên sử dụng quy trình nạp liệu vô trùng bằng chiếu xạ trong khoảng 5-25 KGy.

Theo một phương án khác nữa, polyme tương hợp sinh học được tiết trùng trước khi hòa tan trong dung môi bằng một quy trình lọc qua màng lọc có kích thước lỗ bằng 0,22 μm .

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, trong chế phẩm tiêm cấy giải phóng dần, ít nhất thuốc và/hoặc polyme tương hợp sinh học của chế phẩm sẽ được đưa vào quy trình tiết trùng ở giai đoạn cuối cùng, ưu tiên sử dụng chiếu xạ trong khoảng 5-25 KGy.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được dùng để minh họa sáng chế và không được coi là giới hạn phạm vi của sáng chế.

Theo tinh thần của sáng chế này, không mang tính giới hạn và liên quan đến các ví dụ *in vivo*, thuật ngữ “giải phóng được chất đột ngột ban đầu” hoặc giải phóng được chất ban đầu được hiểu là sự tăng thêm các mức nồng độ trong huyết tương của risperidon và 9-OH-risperidon, phần tăng thêm này được gọi là “hoạt phần” trong bản mô tả này, từ lúc tiêm cho đến ngày thứ ba sau khi dùng chế phẩm. Cũng theo tinh thần của sáng chế này, không mang tính giới hạn và liên quan đến các ví dụ, mức nồng độ trong huyết tương có thể chấp nhận được của hoạt phần trong giai đoạn giải phóng được chất đột ngột ban đầu là dưới 100 ng/ml ở loài chó Beagle và Thỏ Trắng New Zealand khi liều dùng là 2,5 mg/kg risperidon cho chó và 5 mg/kg risperidon cho thỏ.

Ví dụ so sánh 1: Chế phẩm cấy chứa dung môi không tan trong nước (ví dụ không theo sáng chế)

Trong ví dụ này, thành phần của chế phẩm cấy như sau:

Thành Phần	Lượng (mg)
Resomer [®] RG752S (polyme)	100
Risperidon	25
Benzyl benzoat (dung môi)	233,3

RG752S, polyme của axit lactic/glycolic với tỷ lệ 75:25 (Boehringer Ingelheim)

Chế phẩm cấy chứa risperidon được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn polyme trong dung môi rồi sau đó phân tán được chất trong dung dịch polyme đó.

Kiểu giải phóng *in vitro*:

Quá trình giải phóng risperidon từ chế phẩm của ví dụ này được đánh giá theo quy trình sau đây: lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg risperidon được tiêm từ các bơm tiêm nạp sẵn vào bình nón có môi trường giải phóng đã được làm ấm trước bằng kim 21G. Môi trường giải phóng này là 250 ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,4. Các bình nón này sau đó sẽ được cho vào lò ở nhiệt độ 37°C và cho lắc liên tục theo phương ngang ở tốc độ 50 vòng/phút. Tại những thời điểm đã định trước (2 giờ, 1 ngày, 3 ngày, 6 ngày, 8 ngày, 10 ngày, 13 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 23 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 42 ngày), 5 ml môi trường giải phóng được thu lại và thay thế bằng dung dịch đệm mới và lượng risperidon có mặt trong mẫu được xác định bằng quang phổ kế tử ngoại (UV). Kiểu giải phóng risperidon từ viên cấy của ví dụ này được thể hiện trên hình 1. Kết quả được biểu diễn dưới dạng % risperidon được giải phóng từ viên cấy là hàm số theo thời gian.

Như có thể thấy trên hình 1, mức độ giải phóng risperidon trong 24 giờ đầu tiên gần đạt 20% lượng tiêm vào và gần đạt 50% trong 48 giờ đầu tiên. Kết quả này không tuân theo giải pháp kỹ thuật đã biết như US 6,673,767, vì dung môi ít trộn lẫn với nước rõ ràng không thể kiểm soát được quá trình khuếch tán ban đầu của risperidon từ nền polyme.

Nồng độ được chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho thỏ New Zealand:

Chế phẩm chứa risperidon của ví dụ này được tiêm bắp cho thỏ trắng New Zealand nặng trung bình 3 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 15 mg risperidon và chế phẩm được tiêm vào chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số thỏ là 3 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ được chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày và 28 ngày.

Động học của các mức nồng độ trong huyết tương tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các

mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 2. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên hình này, việc tiêm một lượng chế phẩm tương đương với 15 mg risperidon cho thỏ trắng New Zealand sẽ dẫn đến nồng độ dược chất ban đầu trong huyết tương rất cao, sau đó giảm rất nhanh, từ ngày thứ 3 trở đi, nồng độ dược chất trong huyết tương là không đáng kể. Tất cả 3 con thỏ đều gặp tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến nồng độ trong huyết tương rất cao của hoạt phần risperidon 15 phút sau khi tiêm, thể hiện khả năng kiểm soát khá kém của chế phẩm này đối với quá trình giải phóng dược chất ban đầu.

Ví dụ 1: Nghiên cứu đánh giá các dung môi tan trong nước khác nhau có mômen lưỡng cực khác nhau

Trong ví dụ này, thành phần của chế phẩm cấy như sau:

Thành phần	Chế phẩm 1	Chế phẩm 2	Mômen lưỡng cực của dung môi (D)
	Lượng (mg)		
Resomer®RG503 (polyme)	100	100	
Risperidon	25	25	
Đimetyl sulfoxit (dung môi)	233,3	--	3,96
1,4-đioxan (dung môi)	--	233,3	0,45

RG503, polyme của axit lactic/glycolic với tỷ lệ 50:50 (Boehringer Ingelheim)

Chế phẩm cấy chứa risperidon được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn polyme trong một trong hai dung môi trộn lẫn được với nước nói trên có mômen lưỡng cực khác nhau (DMSO hoặc 1,4-đioxan) rồi sau đó phân tán dược chất vào trong dung dịch polyme đó.

Kiểu giải phóng *in vitro*:

Quá trình giải phóng risperidon từ các chế phẩm của ví dụ này được đánh giá theo quy trình sau đây: lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg risperidon được tiêm từ các bơm tiêm nạp sẵn vào bình nón bằng kim 21G sau đó bổ sung cẩn thận môi trường giải phóng đã được làm ấm trước vào. Môi trường giải phóng này là 250 ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,4. Các bình nón này sau đó sẽ được cho vào lò ở nhiệt độ 37°C và cho lắc liên tục theo phương ngang ở tốc độ 50 vòng/phút. Tại những thời điểm đã định trước (2 giờ, 1 ngày, 3 ngày, 6 ngày, 8 ngày, 10 ngày, 13 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 23 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 42 ngày), 5 ml môi trường giải phóng được thu lại và thay thế bằng dung dịch đệm mới, và lượng risperidon có mặt trong mẫu sẽ được xác định bằng quang phổ kế tử ngoại (UV).

Kiểu giải phóng risperidon từ các chế phẩm này được thể hiện trên hình 3. Kết quả được biểu diễn dưới dạng % risperidon giải phóng từ viên cấy là hàm số theo thời gian. Như có thể thấy trên hình 3, và khi so sánh với hình 1 (tương ứng với ví dụ so sánh 1), việc sử dụng những dung môi trộn lẫn được với nước so với các dung môi không trộn lẫn được với nước trong các chế phẩm cấy theo sáng chế cho phép kiểm soát chính xác hơn quá trình khuếch tán ban đầu của risperidon từ nền polyme. Ví dụ này cũng cho thấy ảnh hưởng của mômen lưỡng cực của dung môi đối với quá trình giải phóng risperidon từ các chế phẩm cấy theo sáng chế: Việc sử dụng các dung môi có mômen lưỡng cực thấp (đioxan) làm cho risperidon khuếch tán mạnh hơn so với các dung môi có mômen lưỡng cực cao (DMSO) khoảng 3.9-4.3 D, các dung môi này làm giảm đáng kể hoạt động khuếch tán của dược chất trong 2 tuần.

Ví dụ 2: Nghiên cứu đánh giá các dung môi có mức độ hòa tan của risperidon cao

Trong ví dụ này, thành phần của chế phẩm cấy như sau:

Thành Phần	Lượng (mg)
Resomer®RG752S (polyme)	100
Risperidon	25
Rượu benzylic (dung môi)	233,3

RG752S, polyme của axit lactic/glycolic với tỷ lệ 75:25 (Boehringer Ingelheim)

Chế phẩm cấy chứa risperidon của ví dụ này được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn polyme trong dung môi trộn lẫn được với nước có mức độ hòa tan của risperidon cao (rượu benzylic) rồi sau đó phân tán được chất vào trong dung dịch polyme đó.

Kiểu giải phóng *in vitro*:

Quá trình giải phóng risperidon từ chế phẩm của ví dụ này được đánh giá theo quy trình sau đây: lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg risperidon được tiêm từ các bơm tiêm nạp sẵn vào bình nón có môi trường giải phóng đã được làm ấm trước bằng kim 21G. Môi trường giải phóng này là 250 ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,4. Các bình nón này sau đó sẽ được cho vào lò ở nhiệt độ 37°C và cho lắc liên tục theo phương ngang ở tốc độ 50 vòng/phút. Tại những thời điểm đã định trước (2 giờ, 1 ngày, 3 ngày, 6 ngày, 8 ngày, 10 ngày, 13 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 23 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 42 ngày), 5 ml môi trường giải phóng được thu lại và thay thế bằng dung dịch đệm mới, và lượng risperidon có mặt trong mẫu sẽ được xác định bằng quang phổ kế tử ngoại (UV).

Kiểu giải phóng risperidon từ chế phẩm này được thể hiện trên hình 4. Kết quả được biểu diễn dưới dạng % risperidon giải phóng từ viên cấy là hàm số theo thời gian. Như có thể thấy trên hình 4, việc sử dụng các dung môi có mức độ hòa tan của risperidon cao như trong ví dụ này dẫn đến hoạt động khuếch tán risperidon ban đầu cao và mức độ giải phóng được chất từ nền polyme đạt gần 30% trong 3 ngày đầu tiên và trong suốt tuần đầu.

Nồng độ được chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho thỏ New Zealand

Chế phẩm chứa risperidon của ví dụ này được tiêm bắp cho thỏ trắng New Zealand nặng trung bình 3 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 15 mg risperidon và chế phẩm được tiêm vào chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số thỏ là 3 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ được chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày và 28 ngày.

Động học của các mức nồng độ được chất tương ứng với hoạt phân risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có

hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 5. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên hình nói trên, việc tiêm một lượng chế phẩm đã thử nghiệm tương đương với 15 mg risperidon cho thỏ trắng New Zealand sẽ dẫn đến nồng độ dược chất trong huyết tương ban đầu rất cao, sau đó giảm rất nhanh, từ ngày thứ 5 trở đi, nồng độ dược chất trong huyết tương là không đáng kể. Tất cả 3 con thỏ đều gặp tác dụng phụ liên quan đến nồng độ trong huyết tương rất cao của hoạt phần risperidon 15 phút sau khi tiêm, thể hiện khả năng kiểm soát rất kém quá trình giải phóng dược chất ban đầu của chế phẩm này, khi nó chứa dung môi có mức độ hòa tan của risperidon cao.

Ví dụ 3: Nghiên cứu đánh giá các dung môi có mức độ hòa tan của risperidon khác nhau

Trong trường hợp này, chế phẩm cấy chứa risperidon được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn polyme Resomer[®]RG503 (RG503, axit lactic/glycolic với tỷ lệ 50:50, Boehringer Ingelheim) trong các dung môi khác nhau (NMP, PEG và DMSO) có mức độ hòa tan của risperidon từ trung bình đến thấp (trong tất cả các trường hợp đều nhỏ hơn 65 mg/ml) rồi sau đó phân tán risperidon vào trong dung môi tương ứng.

Kiểu giải phóng *in vitro*:

Quá trình giải phóng risperidon từ các chế phẩm của ví dụ này được đánh giá theo quy trình sau đây: lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg risperidon được tiêm từ các bơm tiêm nạp sẵn vào bình nón bằng kim 21G sau đó bổ sung cẩn thận môi trường giải phóng đã được làm ấm trước vào. Môi trường giải phóng này là 250 ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,4. Các bình nón này sau đó sẽ được cho vào lò ở nhiệt độ 37°C và cho lắc liên tục theo phương ngang ở tốc độ 50 vòng/phút. Tại những thời điểm đã định trước (2 giờ, 1 ngày, 3 ngày, 6 ngày, 8 ngày, 10 ngày, 13 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 23 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 42 ngày), 5 ml môi trường giải phóng được thu lại và thay thế bằng dung dịch đệm mới, và lượng risperidon có mặt trong mẫu sẽ được xác định bằng quang phổ kế tử ngoại (UV).

Kiểu giải phóng risperidon từ chế phẩm này được thể hiện trên hình 6. Kết quả được biểu diễn dưới dạng % risperidon giải phóng từ chế phẩm là hàm số theo thời gian. Như có thể thấy trên hình 6, việc sử dụng dung môi có mức độ hòa tan của risperidon thấp (so với độ tan cao như trên hình 4 của ví dụ 2) cho phép kiểm soát được hoạt động khuếch tán ban đầu của risperidon từ nền polyme và kiểm soát được quá trình giải phóng được chặt chẽ đến ít nhất 28 ngày. Vì vậy, việc sử dụng các dung môi có mức độ hòa tan của risperidon thấp, như DMSO, như trong ví dụ này, cho phép kiểm soát được chính xác hơn quá trình giải phóng được chặt chẽ khi dung môi khuếch tán và polyme kết tủa.

Ví dụ 4: Nghiên cứu đánh giá các nồng độ khác nhau của polyme trong dung môi

Trong ví dụ này, thành phần của chế phẩm cấy như sau:

	Chế phẩm 1	Chế phẩm 2	Chế phẩm 3	Chế phẩm 4
Thành phần	Lượng (%)			
Resomer®RG503 (polyme)	10	20	30	40
Đimetyl sulfoxit (dung môi)	90	80	70	60

RG503, axit lactic/glycolic với tỷ lệ 50:50 (Boehringer Ingelheim)

Các chế phẩm cấy chứa risperidon được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn polyme trong dung môi với các tỷ lệ khác nhau rồi sau đó phân tán được chặt chẽ vào trong dung dịch polyme đó.

Kiểu giải phóng *in vitro*:

Quá trình giải phóng risperidon từ các chế phẩm của ví dụ này được đánh giá theo quy trình sau đây: lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg risperidon được tiêm từ các bơm tiêm nạp sẵn vào bình nón bằng kim 21G sau đó bổ sung cẩn thận môi trường giải phóng đã được làm ấm trước vào. Môi trường giải phóng này là 250 ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,4. Các bình nón này sau đó sẽ được cho vào lò ở

nhệt độ 37°C và cho lắc liên tục theo phương ngang ở tốc độ 50 vòng/phút. Tại những thời điểm đã định trước (2 giờ, 1 ngày, 3 ngày, 6 ngày, 8 ngày, 10 ngày, 13 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 23 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 42 ngày), 5 ml môi trường giải phóng được thu lại và thay thế bằng dung dịch đệm mới, và lượng risperidon có mặt trong mẫu sẽ được xác định bằng quang phổ kế tử ngoại (UV).

Kiểu giải phóng risperidon từ các chế phẩm của ví dụ này được thể hiện trên hình 7. Kết quả được biểu diễn dưới dạng % risperidon giải phóng từ các chế phẩm là hàm số theo thời gian. Như có thể thấy trên hình 7, việc sử dụng các dung dịch polyme nền có nồng độ polyme thấp (10% trọng lượng/trọng lượng), sẽ cho mức độ giải phóng ban đầu của risperidon cực cao, nên việc kiểm soát hoạt động khuếch tán của risperidon là rất khó. Dù tăng nồng độ polyme lên 20% (trọng lượng/trọng lượng) sẽ tăng đáng kể khả năng kiểm soát risperidon giải phóng từ nền polyme, nó cũng vẫn chưa đủ để có thể kiểm soát được hoàn toàn quá trình giải phóng bằng cách khuếch tán ban đầu của risperidon, vốn gần đạt đến 15% trong 24 giờ đầu tiên. Các nồng độ polyme ở mức 30 và 40% (trọng lượng/trọng lượng) sẽ cho khả năng kiểm soát quá trình giải phóng được chất ban đầu hiệu quả, đạt được các kiểu giải phóng được kiểm soát lên đến 35-42 ngày.

Ví dụ 5: Nghiên cứu đánh giá nồng độ polyme thấp (10%) trong dung môi, trong đó dung môi có mức độ hòa tan của risperidon rất cao

Trong ví dụ này, thành phần của chế phẩm cấy như sau:

Thành Phần	Lượng (mg)
Resomer [®] RG752S (polyme)	100
Risperidon	25
Rượu benzylic (dung môi)	900

RG752S, polyme của axit lactic/glycolic với tỷ lệ 75:25 (Boehringer Ingelheim)

Chế phẩm cấy chứa risperidon này được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn polyme trong dung môi có mức độ hòa tan của risperidon rất cao (rượu benzylic) rồi

sau đó phân tán được chất vào trong dung dịch polyme đó. Nồng độ của polyme trong dung môi đó ở mức thấp (10%).

Kiểu giải phóng *in vitro*:

Quá trình giải phóng risperidon từ chế phẩm của ví dụ này được đánh giá theo quy trình sau đây: lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg risperidon được tiêm từ các bơm tiêm nạp sẵn vào bình nón có môi trường giải phóng đã được làm ấm trước bằng kim 21G. Môi trường giải phóng này là 250 ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,4. Các bình nón này sau đó sẽ được cho vào lò ở nhiệt độ 37°C và cho lắc liên tục theo phương ngang ở tốc độ 50 vòng/phút. Tại những thời điểm đã định trước (2 giờ, 1 ngày, 3 ngày, 6 ngày, 8 ngày, 10 ngày, 13 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 23 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 42 ngày), 5 ml môi trường giải phóng được thu lại và thay thế bằng dung dịch đệm mới, và lượng risperidon có mặt trong mẫu sẽ được xác định bằng quang phổ kế tử ngoại (UV).

Kiểu giải phóng risperidon từ viên cấy này được thể hiện trên hình 8. Kết quả được biểu diễn dưới dạng % risperidon giải phóng từ chế phẩm là hàm số theo thời gian. Như có thể thấy trên hình 8, và phù hợp với các kết quả trên hình 7 của ví dụ 4, nồng độ polyme 10% (trọng lượng/trọng lượng) trong dung dịch polyme không đủ để giữ risperidon trong chế phẩm cấy này, vì vậy sẽ gây khuếch tán risperidon ban đầu quá cao trong những ngày đầu tiên.

Nồng độ được chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho thỏ New Zealand

Chế phẩm chứa risperidon này được tiêm bắp cho thỏ trắng New Zealand nặng trung bình 3 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 15 mg risperidon và chế phẩm được tiêm vào chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số thỏ là 3 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ được chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày và 28 ngày.

Động học của các mức nồng độ được chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 9. Kết quả

được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên hình nói trên, việc tiêm một lượng chế phẩm tương đương với 15 mg risperidon cho thỏ trắng New Zealand sẽ dẫn đến nồng độ được chất được giải phóng trong huyết tương ban đầu rất cao, sau đó giảm rất nhanh, từ ngày thứ 5 trở đi, nồng độ được chất trong huyết tương là không đáng kể. Tất cả 3 con thỏ đều gặp tác dụng phụ liên quan đến nồng độ trong huyết tương rất cao của hoạt phần risperidon 15 phút sau khi tiêm, thể hiện khả năng kiểm soát rất kém quá trình giải phóng được chất ban đầu của chế phẩm này, khi nó chứa polyme với nồng độ thấp trong nền polyme.

Ví dụ 6: Nghiên cứu đánh giá các nồng độ polyme trung bình trong dung môi (25%)

Trong ví dụ này, thành phần của chế phẩm cấy như sau:

Thành phần	Lượng (mg)
Resomer [®] RG503 (polyme)	41,7
Risperidon	25
Polyetylen glycol 300 (dung môi)	125

RG503, polyme của axit lactic/glycolic với tỷ lệ 50:50 (Boehringer Ingelheim)

Các chế phẩm cấy chứa risperidon được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn polyme trong dung môi rồi sau đó phân tán được chất vào trong dung dịch polyme đó. Nồng độ của polyme trong dung môi đó ở mức trung bình (25%).

Nồng độ được chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho thỏ New Zealand

Chế phẩm chứa risperidon này được tiêm bắp cho thỏ trắng New Zealand nặng trung bình 3 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 15 mg risperidon và chế phẩm được tiêm vào chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số thỏ là 3 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ được chất trong huyết tương được xác định vào thời

điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 38 ngày và 42 ngày.

Động học của các mức nồng độ dược chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 10. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên hình đã nói, việc tiêm một lượng chế phẩm tương đương với 15 mg risperidon cho thỏ trắng New Zealand sẽ dẫn đến nồng độ dược chất trong huyết tương ban đầu ở mức trung bình, sau đó giảm cho đến ngày thứ 2, rồi nồng độ dược chất trong huyết tương được duy trì đều đặn trong thời gian tối thiểu lên đến 24 ngày. Các kết quả thu được trong ví dụ này phù hợp với các kết quả thu được trong ví dụ 4, trong đó các nồng độ polyme trong dung dịch polyme là từ 20% (trọng lượng/trọng lượng) trở lên, có thể kiểm soát được hoạt động khuếch tán ban đầu của risperidon và đạt được thời gian giải phóng dược chất kéo dài theo thời gian.

Ví dụ 7: Nghiên cứu đánh giá các mức nạp dược chất khác nhau

Chế phẩm cấy chứa risperidon trong ví dụ này được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn polyme Resomer®RG503 (RG503, axit lactic/glycolic với tỷ lệ 50:50, Boehringer Ingelheim) trong DMSO rồi phân tán dược chất với lượng phù hợp để đạt được mức nạp dược chất cuối cùng nằm trong khoảng 7-13% (trọng lượng/trọng lượng) (trọng lượng của risperidon trên tổng trọng lượng chế phẩm).

Nồng độ dược chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho thỏ New Zealand

Chế phẩm chứa risperidon của ví dụ này được tiêm bắp cho thỏ trắng New Zealand nặng trung bình 3 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 15 mg risperidon và chế phẩm được tiêm vào chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số thỏ là 3 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ dược chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 38 ngày và 42 ngày.

Động học của các mức nồng độ được chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 11. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên hình nói trên, việc tiêm một lượng chế phẩm tương đương với 15 mg risperidon cho thỏ trắng New Zealand sẽ cho các mức nồng độ được chất trong huyết tương ban đầu ở mức trung bình và kiểm soát được. Việc tăng mức nạp được chất sẽ làm giảm hoạt động khuếch tán và giải phóng được chất ban đầu, dẫn đến kết quả là giảm các mức nồng độ được chất ban đầu trong huyết tương. Vì vậy, mức nạp được chất cao được ưu tiên cho các chế phẩm có tác dụng kéo dài, để đạt được các mức nồng độ được chất trong huyết tương hài hòa hơn trong toàn bộ thời gian giải phóng được chất. Nói chung, khoảng ưu tiên của mức nạp được chất là từ 4% đến 16% và khoảng ưu tiên hơn là từ 7% đến 13%, tính theo phần trăm trọng lượng được chất trên tổng trọng lượng chế phẩm.

Ví dụ 8: Nghiên cứu đánh giá các kích thước hạt khác nhau

Trong ví dụ này, các thành phần dưới đây của chế phẩm cây theo sáng chế được thử nghiệm:

Chế phẩm A:

Thành Phần	Lượng (mg)
Resomer®RG503 (polyme)	100
Risperidon	25
Dimetyl sulfoxit (dung môi)	233,3

Chế phẩm B:

Thành Phần	Lượng (mg)
------------	------------

Resomer®RG503 (polyme)	50
Risperidon	25
Dimetyl sulfoxit (dung môi)	166,7

RG503, polyme của axit lactic/glycolic với tỷ lệ 50:50 (Boehringer Ingelheim)

Các chế phẩm cấy chứa risperidon được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn polyme trong dung môi rồi sau đó phân tán được chất vào trong dung dịch polyme đó. Các tỷ lệ phân bố kích thước hạt risperidon khác nhau sau đây được đánh giá trong cùng một chế phẩm:

- 25-350 micron: d_{0,1}, 25 micron và d_{0,9}, 350 micron (không quá 10% các hạt được chất có kích thước nhỏ hơn 25 micron, và không quá 10% các hạt được chất có kích thước lớn hơn 350 micron).
- 25-225 micron: d_{0,1}, 25 micron và d_{0,9}, 225 micron (không quá 10% các hạt được chất có kích thước nhỏ hơn 25 micron, và không quá 10% các hạt được chất có kích thước lớn hơn 225 micron).
- 90-150 micron: rây được qua rây có kích thước lỗ 90-150 micron
- 45-90 micron: rây được qua rây có kích thước lỗ 45-90 micron
- nghiền, <10 micron: được chất được nghiền đến d_{0,9} 10 micron (không quá 10% các hạt có kích thước lớn hơn 10 micron).

Kiểu giải phóng *in vitro*:

Quá trình giải phóng risperidon từ các chế phẩm tương ứng với chế phẩm B được đánh giá theo quy trình sau đây: lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg risperidon được tiêm từ các bơm tiêm nạp sẵn vào bình nón bằng kim 21G sau đó bổ sung cẩn thận môi trường giải phóng đã được làm ấm trước vào. Môi trường giải phóng này là 250 ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,4. Các bình nón này sau đó sẽ được cho vào lò ở nhiệt độ 37°C và cho lắc liên tục theo phương ngang ở tốc độ 50 vòng/phút. Tại những thời điểm đã định trước (2 giờ, 1 ngày, và định kỳ lên đến tối đa 35 ngày), 5 ml môi trường giải phóng được thu lại và thay thế bằng dung dịch đệm mới và lượng risperidon có mặt trong mẫu sẽ được xác định bằng quang phổ kế tử ngoại (UV).

Kiểu giải phóng risperidon từ viên cấy của ví dụ này được thể hiện trên hình 12. Kết quả được biểu diễn dưới dạng % risperidon giải phóng từ viên cấy là hàm số theo thời gian. Như có thể thấy trên hình 12, các hạt được chất nhỏ (dưới 10 micron) thuận lợi cho hoạt động khuếch tán của dược chất *in vitro* trong những ngày đầu tiên sau khi cấy chế phẩm, trái lại, việc sử dụng hỗn hợp có nhiều cỡ hạt, cả hạt lớn và hạt nhỏ, sẽ làm giảm hoạt động khuếch tán ban đầu.

Nồng độ dược chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho thỏ New Zealand

Các chế phẩm chứa risperidon tương ứng với chế phẩm A và B của ví dụ này được tiêm bắp cho thỏ trắng New Zealand nặng trung bình 3 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 15 mg risperidon và chế phẩm được tiêm vào chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số thỏ là 3 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ dược chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 38 ngày và 42 ngày.

Động học của các mức nồng độ dược chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ dược chất của hoạt phần risperidon thể hiện trên hình 13 và 14 cho các chế phẩm tương ứng là A và B. Các kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên các hình nói trên, việc tiêm một lượng chế phẩm A và B tương ứng với 15 mg risperidon cho thỏ trắng New Zealand sẽ cho các nồng độ dược chất ban đầu trong huyết tương ở mức trung bình và kiểm soát được, sau đó nồng độ dược chất trong huyết tương sẽ ở mức đáng kể trong ít nhất 21 ngày. Kích thước hạt nhỏ sẽ làm tăng mức nồng độ dược chất ban đầu trong huyết tương và thu hẹp các mức nồng độ dược chất trong huyết tương có tác dụng điều trị. Việc sử dụng kích thước hạt lớn, để không phải dùng loại hạt nhỏ, dẫn đến làm giảm đáng kể tác dụng giải phóng dược chất đột ngột ban đầu nhờ giảm hoạt động khuếch tán thuốc, nên làm chậm quá trình giải phóng dược chất cho đến khi nền polyme phân hủy. Như có thể thấy trên hình 14, việc sử dụng hỗn hợp các kích thước hạt dược chất có kiểm soát sẽ

giúp kiểm soát tốt hơn quá trình giải phóng dược chất ban đầu trong giai đoạn khuếch tán, sau đó các mức nồng độ dược chất trong huyết tương sẽ tăng lên khi polyme bắt đầu phân hủy.

Nồng độ dược chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho chó Beagle:

Các chế phẩm chứa risperidon tương ứng với chế phẩm B của ví dụ này được tiêm bắp cho chó Beagle nặng trung bình 10 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 25 mg risperidon và chế phẩm được tiêm bắp tại chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số chó là 3 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ dược chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 38 ngày và 42 ngày.

Động học của các mức nồng độ dược chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 15. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon.

Việc tiêm các chế phẩm chứa risperidon tương ứng với chế phẩm B của ví dụ này với lượng tương đương 25 mg risperidon cho chó Beagle sẽ cho các mức nồng độ dược chất ban đầu trong huyết tương được kiểm soát, sau đó duy trì được các mức dược chất trong huyết tương đáng kể lên đến ít nhất 28 ngày như có thể thấy trên hình 15. Như trước đây đã lưu ý về việc tiêm bắp chế phẩm B cho thỏ (hình 13 và 14), việc tiêm cùng chế phẩm này cho chó đã cho thấy tác dụng thay đổi như nhau tùy theo kích thước của hạt dược chất: Các hạt nhỏ (<10 micron) làm giảm mức dược chất ban đầu trong huyết tương cao hơn và mức độ giảm tương đối nhanh so với hỗn hợp các kích thước hạt chứa cả hạt nhỏ lẫn hạt lớn (25-225 micron), hỗn hợp này có thể làm giảm các mức nồng độ dược chất ban đầu trong huyết tương và giúp duy trì mức dược chất đều đặn hơn theo thời gian.

Ví dụ 9: Nghiên cứu đánh giá độ nhớt của dung dịch polyme

Các chế phẩm cấy chứa risperidon của ví dụ này được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn polyme trong dung môi DMSO hoặc NMP rồi sau đó phân tán được chất vào trong dung dịch polyme đó. Các chế phẩm chứa thành phần như sau để thu được những dung dịch polyme có độ nhớt khác nhau:

Loại Polyme	Polyme (%)	Độ nhớt của dung dịch polyme (Pa.s)
Resomer®RG503	10	0,03
Resomer®RG752S	30	0,10
Resomer®RG503	20	0,18
Resomer®RG752S	40	0,43
Resomer®RG753S	30	0,66
Resomer®RG503	30	1,12
Resomer®RG503	35	2,73
Resomer®RG504	30	6,12
Resomer®RG503	40	6,77

RG752S, và RG753S, polyme của axit lactic/glycolic với tỷ lệ 75:25 (Boehringer Ingelheim)

RG503 và RG504, polyme của axit lactic/glycolic với tỷ lệ 50:50 (Boehringer Ingelheim)

Kiểu giải phóng *in vitro*

Quá trình giải phóng risperidon từ các chế phẩm này được đánh giá theo quy trình sau đây: lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg risperidon được tiêm từ các bơm tiêm nạp sẵn vào bình nón bằng kim 21G sau đó bổ sung cẩn thận môi trường giải phóng đã được làm ấm trước vào. Môi trường giải phóng này là 250 ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,4. Các bình nón này sau đó sẽ được cho vào lò ở nhiệt độ 37°C và cho lắc liên tục theo phương ngang ở tốc độ 50 vòng/phút. Tại những thời điểm đã

định trước (2 giờ, 1 ngày, và định kỳ lên đến tối đa 42 ngày), 5 ml môi trường giải phóng được thu lại và thay thế bằng dung dịch đệm mới và lượng risperidon có mặt trong mẫu sẽ được xác định bằng quang phổ kế tử ngoại (UV).

Kiểu giải phóng risperidon từ viên cấy của ví dụ này được thể hiện trên hình 16. Kết quả được biểu diễn dưới dạng % risperidon giải phóng từ viên cấy là hàm số theo thời gian. Như có thể thấy trên hình 16, các độ nhớt thấp của dung dịch polyme dẫn đến hoàn toàn không kiểm soát được (0,03 Pa.s) và hoạt động khuếch tán ban đầu nhanh và cao (0,18 Pa.s) của risperidon. Mặt khác, các độ nhớt của dung dịch polyme nằm trong khoảng 1,12-6,77 Pa.s giúp hoạt động khuếch tán được chất *in vitro* được kiểm soát tốt trong những ngày đầu tiên sau khi cấy chế phẩm, sau đó tốc độ giải phóng được chất được duy trì ở mức trung bình đến 35-42 ngày.

Nồng độ được chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho thỏ New Zealand

Các chế phẩm chứa risperidon của ví dụ này được tiêm bắp cho thỏ trắng New Zealand nặng trung bình 3 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 15 mg risperidon và chế phẩm được tiêm vào chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số thỏ là 3 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ được chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày.

Động học của các mức nồng độ được chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 17, 18 và 19. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên các hình này, việc tiêm một lượng chế phẩm tương ứng với 15 mg risperidon cho thỏ trắng New Zealand khi những chế phẩm đó có độ nhớt của dung dịch polyme thấp (0,1 Pa.s) dẫn đến các mức nồng độ được chất ban đầu trong huyết tương cao nhưng các mức này giảm nhanh. Độ nhớt của dung dịch polyme trung bình (0,43 Pa.s) vẫn cho các mức nồng độ được chất ban đầu trong huyết tương cao, dù chúng giảm ở mức

độ vừa phải hơn khi độ nhớt thấp. Trái lại, độ nhớt của dung dịch polyme cao hơn cho các mức nồng độ được chất ban đầu trong huyết tương kiểm soát được rồi sau đó các mức nồng độ được chất trong huyết tương đáng kể kéo dài ít nhất 21 ngày khi độ nhớt cao hơn 0,5 Pa.s. Nói chung, khoảng độ nhớt ưu tiên của dung dịch polyme là từ 0,5 đến 7,0 Pa.s, và khoảng ưu tiên hơn là từ 0,7 đến 2,0 Pa.s.

Ví dụ 10: Nghiên cứu đánh giá các tỷ lệ khối lượng được chất/polyme khác nhau

Các chế phẩm cấy chứa risperidon được bào chế bằng cách hòa tan polyme Resomer®RG503 trong dung môi rồi sau đó phân tán được chất với các lượng thích hợp để thu được các tỷ lệ khối lượng được chất/polyme sau đây, tính theo tỷ lệ phần trăm trọng lượng risperidon trên trọng lượng polyme + risperidon:

Tỷ lệ khối lượng của risperidon/polyme [Risperidon/(Polyme+Risperidon) (% trọng lượng/trọng lượng)]							
15,0	20,0	25,0	30,0	33,3	35,0	37,5	40,0

Kiểu giải phóng *in vitro*

Quá trình giải phóng risperidon từ một số chế phẩm của ví dụ này được đánh giá theo quy trình sau đây: lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg risperidon được tiêm từ các bơm tiêm nạp sẵn vào bình nón bằng kim 21G sau đó bổ sung cẩn thận môi trường giải phóng đã được làm ấm trước vào. Môi trường giải phóng này là 250 ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,4. Các bình nón này sau đó sẽ được cho vào lò ở nhiệt độ 37°C và cho lắc liên tục theo phương ngang ở tốc độ 50 vòng/phút. Tại những thời điểm đã định trước (2 giờ, 1 ngày, và định kỳ lên đến tối đa 42 ngày), 5 ml môi trường giải phóng được thu lại và thay thế bằng dung dịch đệm mới và lượng risperidon có mặt trong mẫu sẽ được xác định bằng quang phổ kế tử ngoại (UV).

Kiểu giải phóng risperidon từ chế phẩm này được thể hiện trên hình 20. Kết quả được biểu diễn dưới dạng % risperidon giải phóng từ chế phẩm là hàm số theo thời gian. Khoảng tỷ lệ risperidon/polyme nằm trong khoảng 15-35% trong ví dụ này cho thấy hoạt động khuếch tán ban đầu của risperidon *in vitro* có thể chấp nhận được và thời gian giải phóng dài hơn 28 ngày. Mặt khác, tỷ lệ 40% cho thấy quá trình giải

phóng dược chất *in vitro* không kiểm soát được thỏa đáng, có lẽ là do lượng polyme có mặt trong chế phẩm không đủ để nhốt risperidon vào trong chất nền ở mức độ thỏa đáng.

Nồng độ dược chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho thỏ New Zealand

Một số chế phẩm chứa risperidon của ví dụ này được tiêm bắp cho thỏ trắng New Zealand nặng trung bình 3 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 15 mg risperidon và chế phẩm được tiêm vào chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số thỏ là 3 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ dược chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 38 ngày và 42 ngày.

Động học của các mức nồng độ dược chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 21 và 22. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên các hình này, việc tiêm một lượng chế phẩm tương ứng với 15 mg risperidon cho thỏ trắng New Zealand dẫn đến những trường hợp đã trình bày trong ví dụ này để cho thấy các mức dược chất trong huyết tương từ ngày đầu cho đến ít nhất là 24 ngày. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, các chế phẩm dẫn đến những mức dược chất ban đầu trong huyết tương ở mức trung bình và kiểm soát được rồi sau đó là những mức đều đặn trong 24 ngày, không có chênh lệch cao giữa các mức dược chất ban đầu trong huyết tương (ngày đầu) và những mức nồng độ dược chất trong những ngày kế tiếp. Trái lại, trong những trường hợp khác, các chế phẩm dẫn đến những mức nồng độ dược chất ban đầu trong huyết tương không kiểm soát được thỏa đáng, cho thấy những mức dược chất trong huyết tương cao trong ngày đầu tiên rồi giảm đáng kể trong những ngày kế tiếp cho đến khi các mức dược chất trong huyết tương ổn định và được duy trì cho đến khi dược chất đã được giải phóng hoàn toàn. Những phát hiện này dẫn đến ngạc nhiên bất ngờ, vì theo dự kiến nếu tỷ lệ khối lượng của dược chất/polyme càng thấp, thì quá trình giải phóng dược chất ban đầu càng kiểm soát được tốt hơn do

polyme có mặt nhiều sẽ nhốt giữ được thuốc. Tuy nhiên, điều mà các tác giả sáng chế phát hiện được ở đây là các tỷ lệ dưới 25% không thể giải phóng risperidon được thỏa đáng và hoạt động khuếch tán từ chế phẩm cũng cao trong thời gian đầu sau khi dùng chế phẩm. Mặt khác, các tỷ lệ nằm trong khoảng từ 25-35% có khả năng cho mức nồng độ được chất trong huyết tương đều đặn hơn ngay từ đầu với độ chênh lệch giữa các mức ban đầu (ngày đầu tiên) và những mức kế tiếp (trong những ngày kế tiếp) thấp hơn. Cuối cùng là, việc tăng tỷ lệ này lên trên 35% sẽ cho các mức được chất ban đầu trong huyết tương cao hơn so với các mức thu được trong những ngày kế tiếp, nên trị số 35% của tỷ lệ này được xem là giới hạn của lượng polyme tối thiểu cần thiết để nhốt risperidon có hiệu quả vào trong nền của chế phẩm. Nói chung, khoảng tỷ lệ khối lượng risperidon/polyme ưu tiên nằm trong khoảng từ 25% đến 35%. Trị số ưu tiên nhất là khoảng 33%.

Nồng độ được chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho chó Beagle

Các chế phẩm chứa risperidon của ví dụ này tương ứng với tỷ lệ khối lượng được chất/polyme là 20% và 33,3% được tiêm bắp cho chó Beagle nặng trung bình 10 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 25 mg risperidon và chế phẩm được tiêm bắp tại chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số chó là 3 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ được chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 38 ngày và 42 ngày.

Động học của các mức nồng độ được chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 23. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên hình nói trên, việc tiêm một lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg risperidon cho chó Beagle cho các mức nồng độ được chất ban đầu trong huyết tương được kiểm soát tốt với các mức đều đặn lên đến ít nhất 35 ngày. Và như đã mô tả trước đây với chó, tỷ lệ khối lượng được chất/polyme trong khoảng 25-35%, cho khả năng kiểm soát đáng kinh ngạc đối với quá trình giải phóng được chất so với những tỷ lệ thấp hơn (dưới

25%), nhờ vậy kiểm soát được hoạt động khuếch tán ban đầu rồi sau đó được chất sẽ được giải phóng đều đặn hơn, nên thu được các mức được chất trong huyết tương hài hòa hơn.

Ví dụ 11: Nghiên cứu đánh giá các tỷ lệ dung dịch polyme/dược chất khác nhau

Các chế phẩm cấy chứa risperidon của ví dụ này được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn polyme Resomer®RG503 (RG503, axit lactic/glycolic với tỷ lệ 50:50, Boehringer Ingelheim) trong dimetyl sulfoxit rồi phân tán được chất vào dung dịch polyme đó và điều chỉnh theo các tỷ lệ khối lượng dung dịch polyme/risperidon khác nhau (trọng lượng/trọng lượng): 6,7, 10, 11,4, 14 và 19, tính theo tỷ lệ phần trăm trọng lượng của dung dịch polyme so với được chất.

Nồng độ được chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho thỏ New Zealand

Chế phẩm chứa risperidon của ví dụ này được tiêm bắp cho thỏ trắng New Zealand nặng trung bình 3 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 15 mg risperidon và chế phẩm được tiêm vào chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số thỏ là 2 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ được chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 38 ngày và 42 ngày.

Động học của các mức nồng độ được chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 24. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên hình nói trên, việc tiêm một lượng chế phẩm tương ứng với 15 mg risperidon cho thỏ trắng New Zealand sẽ cho các mức được chất ban đầu trong huyết tương được kiểm soát tốt sau khi dùng chế phẩm 4 giờ, các mức nồng độ được chất này được duy trì đến 28 ngày với tất cả mọi tỷ lệ dung dịch polyme/risperidon, mặc dù tỷ lệ dung dịch polyme/risperidon càng thấp, thì càng thu được các mức được chất đều đặn hơn. Tuy nhiên, trị số 19 không được xem là thỏa đáng vì có thể kiểm soát được mức độ giải

phóng (và mức độ được chất trong huyết tương) trong thời gian ban đầu rất ngắn khoảng 24 giờ đầu tiên, nhưng không kiểm soát được trong những ngày sau đó (từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5). Vì vậy, chế phẩm phù hợp nên có tỷ lệ dung dịch polyme/được chất dưới 15 và thấp nhất là đến trị số cuối đã được thử nghiệm (4).

Ví dụ 12: Nghiên cứu đánh giá các tỷ lệ dung môi/được chất khác nhau

Các chế phẩm cấy chứa risperidon được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn polyme Resomer®RG503 (RG503, axit lactic/glycolic với tỷ lệ 50:50, Boehringer Ingelheim) trong dimetyl sulfoxit rồi phân tán được chất vào dung dịch polyme đó và điều chỉnh theo các tỷ lệ dung môi/risperidon khác nhau từ 4,7 đến 11,4 (trọng lượng/trọng lượng), tính theo tỷ lệ phần trăm trọng lượng của dung môi so với được chất.

Nồng độ được chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho thỏ New Zealand

Các chế phẩm chứa risperidon của ví dụ này được tiêm bắp cho thỏ trắng New Zealand nặng trung bình 3 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 15 mg risperidon và chế phẩm được tiêm vào chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số thỏ là 2 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ được chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 38 ngày và 42 ngày.

Động học của các mức nồng độ được chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 25. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên hình nói trên, việc tiêm một lượng chế phẩm tương ứng với 15 mg risperidon cho thỏ trắng New Zealand sẽ cho các mức được chất ban đầu trong huyết tương sau khi dùng chế phẩm 4 giờ, các mức nồng độ được chất này được duy trì đến 28 ngày với tất cả các tỷ lệ dung môi/risperidon, dù tỷ lệ dung môi/risperidon càng thấp, thì càng thu được các mức được chất đều đặn hơn. Tất cả các tỷ lệ nghiên cứu đều cho thấy khả năng kiểm

soát thỏa đáng các mức được chất ban đầu trong huyết tương trong 24 giờ đầu tiên, tuy nhiên, tỷ lệ 11,4 không được xem là thỏa đáng vì nó thể hiện khả năng không kiểm soát được hoạt động khuếch tán/giải phóng được chất trong những ngày sau đó (từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5). Vì vậy, tỷ lệ dung môi/risperidon phù hợp nên thấp hơn 10 và cho đến ít nhất là trị số thấp nhất đã được thử nghiệm (4).

Ví dụ 13: Nghiên cứu đánh giá việc bổ sung chất điều chỉnh độ pH

Các chế phẩm cấy chứa risperidon giống nhau được bào chế bằng cách hòa tan hoàn toàn polyme trong dung môi (DMSO) rồi phân tán được chất vào dung dịch polyme đó với việc tùy ý bổ sung thêm chất kiềm như magie hydroxit.

Thành Phần	Lượng (mg)	
	Không chất kiềm	Có chất kiềm
Resomer®RG503 (polyme)	100	100
Risperidon	25	25
Dimetyl sulfoxit (dung môi)	233,3	233,3
Magie Hydroxit	--	8,3

RG503, polyme của axit lactic/glycolic với tỷ lệ 50:50 (Boehringer Ingelheim)

Nồng độ được chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho thỏ New Zealand

Các chế phẩm chứa risperidon của ví dụ này được tiêm bắp cho thỏ trắng New Zealand nặng trung bình 3 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 15 mg risperidon và chế phẩm được tiêm vào chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số thỏ là 2 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ được chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 38 ngày và 42 ngày.

Động học của các mức nồng độ được chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức

nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 26. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên hình nói trên, việc tiêm một lượng chế phẩm tương ứng với 15 mg risperidon cho thỏ trắng New Zealand sẽ cho các mức nồng độ được chất ban đầu trong huyết tương kéo dài từ 4 giờ sau khi dùng chế phẩm cho đến ít nhất 23 ngày. Tuy nhiên, nếu bổ sung chất kiểm vào nền polyme, sẽ đạt được các mức được chất trong huyết tương đều đặn hơn bắt đầu từ 4 giờ sau khi dùng chế phẩm và mở rộng thời gian đạt được những mức nồng độ được chất trong huyết tương có tác dụng điều trị lên đến ít nhất 32 ngày.

Ví dụ 14: Nghiên cứu đánh giá việc hoàn nguyên chế phẩm

Các chế phẩm cấy chứa risperidon được bào chế theo thành phần sau đây:

Thành Phần	Lượng (mg)
Resomer [®] RG503 (polyme)	50
Risperidon	25
Dimetyl sulfoxit (dung môi)	166,7

RG503, polyme của axit lactic/glycolic với tỷ lệ 50:50 (Boehringer Ingelheim)

Risperidon được chọn dùng cho các chế phẩm trong ví dụ này có tỷ lệ phân bố kích thước hạt từ 25-225 micron (không quá 10% các hạt được chất có kích thước nhỏ hơn 25 micron, và không quá 10% các hạt có kích thước lớn hơn 225 micron). Ba phương pháp khác nhau đã được áp dụng để hoàn nguyên chế phẩm này:

A) Lọ. Dung dịch polyme được bào chế bằng cách cân những lượng polyme và dung môi phù hợp rồi trộn chúng lại với nhau bằng cách khuấy ở tốc độ cao cho đến khi polyme hòa tan hoàn toàn trong dung môi. Sau đó, thêm một lượng risperidon phù hợp vào dung dịch polyme này và khuấy trộn để thu được huyền phù đồng nhất.

B) Bơm tiêm. Risperidon, polyme và dung môi được cân trong những chiếc bơm tiêm riêng. Dung dịch polyme được bào chế sau đó bằng cách nối các bơm tiêm tương ứng lại bằng một đầu nối dẫn chất lỏng để dung môi truyền từ bơm tiêm chứa nó

sang bơm tiêm chứa polyme rồi sử dụng pít tông của các bơm tiêm để đẩy qua đẩy lại nhiều lần. Sau khi polyme hòa tan hoàn toàn trong dung môi, nối bơm tiêm thứ ba chứa risperidon vào rồi đẩy qua đẩy lại nhiều lần nữa cho đến khi thu được huyền phù đồng nhất.

C) Làm đông khô. Polyme và risperidon được làm đông khô trong một bơm tiêm nạp sẵn và dung môi được nạp vào bơm tiêm thứ hai. Các bơm tiêm được nối với nhau qua một đầu nối dẫn chất lỏng rồi dung môi được đẩy sang bơm tiêm chứa hỗn hợp polyme-risperidon đông khô rồi đẩy qua đẩy lại nhiều lần cho đến khi thu được huyền phù đồng nhất.

Các phương pháp bào chế B và C cũng có thể được thực hiện bằng cách nối trực tiếp các bơm tiêm bằng cách sử dụng bơm tiêm luer kiểu đực-cái.

Kiểu giải phóng *in vitro*:

Quá trình giải phóng risperidon từ các chế phẩm tương ứng với ba phương pháp khác nhau được đánh giá theo quy trình sau đây: lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg risperidon được tiêm từ các bơm tiêm nạp sẵn vào bình nón bằng kim 21G sau đó bổ sung cẩn thận môi trường giải phóng đã được làm ấm trước vào. Môi trường giải phóng này là 250 ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,4. Các bình nón này sau đó sẽ được cho vào lò ở nhiệt độ 37°C và cho lắc liên tục theo phương ngang ở tốc độ 50 vòng/phút. Tại những thời điểm đã định trước (2 giờ, 1 ngày, 3 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày và 35 ngày), 5 ml môi trường giải phóng được thu lại và thay thế bằng dung dịch đệm mới, và lượng risperidon có mặt trong mẫu sẽ được xác định bằng quang phổ kế tử ngoại (UV).

Kiểu giải phóng risperidon từ viên cấy này được thể hiện trên hình 27. Kết quả được biểu diễn dưới dạng % risperidon giải phóng từ chế phẩm là hàm số theo thời gian. Như có thể thấy trên hình 27, kiểu giải phóng được chất của các chế phẩm cấy được bào chế theo ba phương pháp khác nhau này là như nhau trong 2 tuần đầu tiên. Tuy nhiên, sau 14 ngày phương pháp bào chế A (lọ) cho mức độ giải phóng được chất hơi thấp hơn, có lẽ do độ rỗng xốp của viên cấy cao hơn so với 2 phương pháp kia vì không khí đi vào chế phẩm trong quá trình hoàn nguyên.

Nồng độ được chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho thỏ New Zealand

Các chế phẩm chứa risperidon của ví dụ này được tiêm bắp cho thỏ trắng New Zealand nặng trung bình 3 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 15 mg risperidon và chế phẩm được tiêm vào chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số thỏ là 2 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ được chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 38 ngày và 42 ngày.

Động học của các mức nồng độ được chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 28. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên hình nói trên, việc tiêm một lượng chế phẩm tương ứng với 15 mg risperidon cho thỏ trắng New Zealand sẽ cho các mức nồng độ được chất ban đầu trong huyết tương kéo dài từ 4 giờ sau khi dùng chế phẩm cho đến ít nhất 28 ngày. Các phương pháp hoàn nguyên chế phẩm nạp sẵn trong những dụng cụ chứa khác nhau bằng cách trộn (Phương pháp B và C) cho các mức nồng độ được chất ban đầu trong huyết tương hơi cao hơn. Điều này có thể là do các chế phẩm cấy bào chế bằng hai phương pháp này so với phương pháp A (bào chế trong lọ) có độ rỗng xốp cao hơn, nên tốc độ khuếch tán ban đầu cao hơn. Đây cũng có thể là lý do khiến cho các mức được chất trong huyết tương cao hơn trong tuần đầu tiên sau khi dùng chế phẩm.

Nồng độ được chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho chó Beagle:

Các chế phẩm chứa risperidon của ví dụ này cũng được tiêm bắp cho chó Beagle nặng trung bình 10 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 25 mg risperidon và chế phẩm được tiêm bắp tại chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số chó là 3 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ được chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 14 ngày, 17 ngày, 21 ngày, 24 ngày, 28 ngày, 31 ngày, 35 ngày, 38 ngày và 42 ngày.

Động học của các mức nồng độ được chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có

hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 29. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên hình nói trên, việc tiêm một lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg risperidon cho chó Beagle cho các mức được chất ban đầu trong huyết tương được kiểm soát tốt với các mức đều đặn được duy trì đến ít nhất 35 ngày bằng những phương pháp bào chế khác nhau như tạo ra dung dịch polyme trước rồi thêm được chất vào sau (lọ, phương pháp A) hoặc bằng cách hoàn nguyên trực tiếp từ các thành phần ở dạng rắn (bom tiêm, phương pháp B).

Ví dụ 15: Nghiên cứu đánh giá tác dụng của việc tiết trùng bằng quá trình chiếu xạ

Trong ví dụ này, thành phần của các chế phẩm cấy chứa risperidon dưới đây luôn duy trì được lượng được chất, polyme và dung môi bằng nhau:

Chế phẩm	Chiếu xạ (KGy)	Tỷ lệ lactic/ glycolic của polyme	Nhóm cuối mạch của polyme	Khối lượng phân tử trung bình (g/mol)	Độ nhớt của dung dịch polyme (Pa.s)	Dung môi
A	0	50:50	khóa	27,020	1,62	DMSO
B	10	50:50	khóa	23,189	1,30	DMSO
C	15	50:50	khóa	22,182	1,00	DMSO
D	25	50:50	khóa	20,991	0,81	DMSO
E	0	50:50	khóa	39,708	5,97	DMSO
F	25	50:50	khóa	27,891	1,78	DMSO

Chế phẩm cấy được bào chế bằng cách hoàn nguyên trực tiếp 2 bơm tiêm nạp sẵn, chiếc thứ nhất chứa hỗn hợp polyme và risperidon, chiếc thứ hai chứa dung môi. Các bơm tiêm được nối lại với nhau.

Các bơm tiêm chứa hỗn hợp polyme và risperidon được tiệt trùng bằng cách chiếu xạ β trong khoảng 10-25 KGy. Bảng trên cho thấy, hai loại polyme khác nhau được thử nghiệm, loại thứ nhất là polyme 50:50 được khóa mạch có khối lượng phân tử trung bình 27.020 g/mol, không được chiếu xạ hoặc được chiếu xạ ở 10, 15 hoặc 25 KGy, và loại kia là polyme 50:50 được khóa mạch có khối lượng phân tử trung bình 39.708 g/mol, không được chiếu xạ hoặc được chiếu xạ ở 25 KGy.

Chế phẩm A và E đã được chiếu xạ tiệt trùng bị thay đổi thành phần do khối lượng phân tử của polyme bị thay đổi trong quá trình chiếu xạ; tuy nhiên, độ nhớt đặc trưng không giảm xuống dưới mức 0,25 dL/g trong bất kỳ trường hợp nào, và độ nhớt của dung dịch polyme được duy trì trong khoảng 0,5-7 Pa.s là khoảng mà trước đây đã nghiên cứu là phù hợp với loại chế phẩm cấy kéo dài này (Ví dụ 9).

Kiểu giải phóng *in vitro*:

Quá trình giải phóng risperidon từ các chế phẩm của ví dụ này được đánh giá theo quy trình sau đây. Lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg risperidon được tiêm từ các bơm tiêm nạp sẵn vào bình nón có môi trường giải phóng đã được làm ấm trước bằng kim 21G. Môi trường giải phóng này là 250 ml dung dịch đệm phosphat có độ pH=7,4. Các bình nón này sau đó sẽ được cho vào lò ở nhiệt độ 37°C và cho lắc liên tục theo phương ngang ở tốc độ 50 vòng/phút. Tại những thời điểm đã định trước (2 giờ, 1 ngày, và định kỳ lên đến 28 ngày), 5 ml môi trường giải phóng được thu lại và thay thế bằng dung dịch đệm mới và lượng risperidon có mặt trong mẫu sẽ được xác định bằng quang phổ kế tử ngoại (UV). Kiểu giải phóng risperidon từ viên cấy của ví dụ này được thể hiện trên hình 30 và hình 31. Kết quả được biểu diễn dưới dạng % mức độ giải phóng được chất từ viên cấy là hàm số theo thời gian.

Như có thể thấy trên hình 30, quá trình giải phóng risperidon từ cùng một chế phẩm mà không được chiếu xạ (chế phẩm A) hoặc được chiếu xạ ở các mức khác nhau (chế phẩm B, C và D) trong khoảng 10-25 Kgy có những kiểu rất giống nhau vì độ nhớt của dung dịch polyme vẫn nằm trong khoảng thiết lập ưu tiên là từ 0,7 đến 2,0 Pa.s. Hình 31 cho thấy cách một polyme khác có khối lượng phân tử trung bình cao

(39.708 g/mol) (chế phẩm E) có kiểu giải phóng hơi thấp hơn, sau khi được chiếu xạ (chế phẩm F) lại có kiểu giải phóng gần giống với polyme có trọng lượng phân tử trung bình thấp hơn không được chiếu xạ (chế phẩm A), do khối lượng phân tử bị giảm trong quá trình tiệt trùng, chế phẩm thu được có thông số cơ bản là độ nhớt dung dịch polyme nằm trong khoảng ưu tiên là 0,7-2,0 Pa.s.

Nồng độ dược chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho thỏ New Zealand

Các chế phẩm chứa risperidon tương ứng với chế phẩm A, B, C, D và G của ví dụ này được tiêm bắp cho thỏ trắng New Zealand nặng trung bình 3 kg. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 15 mg risperidon và chế phẩm được tiêm vào chân sau bên trái bằng bơm tiêm với kim 20G. Tổng số thỏ cho mỗi chế phẩm là 3 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ dược chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 4 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 10 ngày và định kỳ lên đến 28 ngày.

Động học của các mức nồng độ dược chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 32 và hình 33. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên các hình này, việc tiêm một lượng chế phẩm tương đương với 15 mg risperidon cho thỏ trắng New Zealand cho các mức nồng độ thuốc trong huyết tương rất giống với dự đoán vì cách ứng xử của chế phẩm *in vitro* rất giống nhau sau khi được chiếu xạ. Hình 32 cho thấy những thay đổi không bình thường ở các mức dược chất trong huyết tương của hoạt phần risperidon khi chế phẩm chứa polyme có khối lượng phân tử trung bình 27.020 g/mol (chế phẩm A) được chiếu xạ ở mức 10, 15 hoặc 25 K Gy (tương ứng với chế phẩm B, C và D) vì thông số cơ bản như độ nhớt của dung dịch polyme vẫn nằm trong khoảng đã xác định trước đây được ưu tiên từ 0,7 đến 2,0 Pa.s.

Polyme có khối lượng phân tử trung bình cao hơn (39.708 g/mol), có độ nhớt dung dịch polyme vượt ra ngoài khoảng ưu tiên (5,97 Pa.s, chế phẩm E), khi được chiếu xạ ở mức 25 K Gy (vì khối lượng phân tử của polyme càng cao thì nó sẽ bị giảm

khối lượng phân tử ở mức độ cao tương ứng trong quá trình chiếu xạ) dẫn đến polyme có độ nhớt đặc trưng thấp hơn bị thấp hơn nữa, tuy nhiên độ nhớt của dung dịch polyme vẫn thỏa đáng là 1.78 Pa.s (chế phẩm F). Polyme có khối lượng phân tử cao hơn, sau khi chiếu xạ ở 25 Kgy, có cả khối lượng phân tử và độ nhớt của dung dịch polyme rất sát với loại polyme có khối lượng phân tử thấp hơn và không qua chiếu xạ (chế phẩm A), vì vậy dùng cách này để điều chỉnh thông số độ nhớt dung dịch polyme sẽ thu được các chế phẩm cấy giải phóng kéo dài thỏa đáng phù hợp với sáng chế, và đạt được cách ứng xử rất giống *in vivo* của chế phẩm (kiểu của các mức nồng độ được chất trong huyết tương) như trên hình 33.

Ví dụ so sánh 2 (không theo sáng chế)

Các chế phẩm cấy chứa risperidon được bào chế theo những quy trình được mô tả trong US 5,688,801.

Nồng độ được chất trong huyết tương *in vivo* sau khi tiêm bắp cho chó Beagle

Các chế phẩm chứa risperidon của ví dụ này được tiêm bắp cho chó Beagle nặng trung bình 10 kg sau khi phân tán lại các vi hạt vào trong 2 ml dung dịch carboxymetyl xenluloza 2,5% (trọng lượng) trong nước. Lượng tiêm vào tương ứng với liều 25 mg risperidon và chế phẩm được tiêm bắp ở chân sau bên trái. Tổng số chó là 6 con. Sau khi tiêm, các mức nồng độ được chất trong huyết tương được xác định vào thời điểm 0, 1 ngày, 2 ngày, 6 ngày, 9 ngày, 13 ngày, 15 ngày, 17 ngày, 19 ngày, 21 ngày, 23 ngày, 26 ngày, 29 ngày, 33 ngày, 35 ngày, 42 ngày và 56 ngày.

Động học của các mức nồng độ được chất tương ứng với hoạt phần risperidon được đánh giá bằng cách đo cả lượng risperidon và lượng sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là 9-OH-risperidon trong các mẫu huyết tương. Kiểu của các mức nồng độ trong huyết tương của hoạt phần risperidon được thể hiện trên hình 34. Kết quả được biểu diễn dưới dạng phần tăng thêm của tổng nồng độ risperidon và 9-OH-risperidon (ng/ml) là hàm số theo thời gian, vì hoạt tính điều trị của 9-OH-risperidon về cơ bản tương đương với hoạt tính điều trị của risperidon. Như có thể thấy trên hình nói trên, các kết quả của thử nghiệm này cho thấy việc dùng risperidon ở dạng vi hạt tạo sẵn, theo các quy trình được mô tả trong tình trạng kỹ thuật, không tạo ra các mức nồng độ đáng kể trong huyết tương của hoạt phần risperidon ở chó trước tuần thứ ba sau khi dùng chế phẩm. Các mức nồng độ được chất trong huyết tương của 6 con chó

này cũng có độ lặp lại kém, và thường quan sát thấy chúng tăng lên từ khoảng ngày thứ 21 cho đến khoảng ngày thứ 28 sau khi dùng chế phẩm, rồi giảm xuống ở tốc độ tương tự, tạo nên một cực đại của mức nồng độ được chất trong huyết tương trong thời gian khoảng 2 tuần. Các kiểu giải phóng này hoàn toàn khác với các kiểu giải phóng quan sát được trong các ví dụ theo sáng chế và cho thấy rõ ràng độ chênh lệch giữa các mức nồng độ được chất trong huyết tương của chế phẩm theo sáng chế với các mức nồng độ được chất trong huyết tương của chế phẩm theo tình trạng kỹ thuật.

Từ các thí nghiệm trên, có thể kết luận rằng độ nhớt của dung dịch polyme (polyme + dung môi) đã bất ngờ tác động mạnh hơn đến khả năng kiểm soát quá trình giải phóng được chất so với các yếu tố khác mà được cho là có tác dụng mạnh hơn, như bản chất của polyme hay nồng độ của nó. Kết quả này là bất ngờ và đáng ngạc nhiên so với giải pháp kỹ thuật đã biết.

Cũng có thể kết luận rằng, khi giảm tỷ lệ polyme xuống một mức nào đó mà lượng risperidon vẫn giữ nguyên, hoặc nói theo cách khác, là tỷ lệ khối lượng được chất/polyme tăng lên, thì mức độ giải phóng được chất ban đầu giảm xuống và vì vậy các mức nồng độ được chất trong huyết tương đều đặn hơn. Kết quả này cũng gây ngạc nhiên không kém, vì lượng polyme có mặt thấp vẫn được cho là gây giảm khả năng giữ thuốc khiến cho khả năng kiểm soát quá trình giải phóng được chất ban đầu kém hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm tiêm giải phóng dần chứa:

- dược chất là risperidon và/hoặc 9-OH-risperidon theo cách kết hợp bất kỳ của chúng;
- ít nhất một polyme tương hợp sinh học là copolyme của axit lactic và axit glycolic với tỷ lệ monome của axit lactic và axit glycolic nằm trong khoảng từ 50:50 đến 75:25, và
- ít nhất một dung môi trộn lẫn được với nước có mômen lưỡng cực nằm trong khoảng từ 3,9 đến 4,3 D,

trong đó độ nhớt của dung dịch chứa polyme và dung môi nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3,0 Pa.s và tỷ lệ khối lượng dung môi/dược chất nằm trong khoảng từ 4 đến 10,

khác biệt ở chỗ tỷ lệ khối lượng dược chất/polyme nằm trong khoảng từ 25% đến 35% tính theo tỷ lệ phần trăm trọng lượng của dược chất so với tổng trọng lượng của dược chất và polyme, và khác biệt ở chỗ tỷ lệ phân bố kích thước hạt của dược chất là như sau:

- dưới 10% các hạt nhỏ hơn 10 micron;
- dưới 10% các hạt lớn hơn 225 micron, và
- trị số $d_{0,5}$ nằm trong khoảng từ 60 đến 130 micron.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó dung môi là dimetylsulfoxit (DMSO).

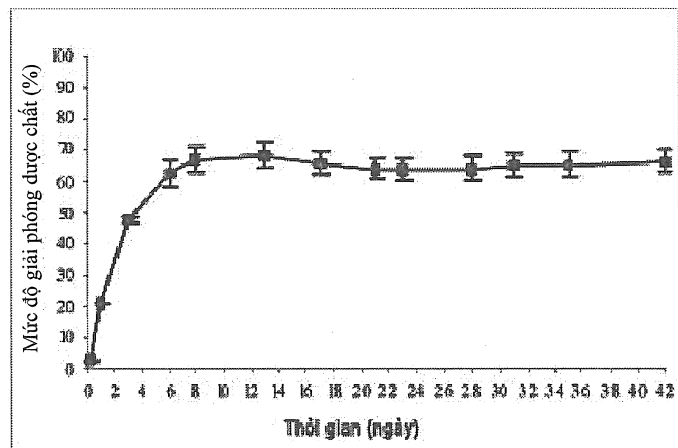
3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó tỷ lệ khối lượng dược chất/polyme là khoảng 33%.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó tỷ lệ khối lượng dung môi/dược chất nằm trong khoảng từ 4 đến 5.

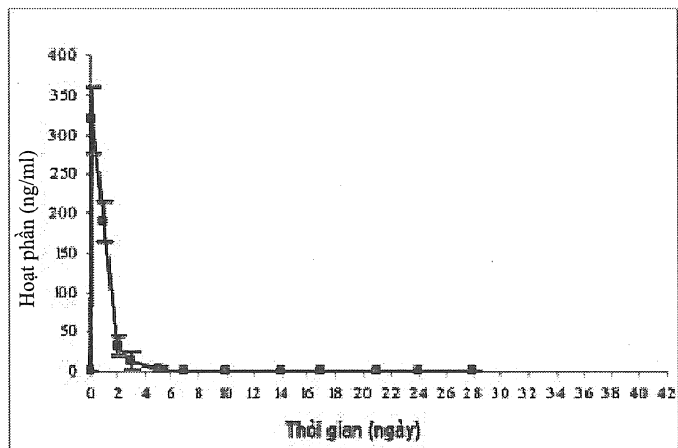
5. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó tỷ lệ khối lượng dung môi/dược chất là khoảng 4,66.

6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ giữa khối lượng của dung dịch chứa polyme và dung môi và khối lượng của dược chất nằm trong khoảng từ 5 đến 15.

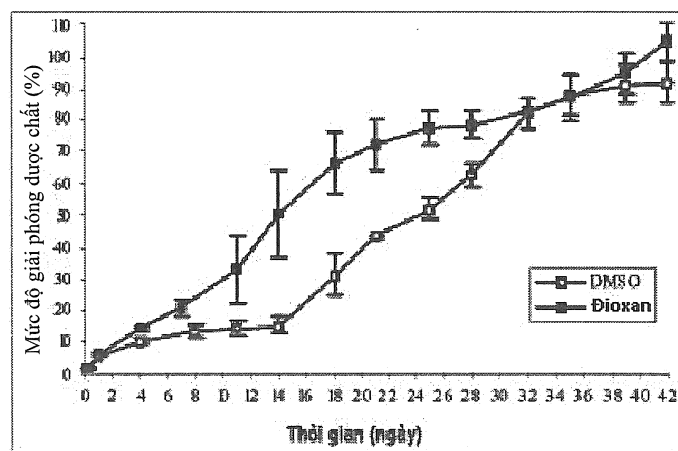
7. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó tỷ lệ giữa khối lượng của dung dịch chứa polyme và dung môi và khối lượng của dược chất nằm trong khoảng từ 5 đến 12.
8. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó tỷ lệ giữa khối lượng của dung dịch chứa polyme và dung môi và khối lượng của dược chất nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7.
9. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó tỷ lệ giữa khối lượng của dung dịch chứa polyme và dung môi và khối lượng của dược chất là khoảng 6,66.
10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa $\text{Mg}(\text{OH})_2$ với tỷ lệ mol nằm trong khoảng từ 2/5 đến 2/3, tính theo tỷ lệ mol của dược chất và $\text{Mg}(\text{OH})_2$.
11. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này là chế phẩm vô trùng.
12. Kit thích hợp để tạo ra viên cấy tại chỗ để phân hủy sinh học trong cơ thể chứa chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó dược chất và polyme tương hợp sinh học được chứa trong dụng cụ chứa thứ nhất, và dung môi được chứa trong dụng cụ chứa riêng biệt thứ hai.
13. Kit theo điểm 12, trong đó ít nhất một dụng cụ chứa trong số dụng cụ chứa thứ nhất và thứ hai là bơm tiêm, lọ thuốc tiêm, dụng cụ hay ống, thuộc loại sử dụng một lần hoặc không.
14. Kit theo điểm 13, trong đó cả dụng cụ chứa thứ nhất và thứ hai đều là bơm tiêm sử dụng một lần.
15. Kit theo điểm 14, trong đó các bơm tiêm có thể được nối với nhau bằng dụng cụ nối hoặc qua đường ren nối trực tiếp.



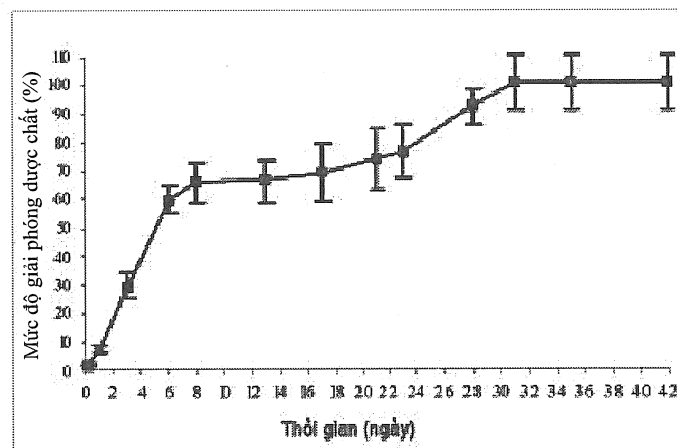
Hình 1



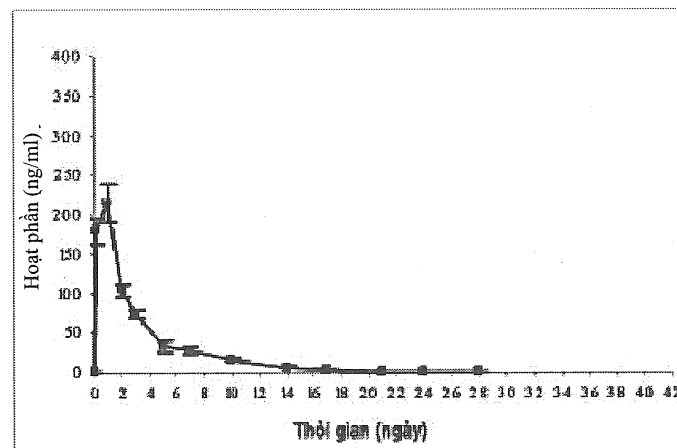
Hình 2



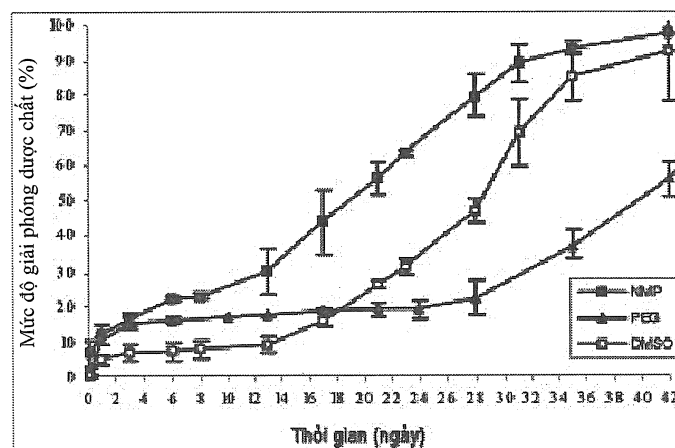
Hình 3



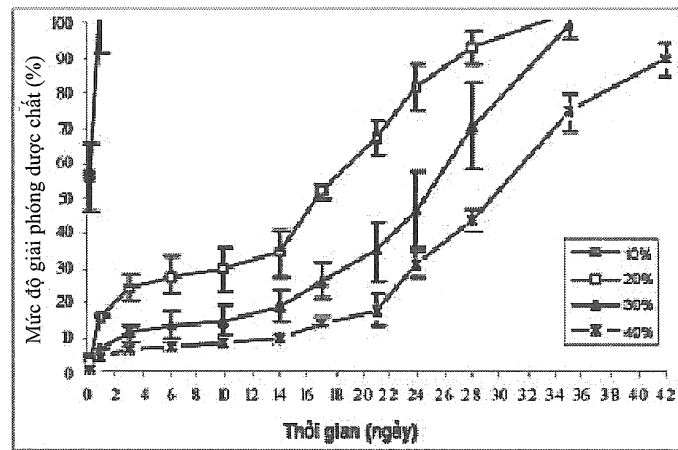
Hình 4



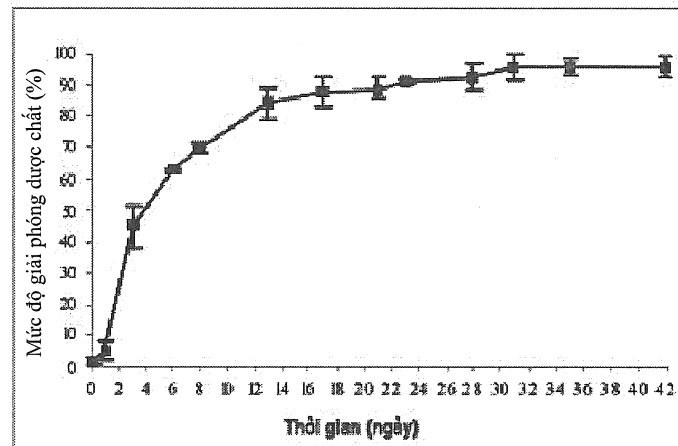
Hình 5



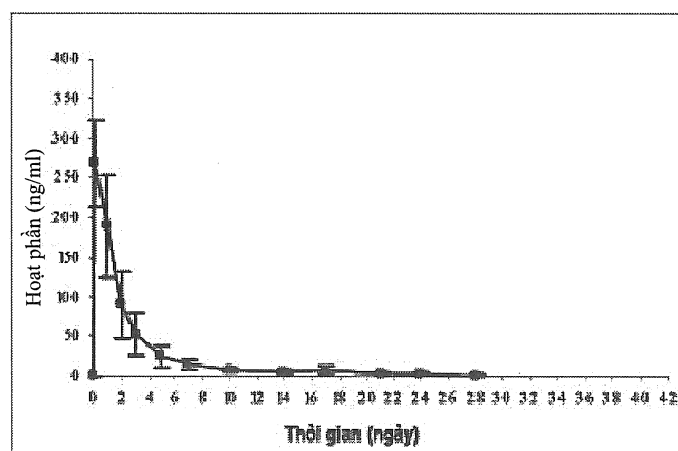
Hình 6



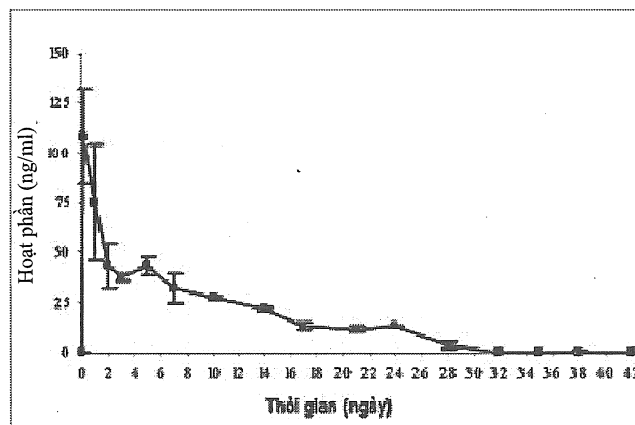
Hình 7



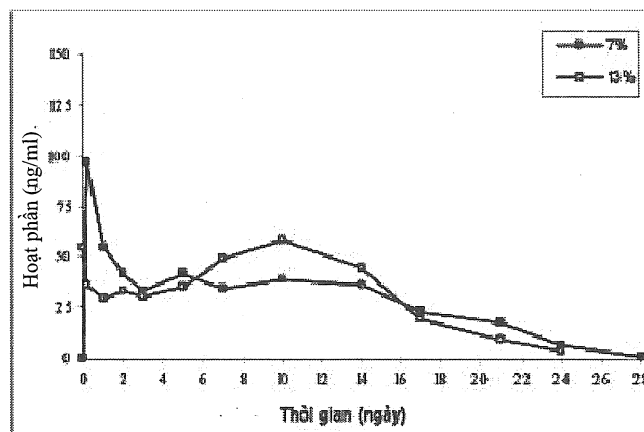
Hình 8



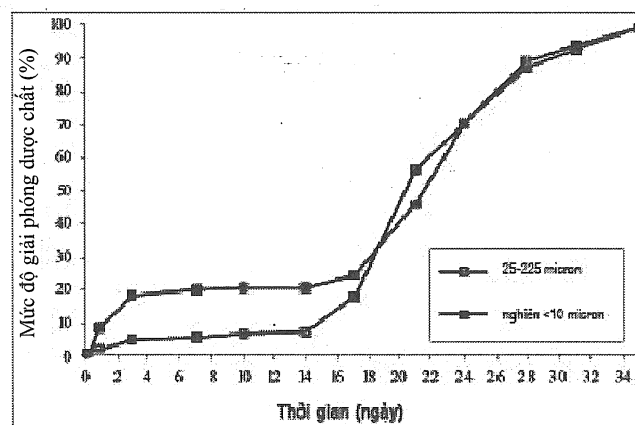
Hình 9



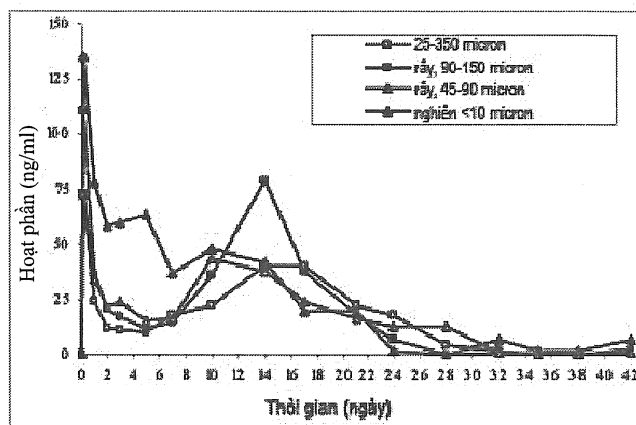
Hình 10



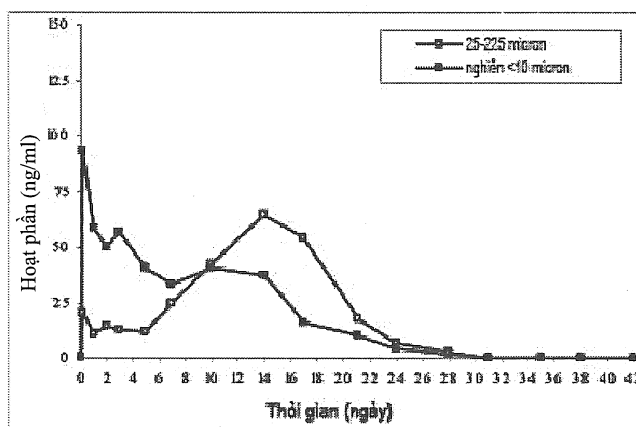
Hình 11



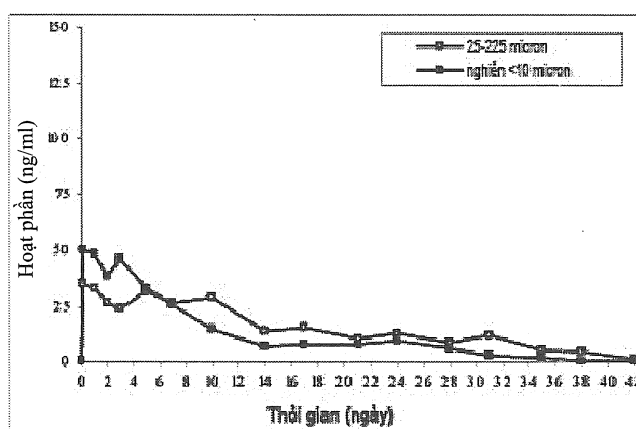
Hình 12



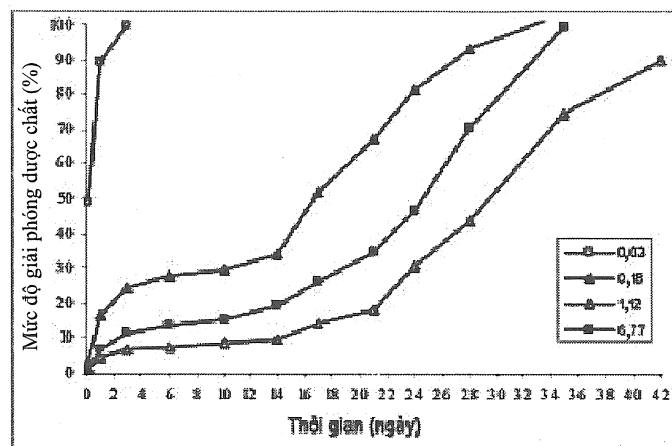
Hình 13



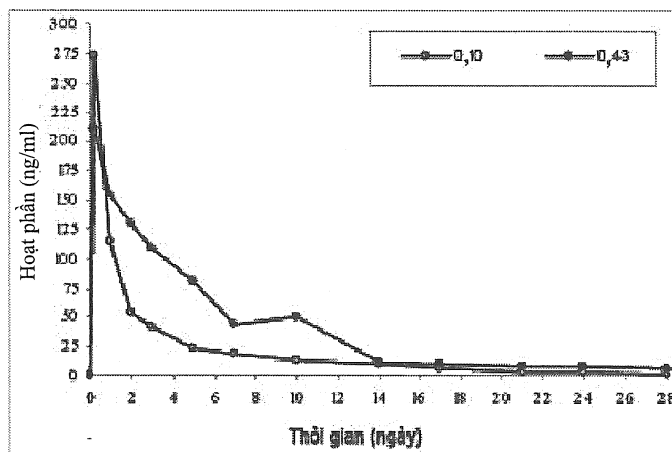
Hình 14



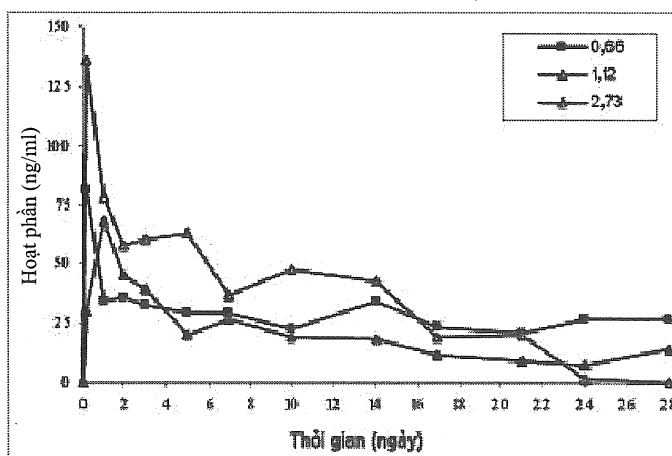
Hình 15



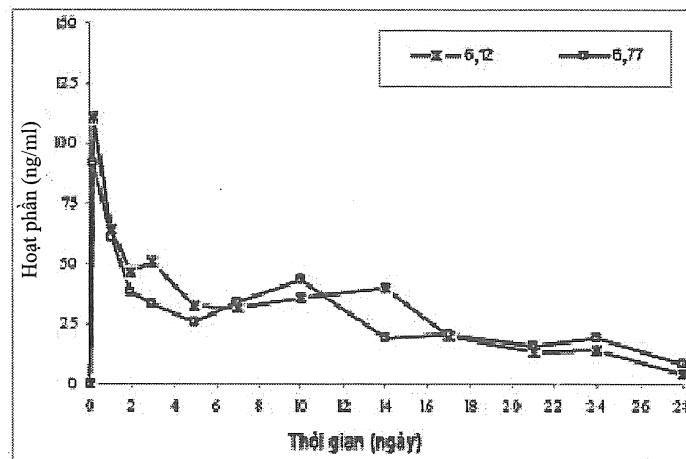
Hình 16



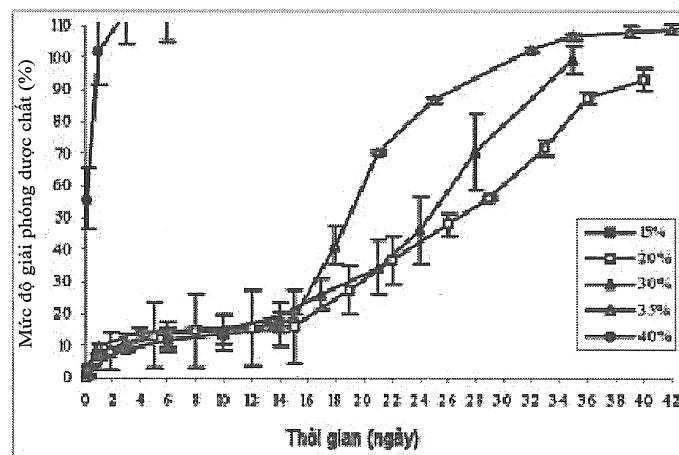
Hình 17



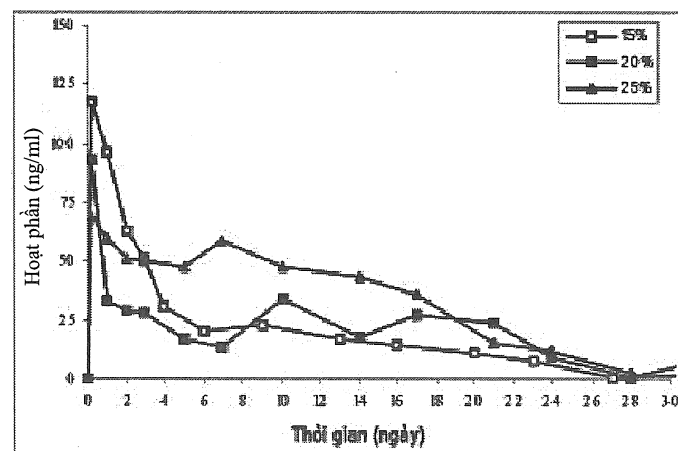
Hình 18



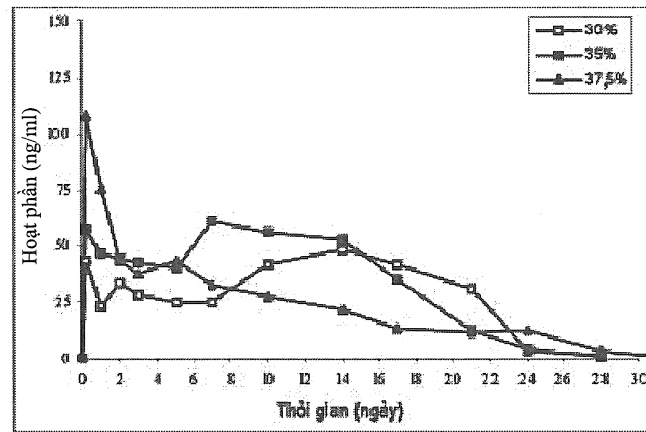
Hình 19



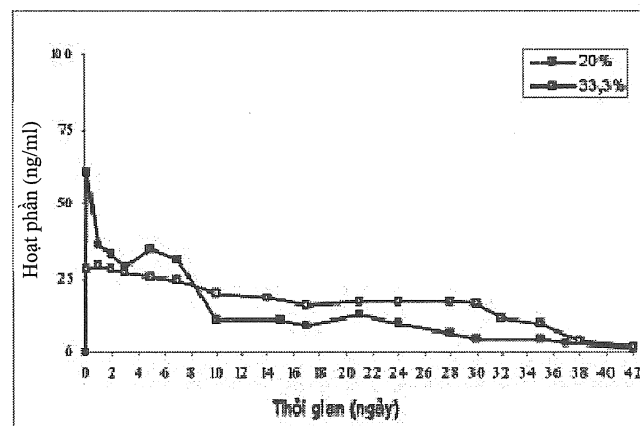
Hình 20



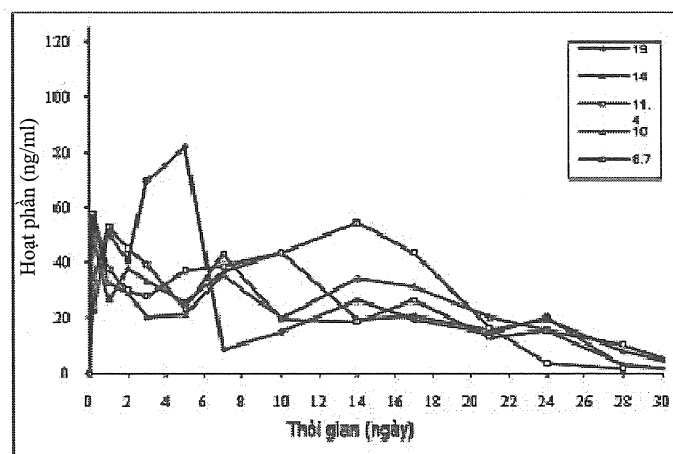
Hình 21



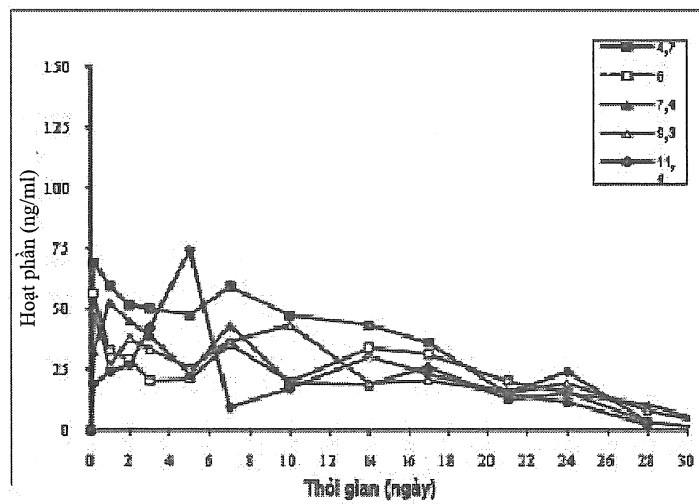
Hình 22



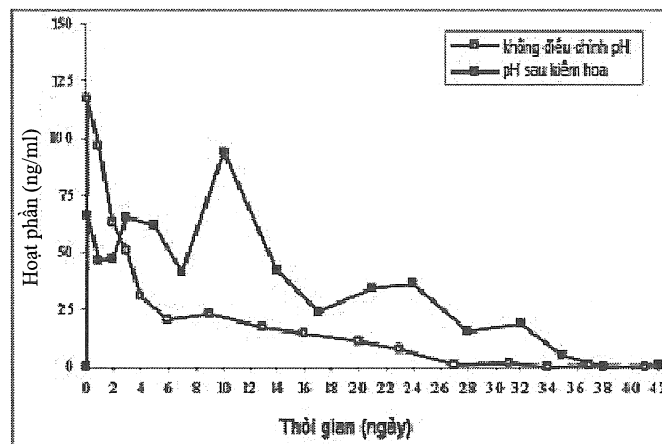
Hình 23



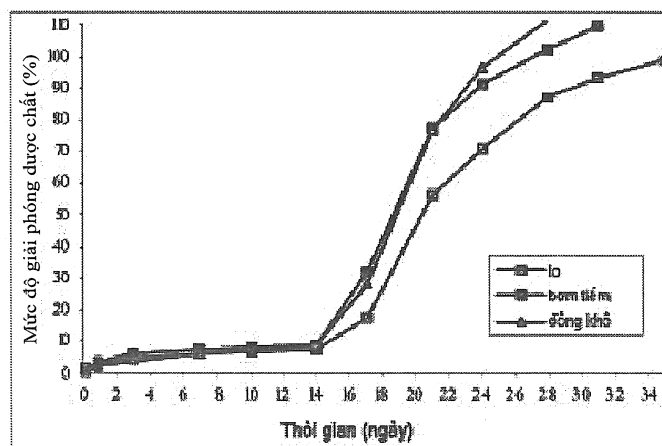
Hình 24



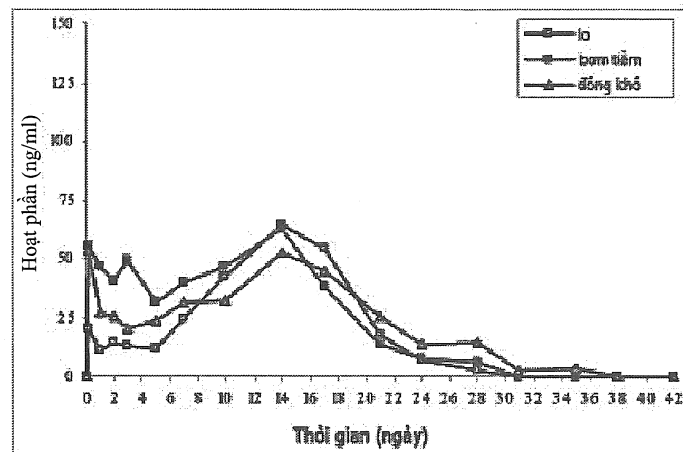
Hình 25



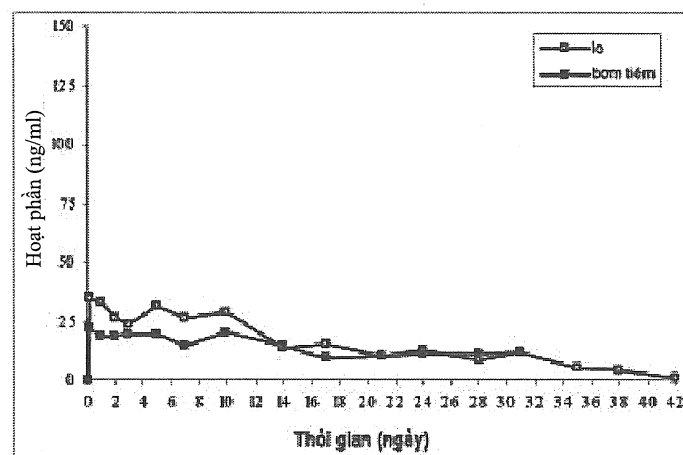
Hình 26



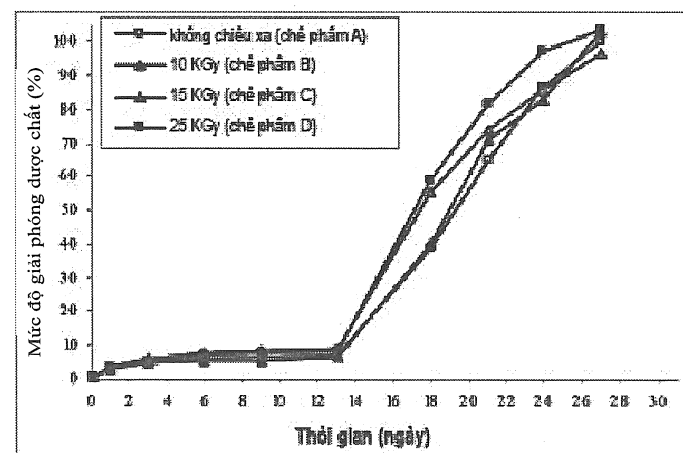
Hình 27



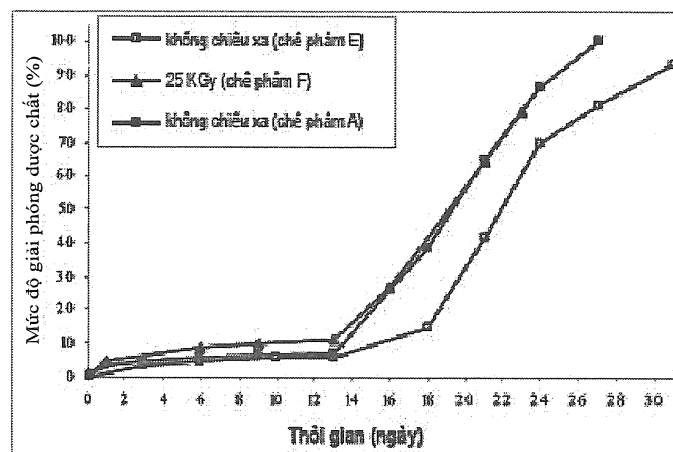
Hình 28



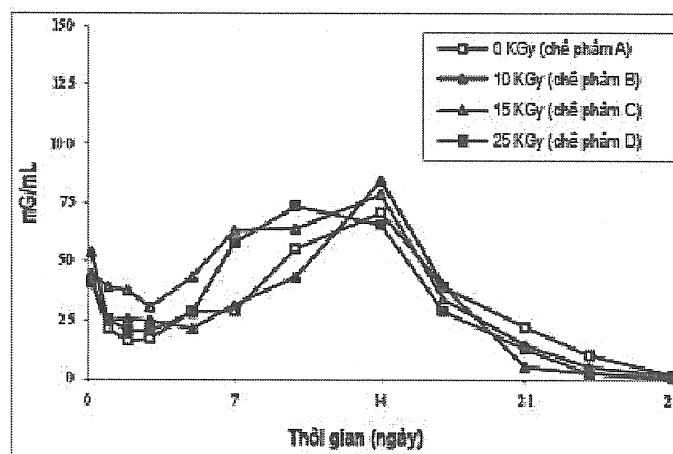
Hình 29



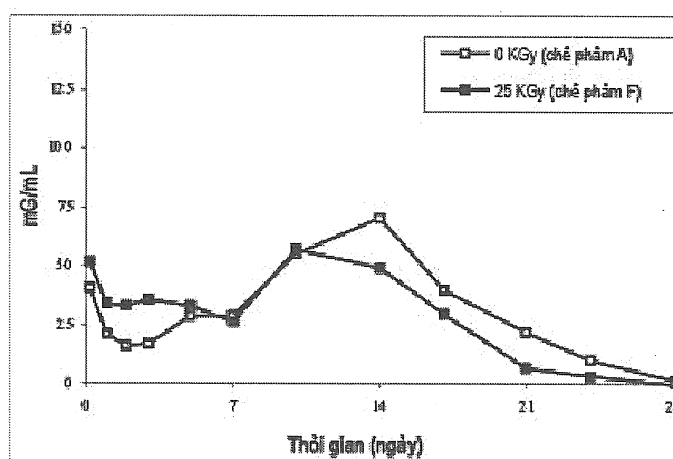
Hình 30



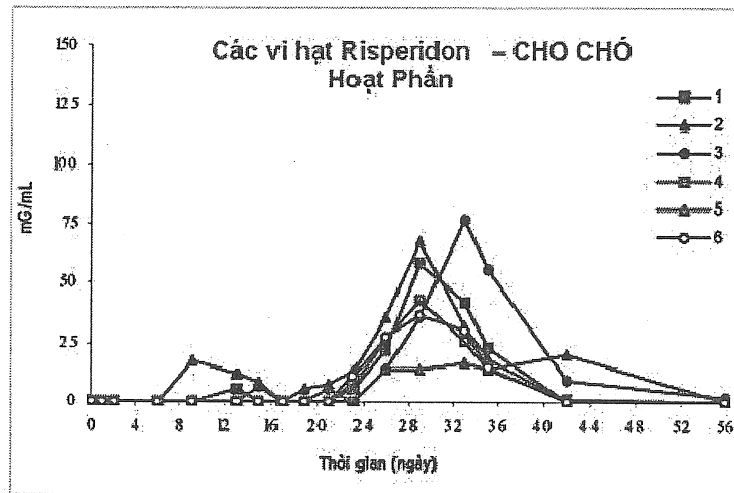
Hình 31



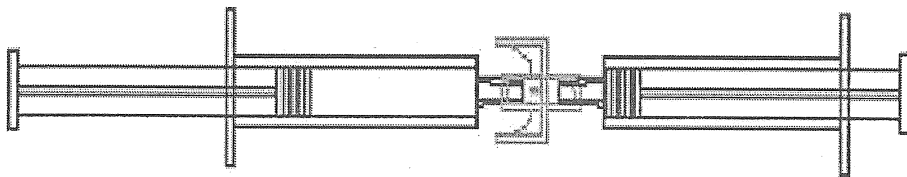
Hình 32



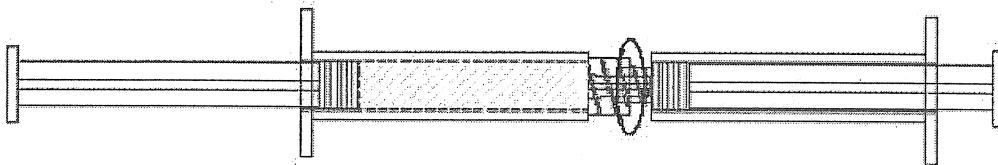
Hình 33



Hình 34



Hình 35



Hình 36