



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 37661 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; A61K 9/00; A61K 47/34**
- (43) Date de publication : **31.03.2016**
-
- (21) N° Dépôt : **37661**
- (22) Date de Dépôt : **16.12.2014**
- (30) Données de Priorité : **31.05.2012 EP 12170366.4**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2013/061319 31.05.2013**
- (71) Demandeur(s) : **LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A., C/ Julian Camarillo, 35 E-28037 Madrid (ES)**
- (72) Inventeur(s) : **GUTIERRO ADURIZ, Ibon ; FRANCO RODRIGUEZ, Guillermo**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
-
- (54) Titre : **FORMULATION POUR IMPLANT CONTENANT DE LA PALIPÉRIDONE**
- (57) Abrégé : Cette invention concerne une composition retard injectable par voie intramusculaire adaptée à former in situ un implant solide dans un corps. La composition comprend de la palipéridone (médicament) et/ou ses sels pharmaceutiques acceptables, quelle que soit leur combinaison, un copolymère biocompatible à base d'acide lactique et d'acide glycolique dont le rapport monomère acide lactique sur acide glycolique se situe dans la plage 50:50, et du DMSO pour solvant. La composition libère la palipéridone immédiatement et en continu pendant au moins 8 semaines, son profil pharmacocinétique in vivo permettant que la formulation soit administrée toutes les 8 semaines ou sur des périodes plus longues.

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة مختزنة يمكن استخدامها في الحقن العضلي، وتكون ملائمة لتكوين غريسة صلبة في الموضع في جسم ما، وتشتمل على عقار وهو بالبيريدون و/ أو أملاح مقبولة صيدليًا منه في أي توليفة منها، وبوليمر مشترك متوافق حيويًا يقوم على حمض لاكتيك وجلايكوليك ذي نسبة مونومر لحمض لاكتيك إلى جلايكوليك في المدى من 50:50 ومذيب DMSO، حيث تقوم التركيبة بإطلاق العقار مع ظهور فوري للنشاط وبصورة مستمرة لمدة 8 أسابيع على الأقل، وحيث يكون للتركيبة نموذج حركي دوائي في جسم الكائن الحي، ملائم للصيغة التي تُعطى كل 8 أسابيع أو حتى لفترات أطول.

5

(صيغة غريسة بالبيريدون)

الوصف الكامل

197 11/11/2014

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة صيدلية للحقن العضلي وتشتمل على العقار بالبيريدون و/ أو أملاحه حيث تقوم التركيبة بإطلاق العقار مع ظهور فوري للنشاط وبصورة مستمرة لمدة 8 أسابيع على الأقل، وحيث يكون للتركيبة نموذج حركي دوائي في جسم الكائن الحي يجعل من الملائم إعطاؤها كل 8 أسابيع أو حتى لفترات زمنية أطول. على وجه الخصوص، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات للحقن في الموضع وتشكّل غرائس قابلة للتحلل الحيوي تشتمل على بالبيريدون.

5

الخلفية التقنية:

إن بالبيريدون هو عقار مضاد للدهان غير نموذجي، مع مجموعات بنز أيزوكسازول وبييردين وظيفية، وتعمل كمضاد مولد للدوبامين قوي ومضاد مستقبل سيروتونين انتقائي. من المشكلات المتأصلة التي عادة ما يواجهها مرضى يستهدفون بالبيريدون، هي انقطاع بعض مرضى انفصام الشخصية عن العلاج، وعلى الأخص عندما يتكون من تناول أدوية يوميًا، مما يؤدي إلى علاجات غير منتظمة أو متقلبة وتأييد حالة الأزمة الذهانية. علاوة على ذلك، يعزز هذا النوع من العلاج الاختلافات الكبيرة في مستويات البلازما (وتم قياسها بأنها الفارق بين C_{max} و C_{min}) في المرضى، ولهذا عادة ما تؤثر على الحالة المزاجية للمريض.

10

لهذا، يُعد بالبيريدون عقارًا جيدًا مقترح لتضمينه في وسائل توصيل مستدام، حيث تتم تغطية علاج المرضى أو علاجهم لفترات زمنية طويلة باستخدام جرعة واحدة فقط وبدون الحاجة إلى مراعاة مقدمي الرعاية للأدوية يوميًا، وفي حالة تفضيل مستويات أكثر تجانسًا في البلازما لدى المريض. قد تشمل دواعي أخرى للاستخدام، الهوس ثنائي القطب والاضطراب منقسم العواطف، والاستخدام المحتمل له في التوحد ومتلازمة Asperger واضطراب توريت وقد يكون ذي فائدة كبيرة للمرضى.

15

يتحقق لدى العديد من مرضى تلك الأمراض العقلية، ثباتًا في الأعراض عند استخدام الأدوية المضادة للدهان التي تؤخذ عن طريق الفم المتاحة؛ مع ذلك تم تقييم أن نسبة تصل إلى 75% تواجه صعوبة الالتزام بنظام علاج عن طريق الفم يوميًا، أي مشكلات الاستجابة. عادة ما تؤدي مشكلات الالتزام بالعلاج إلى استفحال الأعراض، واستجابة للعلاج دون المثالية، وانتكاسات متكررة وإعادة الإيداع بالمستشفى، وعدم القدرة على الاستفادة من العلاجات التأهيلية والنفسية الاجتماعية.

20

9

تم مؤخرًا اعتماد تسويق بالبيريدون باعتباره مضاد للذهان غير النموذجي عن طريق الفم الأول من نوعه مع إطلاق ممتد، والذي يتحقق بواسطة نظام توصيل عن طريق الفم تناضحي يتم التحكم في إطلاقه. يتم تسويق بالبيريدون ER (الطلب الدولي 17537/2006) تحت اسم Invega Sustenna® وتم وصف مشتقات غير مشبعة منه في الطلب الدولي 128436/2008 (WO2006/17537) وجاري تطوير صور جرعات أخرى تُعطى عن طريق الفم ذات إطلاق ممتد. (WO2008/128436).

5 بسبب وجود مجموعة هيدروكسيل ثانوية، يمكن التزويد بالبيريدون كعقار أولي. مذكور بالطلب الدولي 15828/2009 (WO2009/15828) عقاقير أولية منخفضة الوزن الجزيئي من بالبيريدون مخصصة من المقصود أن تخضع إلى التحلل بالماء في المعدة.

لذا، على ضوء حالة المجال، هناك اهتمام بتطوير جرعات مختزنة من بالبيريدون قابلة للحقن، طويلة المفعول إلى حد كبير. وهناك حاجة كبيرة إلى تحسين عامل الاستجابة وبخاصة في علاج انفصام الشخصية. يشكّل تطوير صيغ مختزنة قابلة للحقن مرة في الأسبوع أو حتى أطول في المفعول من تلك العقاقير، خطوة هامة لضمان توصيل مستمر وثابت للدواء الفعال.

10 تصف براءة الاختراع الأوروبية رقم 2234617 (EP2234617) عقاقير أولية مرتبطة بإستر من بالبيريدون لتوفير تركيبات بالبيريدون مستديمة في البلازما، عند إعطاؤه مرة شهريًا، مما قد يعزز بصورة كبيرة من الاستجابة إلى الجرعات. إن مادة بالبيريدون بالميتات، معتمدة كحقن داخل العضل مضادة للذهان غير نموذجية تُعطى مرة في الشهر لعلاج انفصام الشخصية ومنع تكرار أعراضه. تتم صياغة بالبيريدون بالميتات في صورة أقل من دقيقة البلورات. ويؤدي بالبيريدون بالميتات بسبب امتصاصه المحدد بمعدل ذوبانه، حركيات قلابة، حيث يتم التحكم في نصف العمر الظاهري بواسطة ثابت معدل الامتصاص. بالإضافة إلى ذلك، يؤثر حجم منتج العقار الذي يتم حقنه أيضًا على ثابت المعدل الظاهري. كما تم اكتشاف أن

15 الحقن الدالية تؤدي إلى ارتفاع أسرع في تركيز البلازما المبدئي، مما يُسهّل بلوغ سريع لتركيزات علاجية محتملة. بالتالي، لتسهيل تحقيق المريض لتركيز بالبيريدون علاجي سريع، من المفضل توفير جرعة تزويد مبدئية من بالبيريدون بالميتات في الداليات. يجب أن تتراوح الجرعة المبدئية من حوالي 100 ملليجرام - مكافئ إلى حوالي 150 ملليجرام - مكافئ من بالبيريدون المزود في صورة بالبيريدون بالميتات. بعد حقن الجرعة المبدئية الأولى، أو يفضل بعد حقن الجرعة المبدئية الثانية، يقترب المرضى من تركيز الحالة الثابتة لبالبيريدون في البلازما ويمكن حقنهم في أي من العضلة الدالية أو الألوية فيما بعد. مع ذلك، من المفضل أن يتلقى المرضى حقنًا إضافية في العضلة الألوية. تحدد براءة الاختراع الأمريكية 163519 / 2009 (US2009/163519) نظام الجرعات المناظر لإسترات بالبيريدون من نوع بالميتات القابلة للحقن طويلة المفعول.

تم وصف صيغة مختزنة أخرى في طلب براءة الاختراع الدولية رقم 42453/2011 (WO2011/42453). تصف المواصفات الحالية تركيبة صيدلية للحقن تحت الجلد وتشتمل على مركب بالبيريدون. على وجه الخصوص، تقوم التركيبة بإطلاق بالبيريدون مع ظهور فوري للنشاط ولها زمن إطلاق ممتد. علاوة على ذلك، تتعلق المواصفات الحالية بتركيبة صيدلية للحقن تحت الجلد وتشتمل على مركب بالبيريدون في تركيز محدد.

أخيراً، تم وصف تركيبة مختزنة أخرى قابلة للحقن مضادة للدهان في الطلب الدولي رقم 151355/2011 (WO2011/151355). يتعلق الطلب الحالي بتركيبة يمكن استخدامها لتوصيل عقار أولي مضاد للدهان من ريسبيريدون، مثل البيريديون، كمادة قابلة للحقن في الموضوع تشكّل غريسة قابلة للتحلل الحيوي لإطلاق ممتد وتوفّر مستويات علاجية في البلازما من اليوم الأول. تكون التركيبة في صورة معلق عقار على محلول بوليمر مشترك أو بوليمرات مشتركة قابلة للتحلل الحيوي ومتوافقة حيويًا باستخدام مذيبات تمتزج مع الماء والتي تُعطى في صورة سائلة. حينما تلامس التركيبة موانع الجسم، يتصلد قالب البوليمر الذي يحتجز العقار فيه، مما يشكّل غريسة صلبة أو شبه صلبة تقوم بإطلاق العقار بصورة مستمرة.

5

تمت صياغة البيريديون كغريسة كما تم الوصف في الطلب الدولي 151355/2011 (WO2011/151355). مع ذلك، بعد تحليل البيانات من التجارب الإكلينيكية للصبغة، تم اكتشاف أن امتصاص البيريديون من تلك الحقن كان أكثر تعقيدًا بكثير من المتوقع في الأساس للحصول على إطلاق للعقار مع ظهور فوري للنشاط وباستمرار لمدة 8 أسابيع على الأقل. بالإضافة إلى ذلك، تم اكتشاف أن الحصول على مستوى البيريديون علاجي محتمل في البلازما بالمرضى، يعتمد على الوزن الجزيئي للبوليمر المتوافق حيويًا على أساس حمض لاكتيك وجلايكوليك ذي نسبة مونومر لحمض لاكتيك إلى جلايكوليك. بسبب الطبيعة التنافسية المتعلقة بضممان نموذج زمن-تركيز مثالي في البلازما لعلاج المرضى باستخدام البيريديون، من المفضل تطوير نظام جرعات يستوفي هذا الهدف في مرضى في حاجة إلى العلاج.

10

الكشف عن الاختراع:

لهذا، لا تغطي التركيبات التي تم وصفها بالفعل في حالة المجال، المتطلبات الحالية في تركيبات البيريديون، وأطقم وعلاجات لاضطرابات نفسية، وما تزال هناك حاجة إلى تركيبات ووسائل تسمح بإطلاق ثابت متحكم فيه للعقار أثناء فترات زمنية مطولة أثناء 8 أسابيع على الأقل دون علاج مصاحب أو جرعات مبدئية من ريسبيريدون و/ أو البيريديون.

15

تم توفير محلول لتلك الضرورة مع تركيبة مختزنة للحقن العضلي ملائمة لتكوين غريسة صلبة في الموضوع في جسم ما، تشتمل على عقار وهو البيريديون، بوليمر مشترك متوافق حيويًا ويقوم على حمض لاكتيك وجلايكوليك له نسبة مونومر لحمض لاكتيك إلى جلايكوليك في المدى من 45:55 إلى 55:45 ويفضل حوالي 50:50 ومذيب DMSO، حيث تقوم التركيبة بإطلاق العقار مع ظهور فوري للنشاط وبصورة مستمرة لمدة 8 أسابيع على الأقل وحيث يكون للتركيبة نموذج حركي دوائي في جسم الكائن الحي بدون إطلاق مندفِع إلى حد كبير للعقار، وتميز بأن للبوليمر المشترك المتوافق حيويًا، وزن جزيئي بين 27 و47 كيلو دالتون، ويفضل أكثر بين 31 إلى 43 كيلو دالتون بل ويفضل أكثر 31 إلى 40 كيلو دالتون وله لزوجة متأصلة في المدى من 0.27-0.31 ديسي لتر/ جرام $\pm 10\%$.

20

في أحد جوانب الاختراع الحالي، تم توفير نظام جرعات لإعطاء البيريديون إلى مريض نفسي في حاجة إلى علاج يشتمل على إعطاء جرعة أولى داخل العضل من حوالي 75 مللي جرام إلى حوالي 250 مللي جرام من البيريديون تمت صياغته في صيغة ذات إطلاق مستدم في اليوم الأول

9

للعلاج؛ إعطاء جرعات أخرى تالية داخل العضل من حوالي 75 مللي جرام إلى حوالي 250 مللي جرام من البيريديون تمت صياغته في صيغة ذات إطلاق مستدام بين اليوم السادس والخمسين تقريبًا إلى اليوم الخامس والستين تقريبًا من العلاج.

الوصف التفصيلي للاختراع:

تشتمل تركيبات الاختراع على الأقل على بوليمر أو قالب بوليمر، ومذيب وعقار.

- 5 يمثل أحد الجوانب الهامة للاختراع الحالي، تركيبة مختزنة يمكن استخدامها في الحقن العضلي ملائمة لتكوين غريسة صلبة في الموضع في جسم ماء، تشتمل على عقار وهو البيريديون أو أي ملح منه مقبول صيدليًا في أي توليفة، وبوليمر مشترك متوافق حيويًا ويقوم على حمض لاكتيك وجلايكوليك له نسبة مونومر لحمض لاكتيك إلى جلايكوليك في المدى من 45:55 إلى 55:45 ويفضل حوالي 50:50، ومذيب DMSO، حيث تقوم التركيبة بإطلاق العقار مع ظهور فوري للنشاط وبصورة مستمرة لمدة 8 أسابيع على الأقل وحيث يكون للتركيبة نموذج حركي دوائي في جسم الكائن الحي ملائم للإعطاء بين اليوم السادس والخمسين تقريبًا إلى اليوم الخامس والستين تقريبًا بعد الحقن السابق، تتميز بأن
- 10 للبوليمر المشترك المتوافق حيويًا، وزن جزئي بين 27 و47 كيلو دالتون، ويفضل أكثر بين 31 و43 كيلو دالتون بل ويفضل أكثر بين 31 و40 كيلو دالتون وله لزوجة متأصلة في المدى من 0.27-0.31 ديسي لتر/ جرام $\pm 10\%$.
- في نموذج مفضل للاختراع، تتم معالجة البوليمر المشترك المتوافق حيويًا بإشعاع جاما أو بيتا في نطاق الجرعة 10-30 كيلو جراي $\pm 10\%$ الذي تم قياسه عند درجة حرارة تتراوح بين -40 درجة مئوية إلى +35 درجة مئوية لضبط الوزن الجزيئي له إلى نطاق بين 27 و47 كيلو دالتون، ويفضل أكثر بين 31 و43 كيلو دالتون بل ويفضل أكثر 31 إلى 40 كيلو دالتون، واللزوجة المتأصلة له إلى مدى 0.27-0.31 ديسي لتر/ جرام $\pm 10\%$.
- 15 في نموذج أكثر تفضيلاً، تتم معالجة البوليمر بالإشعاع عند 15-25 كيلو جراي $\pm 10\%$ الذي تم قياسه عند درجة حرارة 8 درجة مئوية.

يكون توزيع حجم جسيم العقار المفضل بالتركيبة كما يلي:

- أقل من 10% جسيمات أصغر من 10 ميكرون؛
- أقل من 10% جسيمات أكبر من 225 ويفضل أكبر من 200 ميكرون، و
- 20 قيمة d0.5 في المدى من 40-90 ميكرون.

إن لم يتم ذكر خلاف ذلك، يتم تحديد توزيع حجم الجسيم بواسطة تقنية تشتت الضوء باستخدام مقياس حيود الليزر في النمط الرطب. من المعروف أنه يمكن تبديل نتائج توزيع حجم الجسيم كدالة على معالجة المادة مثل استخدام عوامل مادة خافضة للتوتر السطحي عالية التركيز و/ أو طاقات عالية القوة (دوامية، المعالجة بالموجات الصوتية، وما إلى ذلك). إن لم يذكر خلاف ذلك، لا تتم معالجة العقار ويتم تحضير العينات بواسطة الإضافة المباشرة إلى الحزان مع التقليب المعتدل (2000-3500 دورة في الدقيقة). تحاكي المنهجات المطبقة على الاختراع الحالي لتحديد توزيع حجم جسيم العقار بطريقة أكثر التزامًا، أداء مسحوق العقار على الصيغة القابلة للحقن التي تم وصفها هنا عن الطرق الأخرى التي تطبق طاقات قوة على العينة و/ أو استخدام عوامل خافضة للتوتر السطحي عالية التركيز لتحضير العينات للوصول إلى درجات عالية من تفكك المسحوق والتي لا يمكن محاكاتها أثناء عملية إعادة التركيب اليدوي للصيغة.

5

وفقًا لنموذج آخر للاختراع، تكون نسبة كتلة العقار/ (البوليمر + العقار) حوالي 33%، ويكون محتوى العقار حوالي 13% وزن/ وزن من إجمالي الصيغة، وتتراوح لزوجة المحلول بين البوليمر وDMSO من 1.2-2.5 باسكال. الثانية، ويفضل في المدى من 1.5-2.1 باسكال. الثانية، ويفضل أكثر في المدى من 1.7-1.8 باسكال. الثانية $\pm 10\%$.

10

في نموذج آخر، عندما تتكون التركيبة، يتم تعليق العقار جزئيًا مع قابلية ذوبان عقار في مذيب DMSO أقل من 10 مللي جرام/ مليلتر. غير أنه في تجسيد آخر، تكون التركيبة عبارة عن تركيبة معقمة.

وفقًا لجانب آخر للاختراع، تكون التركيبة عبارة عن تركيبة معقمة وتكون ملائمة لعلاج انقسام الشخصية أو الاضطرابات ذات الاتجاهين في جسم الإنسان.

وفقًا لجانب آخر، يوفر الاختراع طقم صيدلي ملائم لتكوين غريسة قابلة للتحلل الحيوي في الموضع في جسم ما، وتشتمل على التركيبة المطلوب حمايتها، حيث يتم وضع العقار والبوليمر المتوافق حيويًا في حاوية أولى، ويوضع المذيب في حاوية ثانية منفصلة. يفضل أن تكون واحدة على الأقل من الحاويتين الأولى والثانية عبارة عن محقنة، أو قنينة، أو وسيلة أو خرطوشة، إما من النوع الذي يستخدم مرة واحدة أو لا ويفضل أكثر أن تكون كل من الحاوية الأولى والثانية عبارة عن محاقن تستخدم مرة واحدة.

15

وفقًا لجانب آخر، يوفر الاختراع طريقة لتصنيع التركيبة المذكورة، وتشتمل على خطوة توفير بوليمر مشترك متوافق حيويًا له وزن بوليمر مبدئي أعلى من المطلوب للتركيبة المختزنة داخل العضل ثم ضبط الوزن الجزيئي له إلى ما يتراوح بين 27 و47 كيلو دالتون ويفضل 31 إلى 43 كيلو دالتون ويفضل أكثر 31 إلى 40 كيلو دالتون واللزوجة المتأصلة له إلى مدى 0.27-0.31 ديسي لتر / جرام عن طريق معالجتها بالإشعاع بواسطة أشعة جاما أو بيتا في نطاق الجرعة 10-30 كيلو جراي $\pm 10\%$ الذي تم قياسه عند درجة حرارة تتراوح بين -40 درجة مئوية و+35 درجة مئوية \pm

20

9

.10%

يفضل، عندما يكون للبوليمر المتوافق حيويًا وزن جزيئي مبدئي يبلغ حوالي 50 كيلو دالتون، فإنه تتم معالجته بالإشعاع باستخدام جرعة إشعاع حوالي 16 كيلو جراي الذي تم قياسه عند 8 درجة مئوية لتقليل الوزن الجزيئي له إلى ما يتراوح بين 27 و47 كيلو دالتون، ويفضل أكثر 31 إلى 43 كيلو دالتون وبل ويفضل أكثر 31 إلى 40 كيلو دالتون.

5 يفضل، عندما يكون للبوليمر المتوافق حيويًا وزن جزيئي مبدئي يبلغ حوالي 54 كيلو دالتون، فإنه تتم معالجته بالإشعاع باستخدام جرعة إشعاع حوالي 25 كيلو جراي الذي تم قياسه عند 8 درجة مئوية لتقليل الوزن الجزيئي له إلى ما يتراوح بين 31 و43 كيلو دالتون.

على نحو مفضل، عندما يكون للبوليمر المتوافق حيويًا وزن جزيئي مبدئي يبلغ حوالي 63 كيلو دالتون، فإنه تتم معالجته بالإشعاع باستخدام جرعة إشعاع حوالي 30 كيلو جراي الذي تم قياسه عند 8 درجة مئوية لتقليل الوزن الجزيئي له إلى ما يتراوح بين 30 و43 كيلو دالتون، ويفضل بين 31 و36 كيلو دالتون.

10 وفقًا لجانب آخر، يوفر الاختراع طريقة نظام جرعات لإعطاء تركيبة مختزنة يمكن استخدامها في الحقن العضلي وفقًا للاختراع إلى مريض في حاجة إلى العلاج النفسي، تشتمل على:

(أ) إعطاء المريض، داخل العضل جرعة أولى بكمية 75 مللي جرام إلى 250 مللي جرام من التركيبة المختزنة التي يمكن حقنها، عند نقطة زمنية بين اليوم الرابع والعشرين والخامس والثلاثين مع بداية العد من يوم الإعطاء السابق؛

(ب) إعطاء جرعة تالية من التركيبة المختزنة التي يمكن حقنها بكمية 75 مللي جرام إلى 250 مللي جرام من تقريبًا اليوم السادس والخمسين إلى تقريبًا اليوم الخامس والستين بعد إعطاء الجرعة الأولى المذكورة؛ و

(ج) تكرار الخطوة (ب) متى لزم الأمر.

يفضل، أن تكون الجرعة الأولى المذكورة حوالي 100 مللي جرام إلى حوالي 200 مللي جرام وبعد ذلك متكافئ عن الجرعات الأخرى.

يفضل تكرار الخطوتين (أ) و(ب) عدة مرات متى لزم الأمر.

يفضل أن يكون البوليمر أو قالب البوليمر هو قالب بوليمر متوافق حيويًا وقابل للتحلل الحيوي. كي لا يتم التسبب في أي تلف حاد في الجسم بعد الإعطاء، تكون البوليمرات المفضلة متوافقة حيويًا وغير سامة لجسم الإنسان، وغير مسرطنة، ولا تحت التهاب كبير في النسيج. يفضل أن تكون

20

البوليمرات قابلة للتحلل الحيوي لتسمح بالتحلل الطبيعي بواسطة عمليات الجسم، بحيث يمكن التخلص منها بسهولة ولا تتراكم في الجسم. يتم اختيار القوالب البوليمرية المفضلة عند إجراء الاختراع من بوليمرات مشتركة لحمض عديد جلايكوليك وعديد لاكتيد كربوكسيلني نمائي معطى الطرف، مختلط بنسبة تتراوح من 45:55 إلى 55:45، ويفضل حوالي 50:50، مع متوسط وزن جزئي في المدى من 27 و47 كيلو دالتون ويفضل 31 إلى 43 كيلو دالتون ويفضل أكثر 31 إلى 40 كيلو دالتون ولزوجة متأصلة يفضل في المدى من 0.27-0.31 ديسي لتر/ جرام $\pm 10\%$.

5

يمكن بالتأكيد استخدام بوليمر تجاري مع الوزن الجزئي المطلوب. مع ذلك، لقد حددنا أن النطاق الأساسي للوزن الجزئي له يتراوح بين 31 و43 كيلو دالتون ويفضل بين 31 و40 كيلو دالتون. بالإضافة إلى ذلك، لقد قمنا في تصميم معناد داخلي بتحديد أن الوزن الجزئي للبوليمر قد يختلف عن طريق معالجته بالإشعاع باستخدام جرعة إشعاع تتراوح بين 10 و30 كيلو جراي عند درجة حرارة تتراوح بين -40 درجة مئوية و+35 درجة مئوية، ولم يتضح ذلك على ضوء حالة المجال لصاحب المهارة في المجال (انظر الشكل 7). على سبيل المثال، يمكن أن يكون الوزن الجزئي لبوليمر متاح تجاريًا في لحظة ما 50 كيلو دالتون كقيمة متوسطة. لقد حددنا طريقة لتغيير هذا الوزن الجزئي عن طريق معالجة البوليمر بالإشعاع باستخدام جرعة محددة من الإشعاع التي يمكن حسابها مسبقًا. إذا ما تم ذلك تحت ظروف متحكم فيها، من الممكن الحصول على نموذج حسابي يوضح أنه يمكن خفض الوزن الجزئي للبوليمر مع زيادة جرعات الإشعاع.

10

لهذا، على سبيل المثال:

- عندما نحتاج إلى استخدام بوليمر PLGA له وزن جزئي بين 31 و43 كيلو دالتون وقيمة لزوجة متأصلة في المدى من 0.27-0.31 ديسي لتر / جرام $\pm 10\%$ ، ولدنا كبوليمر بدء، بوليمر متوسط وزنه الجزئي 54 كيلو دالتون، لقد حددنا أن هناك حاجة إلى جرعة إشعاع تبلغ 25 كيلو جراي لتقليل الوزن الجزئي له إلى النطاق المحدد وهو 31-43 كيلو دالتون، ويفضل أكثر بين 37-43 كيلو دالتون.

15

- عندما نحتاج إلى استخدام بوليمر PLGA له وزن جزئي بين 31 و43 كيلو دالتون، يفضل بين 31 و40 كيلو دالتون وقيمة لزوجة متأصلة في المدى من 0.27-0.31 ديسي لتر / جرام $\pm 10\%$ ، ولدنا كبوليمر بدء، بوليمر متوسط وزنه الجزئي 50 كيلو دالتون، لقد حددنا أن هناك حاجة إلى جرعة إشعاع تبلغ 16 كيلو جراي لتقليل الوزن الجزئي له إلى النطاق المحدد وهو 31-43 كيلو دالتون، ويفضل أكثر بين 37-43 كيلو دالتون $\pm 10\%$.

20

- عندما نحتاج إلى استخدام بوليمر PLGA له وزن جزئي بين 31 و43 كيلو دالتون وقيمة لزوجة متأصلة في المدى من 0.27-0.31 ديسي لتر / جرام $\pm 10\%$ ، ولدنا كبوليمر بدء، بوليمر متوسط الوزن الجزئي له 50 كيلو دالتون، لقد حددنا أن هناك حاجة إلى جرعة إشعاع تبلغ 25 كيلو جراي لتقليل الوزن الجزئي له إلى النطاق المحدد وهو 31-43 كيلو دالتون، ويفضل أكثر بين 31-37 كيلو دالتون.

- عندما نحتاج إلى استخدام بوليمر PLGA له وزن جزئي بين 31 و43 كيلو دالتون ويفضل بين 31 و40 كيلو دالتون، وقيمة لزوجة متأصلة في المدى من 0.27-0.31 ديسي لتر / جرام $\pm 10\%$ ولدنا كبوليمر بدء، بوليمر متوسط وزنه الجزئي 38 كيلو دالتون، لقد حددنا عدم الحاجة إلى أي جرعة إشعاع.

5 - عندما نحتاج إلى استخدام بوليمر PLGA له وزن جزئي بين 31 و43 كيلو دالتون ويفضل بين 31 و40 كيلو دالتون، وقيمة لزوجة متأصلة في المدى من 0.27-0.31 ديسي لتر / جرام $\pm 10\%$ ، ولدنا كبوليمر بدء، بوليمر متوسط وزنه الجزئي 63 كيلو دالتون، لقد حددنا أن هناك حاجة إلى جرعة إشعاع تبلغ 30 كيلو جراي لتقليل الوزن الجزئي له إلى النطاق المحدد وهو 31 و43 كيلو دالتون، ويفضل أكثر في المدى من 31 و40 كيلو دالتون، بل ويفضل أكثر في المدى من 31-36 كيلو دالتون.

10 في هذه الاختبارات التجريبية، كانت ظروف درجة الحرارة للبوليمر أثناء الإشعاع حوالي 8 درجة مئوية. مع ذلك، يمكن استخدام درجات حرارة أخرى، مثل على سبيل المثال، الأقل من 35 درجة مئوية، أو أقل من 25 درجة مئوية، بالرغم من أنه في تلك الحالات، يمكن أن تختلف العلاقات بين جرعة الإشعاع والوزن الجزئي الناتج.

15 يكون الإجراء ملائم بصورة خاصة لتصنيع التركيبات التي تم وصفها في الاختراع الحالي. علاوة على ذلك، يشكّل ملء البوليمر الصلب إلى المحاقن، تحديًا حقيقيًا في تصنيع الصيغ القابلة للحقن. يتطلب البوليمر، الذي يتم تصنيعه كمنتج غير معقم، الخضوع إلى التعقيم لتحقيق صيغة يمكن حقنها إلى البشر. على نحو مفضل، تتمثل أفضل طريقة لحل هذه المشكلة الفنية في تعريض البوليمر إلى التعقيم بواسطة إشعاع جاما أو بيتا. يشكّل الإشعاع تحديًا كبيرًا عند استخدام بوليمرات قابلة للتحلل الحيوي، حيث أن الإشعاع يمكن أن يمزّق السلاسل إلى أجزاء أصغر في الحجم. يبدو التحكم في الوزن الجزئي للبوليمر مرة أخرى من المتغيرات الحرجة للتحكم في الصفات النهائية لمنتج ما بعد عملية التعقيم.

20 كما تم الشرح مسبقًا، يمكن تهيئة أو التحكم في خفض حجم السلسلة بالإشعاع بصورة حسابية، للتنبؤ بالوزن الجزئي النهائي لبوليمر يُستخدم كمادة خام ذات وزن جزئي أعلى من المطلوب. لهذا، حينما يتم تحديد وزن ملء البوليمر المراد ملئه بحماية (على سبيل المثال، وزن ملء البوليمر في محقنة) والعبء الحيوي الموجود في البوليمر كمادة خام، يتم اختيار جرعة الإشعاع المطلوبة لجعل البوليمر معقمًا (كما تحدد بواسطة معيار ISO 11137) لوزن الملء المطلوب. عندئذ، يمكن أن يحدد النموذج الحسابي الذي يصف فقط الوزن الجزئي لبوليمر خاص مقابل جرعة الإشعاع، الوزن الجزئي المبدئي للبوليمر المستخدم كمادة خام مطلوبة للحصول، بعد عملية الإشعاع، على بوليمر يتمتع بالوزن الجزئي النهائي المطلوب للصيغة. وحيث أن إتاحة بوليمر ذي وزن جزئي خاص قد تكون محدودة إلى حد ما، فإنه يمكننا بصورة بديلة اختيار بوليمر متاح ذي وزن جزئي أعلى من المطلوب وفقًا لجرعة الإشعاع التي تم تعريفها، ثم ضبط جرعة الإشعاع إلى قيمة أعلى للحصول على بوليمر معقم يتمتع بالوزن الجزئي المطلوب.

يفضل أن يتراوح تركيز المكون البوليمري في التركيبات الخاصة بالاختراع من 24-50% (تم التعبير عنه بالنسبة المئوية لوزن البوليمر على أساس

9

إجمالي وزن الصيغة) ويفضل أكثر 25-27%.

لأغراض الاختراع الحالي، طوال المواصفات الحالية، تم تعريف التعبير لزوجة متأصلة أو جوهرية (η_{inh}) للبوليمر بأنها نسبة اللوغاريتم الطبيعي للزوج النسبية، η_r ، إلى تركيز كتلة البوليمر، c ، أي:

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

5 وتكون اللزوجة النسبية (η_r) هي نسبة لزوجة المحلول η إلى لزوجة المذيب η_s ، أي:

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

إن لم يتم توضيح خلاف ذلك، يمكن فهم قيم اللزوجة المتأصلة والوزن الجزيئي طوال المواصفات الحالية كما تم قياسها بواسطة الطريقة التي تم شرحها في المثال 1. يمكن دراسة قيمة اللزوجة المتأصلة في المواصفات الحالي، كما هو مقبول بصورة شائعة في المجال، كمؤشر غير مباشر للوزن الجزيئي للبوليمر. بهذه الطريقة، يُعدّ الخفض في اللزوجة المتأصلة لبوليمر، والتي يتم قياسها عند تركيز ما في مذيب خاص، مع نفس تركيبة المونومر ومجموعات النهاية الطرفية، مؤشرًا على خفض في الوزن الجزيئي للبوليمر (IUPAC. Basic definitions of terms relating to polymers)

10 (1974). Pure Appl. Chem. 40, 477-491 (1974).

إن المذيبات المفضلة هي تلك المذيبات غير السامة، والمتوافقة حيويًا والملائمة للحقن عن طريق غير معوي. لا يجب استخدام المذيبات المعرضة للتسبب في السمية لحقن أي مادة إلى أي جسم حي. يفضل أكثر أن تكون المذيبات المختارة متوافقة حيويًا كي لا تتسبب في أي تهيج حاد في النسيج أو تنكز عند موضع الحقن. لهذا، يفضل تصنيف المذيب تحت الفئة 2 أو الفئة 3، ويفضل أكثر الفئة 3، وفقًا لإرشادات ICH. لتكوين غريسة في الموضوع، يفضل أن ينتشر المذيب بسرعة من المحلول البوليمر إلى الأنسجة المحيطة عندما يتعرض إلى الموائع الفسيولوجية. بالتالي، يفضل أن يكون المذيب هو DMSO.

يفضل أن يكون العقار هو بالبيريدون و/ أو أملاح منه مقبولة صيدليًا وتوليفات منها. يفضل تعليق العقار جزئيًا في المذيب. يعني معلق جزئيًا، أنه يفضل أن تكون قابلية ذوبان العقار في مذيب DMSO أقل من 10 مللي جرام/ مليلتر، عندما تتكون الصيغة أو الغريسة، وأقل من 10 مللي جرام/ مليلتر في إجمالي حجم DMSO ويتم حسابها عند 25 درجة مئوية. وميزة قابلية الذوبان المنخفضة تلك هي أن الاندفاع المبدئي للعقار عندما ينتشر المذيب إلى الوسط المائي الخارجي، ينخفض بصورة كبيرة. بالإضافة إلى ذلك، في تركيبات الاختراع النهائية، يتم التزويد بالعقار في تركيز مفضل يتراوح بين 4 و16% بالوزن، ويتم التعبير عنه بأنه النسبة المئوية للعقار بالنسبة لإجمالي وزن التركيبة. ويفضل أكثر أن يتراوح محتوى العقار بين 7 و15%، والأكثر تفضيلًا أن يكون حوالي 13% بالنسبة لإجمالي وزن التركيبة.

من العوامل التي تساهم في التحكم في الإطلاق المبدئي للتركيبات الخاصة بالاختراع، هي لزوجة المحلول البوليمري. ويكون للمحلول البوليمري، المحدد بأنها توليفة قالب البوليمر والمذيب الذي يذوب فيه، لزوجة مفضلة في المدى من 1.5 إلى 2.5 باسكال. الثانية، ويفضل أكثر في المدى من 1.5-2.3 باسكال. الثانية، بل ويفضل أكثر من 1.5-2.1 باسكال. الثانية $\pm 10\%$.

5 وهناك عامل ثاني يساهم في التحكم في الإطلاق المبدئي للتركيبات الخاصة بالاختراع، وهو أن الوزن الجزيئي للبوليمر المشترك المتوافق حيويًا يجب أن يتراوح بين 27 و47 كيلو دالتون ويفضل 31 إلى 43 كيلو دالتون ويفضل أكثر من 31 إلى 40 كيلو دالتون. يسمح التوازن المتكافئ في التركيبة بين قابلية ذوبان العقار في المذيب والوزن الجزيئي للبوليمر في الغريسة (الذي يتحكم في عملية ترسيب البوليمر والصفات البنوية النهائية للغريسة) للصبغة لحصر كمية البليبيريدون التي يمكن إطلاقها في طور انتشار المذيب بعد الحقن داخل العضل. حينما يتم حقن الصبغة في النسيج داخل العضل، يذوب DMSO بسرعة في البيئة المائية المحيطة. تؤدي الزيادة النسبية لتركيز البوليمر في DMSO عن قابلية ذوبان البوليمر في المذيب إلى تكوين راسب بوليمر يحاصر بالبليبيريدون الذي لم يذوب في المذيب. يكون للوزن الجزيئي للبوليمر تأثير كبير في هذه الخطوة الحرجة، حيث يكون للسلاسل ذات أوزان منخفضة للغاية، زمن ترسيب متأخر مقارنة بالسلاسل ذات وزن في النطاق المتكافئ. يسمح هذا الترسيب المتأخر للعقار بزيادة التلامس مع الموائع المحيطة نحو العقار الذي يتم إطلاقه. لهذا، تؤدي السلاسل ذات وزن جزيئي منخفض إلى إطلاق مفرط لبليبيريدون بعد الحقن والحصول بصورة محتملة على مستويات سامة في البلازما في الأيام الأولى بعد الحقن و/أو الحصول على صبغة لا يمكنها تغطية حد أدنى 8 أسابيع بين كل حقنة والأخرى. كما يمكن أن يؤثر الوزن الجزيئي للبوليمر على إطلاق العقار من الغريسة التي يتم حقنها داخل الجلد بعد انتشار المذيب وترسيب البوليمر. لا تتمكن الأوزان الجزيئية على النطاق المحدد من الحفاظ على معدلات إطلاق بالبليبيريدون متكافئة بواسطة الانتشار. بالإضافة إلى ذلك، تتطلب السلاسل ذات الوزن الجزيئي الأعلى في النسيج داخل العضل، أزمنة تحلل أطول لتوفير أجزاء قابلة للذوبان يمكنها إطلاق العقار المحتجز في قالب البوليمر. يمكن أن يؤدي محتوى عقار متبقي أعلى يتم إطلاقه إلى الحصول على قيم شطر نشط عالية بصورة غير مفضلة في البلازما، أو قيم بلازما بعد 60 يوم من الحقن والتي قد تتدخل بصورة ما في الجرعة التالية، حيث أن الصبغة تكون مخصصة للحقن عدة مرات إلى الإنسان، كل 8 أسابيع أو لأيام أكثر.

20 يشير التعبير "حوالي 50:50" كما هو مستخدم في هذا الوصف، إلى نسبة مونومر بالبوليمر لحمض لاكتيك إلى جلايكوليك بالبوليمر المشترك المتوافق حيويًا بناءً على حمض لاكتيك وجلايكوليك، فإنه يستخدم في سياق الاختراع لقياس نسبة مونومر مع خطأ معياري في $\pm 10\%$.

وتعتبر أحد الجوانب الهامة للاختراع الحالي، عن تركيبة مختزنة يمكن استخدامها في الحقن العضلي ملائمة لتكوين غريسة صلبة في الموضع في جسم ما، وتشتمل على عقار وهو بالبليبيريدون أو أي ملح منه مقبول صيدليًا في أي توليفة، وبوليمر مشترك متوافق حيويًا ويقوم على حمض لاكتيك وجلايكوليك له نسبة مونومر لحمض لاكتيك إلى جلايكوليك في المدى من 45:55 إلى 55:45 ويفضل حوالي 50:50 ومذيب

DMSO، حيث تقوم التركيبة بإطلاق العقار مع ظهور فوري للنشاط وبصورة مستمرة لمدة 8 أسابيع على الأقل وحيث يكون للتركيبة نموذج حركي دوائي في جسم الكائن الحي ملائم للإعطاء بين اليوم السادس والخمسين تقريبًا إلى اليوم الخامس والستين تقريبًا بعد الحقن السابق، تتميز بأن للبوليمر المشترك المتوافق حيويًا وزن جزيئي إلى المدى بين 31 و43 ويفضل بين 31 و40 كيلو دالتون وله لزوجة متأصلة إلى مدى 0.27-0.31 ديسي لتر / جرام.

5 في التركيبة المذكورة سابقًا، تتم معالجة البوليمر بالإشعاع عند درجة حرارة أقل من 35 درجة مئوية، يفضل أكثر أن تقل عن 25 ويفضل أكثر أن تقل عن 8 درجة مئوية.

يكون توزيع حجم الجسيم المفضل لتركيبة العقار كما يلي:

- أقل من 10% من الجسيمات أصغر من 10 ميكرون؛

- أقل من 10% من الجسيمات أكبر من 200 ميكرون ويفضل أكبر من 225 ميكرون، و

10 - قيمة $d_{0.5}$ في المدى من 40-90 ميكرون.

وفقًا لأحد النماذج، تكون نسبة كتلة العقار / (البوليمر + العقار) حوالي 33%، ويكون محتوى العقار حوالي 13% وزن/وزن من إجمالي الصيغة، وتتراوح لزوجة المحلول بين البوليمر وDMSO من 1.5-2.5 باسكال. الثانية، ويفضل أكثر في المدى من 1.5-2.1 باسكال. الثانية بل ويفضل أكثر في المدى من 1.7 - 1.8 باسكال. الثانية.

وفقًا لنموذج آخر، عندما تتكون التركيبة، يتم تعليق العقار جزئيًا مع قابلية ذوبان للعقار في مذيب DMSO تقل عن 10 مللي جرام/ مليلتر.

15 غير أنه وفقًا لنموذج آخر، تكون التركيبة هي تركيبة معقمة وتكون ملائمة لعلاج انفصام الشخصية أو الاضطرابات ذات الاتجاهين في جسم الإنسان.

وفقًا لجانب آخر، يوفر الاختراع طقم صيدلي ملائم لتكوين غريسة قابلة للتحلل الحيوي في الموضع في جسم ما تشتمل على التركيبة المطلوب حمايتها، حيث يتم وضع العقار والبوليمر المتوافق حيويًا في حاوية أولى، ويوضع المذيب في حاوية ثانية منفصلة. يفضل أن تكون واحدة على الأقل من الحاويتين الأولى والثانية عبارة عن محقنة، أو قنينة، أو وسيلة أو خرطوشة، إما من النوع الذي يستخدم مرة واحدة أو لا ويفضل أكثر أن تكون كل من الحاوية الأولى والثانية عبارة عن محاقن تستخدم مرة واحدة. يتعلق هذا الجانب من الاختراع بطقم يشتمل على حاوية أولى، ويفضل محاقن، أو

20 قنينات، أو وسائل أو خراطيش، وتكون كلها إما من النوع الذي يستخدم مرة واحدة أو لا، وتحتوي على بوليمر في صورة صلبة، مثل PLGA

وعقار بالكميات الملائمة وحاوية ثانية، ويفضل أيضاً أن تكون محاقن، أو قنينات، أو وسائل أو خراطيش، وتكون كلها إما من النوع الذي يستخدم مرة واحدة أو لا، وتحتوي على المذيب القابل للامتزاج بالماء. عند الحاجة، يتم دمج محتويات الحاويتين، على سبيل المثال بواسطة موصل أو باستخدام محاقن ذكر- أنثى، ويتم خلطهم معاً بحيث يُعاد تركيب التركيبات وفقاً للاختراع، على سبيل المثال عن طريق تحريك كباسات المحاقن للأمام وإلى الخلف. تم توضيح النماذج المفضلة التوضيحية في الشكل 5 (تم توصيل المحاقن من خلال وسيلة توصيل) والشكل 6 (المحاقن متصلة من خلال لولب مباشر).

5

وفقاً لجانب آخر، يوفر الاختراع طريقة لتصنيع التركيبة المطلوب حمايتها، تشتمل على خطوة توفير بوليمر مشترك متوافق حيويًا له وزن بوليمر أعلى من المطلوب للتركيبة المختزنة داخل العضل ثم ضبط الوزن الجزئي له إلى ما يتراوح بين 31 و43 ويفضل بين 31 و40 كيلو دالتون واللزوجة المتأصلة له إلى مدى 0.27-0.31 ديسي لتر / جرام عن طريق معالجته بالإشعاع بواسطة أشعة جاما أو بيتا في نطاق الجرعة 10-30 كيلو جراي الذي تم قياسه عند درجة حرارة تتراوح بين -40 درجة مئوية و+35 درجة مئوية.

10 يفضل عندما يكون للبوليمر المتوافق حيويًا وزن جزئي مبدئي يبلغ حوالي 54 كيلو دالتون، فإنه تتم معالجته بالإشعاع باستخدام جرعة إشعاع حوالي 25 كيلو جراي لتقليل الوزن الجزئي له إلى ما يتراوح بين 31 و43 كيلو دالتون، ويفضل أكثر بين 37 و43 كيلو دالتون.

يفضل، عندما يكون للبوليمر المتوافق حيويًا وزن جزئي مبدئي يبلغ حوالي 50 كيلو دالتون، فإنه تتم معالجته بالإشعاع باستخدام جرعة إشعاع حوالي 16 كيلو جراي لتقليل الوزن الجزئي له إلى ما يتراوح بين 35 و43 كيلو دالتون، ويفضل بين 37 و43 كيلو دالتون.

يفضل عندما يكون للبوليمر المتوافق حيويًا وزن جزئي مبدئي يبلغ حوالي 50 كيلو دالتون، فإنه تتم معالجته بالإشعاع باستخدام جرعة إشعاع حوالي 25 كيلو جراي لتقليل الوزن الجزئي له إلى ما يتراوح بين 31 و37 كيلو دالتون.

15

يفضل، عندما يكون للبوليمر المتوافق حيويًا وزن جزئي مبدئي يبلغ حوالي 63 كيلو دالتون، فإنه تتم معالجته بالإشعاع باستخدام جرعة إشعاع حوالي 30 كيلو جراي لتقليل الوزن الجزئي له إلى ما يتراوح بين 31 و43 كيلو دالتون، ويفضل أكثر إلى 30-36 كيلو دالتون.

وفقاً لجانب آخر يوفر الاختراع طريقة نظام جرعات لإعطاء تركيبة مختزنة يمكن استخدامها في الحقن العضلي وفقاً للاختراع إلى مريض في حاجة إلى العلاج النفسي تشتمل على:

20 أ) إعطاء المريض، داخل العضل جرعة أولى بكمية 75 مللي جرام إلى 250 مللي جرام من التركيبة المختزنة التي يمكن حقنها، عند نقطة زمنية بين اليوم الرابع والعشرين والخامس والثلاثين مع بداية العد من يوم الإعطاء السابق؛

(ب) إعطاء جرعة تالية من التركيبة المختزنة التي يمكن حقنها بكمية 75 مللي جرام إلى 250 مللي جرام من تقريبًا اليوم السادس والخمسين إلى تقريبًا اليوم الخامس والستين بعد إعطاء الجرعة الأولى المذكورة؛ و

(ج) تكرار الخطوة (ب) متى لزم الأمر.

يفضل أن تتراوح الجرعة الأولى المذكورة من حوالي 100 مللي جرام إلى حوالي 200 مللي جرام ويكون ذلك متكافئًا عن الجرعات الأخرى.

5 في نموذج مفضل، تكون التركيبة المختزنة القابلة للحقن معقمة على هيئة منتج نهائي. في نموذج مفضل آخر، يكون البوليمر المتوافق حيويًا معقم مسبقًا للقيام بعملية الملء المعقم، ويفضل بالإشعاع في المدى من 15-30 كيلو جراي.

في سياق الاختراع الحالي، على سبيل المثال وليس الحصر وبالإشتراك مع الأمثلة، يكون لكل المتغيرات الفنية، خطأ قياس في معياري $\pm 10\%$.

في سياق الاختراع الحالي، على سبيل المثال وليس الحصر وبالإشتراك مع الأمثلة، من الهام شرح أنه قد يكون من الضروري استخدام نظام مبدئي لتعجيل الحصول على المستويات المفضلة في البلازما قبل بدء نظام الجرعات لمدة 8 أسابيع. يمكن أن يكون نظام الجرعات المبدئي المذكور، على سبيل المثال وليس الحصر، كما تم الوصف في عنصر الحماية 15 كما سيتم الوصف فيما يلي:

10 جرعة أولى داخل العضل من الصيغة في اليوم صفر، بجرعة تتراوح من 75 إلى 250 مللي جرام، تليها جرعة ثانية بين الأيام 5-10 مع جرعة في المدى من 75 إلى 250 مللي جرام، تليها جرعة ثالثة بين الأيام 28-35 بعد الجرعة الأولى، مع جرعة في المدى من 75-250 مللي جرام، ثم بعد جرعات كل 8 أسابيع من الصيغة

15 جرعة أولى داخل العضل من الصيغة في اليوم صفر، بجرعة بين 75 إلى 250 مللي جرام، تليها جرعة ثانية بين الأيام 28-35 مع جرعة في المدى من 75 إلى 250 مللي جرام، تليها جرعة ثالثة بين الأيام 56-65 بعد الجرعة الأولى، مع جرعة في المدى من 75-250 مللي جرام، ثم جرعات بعد 8 أسابيع من الصيغة

أي توليفة أخرى من القوى والفواصل المطلوبة للحصول على مستويات البلازما المطلوبة لبدء إعطاء كل 8 أسابيع.

وصف مختصر للأشكال:

الشكل 1- نموذج مستويات البيريديون في الكلب بعد إعطاء صيغة البيريديون التي تم وصفها في المثال 1 إلى كلاب بيجل ($n=3$). الجرعة هي 2.5 مللي جرام/ كيلو جرام. تم التعبير عن النتائج لقيم البيريديون في البلازما بالنانو جرام/ مليلتر مقابل الزمن. يصف الجدول المساحة تحت

20

المنحنى (AUC) لمستويات البيريديون في البلازما مقابل الزمن. تم تضمين كل قيم AUC وأيضًا AUC مقابل ثلاثة إطارات زمنية مختلفة. تم التعبير عن الوحدات بالساعة * نانو جرام/ مليلتر.

الشكل 2- نموذج مستويات البيريديون في الكلب بعد إعطاء صيغة البيريديون التي تم وصفها في المثال 2 إلى مجموعتي دراسة من كلاب بيجل (كل مجموعة دراسة n=6). كانت الجرعات 2.5 و 5 مللي جرام/ كيلو جرام. تم التعبير عن النتائج لقيم البيريديون في البلازما بالنانو جرام/ مليلتر مقابل الزمن. يصف الجدول المساحة تحت المنحنى (AUC) لمستويات البيريديون في البلازما مقابل الزمن. تم تضمين كل قيم AUC وأيضًا AUC مقابل ثلاثة إطارات زمنية مختلفة. تم التعبير عن الوحدات بالساعة * نانو جرام/ مليلتر.

الشكل 3- نموذج مستويات البيريديون في الكلب بعد إعطاء صيغة البيريديون التي تم وصفها في المثال 3 إلى كلاب بيجل (n = 3). الجرعة هي 7.5 مللي جرام/ كيلو جرام. تم التعبير عن النتائج لقيم البيريديون في البلازما بالنانو جرام/ مليلتر مقابل الزمن. يصف الجدول المساحة تحت المنحنى (AUC) لمستويات البيريديون في البلازما مقابل الزمن. تم تضمين كل قيم AUC وأيضًا AUC مقابل ثلاثة إطارات زمنية مختلفة. تم التعبير عن الوحدات بالساعة * نانو جرام/ مليلتر.

الشكل 4- نموذج مستويات البيريديون في الكلب بعد إعطاء صيغة البيريديون التي تم وصفها في المثال 3 إلى كلاب بيجل (n = 3). الجرعة هي 2.5 مللي جرام/ كيلو جرام. تم التعبير عن النتائج لقيم البيريديون في البلازما بالنانو جرام/ مليلتر مقابل الزمن. يصف الجدول المساحة تحت المنحنى (AUC) لمستويات البيريديون في البلازما مقابل الزمن. تم تضمين كل قيم AUC وأيضًا AUC مقابل ثلاثة إطارات زمنية مختلفة. تم التعبير عن الوحدات بالساعة * نانو جرام/ مليلتر.

الشكل 5- رسم طقم ملائم لتحضير تركيبات البيريديون تشتمل على محقتين ذكور مرتبطين بواسطة موصل. يتم احتواء البوليمر + البيريديون في محقنة واحدة وبوضع DMSO في المحقنة الثانية.

الشكل 6- رسم طقم ملائم لتحضير تركيبات البيريديون يشتمل على محقنة أنثى مرتبطة بمحقنة ذكر. يمكن وضع البوليمر + البيريديون في محقنة واحدة ويتم وضع DMSO في المحقنة الثانية. يفضل أن تحتوي المحقنة الأنثى على البوليمر + البيريديون كمواصل صلبة ويتم ملء المحقنة الذكر بـ DMSO.

الشكل 7- النسبة المئوية لفقد الوزن الجزئي في التصميم التقليدي. يمكن أن يختلف الوزن الجزئي للبوليمر بواسطة معالجته بالإشعاع باستخدام جرعة إشعاع محددة. يصف الجدول النسبة المئوية لفقد وزن البوليمر مقابل جرعة الإشعاع.

توضح الأمثلة التالية الاختراع ولا يجب النظر إليها بوجهة نظر حصرية.

في الاختراع الحالي، على سبيل المثال وليس الحصر وبالإشتراك مع الأمثلة على جسم الكائن الحي، يقصد بالتعبير "اندفاع مبدئي" أو إطلاق مبدئي، إضافة مستويات بالبيريدون في البلازما، من لحظة الحقن وحتى اليوم الثالث بعد الإعطاء. بصورة مماثلة، يعتبر "نموذج مستوى متكافئ في البلازما" هو ما لا يزيد على 45% من AUC لبالبيريدون الذي يحدث بين لحظة الحقن حتى اليوم 21، وبين 35% و45% من AUC لبالبيريدون الذي يحدث بين اليوم 21 واليوم 49، وما لا يزيد عن 35% من AUC لبالبيريدون الذي يحدث بعد اليوم 49. تعبر تلك النسب المتوية عن توازن متكافئ بين الفترات المختلفة التي يتم فيها إطلاق بالبيريدون من الغريسة للحصول على غريسة يتم حقنها كل 8 أسابيع أو كل 60 يوم، ويمكنها الحصول على مستويات بالبيريدون علاجية في البلازما في الإنسان منذ اليوم الأول للحقن، ويمكنها الحصول على متوسط تركيزات بالبيريدون في البلازما المفضلة أثناء الفترة بين الحقن ومع قيم قمة- غور لبالبيريدون في البلازما منخفضة والتي قد تؤدي إلى سُمية أو نقص في الفعالية. أيضًا على ضوء الاختراع الحالي، ودون حصر وبالإشتراك مع الأمثلة، تكون مستويات بالبيريدون المقبولة في البلازما أثناء طور الاندفاع المبدئي، أقل من 75 نانو جرام/ مليلتر في كلاب بيحل عندما تكون الجرعات المعطاة هي 2.5 مللي جرام/ كيلو جرام من بالبيريدون.

5

10

المثال 1: صيغة مختزنة مع Resomer® 503

في المثال الحالي، يتم تحضير الصيغة التالية:

الكمية (مللي جرام)	المكون	
50	البوليمر المشترك لحمض لاكتيك- المشترك- جلايكوليك (المغطى عند N) مع محتوى 50% من كل مونومر من مونومر حمض العضوي ووزن جزئي يبلغ 32.5 كيلو دالتون	محقنة أنثى سعة 2.25 مليلتر
25	بالبيريدون	
الكمية (مللي جرام)	المكون	محقنة ذكر سعة 2.25 مليلتر
117	داي ميثيل سلفوكسيد	

تم تمييز حجم جسيم بالبيريدون بواسطة تشتت الضوء وأتاح توزيع حجم الجسيم التالي: $d(0.1) = 17.41$ ميكرو متر، $d(0.5) = 51.61$ ميكرو متر و $d(0.9) = 175.32$ ميكرو متر.

تم تمييز البوليمر للكشف عن الوزن الجزئي له وفقًا للتقنية التالية:

15

الأدوات

مخطط استشراب GPC مع كاشف ثلاثي (حيود الليزر، قياس اللزوجة، معامل الانكسار)

- مذيب GPC Viscotek® GPCmax VE 2001 / عينة وحدة نمطية
- مصفوفة الكاشف الثلاثي Viscotek® TDA 305 TRIPLE DETECTOR ARRAY

المواد المتفاعلة 5

- GPC على درجة نيترا هيدرو فيوران (THF) مثبت باستخدام بيوتيل هيدروكسيل تولوين (BHT) 250 جزء في المليون
- معيار بولي ستيرين ضيق (ويفضل عند وزن جزئي حوالي 90 أو 99 كيلو دالتون)

تحضير العينة

- 1-2 مللي جرام / مليلتر من عينة معيارية
- 10 مللي جرام / مللي لتر من عينة الاختبار: 3 عينات لكل بوليمر خاضع للاختبار 10

التهيئة المسبقة

تم تهيئة وتثبيت العمود والكواشف بواسطة الطور المتنقل (THF) حتى الوصول إلى معدل تدفق معالجة يبلغ 1 مليلتر / الدقيقة وكواشف قياس لزوجة التطهير ومعامل الانكسار، والفحص في النهاية للتأكد من أن كل الإشارات مستقرة ومتكافئة.

ظروف الاستشراب:

- العمود: أعمدة سلسلة 2 (CLM1012, Viscotek) i-MBMMW-3078 15
- عمود التأخير: تأخير الوسط (CLM9002, Viscotek)
- درجة حرارة العمود 30 درجة مئوية
- معدل التدفق 1 مليلتر / الدقيقة

- حجم الحقن: 100 ميكرو لتر
- زمن الدورة: 35 دقيقة
- مادة التصفية التابعة: THF المثبت (تم تسخينه مسبقاً إلى 30 درجة مئوية ومع التحريك تحت 100 دورة في الدقيقة)

التحقق من النظام

- 5 ▪ يتم حقن 100 ميكرو لتر من مادة التصفية التابعة وفحص ما إذا كانت هناك استجابة في الإشارات المرتبطة بتحديد الوزن الجزئي
- حقن 100 ميكرو لتر من معيار بولي ستيرين الضيق وفحص كفاءة القياس. التكرار مرتين على الأقل.
- معيار القبول: $\pm 5\%$ من الوزن الجزئي الاسمي $\pm 3\%$ لزوجة متأصلة تم الكشف عنها بشهادة معيار المصنّع.

المعايرة

لا تكون ضرورية إذا ما توافقت النتائج من النظام ولم تتغير حالات استشراب سابقة أخرى.

10 في حالة الرغبة في القيام بالمعايرة:

- يتم حقن 100 ميكرو لتر من معيار بولي ستيرين مرتين على الأقل.
- يتم استخدام بيانات العينة الأولى للمعايرة الثلاثية عن طريق خلق طريقة جديدة من كواشف عديدة- لبوليمر متجانس.
- يتم إدخال كل البيانات المطلوبة إلى الطريقة للمعايرة الداخلية، مثل القيم المعيارية كالوزن الجزئي (MW)، والقيمة المبدئية (IV)، و dn/dc ، و da/dc ، ومعامل انكسار المذيب.

15 ▪ معايرة النظام وفقاً لما تحدده الأدوات وحفظ الطريقة الجديدة.

- فحص الطريقة الجديدة للكشف عن مدى تكافؤ قياس الحقن الثاني للمعيار.

الإجراء

على ثلاث مرات، يتم حقن 100 ميكرو لتر من عينة الاختبار

ناتج الوزن الجزيئي للبوليمر الذي تم قياسه وفقًا للتقنية التي تم تحديدها هو 32.5 كيلو دالتون. وفقًا لتقنية مماثلة، تؤدي اللزوجة المتأصلة للبوليمر إلى قيمة 0.27 ديسي لتر/ جرام. من الهام ذكر أن قيم اللزوجة المتأصلة تناظر تلك التي تم الحصول عليها بواسطة التقنية التي تم وصفها، وبخاصة المرتبطة بظروف درجة الحرارة ومادة التصفية التتابعية المستخدمة. يعني أي تغير في ظروف القياس أن الحصول على قيم مختلفة يعتمد عليها مباشرة.

تم تحضير صيغة باليبيريدون التي يمكن صياغتها بواسطة توصيل محاقن ذكر وأنثى وتحريك الكباسات للأمام والخلف بعد إتمام ذوبان البوليمر وتكوين معلق متجانس من باليبيريدون في ذوبان البوليمر.

5

مستويات البلازما في جسم الكائن الحي بعد الإعطاء داخل العضل إلى كلب بيجل:

تم حقن تركيبة باليبيريدون بالمثال الحالي داخل العضل إلى كلاب بيجل متوسط وزنها 10 كيلو جرام. تناظر الكمية التي تم حقنها جرعة تبلغ 25 مللي جرام باليبيريدون وتم وضع التركيبة داخل العضل في القائمة الخلفية اليسرى باستخدام محقنة بما إبرة قياس 20. كان إجمالي عدد الكلاب 3. بعد الحقن، تم الحصول على مستويات البلازما عند صفر، 4 ساعات، يوم واحد، يومين، 3 أيام، 5 أيام، 7 أيام، 10 أيام، 14 يوم، 17 يوم، 21 يوم، 24 يوم، 28 يوم، 31 يوم، 36 يوم، 38 يوم، 42 يوم، 45 يوم، 49 يوم، 52 يوم، 55 يوم، 59 يوم، 63 يوم، 73 يوم، 80 يوم، 87 يوم، 94 يوم، 108 يوم و118 يوم.

10

تم تقييم حركيات مستويات البلازما المناظرة لباليبيريدون بواسطة HPLC الكتلي الترادفي. تم توضيح نموذج مستويات باليبيريدون في البلازما في الشكل 1. تم التعبير عن النتائج في صورة تركيزات باليبيريدون (نانو جرام/ مللي لتر) كدالة على الزمن. كما هو ملحوظ في هذا الشكل، أدى حقن كمية من التركيبة تكافئ 25 مللي جرام من باليبيريدون إلى كلاب بيجل إلى تحكّم عالي للغاية في الإطلاق الاندفاعي المبدي يليه نقص مستمر وبطيء، مع مستويات بلازما مستمرة من اليوم 1 فصاعدًا. يمكن اعتبار نموذج مستويات البلازما لباليبيريدون، كما تم الوصف مسبقًا، متكافئة حيث أنّها تواجه خطرًا منخفضًا للغاية يتمثل في الحصول على مستويات بلازما سامة بعد الحقن مباشرة. إن تلك الخاصية هامة للغاية بالنسبة لصيغة مخصصة للإعطاء على الأقل كل 8 أسابيع، حيث تكون الجرعة المطلوب حقنها عالية مقارنة بأنظمة الجرعات الشهرية المتاحة، وبالتالي، يكون خطر الوصول إلى مستويات بلازما سامة مع تغيرات صغيرة لجزء العقار المنطلق عند هذه المرحلة عال جدًا بصورة محتملة. في هذه الصيغة، يتم التحكم في إطلاق العقار أثناء عملية ترسيب البوليمر بواسطة قابلية ذوبان العقار في المذيب، وكمية المذيب (نسبة العقار إلى المذيب) وتركيز البوليمر والوزن الجزيئي.

15

20

كما توضح النتائج أن الصيغة يمكنها إطلاق باليبيريدون خلال فترة تزيد على شهرين بطريقة مطوّلة، مع تذبذبات تركيز عقار في البلازما منخفضة من القمة إلى الغور. إن التحكم المتكافئ في نسبة العقار إلى البوليمر والوزن الجزيئي للبوليمر من الأمور بالغة الأهمية لتحقيق هذا الهدف.

حينما يتم حقن الصيغة في النسيج داخل العضل، يذوب DMSO بسرعة في البيئة المائية المحيطة. تؤدي الزيادة النسبية لتركيز البوليمر في DMSO على قابلية ذوبان البوليمر في المذيب إلى تكوين راسب بوليمر يحتجز بالبيبيريدون الذي لم يذوب في المذيب. للوزن الجزئي للبوليمر في هذه الخطوة الحرجة، بالغ التأثير، حيث أن للسلاسل منخفضة الوزن بصورة كبيرة، زمن ترسيب متأخر مقارنة بالسلاسل ذات وزن في نطاق متكافئ. يسمح هذا الترسيب المتأخر للعقار بزيادة التلامس مع الموائع المحيطة نحو العقار الذي يتم إطلاقه. لهذا، تؤدي السلاسل ذات وزن جزئي منخفض إلى إطلاق مفرط لالبيبيريدون بعد الحقن وبصورة محتملة يتم الحصول على مستويات بلازما سامة في الأيام الأولى بعد الحقن. يمكن أن يؤثر الوزن الجزئي للبوليمر على إطلاق العقار من الغريسة التي تم حقنها داخل العضل بعد انتشار المذيب وترسيب البوليمر. لا تتمكن الأوزان الجزئية التي تزيد عن النطاق المحدد من الحفاظ على معدلات إطلاق متكافئة لالبيبيريدون بالانتشار. يكون هذا الطور مطوّل بصورة خاصة في صيغة تُعطى مرتين شهريًا مقارنة بصيغة مخصصة للإعطاء كل 4 أسابيع، ويصبح التحكم في الوزن الجزئي للبوليمر من الأمور الحرجة بصورة خاصة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تؤدي السلاسل ذات وزن جزئي أعلى إلى صيغ تكون لزجة للغاية بحيث لا يمكن حقنها بالتركيز المطلوب (أكثر من 3.0 باسكال. الثانية) وحينما يتم حقنها في النسيج داخل العضل، فإنها تتطلب أزمنة تحلل بالهيدروجين أطول، لتوفير أجزاء قابلة للذوبان يمكنها إطلاق العقار المحتجز في قالب البوليمر. يمكن أن يؤدي محتوى عقار متبقي أعلى يتم إطلاقه إلى الحصول على قيم بالبيبيريدون منخفضة في البلازما بصورة غير مفضلة، بين الأيام 24 و49 مما يمكن أن يؤدي إلى الحصول على تركيزات عقار في البلازما أقل من العلاجية.

AUC الكلي	AUC ₀₋₂₁ الأيام من	AUC ₀₋₂₁ الأيام من	AUC _{42-last} الأخير
الجرعة 2.5 مللي جرام/ كيلو	21 - 0	49 - 21	
(الساعة*نانو جرام/ مل)	(الساعة*نانو جرام/ مل)	(الساعة*نانو جرام/ مل)	(الساعة*نانو جرام/ مل)
5985.5	2615.9	2666.28	703.32

المثال 2: صيغة مختزنة مع Resomer® 504 تمت معالجتها بالإشعاع إلى 16 كيلو جراي. جرعتين.

قد يتطلب تحضير صيغ معقدة يتم استخدامها في جسم الكائن الحي، استخدام إجراءات، مثل الإشعاع، الذي يتميز بالقدرة على التأثير على البنية الجزئية للبوليمر. يوضح المثال أنه يمكن قياس والتحكم في فقد الوزن الجزئي للبوليمر الذي يحدث بعد تشعيع البوليمر ليتم الحصول على بوليمر معقم يتمتع بالصفات المفضلة كي يتم الحصول على نموذج مستويات بلازما متكافئة من البيبيريدون.

في هذا المثال، تم تعقيم بوليمر مشترك لحمض لاكتيك - مشترك - جلايكوليك مع محتوى 50% من كل مونومر من مونومر الحمض العضوي ووزن جزئي يبلغ 50 كيلو دالتون بواسطة إشعاع بيتا عند 16 كيلو جراي تحت ظروف درجة حرارة ورطوبة متحكم فيها. تم تصنيف البوليمر الناتج

للكشف عن الوزن الجزئي له وفقاً للطريقة التي تم وصفها في المثال 1. كان الوزن الجزئي بعد عملية التشعيع 40 كيلو دالتون.

الكمية (مللي جرام)	المكون	محقنة أنثى سعة 2.25 مليلتر
100	البوليمر المشترك لحمض لاكتيك- المشترك- جلايكوليك (المغطى عند N) مع محتوى 50% من كل مونومر من مونومر الحمض العضوي ووزن جزئي يبلغ 50 كيلو دالتون، يتم المعالجة بإشعاع بيتا في المحمل مع جرعة 16 كيلو جراي مما يحقق وزن جزئي نهائي يبلغ 40 كيلو دالتون.	
50	بالبيريديون	
الكمية (مللي جرام)	المكون	محقنة ذكر سعة 2.25 مليلتر
234	داي ميثيل سلفوكسيد	

تم تمييز حجم جسيم البيريديون بواسطة تشتت الضوء وأتاح توزيع حجم الجسيم التالي: $d(0.1) = 17.41$ ميكرو متر، $d(0.5) = 51.61$ ميكرو متر و $d(0.9) = 175.32$ ميكرو متر. 5

كانت اللزوجة المتأصلة للبوليمر المعالج بالإشعاع، كما تم حسابها بواسطة التقنية التي تم وصفها في المثال 1، 0.31 ديسي لتر / جرام.

تم تحضير صيغة البيريديون التي يمكن صياغتها على هيئة غريسة بواسطة توصيل محاقن ذكور وإناث وتحريك الكباسات إلى الأمام وإلى الخلف بعد إتمام ذوبان البوليمر وتكوين معلق متجانس من البيريديون في ذوبان البوليمر.

مستويات البلازما في جسم الكائن الحي بعد الإعطاء داخل العضل إلى كلب بيجل:

10 تم حقن تركيبة البيريديون بالمثال الخالي داخل العضل إلى مجموعتي دراسة من كلاب بيجل متوسط وزنها 10 كيلو جرام. تناظر الكمية التي تم حقنها جرعة تبلغ 25 مللي جرام البيريديون في مجموعة دراسة واحدة وإلى جرعة تبلغ 50 مللي جرام البيريديون في مجموعة دراسة ثانية. تم وضع التركيبات داخل العضل في القائمة الخلفية اليسرى باستخدام محقنة بها إبرة قياس 20. كان إجمالي عدد الكلاب 3 لكل مجموعة دراسة. بعد الحقن، تم الحصول على مستويات البلازما عند صفر، 4 ساعات، يوم واحد، يومين، 3 أيام، 5 أيام، 7 أيام، 10 أيام، 14 يوم، 17 يوم، 21 يوم، 24 يوم، 28 يوم، 31 يوم، 36 يوم، 38 يوم، 42 يوم، 45 يوم، 49 يوم، 52 يوم، 55 يوم، 59 يوم، 63 يوم، 73 يوم، 80 يوم، 87

يوم، 94 يوم، 108 يوم و118 يوم.

تم تقييم حركيات مستويات البلازما المناظرة للبييريديون بواسطة HPLC الكتلبي الترادفي. تم توضيح نموذج مستويات البييريديون في البلازما في الشكل 2. تم التعبير عن النتائج في صورة تركيزات البييريديون (نانو جرام/ مللي لتر) كدالة على الزمن. كما هو ملحوظ في هذا الشكل، أدى حقن كمية من التركيبة تكافئ 25 مللي جرام البييريديون إلى كلاب بيحل إلى نموذج مستويات البييريديون في البلازما والتي كانت مماثلة لتلك الملحوظة في المثال 1، مما يعبر عن بوليمر تمت معالجته بالإشعاع.

5

يوضح المثال كيفية ضبط الوزن الجزئي للبوليمر بواسطة عملية التعقيم كي يتم الحصول على بوليمر معقم، ويُضفي خواص الإطلاق المفضلة على الصيغة. لا تتسبب التغيرات المحتملة في مجموعات النهاية الطرفية للبوليمر بعد عملية التشعيع بصورة كبيرة في تغيير خواص الإطلاق في جسم الكائن الحي في المدى المحدد، مما يعني أن الوزن الجزئي هو العامل الرئيسي الذي يتحكم في عملية التحلل في هذه التركيبة.

AUC الكلي	AUC ₀₋₂₁ الأيام من	AUC ₀₋₂₁ الأيام من	AUC _{42-last} الأخير
الجرعة 5 مللي جرام/ كيلو	21 - 0	49 - 21	
جرام	(الساعة*نانو جرام/ مل)	(الساعة*نانو جرام/ مل)	(الساعة*نانو جرام/ مل)
	14991.22	4842.82	5521.8
الجرعة 2.5 مللي جرام/ كيلو			
جرام	7077.38	2503.94	2708.16
			1865.28

المثال 3: صيغة مختزنة مع Lakeshore Biomaterials® 5050DLG 5E تمت معالجتها بالإشعاع إلى 25 كيلو جراي.

10

قد يتطلب تحضير صيغ معقمة يتم استخدامها في جسم الكائن الحي استخدام إجراءات، مثل الإشعاع، الذي يتميز بالقدرة على التأثير على البنية الجزئية للبوليمر. يوضح المثال أنه يمكن قياس والتحكم في فقد الوزن الجزئي للبوليمر الذي يحدث بعد تشعيع البوليمر ليتم الحصول على بوليمر معقم يتمتع بالصفات المفضلة كي يتم الحصول على نموذج مستويات بلازما متكافئة من البييريديون.

في هذا المثال، تم تعقيم بوليمر مشترك لحمض لكتيك- المشترك- جلابيكوليك مع محتوى 50% من كل مونومر من مونومر الحمض العضوي ووزن جزئي يبلغ 54 كيلو دالتون بواسطة إشعاع بيتا عند 25 كيلو جراي تحت ظروف درجة حرارة ورطوبة متحكم فيها. تم تصنيف البوليمر الناتج

15

للكشف عن الوزن الجزئي له وفقاً للطريقة التي تم وصفها في المثال 1. كان الوزن الجزئي بعد عملية التشعيع 42 كيلو دالتون.

الكمية (مللي جرام)	المكون	
100	البوليمر المشترك لحمض لاكتيك- المشترك- جلايكوليك (المغطى عند N) مع محتوى 50% من كل مونومر من مونومر الحمض العضوي ووزن جزئي يبلغ 54 كيلو دالتون، يتم المعالجة بإشعاع بيتا في المحمل مع جرعة 25 كيلو جراي مما يحقق وزن جزئي نهائي يبلغ 42 كيلو دالتون.	محفنة أنثى سعة 2.25 مليلتر
50	بالبيريديون	
الكمية (مللي جرام)	المكون	
234	داي ميثيل سلفوكسيد	محفنة ذكر سعة 2.25 مليلتر

تم تمييز حجم جسيم البالبيريديون بواسطة تشتت الضوء وأتاح توزيع حجم الجسيم التالي: $d(0.1) = 17.41$ ميكرو متر، $d(0.5) = 51.61$ ميكرو متر و $d(0.9) = 175.32$ ميكرو متر.

5 كانت اللزوجة المتأصلة للبوليمر المعالج بالإشعاع، كما تم حسابها بواسطة التقنية التي تم وصفها في المثال 1، 0.31 ديسي لتر / جرام.

تم تحضير صيغة البالبيريديون التي يمكن صياغتها على هيئة غريسة بواسطة توصيل محاقن ذكور وإناث وتحريك الكباسات إلى الأمام وإلى الخلف بعد إتمام ذوبان البوليمر وتكوين معلق متجانس من البالبيريديون في ذوبان البوليمر.

مستويات البلازما في جسم الكائن الحي بعد الإعطاء داخل العضل إلى كلب بيجل:

10 تم حقن تركيبة البالبيريديون بالمثال الحالي داخل العضل إلى كلاب بيجل متوسط وزنها 10 كيلو جرام. تناظر الكمية التي تم حقنها جرعة تبلغ 75 مللي جرام من البالبيريديون. وتم وضع التركيبة داخل العضل في القائمة الخلفية اليسرى باستخدام محقنة بها إبرة قياس 20. كان إجمالي عدد الكلاب 3. بعد الحقن، تم الحصول على مستويات البلازما عند صفر، 4 ساعات، يوم واحد، 3 أيام، 5 أيام، 7 أيام، 10 أيام، 14 يوم، 17 يوم، 21 يوم، 24 يوم، 28 يوم، 31 يوم، 34 يوم، 41 يوم، 49 يوم و 56 يوم.

تم تقييم حركيات مستويات البلازما المناظرة لبالبيريديون بواسطة HPLC الكتلبي الترادفي. تم توضيح نموذج مستويات البالبيريديون في البلازما في الشكل 3. تم التعبير عن النتائج في صورة تركيزات البالبيريديون (نانو جرام/ مللي لتر) كدالة على الزمن. كما هو ملحوظ في هذا الشكل، أدى حقن

كمية من التركيبة تكافئ 75 مللي جرام من البيريديون إلى كلاب يبجل إلى نموذج مستويات البيريديون في البلازما كانت مماثلة لتلك الملحوظة في المثال 1، مما يعبر عن بوليمر تمت معالجته بالإشعاع والمثال 2 يعبر عن بوليمر تمت معالجته بالإشعاع إلى 16 كيلو جراي .

يوضح المثال كيفية ضبط الوزن الجزيئي للبوليمر بواسطة عملية التعقيم كي يتم الحصول على بوليمر معقم، ويُضفي خواص الإطلاق المفضلة على الصيغة. لا تتسبب التغيرات المحتملة في مجموعات النهاية الطرفية للبوليمر بعد عملية التشعيع بصورة كبيرة في تغيير خواص الإطلاق في جسم الكائن الحي في المدى المحدد، مما يعني أن الوزن الجزيئي هو العامل الرئيسي الذي يتحكم في عملية التحلل في هذه التركيبة.

5

AUC الكلي			
AUC ₀₋₂₁ الأيام من	AUC ₀₋₂₁ الأيام من	AUC _{42-last} الأخير	الجرعة 7.5 مللي جرام/
21 - 0	49 - 21		كيلو جرام
(الساعة*نانو جرام/ مل)	(الساعة*نانو جرام/ مل)	(الساعة*نانو جرام/ مل)	
19537.55	8049.47	8750.54	2737.54

المثال 4: صيغة مختزنة مع Resomer® 504 تمت معالجتها بالإشعاع إلى 25 كيلو جراي

يوضح المثال الحالي أن انخفاض المفرط في الوزن الجزيئي للبوليمر قد يؤدي إلى تقصير الفترة بنموذج مستويات البيريديون في البلازما التي تجعله غير ملائم للإعطاء كل 8 أسابيع أو أكثر.

10

تم تعقيم بوليمر مشترك لحمض لاكتيك- المشترك- جلايكوليك مع محتوى 50% من كل مونومر من مونومر حمض العضوي ووزن جزيئي يبلغ 38 كيلو دالتون بواسطة إشعاع بيتا عند 25 كيلو جراي تحت ظروف درجة حرارة ورطوبة متحكم فيها. تم تصنيف البوليمر الناتج للكشف عن الوزن الجزيئي له وفقاً للطريقة التي تم وصفها في المثال 1. كان الوزن الجزيئي بعد عملية التشعيع 29 كيلو دالتون.

محنة أنثى سعة 2.25 مليلتر	المكون	الكمية (مللي جرام)
---------------------------	--------	--------------------

50	البوليمر المشترك لحمض لاكتيك- المشترك- جلايكوليك (المغطى عند N) مع محتوى 50% من كل مونومر من مونومر الحمض العضوي ووزن جزئي يبلغ 38 كيلو دالتون، يتم المعالجة بإشعاع بيتا في المحمل مع جرعة 25 كيلو جراي مما يحقق وزن جزئي نهائي يبلغ 29 كيلو دالتون.	
25	بالبيريدون	
الكمية (مللي جرام)	المكون	محفنة ذكر سبعة 2.25 ملليلتر
117	داي ميثيل سلفوكسيد	

تم تمييز حجم جسيم بالبيريدون بواسطة تشتت الضوء وأتاح توزيع حجم الجسيم التالي: $d(0.1) = 17.41$ ميكرو متر، $d(0.5) = 51.61$ ميكرو متر و $d(0.9) = 175.32$ ميكرو متر.

كانت اللزوجة المتأصلة للبوليمر المعالج بالإشعاع، كما تم حسابها بواسطة التقنية التي تم وصفها في المثال 1، 0.31 ديسي لتر / جرام .

5 تم تحضير صيغة بالبيريدون التي يمكن صياغتها على هيئة غريسة بواسطة توصيل محاقن ذكور وإناث وتحريك الكباسات إلى الأمام وإلى الخلف بعد إتمام ذوبان البوليمر وتكوين معلق متجانس من بالبيريدون في ذوبان البوليمر.

مستويات البلازما في جسم الكائن الحي بعد الإعطاء داخل العضل إلى كلب بيجل:

تم حقن تركيبة بالبيريدون بالمثال الحالي داخل العضل إلى كلاب بيجل متوسط وزنها 10 كيلو جرام. تم وضع كمية من الصيغة تكافئ جرعة تبلغ 2.5 مللي جرام/ كيلو جرام من بالبيريدون داخل العضل في القائمة الخلفية اليسرى باستخدام محفنة بما إبرة قياس 20. كان إجمالي عدد الكلاب لكل مجموعة دراسة، 3. بعد الحقن، تم الحصول على مستويات البلازما عند صفر، 4 ساعات، يوم واحد، يومين، 3 أيام، 5 أيام، 7 أيام، 10 أيام، 14 يوم، 17 يوم، 21 يوم، 24 يوم، 28 يوم، 31 يوم، 35 يوم، 38 يوم، 42 يوم، 45 يوم، 49 يوم، 52 يوم، 56 يوم، 59 يوم، 63 يوم، 70 يوم، 77 يوم.

تم تقييم حركات مستويات البلازما المناظرة للبيبيريدون وتم توضيحها في الشكل 4. تم التعبير عن النتائج في صورة تركيزات بالبيبيريدون (نانو جرام/ مللي لتر) كدالة على الزمن. كما هو ملحوظ في هذا الشكل، أدى حقن كمية من التركيبة تكافئ 2.5 مللي جرام/ كيلو جرام إلى كلاب بيجل إلى نموذج مستويات بلازما موجز. يزيد الخفض بمقدار 4 كيلو دالتون من 33 إلى 29 بصورة كبيرة من انتشار العقار في قالب البوليمر بالكامل، مما

يؤدي إلى إتاحة منخفضة للعقار الذي يتم إطلاقه بعد 30 يوم من الحقن.

AUC الكلي	AUC ₀₋₂₁ الأيام من	AUC ₀₋₂₁ الأيام من	AUC _{42-last} الأخير
الجرعة 2.5 مللي جرام/ كيلو	21 - 0	49 - 21	
جرام	(الساعة*نانو جرام/ مل)	(الساعة*نانو جرام/ مل)	(الساعة*نانو جرام/ مل)
10542.26	7142.06	3128.04	272.16

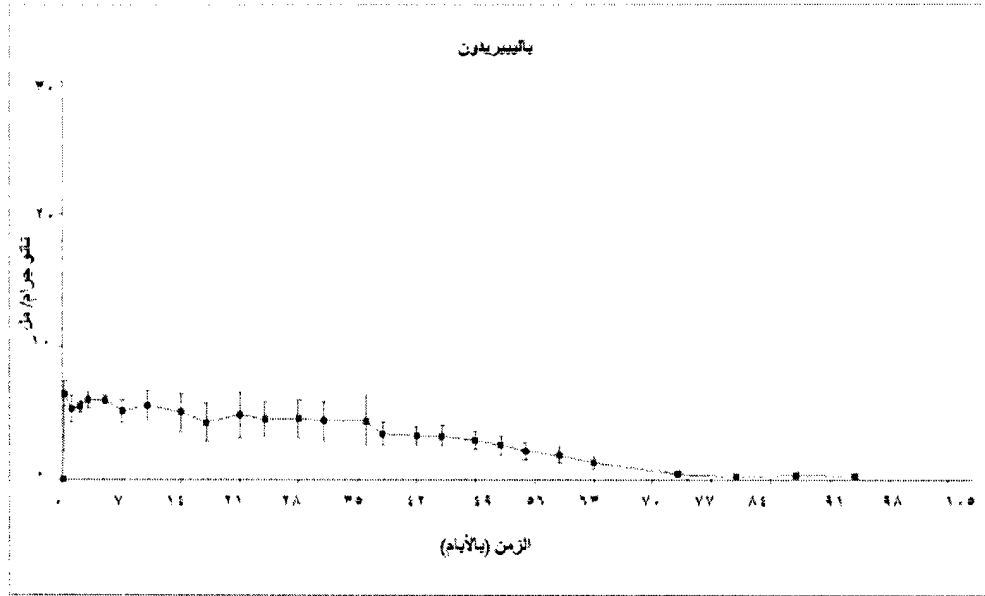
عناصر الحماية

- 1- تركيبة مختزنة يمكن استخدامها في الحقن العضلي ملائمة لتكوين غريسة صلبة في الموضع في جسم ما، تشتمل على عقار وهو بالبيبريدون و/ أو أملاح منه مقبولة صيدليًا في أي توليفة منه، بوليمر مشترك متوافق حيويًا ويقوم على حمض لاكتيك وجلايكوليك له نسبة مونومر لحمض لاكتيك إلى جلايكوليك في المدى من 45:55 إلى 55:45 و DMSO كمذيب، حيث تقوم التركيبة بإطلاق العقار مع ظهور فوري للنشاط وبصورة مستمرة لمدة 8 أسابيع على الأقل وحيث يكون للتركيبة نموذج حركي دوائي في جسم الكائن الحي ملائم للصبغة لتعطى كل 8 أسابيع أو لفترات أطول، وتتميز بأن للبوليمر المشترك المتوافق حيويًا وزن جزيئي في المدى بين 31 و 43 كيلو دالتون ولزوجة متأصلة في المدى بين 0.27-0.31 ديسي لتر / جرام $\pm 10\%$.
- 2- التركيبة وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث تتم معالجة البوليمر المشترك المتوافق حيويًا بأشعة جاما أو بيتا في نطاق الجرعة 10-30 كيلو جراي الذي تم قياسه عند درجة حرارة تتراوح بين -40 درجة مئوية و+35 درجة مئوية لضبط الوزن الجزيئي له إلى نطاق بين 31 و 43 كيلو دالتون واللزوجة المتأصلة له إلى نطاق بين 0.27-0.31 ديسي لتر / جرام $\pm 10\%$.
- 3- التركيبة وفقًا لعنصر الحماية 1 أو 2، حيث يكون توزيع حجم جسيم العقار:
 - أقل من 10% من الجسيمات أصغر من 10 ميكرون؛
 - أقل من 10% من الجسيمات أكبر من 225 ميكرون، و
 - قيمة $d_{0.5}$ في المدى من 40-90 ميكرون.
- 4- التركيبة وفقًا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 3، حيث تكون نسبة كتلة العقار/ (البوليمر + العقار) حوالي 33%. 15
- 5- التركيبة وفقًا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 4، حيث يكون محتوى العقار حوالي 13% وزن/ وزن من إجمالي الصيغة وتتراوح لزوجة المحلول الذي يشتمل على البوليمر و DMSO من 1.5-2.5. باسكال. الثانية.
- 6- التركيبة وفقًا لأي من عناصر الحماية السابقة لعلاج انقسام الشخصية أو الاضطرابات ذات الاتجاهين في جسم الإنسان.
- 7- طقم صيدلي ملائم لتكوين غريسة قابلة للتحلل الحيوي في الموضع في جسم ما وتشتمل على التركيبة وفقًا لأي من عناصر الحماية 1-6، حيث يتم وضع العقار والبوليمر المتوافق حيويًا في حاوية أولى، ويوضع المذيب في حاوية ثانية منفصلة. 20

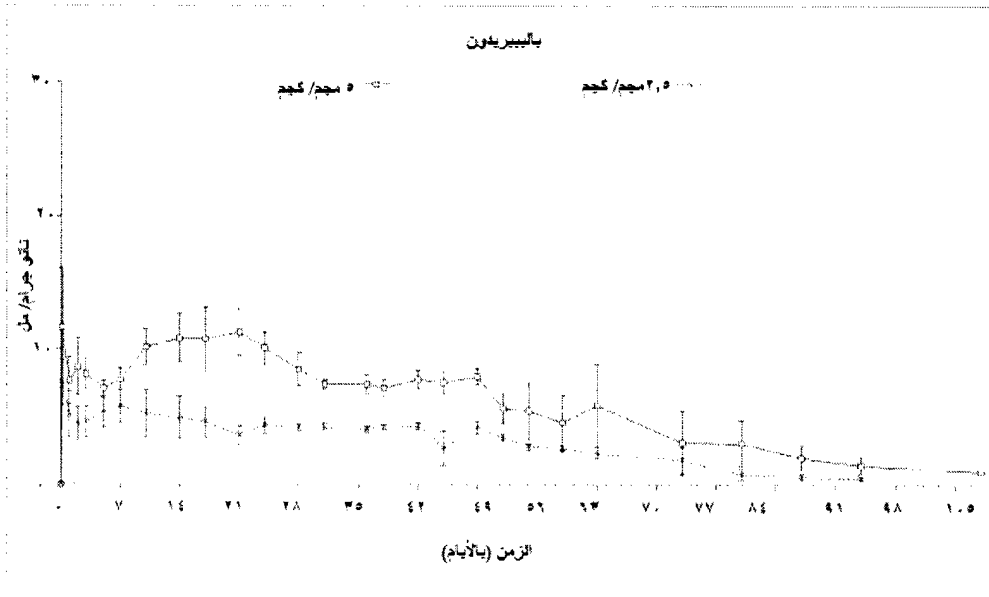
- 8- الطقم الصيدلي وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث تكون واحدة على الأقل من الحاويتين الأولى والثانية عبارة عن محقنة، أو قنينة، أو وسيلة أو خرطوشة، إما من النوع الذي يستخدم مرة واحدة أو خلافة.
- 9- طريقة لتصنيع تركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة 1-6، تشتمل على خطوة توفير بوليمر مشترك متوافق حيويًا له وزن بوليمر مبدئي أعلى من المطلوب للتركيبة المختزنة داخل العضل ثم ضبط الوزن الجزئي له إلى ما يتراوح بين 31 و43 كيلو دالتون واللزوجة المتأصلة له إلى مدى 0.27-0.31 ديسي لتر / جرام عن طريق معالجتها بالإشعاع بواسطة أشعة جاما أو بيتا في نطاق الجرعة 10-30 كيلو جراي الذي تم قياسه عند درجة حرارة تتراوح بين -40 درجة مئوية و+35 درجة مئوية.
- 10- طريقة وفقاً لعنصر الحماية 9 حيث يتراوح نطاق جرعة الإشعاع إلى البوليمر من 16-25 كيلو جراي الذي تم قياسه عند درجة حرارة 8 درجة مئوية.
- 11- طريقة وفقاً لعناصر الحماية 9 أو 10 حيث، عندما يكون للبوليمر المتوافق حيويًا وزن جزئي مبدئي يبلغ حوالي 50 كيلو دالتون، فإنه تتم معالجته بالإشعاع باستخدام جرعة إشعاع حوالي 16 كيلو جراي لتقليل الوزن الجزئي له إلى ما يتراوح بين 27 و47 كيلو دالتون.
- 12- طريقة وفقاً لعناصر الحماية 9 أو 10 حيث أنه عندما يكون للبوليمر المتوافق حيويًا وزن جزئي مبدئي يبلغ حوالي 54 كيلو دالتون، فإنه تتم معالجته بالإشعاع باستخدام جرعة إشعاع حوالي 25 كيلو جراي لتقليل الوزن الجزئي له إلى ما يتراوح بين 31 و43 كيلو دالتون.
- 13- طريقة وفقاً لعناصر الحماية 9 أو 10 حيث أنه عندما يكون للبوليمر المتوافق حيويًا وزن جزئي مبدئي يبلغ حوالي 63 كيلو دالتون، فإنه تتم معالجته بالإشعاع باستخدام جرعة إشعاع حوالي 30 كيلو جراي لتقليل الوزن الجزئي له إلى ما يتراوح بين 31 و43 كيلو دالتون.
- 14- طريقة نظام جرعات مبدئي لإعطاء تركيبة مختزنة يمكن استخدامها في الحقن العضلي وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة 1 إلى 6 إلى مريض في حاجة إلى العلاج النفسي تشتمل على:
- أ) إعطاء المريض، داخل العضل جرعة أولى بكمية 75 مللي جرام إلى 250 مللي جرام
- ب) إعطاء المريض، داخل العضل جرعة ثانية من التركيبة المختزنة التي يمكن حقنها، عند نقطة زمنية بين اليوم الرابع والعشرين والخامس والثلاثين مع بداية العد من يوم الإعطاء السابق؛
- ج) إعطاء جرعة تالية من التركيبة المختزنة التي يمكن حقنها بكمية 75 مللي جرام إلى 250 مللي جرام من تقريبًا اليوم السادس والخمسين إلى تقريبًا اليوم الخامس والستين بعد إعطاء الجرعة الأولى المذكورة؛ و

(د) تكرار الخطوة ب) متى لزم الأمر لإنجاز المستويات المطلوبة لبدء الإعطاء الذي يتم 8 مرات أسبوعيًا.

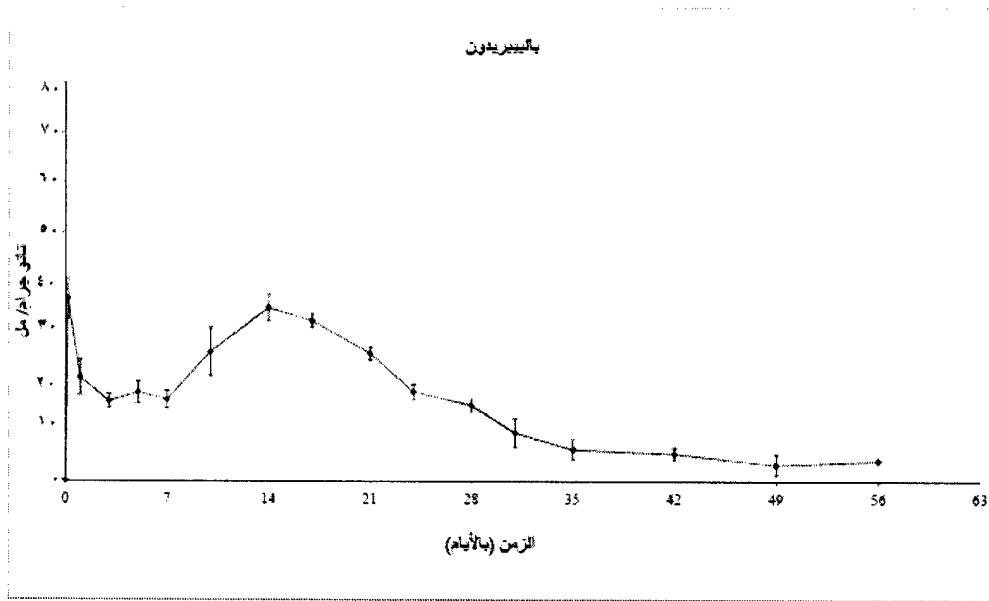
15- الطريقة وفقًا لعنصر الحماية 14، حيث تتراوح الجرعة الأولى المذكورة من حوالي 100 مللي جرام إلى حوالي 200 مللي جرام.



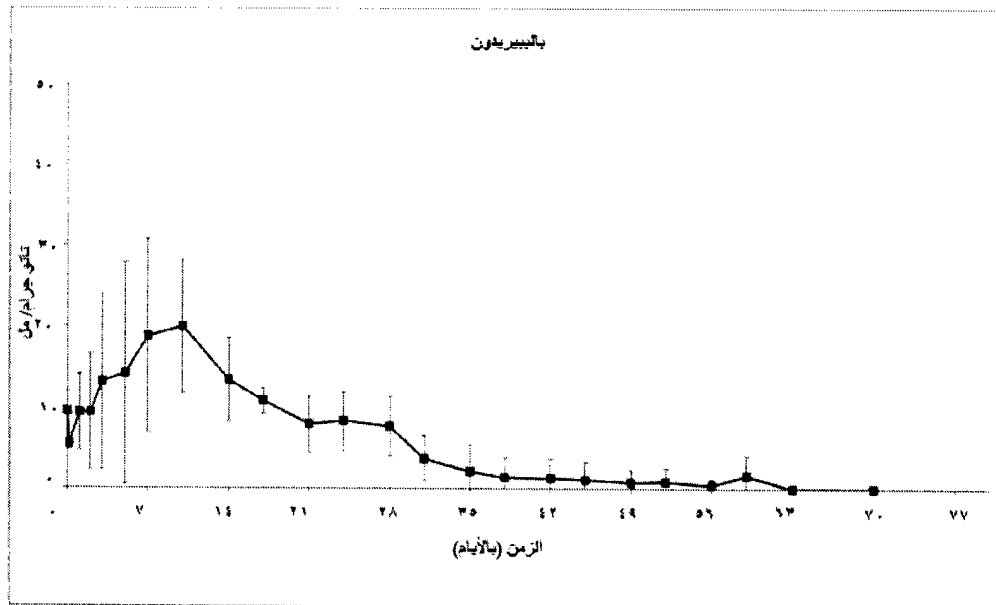
الشكل ١



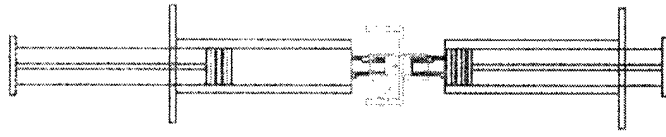
الشكل ٢



الشكل ٣



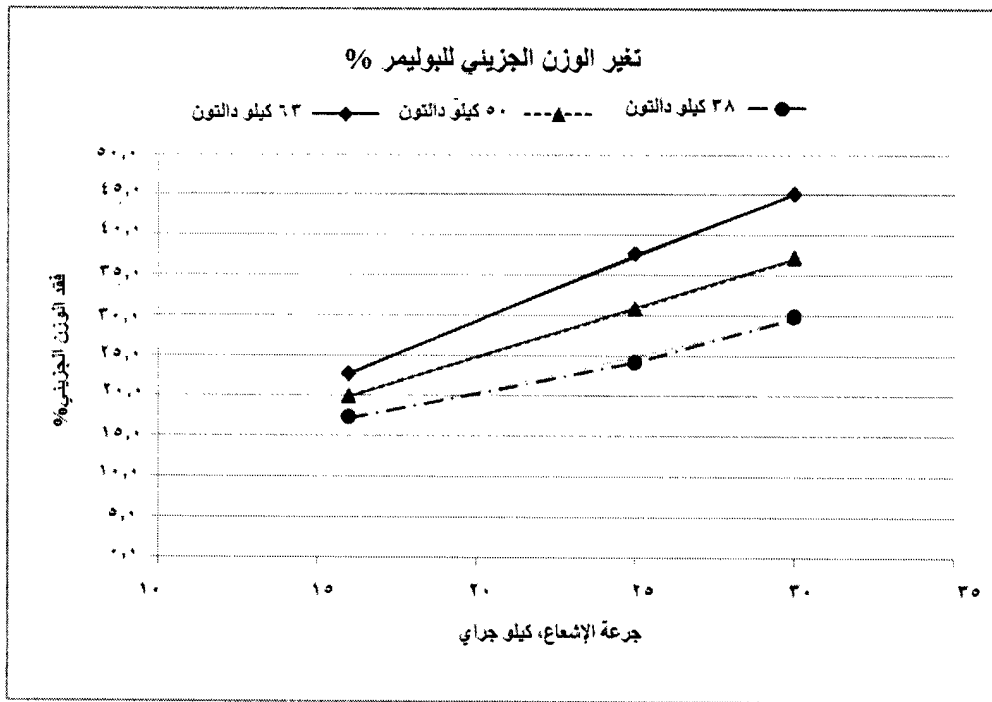
الشكل ٤



الشكل ٥



الشكل ٦



الشكل ٧



**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37661	Date de dépôt : 31/05/2013
Déposant : LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI	Date d'entrée en phase nationale : 16/12/2014 Date de priorité : 31/05/2012 (EP)
Intitulé de l'invention : FORMULATION POUR IMPLANT CONTENANT DE LA PALIPÉRIDONE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents cités par l'examineur dans la partie rapport de recherche sont joints au présent document	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 24/07/2015
Téléphone: (212) 5 22 58 64 14/00	
Email : benchekroun@ompic.ma	

Partie 1 : Considérations générales*Cadre 1 : base du présent rapport*

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
25 Pages
- Revendications
15
- Planches de dessin
3 Pages

Cadre 2 : Priorité

N° de la priorité : EP12170366

Date de priorité : 31/05/2012

La demande EP12170366 dont la priorité est revendiquée dans la présente demande n'est pas la première demande qui divulgue toutes les caractéristiques techniques au sens de l'article 4 de la convention de Paris. Par conséquent la priorité n'est pas valide et le document D1 sera compris dans l'état de la technique au sens de l'article 26 de de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Partie 2 : Rapport de recherche**Classement de l'objet de la demande :****CIB** : A61K47/34, A61K31/519, A61K9/00

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit, WPI

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	EP2529757, 05/12/2012, ROVI LAB FARMACEUT SA Tout le document	1-13
X	EP2529756, 05/12/2012, ROVI LAB FARMACEUT SA Tout le document	1-13
X	WO2011/151355, 08/12/2011, ROVI LAB FARMACEUT SA [ES]; GUTIERRO ADURIZ IBON [ES]; GOMEZ OCHOA MARIA TERESA [ES] Page 1, ligne 4-7 ; page 9, ligne 5 ; page 13-ligne 18 Page 43-ligne 16 ; page46, ligne1 Exemple 15 Revendication	1-13
X	WO2011/151356, 08/12/2011, ROVI LAB FARMACEUT SA [ES]; GUTIERRO ADURIZ IBON [ES]; GOMEZ OCHOA MARIA TERESA [ES] Page 1, ligne 6-8 ; page 9, ligne 4 ; page 11-ligne 21 Page 41- page46 Exemple 15,16 Revendication	1-13

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
 -« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
 -« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
 -« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
 -« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté.

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications aucune Revendications 1-13	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1-13	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-13 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : EP2529757
 D2 : EP2529756
 D3 : WO2011/151355
 D4 : WO2011/151356

1. Nouveauté (N) & Activité inventive (AI):

Le document D1 décrit une composition de dépôt par voie intramusculaire injectable adaptée à former in situ un implant solide dans un corps comprenant :

- la palipéridone (médicament)
- un copolymère biocompatible à base d'acide lactique et d'acide glycolique ayant un rapport dans la plage 50 :50, un poids moléculaire compris entre 31 et 40 KDA et une viscosité inhérente comprise entre 0.27-0.31 dl/g.
- DMSO en tant que solvant

La composition libère la palipéridone immédiatement et en continu pendant au moins 8 semaines, son profil pharmacocinétique in vivo permettant que la formulation soit administrée toutes les 8 semaines ou sur des périodes plus longues.

D'où l'objet de la revendication indépendante 1 n'est pas nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, et donc n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de ladite loi.

Les revendications dépendantes 2-13 ne semblent pas contenir de caractéristiques supplémentaires qui, combinées aux caractéristiques de l'une quelconque des revendications auxquelles lesdites revendications dépendantes sont liées, nouvelles ou impliquent une activité inventive à l'égard du document D1.

2. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.

Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée

L'objet des revendications 14 et 15 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13