



(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)



1-0026655

(51)⁷ A61K 9/22; A61K 31/454; A61K 31/4545; A61K 31/496; A61K 31/505; A61P 25/16; A61K 9/28; A61K 9/52; A61P 25/14; A61K 31/422; A61K 45/06 (13) B

(21) 1-2014-03488

(22) 18/04/2013

(86) PCT/DK2013/050111 18/04/2013

(87) WO2013/156035 24/10/2013

(30) PA 2012 70196 18/04/2012 DK; PCT/DK2012/050190 01/06/2012 DK; PA 2012 70755 04/12/2012 DK

(45) 25/12/2020 393

(43) 26/01/2015 322A

(73) CONTERA PHARMA APS (DK)

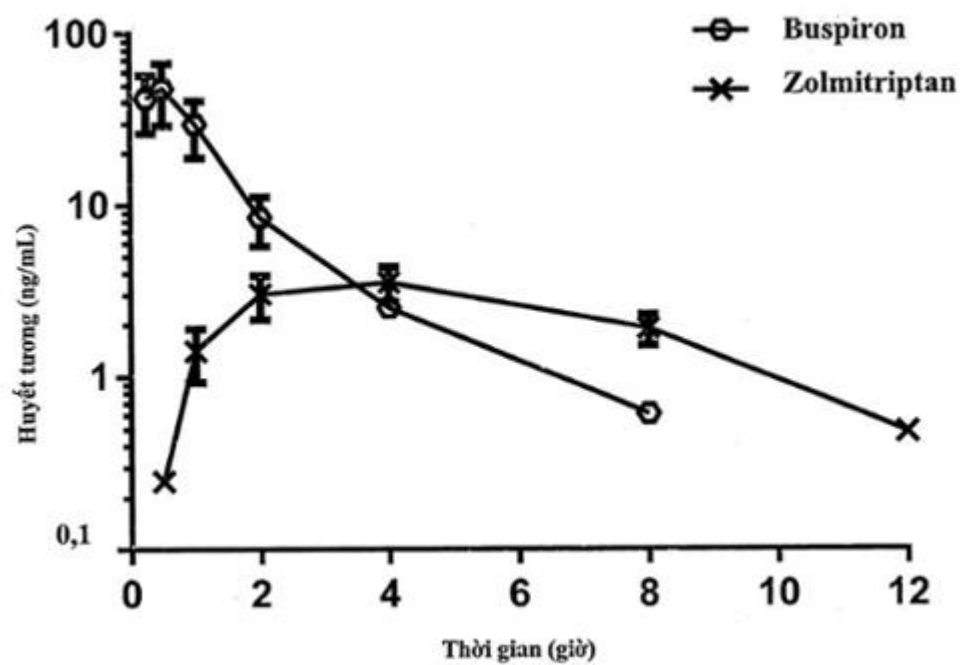
Kvæsthusgade 5C, 4., DK-1251, København K, Denmark

(72) HANSEN, John Bondo (DK); THOMSEN, Mikael S. (DK); MIKKELSEN, Jens D. (DK); NIELSEN, Peter Gudmund (DK); KREILGAARD, Mads (DK).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CÓ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN VẬN ĐỘNG

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường miệng chứa chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT1B, 5-HT1D và 5-HT1F, như triptan, ví dụ, zolmitriptan, trong thành phần nền có đặc tính giải phóng kéo dài, và còn chứa chất chủ vận 5-HT1A-R, như buspiron, trong thành phần có đặc tính giải phóng ngay. Dược phẩm này là đặc biệt thích hợp để sử dụng trong điều trị rối loạn vận động bằng cách kết hợp hai hoạt chất theo cách đạt được hiệu quả hiệp đồng từ cả bản chất của sự kết hợp và các thông số giải phóng cụ thể của dược phẩm, cho phép dễ dùng và làm giảm nguy cơ tác dụng phụ của mỗi trong số hai hoạt chất.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, như triptan, ví dụ, zolmitriptan, trong thành phần nền có đặc tính giải phóng kéo dài, và còn chứa chất chủ vận 5-HT_{1A-R}, như buspiron, trong thành phần có đặc tính giải phóng ngay. Chế phẩm này đặc biệt thích hợp để sử dụng trong việc điều trị các rối loạn vận động và thích hợp để dùng qua đường miệng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Rối loạn vận động là nhóm bệnh làm ảnh hưởng đến khả năng tạo ra và điều chỉnh vận động của cơ thể, và thường được kết hợp với các rối loạn thần kinh hoặc tình trạng bệnh kết hợp với loạn chức năng thần kinh. Rối loạn vận động tự bản thân chúng có thể bộc lộ ở khả năng vận động hoặc tốc độ vận động bất thường, vận động quá nhiều hoặc không tự chủ, hoặc vận động chậm hoặc không tự nguyện.

Rối loạn vận động thường do việc điều chỉnh sự dẫn truyền thần kinh dopamin bị suy yếu. Bệnh Parkinson (Parkinson's disease - PD) là một ví dụ về rối loạn vận động kết hợp với việc điều chỉnh loạn chức năng của sự dẫn truyền thần kinh dopamin, gây ra do sự suy giảm tiến trình tế bào thần kinh dopamin. Rối loạn vận động muộn là một ví dụ khác của rối loạn vận động kết hợp với việc điều chỉnh loạn chức năng sự dẫn truyền thần kinh dopamin.

Để thay thế dopamin hao hụt, PD hiện nay được điều trị bằng, ví dụ, Levodopa (L-DOPA, tiền chất của dopamin). Không may là, việc điều trị PD bằng L-DOPA thường dẫn đến loại rối loạn vận động cụ thể gọi là rối loạn vận động do L-DOPA gây ra (L-DOPA Induced Dyskinesia - LID) gây ra bởi các mức dopamin dư thừa trong khớp thần kinh.

Sự giải phóng dopamin và tái hấp thụ được điều chỉnh bằng số chất dẫn truyền thần kinh, gồm có serotonin (5-HT). Serotonin hoạt động bằng cách liên kết với số thụ thể seroton khác, của chất chủ vận và đối vận của một số thụ thể seroton được nghiên cứu để điều trị rối loạn vận động.

Tác nhân điều biến sự dẫn truyền thần kinh serotonin (5-HT) riêng biệt được thể hiện để cải thiện hoặc ngăn ngừa LID. Một ví dụ của nó là sarizotan, là chất chủ vận 5-HT_{1A} và chất đối vận thụ thể dopamin (Grégoire et al: *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(6): 445-52). Trong nghiên cứu pha 2A và trong nghiên cứu được đánh dấu công khai sarizotan làm giảm LID. Tuy nhiên, trong một vài nghiên cứu pha mở rộng 2b, có thể thấy rằng sarizotan không có tác động đáng kể sarizotan so với giả dược (placebo).

Các tác động của chất chủ vận 5-HT_{1A} buspiron đến bệnh Parkinson đã được nghiên cứu trong nghiên cứu mở công khai quy mô nhỏ (Ludwig et al: *Clin Neuropharmacol.* 1986; 9(4):373-8). Đã phát hiện ra rằng các liều (10-60 mg/ngày), thường được dùng để điều trị cho bệnh nhân mắc chứng lo âu, không có bất kỳ tác động nào đến bệnh Parkinson hoặc rối loạn vận động. Ở liều cao hơn (100 mg/ngày) đã quan sát được buspiron làm giảm sự rối loạn vận động nhưng kèm theo tình trạng tệ hại đáng kể của sự ốm yếu tàn tật. Điều này cho thấy các liều buspiron cao có thể ảnh hưởng xấu đến sự mất vận động kết hợp với bệnh Parkinson.

Gần đây đã chỉ ra rằng sự kết hợp của chất chủ vận 5-HT_{1A} và chất chủ vận 5-HT_{1B} làm tăng hiệu quả trong việc giảm LID ở các mẫu động vật (ví dụ, Muñoz et al: *Brain.* 2008; 131: 3380-94; Muñoz et al: *Experimental Neurology* 219 (2009) 298–307).

Chất chủ vận 5-HT_{1A} và 5-HT_{1B} kết hợp eltoprazin gần đây cũng được gợi ý để điều trị LID (công bố quốc tế số WO2009/156380). Eltoprazin được đánh giá là toàn năng xét về sự hoạt động của các thụ thể 5-HT_{1A} và 5-HT_{1B}. Tác dụng lâu dài của việc sử dụng hợp chất này để điều trị bệnh là chưa được biết.

Thụ thể 5-HT_{1A} đưa ra ở các liều cao có thể dẫn đến sự phát triển của hội chứng serotonin hoặc độc tố serotonin; một dạng nhiễm độc. Bởi vì sự nghiêm trọng của hội chứng serotonin, do đó, quan trọng là phải duy trì sự phơi nhiễm của chất chủ vận 5-HT_{1A} thấp.

Các tác giả sáng chế trước đây đã phát hiện ra rằng tác dụng hiệp đồng đáng ngạc nhiên sinh ra từ sự kết hợp chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, lấy ví dụ là zolmitriptan, với chất chủ vận 5-HT_{1A}, lấy ví dụ là buspiron, khi được thử nghiệm ở mẫu động vật đối với LID, do đó, làm tăng chỉ số điều trị một cách hiệu quả. Trong khi zolmitriptan thường làm hỏng sự ức chế LID khi được dùng riêng, thì nó đã chứng minh hiệu quả về khả năng tác động của buspiron để ức chế

LID – ngay cả ở liều thấp; nghĩa là các liều buspiron dùng riêng không tạo ra tác dụng đáng kể lên LID (công bố quốc tế số WO2012/048710).

Trong đơn PCT số PCT/DK2012/050190 (đã nộp ngày 01.06.2012) và cũng được đề xuất trong bản mô tả này, các tác giả đã nghiên cứu việc dùng zolmitriptan tách riêng trước khi dùng buspiron và tìm thấy các tác dụng bổ sung có lợi bằng cách dùng theo tuần tự. Trong đơn PCT/DK2012/050190, cả hai hợp chất được dùng bằng cách tiêm để đạt được tác dụng có lợi khác (tiêm dưới da (s.c.) hoặc tiêm trong màng bụng (i.p.)). Tuy nhiên, tiêm tách riêng lặp lại và đúng lúc thường không mong muốn, đặc biệt trong điều trị thời gian dài, và tiêm tĩnh mạch nhanh có thể gây ra liều nồng độ trong huyết tương quá cao là vấn đề an toàn tiềm ẩn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất được phẩm khả dụng dùng qua đường miệng được thiết kế để thu được các tác dụng hiệp đồng có lợi nhờ việc kết hợp chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, D và F, lấy ví dụ là zolmitriptan, với chất chủ vận 5-HT_{1A}, lấy ví dụ là buspiron; ngay nhiên là còn đạt được tác dụng bổ sung có lợi của việc dùng theo tuần tự hai thành phần hoạt tính, do đó, cải thiện hiệu quả và làm giảm nguy cơ ảnh hưởng bất lợi trong khi dễ dàng dùng bằng cách loại bỏ nhu cầu dùng đa dụng (như tiêm hoặc nuốt).

Một khía cạnh của sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- a. thành phần nền chứa hoạt chất được là chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, thành phần nền này để giải phóng kéo dài hoạt chất được, và
- b. thành phần chứa hoạt chất được là chất chủ vận của thụ thể 5-HT_{1A}, thành phần này để giải phóng ngay hoạt chất được.

Theo một phương án của sáng chế, được phẩm này là dạng liều, như dạng liều rắn, như viên nén. Theo một phương án của sáng chế, dạng liều này chứa các thành phần a. và b. trong các ngăn hoặc lớp riêng biệt; như chất nền nhân bên trong và lớp bao bên ngoài; hoặc viên nang hai lớp. Theo phương án khác của sáng chế, mỗi trong số các thành phần này cùng có trong viên nang, trong đó viên nang này bao gồm các thành phần a. và b. dưới dạng viên tròn hoặc hạt riêng biệt.

Theo một phương án của sáng chế, chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} là triptan, như triptan được chọn từ nhóm bao gồm zolmitriptan, rizatriptan, sumatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan, avatriptan, imotriptan và eletriptan.

Theo một phương án của sáng chế, chất chủ vận của thụ thể 5-HT_{1A} được chọn từ nhóm bao gồm buspiron, tandospiron, gepiron, alnespiron, binospiron, ipsapiron, perospiron, befiradol, repinotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin và sarizotan.

Theo một phương án của sáng chế, thành phần nền a. này chứa lượng tá dược định trước, tốt hơn là các tá dược kiểm soát sự giải phóng, như hydroxypropyl-metylxenluloza (HPMC) và/hoặc xenluloza vi tinh thể (MCC), và tùy ý còn chứa bột talc, tùy ý được nén thành độ cứng thích hợp, trong đó thành phần nền a. này giải phóng hoạt chất được tối đa lớn hơn 80%, như lớn hơn 85%.

Theo một phương án của sáng chế, thành phần b. này, chứa tá dược, như tá dược tạo màng, theo một phương án, có thể là hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC).

Dược phẩm này của sáng chế giải phóng kéo dài chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} có hằng số tương đối trùng nhau hoặc nồng độ trong huyết tương ổn định của nó, và giải phóng ngay chất đối vận của thụ thể 5-HT_{1A} có nồng độ trong huyết tương cao nhất trùng nhau.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, như L-DOPA, carbidopa và/hoặc benserazid.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm như được xác định ở đây để sử dụng trong việc điều trị rối loạn vận động, bao gồm bệnh Parkinson, rối loạn vận động kết hợp với bệnh Parkinson như sự vận động chậm, sự mất vận động và rối loạn vận động, rối loạn vận động do L-DOPA, và rối loạn vận động muộn.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1: Hiệu quả của chế phẩm buspiron và zolmitriptan lên các hoạt động không tự chủ bất thường (abnormal involuntary movement - AIM) do L-DOPA gây ra ở chuột nhắt. Các dấu hoa thị (**) thể hiện hiệu quả $P < 0,01$ so với tá dược lỏng. Zolmitriptan được truyền 35 phút trước L-DOPA trong khi buspiron được truyền 30 phút trước L-

DOPA. Các ký hiệu hình thoi thể hiện chuột nhất chỉ được dùng tá dược lỏng, ô vuông đầy để chỉ chuột nhất được dùng bupiron ở mức 0,5 mg/kg, hình tam giác để chỉ chuột nhất được dùng zolmitriptan ở mức 3 mg/kg kết hợp với bupiron ở mức 0,5 mg/kg, hình tròn đầy để chỉ chuột nhất được dùng zolmitriptan ở mức 10 mg/kg kết hợp với bupiron ở mức 0,5 mg/kg và ô vuông để chỉ chuột nhất được dùng zolmitriptan ở mức 10 mg/kg kết hợp với bupiron ở mức 1 mg/kg. Các đường cong thể hiện biện pháp điều trị khác nhau: bupiron (0,5 mg/kg); bupiron (0,5 mg/kg) + zolmitriptan (3 mg/kg); bupiron (0,5 mg/kg) + zolmitriptan (10 mg/kg) và bupiron (1 mg/kg) + zolmitriptan (10 mg/kg). Chi tiết được trình bày trong ví dụ I.

Fig. 2: Tiến trình thời gian thể hiện hiệu quả của tandospiron và chế phẩm tandospiron và zolmitriptan lên AIM do L-DOPA gây ra (Lim + Ax+Ol). ***: $P < 0,001$, **: $P < 0,01$, *: $P < 0,05$, ANOVA hai yếu tố, sau đó là thử nghiệm sau Bonferroni so với đối chứng tá dược lỏng ở từng thời điểm. Chi tiết được trình bày trong ví dụ II.

Fig. 3: Hiệu quả của chế phẩm bupiron và zolmitriptan lên sự vận động không tự chủ bất thường (AIM) do L-DOPA gây ra ở chuột nhất. A) AIM tổng thể (Lo, Li, Ax, Ol) tổng kết sau xử lý (tất cả các thời điểm). Zolmitriptan được dùng theo liều 11 phút, 2 giờ hoặc 5 giờ trước khi đánh giá AIM bằng tiêm s.c.. Hỗn hợp L-DOPA (8 mg/kg) và benserazit (15 mg/kg) được dùng theo liều 10 phút trước khi đánh giá AIM. $N = 6-7$. B) AIM tổng thể ở 70 phút sau tiêm L-DOPA. C) AIM tổng thể ở 90 phút sau tiêm L-DOPA. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng trung bình $\pm$ SEM, *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ so với nhóm tá dược lỏng, ## $p < 0,01$, # $p < 0,05$, so với Bus 0,2 mg/kg, ANOVA một yếu tố, thử nghiệm *Newman-Keuls*, $n=6-7$. Fig. 3 thể hiện chế phẩm bupiron và zolmitriptan có hiệu quả cao hơn đối với chỉ dùng bupiron, hiệu quả này được cải thiện khi zolmitriptan được dùng trước bupiron. Chi tiết được trình bày trong ví dụ III.

Fig. 4: Sự so sánh các kết quả tổng quát đối với A) việc dùng lần lượt zolmitriptan và bupiron bằng cách tiêm các nồng độ huyết thanh zolmitriptan và bupiron ở mẫu động vật LID (6-OHDA, được mô tả trong các ví dụ I-III); zolmitriptan được dùng 2 hoặc 5 giờ trước thử thách L-DOPA và bupiron được dùng ngay trước thử thách L-DOPA (xem ví dụ Fig. 3 và ví dụ III); và B) sự giải phóng mô phỏng của hoạt chất trong chế phẩm kết hợp với đặc tính giải phóng như được mô tả trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ, ở phác đồ liều lượng một ngày, do đó thu được hiệu quả có lợi của việc dùng lần lượt

zolmitriptan và buspiron được thể hiện bằng cách tiêm chế phẩm kết hợp có thể dùng qua đường miệng. Mức độ trạng thái ổn định của zolmitriptan đạt được với liều tiêm nhanh cao nhất của buspiron.

Fig. 5: Số liệu về sự hòa tan của viên nén trên thị trường hiện nay chỉ chứa zolmitriptan ('chất khởi đầu') để so sánh và các viên nén và hạt zolmitriptan được sản xuất với nhiều thông số khác nhau. Các số (ví dụ, 0533/2012) để chỉ số lô nội bộ (xem ví dụ 9). Tỷ lệ hòa tan % để chỉ lượng hoạt chất được giải phóng trong thử nghiệm hòa tan.

Fig. 6: Profin hòa tan của viên nén trên thị trường hiện nay chỉ chứa zolmitriptan ('chất khởi đầu') để so sánh và các viên nén zolmitriptan được sản xuất được nén ở lực tương tự (56N-65N) chứa Methoxel EM4 cùng với hoặc không có giả được bao phủ, hoặc Methoxel K100 không phủ. Các số (ví dụ, 0554/2012) đề cập đến số lô nội bộ (xem ví dụ IX). Tỷ lệ hòa tan % đề cập đến lượng hoạt chất được giải phóng trong thử nghiệm hòa tan. Fig. 6 thể hiện rằng các đặc tính giải phóng kéo dài của zolmitriptan có thể được tạo ra phù hợp với profin được động học (hoàn toàn) tối ưu nhất của zolmitriptan.

Fig. 7: Profin hòa tan của viên nén zolmitriptan chứa Methoxel EM4 có phủ buspiron (60N) (lô 0614/2012) thể hiện mẫu giải phóng (tỷ lệ hòa tan) của từng hoạt chất; so với viên nén trên thị trường hiện nay chỉ chứa zolmitriptan ('chất khởi đầu') và viên nén có phủ giả được. Tỷ lệ hòa tan % đề cập đến lượng hoạt chất được giải phóng trong thử nghiệm hòa tan. Fig. 7 thể hiện các mẫu hòa tan khác nhau của zolmitriptan và buspiron đạt được khi kết hợp với cùng một viên nén (lô 0614/2012). Xem ví dụ X.

Fig. 8: Quy trình sản xuất nguyên mẫu tiền lâm sàng của sản phẩm kết hợp liều lượng cố định theo sáng chế (viên nén có chất nền nhân bên trong Zolmitriptan 1 mg CR với Buspiron 10 mg IR phủ ngoài; 0614/2012). Xem ví dụ XI. CR = giải phóng có kiểm soát; IR = giải phóng ngay.

Fig. 9: Profin dược động học của chế phẩm kết hợp. Profin nồng độ trong huyết tương-thời gian trung bình $\pm$ sem (n=4) của buspiron và zolmitriptan ở khỉ cynomolgus sau khi dùng sản phẩm kết hợp buspiron hydroclorua (IR) / zolmitriptan (CR) 10mg/1 mg

qua đường miệng (lô 0612/2012). Xem ví dụ XII. CR = giải phóng có kiểm soát; IR = giải phóng ngay.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Thuật ngữ “chất chủ vận” trong bản mô tả này đề cập đến chất có khả năng liên kết và hoạt hóa (một hoặc nhiều) thụ thể. Do đó, chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A} (chất chủ vận 5-HT_{1A}) có khả năng liên kết và hoạt hóa thụ thể 5-HT_{1A}. Chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} (chất chủ vận 5-HT_{1B/D/F}) có khả năng gắn kết và hoạt hóa hai hoặc ba trong số các thụ thể 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}. Các thuật ngữ ‘chất chủ vận 5-HT₁’, ‘chất chủ vận thụ thể 5-HT₁’, và ‘chất chủ vận của thụ thể 5-HT₁’ được sử dụng thay nhau trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “chất đối vận” trong bản mô tả này đề cập đến chất có khả năng ức chế tác động của chất chủ vận thụ thể.

Thuật ngữ "dopamin," "DA" và "4-(2-aminoethyl)benzen-1,2-diol," đề cập đến chất dẫn truyền thần kinh catecholamin và hormon. Dopamin là tiền chất của adrenalin (epinephrin) và noradrenalin (norepinephrin) và hoạt hóa năm loại chất thụ thể dopamin—D₁, D₂, D₃, D₄, và D₅—và các biến thể của chúng.

“L-DOPA” hoặc “3,4-dihydroxyphenylalanin” là tiền chất của chất dẫn truyền thần kinh dopamin, norepinephrin (noradrenalin), và epinephrin (adrenalin). L-DOPA có thể đi qua hàng rào máu não, và được chuyển hóa thành dopamin bằng enzym thom L-axit amin decarboxylaza (AADC), còn được biết đến là DOPA decarboxylaza (DDC). L-DOPA được sử dụng để điều trị bệnh Parkinson.

Các thuật ngữ "bệnh Parkinson," "Parkinson" và "PD" đề cập đến hội chứng thần kinh đặc trưng bởi sự thiếu hụt dopamin, dẫn đến sự thoái hóa, các thay đổi về mạch, hoặc viêm trong hạch nền của chất xám. Thuật ngữ này còn đề cập đến hội chứng giống với bệnh Parkinson, nhưng có thể hoặc không phải do bệnh Parkinson gây ra, như các tác dụng phụ giống hội chứng Parkinson gây ra bởi một số thuốc chống loạn thần kinh. Bệnh Parkinson còn được đề cập đến là chứng liệt run và chứng liệt rung.

Thuật ngữ “liên hợp thần kinh” đề cập đến vùng noron tế bào thần kinh mà cho phép noron tế bào thần kinh này đi qua tín hiệu điện hoặc hóa đến tế bào khác. Trong liên

hợp thần kinh, màng huyết tương của noron tế bào thần kinh đi qua tín hiệu (noron tế bào thần kinh tiền tiếp hợp) tiến gần đến việc ghép với màng tế bào đích (noron tế bào thần kinh sau tiếp hợp).

Thuật ngữ “dẫn xuất được dụng” trong bản mô tả này bao gồm các muối được dụng, đề cập đến muối không có hại cho bệnh nhân. Các muối này bao gồm các muối cộng bazơ hoặc axit được dụng cũng như các muối kim loại được dụng, muối amoni và muối amoni alkyl hóa. Dẫn xuất được dụng còn bao gồm este và tiền được chất, hoặc các tiền chất khác của hợp chất mà có thể được chuyển hóa về mặt sinh học thành hợp chất hoạt tính, hoặc dạng tinh thể của hợp chất.

Các thuật ngữ "serotonin," "5-hydroxytryptamin" và "5-HT" đề cập đến chất dẫn truyền thần kinh phenolic amin được tạo ra từ tryptophan bằng cách hydroxyl hóa và decarboxyl hóa trong noron thể bào thần kinh serotonergic của hệ thần kinh trung ương và tế bào ưa crom trong ruột của đường dạ dày-ruột. Serotonin là tiền chất của melatonin.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" của hợp chất như được sử dụng ở đây đề cập đến lượng đủ để chữa bệnh, làm dịu, ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc trì hoãn một phần các biểu hiện lâm sàng của bệnh hoặc rối loạn và các biến chứng của nó.

Các thuật ngữ “điều trị” như được sử dụng ở đây đề cập đến việc quản lý và chăm sóc bệnh nhân nhằm mục đích đấu tranh với tình trạng, bệnh hoặc rối loạn. Thuật ngữ này bao gồm phổ điều trị toàn diện tình trạng nói trên ở bệnh nhân mắc bệnh, như việc áp dụng hợp chất hoạt tính nhằm mục đích: cải thiện hoặc giảm nhẹ hội chứng bệnh hoặc biến chứng bệnh; làm chậm sự tiến triển của tình trạng bệnh, bệnh hoặc rối loạn; điều trị hoặc loại trừ tình trạng bệnh, bệnh hoặc rối loạn; và/hoặc phòng trừ tình trạng bệnh, bệnh hoặc rối loạn, trong đó “phòng trừ” hoặc “sự phòng trừ” được hiểu là để chỉ sự quản lý và chăm sóc bệnh nhân cho mục đích gây cản trở sự phát triển của tình trạng bệnh, bệnh hoặc rối loạn, và bao gồm việc dùng hợp chất hoạt tính để phòng trừ hoặc làm giảm nguy cơ khởi phát hội chứng bệnh hoặc biến chứng. Đối tượng được điều trị tốt hơn là động vật có vú, cụ thể là người.

“Triptan” trong bản mô tả này là một hợp chất thuộc họ được chất gốc tryptamin được sử dụng làm được phẩm gây say thai trong điều trị chứng đau nửa đầu và đau đầu theo cơn. Triptan là chất chủ vận của một số (như hai hoặc nhiều) thụ thể serotonin, với

sự hiệu nghiệm khác nhau cho các phân loại thụ thể 5-HT₁ khác nhau, chủ yếu là các thụ thể 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} và/hoặc 5-HT_{1F}.

“Chất chủ vận một phần” trong bản mô tả này là hợp chất có khả năng gắn kết và hoạt hóa thụ thể đã nêu, nhưng chỉ có hiệu quả một phần ở thụ thể tương ứng với “chất chủ vận toàn phần”. Chất chủ vận một phần có thể hoạt động như chất đối kháng khi cạnh tranh với chất chủ vận toàn phần để chiếm giữ thụ thể và tạo ra độ giảm thực trong sự hoạt hóa thụ thể so với hiệu quả hoặc sự hoạt hóa quan sát được ở chất chủ vận toàn phần.

Các thuật ngữ “giải phóng kéo dài” (extended release - ER), “giải phóng liên tục” (sustained release - SR) và “giải phóng có kiểm soát” (controlled release - CR) có nghĩa giống nhau và được sử dụng thay thế nhau ở đây.

Sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm chứa chất chủ vận thụ thể serotonin (chất chủ vận 5-HT_{1A} và chất chủ vận serotonin 5-HT_{1D}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1F}; tức là “triptan”) để điều trị rối loạn vận động, trong đó chất chủ vận thụ thể serotonin được chọn từ nhóm gồm 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, và 5-HT_{1F} hoặc “triptan” và chất chủ vận thụ thể serotonin 5-HT_{1A} được giải phóng hoặc được dùng theo thứ tự cụ thể mà sẽ tối ưu hiệu quả của các thành phần riêng biệt, theo cách đó thu được hoạt tính bổ sung hoặc hiệp đồng tối ưu. Điều này sẽ cải thiện thêm hiệu quả hoặc làm giảm tác động bất lợi (tức là, tăng chỉ số điều trị). Bằng cách dùng “triptan” theo cách này cho phép “triptan” có tác động đến phân tử đích của nó trong vùng não thích hợp trong suốt và/hoặc trước và/hoặc sau khi chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A} tác động đến phân tử đích của nó, sẽ đạt được hiệu quả có ích. Quy trình giải phóng kéo dài sẽ cho phép “triptan” tác động đến phân tử đích trong vùng não thích hợp trước và/hoặc trong suốt thời gian khi chất chủ vận 5-HT_{1A} tác động đến phân tử đích của nó. Bằng cách cho phép điều biến liên tiếp vùng não thích hợp, sẽ có khả năng đạt được hiệu quả cải thiện và giảm tác động bất lợi bằng cách sử dụng liều thấp hơn của hai hợp chất.

Trong bản mô tả này, đối với mục đích của sáng chế, để đạt được hiệu quả dùng chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} trước và/hoặc trong khi giải phóng hoặc dùng chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A}, chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} được giải phóng bằng giải phóng kéo dài trong khi giải phóng ngay chất chủ vận 5-HT_{1A}.

Được đề xuất ở đây là dược phẩm cụ thể được bào chế để thu được hiệu quả hiệp đồng hữu ích của việc kết hợp chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, D và F, lấy ví dụ là zolmitriptan, với chất chủ vận 5-HT_{1A}, lấy ví dụ là buspiron; và hơn nữa, ngạc nhiên là còn đạt được hiệu quả bổ sung có lợi của việc dùng lần lượt hai thành phần hoạt chất, do đó tăng chỉ số điều trị bằng cách cải thiện hiệu quả và làm giảm nguy cơ tác dụng phụ.

Rối loạn vận động được mong đợi là được điều trị bằng sự kết hợp thuận lợi của dược chất khi xác định được tình trạng bệnh mạn tính chủ yếu cần sự quản lý lâu dài, và do đó cần sự điều trị y tế thường xuyên suốt đời. Do đó, để chắc chắn sự tuân thủ tối ưu của bệnh nhân, rất thuận tiện để phát triển dược phẩm khả dụng dùng qua đường miệng, như dạng liều lượng rắn hoặc viên nén, dễ dùng – bằng cách tránh sự tiêm tổng thể, và đặc biệt tránh tiêm (hoặc nuốt viên nén) riêng rẽ theo thời gian (như zolmitriptan 2-5 giờ trước buspiron, và cả hai được dùng hàng ngày). Ngoài ra, liều lớn nhất của zolmitriptan được loại bỏ bằng chế phẩm đặc biệt này, do đó loại bỏ mối quan tâm về sự an toàn tiềm ẩn, và liều lớn nhất của buspiron được giữ tương đối thấp bằng cách tạo tiềm năng của zolmitriptan, do đó làm giảm nguy cơ phát triển hội chứng bệnh serotonin.

Hội chứng serotonin gây ra bởi sự hoạt hóa tăng của thụ thể 5-HT_{1A} và 5-HT_{2A}. Hội chứng serotonin, như định nghĩa, là nhóm hội chứng thể hiện như sự thay đổi tinh thần, sự cố của hệ thống thần kinh tự trị, và phiền phức về cơ thần kinh. Bệnh nhân có thể có sự nhầm lẫn, bị kích động, tiêu chảy, đổ mồ hôi, rung mình, tăng huyết áp, sốt, tăng lượng tế bào bạch cầu, mất sự phối hợp, được ghi nhận tăng các phản xạ, giật cơ, run, rất cứng, co giật, thậm chí hôn mê. Mức độ thay đổi nghiêm trọng nằm trong phạm vi từ nhẹ đến trầm trọng.

Dược phẩm

Dược phẩm như được bộc lộ ở đây được bào chế để dùng theo đường ruột, cụ thể hơn là dùng qua đường miệng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa:

- a. thành phần nền chứa hoạt chất được là chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, thành phần nền này tạo ra sự giải phóng kéo dài của hoạt chất được này, và

b. thành phần chứa hoạt chất được là chất chủ vận của thụ thể 5-HT_{1A}, thành phần này tạo ra sự giải phóng ngay của hoạt chất được này.

Do đó, dược phẩm theo sáng chế chứa hai thành phần; thành phần a. và b., mỗi thành phần chứa hoạt chất được; trong đó thành phần a. chứa i) chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, và thành phần b. chứa ii) chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A}.

Do đó, dược phẩm theo sáng chế được thiết kế để giải phóng hai hoạt chất khác nhau; thành phần nền a. là chất nền tạo ra sự giải phóng kéo dài của thành phần i) chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, và thành phần b. tạo ra sự giải phóng ngay của chất chủ vận của thành phần ii) thụ thể 5-HT_{1A} (là chất nền hoặc chất phủ).

Kỹ thuật giải phóng theo thời gian – hoặc kỹ thuật giải phóng có kiểm soát (giải phóng kéo dài hoặc giải phóng liên tục) là cơ chế được sử dụng trong viên nén tròn hoặc viên nang để hòa tan chậm và giải phóng dược chất theo thời gian. Lợi ích của viên nén hoặc viên nang giải phóng kéo dài là chúng có thể được thực hiện ít thường xuyên hơn so với chế phẩm giải phóng ngay lập tức, và chúng giữ lượng dược chất trong máu ổn định hơn.

Dược chất giải phóng có kiểm soát có thể được bào chế sao cho hoạt chất được nhúng vào chất nền của chất không hòa tan, sao cho dược chất hòa tan phải tìm được cách đi qua các lỗ của chất nền. Nhiều dược chất được kèm trong viên nén nền polyme có lỗ được khoan bằng laze ở một mặt và màng xốp ở mặt kia. Axit dạ dày đẩy qua màng xốp, do đó đẩy dược chất qua lỗ được khoan bằng laze. Trong thời gian này, liều dược chất tổng thể giải phóng vào hệ thống trong khi vật chứa polyme vẫn còn nguyên vẹn, được bài tiết sau đó thông qua quá trình tiêu hóa bình thường. Ở một số dược phẩm, dược chất hòa tan vào chất nền, và chất nền nở về mặt vật lý để tạo thành gel, cho phép dược chất thoát ra ngoài bề mặt gel. Viên nang cũng tạo profin hòa tan phức; thông qua việc bao phủ hoạt chất được xung quanh nhân bên trong, và tạo lớp bằng chất không hòa tan để tạo ra vi cầu, thu được tốc độ hòa tan phù hợp hơn và có thể nhân rộng - ở dạng thuận tiện mà có thể được trộn với thành phần dược chất giải phóng ngay, ví dụ, thành viên nang gelatin hai mảnh bất kỳ.

Dạng liều lượng là hỗn hợp của thành phần dược chất hoạt tính và thành phần không phải là dược chất. Dược phẩm theo sáng chế có thể là dạng liều lượng, như dạng liều lượng dùng qua đường miệng. Theo phương án cụ thể, dạng liều lượng này là dạng liều lượng rắn, như viên nén.

Dạng liều lượng rắn (hoặc dược phẩm dạng rắn) bao gồm bột, viên nén, viên nén tròn, viên nang, viên nhện, viên đạn, và hạt phân tán được.

Theo sáng chế, theo một phương án, ở dạng liều lượng rắn giống nhau, hai hoạt chất có thể được kết hợp sao cho tạo ra sự giải phóng có kiểm soát của một hoạt chất và sự giải phóng ngay của hoạt chất còn lại.

Viên nén là dạng liều lượng dược chất chứa hỗn hợp của hoạt chất và tá dược, được nén hoặc ép thành liều lượng rắn. Viên nén đơn giản và thuận tiện để sử dụng. Chúng tạo ra liều lượng hoạt chất được xác định chính xác trong gói vận chuyển được dễ dàng. Quy trình và kỹ thuật sản xuất có thể tạo ra các đặc tính đặc biệt cho viên nén, ví dụ, chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc chế phẩm hòa tan nhanh.

Theo một phương án, hai thành phần a. và b. mỗi thành phần lần lượt chứa hoạt chất (i) và (ii) theo sáng chế được đề xuất ở dạng liều lượng rắn hoặc viên nén, trong số các hoạt chất này được tạo ra trong các ngăn hoặc lớp riêng biệt bên trong viên nén. Các ngăn hoặc lớp riêng biệt này có thể là thiết kế mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể hiểu được, như lớp bên trong của thành phần a. hoặc b. với lớp bên ngoài của thành phần b. hoặc a.; hoặc lớp kép ở dạng bất kỳ có thể hiểu được, như một lớp của a. hoặc b. với lớp kia của b. hoặc a.

Theo một phương án, dược phẩm này là dạng liều lượng rắn hai lớp hoặc viên nang hai lớp.

Sau đó là, theo một phương án, đề xuất dạng liều lượng rắn chứa:

- a. thành phần nền để giải phóng kéo dài chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT1B, 5-HT1D và 5-HT1F, và
 - b. thành phần để giải phóng ngay chất chủ vận thụ thể 5-HT1A,
- trong đó dạng liều lượng này chứa thành phần nền a. và thành phần b. trong các ngăn hoặc lớp riêng biệt.

Theo phương án cụ thể được phẩm theo sáng chế chứa:

- a. chất nền nhân bên trong cung cấp sự giải phóng kéo dài chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, và
- b. lớp bao bên ngoài cung cấp sự giải phóng ngay chất chủ vận của thụ thể 5-HT_{1A}.

Theo một phương án, mỗi trong số các thành phần a. và b. của được phẩm theo sáng chế được tạo ra cùng nhau trong viên nang. Viên nang này có thể chứa các thành phần a. và b. dưới dạng viên tròn hoặc hạt riêng rẽ.

Do đó, sáng chế đề xuất được phẩm (như viên nén) được thiết kế để giải phóng chậm hợp chất là chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} (hoặc triptan) bằng quy trình giải phóng kéo dài (hoặc chậm, hoặc duy trì), và giải phóng chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A} bằng quy trình giải phóng ngay.

Theo một phương án, chất nền nhân bên trong và lớp bao bên ngoài còn chứa chứa một hoặc nhiều tá dược, như mô tả chi tiết ở đây.

Theo phương án được ưu tiên, thành phần i) là triptan, và thành phần ii) là chất chủ vận 5-HT_{1A}. Theo phương án được ưu tiên, thành phần i) là triptan được chọn từ nhóm bao gồm zolmitriptan, rizatriptan, sumatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan, eletriptan, avitriptan và imotriptan, và thành phần ii) là chất chủ vận 5-HT_{1A} được chọn từ nhóm bao gồm buspiron, tandospiron, gepiron, alnespiron, binospiron, ipsapiron, perospiron, befiradol, repinotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin và sarizotan. Theo phương án cụ thể, thành phần i) là zolmitriptan và thành phần ii) là buspiron.

Thành phần nền a. chứa thành phần i) được bào chế để giải phóng hoạt chất bằng tốc độ giải phóng có kiểm soát theo thời gian (giải phóng kéo dài), do đó đạt được sự giải phóng chậm và không đổi của thành phần i) do đó đạt được trạng thái ổn định với nồng độ trong huyết tương của thành phần i) không đổi. Dược phẩm giải phóng kéo dài sẽ tạo ra nồng độ hợp chất trong huyết tương ở trạng thái ổn định, và đường cong nồng độ trong huyết tương bằng phẳng hơn tránh nồng độ trong huyết tương ở mức độ cao, điều này tạo ra sự tiếp xúc kéo dài so với giải phóng ngay.

Thành phần b. chứa thành phần ii) được bào chế để giải phóng hoạt chất bằng quy trình giải phóng ngay, do đó đạt được nồng độ trong huyết tương đỉnh của thành phần ii). Quy trình giải phóng ngay của chất chủ vận 5-HT1A có thể giả việc sử dụng tiêm nhanh một liều, tức là việc dùng chất ở dạng liều đơn, và lớn hơn. Điều này sẽ tạo ra liều đỉnh của chất chủ vận 5-HT1A.

Theo một phương án, thành phần b. có thể được bào chế ở dạng lớp bao bên ngoài nằm ở trên hoặc bên ngoài chất nền nhân bên trong, bao phủ hầu hết chất nền nhân bên trong.

Theo một phương án, mỗi thành phần a. và b. có thể được bào chế ở dạng lớp phân tách trong viên nang hai lớp.

Dược phẩm, dạng liều lượng hoặc viên nén cung cấp thành phần i) là chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT1B, 5-HT1D và 5-HT1F có lượng huyết tương liên tục thấp, do đó liên tục tác động đến phân tử đích của nó ở vùng não liên quan, do đó thành phần i) có mặt và sẵn sàng làm tăng hiệu lực của thành phần ii) chất chủ vận 5-HT1A sau đó giải phóng để đạt được lượng huyết tương đỉnh của nó. Do đó, tỷ lệ điều trị được tối ưu hóa bằng cách sử dụng liều thấp hơn của mỗi trong số hai hợp chất (hiệp đồng) và tránh lộ đỉnh của của thành phần i).

Lần đầu tiên dùng viên nén theo sáng chế ('liều 1' trên Fig. 4B) sẽ tạo ra nồng độ trong huyết tương đỉnh của thành phần ii) chất chủ vận 5-HT1A trong khi lượng huyết tương của thành phần i) chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT1B, 5-HT1D và 5-HT1F tăng chậm hơn đến trạng thái ổn định thấp trong huyết tương. Do đó, việc tạo ra đa liều sẽ đạt được hiệu quả hiệp đồng tối ưu của hai hoạt chất bằng cách dùng theo thứ tự 'giả' của thành phần i) và ii).

Do đó, thành phần i) chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT1B, 5-HT1D và 5-HT1F được giải phóng bằng cách giải phóng kéo dài trong suốt và/hoặc sau khi giải phóng ngay thành phần ii) chất chủ vận 5-HT1A.

Thuật ngữ "giải phóng ngay" đề cập đến dược phẩm (như viên nén hoặc viên nang) có khả năng giải phóng hoạt chất trong khoảng thời gian ngắn, thông thường là trong ít hơn 30 phút.

Thuật ngữ “giải phóng kéo dài” đề cập đến viên nén hoặc viên nang giải phóng hoạt chất ở tốc độ giải phóng duy trì hoặc giải phóng có kiểm soát theo thời gian. Thông thường là viên nén và viên nang giải phóng kéo dài giải phóng tất cả hoặc hầu hết hoạt chất của chúng trong khoảng thời gian 4 giờ, như 8 giờ, ví dụ 12 giờ, như 16 giờ, ví dụ 24 giờ.

Hoạt chất

Dược phẩm này chứa hai hoạt chất i) chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, và ii) chất chủ vận 5-HT_{1A}.

Thành phần i)

Theo một phương án, thành phần i) chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} là chất chủ vận của hai hoặc ba thụ thể serotonin được chọn từ nhóm bao gồm các thụ thể 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, và 5-HT_{1F}. Do đó, thành phần i) có thể là chất chủ vận kết hợp của thụ thể 5-HT_{1B} và thụ thể 5-HT_{1D}, hoặc chất chủ vận kết hợp của thụ thể 5-HT_{1B} và thụ thể 5-HT_{1F}, hoặc chất chủ vận kết hợp của thụ thể 5-HT_{1D} và thụ thể 5-HT_{1F}, hoặc chất chủ vận kết hợp của thụ thể 5-HT_{1B}, thụ thể 5-HT_{1D} và thụ thể 5-HT_{1F}. Theo một phương án, thành phần i) này còn là chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A} (toàn phần hoặc một phần).

Chất chủ vận được xác định làm thành phần i) có thể có ái lực và/hoặc hiệu quả hoạt hóa thụ thể khác nhau đối với mỗi trong số hai hay nhiều thụ thể serotonin, trong đó, ái lực đề cập đến số hoặc độ lớn của lực liên phân tử giữa các phân tử giữa phối tử và thụ thể của nó, và thời gian lưu của phối tử ở vị trí gắn kết thụ thể của nó, và hiệu quả hoạt hóa thụ thể đề cập đến khả năng của hợp chất tạo ra phản ứng sinh học khi gắn kết với thụ thể đích và độ lớn định lượng của phản ứng này. Sự khác nhau về ái lực và hiệu quả hoạt thụ thể này có thể được xác định bằng nghiên cứu gắn kết/hoạt hóa thụ thể thông thường trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách tạo ra chỉ số EC₅₀ và E_{max} đối với sự kích thích gắn kết [³⁵S]-GTPγS trong tế bào biểu hiện một hoặc nhiều loại thụ thể 5-HT₁ như được đề cập ở đây, hoặc đến mô biểu hiện nhiều loại thụ thể 5-HT. Ái lực cao nghĩa là cần nồng độ của hợp chất thấp để thu được sự gắn kết 50% của thụ thể so với hợp chất có ái lực thấp; hiệu quả hoạt hóa thụ thể cao có nghĩa là cần nồng độ của hợp chất thấp để thu được 50% phản ứng hoạt hóa thụ thể (trị số EC₅₀ thấp), so với hợp chất có ái lực và/hoặc hiệu quả hoạt hóa thụ thể thấp hơn (trị số EC₅₀ cao hơn). Hiệu lực hoạt hóa thụ

thể của hợp chất là chất chủ vận thụ thể 5-HT₁ theo sáng chế có thể còn được xác định theo trị số p(A₅₀) là phương pháp thông thường để xác định hiệu quả hoạt hóa thụ thể của chất chủ vận.

Theo một phương án, chất chủ vận kết hợp của hai hoặc ba thụ thể 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} có ái lực và/hoặc hiệu quả hoạt hóa thụ thể đối với thụ thể 5-HT_{1D} cao hơn so với thụ thể 5-HT_{1B}, hoặc có ái lực và/hoặc hiệu quả hoạt hóa thụ thể đối với thụ thể 5-HT_{1D} cao hơn so với thụ thể 5-HT_{1B} và thụ thể 5-HT_{1F}.

Một số chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1B}/5-HT_{1D} được trộn được phát triển, và phân nhóm chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1B}/5-HT_{1D} được gọi chung là “triptan”. Triptan được phát triển làm dược phẩm để điều trị chứng đau nửa đầu và được sử dụng để điều trị trong nhiều thập kỷ. Ngoài hiệu quả của chúng lên thụ thể 5-HT_{1B} và 5-HT_{1D}, một số “triptan” gắn kết và hoạt hóa thụ thể 5-HT_{1F} và thụ thể 5-HT khác.

Thành phần i) chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} có thể được chọn từ nhóm bao gồm zolmitriptan ((S)-4-({3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl}methyl)-1,3-oxazolidin-2-on), rizatriptan (N,N-dimethyl-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]etanamin), sumatriptan (1-[3-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]- N-methyl-metansulfonamit), naratriptan (N-methyl-2-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-indol-5-yl]etansulfonamit), almotriptan (N,N-dimethyl-2-[5-(pyrrolidin-1-ylsulfonylmethyl)-1H-indol-3-yl]-etanamin), frovatriptan ((+)-(R)-3-methylamino-6-carboxamido-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol) và eletriptan ((R)-3-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-(2-phenylsulfonyl)-1H-indol), hoặc dẫn xuất được dùng của nó.

Do đó, theo phương án được ưu tiên, thành phần i) chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} là ‘triptan’. Theo một phương án, triptan này được chọn từ nhóm bao gồm zolmitriptan, rizatriptan, sumatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan, avatriptan, imotriptan và eletriptan, và các dẫn xuất được dùng của chúng.

Theo phương án cụ thể, triptan này là zolmitriptan, rizatriptan, frovatriptan, eletriptan hoặc naratriptan.

Zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan và eletriptan là chất chủ vận toàn phần của 5-HT_{1D}, B và A, và chất chủ vận một phần của 5-HT_{1B}.

Thành phần ii)

Thành phần ii) chất chủ vận 5-HT_{1A} có thể được chọn từ nhóm bao gồm buspiron (8-[4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion), tandospiron ((1R,2R,6S,7S)-4-{4-[4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]butyl}-4-azatrixyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3,5-dion), gepiron (4,4-dimetyl-1-[4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)butyl]piperidin-2,6-dion), alnespiron ((+)-4-dihydro-2H-chromen-3-yl-propylamino]butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion), binspiron (8-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylmethylamino)ethyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion), ipsapiron (9,9-dioxo-8-[4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)butyl]-9 λ 6-thia-8-azabixyclo[4.3.0]nona-1,3,5-trien-7-on), perospiron (3aR, 7aS)-2-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]butyl}hexahydro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion, befiradol (F-13,640) (3-clo-4-flophenyl-[4-flo-4-[(5-methylpyridin-2-yl)methylamino]methyl]piperidin-1-yl]metanon, repinotan ((R)-(-)-2-[4-[(chroman-2-ylmethyl)-amino]-butyl]-1,1-dioxo-benzo[d] isothiazolon), piclozotan (3-clo-4-[4-[4-(2-pyridinyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]butyl]-1,4-benzoxazepin-5(4H)-on), osemozotan (5-(3-[(2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl]amino]propoxy)-1,3-benzodioxol), flesinoxan (4-flo-N-[2-[4-[(3S)-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-8-yl]piperazin-1-yl]etyl]benzamid), flibanserin (1-(2-{4-[3-(triflometyl)phenyl]piperazin-1-yl}etyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on), và sarizotan (EMD-128,130) (1-[[(2R)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]-N-[(5-(4-flophenyl)pyridin-3-yl)methyl]metanamin), hoặc dẫn xuất được dụng của nó.

Do đó, theo phương án được ưu tiên, thành phần ii) chất chủ vận 5-HT_{1A} được chọn từ nhóm bao gồm buspiron, tandospiron, gepiron, alnespiron, binspiron, ipsapiron, perospiron, befiradol, repinotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin và sarizotan, và các dẫn xuất được dụng của chúng.

Theo phương án cụ thể, chất chủ vận 5-HT_{1A} này là buspiron, tandospiron hoặc gepiron. Theo phương án cụ thể khác, chất chủ vận 5-HT_{1A} này là buspiron hoặc tandospiron. Theo phương án khác nữa, chất chủ vận 5-HT_{1A} này là buspiron.

Theo phương án được ưu tiên, chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} là zolmitriptan, và chất chủ vận 5-HT_{1A} là buspiron.

Cách dùng và liều lượng

Dược phẩm theo sáng chế tạo ra hiệu quả kết hợp và hiệp đồng, có khả năng đối với liều thấp của các chất chủ vận 5-HT₁ trong điều trị rối loạn vận động, làm giảm nguy cơ tác dụng phụ của việc điều trị liều cao bằng các chất chủ vận 5-HT₁.

Theo sáng chế, các chất chủ vận 5-HT₁ được dùng cho các cá thể cần điều trị ở liều có hiệu quả được. Liều có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế là lượng đủ để chữa bệnh, phòng ngừa, giảm nguy cơ, giảm bớt hoặc ngăn chặn các biểu hiện lâm sàng của bệnh mắc phải hoặc rối loạn vận động và biến chứng bệnh của nó. Liều có hiệu quả đối với mục đích điều trị cụ thể sẽ phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng và loại rối loạn vận động cũng như trọng lượng và tình trạng chung của đối tượng.

Chế phẩm, viên nén đặc biệt theo sáng chế có thể được dùng một hoặc nhiều lần mỗi ngày, như từ 1 đến 8 lần mỗi ngày, như từ 1 đến 6 lần mỗi ngày, như từ 1 đến 5 lần mỗi ngày, như từ 1 đến 4 lần mỗi ngày, như từ 1 đến 3 lần mỗi ngày, như từ 1 đến 2 lần mỗi ngày, như từ 2 đến 4 lần mỗi ngày, như từ 2 đến 3 lần mỗi ngày. Theo phương án cụ thể, chế phẩm hoặc viên nén được dùng một lần mỗi ngày, như hai lần mỗi ngày, ví dụ 3 lần mỗi ngày, như 4 lần mỗi ngày, ví dụ 5 lần mỗi ngày, như 6 lần mỗi ngày.

Có thể dùng trong thời gian giới hạn, như từ 1 hoặc 2 ngày đến 7 ngày, ví dụ 7 ngày đến 14 ngày, như từ 14 ngày đến một tháng, ví dụ từ một tháng đến vài tháng (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 tháng); hoặc có thể dùng lâu dài, việc điều trị có thể lâu dài từ khi bắt đầu chẩn đoán, như suốt thời gian sống của cá thể hoặc miễn là cá thể được hưởng lợi ích từ việc điều trị này, tức là khi rối loạn vận động xuất hiện hoặc trong khi có nguy cơ tăng phát triển rối loạn vận động, như trong khi điều trị bằng L-DOPA hoặc thuốc khác như thuốc chống loạn thần, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống nôn hoặc trong suốt quá trình cai nghiện một số loại thuốc gây ra rối loạn vận động.

Theo một phương án, dược phẩm được dùng khi rối loạn vận động xuất hiện hoặc khi xuất hiện nguy cơ cao phát triển rối loạn vận động.

Việc dùng dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho cá thể ở nhiều thời điểm điều trị. Việc điều trị có thể được thực hiện trong suốt một giai đoạn liên tục, hoặc trong khoảng thời gian ở giữa khi dùng, giảm hoặc thay đổi cách dùng. Giai đoạn điều trị hoặc không điều trị có thể khác nhau về độ dài, và có thể từ 1 ngày đến 60 ngày, như 1

đến 3 ngày, 3 đến 6 ngày, 6 đến 8 ngày, 8 đến 14 ngày, 14 đến 21 ngày, 21 đến 30 ngày, 30 đến 42 ngày, 42 đến 49 ngày hoặc 49 đến 60 ngày.

Nồng độ của từng hoạt chất trong dược phẩm này, cụ thể là thành phần i) chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, và thành phần ii) chất chủ vận 5-HT_{1A} được tối ưu để đạt được liều lượng thích hợp của từng dược chất.

Trong dược phẩm theo sáng chế, theo một phương án, dược phẩm chứa thành phần i) chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} ở lượng từ 0,01 đến 100 mg mỗi liều; như khoảng 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50 hoặc 100 mg hoạt chất một liều. Tương tự vậy, theo một phương án, dược phẩm luôn chứa thêm thành phần ii) chất chủ vận 5-HT_{1A} ở lượng từ 0,01 đến 100 mg mỗi liều; như khoảng 0,01, 0,05, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50 hoặc 100 mg hoạt chất mỗi liều. Liều lượng có thể đề cập đến dạng liều lượng, viên nén hoặc viên nang.

Theo phương án khác, mỗi thành phần i) chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} và thành phần ii) chất chủ vận 5-HT_{1A} có mặt trong chế phẩm ở lượng từ 0,01 đến 0,05 mg, như từ 0,05 đến 0,1 mg, ví dụ 0,1 đến 0,5 mg, như từ 0,5 đến 1 mg, ví dụ 1 đến 2 mg, như 2 đến 3 mg, ví dụ 3 đến 4 mg, như 4 đến 5 mg, ví dụ 5 đến 7,5 mg, như 7,5 đến 10 mg, ví dụ 10 đến 15 mg, như 15 đến 20 mg, ví dụ 20 đến 30 mg, như 30 đến 40 mg hoạt chất mỗi liều.

Theo phương án cụ thể, lượng thành phần i) trong dược phẩm là khoảng 1 mg và lượng thành phần ii) trong dược phẩm là khoảng 10 mg, trong đó thành phần i) là triptan như zolmitriptan, và thành phần ii) là chất chủ vận 5-HT_{1A} như buspiron.

Liều mong muốn của các thành phần i) và ii) là trong phạm vi từ 0,001 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể, như 0,001 đến 0,005 mg/kg, ví dụ 0,005 đến 0,01 mg/kg, như 0,01 đến 0,05 mg/kg, ví dụ 0,05 đến 0,1 mg/kg, như 0,1 đến 0,5 mg/kg, ví dụ 0,5 đến 1,0 mg/kg, như 1 đến 2 mg/kg, ví dụ 2 đến 5 mg/kg, như 5 đến 10 mg/kg, ví dụ 10 đến 15 mg/kg, như 15 đến 20 mg/kg, ví dụ 20 đến 30 mg/kg, như 30 đến 40 mg/kg, ví dụ 50 đến 75 mg/kg, như 75 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Theo phương án cụ thể liều của thành phần i) chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} là trong phạm vi 0,001 đến 10 mg/kg trọng

lượng cơ thể, như 0,001 đến 5 mg/kg trọng lượng cơ thể, như 0,01 đến 1 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Theo phương án cụ thể, liều của thành phần ii) chất chủ vận 5-HT_{1A} là trong phạm vi 0,01 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể, như 0,01 đến 5 mg/kg trọng lượng cơ thể, như 0,1 đến 1 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Dược phẩm – tá dược

Dược phẩm hoặc sản phẩm kết hợp liều cố định theo sáng chế sẽ chứa hoạt chất được (API) như được mô tả chi tiết ở đây, cũng như một hoặc nhiều tá dược.

Tá dược thường là chất không có hoạt tính dược lý được tạo ra với hoạt chất được (API) của thuốc. Tá dược thường được sử dụng để độn chế phẩm chứa hoạt chất hiệu lực (do đó thường được đề cập đến là “chất làm lớn”, “chất làm đầy” hoặc “chất pha loãng”), để thuận tiện và phân bố chính xác được chất khi bào chế dạng liều lượng.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tá dược. Một hoặc nhiều tá dược này có thể hoạt động như chất mang rắn, chất pha loãng, chất tạo hương vị, chất hòa tan, chất làm trơn, chất gây trượt, chất tạo huyền phù, chất gắn kết, chất làm đầy, chất bảo quản, chất chống dính, chất thấm ướt, chất gây rã viên nén, chất hấp phụ và/hoặc nguyên liệu tạo viên nang/phủ.

Dược phẩm này chứa ít nhất một tá dược để thu được chế phẩm thích hợp như dạng liều lượng để dùng qua đường miệng lần lượt có đặc tính ER (giải phóng kéo dài) và IR (giải phóng ngay) như mong muốn.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một loại hydroxypropylmethylxenluloza (HPMC) còn được biết là hypromeloza. HPMC được sử dụng làm tá dược dùng trong chế phẩm viên nén và viên nang dùng qua đường miệng, trong đó phụ thuộc vào loại, nó có chức năng là chất giải phóng có kiểm soát hoặc tá dược giải phóng có kiểm soát để làm chậm sự giải phóng hợp chất được vào hệ tiêu hóa. Nó cũng được sử dụng làm chất gắn kết và thành phần chất phủ viên nén.

Như được mô tả chi tiết, dược phẩm hoặc viên nén theo sáng chế chứa thành phần nền a. chứa chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, như triptan, lấy ví dụ là zolmitriptan, và thành phần b. chứa chất chủ vận 5-HT_{1A}, lấy ví dụ là buspiron.

Thành phần nền a. được bào chế để giải phóng hoạt chất (thành phần i)) bằng quy trình hoặc tốc độ giải phóng có kiểm soát, cụ thể là bằng giải phóng kéo dài, trong khi thành phần b. được bào chế để giải phóng ngay hoạt chất (thành phần ii)).

Theo một phương án, thành phần nền a. là chất nền nhân bên trong, và thành phần b. là lớp bao bên ngoài.

Theo một phương án, thành phần nền a. là thành phần hoặc chất nền ở dạng liều lượng lớp kép hoặc viên nén, và thành phần b. là thành phần hoặc chất nền khác ở cùng dạng liều lượng kép hoặc viên nén.

Thành phần nền a.

Theo một phương án, thành phần nền a. chứa chất chủ vận của hai hay nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F} và một hoặc nhiều tá dược kiểm soát sự giải phóng, và tùy ý một hoặc nhiều tá dược khác như chất làm đầy, chất gắn kết và chất làm trơn.

Tá dược kiểm soát sự giải phóng có thể là tá dược kiểm soát sự giải phóng bất kỳ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một phương án, tá dược (chất) kiểm soát sự giải phóng có thể là tá dược được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), metyxluloza, hydroxypropyl xeluloza, hypromeloza axetat succinat, hypromeloza phtalat, xeluloza axetat, glyxerin monostearat, glyxeryl monooleat, glyxeryl palmitat, glyxeryl behenat, dầu thực vật được hydro hóa, nhựa cây guar, rượu polyvinyl, alginat, gôm xanthan, sáp carnauba, sáp ong vàng, sáp ong trắng, zein, caragenan, carbomer và thạch.

Theo một phương án, thành phần nền a. còn chứa chất làm đầy, như chất làm đầy được chọn từ nhóm bao gồm canxi carbonat, canxi phosphat, canxi sulfat, xeluloza, xeluloza axetat, đường viên, dextrat, dextrin, dextroza, etyxluloza, fructoza, isomalt, lactitol, lactoza, manitol, magie carbonat, magie oxit, maltodextrin, xenluloza vi tinh thể (MCC), polydextroza, natri alginat, sorbitol, bột talc và xylitol.

Theo một phương án, thành phần nền a. còn chứa chất kết dính, như chất kết dính được chọn từ nhóm bao gồm nhựa cây keo, axit alginic, carbomer, natri carboxymetylxeluloza, caragenan, xeluloza axetat phtalat, chitosan, copovidon, dextrat, dextrin, dextroza, etyxluloza, gelatin, nhựa cây guar, hydroxyetyl xeluloza,

hydroxyethylmetyl xeluloza, hydroxypropyl xeluloza, tinh bột hydroxypropyl, hypromeloza, metylxeluloza, poloxamer, polydextroza, polyetylen oxit, povidon, natri alginat, sucroza, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa trước và maltodextrin.

Theo một phương án, thành phần nền a. còn chứa chất làm trơn, như chất làm trơn được chọn từ nhóm bao gồm canxi stearat, glycerin monostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, dầu thầu dầu được hydro hóa, dầu thực vật được hydro hóa, magie lauryl sulfat, magie stearat, triglyxerit chuỗi trung bình, axit palmitic, polyetylen glycol, natri lauryl sulfat, axit stearic, bột talc, silic oxit, axit stearic và kẽm stearat.

Tá dược khác thích hợp cho mục đích của sáng chế và đã biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này được mong đợi có trong sáng chế.

Các loại khác của HPMC có các đặc tính khác nhau liên quan đến, ví dụ, độ nhớt. Do đó, HPMC khác nhau sẽ có sự tác động khác nhau đến tốc độ giải phóng của API lồng vào. Ngoài ra, lượng HPMC trong chế phẩm, tính rắn hoặc độ ép của chế phẩm thành viên nén, cũng như chất phủ tiềm ẩn bất kỳ, sẽ tác động tiềm ẩn vào tốc độ giải phóng của API. Tốc độ giải phóng có thể được xác định bằng đánh giá profin hòa tan của hạt được sản xuất hoặc lô. Dữ liệu hòa tan được chất in vitro từ thử nghiệm hòa tan có thể liên quan đến dữ liệu động được học theo tương quan in vitro-in vivo (in vitro-in vivo correlation - IVIVC). Tồn tại một số thiết bị hòa tan.

Theo một phương án, thành phần nền a. chứa một hoặc nhiều tá dược. Theo một phương án, thành phần nền a. chứa một hoặc cả tá dược hydroxypropylmetyl xenluloza (HPMC) và xenluloza vi tinh thể (MCC).

Theo phương án cụ thể, thành phần nền a. chứa một hoặc nhiều (như 2 hoặc 3) loại HPMC. Theo một phương án, HPMC được chọn từ Methoxel K100 và Methoxel E4M, tốt hơn nếu chứa Methoxel E4M (Methoxel E4M Premium). Do đó, thành phần nền a. có thể chứa Methoxel K100 và/hoặc Methoxel E4M.

Theo một phương án, tá dược kiểm soát sự giải phóng như HPMC của thành phần nền a. có mặt ở lượng từ 20-50%, như 20-25%, ví dụ 25-30%, như 30-35%, ví dụ 35-40%, như 40-45%, ví dụ 45-50% (chỉ đối với tổng hàm lượng của thành phần nền a. – không bao gồm chất phủ). Theo phương án cụ thể, tá dược kiểm soát sự giải phóng như HPMC có mặt với lượng từ 20-40%, ví dụ 25-35%, như khoảng 30%.

Theo phương án cụ thể, chất nền chứa thành phần a. chứa hai tá dược kiểm soát sự giải phóng. Theo một phương án cụ thể, HPMC được trộn với xenluloza vi tinh thể (MCC) để đạt được chất nền MCC/HPMC. Theo phương án cụ thể, MCC là Avicel PH 101. Theo một phương án, tá dược thứ hai, như MCC, có mặt ở lượng từ 50 đến 80%, như 50 đến 60%, ví dụ 60-65%, như 65-70%, ví dụ 70-80% (chỉ đối với tổng hàm lượng của thành phần nền a. – không bao gồm chất phủ). Theo phương án cụ thể, MCC có mặt ở lượng khoảng 65%, như 65% trừ phần trăm tạo thành API như zolmitriptan.

Ngoài ra, theo một phương án, thành phần nền a. chứa bột talc; khoáng chất gồm magie silicat hydrat hóa có công thức hóa học $H_2Mg_3(SiO_3)_4$ hoặc $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$. Lượng bột talc trong thành phần nền a. có thể từ 1 đến 10%, như 1-2%, ví dụ 2-3%, như 3-4%, ví dụ 4-5%, như 5-6%, ví dụ 6-7%, như 7-8%, ví dụ 8-9%, như 9-10% (chỉ đối với tổng hàm lượng của chất nền nhân bên trong – không bao gồm chất phủ). Tốt hơn nếu, bột talc tạo thành khoảng 5% thành phần nền a.

Theo một phương án, thành phần nền a. được ép thành dạng viên nén, với độ cứng từ 40N đến 80N, như từ 40-45N, ví dụ 45-50N, như từ 50-55N, ví dụ 55-60N, như từ 60-65N, ví dụ 65-70N, như từ 70-75N, ví dụ 75-80N. Theo phương án được ưu tiên, độ cứng của viên nén là khoảng 60N.

Đối với mục đích của sáng chế, thành phần nền a. được tạo ra để tối ưu hóa tốc độ giải phóng dược chất (không quá chậm và không quá nhanh) và đạt được sự giải phóng API tối đa lớn hơn 70%, tốt hơn nếu lớn hơn 80% hoặc lớn hơn 85%, như giữa 80-85%, ví dụ 85-90%, như khoảng 90%.

Tốt hơn nếu, theo một phương án chất nền nhân bên trong này tạo ra ít nhất 80-90% giải phóng chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT1B, 5-HT1D và 5-HT1F sau 12 giờ.

Thành phần b.

Theo một phương án, thành phần b. chứa chất chủ vận 5-HT1A và một hoặc nhiều tá dược, như một hoặc nhiều tá dược tạo màng, chất gắn kết, chất làm đầy, chất gây rã hoặc chất làm trơn.

Tá dược tạo màng có thể là tá dược tạo màng bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một phương án, tá dược (hoặc chất) tạo màng có

thể là tá dược được chọn từ nhóm bao gồm hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), metylxeluloza, hydroxyetyl xeluloza, hydroxypropyl xeluloza, hypromeloza axetat succinat, hypromeloza phtalat, chitosan, copovidon, etylxeluloza, gelatin, xeluloza axetat, polymetacrylat, rượu polyvinyllic và alginat.

Theo một phương án, thành phần nền b. còn chứa chất làm đầy, như chất làm đầy được chọn từ nhóm bao gồm canxi carbonat, canxi phosphat, canxi sulfat, xeluloza, xeluloza axetat, đường viên, dextrat, dextrin, dextroza, etylxeluloza, fructoza, isomalt, lactitol, lactoza, manitol, magie carbonat, magie oxit, maltodextrin, xenluloza vi tinh thể (MCC), polydextroza, natri alginat, sorbitol, bột talc và xylitol.

Theo một phương án, thành phần nền b. còn chứa chất gắn kết, như chất gắn kết được chọn từ nhóm bao gồm nhựa cây keo, axit alginic, carbomer, carboxymetylxeluloza natri, caragenan, xeluloza, xeluloza axetat phtalat, chitosan, copovidon, dextrat, dextrin, dextroza, etylxeluloza, gelatin, nhựa cây guar, hydroetyl xeluloza, hydroxyetylmetyl xeluloza, hydroxypropyl xeluloza (HPC), tinh bột hydroxypropyl, hypromeloza, metylxeluloza, poloxame, polydextroza, polyetylen oxit, povidon, natri alginat, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa trước, maltodextrin và polyme tổng hợp như PVP (polyvinylpyrrolidon) và PEG (polyetylen glycol).

Theo một phương án, thành phần nền b. còn chứa chất gây rã, như chất gây rã được chọn từ nhóm bao gồm axit alginic, canxi alginat, natri alginat, canxi carboxymetylxeluloza, natri carboxymetylxeluloza, croscarmeloza natri, crospovidon, nhựa cây guar, hydroxypropyl xeluloza, magie nhôm silicat, metylxeluloza, xenluloza vi tinh thể (MCC), kali polacrilin, povidon, tinh bột natri, tinh bột glycolat hoặc tinh bột được gelatin hóa trước.

Theo một phương án, thành phần nền b. còn chứa chất làm trơn, như chất làm trơn được chọn từ nhóm bao gồm canxi stearat, cooloidal silic dioxit, glycerin monostearat, glyxeryl behenat, glyxeryl palmitostearat, dầu thầu dầu được hydro hóa, dầu thực vật được hydro hóa, magie lauryl sulfat, magie stearat, triglyxerit chuỗi trung bình, axit palmitic, polyetylen glycol, silic dioxit, natri lauryl sulfat, axit stearic, bột talc và kẽm stearat.

Theo một phương án, thành phần b. chứa chất chủ vận HPMC và 5HT1A, như buspiron. Theo phương án cụ thể, HPMC là Pharmacoat 603. Theo một phương án,

HPMC được sử dụng để tạo thành khoảng 3% tổng hàm lượng của dạng liều lượng (các thành phần a. và b.), như nằm trong khoảng 0,1-10%, ví dụ 0,1 đến 1%, như 1-2%, ví dụ 2-3%, như 3-4%, ví dụ 4-5%, như 5-6%, ví dụ 6-7%, như 7-8%, ví dụ 8-9%, như 9-10%.

Theo một phương án, tá dược, như HPMC, của thành phần b. tạo ra từ 20-50% tổng hàm lượng của thành phần b., như từ 20-30%, 30-40%, 40-50%.

Theo một phương án thành phần b. là chất phủ, như chất phủ lên chất nền nhân bên trong của thành phần a. Chất phủ này có thể được dùng bằng cách phủ hoặc phun chất phủ bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Thành phần b. cũng có thể theo một phương án ở dạng chất nền, như chất nền rắn có đặc tính giải phóng ngay. Chế phẩm này đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến.

Dược phẩm – các thành phần

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa:

- a. thành phần nền có đặc tính giải phóng kéo dài hoạt chất dược là chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT1B, 5-HT1D và 5-HT1F,

trong đó chất nền này chứa hoặc bao gồm ít nhất một tá dược kiểm soát sự giải phóng, và chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT1B, 5-HT1D và 5-HT1F.
- b. thành phần có đặc tính giải phóng ngay của hoạt chất dược là chất chủ vận của thụ thể 5-HT1A,

trong đó thành phần này chứa hoặc bao gồm ít nhất một tá dược, như tá dược tạo màng, và chất chủ vận thụ thể 5-HT1A.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa:

- a. thành phần nền có đặc tính giải phóng kéo dài hoạt chất dược là chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT1B, 5-HT1D và 5-HT1F,

trong đó chất nền này chứa hoặc bao gồm ít nhất một HPMC như Methoxel E4M và/hoặc Methoxel K100, một hoặc nhiều MCC như Avicel PH 101, bột talc, và chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT1B, 5-HT1D và 5-HT1F.

- b. thành phần có đặc tính giải phóng ngay hoạt chất được là chất chủ vận của thụ thể 5-HT_{1A},
trong đó thành phần này chứa hoặc bao gồm ít nhất một HPMC như Pharmacoat 603 và chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A}.

Theo phương án cụ thể, thành phần nền a. ở dạng nhân bên trong, và thành phần b. là ở dạng lớp bao bên ngoài.

Theo phương án cụ thể, dược phẩm theo sáng chế chứa các thành phần a. và b. chứa hoặc bao gồm:

- a. 20-40% HPMC, như Methoxel E4M và/hoặc Methoxel K100,
- b. 50-70% MCC, như Avicel PH 101,
- c. 1-10% bột talc,
- d. 0,1-10% chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, tốt hơn nếu triptan được chọn từ nhóm bao gồm zolmitriptan, rizatriptan, sumatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan và eletriptan,
- e. 1-20% chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A}, tốt hơn nếu được chọn từ nhóm bao gồm buspiron, tandospiron, gepiron, alnespiron, binospiron, ipsapiron, perospiron, befiradol, repinotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin and sarizotan,
- f. 0,1-10% HPMC, như Pharmacoat 603,

trong đó thành phần a., b., c. và d. được chứa trong thành phần nền a., và thành phần e. và f. được chứa trong thành phần b.

Theo khía cạnh này, từ “bao gồm” có thể hiểu là chủ yếu bao gồm.

Theo phương án khác, dược phẩm theo sáng chế chứa các thành phần a. và b. bao gồm hoặc chứa

- a. 25-35% HPMC, như Methoxel E4M và/hoặc Methoxel K100
- b. 55-65% MCC, như Avicel PH 101
- c. 4-6% bột talc

- d. 0,5-1% chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, tốt hơn nếu triptan được chọn từ nhóm bao gồm zolmitriptan, rizatriptan, sumatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan và eletriptan,
- e. 5-10% chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A}, tốt hơn nếu được chọn từ nhóm bao gồm buspiron, tandospiron, gepiron, alnespiron, binospiron, ipsapiron, perospiron, befiradol, repinotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin và sarizotan,
- f. 1-5% HPMC, như Pharmacoat 603

trong đó các thành phần a., b., c. và d. có trong thành phần nền a., và các thành phần e. và f. có trong thành phần b.

Theo phương án cụ thể, dược phẩm theo sáng chế chứa thành phần a. và b. chủ yếu hoặc về cơ bản chứa hoặc bao gồm:

- a. 27,24% HPMC, như Methoxel E4M
- b. 58,42% MCC, như Avicel PH 101
- c. 4,54% bột talc
- d. 0,61% zolmitriptan
- e. 6,12% buspiron
- f. 3,06% HPMC, như Pharmacoat 603

Theo phương án cụ thể, dược phẩm theo sáng chế chứa các thành phần a. và b. có trọng lượng khoảng 165,69 mg và chủ yếu hoặc về cơ bản chứa hoặc bao gồm:

- a. 45,14 mg HPMC, như Methoxel E4M
- b. 96,80 mg MCC, như Avicel PH 101
- c. 7,52 mg bột talc
- d. 1 mg zolmitriptan
- e. 10,15 mg buspiron
- f. 5,07 mg HPMC, như Pharmacoat 603

Theo một phương án, thành phần nền a. của dược phẩm chứa hoặc bao gồm:

- a. 10-50%, như 20-40%, HPMC, như Methoxel E4M và/hoặc Methoxel K100

- b. 40-80%, như 55-75% MCC, như Avicel PH 101
- c. 1-10%, như 2-8% bột talc
- g. 0,1-5%, như 0,5-2% chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, tốt hơn nếu triptan được chọn từ nhóm bao gồm zolmitriptan, rizatriptan, sumatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan và eletriptan.

Theo phương án cụ thể, thành phần nền a. của dược phẩm chủ yếu hoặc về cơ bản chứa hoặc bao gồm:

- a. 30% HPMC, như Methoxel E4M và/hoặc Methoxel K100
- b. 64,33% MCC, như Avicel PH 101
- c. 5% bột talc
- d. 0,67% zolmitriptan

Theo phương án cụ thể, thành phần nền a. của dược phẩm có tổng trọng lượng 150 mg và chủ yếu hoặc về cơ bản chứa hoặc bao gồm:

- a. 45 mg HPMC, như Methoxel E4M và/hoặc Methoxel K100
- b. 96,5 mg MCC, như Avicel PH 101
- c. 7,5 mg bột talc
- d. 1 mg zolmitriptan

Theo một phương án, thành phần b. của dược phẩm chứa hoặc bao gồm:

- a. 25-40% HPMC, như Pharmacoat 603
- b. 60-75% chất chủ vận của thụ thể 5-HT_{1A}, tốt hơn nếu được chọn từ nhóm bao gồm buspiron, tandospiron, gepiron, alnespiron, binospiron, ipsapiron, perospiron, befiradol, repinotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin và sarizotan.

Theo phương án cụ thể, thành phần b. của dược phẩm chủ yếu hoặc về cơ bản chứa hoặc bao gồm:

- a. 5 mg HPMC, như Pharmacoat 603
- b. 10 mg buspiron.

Phương pháp bào chế

Sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm như được xác định ở đây. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa chất nền nhân bên trong và lớp bao bên ngoài, và được bào chế theo quy trình bao gồm các bước sau:

- 1) chuẩn bị hạt bằng cách trộn (MCC và HPMC) với (HPMC và chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT1B, 5-HT1D và 5-HT1F, như zolmitriptan),
- 2) trộn hạt của bước 1) với bột talc,
- 3) ép hạt bột talc của bước 2) thành viên nén nền,
- 4) phủ viên nén nền của bước 3) bằng dung dịch (HPMC và chất chủ vận thụ thể 5-HT1A như buspiron), và
- 5) làm khô viên nén nền được phủ của bước 4).

Theo một phương án, quy trình bào chế dược phẩm chứa chất nền ER (giải phóng kéo dài) nhân bên trong và lớp bao bên ngoài IR (giải phóng ngay) được thể hiện trên Fig. 8.

Bào chế viên nang chứa hạt hoặc viên chứa các thành phần a. và b. sẽ được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Hoạt chất khác

Dược phẩm hoặc viên nén của sáng chế có thể được kết hợp với hoặc chứa một hoặc nhiều hoạt chất khác mà được hiểu là các hợp chất điều trị (hoạt chất được) hoặc dẫn xuất dược dụng của chúng.

Hoạt chất khác theo sáng chế có thể là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất tăng nồng độ dopamin trong khe synap, dopamin, L-DOPA (ví dụ, levodopa) hoặc chất chủ vận thụ thể dopamin hoặc dẫn xuất của chúng. Do đó, theo sáng chế, hoạt chất khác bao gồm chất chủ vận thụ thể dopamin, như bromocriptin, pergolit, pramipexol, ropinirol, piribedil, cabergolin, apomorphin, lisurit, và dẫn xuất của nó.

Các hoạt chất khác còn có thể được chọn từ nhóm hợp chất làm cải thiện hội chứng PD hoặc được sử dụng để điều trị PD, như chất ức chế ngoại biên của sự chuyển hóa L-DOPA (hoặc tiền dược chất dopamin) thành dopamin, ví dụ chất ức chế carboxylaza như carbidopa hoặc benserazid, hoặc chất đối kháng NMDA như ví dụ

amatidin (Symmetrel), chất ức chế catechol-O-metyl transferaza (COMT) như ví dụ tolcapon và entacapone, chất ức chế MAO-B như ví dụ selegilin và rasagilin, chất điều biến thụ thể serotonin, chất chủ vận thụ thể kappa opioit như ví dụ TRK-820 ((E)-N-[17-xyclopropylmetyl]-4, 5 α -epoxy-3, 14-dihydroxymorphinan-6 β -yl]-3-(furan-3-yl)-N-methylprop-2-enamit monohydroclorua), chất điều biến GABA, chất điều biến kênh kali noron như flupirtin và retigabin, và chất điều biến thụ thể glutamat.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hoạt chất khác là tiền dược chất dopamin, như L-DOPA hoặc dẫn xuất được dụng của nó. Do đó, theo một phương án được ưu tiên, L-DOPA được sử dụng kết hợp với viên nén chứa thành phần i) và ii), như zolmitriptan và buspiron.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc dược phẩm có thể kết hợp với hai hoặc nhiều hoạt chất khác. Hai hoạt chất khác này có thể là L-DOPA kết hợp với chất ức chế carboxylaza. Do đó, theo phương án của sáng chế, hai hoặc nhiều hoạt chất chứa L-DOPA và carbidopa, hoặc L-DOPA và benserazid.

Theo phương án khác, hai hoạt chất khác này là L-DOPA kết hợp với chất ức chế COMT, trong đó chất ức chế COMT có thể là tolcapon, hoặc entacapon.

Hoạt chất khác theo sáng chế còn có thể có trong cùng chế phẩm như ví dụ, chế phẩm L-DOPA/benserazid, sinemet, parcopa, madopar, hoặc chế phẩm chất ức chế L-DOPA/COMT như ví dụ stalevo.

Theo phương án cụ thể dược phẩm theo sáng chế, chứa hoạt chất khác, được thiết kế để giải phóng chậm “triptan” bằng quy trình giải phóng kéo dài trong khi chất chủ vận 5-HT_{1A} được giải phóng ở cùng thời điểm hoặc trước khi hoạt chất thứ hai (ví dụ, L-DOPA) được giải phóng.

Theo một phương án, hoạt chất khác có thể có trong thành phần giải phóng ngay (thành phần b.) cũng chứa chất chủ vận 5-HT_{1A}, hoặc có thể trong thành phần hoặc lớp riêng biệt, như chất phủ bổ sung. Theo phương án khác, hoạt chất khác có mặt trong thành phần giải phóng kéo dài (thành phần nền a.) của dược phẩm.

Theo phương án cụ thể, dược phẩm theo sáng chế được dùng kết hợp với chế phẩm L-DOPA hoặc L-DOPA/benserazid riêng biệt, đồng thời hoặc lần lượt. Theo

phương án cụ thể, dược phẩm này được dùng trước hoặc đồng thời so với việc điều trị bằng chế phẩm L-DOPA hoặc L-DOPA/benzerazit riêng biệt.

Kit chứa các phần

Sáng chế cũng đề xuất kit chứa các phần có thể hữu dụng cho việc điều trị rối loạn vận động như được mô tả ở đây.

Kit chứa các phần theo sáng chế chứa dược phẩm như được xác định ở đây để điều trị, phòng trừ hoặc cải thiện rối loạn vận động. Kit theo sáng chế cho phép sử dụng đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ chế phẩm cụ thể và một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung như được mô tả ở đây.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, hoạt chất bổ sung có trong kit được đề xuất bởi sáng chế này là tiền dược chất dopamin, như L-DOPA.

Rối loạn vận động

Sáng chế đề cập đến dược phẩm cho phép điều trị cải thiện rối loạn vận động, như các rối loạn liên quan đến lượng dopamin synap thay đổi hoặc bị suy yếu.

Theo một phương án, rối loạn vận động theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Parkinson, rối loạn vận động liên quan đến bệnh Parkinson như sự vận động chậm, sự mất vận động và rối loạn vận động, rối loạn vận động do L-DOPA, rối loạn vận động muộn, mất điều hòa, chứng ngồi không yên, chứng rối loạn trương lực, chứng run vô căn, bệnh Huntington, chứng giật rung cơ, hội chứng Rett, hội chứng Tourette, bệnh Wilson, rối loạn vận động, chứng múa giật, bệnh Machado-Joseph, hội chứng chân không nghỉ, chứng treo cổ co thắt, co thắt cảm hoặc rối loạn vận động liên quan đến bệnh này,

Rối loạn vận động theo sáng chế còn có thể liên quan đến việc sử dụng dược chất an thần, bệnh tự phát, mất chức năng di truyền, nhiễm trùng hoặc các tình trạng bệnh khác dẫn đến mất chức năng hạch nền và/hoặc dẫn đến lượng dopamin synap thay đổi.

Bệnh Parkinson là bệnh liên quan đến sự bất thường trong cứng cơ, run, bất thường về tư thế, bất thường về dáng đi, chậm chuyển động cơ thể (chậm vận động), và trong trường hợp cực đoan là mất vận động cơ thể (mất vận động). PD gây ra do sự thoái

hóa hoặc chết noron thần kinh dopaminergic trong vùng đặc chất đen, và dẫn đến điều biến loạn chứng năng của sự dẫn truyền thần kinh dopamin.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế rối loạn vận động là bệnh Parkinson hoặc liên quan đến rối loạn vận động mất vận động, rối loạn vận động và chậm vận động, hoặc rối loạn vận động liên quan đến bệnh Parkinson như rối loạn vận động do L-DOPA. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, rối loạn vận động là rối loạn vận động muộn.

Theo phương án khác của sáng chế, rối loạn vận động gây ra bởi hoặc liên quan đến thuốc chống loạn thần như haloperidol, droperidol, pimozit, trifluoperazin, amisulprit, risperidon, aripiprazol, asenapin, và zuclopenthixol, thuốc chống trầm cảm như floxetin, paroxetin, venlafaxin, và trazodon, thuốc chống nôn như chất phong bế dopamin ví dụ metoclopramit (reglan) và procloperazin (compazin).

Theo phương án khác nữa của sáng chế, rối loạn vận động gây ra bởi hoặc liên quan đến việc cai nghiện opioit, barbiturat, cocain, benzodiazepin, rượu, hoặc amphetamin.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm như được xác định ở đây để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn vận động.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm như được xác định ở đây để sản xuất dược phẩm điều trị rối loạn vận động.

Theo một phương án, dược phẩm như được xác định ở đây để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn vận động được dùng cho cá thể cần chúng.

Các cá thể cần dùng như được đề cập đến ở đây là cá thể có thể có lợi nhờ sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế. Các cá thể này có thể mắc rối loạn vận động hoặc có nguy cơ mắc rối loạn vận động. Cá thể có thể là người bất kỳ, nam hoặc nữ, trẻ nhỏ, người trung tuổi hoặc người già. Rối loạn vận động được điều trị hoặc phòng ngừa ở cá thể có thể liên quan đến độ tuổi của cá thể, sức khỏe chung của cá thể, dược phẩm được sử dụng để điều trị cho cá thể và cá thể có tiền sử mắc bệnh hoặc rối loạn có thể có hoặc gây ra rối loạn vận động ở cá thể hay không.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ I

Mẫu chuột nhắt 6-OHDA như được mô tả dưới đây hữu dụng để đánh giá chất chủ vận 5-HT₁ để điều trị rối loạn vận động liên quan đến bệnh Parkinson và LID. Mẫu chuột nhắt 6-OHDA được sử dụng trong CÔNG BỐ QUỐC TẾ SỐ WO2012/048710 thể hiện hiệu quả hiệp đồng của hoạt chất zolmitriptan và buspiron, và trong PCT/DK2012/050190 còn để thể hiện hiệu quả bổ sung tích cực của việc dùng zolmitriptan trước buspiron.

Ví dụ 1 này thể hiện hiệu quả bổ sung tích cực của việc dùng lần lượt zolmitriptan trước buspiron bằng cách tiêm.

Mẫu chuột nhắt 6-OHDA

6-OHDA (6-hydroxydopamin) là độc tố thần kinh gây chỉ tiêu diệt tế bào thần kinh dopaminergic và noradrenergic và làm giảm lượng dopamin trong não. Việc dùng L-DOPA cho chuột nhắt 6-OHDA- bị thương một bên gây ra hoạt động không tự chủ bất thường (AIM). Các vận động theo trục, chi và miệng xuất hiện chỉ ở phần cơ thể cùng phía với bên tổn thương. Mẫu chuột nhắt AIM thể hiện là hữu dụng vì đáp ứng số lượng được chất được thể hiện để ngăn chặn rối loạn vận động (bao gồm PD) ở người.

Quy trình thử nghiệm:

Động vật: Chuyền 90 con chuột nhắt Sprague-Dawley đực, chưa qua thí nghiệm, có trọng lượng cơ thể từ 200 đến 250 g từ Shanghai SLAC Co. Ltd. đến phòng thí nghiệm ít nhất 1 tuần trước khi thử nghiệm hành vi. Chuột nhắt được nhốt theo nhóm $n=2$ /lồng. Chúng được cho uống nước và ăn thức ăn tiêu chuẩn cho động vật gặm nhấm tùy thích. Chuồng nhốt chuột và phòng thử nghiệm được duy trì ở điều kiện môi trường có kiểm soát và ở gần nhau. Chuồng nhốt chuột có chu kỳ sáng tối 12 giờ với ánh sáng vào lúc 6:00 AM và được duy trì ở 70°F/21°C (khoảng: 68-72°F/20-22°C) với khoảng độ ẩm 20-40%. Phòng thử nghiệm được duy trì ở 68-72°F với khoảng độ ẩm 20-40%.

Tổn thương cắt dây thần kinh DA (dopamin) được tiến hành bằng cách tiêm 6-OHDA một bên theo cách nhân đôi tăng dần. Chuột nhắt được gây mê bằng pentobarbital natri 40mg/kg (i.p.) và được đặt trong khung xạ trị stereotactic. 6-OHDA được tiêm vào bó DA tăng dần bên phải ở các tọa độ sau (tính theo mm) so với bề mặt

thóp và màng não: (1) vị trí thanh răng -2,3, A = -4,4, L = 1,2, V = 7,8, (7,5ug 6-OHDA), (2) vị trí thanh răng +3,4, A = -4,0, L = 0,8, V = 8,0mm (6ug 6-OHDA). Tiêm độc tổ thần kinh được tiến hành ở tốc độ 1 ul/phút, và ống tiêm được để lại tại chỗ trong 2–3 phút tiếp sau đó. Hai tuần sau khi phẫu thuật, chuột nhất có tổn thương gần như hoàn toàn (>90%) được chọn bằng phương pháp thử nghiệm quay do amphetamin gây ra. Chuột được đặt trong bát nhựa Perspex (đường kính 30 cm) và hành vi quay (360° các vòng) được ghi lại bằng thiết bị ghi quay tự động trong 90 phút sau khi tiêm i.p. 2,5 mg/kg d-amphetamin sulphat. Chuột thể hiện 56 vòng quay toàn bộ cơ thể/phút đối với bên thiếu hụt DA được đưa vào nghiên cứu. Sau đó chuột được phân chia vào hai phân nhóm cân xứng (theo cách quay do amphetamin) và nhận sự điều trị hàng ngày như mô tả dưới đây.

Dược chất và phác đồ điều trị

Sự điều trị bằng dược chất:

Metyl este của L-DOPA (Sigma–Aldrich, Germany) ở liều 6 mg/kg, kết hợp với 15 mg/kg benserazit HCl (Sigma–Aldrich, Germany). Điều trị lâu dài với liều này của L-DOPA và benserazit trong 3 tuần cho tất cả chuột nhất có tổn thương tốt để tạo ra sự phát triển dần dần của các vận động giống rối loạn vận động. Sau đó, chuột nhất không phát triển rối loạn vận động bị loại khỏi nghiên cứu, và chuột nhất với điểm AIM tích lũy ≥ 28 điểm trong năm kỳ thử nghiệm (tính nghiêm trọng của rối loạn vận động $\geq$ cấp độ 2 trên mỗi điểm theo trực, chi và miệng-lưỡi) được giữ lại cho phác đồ điều trị bằng dược chất tiêm ít nhất hai lần L-DOPA/benserazit mỗi tuần để duy trì điểm AIM ổn định. Chuột nhất được phân chia vào các nhóm mỗi nhóm 9–12 con, được cân bằng về mức độ nghiêm trọng AIM. Sau đó chúng được điều trị bằng dược chất và kết hợp các dược chất như được mô tả dưới đây.

Phòng trừ:

Trong nghiên cứu phòng trừ, chuột nhất được xử lý bằng metyl este của L-DOPA (6 mg/kg i.p. cộng với benserazit 15 mg/kg) kết hợp với buspiron (0,5-10mg/kg) và zolmitriptan (0,5mg/kg -20mg/kg i.p.) trong 3 tuần. Tại thời điểm cuối cùng của phương pháp điều trị này (giai đoạn điều trị 1), chuột nhận liều apomorphin thấp (0,02 mg/kg, s.c.) và được thử nghiệm về AIM do apomorphin gây ra để điều tra trạng thái nhạy cảm của thụ thể DA. Sau đó tiếp tục điều trị sao cho chuột chỉ được điều trị bằng L-DOPA

trong hai tuần tiếp theo (giai đoạn điều trị 2). Chuột được tiêm hàng ngày và được kiểm tra vào các ngày thứ hai về rối loạn vận động do L-DOPA gây ra thông qua giai đoạn thử nghiệm 1 và 2 và sau đó giết để phân tích HPLC của DA, serotonin và chuyển hóa.

Để xác định hiệu quả của liều cụ thể của sự kết hợp buspiron và zolmitriptan, sử dụng sự thiết lập nhóm sau:

Tá được lỏng: (nước muối, i.p., 30 phút trước khi L-DOPA, n=6)

Buspiron (0,5 mg/kg, trong màng bụng (intra peritoneally – i.p.), n=6)

Buspiron (0,5 mg/kg i.p.) + Zolmitriptan (From Damas-beta, Cat. No. TSP76106 Lot. No. T4903TSP76106, 3 mg/kg i.p.)

Buspiron (0,5 mg/kg i.p.) + Zolmitriptan (10 mg/kg i.p.)

Buspiron (1 mg/kg i.p.) + Zolmitriptan (10 mg/kg i.p.)

Zolmitriptan được nhận 35 phút trước L-DOPA trong khi buspiron được nhận 30 phút trước L-DOPA.

AIM do L-DOPA gây ra và thử nghiệm sàng lọc được chất

Đánh giá tỷ lệ AIM được tiến hành bởi nhà nghiên cứu là người không biết về phương pháp điều trị được lý được dùng cho từng con chuột nhất (thử nghiệm mù). Để đánh giá mức độ nghiêm trọng của AIM, chuột nhất được quan sát riêng rẽ trong lồng tiêu chuẩn của chúng sau mỗi 20 phút trong 20–180 phút sau khi tiêm L-DOPA. AIM được phân loại thành 4 phân nhóm:

(A) AIM trục, tức là, loạn trương lực cơ hoặc xoắn múa giật của thân và cổ hướng về bên đối diện với tổn thương. Trong trường hợp nhẹ: chỗ uốn bên của cổ hoặc vận động xoắn của thân trên hướng tới bên đối diện tổn thương. Với việc tiêm lặp lại L-DOPA, vận động này có thể phát triển thành chứng rối loạn trương lực rõ ràng và liên tục giống xoắn trục.

(B) AIM chi, tức là, vận động giật và/hoặc loạn trương lực cơ của chi trước đối diện tổn thương. Trong trường hợp nhẹ: vận động tăng động, vận động bước giật của chi trước đối diện tổn thương, hoặc vận động vòng nhỏ của chi trước đến và từ mũi. Khi mức độ nghiêm trọng của rối loạn vận động tăng (nó thường xuất hiện với việc dùng nhắc lại L-DOPA), vận động bất thường tăng biên độ, và cho rằng đã trộn đặc điểm loạn trương lực cơ và tăng động. Vận động loạn trương lực cơ có nguyên nhân do việc cùng co của cơ chủ vận/đối kháng được duy trì; chúng chậm và ép một phần cơ thể vào trạng thái không tự nhiên. Vận động tăng động nhanh và bất thường về tốc độ và hướng. Thỉnh thoảng chi

trên không thể hiện vận động giật nhưng tham gia vào tư thế loạn trương lực cơ liên tục, nó cũng được tính điểm theo thời gian suốt quá trình biểu hiện.

(C) AIM miệng-lưỡi, tức là, co giật cơ mặt miệng, và xuất hiện vận động nhai trống rỗng với việc nhô ra của lưỡi hướng tới bên đối diện tổn thương. Dạng rối loạn vận động này ảnh hưởng đến cơ mặt, lưỡi, và cơ nhai. Có khả năng ghi nhận là sự xuất hiện vận động nhai trống rỗng, cùng với mức độ khác nhau bằng cách mở hàm, đổi vị trí bên hàm, co giật cơ mặt, và sự nhô ra của lưỡi hướng tới bên đối diện tổn thương. Ở mức độ cực kỳ nghiêm trọng, dạng rối loạn vận động này tham gia tất cả các nhóm cơ trên với lực đáng kể, và có thể cũng trở nên phức tạp do tự cắn lên da của chi trước bên đối diện với tổn thương (dễ dàng nhận biết vì thực tế là một vòng da không có lông).

(D) AIM di động, tức là, tăng vận động lệch sang bên đối diện. Dạng AIM muộn được ghi nhận phù hợp với mô tả ban đầu của phạm vi AIM chuột nhắt, mặc dù nó được thiết lập muộn để AIM vận động không cung cấp việc xác định rối loạn vận động cụ thể, nhưng cung cấp mối tương quan về hành vi chuyển bên đối diện ở động vật gặm nhấm với tổn thương 6-OHDA một bên.

Mỗi trong số bốn phân nhóm được tính điểm theo mức độ nghiêm trọng từ 0 đến 4, trong đó 0 = không có, 1 = có trong suốt khoảng ít hơn một nửa thời gian quan sát, 2 = có nhiều hơn một nửa thời gian quan sát, 3 = có trong tất cả thời gian nhưng có thể chặn được bằng kích thích bên ngoài, và 4 = có trong tất cả thời gian nhưng không thể chặn được bằng kích thích bên ngoài. AIM trực, chi và lưỡi miệng được phát hiện để điều chỉnh theo cách tương tự bằng chất thử nghiệm.

Chuột nhắt được thử nghiệm về AIM sử dụng tổng điểm AIM di động (LO), trực (AX), chi (LI), và miệng lưỡi (OL) trên mỗi phiên thử nghiệm để phân tích thống kê. Kết quả của thử nghiệm sàng lọc được chất được thể hiện trên Fig. 2 và cho thấy buspiron (0,5 mg/kg i.p.) kết hợp với zolmitriptan (3mg/kg i.p. hoặc 10mg/kg i.p) hoặc buspiron (1,0 mg/kg i.p.) kết hợp với zolmitriptan (10mg/kg i.p) đã giảm đáng kể rối loạn vận động do L-DOPA gây ra. Khi chỉ nhận buspiron (0,5 mg/kg i.p.) thì chỉ giảm một phần AIM.

Ví dụ II

Nghiên cứu này mô tả giá trị zolmitriptan và tandospiron ở mẫu chuột nhắt 6-OHDA.

Động vật: 67 con chuột nhắt đực Sprague-Dawley (nuôi trong nhà, có nguồn gốc từ SLAC Laboratory Animal Co. Ltd) ở 9 tuần tuổi có trọng lượng cơ thể từ 200 đến 250 g chuyển từ Shanghai SLAC Co. Ltd. đến phòng thí nghiệm ít nhất 1 tuần trước khi thử nghiệm hành vi. Chuột nhắt được nhốt theo nhóm n=2/lồng. Chúng được cho uống nước và ăn thức ăn tiêu chuẩn cho động vật gặm nhấm tùy thích. Chuồng nhốt chuột và phòng thử nghiệm được duy trì ở điều kiện môi trường có kiểm soát và ở gần nhau. Chuồng nhốt chuột có chu kỳ sáng tối 12 giờ với ánh sáng vào lúc 6:00 AM và được duy trì ở 70°F/21°C (khoảng: 68-72°F/20-22°C) với khoảng độ ẩm 20-40%. Phòng thử nghiệm được duy trì ở 68-72°F với khoảng độ ẩm 20-40%.

Phẫu thuật tổn thương 6-OHDA: Tổn thương cắt dây thần kinh dopamin (DA) được tiến hành bằng cách tiêm 6-OHDA một bên theo cách nhân đen tăng dần như được trình bày chi tiết trong ví dụ I. Sau khi hồi phục sau phẫu thuật, chuột nhắt với tổn thương gần như hoàn toàn (>90%) được chọn bằng phương pháp thử nghiệm quay do apomorphin gây. Tiêm i.p. 0,5 mg/kg apomorphin · HCl (Sigma) trong nước muối gây ra quay đối bên, được xem là kết quả của sự tăng nhạy cảm do cắt dây thần kinh của thụ thể DA ở bên tổn thương. Hành vi quay trong phản ứng với chất chủ vận DA hiển nhiên tương quan với mức độ nghiêm trọng của tổn thương. Việc định lượng phản ứng quay ở chuột nhắt được thực hiện bằng cách đếm vòng quay trong 30 phút. Chuột nhắt có điểm quay ≥ 6 vòng/phút được chọn cho thử nghiệm tiếp theo. Sau đó, chuột được phân chia vào hai phân nhóm cân xứng (theo cách quay do amphetamin) và nhận phương pháp điều trị hàng ngày như được mô tả dưới đây.

Dược chất và phác đồ điều trị: methyl este của L-DOPA với benserazid HCl được dùng như được trình bày chi tiết trong ví dụ I.

AIM do L-DOPA gây ra và thử nghiệm sàng lọc được chất

Chuột nhắt được thử nghiệm về AIM như được mô tả trong Ví dụ I trên đây. Sử dụng thiết lập nhóm sau để xác định hiệu quả của liều cụ thể của việc kết hợp tandospiron và zolmitriptan:

1. L-DOPA 6mg/kg (20 phút trước khi thử nghiệm); tá được lỏng: (10% tween80, i.p., 30 phút trước khi thử nghiệm, n=8)
2. L-DOPA 6mg/kg (20 phút trước khi thử nghiệm); tandospiron (1mg/kg, i.p., 30 phút trước khi thử nghiệm, n=8)
3. L-DOPA 6mg/kg (20 phút trước khi thử nghiệm); tandospiron (2mg/kg, i.p., 30 phút trước khi thử nghiệm, n=8)
4. L-DOPA 6mg/kg (20 phút trước khi thử nghiệm); tandospiron (1mg/kg, i.p., 30 phút trước khi thử nghiệm, n=8) + zolmitriptan (10mg/kg, i.p., 30 phút trước khi thử nghiệm, n=8)
5. L-DOPA 6mg/kg (20 phút trước khi thử nghiệm); tandospiron (2mg/kg, i.p., 30 phút trước khi thử nghiệm, n=8) + zolmitriptan (10mg/kg, i.p., 30 phút trước khi thử nghiệm, n=8)

Chuột nhắt được phân chia ngẫu nhiên vào 5 nhóm, cân bằng với điểm AIM tổng của chúng từ thử nghiệm sàng lọc trước đó.

Các kết quả của thử nghiệm sàng lọc được chất được thể hiện trên Fig. 3 và thể hiện rằng tandospiron (1mg/kg i.p. và 2 mg/kg i.p.) giảm AIM một phần và trong thời ngắn trong khi sự kết hợp giữa tandospiron (1mg/kg i.p. và 2 mg/kg i.p.) với zolmitriptan (10mg/kg i.p.) giảm đáng kể rối loạn vận động do L-DOPA gây ra-với thời gian tác dụng kéo dài.

Ví dụ III

Nghiên cứu này mô tả sự đánh giá về zolmitriptan và buspiron ở mẫu chuột nhắt 6-OHDA, dùng đồng thời hoặc lần lượt.

Động vật: 45 con chuột nhắt đực Sprague-Dawley (được nuôi trong nhà, có nguồn gốc từ SLAC Laboratory Animal Co. Ltd) có trọng lượng cơ thể 390-535 g được nhốt

theo nhóm $n=2/\text{lồng}$. Chuột có được cho ăn tự do thức ăn của loài gặm nhấm và uống nước.

Tiến hành quy trình định liều lượng bằng cách chọn nhà nghiên cứu khoa học không liên quan đến việc đánh giá AIM. Zolmitriptan được cho dùng theo liều lượng 11 phút, 2 giờ, và 5 giờ trước khi đánh giá AIM bằng cách tiêm s.c. riêng rẽ theo nhóm. Buspiron được cho dùng theo liều lượng 11 phút trước khi đánh giá AIM bằng cách tiêm s.c.. Hỗn hợp chứa L-DOPA (8 mg/kg) và benserazit (15 mg/kg) được cho dùng theo liều lượng 10 phút trước khi đánh giá AIM. Tiêm s.c. là tiêm trên mỗi mặt lưng của chuột nhắt.

Tiến hành đánh giá AIM như đã mô tả chi tiết trong Ví dụ I. Đối với mỗi con chuột nhắt, số điểm được ghi cho mỗi kiểu phụ AIM (Lo, Li, Ax và OI) ở mỗi thời điểm. Tổng AIM được cộng từ các điểm số của Li, Ax và OI ở mỗi thời điểm. Tổng AIM được tính toán bằng cách cộng tổng AIM của tất cả các thời điểm. Số liệu được biểu hiện dưới dạng trung bình $\pm$ SEM và được phân tích bằng ANOVA một yếu tố sau đó thử nghiệm *post hoc* Newman-Keuls hoặc thử nghiệm *t* không ghép cặp. Số liệu được phân tích và minh họa bằng đồ thị Graph Pad Prism 5.

Ví dụ IV

Nghiên cứu này mô tả sự đánh giá về zolmitriptan và tandospiron ở mẫu chuột nhắt 6-OHDA như được mô tả trong các Ví dụ I & II.

AIM do L-DOPA gây ra và thử nghiệm phân loại thuốc

Chuột nhắt được thử nghiệm AIM như được mô tả trong Ví dụ I ở trên. Sử dụng thiết lập nhóm sau để xác định tác dụng của thời gian dùng kết hợp tandospiron và zolmitriptan:

1. L-DOPA (6mg/kg s.c., 20 phút trước khi thử nghiệm); tá dược lỏng: (10% tween80, i.p., 30 phút trước khi thử nghiệm, $n=8$).
2. L-DOPA (6mg/kg s.c., 20 phút trước khi thử nghiệm); tandospiron (2mg/kg, i.p., 25 phút trước khi thử nghiệm, $n=8$) + zolmitriptan (10mg/kg, i.p., 60 phút trước khi thử nghiệm, $n=8$).

3. L-DOPA (6mg/kg s.c., 20 phút trước khi thử nghiệm); tandospiron (2mg/kg, i.p., 25 phút trước khi thử nghiệm, n=8) + zolmitriptan (3mg/kg, i.p., 60 phút trước khi thử nghiệm, n=8).

4. L-DOPA (6mg/kg s.c., 20 phút trước khi thử nghiệm); tandospiron (2mg/kg, i.p., 25 phút trước khi thử nghiệm, n=8) + zolmitriptan (3mg/kg, i.p., 25 phút trước khi thử nghiệm, n=8).

Chuột nhất được phân chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm, cân bằng với tổng số điểm AIM của chúng từ thử nghiệm phân loại trước.

Kết quả của thử nghiệm phân loại thuốc chỉ ra rằng tandospiron (2 mg/kg i.p.) kết hợp với zolmitriptan (10mg/kg i.p.) làm giảm đáng kể rối loạn vận động do L-DOPA gây ra đặc biệt là khi zolmitriptan được thêm vào trước tandospiron.

Ví dụ V

Nghiên cứu này mô tả sự đánh giá zolmitriptan và buspiron ở mẫu chuột nhất 6-OHDA như được mô tả trong các Ví dụ I & II.

AIM do L-DOPA gây ra và thử nghiệm phân loại thuốc

Chuột nhất được thử nghiệm AIM như được mô tả trong Ví dụ I ở trên. Sử dụng thiết lập nhóm sau để xác định tác dụng của thời gian dùng kết hợp tandospiron và zolmitriptan:

1. L-DOPA (6mg/kg, s.c., 20 phút trước khi thử nghiệm); tá dược lỏng: (10% tween80, s.c., 25 phút trước khi thử nghiệm, n=6).

2. L-DOPA (6mg/kg, s.c., 20 phút trước khi thử nghiệm); buspiron (0.5 mg/kg, s.c., 25 phút trước khi thử nghiệm, n=6) + zolmitriptan (3mg/kg, s.c., 45 phút trước khi thử nghiệm, n=6).

3. L-DOPA (6mg/kg, s.c., 20 phút trước khi thử nghiệm); buspiron (0.5 mg/kg, s.c., 25 phút trước khi thử nghiệm, n=6) + zolmitriptan (3mg/kg, s.c., 60 phút trước khi thử nghiệm, n=6).

4. L-DOPA (6mg/kg, s.c., 20 phút trước khi thử nghiệm); buspirone (0,5 mg/kg, s.c., 25 phút trước khi thử nghiệm, n=6) + zolmitriptan (3mg/kg, s.c., 25 phút trước khi thử nghiệm, n=6).

Chuột nhất được phân chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm, cân bằng với tổng số điểm AIM của chúng từ thử nghiệm phân loại trước.

Kết quả của thử nghiệm phân loại thuốc chỉ ra rằng tandospiron (0,5 mg/kg s.c.) kết hợp với zolmitriptan (3mg/kg i.p.) làm giảm đáng kể rối loạn vận động do L-DOPA gây ra đặc biệt là khi zolmitriptan được thêm vào trước tandospiron.

Ví dụ VI

Nghiên cứu này mô tả sự đánh giá về việc giải phóng kéo dài zolmitriptan và hoặc buspiron hoặc tandospiron ở mẫu chuột nhất 6-OHDA như được mô tả trong Ví dụ I.

Để xác định hiệu quả của việc giải phóng kéo dài và liên tục của zolmitriptan kết hợp với buspiron hoặc tandospiron, các phương pháp điều trị sau được thực hiện:

Chuột nhất được chia ngẫu nhiên thành 5 nhóm, cân bằng với tổng số điểm AIM của chúng từ thử nghiệm phân loại trước.

Chuột nhất trưởng thành được truyền liên tục zolmitriptan qua bơm nhỏ Alzet® được đặt dưới da cổ. Bơm được chứa đầy zolmitriptan hoặc tá dược lỏng theo hướng dẫn của nhà sản xuất để cho thuốc chảy liên tục trong khoảng 10-50 mg/kg trong 14 ngày. Hiệu quả giải phóng được thử nghiệm như được mô tả trong ví dụ xx, và cụ thể dưới đây:

1. L-DOPA (6mg/kg, s.c., 20 phút trước khi thử nghiệm); tá dược lỏng: (10% tween80, s.c., 25 phút trước khi thử nghiệm, n=6).
2. L-DOPA (6mg/kg, s.c., 20 phút trước khi thử nghiệm); buspiron (0.25 mg/kg, s.c., 25 phút trước khi thử nghiệm, n=6).
3. L-DOPA (6mg/kg, s.c., 20 phút trước khi thử nghiệm); buspiron (0,5 mg/kg, s.c., 25 phút trước khi thử nghiệm, n=6)
4. L-DOPA (6mg/kg s.c., 20 phút trước khi thử nghiệm); tandospiron (1 mg/kg, i.p., 25 phút trước khi thử nghiệm, n=6)

5. L-DOPA (6mg/kg s.c., 20 phút trước khi thử nghiệm); tandospiron (2mg/kg, i.p., 25 phút trước khi thử nghiệm, n=6).

Kết quả của thử nghiệm phân loại thuốc chỉ ra rằng cả buspiron và tandospiron trong các liều được mô tả ở trên làm giảm đáng kể rối loạn vận động do L-DOPA gây ra và hiệu quả ở động vật đã truyền ổn định zolmitriptan bằng bơm nhỏ được đặt dưới da có lợi hơn trong việc làm giảm nhiễm AIM.

Ví dụ VII

Nghiên cứu này mô tả sự đánh giá về rizatriptan và buspiron ở mẫu chuột nhắt 6-OHDA như được mô tả trong Ví dụ I & II.

AIM do L-DOPA gây ra và thử nghiệm phân loại thuốc

Chuột nhắt được thử nghiệm AIM như được mô tả trong Ví dụ I ở trên.

Sử dụng thiết lập nhóm sau để xác định hiệu quả của thời gian dùng kết hợp buspiron và rizatriptan:

1. L-DOPA 6mg/kg+15mg/kg benserazit, s.c. 10 phút trước khi thử nghiệm;
2. Buspiron 0,35 mg/kg, s.c; L-DOPA 6mg/kg+15mg/kg benserazit, sc; tất cả hợp chất 10 phút trước khi thử nghiệm.
3. Buspiron 0,35 mg/kg, s.c. + rizatriptan 10mg/kg,s.c; L-DOPA 6mg/kg+15mg/kg benserazit, s.c.; tất cả hợp chất 10 phút trước khi thử nghiệm.
4. Rizatriptan 3mg/kg, s.c., 2 giờ trước khi thử nghiệm + Buspiron 0,35 mg/kg,s.c., 10 phút trước khi thử nghiệm; L-DOPA 6mg/kg+15mg/kg benserazit, s.c.; 10 phút trước khi thử nghiệm.

Chuột nhắt được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm, cân bằng với tổng số điểm AIM của chúng từ thử nghiệm phân loại trước.

Kết quả của thử nghiệm phân loại thuốc chỉ ra rằng rizatriptan kết hợp với buspiron làm giảm rối loạn vận động do L-DOPA gây ra và rizatriptan dùng trước buspiron làm giảm AIM.

Ví dụ VIII

Chế phẩm kết hợp giải phóng kéo dài của chất chủ vận của thụ thể 5HT_{1B}, 5-HT_{1D} và/hoặc 5-HT_{1F} và giải phóng ngay của chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A} có thể được thử nghiệm.

Để xác định tiềm năng đối với phác đồ liều theo sáng chế, các chế phẩm có thể được dùng cho chuột nhắt trong các mẫu cận lâm sàng của rối loạn vận động như rối loạn vận động do L-DOPA. Một mẫu của nó là mẫu chuột nhắt 6-OHDA mắc bệnh Parkinson, trong đó rối loạn vận động được xác định bằng cách đo chuyển động không tự chủ bất thường (abnormal involuntary movements - AIM).

Một cách để đánh giá khả năng của chế phẩm giải phóng kéo dài của chất chủ vận thụ thể 5HT_{1B}, 5-HT_{1D} và/hoặc 5-HT_{1F} là định liều lượng chất chủ vận (ví dụ, zolmitriptan) trước chất chủ vận 5-HT_{1A} (ví dụ, buspiron) (ví dụ, 2-5 giờ) sao cho ‘đuôi’ của đường cong loại trừ của, ví dụ, zolmitriptan bắt chước sự giải phóng liều chậm và phẳng từ chế phẩm giải phóng kéo dài.

Cách khác để xác định khả năng đối với phác đồ liều này là định lượng chất chủ vận thụ thể 5HT_{1B}, 5-HT_{1D} và/hoặc 5-HT_{1F} (ví dụ, zolmitriptan) bằng cách dùng liên tục qua bơm (như bơm nhỏ Alzet®) được đặt dưới da cổ của chuột nhắt của mẫu chuột nhắt 6-OHDA mắc rối loạn vận động do L-DOPA. Bơm được chứa đầy chất chủ vận 5-HT_{1B/D/F} (ví dụ, zolmitriptan) theo hướng dẫn của nhà sản xuất để cho thuốc chảy liên tục trong khoảng 0,5-50 mg/kg/ngày trong 14 ngày. Chất chủ vận 5-HT_{1A} được thêm vào bằng cách định lượng hợp chất bằng cách, ví dụ, dùng iv, po, hoặc sc, và thử nghiệm hiệu quả kết hợp (nghĩa là hiệu quả đối với AIM).

Nồng độ huyết tương của cả hai thuốc có thể dễ dàng đo được bằng các kỹ thuật thông thường.

Đối với chế phẩm kết hợp của giải phóng kéo dài của chất chủ vận thụ thể 5HT_{1B}, 5-HT_{1D} và/hoặc 5-HT_{1F} và giải phóng ngay của chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A}, có thể được xác định là nồng độ chất chủ vận thụ thể 5HT_{1B}, 5-HT_{1D} và/hoặc 5-HT_{1F} là tương đối ổn định và chậm, và nồng độ của chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A} là nồng độ đỉnh hoặc liều lớn.

Ví dụ IX

Nồng độ huyết tương dưới dạng hàm theo thời gian sau khi dùng thuốc theo sáng chế có thể được xác định bằng các nghiên cứu dược động học.

Chuột nhắt đực Sprague-Dawley (200-300 g) được sử dụng để nghiên cứu dược động học, sau đó cho thích nghi môi trường trong 5 ngày sau khi đến.

Buspiron (0,04 mg/mL) và zolmitriptan (2,0 mg/mL) được hòa tan trong các chế phẩm riêng rẽ chứa 10% hydroxyl-propyl beta xyclodextrin trong nước, độ pH 6. Zolmitriptan (10 mg/kg) được dùng s.c. cho chuột nhắt ở thời điểm 0 phút và buspiron (0,2 mg/kg) tiếp đó dùng s.c. ở thời điểm 30 phút.

Profin nồng độ huyết tương-thời gian của buspiron và zolmitriptan được xác định từ các mẫu máu được lấy lần lượt từ ống thông được cấy trong động mạch cảnh của chuột nhắt bằng cách phẫu thuật. Tiếp đó dùng zolmitriptan, 9 mẫu máu theo thứ tự (~200 μ L) được lấy từ mỗi con chuột nhắt ở thời điểm 10, 20, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 360 phút.

Các mẫu máu thu được trong các ống được bọc EDTA và ly tâm trong 10 phút ở 4°C sau khi huyết tương được chuyển vào các lọ nhỏ sạch bảo quản ở -80°C.

Tiến hành định lượng buspiron và zolmitriptan bằng sắc ký lỏng, phổ khối hai lần (LC-MS/MS). Đường cong tiêu chuẩn bao gồm 8 mức hiệu chuẩn (1-500 ng/ml cho buspiron và 1-3000 ng/ml cho zolmitriptan, tương ứng) đối với phương pháp LC-MS/MS được sử dụng để định lượng.

Ví dụ X – Sự phát triển và đánh giá sản phẩm kết hợp liều cố định

Mục đích của công việc này là để phát triển sản phẩm kết hợp liều cố định với viên nén nền nhân giải phóng có kiểm soát (CR) chứa 1 mg zolmitriptan (profin giải phóng thuốc đến 12 giờ), và giải phóng ngay (IR) 10 mg buspiron dùng trong viên nén bao màng. Sự phát triển của việc tạo hạt zolmitriptan CR và tạo viên được tiến hành song song với sự phát triển của việc bao buspiron IR.

Quy trình sản xuất bao gồm một số bước sản xuất sản phẩm trung gian (tạo hạt, trộn, tạo viên và bao), mỗi sản phẩm có số lô như được mô tả trong bảng 1, và chế phẩm như được nêu trong bảng 2 (viên nén zolmitriptan không bao) và bảng 3 (viên nén zolmitriptan được bao):

<i>Bước sản xuất:</i>	Tạo hạt	Trộn	Đóng viên	Bao
	-	-	0408/2012*	0475/2012
	-	-	0408/2012*	0476/2012
	-	-	0408/2012*	0477/2012
	0489/2012	-	-	-
	0492/2012	-	-	-
	0493/2012	0509/2012	0510/2012	-
	0530/2012	0532/2012	0533/2012	-
<i>Số lô</i>	0531/2012	0534/2012	0535/2012	-
	0545/2012	0549/2012	0550/2012	-
	0546/2012	0551/2012	0552/2012	-
	0547/2012	0553/2012	0554/2012	0584/2012
	0548/2012	0555/2012	0556/2012	0585/2012
	0573/2012	0574/2012	0575/2012	0586/2012
	0576/2012	0577/2012	0578/2012	0587/2012
	0590/2012	0612/2012	0613/2012	0614/2012

Bảng 1: Bảng tương ứng giữa các lô từ các bước sản xuất khác nhau. * *Viên nén Placebo (121 mg) trong kho ở nhà máy (Glatt)*

Thành phần	Số lô	0510/2012	0533/2012	0535/2012	0550/2012	0552/2012	0554/2012	0556/2012	0575/2012	0578/2012	0613/2012
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Methocel K100 Premium		50,00	-	25,00	30,00	35,00	-	-	-	-	-
Pharmacoat 603		-	25,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Methocel E4M Premium		-	-	-	-	-	25,00	30,00	40,00	50,00	30,00
Avicel PH 101		44,33	69,33	69,33	64,33	59,33	69,33	64,33	54,33	44,33	64,33
Zolmitriptan		0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67
Bột talc		5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Total		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Thành phần	Số lô	0510/2012	0533/2012	0535/2012	0550/2012	0552/2012	0554/2012	0556/2012	0575/2012	0578/2012	0613/2012
		(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Methocel K100 Premium		75,00	0,00	37,50	45,00	52,50	-	-	-	-	-
Pharmacoat 603		-	37,50	-	-	-	-	-	-	-	-
Methocel E4M Premium		-	-	-	-	-	37,50	45,00	60,00	75,00	45,00
Avicel PH 101		66,50	104,00	104,00	96,50	89,00	104,00	96,50	81,50	66,50	96,50
Zolmitriptan		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Bột talc		7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
Total*		150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00

Bảng 2: Chế phẩm chứa viên nén Zolmitriptan không bao được thử nghiệm về độ hòa tan
 * trong lượng đích của viên nén được sản xuất (mg)

Thành phần	Số lô	0584/2012	0585/2012	0586/2012	0587/2012	0614/2012**
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Pharmacoat 603		3,20	2,95	2,94	3,22	3,06
Methocel E4M Premium		24,20	29,12	38,82	48,39	27,24
Avicel PH 101		67,12	62,44	52,73	42,90	58,42
Bột talc		4,84	4,85	4,85	4,84	4,54
Zolmitriptan		0,65	0,65	0,65	0,65	0,61
Bupirion		-	-	-	-	6,12
Tổng		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Thành phần	Số lô	0584/2012	0585/2012	0586/2012	0587/2012	0614/2012
		(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Pharmacoat 603		4,98	4,53	4,52	5,05	5,07
Methocel E4M Premium		37,67	44,74	59,63	75,80	45,14
Avicel PH 101		104,48	95,93	80,99	67,21	96,80
Bột talc		7,53	7,46	7,45	7,58	7,52
Zolmitriptan		1,00	0,99	0,99	1,01	1,00
Bupirion		-	-	-	-	10,15
Tổng***		155,67	153,65	153,59	156,65	165,69

Bảng 3: Chế phẩm chứa viên nén Zolmitriptan được bao Bupirion hoặc placebo được thử nghiệm độ hòa tan
 **: mẫu thử nghiệm 1 gửi cho các nghiên cứu khi

***: trọng lượng trung bình của viên nén bao ở cuối quy trình bao (bao gồm làm khô viên nén được bao)

Sự phát triển của việc tạo hạt Zolmitriptan CR và các viên nén tương ứng:

Chiến lược phát triển để thu được profin zolmitriptan CR thích hợp ở chỗ bào chế các hạt zolmitriptan thứ nhất chứa API (hoạt chất được) kết hợp với xenluloza vi tinh thể (MCC, Avicel PH101 grade) và hydroxypropylmethylxenluloza (HPMC) và nén các hạt thu được thành viên nén nền với 5% bột talc.

Để thiết kế tốc độ giải phóng thuốc zolmitriptan thích hợp, các loại HPMC khác nhau bậc độ nhớt khác nhau (Pharmacoat 603, Methocel K100 và Methocel E4M) được thử nghiệm theo các lượng khác nhau. Chỉ một loại HPMC đơn được thử nghiệm mỗi lần trong chế phẩm.

Hỗn dịch phun được sử dụng cho quy trình tạo hạt bao gồm phân đoạn nhỏ của lượng HPMC có mặt trong các viên nén hoặc hạt cuối cùng. Loại trừ việc tạo hạt placebo, toàn bộ lượng zolmitriptan được phân tán mỗi lần cùng với HPMC trong hỗn dịch phun. Hỗn dịch HPMC/zolmitriptan được phun vào hỗn hợp chứa MCC và phần còn lại của HPMC (luôn là giống với loại được thêm vào hỗn dịch phun). Lượng chất lỏng phun được tính toán trước khi quy trình đạt đến chế phẩm được định trước trong các hạt sấy cuối cùng và trong các viên nén tương ứng. Mỗi chế phẩm hạt được thiết kế để thu được chế phẩm viên nén nền chính xác (nghĩa là chứa 25%, 30%, 35%, 40% hoặc 50% HPMC trọng lượng viên nén cuối cùng) sau khi trộn với bột talc.

Sự phát triển của quy trình tạo hạt zolmitriptan được bắt đầu bằng cách tiến hành hai thử nghiệm sơ bộ tạo hạt placebo sử dụng 35% Methocel K100 (lô thứ nhất 0489/2012 và lô tối ưu hóa 0492/2012). Mục đích chính của các thử nghiệm sơ bộ này là để xác định các thông số quy trình chính xác cho các thử nghiệm tạo hạt tiếp theo.

Quy trình tạo hạt thứ nhất có mặt zolmitriptan trong chất phân tán phun (lô 0493/2012) được thực hiện bằng cách tạo đích ~ 50% Methocel K100 trong các hạt cuối. Sự phân bố kích thước hạt (particle size distribution - PSD) của sản phẩm thành phẩm bậc độ D50 ~ 140 µm. Sau đó, các hạt được trộn với 5% bột talc và được nén thành viên nén (lô 0510/2012) với các độ cứng sau: 39N, 65N và 98N. Tốc độ giải phóng thuốc của tất cả các viên nén là quá chậm, nhỏ hơn 20% sự giải phóng trong mỗi trường hợp độ cứng của viên nén và profin gần như phẳng đối với viên nén 98N.

Do đó, lô tạo hạt mới (0530/2012) được sản xuất với lượng nhỏ Methocel K100 (25%) để tăng tốc độ giải phóng thuốc từ viên nén nền cuối cùng. Tiến hành tạo hạt tương tự với cùng lượng nhưng sử dụng loại HPMC khác, nghĩa là Pharmacoat 603 (lô 0531/2012).

Profin hòa tan của hai lô hạt mới và của các viên nén tương ứng của chúng (lô 0533/2012 và 0535/2012 tương ứng) bộc lộ tốc độ giải phóng nhanh hơn đáng kể so với lô trước đó 0510/2012 chứa 50% Methocel K100. Hơn nữa, có thể quan sát được việc giảm tốc độ giữa các profin của hạt và profin của viên nén tương ứng (ngoại trừ viên nén 23N, lô 0533/2012) (Fig. 5). Việc giảm tốc độ giải phóng này tương ứng với việc đưa chất nền MCC/HPMC vào trong viên nén trong khi nén.

Tốc độ giải phóng zolmitriptan của viên nén ~60N, các lô 0533/2012 và 0535/2012 là quá nhanh. Hơn nữa, tất cả viên nén đã tan rã trong khi thử nghiệm độ hòa tan. Sự tan rã này có thể có tác động tiêu cực đến sự kiểm soát giải phóng Zolmitriptan vì nó làm tăng diện tích bề mặt tương đối giữa các hạt chất nền tan rã và môi trường hòa tan.

Sự giải phóng tối đa lên đến 90% trong trường hợp viên nén chứa Methocel K100 (lô 0535/2012) và lên đến 70% trong trường hợp viên nén chứa Pharmacoat 603 (lô 0533/2012). Các giá trị này là tương quan với các kết quả thử nghiệm thấp thu được đối với hạt và viên nén.

Đối với các thử nghiệm tiếp theo, Pharmacoat 603 được loại trừ là thành phần của nguyên mẫu viên nén nền tương lai bởi vì quan sát thấy sự giải phóng thấp nhất đối với lô 0533/2012 (25% Pharmacoat 603 trong viên nén). Thay vào đó, các chế phẩm khác nhau chứa Methocel K100 hoặc E4M được thiết kế để thu được sự thỏa hiệp giữa hai tốc độ giải phóng cực độ thu được đến nay là 50% và 25% HPMC trong viên nén.

Do đó, các hạt mới chứa ~30% Methocel K100 (lô 0545/2012) và ~35% Methocel K100 (lô 0546/2012) được sản xuất và nén thành viên nén ~60N (lô 0550/2012 và 0552/2012 tương ứng). Ngoài ra, loại HPMC khác được thử nghiệm bằng cách sản xuất các hạt mới chứa ~25% Methocel E4M (lô 0547/2012) và ~30% Methocel E4M (lô 0548/2012). Nén các hạt với bột talc thành viên nén ~60N (các lô

0554/2012 và 0556/2012 tương ứng). Profin độ hòa tan của viên nén chứa 30% và 35% Methocel K100 vẫn bộc lộ tốc độ giải phóng quá nhanh, tuy chậm hơn tốc độ của lô viên nén 0535/2012 (25% Methocel K100). Hơn nữa, sự giải phóng thuốc là nhanh hơn đáng kể so với sự giải phóng từ lô viên nén 0510/2012 (50% Methocel K100).

Đối với các viên nén chứa Methocel E4M, profin giải phóng đáp ứng khoảng 90% sự giải phóng zolmitriptan sau 12 giờ đối với lô 0554/2012 chứa 25% polyme (đường cong được nêu ở Fig. 6), và nhiều hơn 85% sau 12 giờ đối với lô 0556/2012 có 30% Methocel E4M. Hơn nữa, các viên nén chứa Methocel E4M không tan rã trong thử nghiệm độ hòa tan. Liên quan đến tất cả các điểm này, Methocel E4M được thấy là loại HPMC triển vọng nhất và được chọn cho các thử nghiệm phát triển khác nữa.

Để tăng tiếp tác dụng làm chậm của zolmitriptan trong các giờ đầu tiên của các hạt mới giải phóng chứa ~40% Methocel E4M (lô 0573/2012) và 50% Methocel E4M (lô 0576/2012) được sản xuất và nén thành viên nén ~60N (các lô 0575/2012 và 0578/2012 tương ứng). Profin độ hòa tan hạt và viên nén tương ứng bộc lộ tác dụng làm chậm tốt hơn với lượng Methocel E4M tăng. Tuy nhiên, sự khác nhau về hình dạng và tốc độ profin giữa các hạt chứa 40% và 50% là không đáng kể. Tốc độ giải phóng trong những giờ đầu tiên giảm đi so với các viên nén trước đó chứa 30% polyme (lô 0556/2012) nhưng tuy nhiên vẫn quá nhanh.

Các tác giả sáng chế đã chọn lọc chế phẩm chứa 30% Methocel E4M (lô tham chiếu 0548/2012 cho hạt và 0556/2012 cho viên nén được dẫn xuất) bởi vì profin thích hợp thu được trong trường hợp này (giải phóng ~ 85% sau 12 giờ). Tuy nhiên, giả sử là chất bao buspiron IR khác được dùng cho viên nén zolmitriptan sẽ góp phần làm chậm tốc độ zolmitriptan CR trong những giờ giải phóng đầu tiên (xem phần tiếp theo liên quan đến sự phát triển của việc bao buspiron IR).

Nguyên mẫu cận lâm sàng (lô hạt 0590/2012 và lô viên nén tương ứng 0613/2012) được sản xuất theo cùng một phương pháp và các thông số quy trình được sử dụng cho các lô tham chiếu được chọn số 0548/2012 (hạt) và 0556/2012 (viên nén). Các hạt nguyên mẫu cận lâm sàng bộc lộ Gaussian PSD có D50~110 μ m.

Phát triển chất bao buspiron HCl IR:

Sự phát triển chất bao bupiron IR được tiến hành song song với sự phát triển viên nén nền zolmitriptan CR.

Thử nghiệm bao trước lần thứ nhất được tiến hành sử dụng viên nén placebo (lô 0408/2012) để chọn thông số quy trình thích hợp được sử dụng trong các thử nghiệm bao tiếp theo. Lô thử nghiệm trước lần thứ nhất (0475/2012) được sản xuất bằng cách phun dung dịch bao placebo của Pharmacoat 603 lên viên nén placebo 500g (lô 0408/2012).

Quy trình được thực hiện lại (lô 0476/2012) lần này với bupiron được hòa tan cùng với Pharmacoat 603 trong dung dịch bao. Dung dịch được phun đến khi đạt được trọng lượng viên nén được bao về mặt lý thuyết (trước bước làm khô). Thử nghiệm (so với lý thuyết) từ lô viên nén placebo được bao thu được 0476/2012 hơi thấp hơn 95%. Để cải thiện giá trị thử nghiệm, quy trình tương tự được thực hiện lại với dư 5% dung dịch bao được sử dụng sau khi đạt được trọng lượng mục tiêu cuối cùng (lô 0477/2012). Mặc dù có thay đổi nhưng kết quả thử nghiệm không được cải thiện thêm (thử nghiệm so với lý thuyết dưới 93%). Thử nghiệm từ lô 0476/2012 và 0477/2012 được coi là đáp ứng sự phát triển của sản phẩm.

Sự tác động của màng chất bao Pharmacoat 603 lên các profin giải phóng của viên nén zolmitriptan được sản xuất trước, được nghiên cứu với tính khả thi của việc giảm khối lượng lô chất bao trong suốt các quy trình tương tự (Giảm khối lượng lô xuống 110g).

Hai quy trình bao placebo khác nhau (các lô 0584/2012 và 0585/2012) được tiến hành bằng cách dùng dung dịch Pharmacoat 603 lên viên nén zolmitriptan (tương ứng với lên lô viên nén 0554/2012 chứa 25% Methoxel E4M và lô viên nén 0556/2012 chứa 30% Methoxel E4M). Như có thể thấy trên Fig. 6, lô viên nén zolmitriptan được bao placebo 0585/2012 đã thể hiện profin chậm hơn một chút so với viên nén không được bao tương ứng (lô 0556/2012).

Chế phẩm bao placebo như vậy được dùng cho lô viên nén zolmitriptan 0575/2012 và 0578/2012 nhưng với độ lớn lô bắt đầu là 240g. Thật vậy, khối lượng này tương ứng với lượng mong muốn của viên nén tiền lâm sàng zolmitriptan mà sẵn

có để bao buspiron. Như mong đợi, viên nén bao thu được (lần lượt các lô 0586/2012 và 0587/2012) thể hiện profin giải phóng thay đổi nhẹ do chất bao HPMC (Fig. 6).

Đối với quy trình bao viên nén tiền lâm sàng (lô 0614/2012), thực hiện lặp lại quy trình trước đó (lô 0587/2012), lần này với việc bổ sung buspiron HCl trong dung dịch bao. Dung dịch buspiron/Pharmacoat 603 được áp dụng lên 240g viên nén zolmitriptan tiền lâm sàng (lô 0613/2012) đến khi trọng lượng viên nén mục tiêu đạt được (trước bước làm khô). Phần dư tương ứng với 10% lượng được áp dụng trước đó được phun bổ sung lên viên nén sau này, trước khi làm khô.

Profin hòa tan API của nguyên mẫu tiền lâm sàng cuối (tức là viên nén nền zolmitriptan 1 mg CR với chất bao buspiron 10 mg IR; 0614/2012 - 60N 30% Methoxel EM4) bộc lộ tốc độ giải phóng thích hợp. Như có thể thấy trên Fig. 7, tốc độ giải phóng zolmitriptan rất giống với tốc độ giải phóng của lô 0585/2012 (chứa 30% Methoxel E4M) với tốc độ giải phóng 83% sau 12H (85% giải phóng sau 12H trong trường hợp của lô 0585/2012). Đối với, buspiron tốc độ giải phóng rất nhanh và do đó thích hợp (98,5% sau 30 phút.). Giá trị thử nghiệm so với lý thuyết lần lượt là 101,4% (RSD 2,07%) đối với buspiron HCl và 87,43% đối với zolmitriptan (RSD 0,10 %).

Phương pháp hòa tan:

UV trực tuyến, đối với viên nén chỉ chứa buspiron hoặc zolmitriptan

Thể tích trung bình: 500 ml (giai đoạn axit), ca. 655 ml (giai đoạn đệm)

Thời gian hòa tan: lên đến 21 giờ (1 giờ trong dung dịch HCl 0,1 M sau đó 20 giờ trong đệm phosphat có độ pH 6,8)

Tạo mẫu: sau 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 15, 18 và 21 giờ

Tốc độ khuấy: 100 UPM

Thiết bị: máng chèo (thiết bị 2 USP) với thanh ấn

Kích thước cuvet: 1 cm

Chiều dài bước sóng: 225 nm

Nhiệt độ: 37°C ± 0,5°C

Hệ thống lọc: Bộ lọc trước sợi thủy tinh Sartorius

HPLC ngoại tuyến đối với viên nén chứa buspiron và zolmitriptan

Thể tích trung bình: 500 ml (giai đoạn axit), khoảng 655 ml (giai đoạn đệm)

Thời gian hòa tan: lên đến 21 giờ (1 giờ trong dung dịch HCl 0,1M sau đó 20 giờ trong đệm phosphat có độ pH 6,8)

Tạo mẫu: sau 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 15, 18 và 21 giờ

Tốc độ khuấy: 100 UPM

Thiết bị: Mái chèo (thiết bị 2 USP) với thanh ấn

Nhiệt độ: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Hệ thống lọc: Bộ lọc trước sợi thủy tinh Sartorius

Phương pháp HPLC: xem phương pháp thử nghiệm đối với viên nén chứa buspiron và/hoặc zolmitriptan, thể tích tiêm thay đổi đến 30 μl cho mẫu hòa tan

Phương pháp thử nghiệm đối với viên nén chứa buspiron và/hoặc zolmitriptan:

Có thể sử dụng hệ thống có khả năng so sánh và định lượng.

Bơm: Bơm Agilent 1100 / 1200 Quaternary

Hệ thống tiêm: Bộ lấy mẫu tự động Agilent 1100 / 1200 với van tiêm Rheodyne

Lò trụ: Agilent 1100 / 1200

Máy dò: Agilent 1100 / 1200 DAD

Phần mềm: Waters Empower 2

Các thông số:

Phương pháp: Gradient

Kích thước cột: 250 x 4,6 mm

Pha tĩnh: Phenomenex Luna C18(2), 5 μm

Lưu lượng: 2,0 ml/phút

Nhiệt độ cột: 20°C

Thể tích tiêm: 5 μl

Chiều dài bước sóng phát hiện: 225 nm (độ rộng 4 nm)

Thời gian chạy: 12 phút

Nhiệt độ bộ lấy mẫu tự động: 6°C

Pha động A: 40 mM đệm Phosphat pH 2,0

Pha động B: 100% Axetonitril

Gradient:

Thời gian [phút]	Pha động A [%]	Pha động B [%]
0	95	5
2	95	5
7	5	95
9	95	5
12	95	5

Thời gian lưu của Zolmitriptan: xấp xỉ 5 phút

Thời gian lưu của Buspiron: xấp xỉ 6 phút

Ví dụ XI – Sản xuất sản phẩm kết hợp có liều cố định

Quy trình sản xuất nguyên mẫu cận lâm sàng (tức là, viên nén nền zolmitriptan CR 1 mg với chất bao IR buspiron 10 mg; 0614/2012) được minh họa trên Fig. 8 và được mô tả chi tiết dưới đây.

Hạt:

Thiết bị: GPCG1 (Glatt Powder Coater Granulator- máy tạo chất bao dạng bột Glatt), phun ở đỉnh

Máy lọc: PACF,

Khay đáy: PZ 100 tiêu chuẩn

Vòi: 1,2 mm

Đường kính ống bên trong/ độ dày tường: 3,2 mm x 2,4 mm (silic)

Khoảng thời gian lắc của máy lọc [giây]: 5

Giai đoạn lắc của máy lọc [giây]: 5

Chế phẩm dung dịch phun:

Methoxel K 100 được hòa tan trong nước và được khuấy đến khi thu được hòa toàn dung dịch trong. Zolmitriptan được bổ sung vào dung dịch trước đó và khuấy đến khi thu được huyền phù đồng nhất.

Quy trình tạo hạt:

Sự tạo hạt được tiến hành bằng cách phun huyền phù Zolmitriptan 65 phút ở tốc độ phun 5,6-6,3 g/phút và nhiệt độ sản phẩm ~ 30°C. Sau khi phun lượng huyền phù

thích hợp, hạt được làm khô trong ~ 15 phút ở nhiệt độ sản phẩm ~ 40°C đến khi thu được LOD (lượng hao hụt khi sấy) ~ 2%

Tá dược	Lô số	Lượng %	Khối lượng g	Khối lượng (+ 10 %) g
<u>Nguyên liệu khởi đầu rắn starting</u>				
Methoxel E4M	W005847	31,07	177,074	-
Avicel PH 101	W005817	67,72	386,000	-
<u>Chất lỏng phun</u>				
Metoxel E4M	W005847	0,51	2,926	3,219
Zolmitriptan	W005806	0,70	4,000	4,400
Nước tinh khiết			332,853	366,138
Chất lỏng phun tổng số (g)			346,300	380,930
Chất rắn tổng số (g)			570,000	-
Chất rắn trong chất lỏng phun (g)			6,926	7,619
Chất rắn trong chất lỏng phun (%)			2,00	2,00

Trộn và ép:

Thiết bị: Máy nén: Fette P1200

Máy khoan: lỗm 7,5 mm (3 khoan được cài đặt)

Lực ép trước: 0,8 kN

Tốc độ quay: 21 vòng/phút

Lực ép: 9,3 kN

Độ rắn đích của viên nén: 60N

Trộn:

500 g hạt zolmitriptan lô 0590/2012 được trộn trong 5 phút với 5 g bột talc (tỷ lệ 95/5).

Tá dược	Số lô	Khối lượng %	Khối lượng g
<u>Nguyên liệu chất rắn khởi đầu</u>			
Hạt zolmitriptan	0590/2012	95,00	500,000
Bột talc	W005811	5,00	26,316
Tổng (g)			526,316

Quy trình ép:

Hỗn hợp (lô 0612/2012) được ép thành viên nén (lô 0613/2012) ở độ cứng 59 - 60 N. Trọng lượng viên nén được kiểm soát bằng cách sử dụng 20 đơn vị. Trọng lượng viên nén trung bình là 149,02 - 152,86 mg (tương ứng là: 1,19% - 2,45%).

Bao:

Thiết bị: GMPC 1 (Glatt Multi-Pan Coater), trống 0,8L
 Vòi: 0,8 mm
 Vị trí vít kiểm soát: tiêu chuẩn
 Khoảng cách của vòi với nền lõi: tiêu chuẩn
 Đường kính ống trong/độ dày tường: 1,6 mm x 1,6 mm (silic)
 Bơm: Periflow

Điều chế dung dịch phun:

Pharmacoat 603 được hòa tan bằng đĩa hòa tan và khuấy đến khi thu được dung dịch trong. Buspiron HCl được hòa tan trong dung dịch này bằng đĩa hòa tan và khuấy đến khi thu được dung dịch trong.

Tá dược	Số lô	Lượng %	Khối lượng g	Khối lượng (+ 230 %) g
<u>Nguyên liệu rắn khởi đầu</u>				
Viên nén placebo (1 viên nén = 151,60 mg)	0613/2012	91,00	240,000	
<u>Chất lỏng phun</u>				
Pharmacoat 603 (33,33% = 5 mg/viên nén)	W005808	3,00	7,916	18,207
Buspiron HCl được rây (66,67% = 10 mg/viên nén)	W005829	6,00	15,831	36,411
Nước tinh khiết			134,564	309,497
Tổng chất lỏng phun (g)			158,311	364,115
Tổng chất rắn (g)			263,747	-
Chất rắn trong chất lỏng phun (g)			23,747	54,618
Chất rắn trong chất lỏng phun (%)			15,00	15,00

Quy trình bao:

Trọng lượng trung bình của viên nén được xác định trước khi bao: 150,47 mg

Lượng chất rắn áp dụng theo lý thuyết: 15 mg (5 mg HPMC, 10 mg buspiron)

Trọng lượng mục tiêu về mặt lý thuyết của viên nén (lô 0614/2012) sau quy trình bao: 165,47 mg

Dung dịch buspiron được phun đến khi trọng lượng viên nén đích nặng lên (202,5 g dung dịch được phun). Sau đó 10% lượng phun trước đó được phun bổ sung (20,25 g phun bổ sung, tổng dung dịch được phun là 222,75 g). Trọng lượng cuối cùng của viên nén sau khi phun là 166,03 mg sau đó giảm xuống 165,69 mg sau bước làm khô.

Ví dụ XII – Đánh giá in vivo sản phẩm kết hợp liều cố định

Nghiên cứu này mô tả profin được động học (pharmacokinetic - PK) của sản phẩm kết hợp buspiron (IR – giải phóng ngay) / zolmitriptan (CR - giải phóng có kiểm soát) 10mg/1 mg (lô 0614/2012; xem Ví dụ X và XI) ở khi cynomolgus.

Quy trình thử nghiệm:

Bốn khi cynomolgus đực chưa qua thử nghiệm (3,5 đến 7 kg; Hainan Jingang Laboratory Animal Co. Ltd.) được sử dụng để đánh giá dược động học của sản phẩm kết hợp liều cố định của sáng chế. Động vật được nhốt riêng rẽ trong lồng lưới thép không rỉ trong giai đoạn sống phù hợp với “Hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm” của Ủy ban nghiên cứu Quốc gia (National Research Council) và cho ăn hai lần mỗi ngày bằng 120g chế độ ăn hàng ngày của khi đã được chứng nhận (Beijing Vital Keao Feed Co., Ltd. Beijing, P. R. China). Khi thử nghiệm, động vật được cho ăn trong ngày trước 3:30 đến 4:00 chiều và loại bỏ phần thức ăn dư thừa sau khoảng gần 1 đến 1,5 giờ cho ăn (ở 5:00 chiều). Thức ăn được giữ lại cho đến 4 giờ sau khi dùng liều. Nghiên cứu được tiến hành phù hợp với Luật bảo vệ động vật, Hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm, và Văn phòng phúc lợi động vật phòng thí nghiệm (the Office of Laboratory Animal Welfare (OLAW)).

Mỗi con khi được dùng một sản phẩm kết hợp của buspiron hydroclorua (IR) / zolmitriptan (CR) 10 mg/1 mg (lô 0614/2012) qua đường miệng sử dụng bằng cách nhai viên nén, đặt một viên nén bên gốc lưỡi. Sau đó, xoa bóp họng của khi để giúp

viên nén trôi xuống thực quản và 5-10 mL nước uống được nạp vào miệng nó bằng cách sử dụng ống tiêm. Sau khi uống nước, kiểm tra hàm của khi để xem viên nén đã được nuốt chưa.

Mẫu máu được rút ra từ mạch ngoại biên của con vật không dùng thuốc an thần và thận trọng ở các thời điểm sau: trước khi dùng liều, 15, 30, 60 phút, 2, 4, 8, 12 và 24 giờ sau áp dụng liều vào trong ống bao (K₂) EDTA. Huyết tương thu được từ mẫu máu bằng cách ly tâm (3000 x g trong 10 phút ở 2 đến 8°C) trong vòng một giờ thu thập và bảo quản đông lạnh trong buồng kết đông ở -70°C cho đến khi phân tích sinh học.

Phân tích sinh học

Chất phân tích được tách ra từ huyết tương bằng cách trộn 200 µL axit formic 0,1% (FA) trong axetonitril 50% (ACN)/metanol (MeOH) chứa 100 ng/mL Labetalol làm chuẩn nội với 50 µL mẫu huyết tương, sau đó ly tâm (4000 vòng/phút trong 20 phút). Sau đó, 100 µL dịch huyền phù được loại bỏ và trộn với 150 µL FA 0,1% trong 25% MeOH/nước, tạo xoáy trong 10 phút và ly tâm trong 10 phút ở 4000 vòng/phút.

Phân tách sắc ký từ các thành phần khác nhau của mẫu đạt được bằng sắc ký chất lỏng siêu hiệu năng (Acquity, Waters), sau đó bằng cách dò khối phổ song song (MS/MS) (API 4000, AB Sciex Instruments), bơm 20 µL mẫu. Chất phân tích được phân tách bằng cột ACE 5 phenyl (2,1 x 100 mm ID) duy trì ở 40°C, sử dụng gradient A: 10 mM amoni axetat trong nước và dung môi B: 0,1% FA trong 95% ACN)/nước (bảng 4).

Thời gian (phút)	Lưu lượng (mL/phút)	%A	%B
Ban đầu	0,45	85	15
0,9	0,45	65	35
2,8	0,45	60	40
3,1	0,5	15	85
3,3	0,5	15	85
3,31	0,5	85	15
4,2	0,5	85	15

Bảng 4. Gradient để phân tách sắc ký của buspiron và zolmitriptan. Dung môi A: 10 mM amoni axetat trong nước; dung môi B: 0,1% FA trong 95% ACN/nước

Sự ion hóa chất phân tích đạt được bằng cách phun ion công suất lớn ở dạng ion dương với chế độ giám sát phản ứng chọn lọc (MRM). Buspiron, zolmitriptan và labetalol được phát hiện ở khối lượng phân tử gốc/con lần lượt là 386,10/122,20, 288,10/58,20 và 329,20/161,90 m/z, và năng lượng va chạm lần lượt là 41, 25 và 50 eV. Thời gian lưu lần lượt là 2,3, 1,3 và 2,0 phút đối với buspiron, zolmitriptan và labetalol. Vùng đỉnh tương quan tuyến tính ($r^2 > 0,997$, $1/x^2$ trọng lượng) với nồng độ buspiron và zolmitriptan trong khoảng 0,5–1000 ng/mL. Giới hạn định lượng thấp hơn (Lower limit of quantification - LLOQ) là 0,5 ng/mL đối với buspiron và zolmitriptan dựa vào tỷ lệ tín hiệu-nhiều >10:1.

Thử nghiệm dược động học

Thử nghiệm PK được tiến hành với việc tạo mẫu hiệu quả hỗn hợp phi tuyến tính sử dụng Phoenix NMLE 1.2 (Pharsight Corporation). Mẫu có một hoặc hai ngăn với sự hấp thụ theo thứ tự đầu tiên và tỷ lệ cải thiện được thích hợp với profin về nồng độ theo thời gian. Ngoài ra, sự phát triển mẫu bao gồm tạo mẫu có số liệu thời gian hấp thụ trễ (Tlag). Để mô tả một cách thích hợp thời gian trễ tiềm ẩn, nồng độ trong huyết tương <LLOQ (Lower Limit of Quantification – giới hạn định lượng thấp) được cố định đến $\frac{1}{2}$ của LLOQ (0,25 ng/mL) đối với mẫu ngay trước nồng độ có thể định lượng được lần đầu tiên. Sự phù hợp mô hình tốt nhất được đánh giá dựa trên đồ thị kiểm định cơ bản, độ chính xác của các thông số, kiểm tra dự đoán bằng mắt và giá trị hàm mục tiêu. Việc rơi vào giá trị hàm mục tiêu là 3,74 đối với các mô hình lồng vào nhau với một thông số bổ sung được coi là cải thiện đáng kể phù hợp với mô hình.

Kết quả

Profin nồng độ trong huyết tương-thời gian của buspiron và zolmitriptan ở khi sau khi dùng qua đường miệng sản phẩm kết hợp được phẩm chứa buspiron (IR) và zolmitriptan (CR) 10mg/1 mg (lô 0614/2012) được thể hiện trên Fig. 9.

Profin dược động học của từng dược chất thích hợp với sự giải phóng ngay và hấp thụ nhanh của buspiron với nồng độ tối đa trong huyết tương của buspiron khoảng

0,5 giờ, và sau đó giải phóng có kiểm soát chậm zolmitriptan với nồng độ tối đa trong huyết tương của zolmitriptan ở 4 giờ, được duy trì trong 12 giờ trên giới hạn về định lượng.

Việc tạo mô hình hiệu quả hỗn hợp không tuyến tính gợi ý profin nồng độ trong huyết tương-thời gian của buspiron ở khi được mô tả tốt nhất ở mẫu 2 ngăn với sự hấp thụ theo thứ tự thứ nhất không có thời gian trễ. Kể cả sự biến đổi giữa các cá thể (inter-individual variability - IIV) đối với sự thanh thải (clearance - CL) và hằng số tốc độ hấp thụ (k_a) làm cải thiện đáng kể sự phù hợp của mô hình. Sự biến đổi còn lại không thể giải thích được mô tả tốt nhất bằng mẫu có tỷ lệ lỗi.

Profin nồng độ trong huyết tương-thời gian của zolmitriptan được mô tả tốt nhất với mô hình 1 ngăn với tốc độ hấp thụ theo thứ tự thứ nhất và thời gian trễ. IIV đối với thể tích phân phối (V) đã cải thiện đáng kể sự chính xác của thông số. Sự biến đổi còn lại không thể giải thích được mô tả tốt nhất bằng mẫu có tỷ lệ lỗi. Các giá trị thông số được động học trung bình thông thường đối với khi và IIV được thu thập trong bảng 5. Phù hợp với Fig. 9, mô hình này gợi ý thời gian trễ cho sự hấp thụ đáng kể của zolmitriptan là 0,44 giờ không quan sát thấy thời gian trễ đối với buspiron. Ngoài ra, tốc độ hấp thụ của zolmitriptan được đề xuất là thấp hơn ba lần so với buspiron.

Thông số	Buspiron (%CV)	Zolmitriptan (%CV)
tvka (giờ ⁻¹)	1,0 (13)	0,32 (55)
tvTlag (giờ)	-	0,44 (3,8)
tvCL/F (L/giờ/kg)	13 (124)	7,0 (11)
tvV/F (L/kg)	3,9 (26)	16 (62)
tvQ/F (L/giờ/kg)	18 (11)	-
tvV2/F (L/kg)	1259 (29)	-
V/F IIV (%)	-	0,1
ka IIV (%)	5,4	-
CL/F IIV (%)	37	-
σ, prop	0,17 (20)	0,36 (21)

Bảng 5. Các giá trị trung bình thông thường (tv) của thông số dược động học và độ chính xác của sự ước lượng từ mô hình hiệu quả hỗn hợp phi tuyến tính của buspiron và zolmitriptan ở khỉ cynomolgus sau khi dùng qua đường miệng sản phẩm kết hợp buspiron hydroclorua (IR) /zolmitriptan (CR) 10mg/1 mg (lô 0614/2012)

ka: tỷ lệ hấp thu; Tlag: thời gian hấp thụ trễ; CL: khoảng trống; V: thể tích của khoang trung tâm; V2: thể tích của khoang ngoại biên; Q: khoảng trống của khoang bên trong; F: tính sinh khả dụng; σ, prop: sự biến đổi còn lại không thể giải thích cân đối; IIV: sự biến đổi giữa các cá thể; tv: giá trị thông thường.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng qua đường miệng chứa:
 - a. thành phần nền chứa hoạt chất được là chất chủ vận của hai hoặc nhiều thụ thể trong số 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} và 5-HT_{1F}, là triptan, thành phần nền này để giải phóng kéo dài hoạt chất được này, và
 - b. thành phần chứa hoạt chất được là chất chủ vận của thụ thể 5-HT_{1A}, thành phần này để giải phóng ngay hoạt chất được này.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó triptan nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm zolmitriptan, rizatriptan, sumatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan, avitriptan, imotriptan và eletriptan, và các dẫn xuất được dụng của chúng.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất chủ vận của thụ thể 5-HT_{1A} nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm buspiron, tandospiron, gepiron, alnespiron, binospiron, ipsapiron, perospiron, befiradol, repinotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin và sarizotan, và các dẫn xuất được dụng của chúng.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó triptan nêu trên là zolmitriptan và chất chủ vận của thụ thể 5-HT_{1A} nêu trên là buspiron.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, trong đó dược phẩm này:
 - a. là dược phẩm dạng liều rắn, như viên nén,
 - b. chứa các thành phần nền a. và b. trong các ngăn hoặc các lớp riêng biệt,
 - c. chứa nền nhân bên trong để giải phóng kéo dài triptan, và lớp bao bên ngoài để giải phóng ngay chất chủ vận của thụ thể 5-HT_{1A},
 - d. là viên nén hai lớp bao gồm một lớp để giải phóng kéo dài triptan, và lớp còn lại để giải phóng ngay chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A}, trong đó mỗi lớp này có mặt trong cùng viên nén, hoặc
 - e. trong đó mỗi thành phần a. và b. cùng có trong viên nang, trong đó viên nang này chứa các thành phần a. và b. là hạt hoặc viên tròn riêng biệt.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần nền
 - a. chứa một hoặc nhiều tá dược, trong đó các tá dược này được chọn từ nhóm bao gồm:
 - a. các tá dược giải phóng có kiểm soát,
 - b. hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC),
 - c. xenluloza vi tinh thể (MCC),
 - d. tá dược HPMC có mặt ở lượng nằm trong khoảng 20-50%, như 20-25%, ví dụ, 25-30%, như 30-35%, ví dụ 35-40%, như 40-45%, ví dụ 45-50%, và
 - e. tá dược MCC có mặt ở lượng nằm trong khoảng 50 đến 80%, như 60-70%.
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần nền
 - a.:
 - a. còn chứa bột talc, trong đó bột talc này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1-10%, như khoảng 5%,
 - b. được nén đến độ cứng 50-70N,
 - c. tạo ra ít nhất 80% mức độ giải phóng của triptan sau 12 giờ,
 - d. chứa một hoặc nhiều HPMC, một hoặc nhiều MCC, bột talc, và triptan,
 - e. chứa triptan ở lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 mg, như từ 0,5 đến 5 mg, ví dụ khoảng 1 mg, và/hoặc
 - f. chứa hoặc bao gồm 10-50%, như 20-40%, HPMC; 40-80%, như 55-75% MCC; 1-10%, như 2-8% bột talc; và 0,1-5%, như 0,5-2% triptan.
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, trong đó thành phần nền b. này bao gồm:
 - a. tá dược,
 - b. tá dược tạo màng,
 - c. tá dược là hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC),
 - d. hoặc chứa ít nhất một HPMC và chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A},

- e. chất chủ vận của thụ thể 5-HT_{1A} ở lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 20 mg, như từ 5 đến 15 mg, ví dụ khoảng 10 mg, và/hoặc,
 - f. hoặc chứa 25-40% HPMC, và 60-75% chất chủ vận của thụ thể 5-HT_{1A}.
9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, trong đó dược phẩm này gồm các thành phần nền a. và b. chứa hoặc bao gồm chủ yếu là:
- a. 20-40% HPMC,
 - b. 50-70% MCC,
 - c. 1-10% bột talc
 - d. 0,1-10% triptan, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm zolmitriptan, rizatriptan, sumatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan và eletriptan,
 - e. 1-20% chất chủ vận của thụ thể 5-HT_{1A}, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm buspiron, tandospiron, gepiron, alnespiron, binospiron, ipsapiron, perospiron, befiradol, repinotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin và sarizotan,
 - f. 0,1-10% HPMC, trong đó các thành phần a., b., c. và d. có trong thành phần nền a., và các thành phần e. và f. có trong thành phần nền b.
10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên, trong đó dược phẩm này bao gồm một hoặc nhiều hoạt chất khác, trong đó hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm dopamin; các tiền dược chất dopamin; L-DOPA, levodopa; chất ức chế carboxylaza như carbidopa hoặc benserazid; chất chủ vận thụ thể dopamin như bromocriptin, pergolit, pramipexol, ropinirol, piribedil, cabergolin, apomorphin, lisurit; chất đối kháng NMDA ví dụ như amatidin; catechol-O-metyl transferaza; chất ức chế COMT như tolcapon và entacapon; chất ức chế MAO-B như selegilin và rasagilin; chất điều biến thụ thể serotonin; chất chủ vận thụ thể kappa opioit như TRK-820; chất điều biến GABA; chất điều biến kênh kali thần kinh như flupirtin và retigabin; và chất điều biến thụ thể glutamat.
11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-10, trong đó triptan nêu trên được dùng ở dạng liều nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ

thể, như 0,001 đến 5 mg/kg trọng lượng cơ thể, như 0,01 đến 1 mg/kg trọng lượng cơ thể; và trong đó chất chủ vận 5-HT_{1A} được dùng ở dạng liều nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể, như 0,01 đến 5 mg/kg trọng lượng cơ thể, như 0,1 đến 1 mg/kg trọng lượng cơ thể.

12. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-10, trong đó dược phẩm này được dùng kết hợp với L-DOPA và/hoặc benzerazit, trong đó L-DOPA và/hoặc benzerazit được dùng lần lượt hoặc đồng thời.

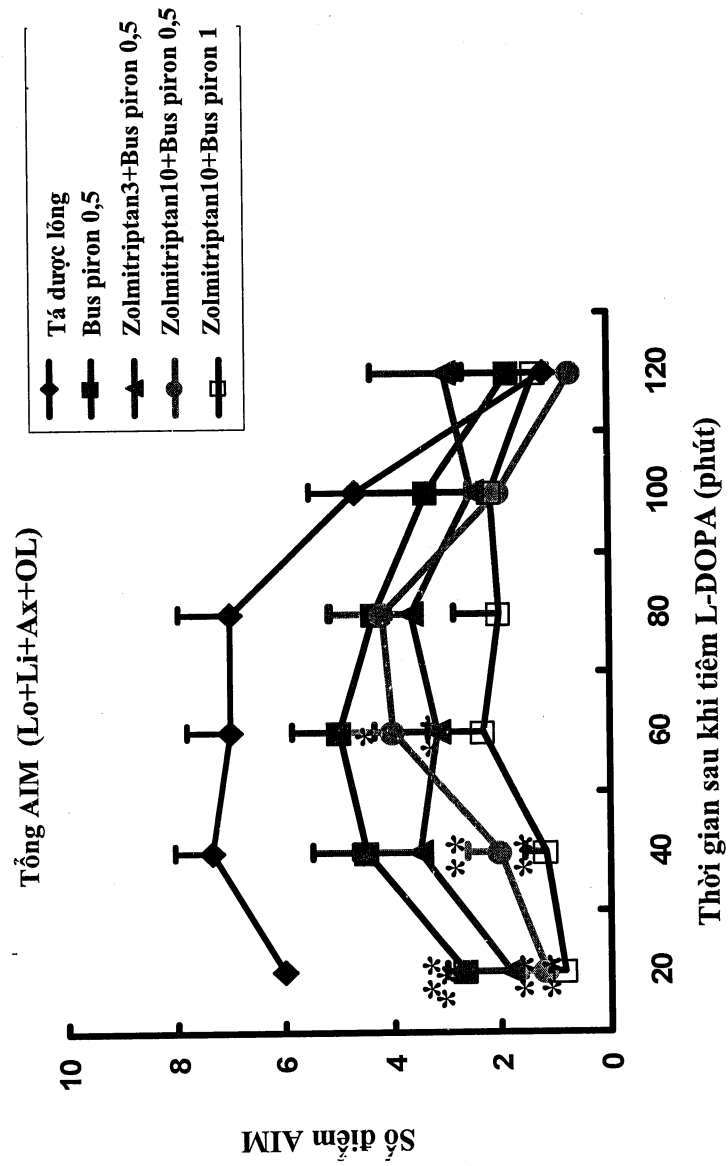
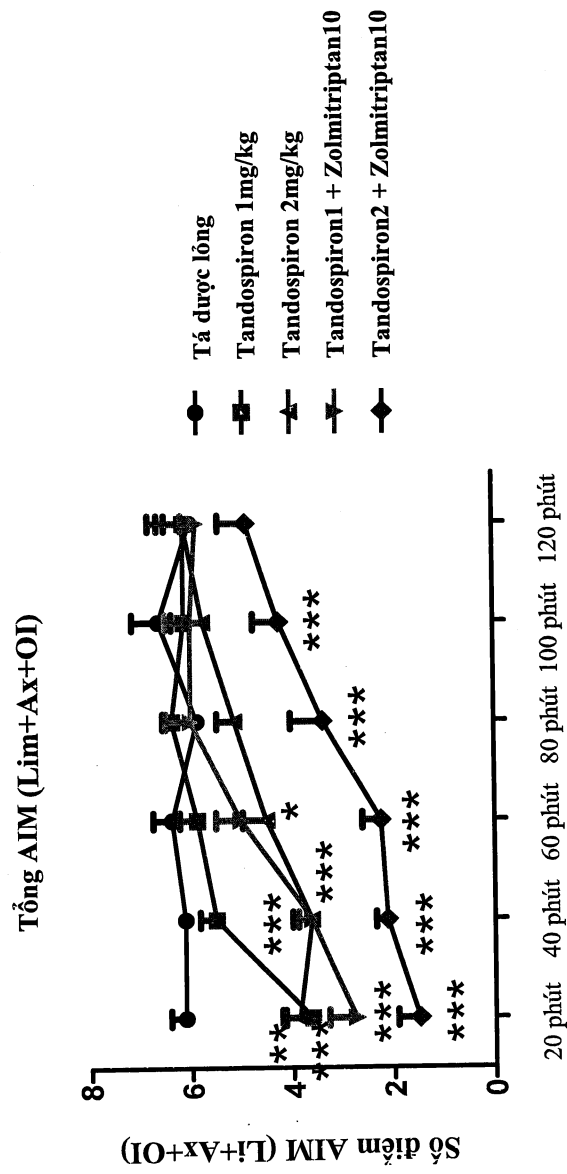


Fig. 1



Thời gian sau khi tiêm L-DOPA (phút)

Fig. 2

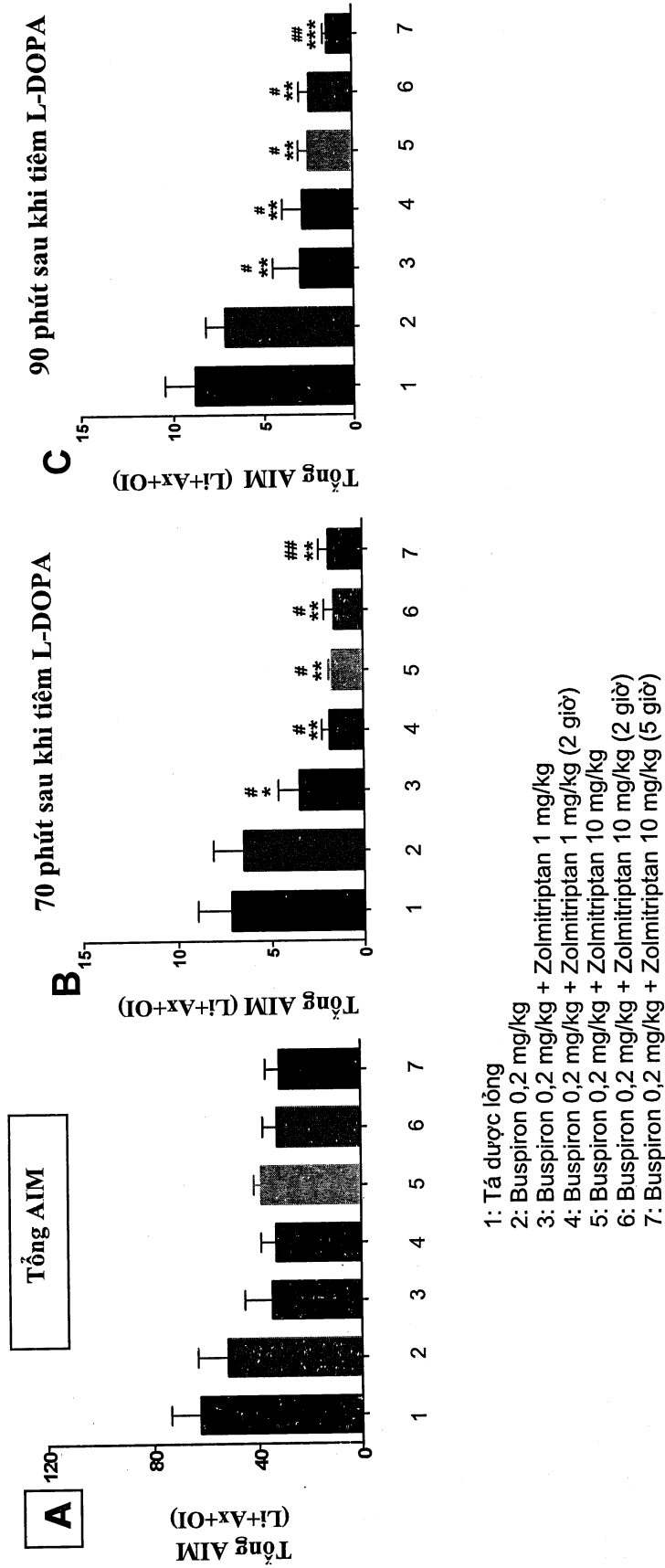


Fig. 3

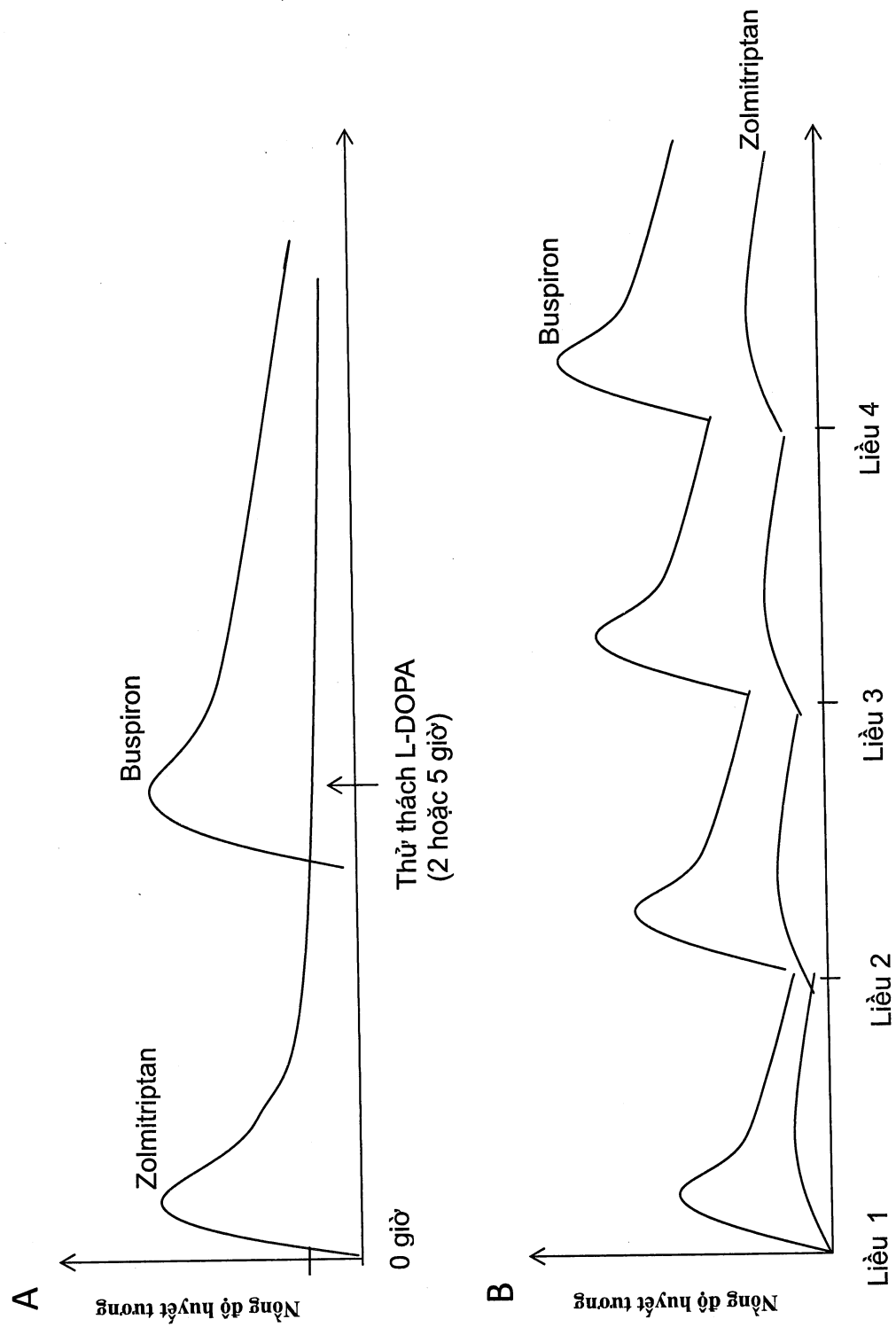


Fig. 4

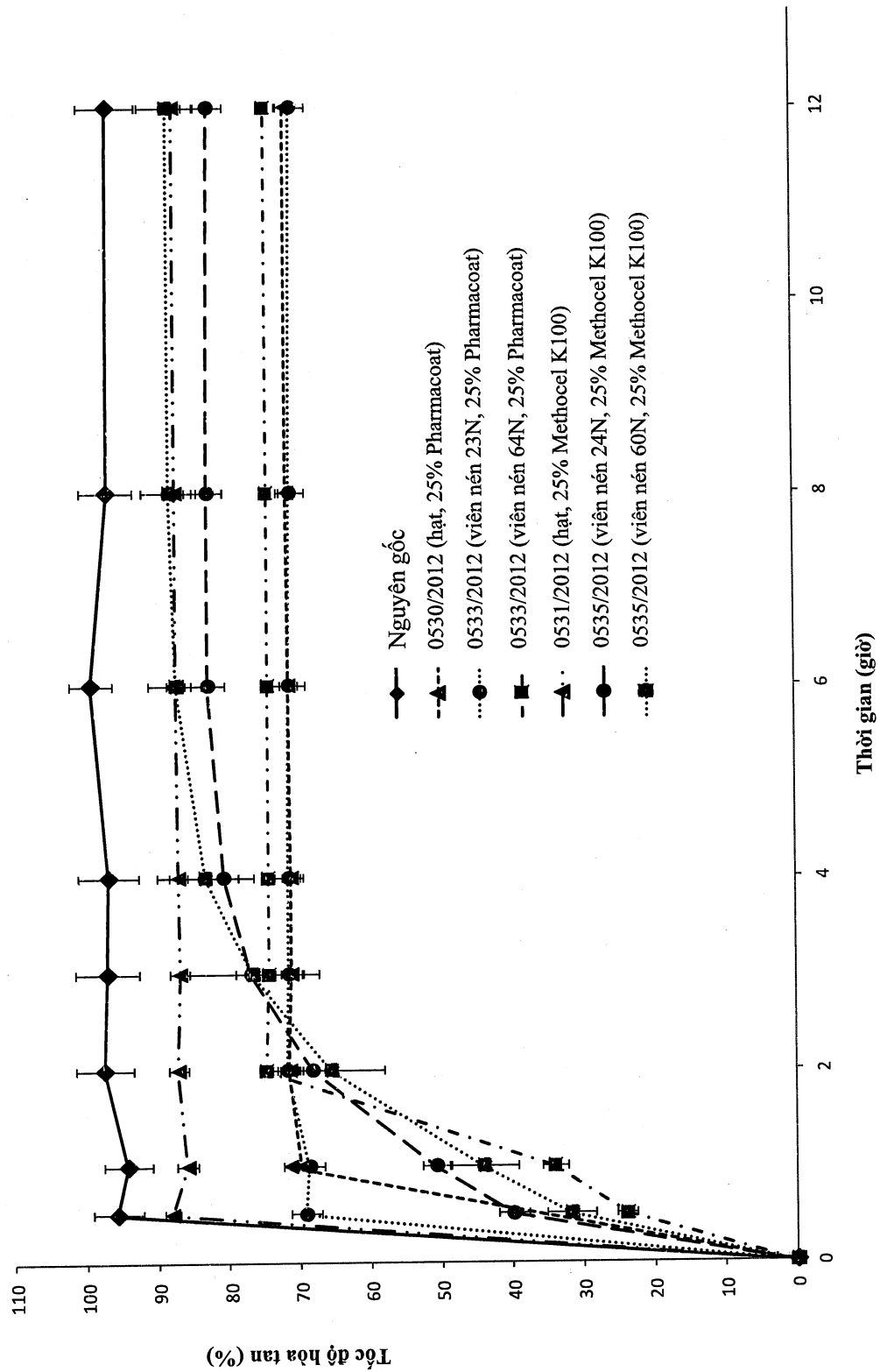


Fig. 5

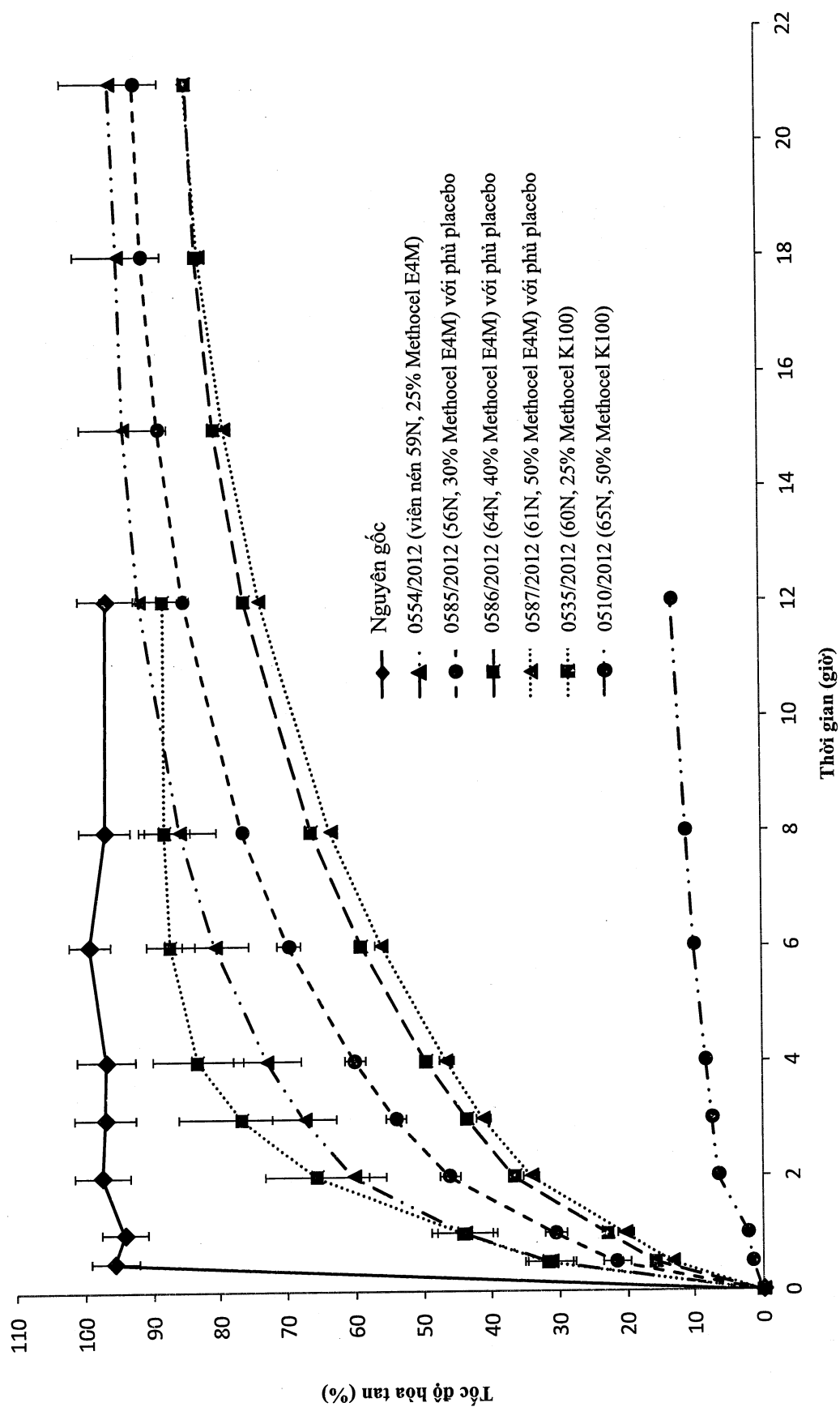


Fig. 6

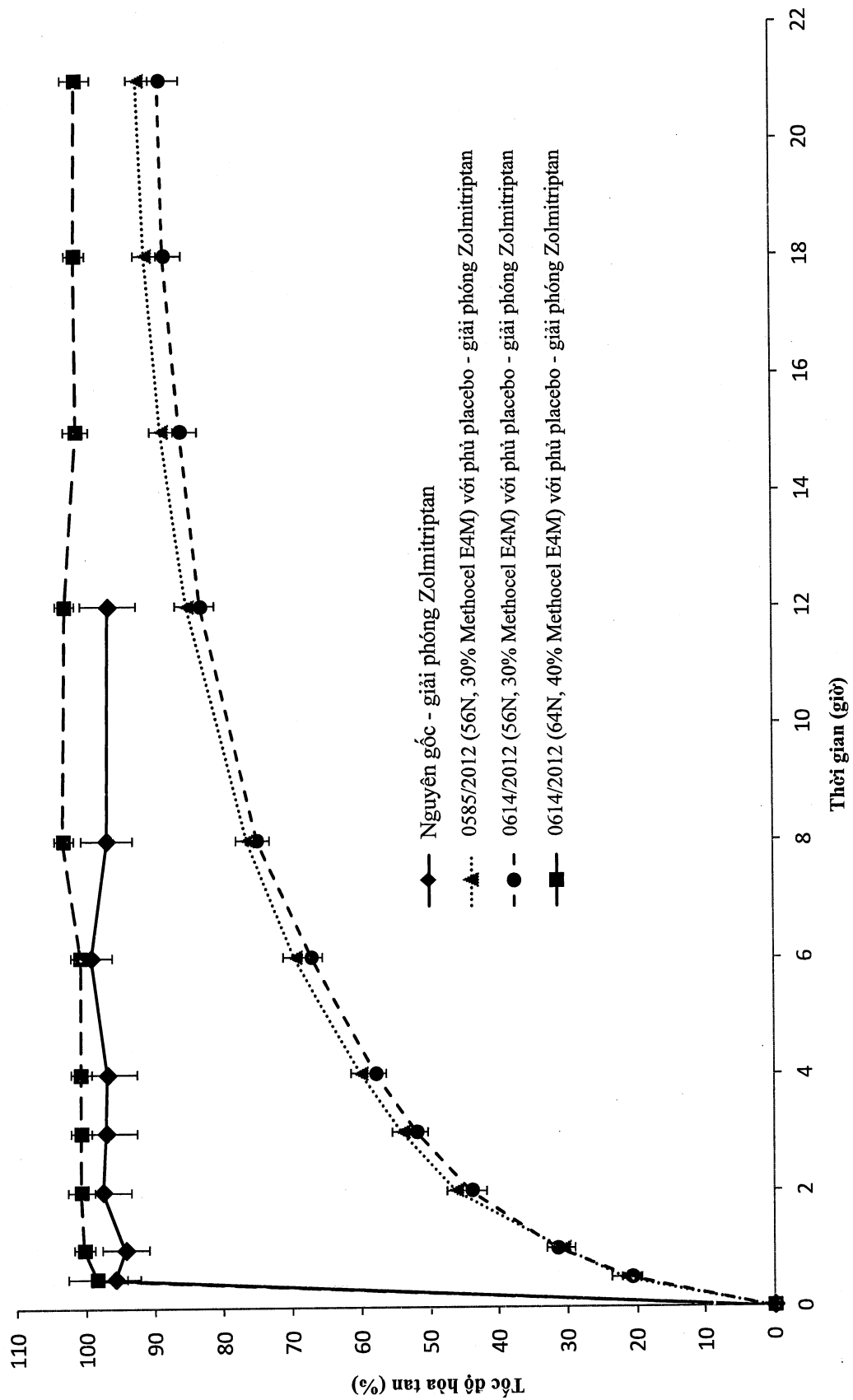


Fig. 7

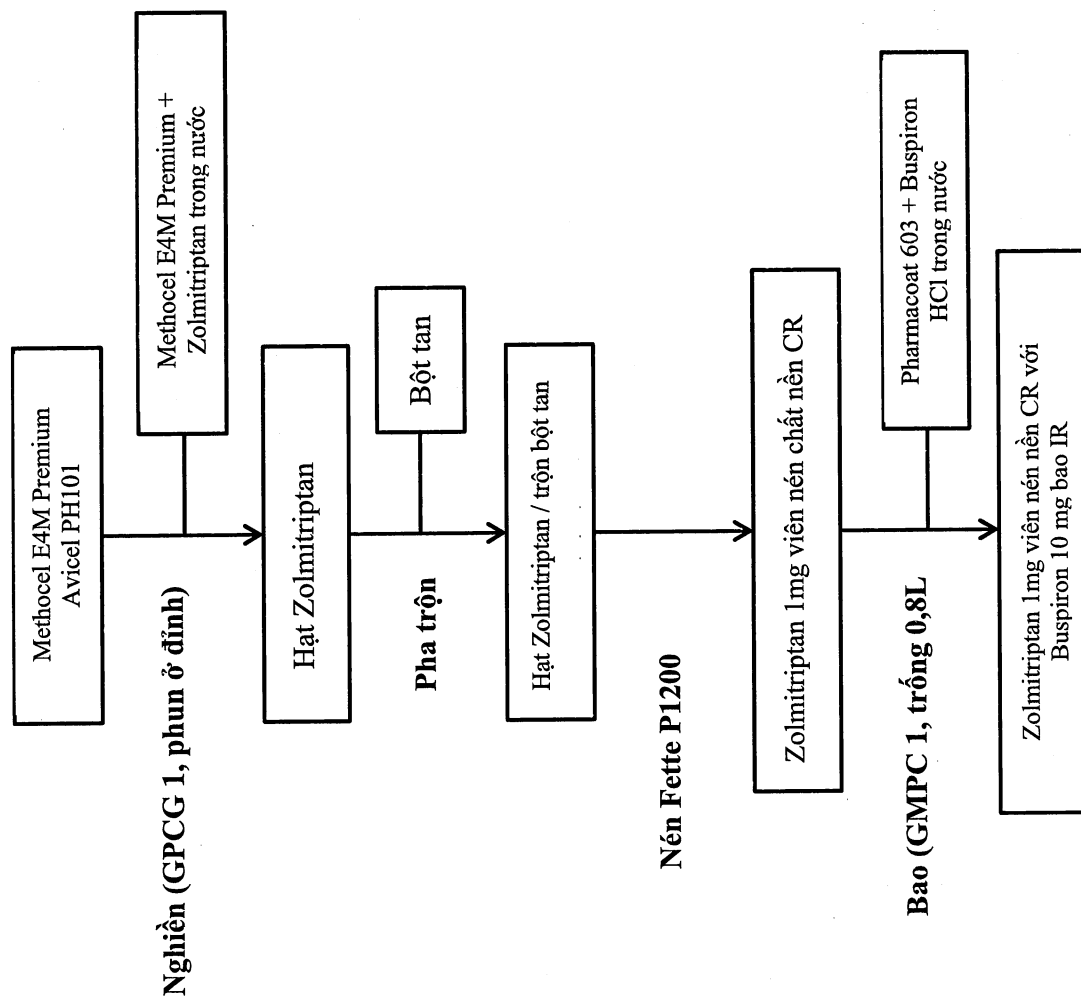


Fig. 8

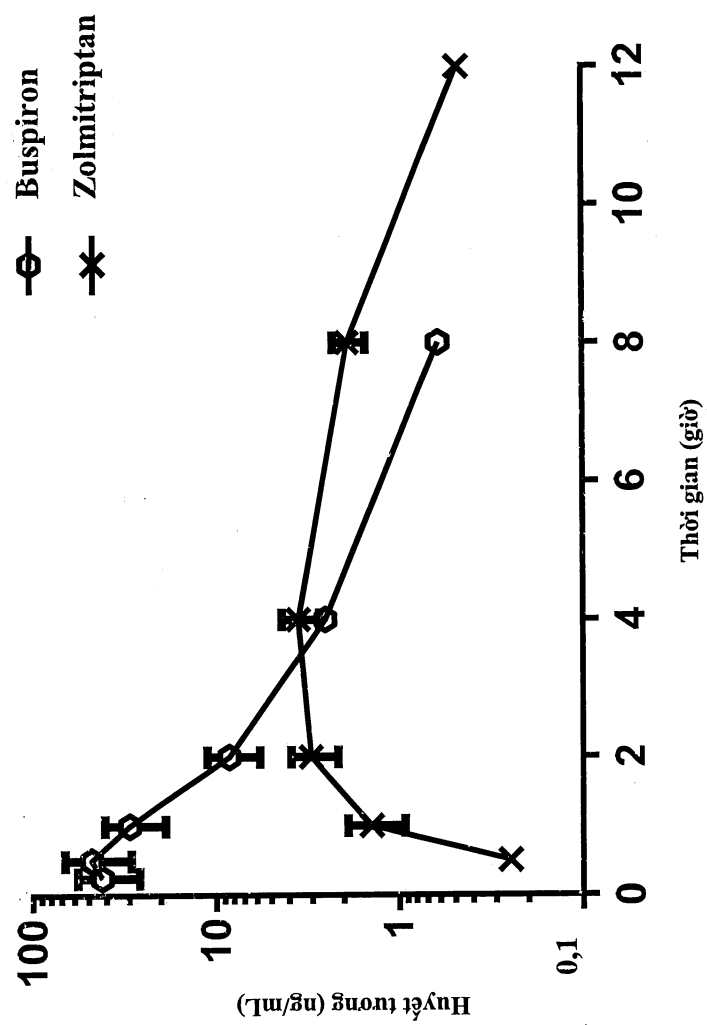


Fig. 9