



(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)



1-0030038

(51)⁷ C07D 295/096; A61P 25/18; A61P 25/28; C07D 207/28; A61K 31/495; A61P 25/24 (13) B

(21) 1-2017-04420

(22) 11/05/2016

(86) PCT/EP2016/060540 11/05/2016

(87) WO 2016/180870 17/11/2016

(30) PA 2015 00284 13/05/2015 DK

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/05/2018 362A

(73) H. LUNDBECK A/S (DK)

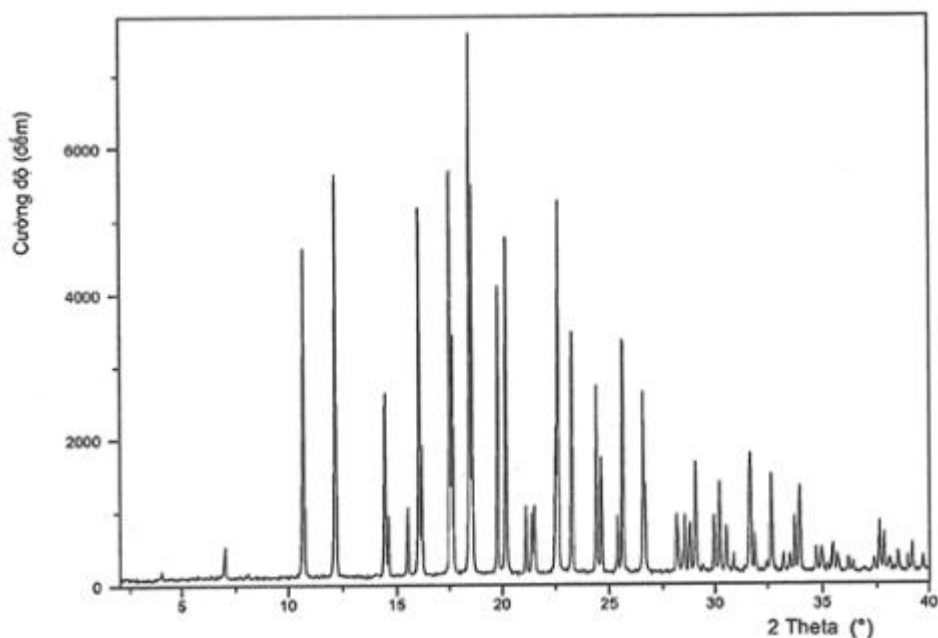
Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denmark

(72) DE DIEGO, Heidi, Lopez (DK); CHRISTENSEN, Kim, Lasse (DK); HOLM, Rene (DK); KATEB, Jens (SE).

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

(54) HỢP CHẤT VORTIOXETIN PYROGLUTAMAT, CHẾ PHẨM GEL, DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG VÀ PHƯƠNG PHÁP BÀO CHẾ GEL NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất vortioxetin pyroglutamat và dược phẩm chứa hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất vortioxetin pyroglutamat, chế phẩm gel, dược phẩm chứa chúng và phương pháp điều chế gel này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các đơn sáng chế quốc tế bao gồm WO 03/029232 và WO 2007/144005 bộc lộ hợp chất 1-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin và muối dược dụng của nó. Từ đó, WHO công bố rằng vortioxetin là tên gốc quốc tế (INN) được khuyến nghị cho hợp chất 1-[2-(2,4-dimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin. Vortioxetin trước đây được gọi là Lu AA21004 trong tài liệu. Vào tháng 9 và tháng 12 năm 2013 lần lượt FDA và EMA, vortioxetin được phê chuẩn để điều trị rối loạn trầm cảm nghiêm trọng/giai đoạn trầm cảm nặng dưới nhãn hiệu Brintellix™. Đặc biệt có lợi là, vortioxetin cũng thể hiện hiệu quả trong việc mắc trở lại rối loạn trầm cảm nghiêm trọng ở tuổi cao [*Int. Clin. Psychopharm.*, 27, 215-227, 2012].

Vortioxetin là chất đối kháng trên thụ thể 5-HT₃, 5-HT₇ và 5-HT_{1D}, chất chủ vận trên thụ thể 5-HT_{1A} và chất chủ vận một phần trên thụ thể 5-HT_{1B} và chất ức chế chất vận chuyển serotonin. Ngoài ra, vortioxetin đã chứng tỏ làm tăng các mức chất dẫn truyền thần kinh serotonin, noradrenalin, dopamin, axetylcholin và histamin ở các vùng đặc biệt của não. Tất cả trong các hoạt tính này được coi là liên quan về lâm sàng và liên quan tiềm năng đến cơ chế hoạt động của hợp chất này [*J. Med. Chem.*, 54, 3206-3221, 2011; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18(suppl 4), S321, 2008; *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 21(suppl 4), S407-408, 2011; *Int. J. Psychiatry Clin Pract.* 5, 47, 2012]. Đồ thị dược lý đưa ra lý do để tin rằng vortioxetin có thể có tác dụng về tiền nhận thức. Khái niệm này dường như được hỗ trợ bởi bằng chứng lâm sàng trong đó vortioxetin đã thể hiện có tác dụng có lợi trực tiếp đối với nhận thức không phụ thuộc vào tác dụng chống trầm cảm của nó [*Int. Clin. Psychopharm.*, 27, 215-227, 2012; *Int J neuropsychopharm* 17, 1557-1567, 2014; *Neuropsychopharmacol*, 40, 2025-2037, 2015].

Vortioxetin được bán trên thị trường dưới dạng viên nén giải phóng ngay (IR) được bao màng chứa 5, 10, 15 và 20 mg vortioxetin là muối HBr và dưới dạng dung dịch giọt dùng qua đường miệng chứa 20 mg/ml vortioxetin là muối DL lactat.

Đã xác minh rõ ràng việc nuốt viên nén và viên nang có thể là một vấn đề đối với số lượng đáng kể bệnh nhân, và cuối cùng điều này dẫn đến việc không tương thích với nguy cơ tăng hậu quả của đáp ứng điều trị không thỏa đáng hoặc tái phát bệnh. Nghiên cứu đã thể hiện rằng cứ mỗi một phần ba nữ giới và cứ mỗi một phần sáu nam giới báo cáo có vấn đề với việc nuốt viên nén. Đáng kể là, khó khăn với việc nuốt viên nén dường như trải rộng hơn ở dân số già và ở trẻ nhỏ [*Pharm World Sci*, 23, 185-188, 2001]. Các kỹ thuật khác nhau đã được áp dụng để vượt qua các vấn đề với việc nuốt viên nén và viên nang. Ví dụ, các phương án thay thế cho việc dùng qua đường miệng có thể được sử dụng, như dùng ngoài ruột, áp da, trong mũi, trong miệng, dưới lưỡi hoặc trong trực tràng. Theo cách khác, dạng dùng qua đường miệng để nuốt như dung dịch dùng qua đường miệng, viên nén phân tán được qua đường miệng, bột hoặc hạt được rắc lên đồ ăn hoặc gel dùng qua đường miệng có thể được áp dụng.

Chế phẩm gel để dùng qua đường miệng là phương án thay thế hấp dẫn cho viên nén và viên nang do chúng kết hợp dễ dàng và đơn giản để dùng qua đường miệng do không có hoặc có rất ít khó khăn trong việc nuốt. Do độ ổn định vốn có giảm của sản phẩm được trong chế phẩm lỏng hoặc bán rắn (ví dụ dạng gel), chế phẩm gel thường được đề xuất dưới dạng bột khô được trộn với chất lỏng, thường là nước hoặc nước bột, ngay trước khi sử dụng để tạo thành gel. US 6,709,678 bộc lộ được phẩm chứa thành phần hoạt tính kết hợp với polyme hydrat hóa được, như anginit hoặc carboxymethylxenluloza mà khi tiếp xúc với nước bột tạo thành gel trong miệng. WO 01/76610 bộc lộ chế phẩm chứa vitamin D và dẫn xuất tinh bột khi trộn với nước tạo thành huyền phù gel hóa giống bánh pudding. WO 2005/107713 bộc lộ chế phẩm chứa thành phần hoạt tính cùng với gôm gellan khi thêm nước trương lên hoặc tạo gel để có bề mặt tương tự bề mặt của bánh pudding mềm. Dạng dùng này đã được phát triển để sử dụng thương mại dưới nhãn hiệu Parvulet™. Parvulet™ là thìa được nạp trước với thành phần hoạt tính và polyme tạo gel và bọc trong tấm kim loại. Người dùng tháo thìa ra và thêm nước để tạo thành gel. Đặc điểm chung của các kỹ thuật này là việc tạo gel hoặc làm trương đạt được bằng cách sử dụng polyme tạo gel. Việc áp dụng các tá dược

bổ sung trong dược phẩm bất kỳ luôn khó khăn vì nó làm tăng nguy cơ không tương thích giữa thành phần hoạt tính và tá dược hoặc giữa các tá dược.

Một mục đích của sáng chế là đề xuất muối vortioxetin mà có thể được dùng làm gel dùng qua đường miệng không cần polyme tạo gel.

WO 2011/023194 và WO 2011/136376 bộc lộ chế phẩm bao ruột (EC) chứa vortioxetin. Một mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm bao ruột có đặc tính được động học cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng muối cộng axit cụ thể của vortioxetin, cụ thể là vortioxetin pyroglutamat ở nhiều dạng khác nhau của nó trong dung dịch nước tạo thành gel với sự có mặt của muối. Theo đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất vortioxetin pyroglutamat.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất vortioxetin pyroglutamat để dùng trong liệu pháp chữa bệnh.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất vortioxetin pyroglutamat.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm gel chứa hợp chất vortioxetin pyroglutamat, muối và nước.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp để điều chế gel, phương pháp này bao gồm các bước trộn hợp chất vortioxetin pyroglutamat, muối và dung dịch nước.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất vortioxetin pyroglutamat được sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh CNS.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất vortioxetin pyroglutamat để dùng trong phương pháp để điều trị bệnh CNS.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: Phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của vortioxetin (L)-pyroglutamat.

Hình 2: Biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của vortioxetin (L)-pyroglutamat.

Hình 3: Phân tích nhiệt quét vi sai (DCS) của vortioxetin (L)-pyroglutamat.

Hình 4: Phổ hấp thụ hơi động (DVS) đối với vortioxetin (L)-pyroglutamat. (-): Thay đổi khối lượng (%) so với trạng thái khô. (- - -) Độ ẩm tương đối đích (%).

Hình 5: Phổ nhiễu xạ bột tia X của vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH.

Hình 6: Phân tích nhiệt quét vi sai của vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH.

Hình 7: Biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng của vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH.

Hình 8: Phổ hấp thụ hơi động đối với vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH. (-): Thay đổi khối lượng (%) so với trạng thái khô. (- - -) Độ ẩm tương đối đích (%).

Hình 9: Phổ nhiễu xạ bột tia X của vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α .

Hình 10: Phân tích nhiệt quét vi sai của vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α .

Hình 11: Biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng của vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α .

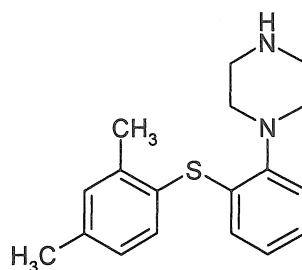
Hình 12: Phổ hấp thụ hơi động đối với vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α . (-): Thay đổi khối lượng (%) so với trạng thái khô. (- - -): Độ ẩm tương đối đích (%).

Hình 13: Đồ thị nồng độ huyết tương-thời gian đối với vortioxetin ở người. Trục X là thời gian tính theo giờ sau dùng thuốc. Trục Y là nồng độ huyết tương tính theo ng/ml. • IR (20 mg); $\triangle$ pH 5,5 (20 mg); ■ pH 6,0 (20 mg); □ pH 7,0 (20 mg)

Hình 14: Đồ thị huyết tương-nồng độ đối với vortioxetin ở chó. Trục X là thời gian tính theo giờ sau dùng thuốc. Trục Y là nồng độ huyết tương tính theo ng/ml. • 20 mg dung dịch; $\diamond$ 20 mg EC HBr; □ 20 mg IR HBr; $\blacktriangle$ 20 mg EC pyroglutamat.

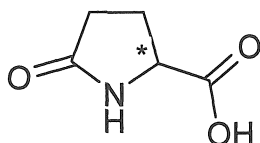
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến muối pyroglutamat của vortioxetin. Vortioxetin được bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp như được bộc lộ trong ví dụ WO 03/029232, WO 2007/144005 hoặc WO 2014/128207. Cấu trúc phân tử của vortioxetin được thể hiện dưới đây.



Muối pyroglutamat theo sáng chế có thể thu được trong phản ứng giữa bazơ không vortioxetin và axit pyroglutamic sau đó kết tủa, như được thể hiện trong các ví dụ.

Axit pyroglutamic, mà còn gọi là 5-oxoprolin và axit pidolic, được tạo thành khi nhóm amino và axit carboxylic mạch bên của axit glutamic tạo vòng để tạo thành lactam, như được thể hiện trên hình dưới đây



Như được xác định bởi dấu *, pyroglutamat chứa nguyên tử cacbon không đối xứng và pyroglutamat do đó tồn tại dưới ba dạng, tức là dạng DL (dạng triệt quang) và dạng D và L (hai đồng phân đối hình). Các đặc điểm lý học của muối vortioxetin pyroglutamat về nguyên tắc có thể phụ thuộc vào xem ion đối là pyroglutamat ở dạng triệt quang của nó hay là một trong các dạng đồng phân đối hình của nó. Tuy nhiên, như được thể hiện trong các ví dụ, cả muối DL-pyroglutamat và L-pyroglutamat vortioxetin có thể tạo thành chế phẩm gel theo sáng chế. Vì bản thân vortioxetin không chứa nguyên tử cacbon không đối xứng và do đó không tồn tại ở các dạng đồng phân đối hình, vortioxetin L-pyroglutamat và vortioxetin D-pyroglutamat có đặc điểm vật lý giống nhau, bao gồm đặc điểm tạo gel được tác giả sáng chế quan sát được. Do đó, sáng chế đề xuất vortioxetin pyroglutamat và việc sử dụng chúng như được mô tả ở đây, trong đó pyroglutamat là DL-pyroglutamat, D-pyroglutamat hoặc L-pyroglutamat hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Cả DL- và L-axit pyroglutamic đều tạo thành muối 1:1 với vortioxetin. Như được chứng minh bởi phản xạ XRPD được thể hiện trong các ví dụ, các muối này đều ở dạng tinh thể và cả dạng hydrat hóa và dạng khan. Tuy nhiên, do vortioxetin pyroglutamat được hòa tan trước hoặc là một phần của việc tạo thành gel, đặc tính tạo gel của

vortioxetin pyroglutamat không chắc phụ thuộc vào dạng tinh thể cụ thể của vortioxetin pyroglutamat.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vortioxetin D-pyroglutamat hoặc L-pyroglutamat có phản xạ XRPD ở 10,72, 12,14, 16,22 và 18,59 ($^{\circ}2\theta$); như 10,72, 12,14, 16,05, 16,22, 17,53, 17,70, 18,45 và 18,59 ($^{\circ}2\theta$), như 7,02, 10,72, 12,14, 14,45, 14,61, 15,56, 16,05, 16,22, 17,53, 17,70, 18,45 và 18,59 ($^{\circ}2\theta$). Tất cả các giá trị là $\pm 0,1^{\circ}2\theta$. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vortioxetin D-pyroglutamat hoặc L-pyroglutamat với phản xạ XRPD như được thể hiện trên Hình 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH (tức là Monohydrat) có phản xạ XRPD ở 6,16, 9,25, 17,68 và 18,12 ($^{\circ}2\theta$), như ở 6,16, 9,25, 14,61, 15,02, 15,88, 16,33, 17,68 và 18,12 ($^{\circ}2\theta$), như ở 6,16, 9,25, 9,38, 12,10, 14,03, 14,61, 15,02, 15,88, 16,33, 16,91, 17,68 và 18,12 ($^{\circ}2\theta$). Tất cả các giá trị là $\pm 0,1^{\circ}2\theta$. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH với phản xạ XRPD như được thể hiện trên Hình 5.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α có phản xạ XRPD ở 14,27, 15,75, 17,06 và 18,59 ($^{\circ}2\theta$), như ở 7,42, 10,78, 13,58, 14,27, 14,60, 15,75, 17,06 và 18,59 ($^{\circ}2\theta$), như ở 7,42, 10,78, 13,58, 13,99, 14,27, 14,60, 15,75, 15,90, 16,89, 17,06, 17,87 và 18,59 ($^{\circ}2\theta$). Tất cả các giá trị là $\pm 0,1^{\circ}2\theta$. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α với phản xạ XRPD như được thể hiện trên Hình 9.

Như được thể hiện trong các ví dụ, độ tan trong nước của vortioxetin pyroglutamat cao hơn rất nhiều so với độ tan của bất kỳ muối vortioxetin nào đã biết. Độ tan của vortioxetin DL-pyroglutamat MH và vortioxetin DL-pyroglutamat dạng α ít nhất là 278 mg/ml, và độ tan của vortioxetin D-pyroglutamat hoặc vortioxetin L-pyroglutamat là 225 mg/ml. Các giá trị độ tan này được xác định trong nước ở xấp xỉ 20°C. Giá trị này được so sánh với dữ liệu độ tan cho các muối vortioxetin đã biết như được thể hiện trong bảng dưới đây:

Muối	Độ tan (mg/ml)	Đối chứng
------	----------------	-----------

Không bazơ	0,1	WO 2007/144005
HBr dạng α	2	WO 2007/144005
HBr dạng β	1,2	WO 2007/144005
HBr dạng γ	NA	WO 2007/144005
HBr hydrat	NA	WO 2007/144005
HBr etyl axetat solvat	NA	WO 2007/144005
HCl	3	WO 2007/144005
HCl mono hydrat	2	WO 2007/144005
Mesylat	>45	WO 2007/144005
Fumerat	0,4	WO 2007/144005
Maleat	1	WO 2007/144005
Meso-tartrat	0,7	WO 2007/144005
L-tartrat	0,4	WO 2007/144005
D-tartrat	0,4	WO 2007/144005
Sulphat	0,1	WO 2007/144005
Phosphat	1	WO 2007/144005
Nitrat	0,8	WO 2007/144005
HBr có phản xạ XRPD ở góc 5,5, 14,8, 16,7 và 20,0 ($^{\circ}2\theta$)	3-3,8 (Được tính toán)	WO 2014/044721
L-lactat monohydrat 2	26	WO 2010/121621
DL-lactat dạng β	8	WO 2010/121621

Rõ ràng rằng vortioxetin pyroglutamat có độ tan tuyệt vời mà tan nhiều gấp ~5 lần so với muối tan nhiều nhất thứ hai (Mesylat) và tan gấp ~200 và ~25 lần so với các muối bán trên thị trường (HBr và DL-lactat). Độ tan cao này hữu ích nếu vortioxetin

được dùng hoặc được bán ví dụ trong các chế phẩm lỏng ở các nồng độ cao, như dịch đặc để tiêm và giọt dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vortioxetin pyroglutamat để dùng trong liệu pháp chữa bệnh.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa vortioxetin pyroglutamat. Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường trong lĩnh vực. Viên nén có thể được điều chế bằng cách trộn thành phần hoạt tính với chất mang và/hoặc chất pha loãng thông thường và sau đó nén hỗn hợp trong máy tạo viên nén thông thường. Ví dụ về chất mang hoặc chất pha loãng bao gồm: canxi hydro phosphat khan, PVP, co-polyme PVP-VA, xenluloza vi tinh thể, natri tinh bột glycolat, tinh bột ngô, manitol, tinh bột khoai tây, bột talc, magiê stearat, gelatin, lactoza, gôm, và chất tương tự. Bất kỳ chất mang hoặc chất phụ gia nào khác thường được dùng cho các mục đích như tạo màu, tạo hương, bảo quản v.v. đều có thể được sử dụng với điều kiện chúng tương thích với thành phần hoạt tính.

Các dung dịch để tiêm có thể được điều chế bằng cách hòa tan thành phần hoạt tính và phụ gia có thể trong một phần của dung môi để tiêm, tốt hơn là nước vô trùng, điều chỉnh dung dịch đến thể tích mong muốn, làm vô trùng dung dịch và nạp nó vào ống tiêm hoặc lọ thích hợp. Bất kỳ phụ gia thích hợp này thường được dùng trong lĩnh vực đều có thể được thêm vào, như chất bổ, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, v.v.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được cho dùng theo đường thích hợp bất kỳ, ví dụ dùng qua đường miệng dưới dạng viên nén, viên nang, bột, xi rô, v.v., hoặc dùng ngoài ruột dưới dạng dung dịch để tiêm. Để điều chế các chế phẩm này, các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực đều có thể được sử dụng, và chất mang, chất pha loãng, tá dược hoặc phụ gia dược dụng khác thường dùng trong lĩnh vực có thể được sử dụng.

Thích hợp là, vortioxetin pyroglutamat được cho dùng dưới dạng liều dùng đơn vị bao gồm các hợp chất này với lượng bằng khoảng 1 đến 50 mg (dưới dạng bazơ tự do). Tổng liều hàng ngày thường nằm trong khoảng 1 - 20 mg, như khoảng 1 đến 10 mg, khoảng 5-10 mg, khoảng 10-20 mg, hoặc khoảng 10-15 mg hợp chất theo sáng chế. Đề cập cụ thể là liều hàng ngày bằng 5, 10, 15 hoặc 20 mg.

Độ tan mạnh nhất của muối vortioxetin pyroglutamat khiến các muối này hữu dụng để điều chế chế phẩm lỏng để dùng cho, ví dụ, dịch đặc để tiêm hoặc giọt dùng qua đường miệng. Giọt dùng qua đường miệng là chế phẩm lỏng đậm đặc cao để dùng qua đường miệng dễ dàng. Khi dùng thuốc giọt qua đường miệng, bệnh nhân hoặc người chăm sóc đo thể tích định trước của giọt dùng qua đường miệng mà thể tích được trộn với cốc chất lỏng uống được (nước, nước ép v.v), và bệnh nhân uống chất lỏng này. Dạng cho dùng có thể hữu ích đối với ví dụ bệnh nhân cao tuổi mà khó nuốt viên nén hoặc viên nang.

Nồng độ của vortioxetin trong chế phẩm giọt dùng qua đường miệng được xác định bởi số giọt (tức là thể tích) mong muốn để gom và lượng vortioxetin mong muốn để cho dùng. Nó thường được giữ rằng việc đo khoảng 5-20 giọt là sự hòa giải tối ưu giữa một mặt là độ an toàn/hiệu quả của xử lý và mặt khác là sự tiện lợi. Nếu nồng độ của vortioxetin pyroglutamat quá cao, tức là nếu chỉ số lượng ít giọt được đo, nó có thể làm mất độ an toàn hoặc hiệu quả của việc điều trị. Với số lượng ít giọt, một hoặc hai giọt nhiều hơn hoặc ít hơn mong muốn sẽ làm tăng đáng kể độ mất ổn định trong liều được đề xuất. Mặt khác, nếu nồng độ của vortioxetin quá thấp, số lượng giọt đo được cao, điều này gây bất tiện cho bệnh nhân hoặc người chăm sóc bệnh nhân.

Ngoài vortioxetin pyroglutamat, chế phẩm giọt dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể bao gồm dung môi được dùng, chất thay đổi sức căng bề mặt, chất thay đổi độ nhớt, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất che vị, hương liệu v.v.

Ví dụ về các dung môi bao gồm nước và các dung môi khác, mà trộn lẫn được với nước hoặc tác nhân hòa tan và thích hợp cho mục đích dùng qua đường miệng. Các ví dụ về dung môi thích hợp là etanol, propylen glycol, glyxerol, polyetylen glycol, poloxame, sorbitol và rượu benzylic. Độ tan trong nước của thành phần hoạt tính có thể được tăng cường thêm bằng cách thêm vào dung dịch của đồng dung môi được dùng, cyclodextrin hoặc dẫn xuất của nó.

Chất làm biến đổi sức căng bề mặt có thể được bao gồm để điều chỉnh số lượng giọt đối với chế phẩm dùng qua đường miệng đậm đặc. Ví dụ về chất thay đổi sức căng bề mặt là etanol, chất này làm giảm sức căng bề mặt và làm tăng số lượng giọt.

Chất thay đổi độ nhớt có thể được bao gồm để điều chỉnh vận tốc của giọt đối với chế phẩm dùng qua đường miệng đậm đặc. Vận tốc giọt đối với chế phẩm đo được

ở các giọt riêng rẽ từ đó chứa được lấp với tập hợp giọt tốt hơn là không nên vượt quá 2 giọt trong một giây. Ví dụ về chất thay đổi độ nhớt bao gồm etanol, hydroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol và glyxerin.

Chất bảo quản có thể được thêm vào để ngăn ngừa sự phát triển của vi sinh vật như vi khuẩn, nấm men và nấm trong chế phẩm lỏng, mà có thể được sử dụng lặp lại. Chất bảo quản thích hợp cần phải có độ ổn định hóa lý và hiệu quả trong khoảng pH mong muốn. Ví dụ về chất bảo quản bao gồm etanol, metylparaben, propylparaben và rượu benzylic.

Dược chất thường nhạy hơn với sự thoái biến hóa học ở dạng được hòa tan hơn là ở dạng rắn; do đó có thể cần bao gồm chất chống oxy hóa trong chế phẩm lỏng. Ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm propyl galat, ascorbyl palmitat, axit ascorbic, natri sulphit, axit xitric và EDTA.

Chất tạo màu có thể được sử dụng trong một số chế phẩm để tạo ra tính đồng nhất về hình thức cho sản phẩm. Một số thành phần hoạt tính còn có thể rất nhạy sáng và có thể chứng tỏ là cần thêm chất tạo màu vào chế phẩm giọt để bảo vệ chúng khỏi ánh sáng và nhằm mục đích ổn định. Chất tạo màu thích hợp bao gồm ví dụ tartrazin và vàng cam.

Chất tạo ngọt có thể che vị không dễ chịu kết hợp với một số chế phẩm hoặc để tạo ra vị mong muốn. Ví dụ về chất tạo ngọt là glucoza, sorbitol, glyxerol, axesulfam kali và neohesperidin dihydrochalcon. Vị mà có thể được tối ưu thêm bằng cách thêm một hoặc nhiều chất tạo hương vị. Chất tạo hương thích hợp là hương vị trái cây như hương anh đào, mâm xôi, lý chua đen, chanh hoặc dâu tây hoặc vị khác như cam thảo, hòi, bạc hà, caramel v.v.

Chế phẩm giọt dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể bao gồm

7,2% vortioxetin pyroglutamat (~5% bazơ tự do)

0,08% metylparahydroxybenzoat

0,2% propylparahydroxybenzoat

Nước được thêm cho đủ 100%.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm tạo gel được chứa vortioxetin pyroglutamat và muối. Trong ngữ cảnh sáng chế, "tạo gel được" nghĩa là chế phẩm khi thêm dung dịch nước, như nước, tạo thành gel. Chế phẩm khô này dễ lưu trữ và vận chuyển và do đó hữu dụng làm sản phẩm bán trên thị trường được. Theo một phương án, dược phẩm này chứa vortioxetin pyroglutamat và muối với tỷ lệ mol giữa vortioxetin pyroglutamat:muối nằm trong khoảng 1:0,1 đến 1:100, như 1:0,5 đến 1:50, như 1:1 đến 1:20. Dược phẩm tạo gel được theo sáng chế không cần polyme tạo gel để tạo thành gel. Theo một phương án, dược phẩm tạo gel được theo sáng chế không chứa polyme tạo gel. Trong ngữ cảnh sáng chế, "không chứa" là để chỉ ra rằng polyme này không có mặt với lượng làm tạo gel của chế phẩm.

"Polyme tạo gel" trong ngữ cảnh sáng chế là polyme mà khi trộn với pha nước, như nước hoặc nước có ion Ca^{++} tạo gel hoặc trương lên để tạo thành gel. Ví dụ về polyme tạo gel bao gồm tinh bột, chất làm đông, carboxymetylxenluloza, pectin, alginat và gelatin. Ví dụ nữa về polyme tạo gel có thể tìm thấy, ví dụ trong tài liệu: Remington: The science and Practice of Pharmacy, tái bản lần thứ 21. Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm tạo gel được chứa vortioxetin pyroglutamat và muối ở liều đơn vị, trong đó liều đơn vị này chứa 1 mg – 50 mg vortioxetin (dưới dạng bazơ tự do), như 1, 5, 10, 15 hoặc 20 mg vortioxetin (dưới dạng bazơ tự do).

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể nghiên cứu rằng việc tạo gel được phát hiện bởi tác giả sáng chế là kết quả của độ tan rất mạnh của vortioxetin pyroglutamat và độ tan thấp hơn đáng kể của các muối khác. Vortioxetin ban đầu được đưa vào dung dịch dưới dạng muối pyroglutamat. Cuối cùng, vortioxetin sẽ kết tủa với anion từ muối; tuy nhiên, gel chưa ổn định được tạo thành đầu tiên mà đủ ổn định để cho phép gel hữu dụng để dùng qua đường miệng. Do đó, trong ngữ cảnh của sáng chế, "muối" là để chỉ muối được tạo thành trong phản ứng giữa axit dược dụng và bazơ dược dụng. Axit dược dụng bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit nitơ, axit sulphuric, axit benzoic, axit xitric, axit gluconic, axit lactic, axit maleic, axit suxinic, axit tartaric, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit maleic, axit glutamic, axit pyroglutamic, axit salixylic và axit sulfonic, như axit etansulfonic, axit toluensulfonic và axit benzensulfonic. Bazơ dược dụng bao gồm bazơ kim loại kiềm, như natri hydroxit, lithi

hydroxit, kali hydroxit, bazơ kiềm thổ, như canxi hydroxit và magiê hydroxit, và bazơ hữu cơ, như amoniac, tri-metyl amin, trietylamin. Ví dụ khác của axit và bazơ hữu dụng để tạo thành muối được dụng có thể tìm thấy trong tài liệu, ví dụ Stahl and Wermuth (Eds) "Handbook of Pharmaceutical salts. Properties, selection, and use", Wiley-VCH, 2008. Cụ thể là, "muối" là để chỉ muối với anion được chọn từ clorua, bromua, fumarat, maleat, meso-tartrat, L-tartrat, D-tartrat, sulphat, phosphat và nitrat. Cụ thể là, "muối" được dùng để chỉ muối với cation được chọn từ natri, kali, lithi, canxi, magiê, amoni, tri-metyl amoni và tri-etyl amoni. Cụ thể là, "muối" được dùng để chỉ KBr, NaCl hoặc NaBr. Để tránh nhầm lẫn, "muối" không bao gồm vortioxetin pyroglutamat.

Ngoài vortioxetin pyroglutamat và muối, dược phẩm tạo gel được theo sáng chế có thể chứa các thành phần khác đã biết trong khoa học dược. Các thành phần khác có thể bao gồm chất thay đổi vị, như chất tạo ngọt và hương liệu. Ví dụ về các chất tạo ngọt bao gồm aspartam, axesulfam kali, xyclamat, glyxyrhizin, lactoza, manitol, sacharin, sucroza và sucraloza. Ví dụ về hương liệu bao gồm etyl vanilin, mentol, glyxyrhiza, thìa là và vỏ chanh.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến gel chứa vortioxetin pyroglutamat, muối và nước. Gel theo sáng chế không cần polyme tạo gel để tạo thành. Theo một phương án, gel theo sáng chế không bao gồm polyme tạo gel. Gel theo sáng chế đặc biệt hữu dụng để dùng qua đường miệng vì nó nuốt được dễ dàng so với các dạng dùng qua đường miệng khác, cụ thể là viên nén và viên nang. Gel theo sáng chế có thể chứa các thành phần khác đã biết trong khoa học dược, cụ thể là chất thay đổi vị, như được bàn đến ở trên. Trong ngữ cảnh sáng chế và phù hợp với định nghĩa USP của gel, gel được dùng để chỉ hệ bán rắn bao gồm hoặc là các hạt hữu cơ nhỏ hoặc các phân tử hữu cơ lớn được thâm nhập bởi chất lỏng. Do đó gel thể hiện là pha gắn kết, nhớt, dẻo hoặc không tan rã. Trong điều kiện thực tế, nếu vortioxetin pyroglutamat, muối và dung dịch nước được trộn trong lọ 4ml như được mô tả ở ví dụ 1 và 2, sau khi lắc để cho phép pha nhớt tạo thành, có thể được để úp ngược trong 5 phút trong thời gian đó pha nhớt này cơ bản duy trì hình dạng vật lý của nó, và pha nhớt này không tan rã hoặc ra khỏi lọ, gel được tạo thành. Theo một phương án, gel này chứa 1,5 mg – 20 mg vortioxetin pyroglutamat cho mỗi ml, như 2 mg – 15 mg cho mỗi ml, như 3 mg – 10 mg cho mỗi ml. Theo một phương án, gel này chứa 0,1 M – 1 M muối, như 0,1 M – 0,5 M muối, như 0,1 M – 0,3 M muối. Theo một phương án, gel này chứa 0,5 – 20 mg vortioxetin pyroglutamat cho

mỗi ml và 0,1 M – 1 M muối, như 0,1 M – 0,5 M muối, như 0,1 M – 0,3 M muối. Lượng vortioxetin pyroglutamat được chỉ ra là không bazơ. Tác giả sáng chế thấy rằng thể tích của pha nước và gel cuối cùng gần như tương tự khi gel chứa liều thích hợp chữa bệnh trong thể tích thích hợp chữa bệnh.

Gel theo sáng chế được tạo thành bằng cách trộn vortioxetin pyroglutamat, muối và dung dịch nước, thường là nước. Việc tạo gel không nhạy với thứ tự trộn, và vortioxetin pyroglutamat và/hoặc muối có thể được đưa vào dung dịch trước khi trộn với các thành phần khác. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến gel được tạo thành bằng cách trộn vortioxetin pyroglutamat, muối và nước. Theo một phương án, vortioxetin pyroglutamat và muối được trộn ở trạng thái cơ bản khô và dung dịch nước, như nước được thêm vào để tạo thành gel.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp tạo gel, phương pháp này bao gồm việc trộn vortioxetin pyroglutamat, muối và dung dịch nước, như nước.

Công bố đơn sáng chế quốc tế như WO 2011/023194 và WO 2011/136376 bộc lộ chế phẩm bao ruột chứa vortioxetin. Cụ thể là WO 2011/023194 bộc lộ thử nghiệm trong đó viên nang được dẫn phóng xạ (Enterion™) được dùng cho đối tượng là một phần của nghiên cứu chéo 5 đường (Xem ví dụ 1 của công bố '194). Trong nghiên cứu này, độ sinh khả dụng và các sự kiện bất lợi của đường ruột dạ dày ruột (GI) được so sánh giữa 20 mg vortioxetin HBr giải phóng ngay (IR), 9 mg vortioxetin HBr IV, và 20 mg dung dịch HBr được giải phóng vào ruột non (hoặc là ruột gần hoặc ruột xa). Nhánh thứ năm không có hợp chất hoạt tính.

Kết quả thể hiện một cách bất ngờ rằng đồ thị nồng độ huyết tương-thời gian gần như giống nhau đối với 20 mg chế phẩm vortioxetin HBr IR và 20 mg dung dịch vortioxetin HBr được giải phóng vào ruột gần hoặc ruột xa. Đặt khác nhau, ba chế phẩm có tương đương sinh học. Hơn nữa, các kết quả thể hiện mức thấp đáng kể của các trường hợp bất lợi đường GI, cụ thể là mức buồn nôn và tiêu chảy thấp hơn đối với hai chế phẩm được giải phóng vào ruột so với chế phẩm IR. Tóm lại, các kết quả được bộc lộ trong WO 2011/023194 thể hiện rằng vortioxetin được giải phóng vào ruột (ví dụ trong chế phẩm dùng đường ruột) liên quan đến đồ thị trường hợp bất lợi đường GI ở trên so với vortioxetin được dùng trong chế phẩm IR trong khi phân phối cùng nồng độ huyết tương, do đó thu được hiệu quả chữa bệnh là như nhau.

Tuy nhiên, như được thể hiện trên Ví dụ 17, vortioxetin HBr có sinh khả dụng không phù hợp trong viên nén bao ruột và do đó không hữu dụng để dùng như vậy. Ví dụ 17 là nghiên cứu 4 chỉ trên người ở tình nguyện viên khỏe mạnh so sánh đồ thị nồng độ huyết tương-thời gian đối với 20 mg vortioxetin HBr được dùng làm IR và trong chế phẩm bao ruột với giải phóng ở độ pH = 5,5, 6,0 và 7,0, độ pH trong dạ dày có tính axit rất mạnh và nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5, độ pH tăng rõ ràng từ dạ dày đến ruột non và tăng từ khoảng 5,5 đến 7,5 từ phần gần đến phần xa [*Adv Drug Deliv*, 25, 3-14, 1997]. pH giải phóng được nghiên cứu đối với chế phẩm bao ruột do đó giải phóng xoay tròn trên toàn bộ chiều dài của ruột non. Như được thể hiện trên Hình 13, chế phẩm bao ruột có độ sinh khả dụng giảm đáng kể với $AUC_{0-72\text{giờ}}$ (vùng dưới đường cong - Area Under the Curve) khoảng 50% đối với hai chế phẩm bao ruột với pH giải phóng ở mức 5,5 và 6,0 và khoảng 10% đối với chế phẩm bao ruột có độ pH giải phóng bằng 7,0 (so với $AUC_{0-72\text{giờ}}$ đối với viên nén IR).

Do đó, viên nén vortioxetin HBr bao ruột không tương đương sinh học với chế phẩm IR vortioxetin HBr và, kết quả là, sẽ không tạo ra cùng tác dụng chữa bệnh. Không thể bác bỏ rằng việc tăng lượng vortioxetin HBr trong viên nén bao ruột có thể làm tăng AUC; tuy nhiên vì một vài lý do điều này là không thể hoặc không mong muốn. Thứ nhất, việc tăng liều ở viên nén bao ruột có thể tạo ra hình dạng khác của đồ thị nồng độ huyết tương-thời gian vì lý do này tương đương sinh học không thể đạt được. Thứ hai, mỗi bệnh nhân có sự hấp thụ khác nhau đối với thuốc được cho bất kỳ, và việc tiếp xúc của tất cả bệnh nhân đối với liều cao làm tăng nguy cơ hấp thụ thuốc không mong muốn và cao bất ngờ và vấn đề an toàn liên quan.

Đường dốc của phần tăng lên của đồ thị nồng độ huyết tương-thời gian thể hiện trên Hình 13 chỉ ra rằng tốc độ phân rã đối với vortioxetin HBr trong ruột thấp hơn đáng kể so với trong dạ dày. Điều này gợi ý là tốc độ phân rã không hợp lý của vortioxetin HBr ở ruột liên quan đến độ pH gây ra việc hợp chất không còn để hấp thụ từ ruột vào huyết tương và do đó không thích hợp để dùng trong chế phẩm bao ruột.

Dữ liệu được báo cáo trong Ví dụ 18 thể hiện tốc độ phân rã đối với vortioxetin HBr và vortioxetin pyroglutamat. Kết quả cho thấy rằng muối axit pyroglutamic của vortioxetin có tốc độ phân rã cao hơn đáng kể so với muối HBr.

Thử nghiệm được báo cáo trong Ví dụ 19 được thực hiện để kiểm tra giả thuyết rằng tốc độ phân rã cao đối với muối vortioxetin là dấu hiệu cho tương đương sinh học so với viên nén IR vortioxetin HBr khi muối này được đề xuất trong chế phẩm bao ruột. Nghiên cứu là nghiên cứu chéo 4 chỉ ở chó so sánh đồ thị nồng độ huyết tương-thời gian đối với vortioxetin HBr được cho dùng trong chế phẩm IR, vortioxetin HBr được dùng trong chế phẩm EC; vortioxetin HBr được dùng dưới dạng dung dịch dùng qua đường miệng, và vortioxetin pyroglutamat được dùng dưới dạng chế phẩm EC. Như nhìn thấy từ dữ liệu được thể hiện trên Hình 14, đồ thị nồng độ huyết tương-thời gian đối với vortioxetin HBr trong chế phẩm IR và vortioxetin pyroglutamat trong chế phẩm EC là tương tự ngoài sự thay đổi thời gian do giải phóng duy trì. Khi so sánh ở đây, vortioxetin HBr trong chế phẩm EC có đồ thị rất khác với AUC thấp hơn nhiều. Đường độc ban đầu trên đường độc nồng độ huyết tương-thời gian trên Hình 14 cũng xác nhận rằng tốc độ phân rã đối với vortioxetin HBr trong chế phẩm IR và vortioxetin pyroglutamat trong chế phẩm EC hầu như giống nhau và lớn hơn nhiều so với vortioxetin HBr trong chế phẩm EC. Tính tương tự giữa dữ liệu thu được ở các Ví dụ 17 và 19 giúp công nhận các kết quả thu được trong nghiên cứu ở chó.

Dữ liệu thu được ở Ví dụ 19 thể hiện rằng vortioxetin pyroglutamat trong chế phẩm EC tạo ra đồ thị nồng độ huyết tương – thời gian tương tự với dữ liệu thu được từ vortioxetin HBr trong viên nén IR. Dựa trên tính tương đồng này có thể kết luận rằng tác dụng chữa bệnh thu được từ hai chế phẩm này là như nhau. Ngoài ra, dữ liệu được bộc lộ trong WO 2011/023194 thể hiện rằng nếu vortioxetin được giải phóng trong ruột hơn là trong dạ dày nó liên quan đến việc giảm đáng kể sự kiện bất lợi ở dạ dày ruột. Kết quả là, việc chữa bệnh cho bệnh nhân bằng muối vortioxetin pyroglutamat trong chế phẩm bao ruột rắn được kỳ vọng là tạo ra hiệu quả chữa bệnh như nhau và với mức thấp các sự kiện bất lợi ở dạ dày ruột so với điều trị bằng vortioxetin HBr trong chế phẩm IR rắn. Điều này khác với việc điều trị bằng vortioxetin HBr trong viên nén bao ruột liên quan đến sự hấp thụ thành phần hoạt tính ít hơn nhiều, và tác dụng chữa bệnh thu được thấp.

Vortioxetin HBr trong chế phẩm IR hiện nay đã được cấp phép ở nhiều thị trường lớn. Chế phẩm mới của vortioxetin mà tương đương sinh học với chế phẩm IR hiện có, được cấp phép ở nhiều quốc gia có thể dựa vào dữ liệu an toàn và hiệu quả mà chế phẩm IR vortioxetin HBr được cấp phép để lưu thông. Do đó, có thể đưa chế phẩm bao ruột

có vortioxetin pyroglutamat bán ra trên thị trường mà không cần nghiên cứu lâm sàng dài và tốn kém.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm bao ruột chứa vortioxetin pyroglutamat. Cụ thể là chế phẩm bao ruột này là rắn và dễ dùng qua đường miệng. Theo một phương án, vortioxetin pyroglutamat này hoặc là của vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α , vortioxetin (L)-glutamat, vortioxetin (D)-pyroglutamat, vortioxetin (DL)-pyroglutamat mono hydrat, hoặc hỗn hợp của chúng.

Tổng liều hàng ngày thường nằm trong khoảng từ 1 đến 50 mg vortioxetin (không bazơ), như 1-10 mg, như 5, 10, 15 hoặc 20 mg.

Trong ngữ cảnh sáng chế, "bao ruột" là để chỉ chất phủ nhạy với độ pH mà cơ bản không cho phép vortioxetin được giải phóng hoặc hòa tan trong dạ dày mà cơ bản chỉ được giải phóng hoặc hòa tan trong trong ruột. Thử nghiệm tan rã hai giai đoạn hữu dụng *in vitro* là như sau. Thiết bị: Thiết bị cánh quay USP tiêu chuẩn; tốc độ cánh 75 vòng/phút; 37°C. Giai đoạn thứ nhất: Liều đơn vị được cho tiếp xúc với 600 ml 0,1 M HCl trong 2 giờ. Giai đoạn thứ hai: Liều đơn vị được chuyển vào 900 ml dung dịch đệm TRIS (0,6 M) với 0,3 trọng lượng/trọng lượng-% xetyl trimetylamonium bromua ở độ pH ở hoặc hơn 5,5 trong 2 giờ. Các mẫu được rút ra ở các thời điểm thích hợp và được phân tích đối với vortioxetin để xác định lượng vortioxetin được giải phóng. Độ pH ở giai đoạn thứ hai có thể được điều chỉnh để xác định cụ thể hơn thuốc được giải phóng ở đâu trong ruột. Ví dụ, độ pH ở giai đoạn thứ hai có thể là 5,5, 6,0, 6,5, hoặc 7,0. Liều đơn vị thường chứa 1-50 mg vortioxetin. Theo một phương án, nếu chế phẩm được bao giải phóng ít hơn 10%, như ít hơn 5% liều đơn vị ở giai đoạn thứ nhất, và phần còn lại ở giai đoạn thứ hai, thì có thể nói rằng chế phẩm được bao này được bao ruột. Việc sử dụng đệm TRIS không bị giới hạn, và các đệm khác có thể được sử dụng.

Chất bao ruột bao gồm polyme nhạy pH, như polyacrylamit, các dẫn xuất phtalat như phtalat axit của hydrat cacbon, amyloza axetat phtalat, xenluloza axetat phtalat, xenluloza este phtalat khác, xenluloza ete phtalat, hydroxypropyl xenluloza phtalat, hydroxypropyletyl xenluloza phtalat, hydroxypropylmetyl xenluloza phtalat, metylxenluloza phtalat, polyvinyl axetat phtalat, polyvinyl axetat hydro phtalat, natri xenluloza axetat phtalat, phtalat của axit tinh bột, dibutyl phtalat copolyme của axit styren-maleic, polyvinylaxetat phtalat copolyme của axit styren-maleic, styren và

copolymer của axit maleic, các dẫn xuất của axit polyacrylic như axit acrylic và acrylic este copolymer, axit polymetacrylic và este của chúng, copolymer của axit poly acrylic metacrylic, sen-lắc, và vinyl axetat và copolymer của axit crotonic.

Anion acrylic copolymer của axit metacrylic và methylmetacrylat hoặc ethyl acrylat là vật liệu bao phủ thuộc pH đặc biệt hữu dụng. Chất bao ruột thuộc loại này được bán bởi Degussa dưới nhãn hiệu Eudragit. Đặc biệt hữu dụng là sản phẩm Eudragit L 30 D-55, sản phẩm này chứa poly(axit metacrylic-co-ethyl acrylat) 1:1 với trọng lượng phân tử khoảng 320.000 g/mol tạo ra phân rã ở độ pH trên 5,5; Eudragit L100 chứa poly(axit methacrylic-co-methyl metacrylat) 1:1 với trọng lượng phân tử khoảng 125.000 g/mol làm phân rã ở độ pH trên 6,0; và Eudragit FS 30 D chứa poly(methyl acrylat-co-methyl metacrylat-co-axit metacrylic) 7:3:1 với trọng lượng phân tử khoảng 280.00 g/mol tạo ra phân rã ở độ pH trên 7,0. Do đó, bằng cách áp dụng hoặc là polymer Eudragit ở dạng tinh khiết hoặc là hỗn hợp của chúng, có thể kiểm soát việc giải phóng trong ruột xảy ra ở đâu.

Theo một phương án, liều đơn vị của chế phẩm bao ruột theo sáng chế chứa trong một hoặc một vài viên nén. Tùy ý, liều đơn vị của chế phẩm bao ruột theo sáng chế chứa trong nhiều (như ví dụ 20-60) viên nén nhỏ hơn. (Các) viên nén này có thể được thể hiện ở dạng viên nang trong đó viên nang này hơn là (các) viên nén riêng được bao ruột.

Theo một phương án, chế phẩm bao ruột theo sáng chế là chế phẩm đa hạt, trong đó liều đơn vị của chế phẩm bao ruột chứa trong nhiều viên nén mỗi viên nén được bao ruột. Loại này thường gọi là viên nén nhỏ bao ruột. Phương án này có lợi ích tăng thêm là ít nhạy đối với phá hủy lớp bao mà có thể tạo ra tích tụ liều.

Chế phẩm bao ruột theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách áp dụng vortioxetin pyroglutamat lên lõi trơ bằng kỹ thuật tạo lớp thuốc, như bao bột, hoặc bằng cách phun dung dịch của vortioxetin pyroglutamat và chất liên kết thích hợp lên lõi, ví dụ trong thiết bị bao nền hóa lỏng hoặc thiết bị trộn quay. Lõi tạo thành sau đó được bao với chất bao ruột thích hợp. Các hạt này có thể được nén thành viên nén hoặc được trình bày dưới dạng viên nang, dưới dạng chất bột hoặc trong bao gói.

Viên nén được bao ruột có thể được điều chế bằng nhiều cách đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Viên nén có thể được điều chế bằng cách trộn vortioxetin pyroglutamat với tá dược và/hoặc chất pha loãng thông thường và sau đó nén hỗn hợp

trong máy tạo viên nén thông thường. Ví dụ về tá dược hoặc chất pha loãng bao gồm PVP, PVP-VA co-polyme, xenluloza vi tinh thể, natri tinh bột glycolat, tinh bột ngô, manitol, tinh bột khoai tây, bột talc, magiê stearat, gelatin, lactoza, gôm, croscarmeloza natri và chất tương tự. Các tá dược hoặc phụ gia bất kỳ khác thường được dùng cho mục đích như tạo màu, tạo vị, chất bảo quản v.v. có thể được sử dụng với điều kiện là chúng tương thích với các thành phần khác. Viên nén thu được sau đó được bao với chất bao ruột thích hợp, ví dụ bằng cách phun dung dịch chứa vật liệu bao lên viên nén.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm bao ruột chứa vortioxetin pyroglutamat trong viên nén, viên nén này được bao với poly(axit metacrylic-co-etyl acrylat) 1:1 với trọng lượng phân tử khoảng 320.000 g/mol, hoặc poly(axit methaxylic-co-metyl metacrylat) 1:1 với trọng lượng phân tử khoảng 125.000 g/mol, hoặc poly(metyl acrylat-co-metyl metacrylat-co-axit metacrylic) 7:3:1 với trọng lượng phân tử khoảng 280.000 g/mol. Trong ngữ cảnh sáng chế "trọng lượng phân tử" là để chỉ "trọng lượng phân tử trung bình theo trọng lượng".

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm bao ruột chứa vortioxetin pyroglutamat, manitol, xenluloza vi tinh thể, natri tinh bột glycolat, hydroxypropyl xenluloza và magiê stearat trong viên nén, viên nén này được bao với poly(axit metacrylic-co-etyl acrylat) 1:1 với trọng lượng phân tử khoảng 320.000 g/mol, hoặc poly(axit methaxylic-co-metyl metacrylat) 1:1 với trọng lượng phân tử khoảng 125.000 g/mol, hoặc poly(metyl acrylat-co-metyl metacrylat-co-axit metacrylic) 7:3:1 với trọng lượng phân tử khoảng 280.000 g/mol.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm bao ruột chứa vortioxetin pyroglutamat, xenluloza vi tinh thể, croscarmeloza natri và magiê stearat trong viên nén, viên nén này được bao với poly(axit metacrylic-co-etyl acrylat) 1:1 với trọng lượng phân tử khoảng 320.000 g/mol, hoặc poly(axit metacrylic-co-metyl metacrylat) 1:1 với trọng lượng phân tử khoảng 125.000 g/mol, hoặc poly(metyl acrylat-co-metyl metacrylat-co-axit metacrylic) 7:3:1 với trọng lượng phân tử khoảng 280.000 g/mol. Cụ thể là, chế phẩm này bao gồm 10% vortioxetin pyroglutamat, 86 trọng lượng/trọng lượng-% xenluloza vi tinh thể, 3 trọng lượng/trọng lượng-% croscarmeloza natri và 1 trọng lượng/trọng lượng-% magiê stearat trước khi bao. Cụ thể là, mỗi viên nén chứa 1 mg vortioxetin (dưới dạng bazơ tự do).

Vortioxetin được phê chuẩn bởi một số cơ quan y tế để điều trị trầm cảm nặng hoặc giai đoạn trầm cảm nặng. Như được bộc lộ trong ví dụ WO 03/029232 và WO 2007/144005 đồ thị dược lý của vortioxetin được kỳ vọng để cũng tạo ra hợp chất có tác dụng để điều trị rối loạn lo âu lan tỏa; rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD), rối loạn hoảng sợ; rối loạn căng thẳng sau chấn thương; suy giảm nhận thức; suy giảm nhận thức nhẹ (MCI); suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh trầm cảm hoặc bệnh tâm thần phân liệt (CIAS); và rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD).

Sa sút nhận thức, suy giảm nhận thức hoặc rối loạn chức năng nhận thức bao gồm sự suy giảm về chức năng nhận thức hoặc lĩnh vực nhận thức, ví dụ bộ nhớ làm việc, chú ý và tỉnh táo, học và nhớ từ, học và nhớ hình ảnh, lập luận và giải quyết vấn đề ví dụ chức năng điều hành, tốc độ xử lý và/hoặc nhận thức xã hội. Cụ thể là, sa sút nhận thức có thể cho thấy suy giảm về chú ý, tư duy không tổ chức, tư duy chậm, khó hiểu, tập trung kém, suy yếu trong giải quyết vấn đề, ghi nhớ kém, khó thể hiện suy nghĩ và/hoặc khó tích hợp suy nghĩ, cảm xúc và hành động, hoặc khó dập tắt suy nghĩ không liên quan. Thuật ngữ "sa sút nhận thức", "suy giảm nhận thức" và "rối loạn chức năng nhận thức" là giống nhau và được dùng hoán đổi nhau.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng vortioxetin pyroglutamat trong việc bào chế thuốc để điều trị bệnh được chọn từ rối loạn trầm cảm nghiêm trọng; giai đoạn trầm cảm nặng; rối loạn lo âu lan tỏa; rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD), rối loạn hoảng sợ; rối loạn căng thẳng sau chấn thương; suy giảm nhận thức; suy giảm nhận thức nhẹ (MCI); suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh trầm cảm hoặc bệnh tâm thần phân liệt (CIAS); và rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng vortioxetin pyroglutamat và muối trong việc bào chế thuốc để điều trị bệnh được chọn từ rối loạn trầm cảm nghiêm trọng; giai đoạn trầm cảm nặng; rối loạn lo âu lan tỏa; rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD), rối loạn hoảng sợ; rối loạn căng thẳng hậu chấn thương; suy giảm nhận thức; suy giảm nhận thức nhẹ (MCI); suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh trầm cảm, bệnh tâm thần phân liệt (CIAS); và rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vortioxetin pyroglutamat để dùng trong phương pháp điều trị bệnh được chọn từ rối loạn trầm cảm nghiêm trọng; giai đoạn trầm cảm nặng; rối loạn lo âu lan tỏa; rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD), rối loạn hoảng sợ;

rối loạn căng thẳng hậu chấn thương; suy giảm nhận thức; suy giảm nhận thức nhẹ (MCI); suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh trầm cảm, bệnh tâm thần phân liệt (CIAS); và rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vortioxetin pyroglutamat và muối để dùng trong phương pháp điều trị bệnh được chọn từ rối loạn trầm cảm nghiêm trọng; giai đoạn trầm cảm nặng; rối loạn lo âu lan tỏa; rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD), rối loạn hoảng sợ; rối loạn căng thẳng hậu chấn thương; suy giảm nhận thức; suy giảm nhận thức nhẹ (MCI); suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh trầm cảm, bệnh tâm thần phân liệt (CIAS); và rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vortioxetin pyroglutamat để sử dụng trong phương pháp để điều trị bệnh được chọn từ rối loạn trầm cảm nghiêm trọng; giai đoạn trầm cảm nặng; rối loạn lo âu lan tỏa; rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD), rối loạn hoảng sợ; rối loạn căng thẳng hậu chấn thương; suy giảm nhận thức; suy giảm nhận thức nhẹ (MCI); suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh trầm cảm, bệnh tâm thần phân liệt (CIAS); và rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), phương pháp này bao gồm việc dùng một lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của vortioxetin pyroglutamat cho bệnh nhân cần chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vortioxetin pyroglutamat để sử dụng trong phương pháp để điều trị bệnh được chọn từ rối loạn trầm cảm nghiêm trọng; giai đoạn trầm cảm nặng; rối loạn lo âu lan tỏa; rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD), rối loạn hoảng sợ; rối loạn căng thẳng hậu chấn thương; suy giảm nhận thức; suy giảm nhận thức nhẹ (MCI); suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh trầm cảm, bệnh tâm thần phân liệt (CIAS); và rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), phương pháp bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu có tác dụng chữa bệnh của gel chứa vortioxetin pyroglutamat, muối và nước cho bệnh nhân cần chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến vortioxetin pyroglutamat để sử dụng trong phương pháp để điều trị bệnh được chọn từ rối loạn trầm cảm nghiêm trọng; giai đoạn trầm cảm nặng; rối loạn lo âu lan tỏa; rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD), rối loạn hoảng sợ; rối loạn căng thẳng hậu chấn thương; suy giảm nhận thức; suy giảm nhận thức nhẹ (MCI); suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh trầm cảm, bệnh tâm thần phân liệt (CIAS); và rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), phương pháp bao

gồm việc dùng lượng hữu hiệu có tác dụng chữa bệnh của gel được điều chế bằng cách trộn lượng hữu hiệu có tác dụng chữa bệnh của vortioxetin pyroglutamat, muối và dung dịch nước, như nước, cho bệnh nhân cần chúng.

Theo một phương án, bệnh nhân được điều trị theo phương pháp của sáng chế đã được chẩn đoán có dấu hiệu mà bệnh nhân này nhận điều trị.

Trong ngữ cảnh sáng chế, "sự điều trị" hoặc "điều trị" là để chỉ việc quản lý và chăm sóc bệnh nhân nhằm mục đích làm giảm, làm dừng lại, dừng lại một phần hoặc làm chậm tiến triển của biểu hiện lâm sàng của bệnh, hoặc chữa khỏi bệnh. Bệnh nhân cần điều trị tốt hơn là động vật có vú, cụ thể là người.

Trong ngữ cảnh sáng chế, "lượng hữu hiệu có tác dụng chữa bệnh" là để chỉ lượng của hợp chất mà trong điều trị bao gồm việc dùng hợp chất này cho bệnh nhân thu được hiệu quả điều trị.

Việc sử dụng các thuật ngữ "một" và dạng tương tự trong phần mô tả sáng chế được hiểu là bao gồm cả số ít và số nhiều, trừ khi có quy định khác ở đây hoặc rõ ràng trái ngược với ngữ cảnh. Ví dụ, cụm từ "hợp chất" được hiểu là nói đến các hợp chất khác nhau theo sáng chế hoặc khía cạnh được mô tả cụ thể, trừ khi có quy định khác.

Phần mô tả khía cạnh bất kỳ hoặc khía cạnh theo sáng chế ở đây sử dụng các thuật ngữ như "chứa", "có", "bao gồm", hoặc "gồm" liên quan đến một yếu tố hoặc các yếu tố nhằm đưa ra cơ sở cho khía cạnh tương tự hoặc khía cạnh của sáng chế mà "bao gồm", "chủ yếu bao gồm", hoặc "về cơ bản bao gồm" yếu tố hoặc các yếu tố cụ thể đó, trừ khi có quy định khác hoặc rõ ràng trái ngược với ngữ cảnh (ví dụ, chế phẩm được mô tả ở đây là chứa một yếu tố cụ thể cần được hiểu là cũng mô tả chế phẩm chứa yếu tố đó trừ khi có quy định khác hoặc rõ ràng trái ngược với ngữ cảnh).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sơ đồ nhiễu xạ bột tia X được đo trên nhiễu xạ kế tia X PANalytical X'Pert PRO sử dụng bức xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$. Các mẫu được đo trên mô hình phản xạ trong khoảng 2θ 5-40° nhờ sử dụng bộ dò X'celerator.

Biểu đồ phân tích nhiệt quét vi sai thu được trên thiết bị từ thiết bị TA (DSC-Q2000) được định cỡ ở 5°C/phút để tạo ra điểm nóng chảy là giá trị khởi đầu. Khoảng

2 mg mẫu được gia nhiệt ở 5°C/phút trong chảo đóng kín có lỗ nhỏ trên vung và dưới dòng khí nitơ.

Biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng được dùng để đo hàm lượng dung môi/nước của mẫu khô được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị TA TGA-Q500. 1-10 mg mẫu được gia nhiệt ở 10°C/phút trong chảo mở dưới dòng khí nitơ.

Phổ hấp thụ hơi động (dynamic vapour sorption) thu được trên thiết bị từ hệ thống SMS (DVS Advantage). Sự thay đổi khối lượng (so với trạng thái khô) của mẫu (10-20 mg) được xác định là hàm của độ ẩm tương đối (P/P_0) ở 25°C.

Tiến hành thử nghiệm tạo gel trong lọ hình trụ dung tích 4ml với đường kính bên trong xấp xỉ 1 cm.

Ví dụ 1 - Vortioxetin (DL)-gel pyroglutamat

Thêm dung dịch kali bromua trong nước (0.17 M, 1,0 mL) vào 5,5 mg vortioxetin (DL) pyroglutamat MH trong lọ 4ml và hỗn hợp tạo thành được lắc trong 5 giây. Sau khi để yên dưới 1 phút, gel trong được tạo thành. Lọ được để úp ngược xuống trong hơn 1 giờ trong quá trình đó đặc tính gel của gel được duy trì và gel được giữ ở đỉnh (đáy) của lọ.

Ví dụ 2 - Vortioxetin (DL)-gel pyroglutamat

Thêm dung dịch kali bromua trong nước (0,23 M, 1,0 mL) vào 10,2 mg vortioxetin (DL)- pyroglutamat dạng α trong lọ 4ml và hỗn hợp tạo thành được lắc trong 5 giây. Sau khi để yên dưới 1 phút gel trong được tạo thành. Lọ được để úp ngược xuống trong hơn 1 giờ trong quá trình đó đặc tính gel của gel được duy trì và gel được giữ ở đỉnh (đáy) của lọ.

Ví dụ 3 - Vortioxetin (DL)-gel pyroglutamat

Thêm nước (0,15 mL) và dung dịch của natri bromua trong nước (0,307 M, 0,85 mL, tổng 0,26 M) vào 6,2 mg vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH trong lọ 4ml và hỗn hợp tạo thành được lắc trong 5 giây. Sau khi để yên dưới 1 phút gel trong được tạo thành. Lọ được để úp ngược xuống trong hơn 30 phút, trong quá trình đó đặc tính gel của gel được duy trì và gel được giữ ở đỉnh (đáy) của lọ.

Ví dụ 4 – Vortioxetin (DL)-gel pyroglutamat

Thêm nước (0,35 mL) và dung dịch natri bromua trong nước (0,307 M, 0,65 mL, tổng 0,20 M) vào 10,7 mg vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH trong lọ 4ml và hỗn hợp tạo thành được lắc trong 5 giây. Sau khi để yên dưới 1 phút, gel trong được tạo thành. Lọ được để úp ngược xuống trong hơn 1 giờ, trong quá trình đó đặc tính gel của gel được duy trì và gel được giữ ở đỉnh (đáy) của lọ.

Ví dụ 5 – Vortioxetin (DL)-gel pyroglutamat

Thêm dung dịch của natri clorua trong nước (0,20 M, 100 mL) vào 0,80 g vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 250ml và hỗn hợp tạo thành được lắc trong 5 giây. Sau khi để yên 2 phút, gel trong được tạo thành. Bình thót cổ được để úp ngược xuống trong hơn 30 phút, trong quá trình đó các đặc tính gel của gel được duy trì và gel được giữ ở đỉnh (đáy) của bình thót cổ.

Ví dụ 6 – Vortioxetin (DL)-gel pyroglutamat

Thêm nước (0,15 mL) và dung dịch của natri clorua trong nước (0,31 M, 0,85 mL, tổng 0,26 M) vào 8,0 mg vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH trong lọ 4ml và hỗn hợp tạo thành được lắc trong 5 giây. Sau khi để yên 6 phút, gel trong được tạo thành. Lọ được để úp ngược xuống trong hơn 1 giờ, trong quá trình đó đặc tính gel của gel được duy trì và gel được giữ ở đỉnh (đáy) của lọ.

Ví dụ 7 – Vortioxetin (DL)-gel pyroglutamat

Thêm nước (0,20 mL) và dung dịch của natri clorua trong nước (0,31 M, 0,80 mL, tổng 0,25 M) vào 11,2 mg vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH trong lọ 4ml và hỗn hợp tạo thành được lắc trong 5 giây. Sau khi để yên 5 phút, gel trong được tạo thành. Lọ được để úp ngược xuống trong hơn 30 phút trong quá trình đó đặc tính gel của gel được duy trì và gel được giữ ở đỉnh (đáy) của lọ.

Ví dụ 8 – Vortioxetin (L)-gel pyroglutamat

Thêm dung dịch của natri bromua trong nước (0,18 M, 1,0 mL) vào 7,6 mg vortioxetin (L)-pyroglutamat trong lọ 4ml và hỗn hợp tạo thành được lắc trong 5 giây. Sau khi để yên dưới 1 phút gel trong được tạo thành. Lọ được để úp ngược xuống trong hơn 30 phút trong quá trình đó đặc tính gel của gel được giữ và gel được giữ ở đỉnh (đáy) của lọ.

Ví dụ 9 – Vortioxetin (DL)-gel pyroglutamat

14 mg vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH trong lọ 4ml được thêm natri clorua (26 mg) và nước (2,0 mL) và hỗn hợp tạo thành được lắc trong 5 giây. Sau khi để yên dưới 1 phút gel được tạo thành. Lọ được để úp ngược xuống trong hơn 10 phút trong quá trình đó đặc tính gel của gel được giữ và gel được giữ ở đỉnh (đáy) của lọ.

Ví dụ 10 – Điều chế vortioxetin (L)-pyroglutamat

Vortioxetin (2,98 g) được hòa tan trong 2-propanol (15 mL) ở 60°C. Thêm nhỏ giọt dung dịch ấm (60°C) của L-axit pyroglutamic (1,29 g) trong 2-propanol (15 mL) vào hỗn hợp phản ứng được khuấy này. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 2 giờ và sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 1,5 giờ trước khi lọc. Vortioxetin (L)-pyroglutamat được phân lập bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa bằng 2-propanol (2 x 5 mL) và được làm khô dưới chân không qua đêm để tạo ra 4,09 g (hiệu suất 96%).

^1H NMR (DMSO- d_6): 7,65 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,93 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,10 (bs, 8H), 2,32 (s, 3 H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (mp, 1H), 2,08 (mp, 2H), 1,95 (mp, 1H).

Ví dụ 11 – Mô tả đặc tính của vortioxetin (L)-pyroglutamat

Phân tích nguyên tố của sản phẩm thu được trong Ví dụ 10 cho kết quả sau: 63,5%C, 6,95%H, 9,44%N, Karl Fisher (KF): 1,6% nước (Lý thuyết được hiệu chỉnh cho 1,6 % nước: 63,58 %C, 6,91 %H, 9,67 %N).

Phổ XRPD của sản phẩm thu được trong Ví dụ 10 được thể hiện trên Hình 1. Phổ thể hiện rằng sản phẩm cơ bản ở dạng tinh thể. Vortioxetin (L)-pyroglutamat có phản xạ XRPD đặc trưng ở 10,72, 12,14, 16,22 và 18,59 ($^{\circ}2\theta$); như 10,72, 12,14, 16,05, 16,22, 17,53, 17,70, 18,45 và 18,59 ($^{\circ}2\theta$), như 7,02, 10,72, 12,14, 14,45, 14,61, 15,56, 16,05, 16,22, 17,53, 17,70, 18,45 và 18,59 ($^{\circ}2\theta$). Tất cả các giá trị là $\pm 0,1^{\circ}2\theta$.

Biểu đồ nhiệt TGA của sản phẩm thu được trong Ví dụ 10 được thể hiện trên Hình 2. Mất nước ban đầu sau đó là mất trọng lượng nhỏ mà có thể là từ dung môi bắt được trong các tinh thể được giải phóng trong quá trình nóng chảy.

Đồ thị DSC của sản phẩm thu được trong Ví dụ 10 được thể hiện trên Hình 3. Sau khi mất nước ban đầu, có đỉnh nóng chảy rõ ràng ở 138,9 °C (giá trị khởi đầu).

Phổ DVS của sản phẩm thu được trong Ví dụ 10 được thể hiện trên Hình 4. Mẫu chứa 4% nước khi bắt đầu đo. Thêm 2,7% được hấp thụ từ từ để độ ẩm tăng đến 95% độ ẩm tương đối. Toàn bộ nước được giải phóng từ từ để độ ẩm hạ thấp xuống 0%RH. Có thể lưu ý rằng mẫu xuất hiện hấp thụ nước giữa lúc xác định hàm lượng nước KF và đo DVS.

Thêm 900 μ l nước vào 500 mg vortioxetin (L)-pyroglutam ở 21°C. Dung dịch nhớt có kết tủa yếu được ly tâm, được lọc và nồng độ của dịch nổi được xác định bằng HPLC sau khi pha loãng.

..... Phương pháp HPLC:

Cột: X-Bridge C18, đường kính trong 150*4,6 mm, 3,5 μ m hoặc tương đương

Pha động: 25mM đệm phosphat pH6,0 / MeOH (35/65)

Nhiệt độ cột: 45°C

Bộ dò: UV ở 225 nm

Dòng chảy: 1 ml/phút

Thể tích tiêm: 10 μ l

Thời gian phân tích: 15 phút

Kết quả cho thấy rằng vortioxetin (L)-pyroglutamat có độ tan bằng 225 mg/ml.

Ví dụ 12 – Điều chế vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH

Muối vortioxetin HBr (750 g), (DL)-axit pyroglutamic (250 g) và metyl tetrahydrofuran (10 L) được trộn trong lò phản ứng. Thêm dung dịch natri hydroxit (1 M, 3,4 L) vào hỗn hợp này và hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến xấp xỉ 40°C. Ngay khi dung dịch trong được tạo thành, dừng khuấy và phản ứng được để yên để cho các pha tách ra. Giữ lại pha hữu cơ và loại bỏ pha nước. Pha hữu cơ được rửa với nước (3 L) và sau đó dung dịch natri hydroxit (1 M, 2 L) và khuấy trong 30 phút sau đó dừng khuấy và để phản ứng đứng yên để cho các pha tách. Giữ lại pha hữu cơ và loại bỏ pha nước. (DL)-axit pyroglutamic (0,250 kg) được thêm vào pha hữu cơ và sau đó giảm thể tích bằng cách chưng cất (xấp xỉ 5,3 L được loại bỏ bằng cách chưng cất). Hỗn hợp được để nguội và sản phẩm được phân lập bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa bằng metyl

tetrahydrofuran lạnh (2,5 L) và được làm khô dưới áp suất giảm ở 40°C để tạo ra muối vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH mong muốn (705 g). Việc thêm (DL)-axit pyroglutamic ban đầu là lỗi. Lỗi này không ảnh hưởng đến kết quả phân tích.

Ví dụ 13 – Mô tả đặc tính của vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH

Phân tích nguyên tố của sản phẩm thu được trong Ví dụ 12 cho kết quả sau: 61,94 %C, 6,99 %H, 9,40 %N (lý thuyết đối với monohydrat: 62,00 %C, 7,01 %H, 9,43 %N)

Phổ XRPD của sản phẩm thu được trong ví dụ 12 được thể hiện trên Hình 5. Phổ thể hiện rằng sản phẩm cơ bản ở dạng tinh thể. Vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH có phản xạ XRPD đặc trưng ở 6,16, 9,25, 17,68 và 18,12 ($^{\circ}2\theta$), như ở 6,16, 9,25, 14,61, 15,02, 15,88, 16,33, 17,68 và 18,12 ($^{\circ}2\theta$), như ở 6,16, 9,25, 9,38, 12,10, 14,03, 14,61, 15,02, 15,88, 16,33, 16,91, 17,68 và 18,12 ($^{\circ}2\theta$). Tất cả các giá trị là $\pm 0,1^{\circ}2\theta$.

Đồ thị DSC của sản phẩm thu được trong Ví dụ 12 được thể hiện trên Hình 6. Sau khi khử solvat hóa (đỉnh rộng thứ nhất ở $\sim 95^{\circ}\text{C}$) dạng alpha được tạo thành, mà sau đó nóng chảy.

Mất trọng lượng hai bước tương ứng với sự khử solvat hóa còn có thể được xác định trong biểu đồ nhiệt TGA của sản phẩm thu được trong ví dụ 12 được thể hiện trên Hình 7.

Phổ DVS của sản phẩm thu được trong ví dụ 12 được thể hiện trên Hình 8. Vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH không hút ẩm xuống còn độ ẩm tương đối 80% ở 25°C. Ở độ ẩm tương đối 90% một số nước được hấp thụ và độ ẩm tương đối ở 95% nó hút ẩm. Không đạt được cân bằng do đó hơn 10% được hấp thụ và mẫu được lưu trữ độ ẩm tương đối ở 95% trong khoảng thời gian kéo dài trở thành chất lỏng.

200 mg vortioxetin (DL)-pyroglutamat MH được hòa tan trong 200 μl nước ở nhiệt độ phòng. Do tạo ra thay đổi về thể tích, nồng độ được đo còn 278 mg/ml. Từ đó độ tan bằng ít nhất 278 mg/ml được xác định.

Ví dụ 14 – Điều chế vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α

Muối vortioxetin HBr (750 g) và metyl tetrahydrofuran (10 L) được trộn trong lò phản ứng. Thêm dung dịch natri hydroxit (1 M, 3,4 L) vào hỗn hợp này, và sau đó hỗn hợp này được gia nhiệt đến xấp xỉ 40°C. Khi dung dịch trong được tạo thành dùng khuấy và để phản ứng đứng yên để cho các pha tách. Giữ lại pha hữu cơ và loại bỏ pha nước.

Pha hữu cơ được rửa bằng nước (3 L) và thêm (DL)- axit pyroglutamic (0,250 kg) vào pha hữu cơ và sau đó giảm thể tích xuống bằng cách chưng cất (xấp xỉ 7 L được loại bằng cách chưng cất). Thêm methyl tetrahydrofuran nữa (2 L) và được chưng cất thêm một chút đến khi nhiệt độ hỗn hợp phản ứng khoảng 77 °C. Hỗn hợp này sau đó được làm nguội xuống khoảng 10°C và sản phẩm được phân lập bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa bằng methyl tetrahydrofuran lạnh (2 L) và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra muối vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α mong muốn (807 g).

Ví dụ 15 – Đặc trưng hóa vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α

Phân tích nguyên tố của sản phẩm thu được trong Ví dụ 14 cho kết quả sau: 64,52 %C, 6,83 %H, 9,73 %N (Lý thuyết: 64,61 %C, 6,84 %H, 9,83 %N).

Phổ XRPD của sản phẩm thu được trong Ví dụ 14 I được thể hiện trên Hình 9. Phổ thể hiện rằng vortioxetin (DL)pyroglutamat dạng α cơ bản là ở dạng tinh thể. Vortioxetin (DL)pyroglutamat dạng α có phản xạ XRPD đặc trưng ở 14,27, 15,75, 17,06 và 18,59 (°2 θ), như ở 7,42, 10,78, 13,58, 14,27, 14,60, 15,75, 17,06 và 18,59(°2 θ), như ở 7,42, 10,78, 13,58, 13,99, 14,27, 14,60, 15,75, 15,90, 16,89, 17,06, 17,87 và 18,59 (°2 θ). Tất cả các giá trị bằng $\pm 0,1$ °2 θ .

Biểu đồ nhiệt DSC của sản phẩm thu được trong Ví dụ 14 được thể hiện trên Hình 10. Vortioxetin (DL)pyroglutamat dạng α có điểm nóng chảy 178,2 °C (giá trị khởi đầu).

Biểu đồ nhiệt TGA của sản phẩm thu được trong Ví dụ 14 được thể hiện trên Hình 11. Như được chứng minh bằng dữ liệu vortioxetin (DL)pyroglutamat dạng α không mất trọng lượng trước điểm nóng chảy.

Phổ DVS của sản phẩm thu được trong ví dụ 14 được thể hiện trên Hình 12. Phổ thể hiện rằng vortioxetin (DL)pyroglutamat dạng α không hút ẩm. Độ ẩm tương đối được hấp thụ dưới 0,3% đến 95%.

200 mg vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α được hòa tan trong 200 μ l nước ở nhiệt độ phòng. Do sự thay đổi về thể tích, nồng độ được đo đến 278 mg/ml. Từ đó xác định được độ tan bằng ít nhất 278 mg/ml.

Ví dụ 16 – Điều chế vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α

Muối vortioxetin HBr (750 g), metyl tetrahydrofuran (10,5 L) và nước (3 L) được khuấy trong bình phản ứng. Thêm dung dịch natri hydroxit (27,7 %, 3,8 L) vào hỗn hợp này và hỗn hợp được gia nhiệt đến khoảng 70°C. Khi dung dịch trong được tạo thành, dừng khuấy và để phản ứng đứng yên để cho các pha tách ra. Giữ lại pha hữu cơ và loại bỏ pha nước. DL-axit pyroglutamic (0,263 kg) được thêm vào pha hữu cơ, sau đó giảm thể tích bằng cách chưng cất (xấp xỉ 8 L được loại bằng cách chưng cất). Hỗn hợp này sau đó được làm nguội xuống khoảng 10°C và sản phẩm được tách ra bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa bằng metyl tetrahydrofuran lạnh (2 L) và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra muối vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α mong muốn (803 g). Dạng tinh thể được xác nhận bằng XRPD.

Ví dụ 17 Nghiên cứu lâm sàng với vortioxetin HBr trong chế phẩm bao ruột

Ba chế phẩm bao ruột khác nhau được điều chế với lõi giống nhau như được thể hiện dưới đây:

Liều (mg)	1
Khối lượng viên nén (mg)	15
	% trọng lượng/trọng lượng
Vortioxetin HBr	8,47
Xenluloza vi tinh thể	15,00
Manitol	69,53
Hydroxypropylxenluloza	3,0
Natri tinh bột glycolat (Loại A)	3,0
Magiê stearat	1,0
Tổng cộng	100

Vortioxetin HBr (phân bố cỡ hạt X_{10} 1,9 μm ; X_{50} 9,3 μm ; X_{90} 49 μm ; X_{99} 150 μm , tất cả thể tích nghĩa là đường kính) được trộn với manitol, xenluloza vi tinh thể và hydroxypropylxenluloza trong nền chất lỏng và nghiền hạt, nước được thêm vào, và hỗn hợp được tạo hạt đến khi các hạt được làm khô và được sàng. Các hạt được trộn với

xenluloza vi tinh thể và natri tinh bột glycolat (loại A) trong máy trộn cùng với magiê stearat. Hạt tạo thành được nén vào lõi viên nén sử dụng máy dập 3mm.

Lõi viên nén sau đó được bao với chất bao phụ của Opadry Pink (3,5% trọng lượng/trọng lượng) và ba chất bao ruột khác nhau để đạt được giải phóng ở độ pH trên 5,5, độ pH trên 6,0 và độ pH trên 7,0. Huyền phù bao được chỉ ra dưới đây. Eudragit L 30 D-55, Eudragit L100 và Eudragit FS 30 D được sử dụng lần lượt tương đương với 15,3 mg/cm², 18 mg/cm² và 11 mg/cm².

Việc bao phụ được áp dụng để tạo ra viên nén nhỏ có hình cầu hơn để đạt được việc bao đồng nhất hơn với polyme ruột. Opadry Pink là chất bao tạo màu chứa hypromeloza loại 2910, titan dioxit, polyetylen glycol 400 và oxit sắt đỏ. Chế phẩm của Eudragit L 30 D-55, Eudragit L100 và Eudragit FS 30 D được bàn đến ở trên. PlasAcryl T20 là chất tạo dẻo bán trên thị trường chứa glyxerol monostearat, trietyl xitrat và polysorbat 80.

% trọng lượng/trọng lượng	Opadry	L 30 D-55 Giải phóng ở độ pH trên 5,5	L 100 Giải phóng ở độ pH trên 6,0	FS 30 D Giải phóng ở độ pH trên 7,0
Opadry	15			
Eudragit L 30 D-55		57,9		
Eudragit L100			9,95	
Eudragit FS 30 D				60,6
Trietyl xitrat		0,9	4,98	
Talc			4,98	
Glyxerol monostearat				0,72
1N NH ₃			5,6	
PlasAcryl T20		8,7		9,1
Nước	85	32,5	74,49	29,58
Tổng (%)	100	100	100	100

Viên nang chứa viên nén nhỏ như được điều chế ở trên (20 mg vortioxetin không bazơ) được thử cùng với 20 mg viên nén IR (bán trên thị trường, được kết nang) trong thử nghiệm một tâm, ngẫu nhiên, mù kép, chéo 4 đường, liều đơn ở phụ nữ khỏe mạnh. Mỗi lần dùng liều cách nhau bằng ít nhất thời gian rửa trôi là 21 ngày. Sau khi dùng liều, mẫu máu được lấy ở thời điểm định trước lên đến 72 giờ để phân tích các mức huyết tương vortioxetin.

Viên nén 20 mg bán trên thị trường chứa manitol, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropylxenluloza, natri tinh bột glycolat, magiê stearat và chất bao màng chứa hypromeloza, titan dioxit, polyetylen glycol 400 và chất nhuộm màu.

Bảng dưới đây đưa ra dữ liệu tác dụng dược động học trung bình đối với mỗi trong số bốn nhánh, và đồ thị nồng độ huyết tương – thời gian được thể hiện trên Hình 17.

	20 mg IR N=37	20 mg được bao ruột (pH 5,5) N=36	20 mg được bao ruột (pH 6,0) N=38	20 mg được bao ruột (pH 7,0) N=35
AUC _{0-72 giờ} (ng h/ml)	366	201	214	46,8
C _{max} (ng/ml)	9,84	4,37	4,77	0,797

Dữ liệu thống kê liên quan được thể hiện dưới đây

Thông số	So sánh (Thử nghiệm với Đối chứng)	Tỷ lệ và 90% CI của tỷ lệ (Thử nghiệm:Đối chứng)
AUC _{0-72 giờ} (ng h/ml)	20 mg EC pH 5,5 với 20 mg IR	0,555 (0,505, 0,610)
	20 mg EC pH 6,0 với 20 mg IR	0,599 (0,556, 0,646)
	20 mg EC pH 7,0 với 20 mg IR	0,0991 (0,0802, 0,122)

$C_{\max}$ (ng/ml)	20 mg EC pH 5,5 với 20 mg IR	0,404 (0,330, 0,494)
	20 mg EC pH 6,0 với 20 mg IR	0,484 (0,444, 0,528)
	20 mg EC pH 7,0 với 20 mg IR	0,0497 (0,0372, 0,0664)

CI: Khoảng thời gian tin cậy.

Tương đương sinh học thường cần tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,15.

Ví dụ 18 Tốc độ phân rã bên trong đối với muối vortioxetin

Tốc độ phân rã bên trong (IDR) được thể hiện là mg vortioxetin phân rã cho mỗi cm^2 diện tích mỗi phút. Tốc độ phân rã bên trong được đo sử dụng "phương pháp đĩa quay" (thiết bị máy phay chép hình μDISS từ Pion Instruments).

Để xác định bề mặt từ đó hợp chất thử phân rã, các đĩa tiểu hình hóa của hợp chất thử tinh khiết nén được thực hiện (10mg). Đĩa giữ hợp chất thử được chèn vào cốc Teflon chứa nam châm nhúng. Cốc được chèn vào lọ chứa 20 ml môi trường tan rã ($37^\circ\text{C}/200$ vòng/phút). Hợp chất thử tan rã được đo bởi hệ dò quang sợi (200 – 400 nm). Nồng độ được xác định bằng cách so sánh với dung dịch tiêu chuẩn và lượng được tính toán của hợp chất thử được giải phóng (dưới dạng bazơ tự do) cho mỗi diện tích bề mặt được vẽ đồ thị theo thời gian. Đường dốc chỉ ra tốc độ phân rã bên trong. Việc đo được thực hiện ở 2 phiên bản. Môi trường phân rã là 50 mM Tris ở pH 6,8. Vortioxetin HBr dạng β được xác định trong WO 2007/144005 (xem ví dụ 4c và 4d).

Muối	IDR (trung bình của 2 lần xác định (mg/cm ² /phút)
HBr (dạng β)	0,10
L-Pyroglutamat	14,9
DL-Pyroglutamat	14,7

Ví dụ 19 Nghiên cứu tiền lâm sàng với muối vortioxetin trong chế phẩm bao ruột ở chó

Hai chế phẩm vortioxetin bao ruột khác nhau được so với viên nén IR bán trên thị trường và dung dịch của vortioxetin. Chế phẩm bao ruột thứ nhất chứa vortioxetin

HBr, được giải phóng ở pH trên 5,5 và được điều chế như chỉ ra ở Ví dụ 17. Chế phẩm bao ruột thứ hai chứa vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α với chế phẩm lõi như được chỉ ra dưới đây:

Liều (mg)	1
Khối lượng viên nén (mg)	15
	% trọng lượng/trọng lượng
Vortioxetin pyroglutamat	9,55
Xenluloza vi tinh thể	86,45
Croscarmellose natri	3,0
Magiê stearat	1,0
Tổng cộng	100

Lõi viên nén được điều chế bằng cách nén trực tiếp. Hỗn hợp trộn trước được điều chế bằng cách trộn vortioxetin pyroglutamat với xenluloza vi tinh thể ở tỷ lệ 1:1. Xenluloza vi tinh thể còn lại và croscarmellose natri được thêm vào máy trộn. Cuối cùng, magiê stearat được thêm. Lõi viên nén được ép sử dụng máy dập 3mm.

Viên nén lõi được bao phủ bằng Opadry Pink (20% trọng lượng/trọng lượng) trước khi bao bằng Eudragit L30 D-55 để thu được độ pH giải phóng trên 5,5. Huyền phù bao được chỉ ra dưới đây:

% trọng lượng/trọng lượng	Opadry	L 30 D-55
Eudragit L 30 D-55		57,9
Opadry Pink	15	
Trietyl xitrat		0,9
PlasAcryl T20		8,7
Nước	85	32,5

Tổng cộng (%)	100	100
----------------------	------------	------------

Phương pháp sử dụng cho nghiên cứu *in vivo* ở chó được chấp thuận bởi Ủy ban đạo đức thể chế theo luật Hà Lan quy định các thử nghiệm trên động vật và phù hợp với chỉ dẫn Châu Âu 2010/63/EU, và hướng dẫn NIH về sức khỏe động vật. Chó săn đực được sử dụng cho thiết kế nghiên cứu chéo không ngẫu nhiên, với trọng lượng trung bình nằm trong khoảng từ 9,23 đến 11,2 kg. Động vật được cho ăn hai lần mỗi ngày với xấp xỉ 240 gram khẩu phần cho chó được chứng nhận (Beijing Vital Keao Feed Co., Ltd. Beijing, Trung Quốc) và giữ trong phòng với độ ẩm tương đối được kiểm soát và theo dõi (40% đến 70%RH) và nhiệt độ từ 18°C đến 26° với 10 đến 20 thay đổi không khí/giờ. Phòng ở chu kỳ 12-giờ sáng/tối trừ khi cần gián đoạn bởi các hoạt động nghiên cứu.

Trước khi cho dùng chế phẩm này, động vật được cho ăn buổi chiều (vào 3:30 đến 4:00 pm) trước ngày dùng thuốc và thức ăn còn lại được bỏ đi vào buổi sáng. Dùng thức ăn đến 10 giờ sau khi dùng thuốc. Động vật được tự do uống nước trong suốt nghiên cứu. 30 phút trước khi dùng chế phẩm qua đường miệng động vật được tiêm trong cơ với 6 µg/kg pentagastrin trong dung dịch nước muối. Động vật được cho dùng qua đường miệng 20 mg vortioxetine hoặc là một trong ba viên nén hoặc dung dịch qua đường miệng chứa 1 mg/mL của vortioxetin được hòa tan trong 5% 2-hydroxypropyl-β-xyclodextrin. Ngay sau khi dùng viên nang/viên nén, nước được đưa vào miệng động vật ở thể tích liều bằng khoảng 10 mL /động vật để giúp nuốt viên nang.

Mẫu máu được gom sau khi cho dùng qua đường miệng vortioxetin trước liều, 5, 15, và 30 phút cũng như sau 1, 2, 4, 6, 8, 12 và 24 giờ để phân tích mức vortioxetin trong huyết tương. Đồ thị nồng độ huyết tương-thời gian được thể hiện trên Hình 14, và bảng dưới đây đưa ra dữ liệu được động học trung bình.

	20 mg HBr IR N=4	20 mg HBr EC N=4	20 mg pyroglutamat EC N=4	20 mg dung dịch dùng qua đường miệng HBr
--	-----------------------------------	---	--	---

				N=4
AUC _{0-24giờ} (ng h/ml)	553	245	481	631
C _{max} (ng/ml)	49,9	19,4	45,5	58,6

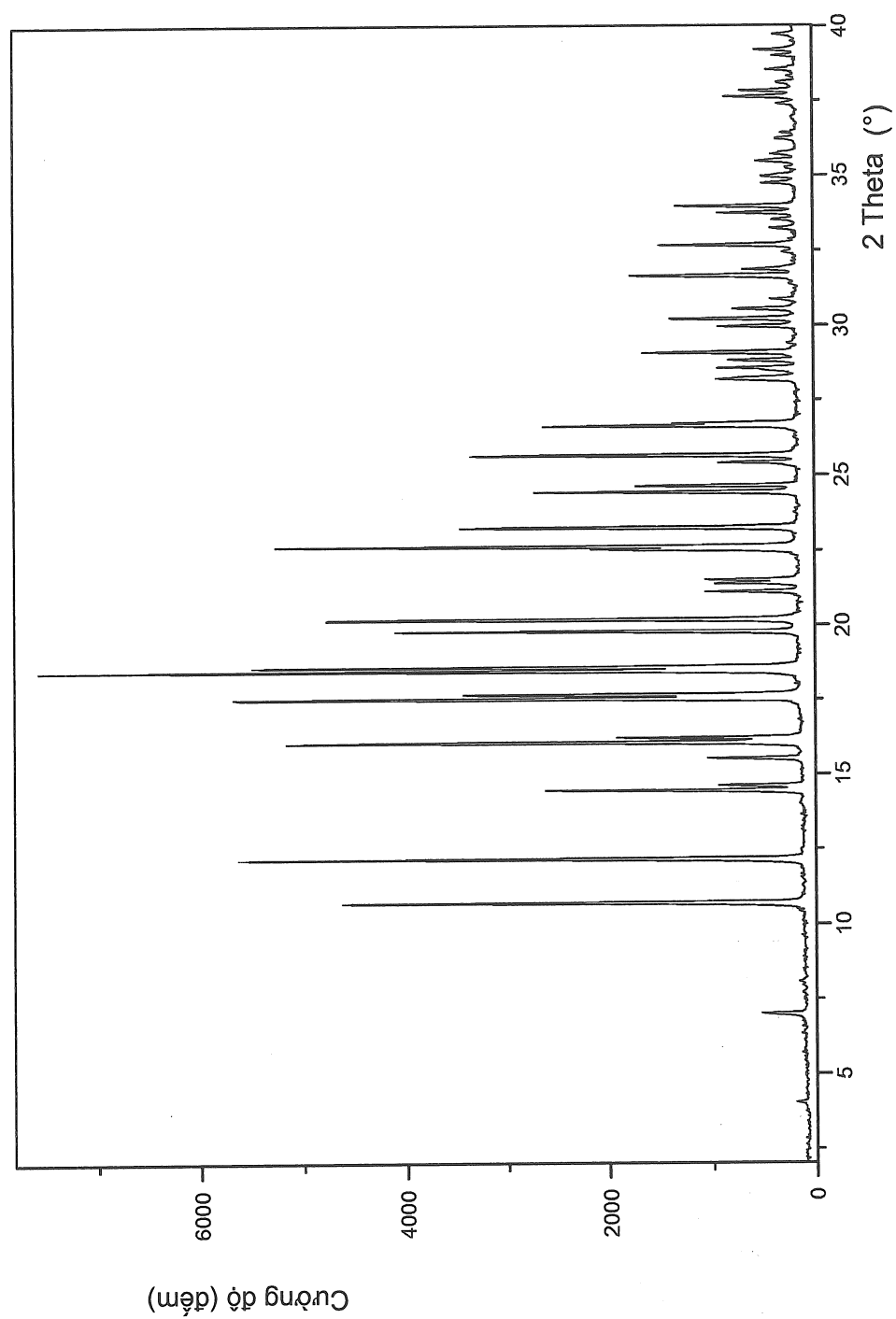
Dữ liệu thống kê liên quan được thể hiện trong bảng sau

Thông số	So sánh (Thử nghiệm với Đối chứng)	Tỷ lệ và 90% CI của Tỷ lệ này (Thử nghiệm:Đối chứng)
AUC _{0-72giờ} (ng h/ml)	20 mg IR với 20 mg HBr EC	0,44 (0,30, 0,65)
	20 mg IR với 20 mg pyroglutamat EC	0,83 (0,65, 1,06)
	20 mg IR với 20 mg dung dịch	1,17 (1,05, 1,30)
C _{max} (ng/ml)	20 mg IR với 20 mg HBr EC	0,39 (0,34, 0,45)
	20 mg IR với 20 mg pyroglutamat EC	0,84 (0,51, 1,37)
	20 mg IR với 20 mg dung dịch	1,16 (0,92, 1,44)

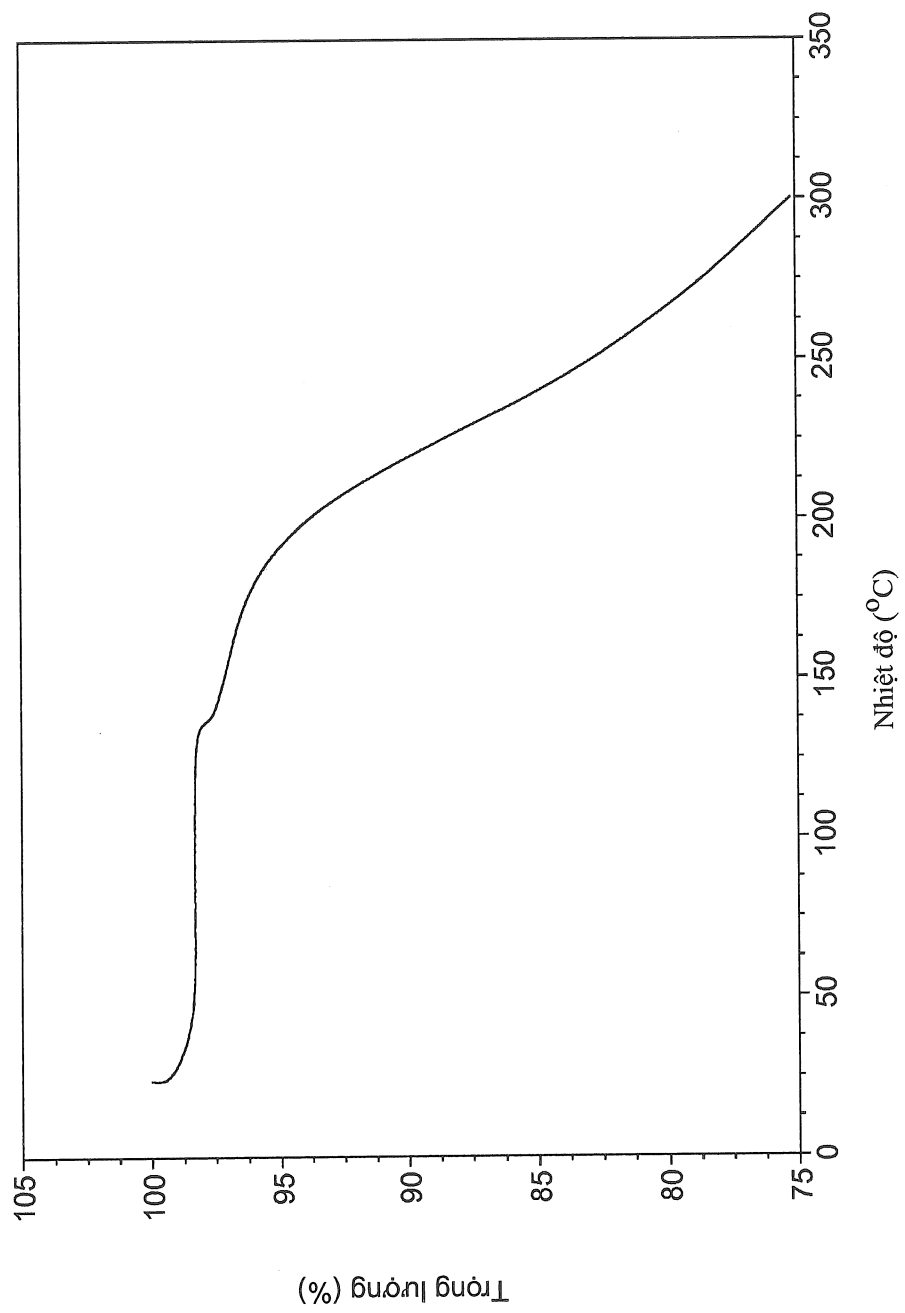
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất vortioxetin pyroglutamat.
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ vortioxetin (L)-pyroglutamat, vortioxetin (D)-pyroglutamat và vortioxetin (DL)-pyroglutamat.
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là vortioxetin (L)-pyroglutamat hoặc vortioxetin (D)-pyroglutamat ở dạng tinh thể có phản xạ XRPD ở 10,72, 12,14, 16,22 và 18,59 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$).
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là vortioxetin (DL)-pyroglutamat monohydrat ở dạng tinh thể có phản xạ XRPD ở 6,16, 9,25, 17,68 và 18,12 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$).
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là vortioxetin (DL)-pyroglutamat dạng α ở dạng tinh thể có phản xạ XRPD ở 14,27, 15,75, 17,06 và 18,59 ($^{\circ}2\theta$) ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$).
6. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 cùng với ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.
7. Dược phẩm tạo gel chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và muối.
8. Chế phẩm gel chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, muối và nước.
9. Dược phẩm rắn để dùng qua đường miệng chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và lớp bao ruột.
10. Phương pháp điều chế gel, phương pháp này bao gồm việc trộn hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, muối và dung dịch nước.

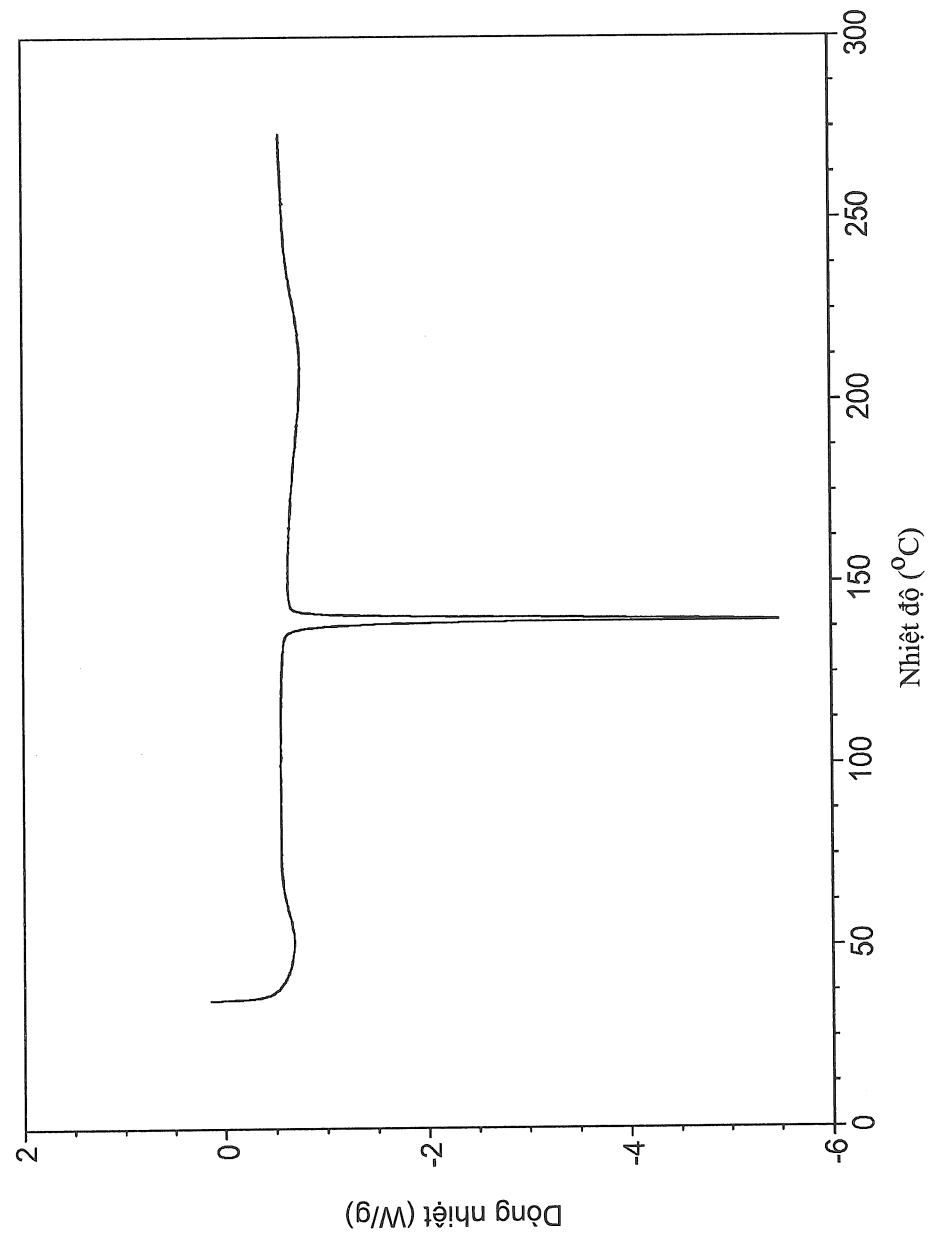
Hình 1



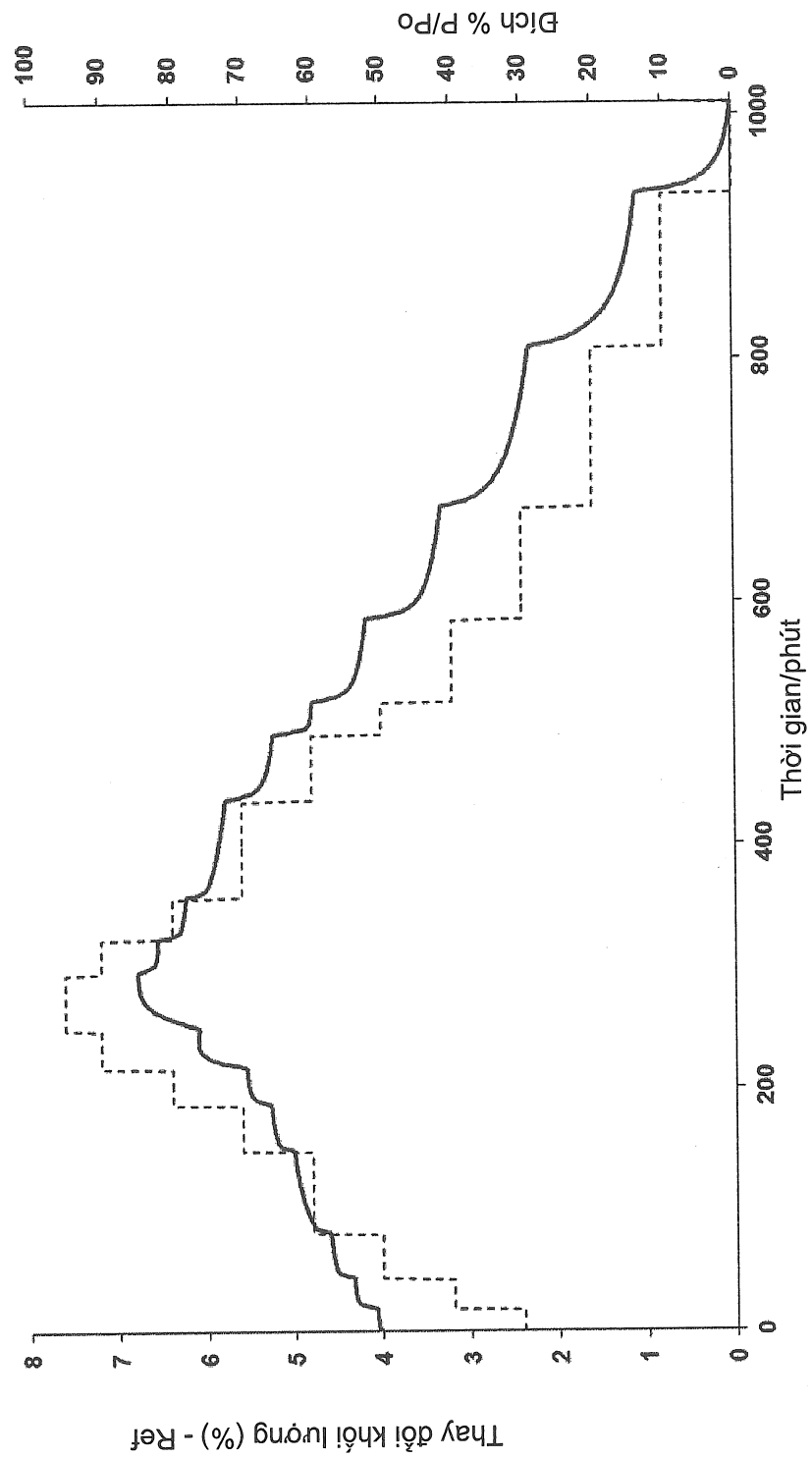
Hình 2



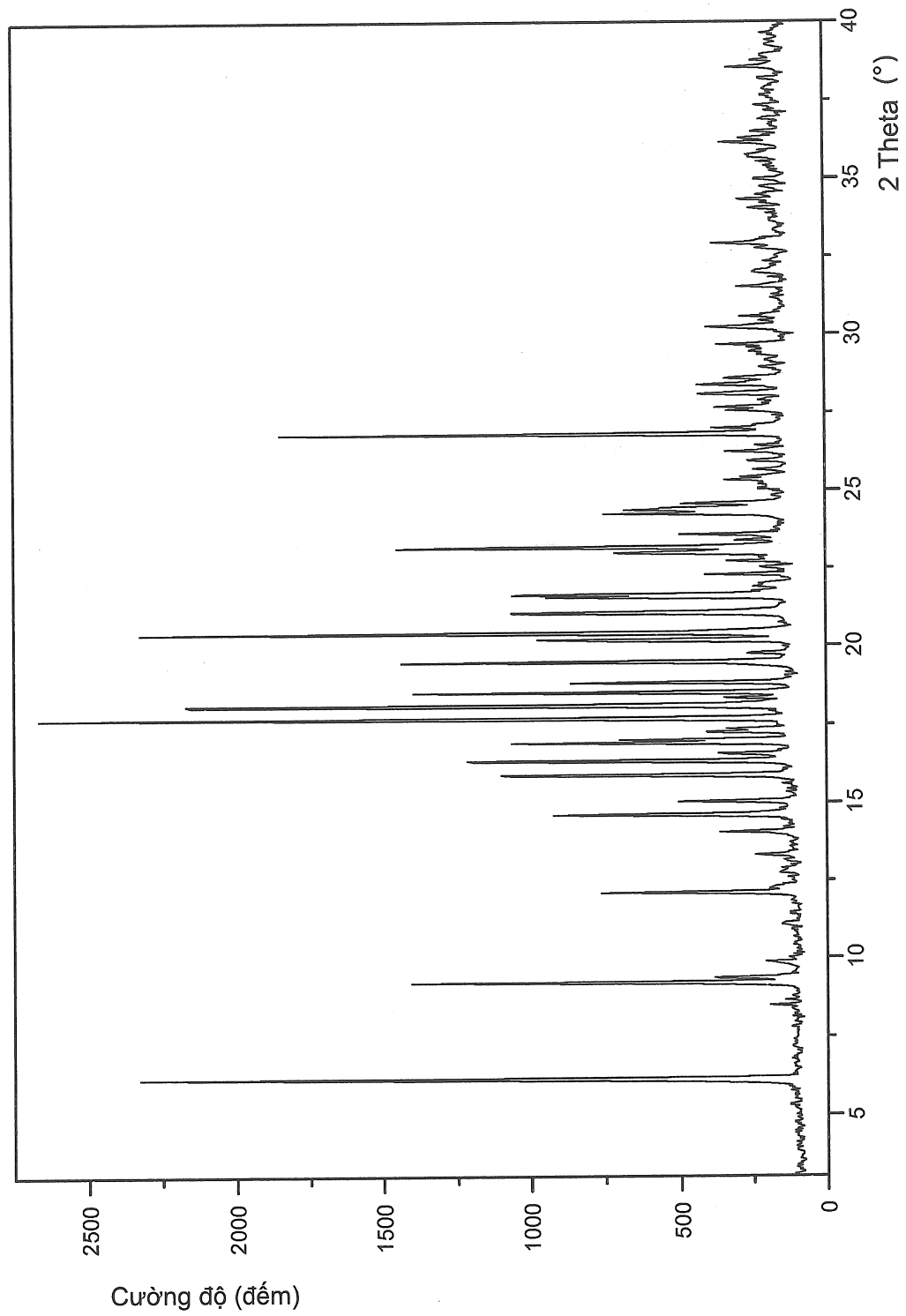
Hình 3



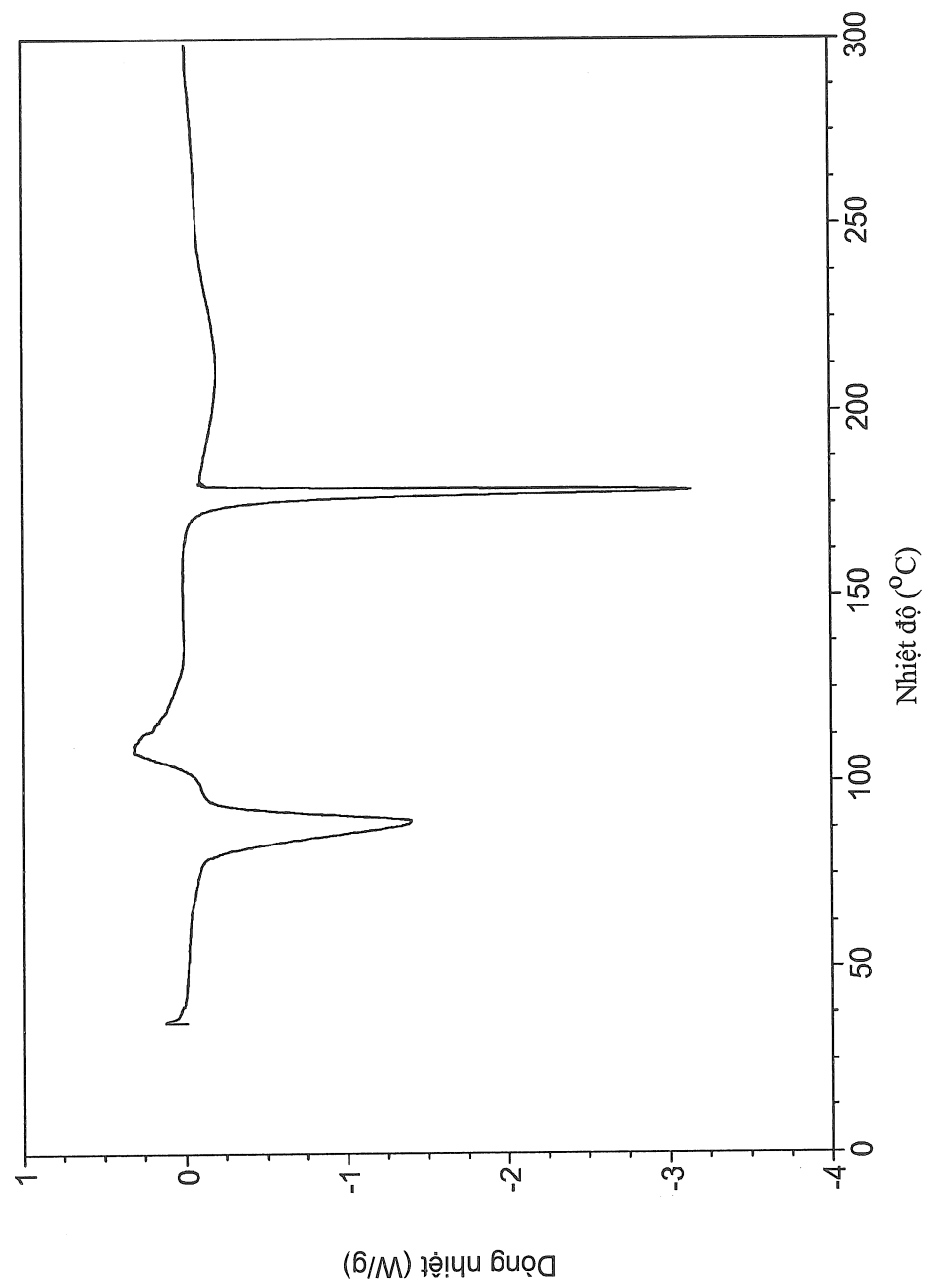
Hình 4



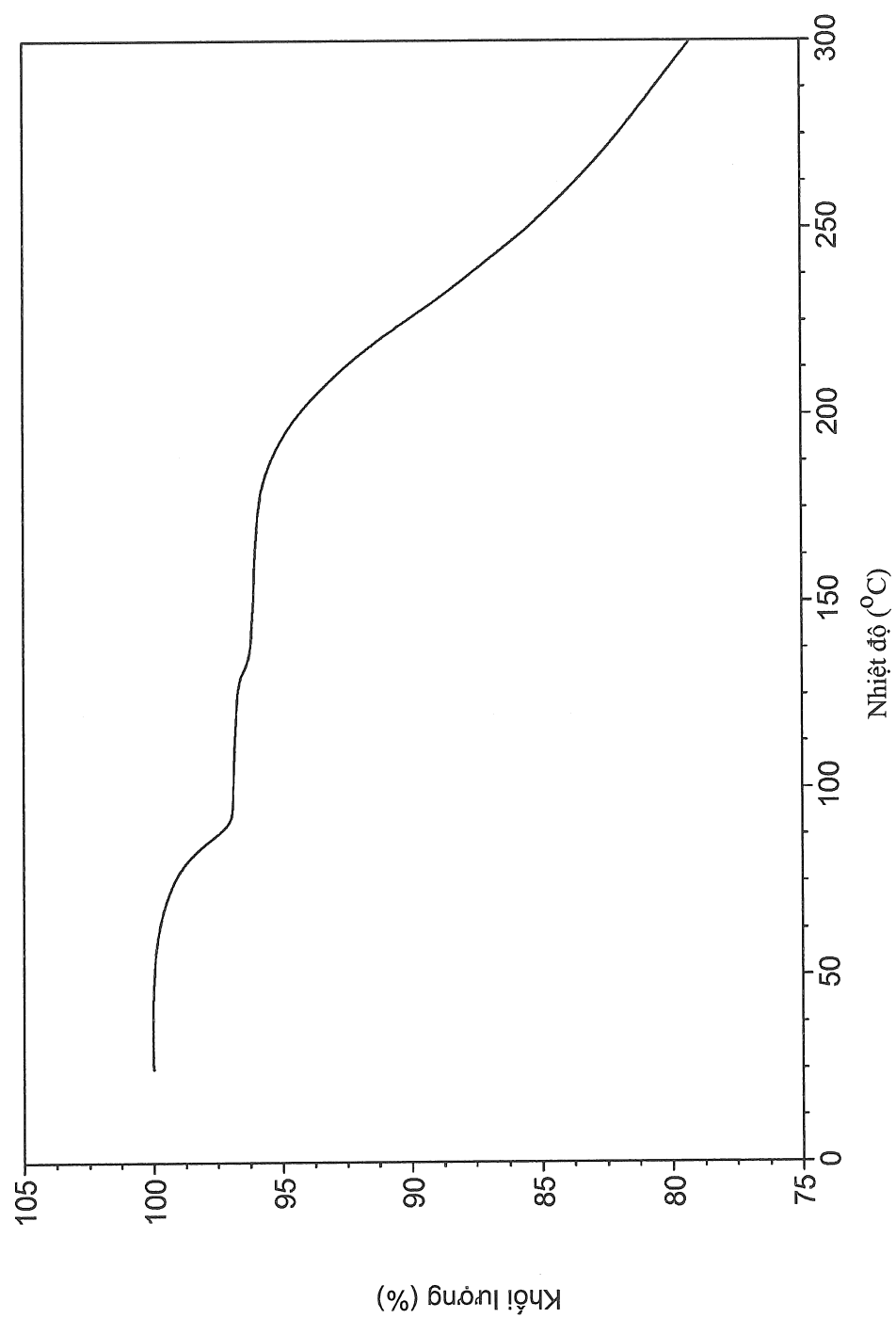
Hình 5



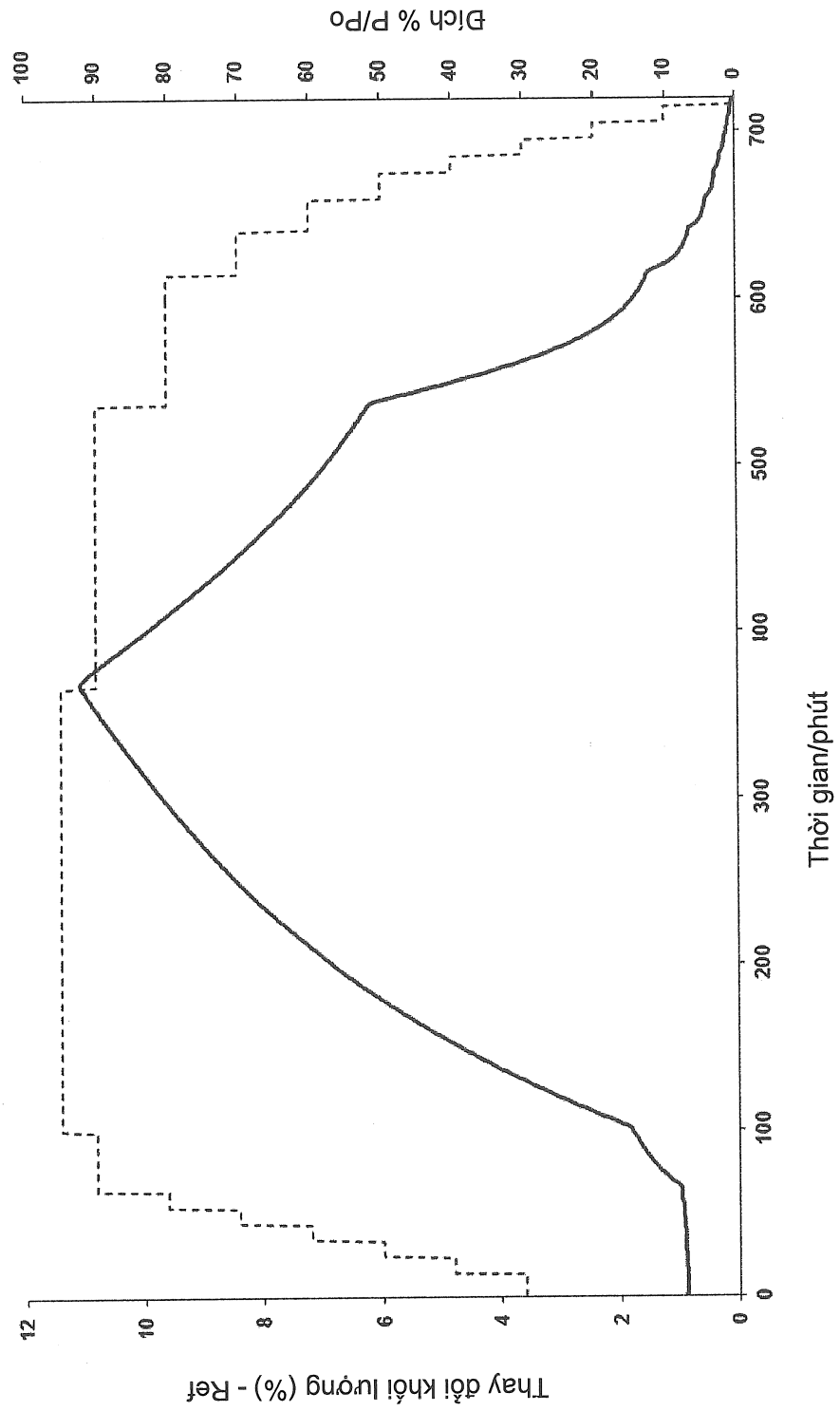
Hình 6



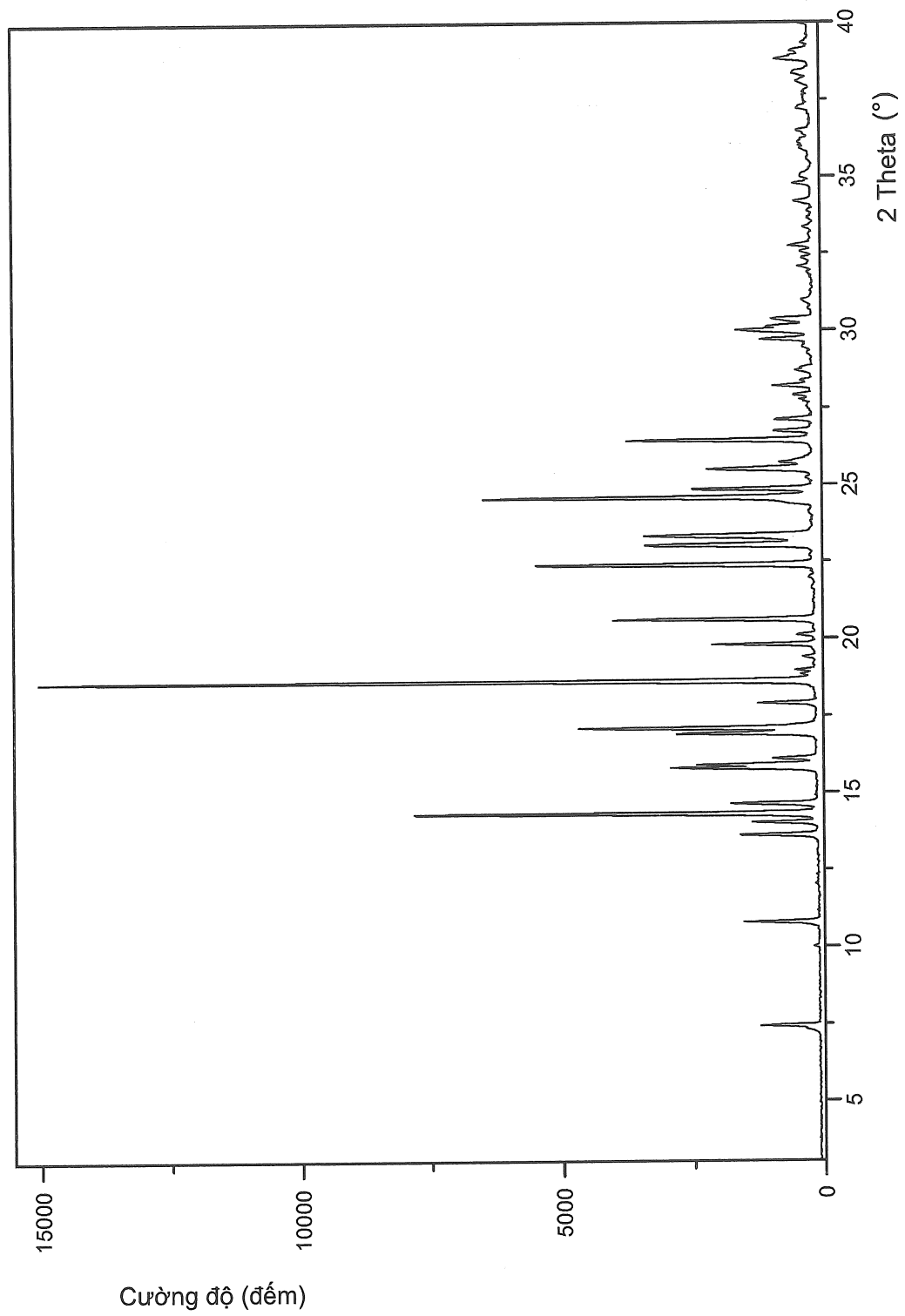
Hình 7



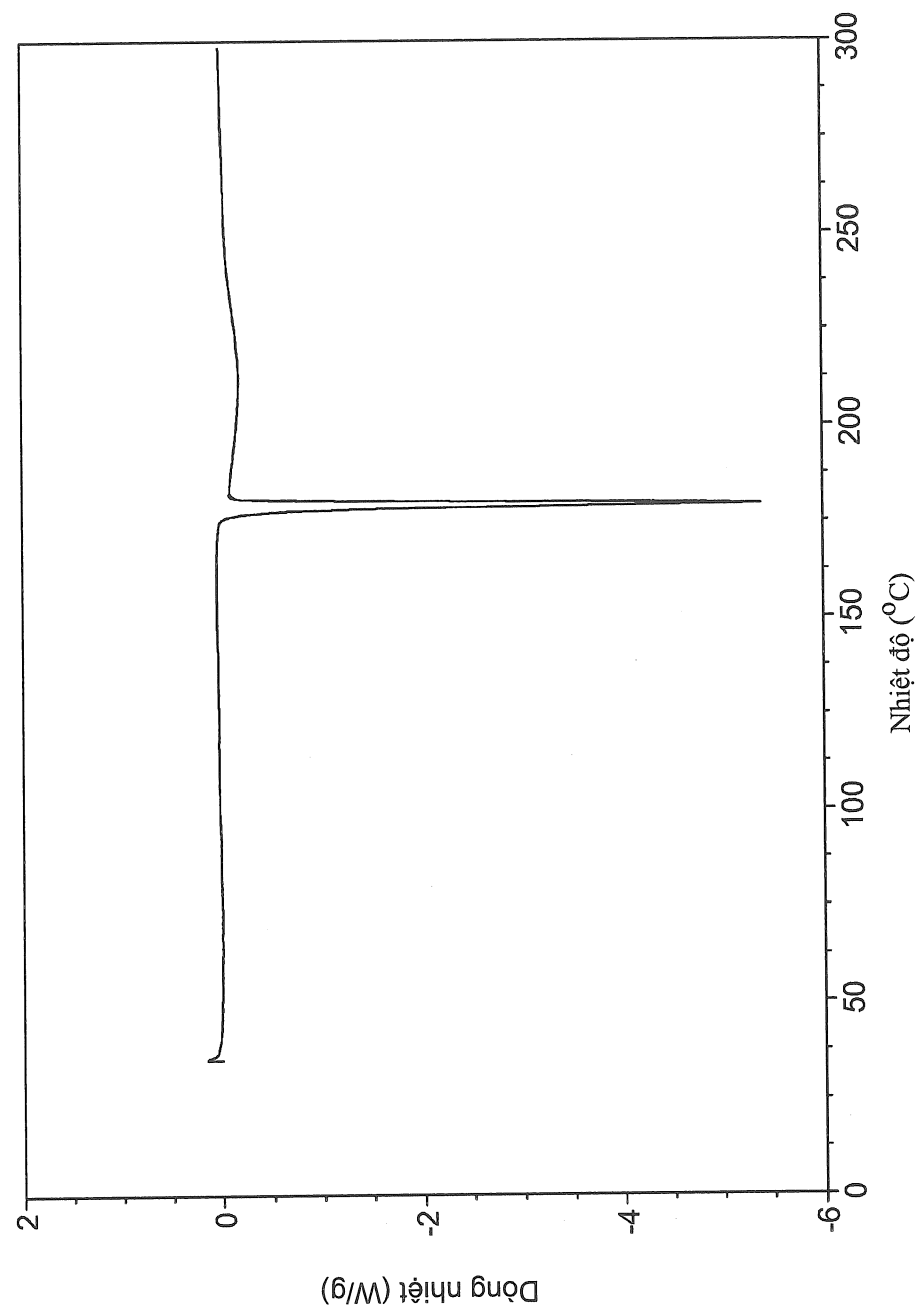
Hình 8



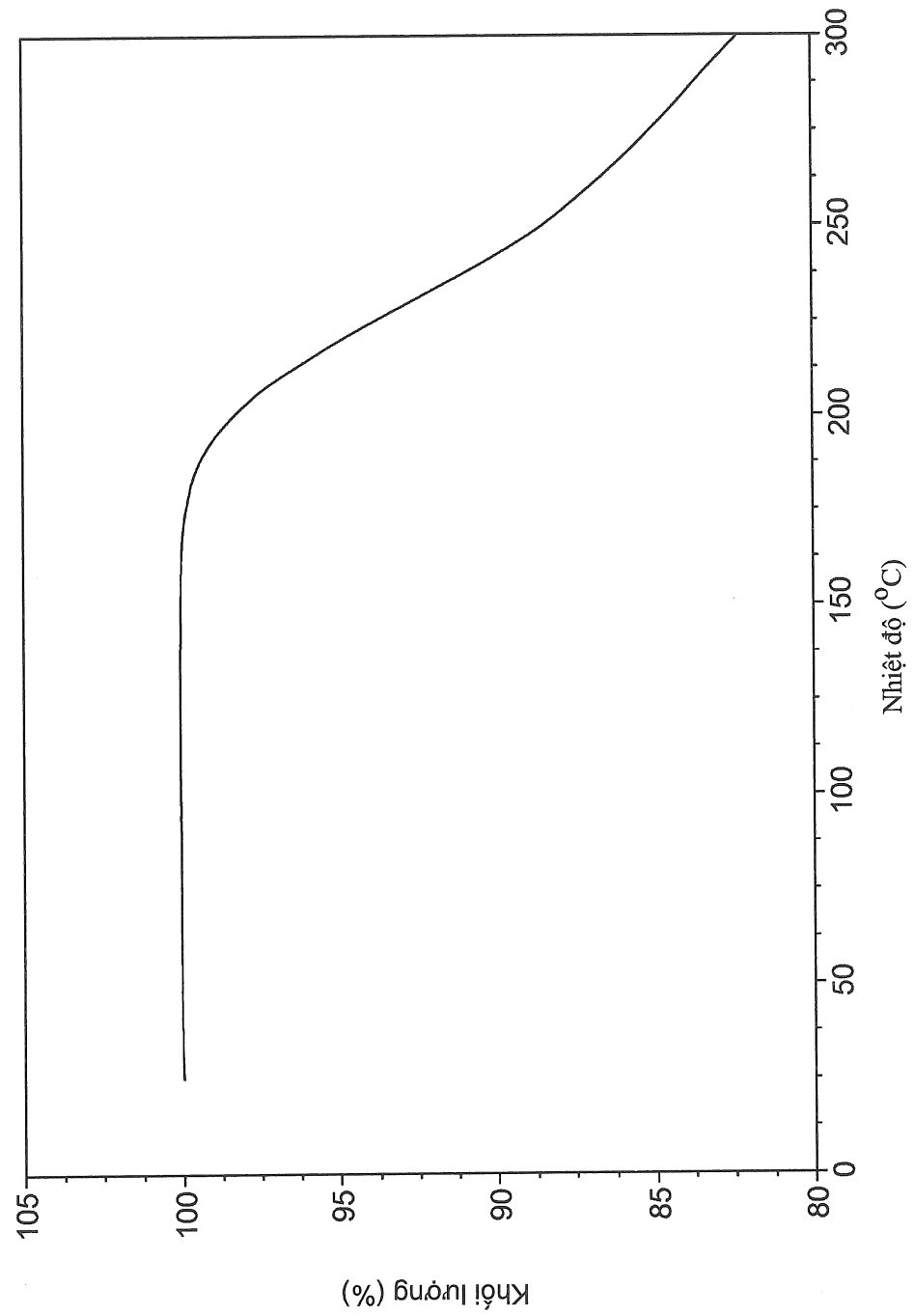
Hình 9



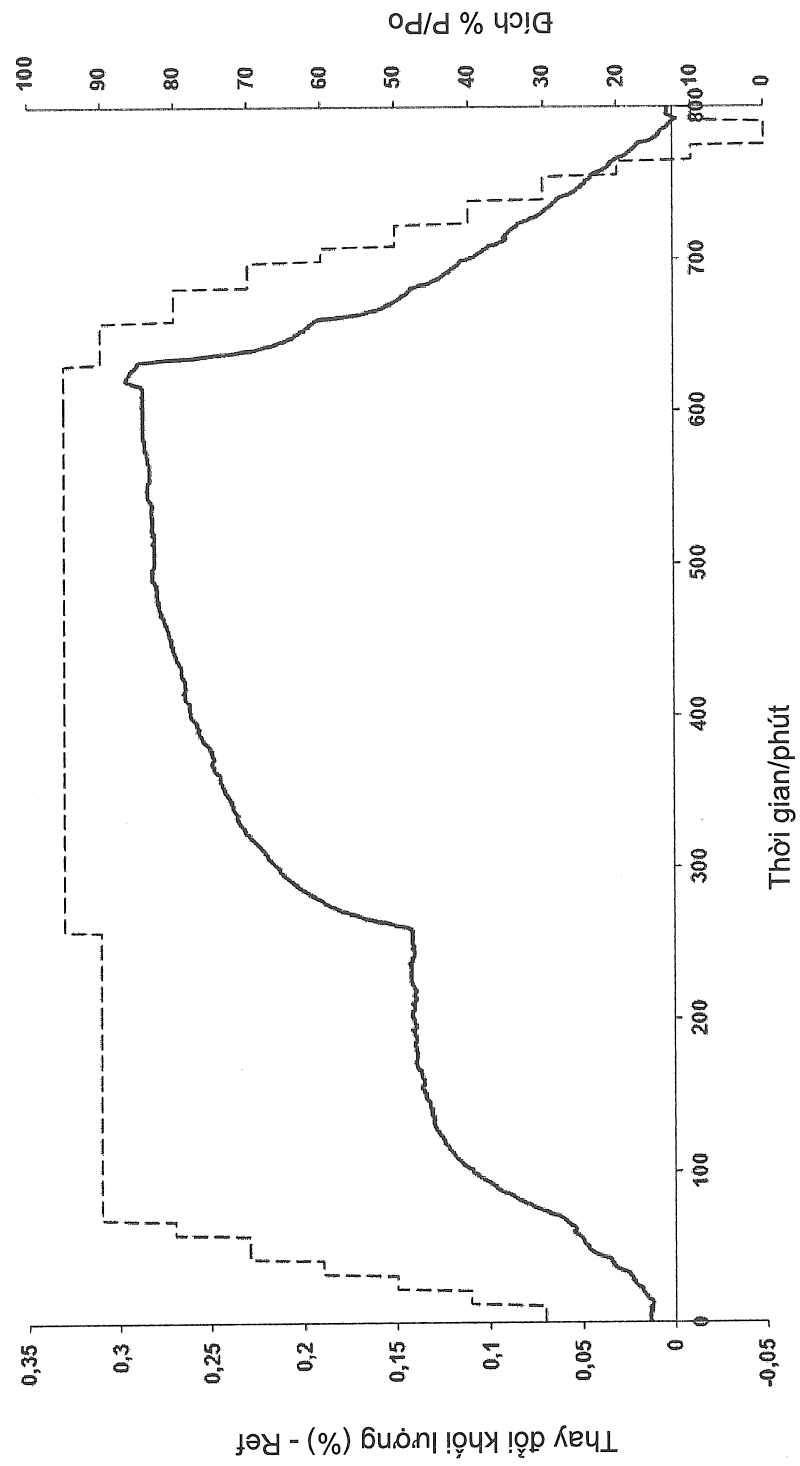
Hình 10



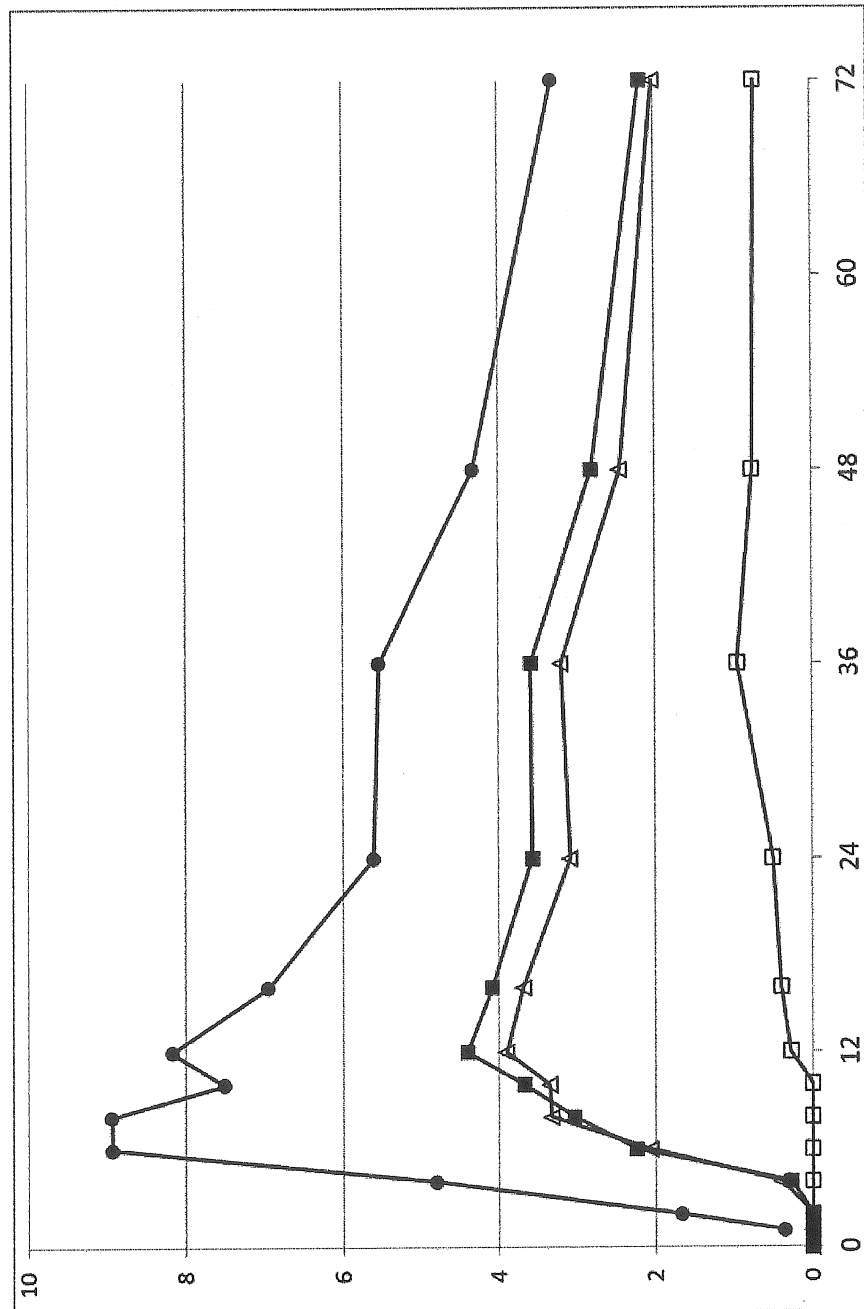
Hình 11



Hình 12



Hình 13



Hình 14

