



(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)



1-0034833

(51)⁷ A61K 31/4188; A61K 31/7072; A61P 25/28; A61K 45/06; A61P 25/02; A61P 25/24; A61K 31/7068; A61K 31/708 (13) B

(21) 1-2019-06975 (22) 30/05/2018
(86) PCT/EP2018/064125 30/05/2018 (87) WO 2018/219977 06/12/2018
(30) 17173760.4 31/05/2017 EP
(45) 27/02/2023 419 (43) 25/06/2020 387ASC
(73) METYS PHARMACEUTICALS AG (CH)
Gerbergasse 30, CH-4001 Basel, Switzerland
(72) SCHERZ, Michael (CH); FARINA, Carlo (IT).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM CHỨA (R)-3,6,7,7A-TETRAHYDRO-1H-PYROLO[1,5-A]IMIDAZOL-2,5-DION ((R)-DIMIRAXETAM (1)) VÀ (S)-3,6,7,7A-TETRAHYDRO-1H-PYROLO[1,5-A]IMIDAZOL-2,5-DION ((S)-DIMIRAXETAM (2)) Ở TỶ LỆ KHÔNG RAXEMIC, DƯỢC PHẨM CHỨA CHẾ PHẨM NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP BÀO CHẾ CHẾ PHẨM HOẶC DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa các chất đồng phân đối ảnh của 3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrol[1,5-a]imidazol-2,5-dion và các solvat hoặc đồng tinh thể dược dụng của nó với tỷ lệ nhất định, và dược phẩm chứa chế phẩm này. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp để bào chế chế phẩm hoặc dược phẩm nêu trên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm và bộ kit chứa (*R*)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrolo[1,5-a]imidazol-2,5-dion ((*R*)-dimiraxetam (1)) và (*S*)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrolo[1,5-a]imidazol-2,5-dion ((*S*)-dimiraxetam (2)) ở phạm vi tỷ lệ nhất định và các solvat hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, được phẩm chứa chế phẩm này, mô tả cách sử dụng chúng làm thuốc và mô tả việc sử dụng chế phẩm hoặc được phẩm hoặc bộ kit theo sáng chế để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn điển hình và tốt hơn là được chọn từ thần kinh cảm giác ngoại biên, tốt hơn là đau thần kinh ngoại biên và các triệu chứng khác của thần kinh cảm giác ngoại biên; và các tình trạng thần kinh-tâm thần, như co giật; trầm cảm; hoặc suy giảm nhận thức; và các bệnh neuron vận động, như xơ cứng teo cơ một bên. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm hoặc được phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit glutamic là một chất dẫn truyền thần kinh kích thích có mặt rộng rãi trong não. Dấu hiệu đầu tiên về vai trò của nó là vật đưa kích thích xuất hiện ở năm 1950, khi được quan sát thấy rằng việc sử dụng trong tĩnh mạch glutamat gây co giật. Tuy nhiên, sự phát hiện của toàn bộ hệ dẫn truyền thần kinh glutamat, với các enzym sinh tổng hợp và dị hóa, cơ chế hấp thu tế bào, dự trữ nội bào và hệ thống giải phóng, và các kênh ion bề mặt tế bào của nó và thụ thể liên kết protein G, không diễn ra cho đến năm 1970 và 1980, khi công cụ được lý thích hợp được xác định. Đó là vào năm 1990 rằng công cụ mới của sinh học phân tử đã tạo ra phương tiện để nhận dạng và phân loại phân tử kênh ion, thụ thể, chất vận chuyển, v.v. glutamat.

Các kênh ion liên kết màng được kiểm soát bởi axit amin glutamat và glyxin kích thích, và cũng đáp ứng với hợp chất xenobiotic N-metyl-D-aspartat (NMDA), kiểm soát dòng chảy của các cation hai hóa trị và hóa trị đơn vào các tế bào thần kinh trước tiếp hợp và sau tiếp hợp (xem Foster et al., *Nature* 1987, 329:395-396; Mayer et

al., *Trends in Pharmacol. Sci.* 1990, 11:254-260). Chúng là phân tử, sinh lý điện, và dược lý khác biệt với kênh ion dẫn cation được kiểm soát bởi glutamat đáp ứng với chất xenobiotic kainat hoặc axit alpha-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolepropionic (AMPA); và chúng khác biệt với họ thụ thể liên kết protein G được kiểm soát bởi glutamat, cũng gọi là thụ thể glutamat metabotropic.

Kênh ion được kiểm soát bởi glutamat ưu tiên NMDA có cơ sở cấu trúc tetrame khác loại: hai đơn vị GluN1 bắt buộc và hai đơn vị con thụ thể GluN2 thay đổi được mã hóa bởi gen GRIN1 và một gen trong số bốn gen GRIN2, tương ứng. Một hoặc các đơn vị con GluN2 có thể được thay thế tiềm năng bằng đơn vị con GluN3A hoặc GluN3B. Sản phẩm gen GRIN1 có 8 biến thể ghép nối trong khi có 4 gen GRIN2 khác nhau (GRIN2A-D) mã hóa bốn đơn vị con GluN2 khác biệt. Vị trí liên kết glyxin có trong đơn vị con GluN1 và vị trí gắn kết glutamat có trong đơn vị con GluN2 (Paoletti P et al., *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14(6):383- 400).

Nhiều lớp điều biến dị lập thể điện tích dương hoặc âm của kênh ion được kiểm soát bởi glutamat đã được mô tả; chúng liên kết kênh ion được kiểm soát bởi glutamat tại giao diện giữa các tiểu đơn vị của các miền gắn kết phối tử (LBD) của các kênh ion tương ứng, vị trí khác biệt với vị trí gắn kết glutamat hoặc glyxin có trong LBD (Sun et al., 2002; Jin et al., 2005; Hackos et al., 2016). Chất điều biến dị lập thể cũng được mô tả (Wang et al. 2017) gắn kết với miền xuyên màng của kênh ion được kiểm soát glutamat loại NMDA, trong đó môtip cấu trúc được bảo quản cao (cũng được gọi là “miền Lurcher”) hạn chế dòng ion qua lỗ khi kênh ion ở trong trạng thái đóng hoặc bị bất hoạt (Karakas và Furukawa, 2014; Lee et al., 2014; Ogden và Traynelis, 2013).

Chất điều biến dị lập thể của kênh ion được kiểm soát bởi glutamat có khả năng điều trị, và thậm chí hữu ích ở những cá thể khỏe mạnh, trong các lĩnh vực khác nhau, như sự hiểu biết, xử lý bộ nhớ, tâm trạng, sự chú ý, cảm xúc, bệnh neuron vận động, thần kinh cảm giác ngoại biên và nhận thức đau (Cull-Candy S et al., *Curr Opin Neurobiol.* 2001; 11(3):327-35).

Hợp chất điều biến chức năng thụ thể NMDA có thể hữu ích trong điều trị nhiều rối loạn thần kinh và tâm thần bao gồm nhưng không bị giới hạn ở rối loạn lưỡng cực (Martucci L et al., *Schizophrenia Res.* 2006; 84(2-3):214-21), rối loạn trầm cảm nặng (Li N et al., *Biol Psychiatry.* 2011; 69(8):754-61), trầm cảm kháng thuốc (Preskorn SH et al. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28(6):631-7) và rối loạn tâm trạng

khác (bao gồm tâm thần phân liệt (Grimwood S et al., *Neuroreport*. 1999; 10(3):461-5), trầm cảm trước khi sinh và sau khi sinh (Weickert CS et al. *Molecular Psychiatry* (2013) 18, 1185–1192), trầm cảm theo mùa, và tương tự; bệnh Alzheimer (Hanson JE et al., *Neurobiol Dis*. 2015; 74:254- 62; Li S et al., *J Neurosci*. 2011; 31(18):6627-38) và sa sút trí tuệ khác (Orgogozo JM et al. *Stroke* 2002, 33: 1834–1839), bệnh Parkinson (Duty S, *CNS Drugs*. 2012; 26(12):1017-32; Steece-Collier K et al., *Exp Neurol*. 2000; 163(1):239-43; Leaver KR et al. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008; 35(11):1388-94), chứng múa giật Huntington (Tang TS et al., *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(7):2602-7; Li L et al., *J Neurophysiol*. 2004; 92(5):2738-46), đa xơ cứng (Grasselli G et al., *Br J Pharmacol*. 2013; 168(2):502-17), suy giảm nhận thức (Wang D et al. 2014, *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18(10):1121-30), tổn thương đầu (Bullock MR et al., *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 890:51-8), tổn thương tủy sống, đột quỵ (Yang Y et al., *J Neurosurg*. 2003; 98(2):397-403), chứng động kinh (Naspolini AP et al., *Epilepsy Res*. 2012 Jun; 100(1-2):12-9), rối loạn chuyển động (ví dụ rối loạn vận động) (Morissette M et al., *Mov Disord*. 2006; 21(1):9-17), nhiều bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ xơ cứng teo cơ một bên (Fuller PI et al., *Neurosci Lett*. 2006; 399(1-2):157-61) hoặc thoái hóa thần kinh có liên quan đến vi khuẩn hoặc nhiễm khuẩn mạn tính, tăng nhãn áp (Naskar R et al. *Semin Ophthalmol*. 1999 Sep; 14(3):152-8), đau (ví dụ mạn tính, ung thư, hậu phẫu và đau thần kinh (Wu LJ và Zhuo M, *Neurotherapeutics*. 2009; 6(4):693-702), thần kinh đái tháo đường, nhức nửa đầu (Peeters M et al., *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 321(2):564- 72), thiếu máu cục bộ não (Yuan H et al., *Neuron*. 2015; 85(6):1305-18), viêm não (Dalmau J. et al., *Lancet Neurol*. 2008; 7(12):1091-8.), tự kỷ và rối loạn phổ tự kỷ (Won H. et al., *Nature*. 2012; 486(7402):261-5), rối loạn trí nhớ và học tập (Tang, Y. P. et al., *Nature*. 1999; 401(6748):63-9), rối loạn ám ảnh cưỡng chế (Arnold PD et al., *Psychiatry Res*. 2009; 172(2):136-9.), rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD) (Dorval KM et al., *Genes Brain Behav*. 2007; 6(5):444-52), PTSD (Haller J et al. *Behav Pharmacol*. 2011; 22(2):113-21; Leaderbrand K et al. *Neurobiol Learn Mem*. 2014; 113:35- 40), ù tai (Guitton MJ, và Dudai Y, *Neural Plast*, 2007; 80904; Hu SS et al. 2016; 273(2): 325-332), rối loạn giấc ngủ (giống như chứng ngủ rũ hoặc rất buồn ngủ ban ngày, patent WO 2009/058261 A1), chóng mặt và chứng giật cầu mắt (Straube A. et al., *Curr Opin Neurol*. 2005; 18(1):11-4; Starck M et al. *J Neurol*. 1997 Jan; 244(1):9-16), lo âu, rối

loạn tự miễn như lupus ban đỏ hệ thống thần kinh-tâm thần (Kowal C et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006; 103, 19854–19859) và ốm do nghiện (ví dụ nghiện rượu, nghiện thuốc) (Nagy J, 2004, *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2004; 3(3):169-79.; Shen H et al., *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(48):19407-12).

Các triệu chứng của thần kinh cảm giác ngoại biên, bao gồm một trong số các triệu chứng đáng chú ý nhất, đau thần kinh ngoại biên (Zilliox LA, 2017), là các điều kiện lâm sàng thường gặp: tỷ lệ hiện hành trong dân số nói chung đã được ước tính nằm trong khoảng từ 7% đến 10% (van Hecke O et al., 2014). Ở Mỹ, chỉ riêng bệnh thần kinh ngoại biên do tiểu đường gây đau đớn được ước tính ảnh hưởng đến khoảng 10 triệu người. Thần kinh cảm giác ngoại biên thường kháng điều trị và có liên quan đến việc bệnh nhân kém hài lòng với điều trị của họ. Một số loại thuốc đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc điều trị thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến thần kinh đái tháo đường và đau thần kinh zona, và các thuốc này thường được sử dụng để điều trị đau thần kinh có liên quan đến điều kiện khác là tốt. Những phương pháp điều trị này thường có tác dụng phụ không mong muốn và ngừng điều trị có thể có vấn đề. Điều quan trọng là nhận ra rằng ảnh hưởng nhiều khía cạnh thần kinh cảm giác ngoại biên của cuộc sống hàng ngày và có liên quan đến sức khỏe chung kém, giảm chất lượng cuộc sống, ngủ kém, và lo âu cao hơn và trầm cảm. Trong thực tế, phép đo chất lượng cuộc sống ở người với thần kinh cảm giác ngoại biên mạn tính được đánh giá là thấp đối với bệnh nhân mắc trầm cảm lâm sàng, bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim gần, hoặc đái tháo đường kiểm soát kém (Smith BH et al., 2007).

American Academy of Neurology đã công bố hướng dẫn thực hành về điều trị thần kinh đái tháo đường đau (Bril V et al., 2011), đau thần kinh zona (Dubinsky RM et al., 2004), và đau dây thần kinh số V (Gronseth G et al., 2008). Một số hướng dẫn thực hành lâm sàng khác để điều trị đau thần kinh cũng được công bố (Attal N et al., 2010; Moulin D, et al., 2014).

Bệnh thần kinh cảm giác thường được phân loại là trung ương hoặc ngoại biên, phụ thuộc vào vị trí tổn thương gây ra các triệu chứng. Ví dụ về các điều kiện có liên quan đến thần kinh cảm giác ngoại biên là thần kinh đái tháo đường, thần kinh có liên quan đến virus suy giảm miễn dịch ở người, viêm dây thần kinh ngoại biên cảm ứng bởi hóa học trị liệu, đau thần kinh zona, đau dây thần kinh số V, hội chứng đau cục bộ phức hợp, bệnh của một dây thần kinh bị nén, bệnh thần kinh - rễ, thần kinh viêm (đa

dây thần kinh hủy myelin do viêm mạn tính và cấp tính), bệnh lý thần kinh sau chấn thương, hoặc bệnh lý thần kinh chi ma.

Diễn hình, thần kinh cảm giác ngoại biên có cả triệu chứng âm và dương. Các triệu chứng tích cực bao gồm đau nhói dây thần kinh (“cảm giác tê”), cảm giác kiến bò, cảm giác giống như sa bụng hoặc đau xé, đau, như dao, triệu chứng như kéo hoặc siết chặt, đau như bỏng hoặc như đốt, hoặc điện giật. Các triệu chứng âm bao gồm tê, chết, hoặc cảm giác mang tất. Một vài khía cạnh duy nhất của thần kinh cảm giác ngoại biên bao gồm tăng cảm giác đau (đáp ứng tăng đối với kích thích đau thường); loạn cảm đau (đau do kích thích diễn hình không kích động đau); tăng cảm giác (độ nhạy cảm tăng với kích thích); dị cảm (cảm giác bất thường, dù bị kích thích hoặc tự phát); loạn cảm (cảm giác bất thường khó chịu); giảm cảm giác (giảm đau trong đáp ứng với kích thích đau thông thường); mất cảm giác đau (mất cảm giác đau); và vô cảm (mất cảm giác). Tín hiệu hoặc triệu chứng tích cực được cho là đại diện hoạt tính dư trong đường cảm giác do ngưỡng thấp hơn hoặc tính dễ bị kích thích tăng lên. Tín hiệu và triệu chứng tiêu cực được thể hiện như được giảm hoặc không có cảm giác và do mất chức năng cảm giác.

Trong khi một vài chất được lý đã được tìm thấy là có hiệu quả trong điều trị các triệu chứng về thần kinh cảm giác ngoại biên (Finnerup NB *et al.*, 2015), chỉ một số ít bệnh nhân mắc bệnh đau thần kinh thể hiện đáp ứng hoàn toàn đối với liệu pháp thuốc. Đối với phần lớn bệnh nhân, hợp lý khi mong muốn rằng việc điều trị sẽ làm cho cơn đau có thể chịu đựng được. Nói chung, giảm 30% cơn đau theo thang đánh giá 11 điểm được coi là quan trọng về mặt lâm sàng và cấu thành “sự giảm nhẹ vừa phải” hoặc “cải thiện hơn”. Cũng quan trọng để nhận ra và điều trị bệnh kèm theo, như lo âu và trầm cảm, và mục tiêu điều trị thứ hai có thể bao gồm cải thiện giấc ngủ, nâng cao chức năng, và nâng cao chất lượng cuộc sống. Các mục đích này đạt được tốt nhất khi liệu pháp được lý là một thành phần của phương pháp điều trị đa ngành để điều trị.

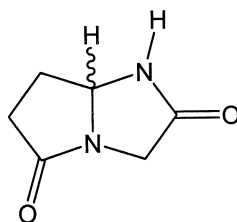
Thuốc giảm đau thần kinh được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt là carbamazepin, duloxetine, pregabalin, gabapentin, lidocain khu trú, và capsaixin khu trú. Thuốc giảm đau tramadol và opioit có hiệu quả trong các loại đau thần kinh khác nhau nhưng thường không được khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tiên vì lo ngại về sự an toàn lâu dài. Tuy nhiên, chúng được khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tiên trong bệnh lý đau thần kinh cấp, đau thần kinh do ung thư, và

các đợt cấp của cơn đau thần kinh nghiêm trọng. Việc sử dụng opioit mạnh (codein, morphin, oxycodon và fentanyl) trong điều trị các điều kiện bệnh đau thần kinh khác nhau là có thể gây ra tranh cãi và mối quan tâm về sức khỏe cộng đồng với số ca tử vong gia tăng liên quan đến opioit theo toa. Những rủi ro nghiêm trọng của việc quá liều, phụ thuộc, và nghiện thuốc mà thuốc này có thể mang lại những lợi ích tiềm năng.

Do đó, vẫn còn nhu cầu y tế cấp thiết và quan trọng cho việc phát triển các liệu pháp mới, hiệu quả bằng miệng cho bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên và đau thần kinh ngoại biên, lành tính về mặt độc tính và không có khả năng gây nghiện và hiện tượng nghiện..

Vẫn còn đó một nhu cầu y tế quan trọng để phát triển các liệu pháp mới, hiệu quả bằng miệng cho các bệnh thần kinh-tâm thần, như các bệnh được mô tả trong phiên bản thứ năm của Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5); và để điều trị các bệnh neuron vận động, như xơ cứng teo cơ một bên.

Dimiraxetam (2,5-dioxohexahydro-1H-pyrolo[1,2-a]imidazol – tên IUPAC: (RS)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrolo[1,5-a]imidazol-2,5-dion) là dẫn xuất 2-pyrolidinon hai vòng và thành phần nootropic của họ *raxetam*:



AU 2012/201853 bộc lộ việc sử dụng dimiraxetam, hoặc solvat được dụng của nó, một mình hoặc kết hợp với các hoạt tính khác, trong sản xuất thuốc hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh đau mạn tính.

WO 93/09120 đề cập đến quy trình nhất định để điều chế dẫn xuất imidazol được ngưng tụ nhất định và cụ thể để điều chế dẫn xuất imidazol ngưng tụ không đối xứng.

US 5,200,406 đề cập rằng dimiraxetam có thể hữu ích trong việc khôi phục khả năng học tập và điều trị các chứng khó nhớ. Một ví dụ về bệnh được điều trị bằng dimiraxetam là bệnh Alzheimer.

Dimiraxetam ban đầu được phát triển như một chất tăng cường nhận thức và đã được chứng minh là có thể cải thiện khả năng học tập và trí nhớ ở chuột (Pinza M *et*

al., 1993; EP 3 354 83). Trong các nghiên cứu tình nguyện ở người khỏe mạnh về đơn liều (Torchio L *et al.*, 1995), dimiraxetam đã được tìm thấy để cải thiện, so với giả dược, các biện pháp nhất định của sự suy giảm ngắn trong việc thực hiện nhận thức gây ra bởi việc tiêm scopolamin. Việc sử dụng y tế của dimiraxetam đã được mô tả bao gồm đặc biệt là hiệu quả rộng rãi trong mô hình loài gặm nhấm về đau thần kinh. Tác dụng của dimiraxetam trong điều trị bệnh đau thần kinh có nguồn gốc khác nhau đã được ghi nhận trong các mô hình được thiết lập của bệnh đau thần kinh gây ra bởi tổn thương thần kinh, hóa học trị liệu, hoặc thoái hóa khớp cảm ứng bởi mono-iodoaxetat (MIA) (Fariello R *et al.*, 2014); Di Cesare Mannelli L *et al.*, 2015a; Di Cesare Mannelli L *et al.*, 2015b; WO 2008/125674; EP 2 857 017 B1, US 2010/0125096; WO 2012/055057). Các triệu chứng cảm ứng hóa học trị liệu của tính độc hại thần kinh đáp ứng với dimiraxetam, bất kể tác nhân hóa học trị liệu được sử dụng: toàn bộ mô hình được dẫn xuất bởi dideoxyxytidin (ddC), oxaliplatin, vincristin, paclitaxel, và sorafenib đáp ứng với hiệu quả của dimiraxetam; và dimiraxetam được thể hiện có hiệu quả không chỉ trong điều trị, mà còn ngăn chặn triệu chứng do sử dụng các tác nhân hóa học trị liệu này. Sử dụng qua đường miệng đơn liều dimiraxetam có thể tăng cảm giác đau và loạn cảm đau hoàn toàn, nhưng ngắn, trở lại mức độ kiểm soát sức khỏe. Với việc sử dụng qua đường miệng hai lần một ngày lặp lại, tác dụng tối đa trở nên bền vững, không có bằng chứng về tachyphylaxis, hoặc dung nạp, mặc dù giảm liều và tăng khoảng cách giữa các liều để sử dụng qua đường miệng một lần một ngày. Ngoài ra, tác dụng của dimiraxetam là bệnh cụ thể: trong mô hình co thắt mạn tính một phía (CCI), trong đó chuột phát triển trạng thái của đau thần kinh ngoại biên ở một chân sau phải do phẫu thuật đặt dây chằng quanh dây thần kinh tọa, nhưng không phải ở chi khác phải phẫu thuật giả, liều đơn qua đường miệng của dimiraxetam giảm đáp ứng đau chỉ trong chi bị đứt dây thần kinh, không ảnh hưởng tăng cảm đau hoặc loạn cảm đau trong chi hoạt động giả; profil này khác biệt rõ rệt với tác dụng của, ví dụ, thuốc phiện, ảnh hưởng đến cả hai chi trong mô hình này (Christensen D *et al.*, 1998).

Cơ chế của hoạt tính dược lý của dimiraxetam đã được phát hiện bằng cách sử dụng chế phẩm synaptosomal của chân hải mã và tủy sống. Thử nghiệm này được dự định cho quy trình sinh lý giả dược lý của việc giải phóng glutamat tạo ra glutamat; độ nhạy pH-, Zn^{2+} - và ifenprodil của nó gợi ý sự tham gia của đồng phân thụ thể NMDA

chứa đơn vị con GluN1 và GluN2A nhạy pH (Fariello *et al.*, 2014). Sự ức chế của tín hiệu glutamat là cơ sở được tạo ra để ngăn ngừa hoặc điều trị đau thần kinh (Latremoliere và Woolf, 2009). Trong tủy sống, tại sự tiếp hợp mà các giác quan ngoại biên tạo ra kết nối khớp thần kinh thứ nhất và duy nhất của chúng với các tế bào của hệ thần kinh trung ương (Marieb, Wilhelm và Mallat, 2017), sự giải phóng glutamat cảm ứng bởi glutamat là thành phần của tín hiệu được tăng điều hòa, hoặc “nhảy” dẫn đến thần kinh ngoại biên bị tổn thương Latremolier và Woolf, 2009).

Trong chế phẩm synaptosomal của chân hải mã, dimiraxetam là chất ức chế mạnh vừa phải với IC_{50} là khoảng 3 μ M để ức chế sự giải phóng được gây ra bởi NMDA-cộng-glyxin của [3 H]-D-aspartat trước đây đã được tải nạp vào chế phẩm synaptosomal. Trong chế phẩm synaptosomal của tủy sống, tuy nhiên, dimiraxetam là mạnh hơn nhiều, với IC_{50} là khoảng 20 nM để ức chế sự giải phóng NMDA-cộng-glyxin-được kích hoạt [3 H]-D-aspartat (Fariello R *et al.*, 2014).

Khả năng ngăn chặn sự giải phóng glutamate do glutamate kích hoạt trong tủy sống của dimiraxetam làm cơ sở cho công dụng của nó trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên; các cơ chế khác trong não có thể làm cơ sở cho hiệu quả của nó trong việc điều trị chứng trầm cảm ở chuột (Fariello *et al.*, 2011; WO 2015/010217); và hiệu quả của nó trong các mô hình chuột và người về chứng suy giảm nhận thức do scopolamin gây ra (Pinza *et al.*, 1993).

Dimiraxetam là hợp chất không đối xứng với một tâm lập thể, nhưng nó đã trải qua quá trình phát triển lâm sàng như một hỗn hợp raxemic của chất đồng phân đối ảnh (*R*)- và (*S*) của nó. Điều này đã được thực hiện mặc dù (*R*)-dimiraxetam là chất đồng phân đối ảnh có hoạt tính hơn (WO 2008/125674), vì raxemat của dimiraxetam đã được tìm thấy thậm chí còn mạnh hơn chất đồng phân đối ảnh đơn. Ví dụ, ở chuột trước khi được điều trị bằng 2',3'-dideoxyxytidin (ddC, zalcitabin), liều đơn qua đường miệng của (*R*)-dimiraxetam dẫn đến đáp ứng hiệu quả một phần, trong khi chất đồng phân đối ảnh (*S*) dẫn đến đáp ứng nhỏ hơn liều tương đương của chất đồng phân đối ảnh (*R*). Mặt khác, raxemic dimiraxetam đã đưa ra đáp ứng vượt trội so với (*R*)- hoặc (*S*)-dimiraxetam một mình (WO 2008/125674). Thứ tự của hiệu lực của (*S*)-, (*R*)-, và raxemic dimiraxetam cũng được thấy trong tác dụng của dimiraxetam về việc hoàn nguyên tăng cảm giác đau cảm ứng bởi MIA (WO 2008/125674).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Hiện tại đã ngạc nhiên và bất ngờ phát hiện ra rằng chế phẩm của chất đồng phân đối ảnh (*R*)- và (*S*)- của dimiraxetam có lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của (*R*)-dimiraxetam (1) lớn hơn hoặc bằng 30% và thấp hơn hoặc bằng 60% thể hiện hiệu lực dược lý cao hơn chất đồng phân đối ảnh cụ thể tương ứng hoặc thậm chí hơn raxemat và do đó cung cấp tác dụng hiệp đồng không thể được dự đoán dựa trên hiệu lực của chất đồng phân đối ảnh cụ thể hoặc raxemat. Các chế phẩm này tốt hơn là ức chế axit [^3H]-D-aspartic gây ra NMDA cộng với glyxin giải phóng từ synaptosom cột sống của chuột bằng ít nhất khoảng 40%, tốt hơn là ít nhất khoảng 45%, tại nồng độ khoảng 10 nM.

Do đó, ngạc nhiên và bất ngờ phát hiện ra rằng chế phẩm theo sáng chế được ưu tiên với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam là 33% (tương ứng với tỷ lệ 2:1 (*R*):(*S*) của chất đồng phân đối ảnh dimiraxetam) ức chế axit [^3H]-D-aspartic gây ra NMDA cộng với glyxin giải phóng từ synaptosom cột sống của chuột là khoảng 50% tại nồng độ là 10 nM (Fig. 1A, bảng 1). Chế phẩm theo sáng chế cũng được ưu tiên với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam là 50% (tương ứng với tỷ lệ 3:1 (*R*):(*S*) của chất đồng phân đối ảnh dimiraxetam) thậm chí ức chế axit [^3H]-D-aspartic gây ra NMDA cộng với glyxin giải phóng từ synaptosom cột sống của chuột bằng 52% tại nồng độ là 1 nM (Fig. 1B, bảng 1). Trong so sánh, raxemic dimiraxetam ức chế axit [^3H]-D-aspartic gây ra NMDA cộng với glyxin giải phóng từ synaptosom cột sống của chuột bằng 36% tại nồng độ là 10 nM, tương ứng với IC_{50} được tính là 15 nM (Fig. 1C; bảng 1); (*R*)-dimiraxetam có IC_{50} được tính là 123 nM (FIG. 1D); và (*S*)-dimiraxetam có IC_{50} được tính là 418 nM (Fig. 1E).

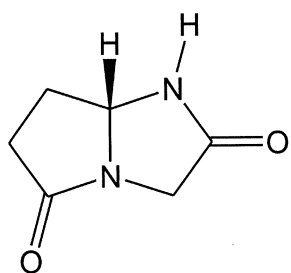
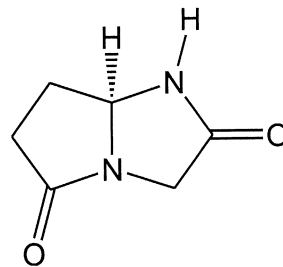
Các kết quả ngạc nhiên này được xác nhận trong các mô hình chuột khác nhau của đau thần kinh ngoại biên, như mô hình viêm khớp đầu gối cảm ứng bởi MIA hoặc mô hình được gây cảm ứng bởi oxaliplatin của bệnh đau thần kinh. Do đó, chế phẩm theo sáng chế với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam hiệu quả hơn nhiều hỗn hợp raxemic của dimiraxetam trong việc làm giảm đau thần kinh ngoại biên trong thử nghiệm áp lực bàn chân sau khi sử dụng natri monoiodoacetat (MIA; FIG. 2), hoặc trong việc ngăn chặn đau thần kinh ngoại biên được gây cảm ứng bởi oxaliplatin (Fig. 3). Chế phẩm theo sáng chế với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam cũng hiệu quả hơn nhiều so với chế phẩm trong đó có mặt lượng dư

của chất đồng phân đối ảnh (*S*) của dimiraxetam (Fig. 2).

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chất đồng phân đối ảnh (*R*)- và (*S*) của dimiraxetam có lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của (*R*)-dimiraxetam cao hơn hoặc bằng 30% và thấp hơn hoặc bằng 60% có hiệu quả dược lý hơn ở liều đưa ra, như được so sánh với chất đồng phân đối ảnh tinh khiết một mình hoặc với raxemic dimiraxetam. Thuật ngữ raxemic dimiraxetam dùng để chỉ 1:1 khối lượng hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh (*R*)- và (*S*)-, do đó có lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của (*R*)-dimiraxetam là 0%. Do đó, tác dụng có liên quan đến sáng chế là tác dụng hiệp đồng mà kết quả bất ngờ từ phạm vi cụ thể của tỷ lệ giữa (*R*)-dimiraxetam và (*S*)-dimiraxetam.

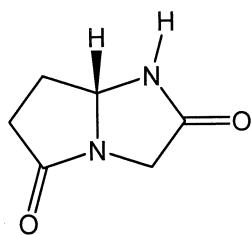
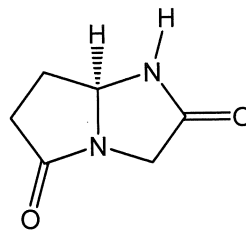
Khi profil nồng độ huyết tương của chuột sau khi dùng qua miệng của (*R*)- hoặc (*S*)-dimiraxetam là giống hệt nhau, và chất đồng phân đối ảnh (*R*) và (*S*) không được chuyển đổi qua lại *in vivo* (Fig. 4A và Fig. 4B, tương ứng), trạng thái của chế phẩm theo sáng chế của chất đồng phân đối ảnh không được giải thích bởi dược động học hoặc chuyển hóa của chất đồng phân đối ảnh. Thực tế là chất đồng phân đối ảnh (*R*)- và (*S*) đều hiệu quả riêng (mặc dù với hiệu lực khác nhau), và khi được kết hợp trong tỷ lệ tương ứng hiệu lực dược lý của chúng tốt hơn raxemat, thể hiện rằng chúng chia với raxemic dimiraxetam cơ chế dược lý tương tự và thích hợp để điều trị của chỉ dẫn y tế tương tự. Do đó, chế phẩm theo sáng chế có lợi và có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn chặn lượng lớn bệnh và rối loạn như được nêu trong mô tả chi tiết. Các bệnh hoặc các rối loạn điển hình và tốt hơn là được chọn từ thần kinh cảm giác ngoại biên, tốt hơn là đau thần kinh ngoại biên và các triệu chứng khác của thần kinh cảm giác ngoại biên; và các tình trạng thần kinh-tâm thần, như co giật; trầm cảm; hoặc suy giảm nhận thức; và các bệnh neuron vận động, như xơ cứng teo cơ một bên. Tốt hơn nữa là, bệnh hoặc rối loạn điển hình được chọn từ thần kinh cảm giác ngoại biên, tốt hơn là đau thần kinh ngoại biên; co giật; trầm cảm; hoặc suy giảm nhận thức.

Để đạt được mục đích nêu trên, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa (*R*)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrido[1,5-a]imidazol-2,5-dion ((*R*)-dimiraxetam (1)) và (*S*)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrido[1,5-a]imidazol-2,5-dion ((*S*)-dimiraxetam (2)),

**1****2**

và/hoặc các solvat hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, trong đó lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của (R)-dimiraxetam này (1) là bằng hoặc cao hơn 30% và thấp hơn hoặc bằng 60%.

Một ví dụ cụ thể về chế phẩm này theo sáng chế là hỗn hợp không phải là raxemic của 3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,5-a]imidazol-2,5-dion (dimiraxetam) và các solvat hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, trong đó hỗn hợp không raxemic này bao gồm (R)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,5-a]imidazol-2,5-dion ((R)-dimiraxetam (1)) và (S)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,5-a]imidazol-2,5-dion ((S)-dimiraxetam (2)) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của (R)-dimiraxetam này (1) cao hơn hoặc bằng 30% và thấp hơn hoặc bằng 60%.

**(1)****(2)**

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm chế phẩm theo sáng chế, ví dụ hỗn hợp không raxemic theo sáng chế, và chất mang dược dụng.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến bộ kit của các phần bao gồm (R)-dimiraxetam (1) và (S)-dimiraxetam (2) và các hướng dẫn để kết hợp (R)-dimiraxetam (1) và (S)-dimiraxetam (2) để thu được lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của (R)-dimiraxetam này (1) bằng hoặc cao hơn 30% và thấp hơn hoặc bằng 60%. Theo khía cạnh này, phạm vi được ưu tiên tương tự của lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của (R)-dimiraxetam này (1) và tỷ lệ đồng phân đối ảnh của (R)-dimiraxetam (1) với (S)-dimiraxetam (2) như được thực hiện ở đây với chế phẩm áp dụng.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến chế phẩm theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế hoặc bộ kit theo sáng chế để sử dụng làm thuốc.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến chế phẩm theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế hoặc bộ kit theo sáng chế để sử dụng trong điều trị

hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn, trong đó bệnh hoặc rối loạn điển hình và tốt hơn là được chọn từ thần kinh cảm giác ngoại biên, tốt hơn là đau thần kinh ngoại biên và các triệu chứng khác của thần kinh cảm giác ngoại biên; và các tình trạng thần kinh-tâm thần, như co giật; trầm cảm; hoặc suy giảm nhận thức; và các bệnh neuron vận động, như xơ cứng teo cơ một bên.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn của động vật, tốt hơn là của người, trong đó bệnh hoặc rối loạn điển hình và tốt hơn là được chọn từ thần kinh cảm giác ngoại biên, tốt hơn là đau thần kinh ngoại biên và các triệu chứng khác của thần kinh cảm giác ngoại biên; và các tình trạng thần kinh-tâm thần, như co giật; trầm cảm; hoặc suy giảm nhận thức; và các bệnh neuron vận động, như xơ cứng teo cơ một bên, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế hoặc bộ kit theo sáng chế cho động vật, tốt hơn là cho người.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế hoặc bộ kit theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn, trong đó bệnh hoặc rối loạn điển hình và tốt hơn là được chọn từ thần kinh cảm giác ngoại biên, tốt hơn là đau thần kinh ngoại biên và các triệu chứng khác của thần kinh cảm giác ngoại biên; và các tình trạng thần kinh-tâm thần, như co giật, trầm cảm, hoặc suy giảm nhận thức; và các bệnh neuron vận động, như xơ cứng teo cơ một bên.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến sản phẩm của quá trình sản xuất chứa chế phẩm theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế, vật chứa hoặc bao gói và phần mô tả và hướng dẫn sử dụng như gói hướng dẫn sử dụng.

Được hiểu rằng chế phẩm theo sáng chế bao gồm hỗn hợp không raxemic theo sáng chế, sao cho bất kỳ tham chiếu đến chế phẩm theo sáng chế cũng được hiểu như tham chiếu đến hỗn hợp không raxemic theo sáng chế.

Các khía cạnh và phương án khác theo sáng chế sẽ trở nên rõ ràng khi phần mô tả tiếp tục.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1A: Ảnh hưởng của việc tăng nồng độ mol của chế phẩm theo sáng chế với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam là 33,3% (tương ứng với tỷ lệ 2:1 (*R*):(*S*) của chất đồng phân đối ảnh) trên sự giải phóng được kích thích bởi NMDA

(10 μ M) cộng với glyxin (1 μ M) của [3 H]-D-Asp từ synaptosom tủy sống được tải nạp trước.

Fig. 1B: Ảnh hưởng của việc tăng nồng độ mol của chế phẩm theo sáng chế với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam là 50% (tương ứng với tỷ lệ 3:1 (*R*):(*S*)) của chất đồng phân đối ảnh) trên sự giải phóng được kích thích bởi NMDA (10 μ M) cộng với glyxin- (1 μ M) của [3 H]-D-Asp từ synaptosom tủy sống được tải nạp trước.

Fig. 1C: Ảnh hưởng của việc tăng nồng độ mol của dimiraxetam raxemat lên sự giải phóng được kích thích bởi NMDA (10 μ M) cộng với glyxin (1 μ M) của [3 H]-D-Asp từ synaptosom tủy sống được tải nạp trước.

Fig. 1D: Ảnh hưởng của việc tăng nồng độ mol của (*R*)-dimiraxetam lên sự giải phóng được kích thích bởi NMDA (10 μ M) cộng với glyxin (1 μ M) của [3 H]-D-Asp từ synaptosom tủy sống được tải nạp trước.

Fig. 1E: Ảnh hưởng của việc tăng nồng độ mol của (*S*)-dimiraxetam lên sự giải phóng được kích thích bởi NMDA (10 μ M) cộng với glyxin (1 μ M) của [3 H]-D-Asp từ synaptosom tủy sống được tải nạp trước.

Trong Fig. 1A-E, các kết quả được biểu hiện là % tăng giải phóng cơ sở, và dữ liệu là trung bình $\pm$ S.E.M. của 6 thử nghiệm được thực hiện 3 lần.

Fig. 2: Tác dụng chống tăng cảm đau với liều đơn của chế phẩm theo sáng chế với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam 1 50% (tương ứng với tỷ lệ 3:1 (*R*):(*S*)) của chất đồng phân đối ảnh) so với dimiraxetam raxemat và chế phẩm với lượng dư của chất đồng phân đối ảnh (*S*) của dimiraxetam là 1:3 (*R*):(*S*) ở mô hình thoái hóa khớp cảm ứng bởi MIA ở chuột. Ngưỡng đau được đánh giá bằng máy đo giảm đau Randall & Selitto. Các kết quả được biểu hiện là gam và mỗi giá trị là trung bình $\pm$ S.E.M. của 20 con chuột. **: $P < 0,01$ với tá dược lỏng-MIA.

Fig. 3: Tác dụng của việc dùng lặp lại chế phẩm theo sáng chế với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam là 50% (tương ứng với tỷ lệ 3:1 (*R*):(*S*)) của chất đồng phân đối ảnh) và dimiraxetam raxemat lên tăng cảm giác đau cơ học được gây cảm ứng bởi oxaliplatin. Ngưỡng đau được đánh giá bằng máy đo giảm đau Randall & Selitto trước khi dùng vào buổi sáng và mỗi giá trị là trung bình $\pm$ S.E.M. ở 6 con chuột. * $P < 0,05$ và ** $P < 0,01$ và với oxaliplatin + động vật được điều trị bằng tá

được lỏng; $^{\circ}P < 0,05$ và $^{\circ}P < 0,01$ với oxaliplatin + dimiraxetam 15 mg/kg; $\#P < 0,05$ và $\##P < 0,01$ với oxaliplatin + dimiraxetam 50 mg/kg.

Fig. 4A: Sự so sánh của profil nồng độ huyết tương chất đồng phân đối ảnh (*R*) sau khi dùng qua đường miệng của (*R*)-dimiraxetam (75 mg/kg) và sau khi dùng qua đường miệng của raxemic dimiraxetam (150 mg/kg)

Fig. 4B: Sự so sánh của profil nồng độ huyết tương chất đồng phân đối ảnh (*S*) sau khi dùng qua đường miệng của (*S*)-dimiraxetam (**2**) (75 mg/kg) và sau khi dùng qua đường miệng của raxemic dimiraxetam (150 mg/kg).

Fig. 4A và 4B chứng minh rằng tính ưu việt dược lý *in vivo* của chế phẩm theo sáng chế không được quy cho sự khác nhau dược động học.

Fig. 5: Sự ức chế của sự giải phóng [3H]-D-aspartat gây cảm ứng bởi NMDA+ glyxin (hình vuông) bằng raxemic dimiraxetam (hình tròn) và năm hỗn hợp đồng phân đối ảnh khác nhau (hình tròn với tỷ lệ *R* đến *S* từ 2:1 đến 4:1). Dữ liệu được thu trong ví dụ 5.

Fig. 6: Thử nghiệm tránh né thụ động. Hỗn hợp đồng phân đối ảnh của dimiraxetam với ba tỷ lệ *R:S* khác nhau (1:1, 2:1 và 3:1) được sử dụng qua đường miệng ở 3, 10 hoặc 30 mg/kg, 30 phút trước thử nghiệm huấn luyện vào ngày 1. Scopolamin (1,5 mg/kg i.p.) được tiêm ngay lập tức sau khi xử lý vào ngày 1. Thời gian trên được ghi lại trong suốt quá trình huấn luyện có thể so sánh đối với toàn bộ các nhóm, (ca. 15 s). Vào ngày 2, thời gian duy trì được thực hiện và thời gian trễ được báo cáo trong bar. Dữ liệu được biểu hiện là trung bình $\pm$ S.E.M. của 12 con chuột được phân tích trong 2 thử nghiệm khác nhau. $\##P < 0,01$ với tá dược lỏng + tá dược lỏng (tá dược lỏng); $*P < 0,05$ và $**P < 0,01$ với scopolamin + tá dược lỏng (scopolamin).

Fig. 7: Thử nghiệm bơi cưỡng bức. Hỗn hợp đồng phân đối ảnh của dimiraxetam với ba tỷ lệ *R:S* khác nhau (1:1, 2:1 và 3:1) được sử dụng qua đường miệng ở 10, 30 hoặc 100 mg/kg, 25 phút trước khi thử nghiệm. Chuột được đặt trong nước bao gồm bình trụ thủy tinh trong 6 phút, thời gian di động được ghi lại trong 4 phút cuối. Dữ liệu được biểu hiện là trung bình $\pm$ S.E.M. của 12 con chuột được phân tích trong 2 thử nghiệm khác nhau. $*P < 0,05$ và $**P < 0,01$ với tá dược lỏng + tá dược lỏng (tá dược lỏng) (chỉ ra rằng động vật được xử lý bằng tá dược lỏng thay vì scopolamin và, sau đó, được xử lý lại bằng tá dược lỏng thay vì hợp chất thử nghiệm).

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi được quy định khác, toàn bộ thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này mà sáng chế thuộc về.

Thuật ngữ “khoảng” được sử dụng để xác định lượng dư chất đồng phân đối ảnh là $\pm 4\%$ đề cập đến giá trị số đã cho, nếu không được chỉ định khác. Trong mỗi phương án theo sáng chế, “khoảng” có thể bị xóa bỏ.

Thuật ngữ “tốt hơn là” được sử dụng để mô tả các đặc điểm hoặc phương án không được yêu cầu trong sáng chế nhưng có thể dẫn đến các tác dụng kỹ thuật được cải thiện và do đó mong muốn nhưng không cần thiết.

Đối với các giá trị số được đề cập ở đây, trừ khi có quy định rõ ràng khác, vị trí thập phân cuối của giá trị số tốt hơn là cho biết mức độ chính xác của nó. Do đó, trừ khi các dung sai khác được đưa ra, giới hạn tối đa tốt hơn là xác định bằng cách áp dụng quy ước làm tròn số đến vị trí thập phân cuối. Do đó, giá trị là 2,5 tốt hơn là có dung sai là 2,45 đến 2,54.

Sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm (*R*)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrido[1,5-a]imidazol-2,5-dion ((*R*)-dimiraxetam (1)) và (*S*)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrido[1,5-a]imidazol-2,5-dion ((*S*)-dimiraxetam (2)) với tỷ lệ nhất định. Được hiểu rằng thuật ngữ “chế phẩm” không yêu cầu rằng (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2) đã được trộn. Chúng có thể được bào chế đồng thời hoặc riêng biệt và được sử dụng cùng lúc hoặc tiếp sau, miễn là tỷ lệ của (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2) đạt được với đối tượng được điều trị là như được cần bởi sáng chế. Tốt hơn là, chế phẩm theo sáng chế là hỗn hợp chứa (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2), nhưng chế phẩm theo sáng chế cũng có thể bao gồm tổ hợp của một hoặc nhiều sản phẩm chứa (*R*)-dimiraxetam (1) và một hoặc nhiều sản phẩm chứa (*S*)-dimiraxetam (2), hoặc tổ hợp chứa một hoặc nhiều sản phẩm chứa (*R*)-dimiraxetam (1) và một hoặc nhiều sản phẩm chứa dimiraxetam raxemat.

Ngoài ra, dimiraxetam được bao gồm trong chế phẩm theo sáng chế có mặt trong phạm vi tỷ lệ chung của (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2), ngoài ra được biểu hiện dưới dạng lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam (1), cần trong sáng chế. Nói cách khác, chống lại ý chính theo sáng chế để tách chế phẩm về mặt lý thuyết chứa lượng bằng nhau của (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam

(2) thành phần chứa lượng dư của (*R*)-dimiraxetam (1) và thành phần khác chứa lượng dư của (*S*)-dimiraxetam (2). Do đó, trong bất kỳ dạng vật lý nào, chế phẩm theo sáng chế là, chế phẩm là toàn bộ các yêu cầu liên quan đến phạm vi tỷ lệ của (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2), ngoài ra được biểu hiện là lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam (1), theo sáng chế. Được hiểu rằng tỷ lệ của (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2), ngoài ra được biểu hiện là lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam (1), được dựa trên một số ý nghĩa thống kê của phân tử dimiraxetam, điển hình thừa 1000 phân tử dimiraxetam. Theo sáng chế, lượng tương đối của (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2) được thể hiện theo tỷ lệ của (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2) hoặc theo lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam (1).

Được hiểu rằng “tỷ lệ” của (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2) được sử dụng ở đây dùng để chỉ tỷ lệ khối lượng của (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2), trừ khi có quy định rõ ràng khác. Nếu solvat của (*R*)-dimiraxetam (1) và/hoặc (*S*)-dimiraxetam (2) được sử dụng, dung môi do đó được bỏ qua trong tính toán này. Nói cách khác, “tỷ lệ” của (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2) được tính như sau:

$$\text{Tỷ lệ của (R)-dimiraxetam (1) và (S)-dimiraxetam (2)} = \frac{\text{lượng (R)-dimiraxetam (1) theo khối lượng}}{\text{lượng (S)-dimiraxetam (2) theo khối lượng}}$$

Như được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, tỷ lệ của hợp chất chỉ khác nhau ở tính không đối xứng, như trong trường hợp (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2), có thể được xác định theo một số cách được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm nhưng không giới hạn ở kỹ thuật sắc ký sử dụng giá đỡ không đối xứng, phép đo phân cực của phép quay ánh sáng được phân cực, phổ học cộng hưởng từ hạt nhân sử dụng thuốc thử thay đổi không đối xứng, hoặc dẫn xuất hóa hợp chất sử dụng hợp chất không đối xứng như axit Mosher sau đó bằng kỹ thuật sắc ký hoặc phổ học cộng hưởng từ hạt nhân. Chất đồng phân đối ảnh cũng có thể được tách từ hỗn hợp bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, bao gồm sắc ký lỏng hiệu năng cao không đối xứng (HPLC) và kết tinh phân đoạn trực tiếp của raxemat, nghĩa là dimiraxetam, bằng kỹ thuật đồng kết tinh không đối xứng, tạo ra sự hình thành của các tương tác liên kết hydro đặc hiệu có trong đồng tinh thể (xem Springuel GR, *et al.*, 2012; và patent Mỹ số 6,570,036). Cặp đồng tinh thể hữu ích bao gồm chất đồng phân đối ảnh của axit

mandelic, axit malic, axit tartaric và dẫn xuất của nó; hoặc chất đồng phân đối ảnh có thể được điều chế bằng cách tổng hợp không đối xứng. Xem, ví dụ, Eliel và Wilen, 1994.

Tỷ lệ của (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2) (cũng có thể được đề cập như độ tinh khiết không đối xứng) của chế phẩm theo sáng chế như hỗn hợp không raxemic cũng có thể được thể hiện theo lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của nó, điển hình và tốt hơn là như được xác định bằng HPLC không đối xứng (xem ví dụ chi tiết), và được tính theo công thức:

$$ee = (A_R - A_S) / (A_R + A_S) \times 100\%,$$

trong đó A_R là vùng của pic của (*R*)-3,6,7,7a-tetrahydro-1*H*-pyrolo[1,5-*a*]imidazol-2,5-dion, nghĩa là chất đồng phân đối ảnh (*R*) (1) của dimiraxetam, trong sắc phổ HPLC của cùng dung dịch và A_S là vùng của pic của (*S*)-3,6,7,7a-tetrahydro-1*H*-pyrolo[1,5-*a*]imidazol-2,5-dion, nghĩa là chất đồng phân đối ảnh (*S*) (2) của dimiraxetam, trong sắc phổ HPLC của cùng dung dịch.

Về vấn đề này, được lưu ý rằng, mặc dù “độ tinh khiết” không đối được nêu ở trên, ý chính theo sáng chế không đạt được độ tinh khiết không đối xứng của (*R*)-dimiraxetam (1) hoặc (*S*)-dimiraxetam (2). Ngoại trừ, ý chính theo sáng chế là phạm vi nhất định của tỷ lệ giữa (*R*)-dimiraxetam (1) hoặc (*S*)-dimiraxetam (2) dẫn đến tác dụng hiệp đồng cụ thể. Trái ngược với các trường hợp trong đó chỉ độ tinh khiết của hợp chất được cải thiện, nghĩa là trong đó đối tượng đã biết, cụ thể là một hợp chất đặc hiệu thu được với độ tinh khiết lý tưởng là 100%, sáng chế được dựa trên tỷ lệ chưa biết trước đó của hai hợp chất, cụ thể là (*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2).

Thuật ngữ “được dụng” chỉ ra rằng hợp chất hoặc chế phẩm, điển hình và tốt hơn là solvat, đồng tinh thể hoặc chất mang, phải tương thích về mặt hóa học hoặc chất độc với (các) thành phần khác, điển hình và tốt hơn là với chế phẩm theo sáng chế, khi điển hình và tốt hơn là được sử dụng trong dạng bào chế hoặc khi điển hình và tốt hơn là được sử dụng để điều trị động vật, tốt hơn là người. Tốt hơn là, thuật ngữ “được dụng” chỉ ra rằng hợp chất hoặc chế phẩm, điển hình và tốt hơn là solvat, đồng tinh thể hoặc chất mang, phải tương thích về mặt hóa học và chất độc với (các) thành phần khác, điển hình và tốt hơn là với chế phẩm theo sáng chế, khi điển hình và tốt hơn là được sử dụng trong dạng bào chế hoặc khi điển hình và tốt hơn là được sử dụng để điều trị cho động vật, tốt hơn là người. Được lưu ý rằng được phẩm có thể được bào

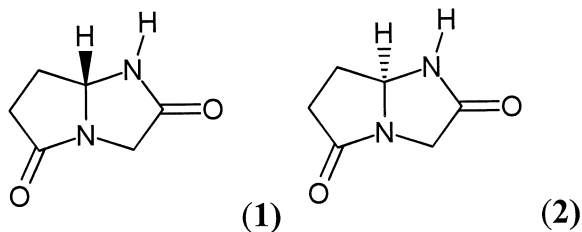
chế bằng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, như các kỹ thuật được công bố trong “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, Pharmaceutical Press, 22nd edition.

“Solvat” đề cập đến sự liên hợp hoặc phức chất của một hoặc nhiều phân tử dung môi và chất đồng phân đối ảnh (*R*) (1) của dimiraxetam hoặc chất đồng phân đối ảnh (*S*) (2) của dimiraxetam. Ví dụ về dung môi tạo thành solvat bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, isopropanol, etanol, metanol, dimetyl sulfoxit (DMSO), etyl axetat, axit axetic, và etanolamin. Thuật ngữ “hydrat” dùng để chỉ phức chất trong đó phân tử dung môi là nước.

“Đồng tinh thể” dùng để chỉ cấu trúc tinh thể chứa ít nhất hai hợp chất khác nhau là chất rắn ở dạng tinh thể của chúng trong các điều kiện xung quanh. Ít nhất hai hợp chất khác nhau có thể bao gồm (*R*)-dimiraxetam (1) và/hoặc (*S*)-dimiraxetam (2) và/hoặc bất kỳ thành phần khác của chế phẩm hoặc tá dược của dược phẩm. Đồng tinh thể được tạo ra từ các loại phân tử trung tính, và toàn bộ các loại vẫn trung tính sau khi kết tinh; tiếp theo, điển hình và tốt hơn là, chúng là nguyên liệu pha đồng nhất kết tinh trong đó hai hoặc nhiều hợp chất cấu trúc có trong tỷ lệ hợp thích được xác định. Xem Wang Y and Chen A, 2013; và Springuel GR, *et al.*, 2012; và patent Mỹ 6,570,036. Được hiểu rằng (*R*)-dimiraxetam (1) và/hoặc (*S*)-dimiraxetam (2) có thể ở dạng chất đa hình bất kỳ. Nhiều đồng tinh thể và kỹ thuật để điều chế đồng tinh thể này được mô tả trong RSC Drug Discovery, Pharmaceutical Salts and Co-crystals, được công bố trong 2012 bởi Royal Society of Chemistry và được sửa bởi Johan Wouters và Luc Quéré, cụ thể là ở các chương 15 và 16. Ví dụ ưu tiên của các đồng tinh thể trước được bộc lộ trong bảng 16.1 của tham chiếu này. Đồng tinh thể thậm chí được ưu tiên hơn bao gồm đồng tinh thể của axit α -hydroxy, axit α -keto và/hoặc amit α -keto với chất đồng phân đối ảnh dimiraxetam trong tỷ lệ (*R*) với (*S*) như được bộc lộ ở đây. Ví dụ về axit α -hydroxy bao gồm axit atrolactic, axit benzylic, axit 4-clomandelic, axit xitric, axit 3,4-dihydroxymandelic, etyl pyruvat, axit galacturonic, gluconolacton, axit glucuronic, glucuronolacton, axit glycolic, axit 2-hydroxybutanoic, axit 2-hydroxypentanoic, axit 2-hydroxyhexanoic, axit 2-hydroxyheptanoic, axit 2-hydroxyoctanoic, axit 2-hydroxynonanoic, axit 2-hydroxydecanoic, axit 2-hydroxyundecanoic, axit 4-hydroxymandelic, axit 3-hydroxy-4-metoxymandelic, axit 4-hydroxy-3-metoxymandelic, axit α -hydroxyarachidonic, axit α -hydroxybutyric, axit

α -hydroxyisobutyric, axit α -hydroxylauric, axit α -hydroxymyristic, axit α -hydroxypalmitic, axit α -hydroxystearic, axit 3-(2'-hydroxyphenyl)lactic, axit 3-(4'-hydroxyphenyl)lactic, axit lactic, axit malic, axit mandelic, axit metyllactic, metylpyruvat, axit muxic, axit α -phenylaxetic, axit α -phenylpyruvic, axit pyruvic, axit sacaric, axit tartaric và axit tartronic. Ví dụ về axit α -keto bao gồm axit 2-ketoetanoic (axit glyoxylic), metyl 2-ketoetanoat, axit 2-ketopropanoic (axit pyruvic), metyl 2-ketopropanoat (metyl pyruvat), etyl 2-ketopropanoat (etyl pyruvat), propyl 2-ketopropanoat (propyl pyruvat), axit 2-phenyl-2-ketoetanoic (axit benzoylformic), metyl 2-phenyl-2-ketoetanoat (metyl benzoylformat), etyl 2-phenyl-2-ketoetanoat (etyl benzoylformat), axit 3-phenyl-2-ketopropanoic (axit phenylpyruvic), metyl 3-phenyl-2-ketopropanoat (metyl phenylpyruvat), etyl 3-phenyl-2-ketopropanoat (etyl phenylpyruvat), axit 2-ketobutanoic, axit 2-ketopentanoic, axit 2-ketohexanoic, axit 2-ketoheptanoic, axit 2-ketooctanoic, axit 2-ketododecanoic và metyl 2-ketooctanoat. Ví dụ về amit α -keto bao gồm bất kỳ hợp chất nào có thể thu được bằng cách cho phản ứng một ví dụ trong số các ví dụ nêu trên về axit α -keto với amin bậc một hoặc bậc hai.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm (*R*)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrolo[1,5-a]imidazol-2,5-dion ((*R*)-dimiraxetam (1)) và (*S*)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrolo[1,5-a]imidazol-2,5-dion ((*S*)-dimiraxetam (2)),

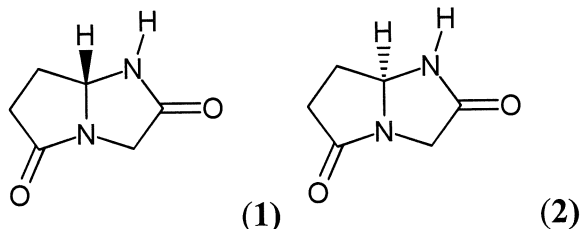


và/hoặc các solvat hoặc đồng tinh thể được dụng của nó,

trong đó lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của (*R*)-dimiraxetam này (1) là bằng hoặc cao hơn 30% và thấp hơn hoặc bằng 60%. Chế phẩm này, cũng như bất kỳ chế phẩm và dược phẩm khác theo sáng chế, tốt hơn là ức chế axit [^3H]-D-aspartic được gọi ra bởi NMDA cộng với glyxin giải phóng từ synaptosom cột sống của chuột bằng ít nhất khoảng 36%, tốt hơn là ít nhất khoảng 40%, tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 45%, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 50%, tại nồng độ là khoảng 10 nM. Thử nghiệm để đo thông số này được thực hiện trong ví dụ 5.

Một ví dụ về chế phẩm này là hỗn hợp không raxemic chứa 3,6,7,7a-tetrahydro-

1*H*-pyrolo[1,5-*a*]imidazol-2,5-dion và các solvat hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, trong đó hỗn hợp không raxemic này bao gồm (*R*)-3,6,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-pyrolo[1,5-*a*]imidazol-2,5-dion ((*R*)-dimiraxetam (**1**)) và (*S*)-3,6,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-pyrolo[1,5-*a*]imidazol-2,5-dion ((*S*)-dimiraxetam (**2**)) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của (*R*)-dimiraxetam này **1** cao hơn hoặc bằng 30% và thấp hơn hoặc bằng 60%.



Điện hình, chế phẩm không được solvat hóa hoặc không được đồng kết tinh được ưu tiên. Cũng được ưu tiên là chế phẩm không được solvat hóa và không được đồng kết tinh.

Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa 3,6,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-pyrolo[1,5-*a*]imidazol-2,5-dion, trong đó chế phẩm này bao gồm (*R*)-3,6,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-pyrolo[1,5-*a*]imidazol-2,5-dion ((*R*)-dimiraxetam (**1**)) và (*S*)-3,6,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-pyrolo[1,5-*a*]imidazol-2,5-dion ((*S*)-dimiraxetam (**2**)) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của (*R*)-dimiraxetam này (**1**) cao hơn hoặc bằng 30% và thấp hơn hoặc bằng 60%.

Tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (*R*)-dimiraxetam này (**1**) cao hơn hoặc bằng 30% và thấp hơn hoặc bằng khoảng 54%. Thậm chí tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (*R*)-dimiraxetam này (**1**) cao hơn hoặc bằng 30% và thấp hơn hoặc bằng 54%.

Tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (*R*)-dimiraxetam này (**1**) cao hơn hoặc bằng khoảng 33% và thấp hơn hoặc bằng khoảng 54%. Thậm chí tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (*R*)-dimiraxetam này (**1**) cao hơn hoặc bằng 33% và thấp hơn hoặc bằng 54%.

Tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (*R*)-dimiraxetam này (**1**) cao hơn hoặc bằng 30% và thấp hơn hoặc bằng khoảng 53%. Thậm chí tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (*R*)-dimiraxetam này (**1**) cao hơn hoặc bằng 30% và thấp hơn hoặc bằng 53%.

Tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (*R*)-dimiraxetam này (**1**) cao hơn hoặc bằng khoảng 33% và thấp hơn hoặc bằng khoảng 53%. Thậm chí

tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) cao hơn hoặc bằng 33% và thấp hơn hoặc bằng 53%.

Vẫn tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) cao hơn hoặc bằng khoảng 33% và thấp hơn hoặc bằng khoảng 50%. Vẫn tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) cao hơn hoặc bằng 33% và thấp hơn hoặc bằng 50%.

Tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) cao hơn hoặc bằng khoảng 30% và thấp hơn hoặc bằng khoảng 50%. Thậm chí tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) cao hơn hoặc bằng 30% và thấp hơn hoặc bằng 50%.

Tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) cao hơn hoặc bằng khoảng 35% và thấp hơn hoặc bằng khoảng 54%, và tốt hơn là thấp hơn hoặc bằng khoảng 53%. Thậm chí tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) cao hơn hoặc bằng 35% và thấp hơn hoặc bằng 54%, và tốt hơn là thấp hơn hoặc bằng 53%.

Tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) cao hơn hoặc bằng khoảng 40% và thấp hơn hoặc bằng khoảng 54%, và tốt hơn là thấp hơn hoặc bằng khoảng 53%. Thậm chí tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) cao hơn hoặc bằng 40% và thấp hơn hoặc bằng 54%, và tốt hơn là thấp hơn hoặc bằng 53%.

Tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) cao hơn hoặc bằng khoảng 45% và thấp hơn hoặc bằng khoảng 54%, và tốt hơn là thấp hơn hoặc bằng khoảng 53%. Thậm chí tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) cao hơn hoặc bằng 45% và thấp hơn hoặc bằng 54%, và tốt hơn là thấp hơn hoặc bằng 53%.

Vẫn tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) được chọn từ khoảng 33% khoảng 35%, khoảng 37%, khoảng 39%, khoảng 41%, khoảng 43%, khoảng 45%, khoảng 47% khoảng 50% và khoảng 53%. Vẫn tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) được chọn từ 33%, 35%, 37%, 39%, 41%, 43%, 45%, 47%, 50% và 53%.

Thậm chí vẫn tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-

dimiraxetam này (1) được chọn từ khoảng 50%.

Thậm chí vẫn tốt hơn nữa là, lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) này của (R)-dimiraxetam này (1) là 50%.

Như được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, thay vì lượng dư chất đồng phân đối ảnh, tỷ lệ của (R)-dimiraxetam (1) với (S)-dimiraxetam (2) có thể được ưu tiên. Phạm vi được ưu tiên đối với tỷ lệ của (R)-dimiraxetam (1) với (S)-dimiraxetam (2) là 2:1 với 3,5:1, tốt hơn là 2:1 với 3,3:1, tốt hơn nữa là 2,0:1,0 với 3,3:1,0, thậm chí tốt hơn nữa là 2,00:1,00 với 3,30:1,00. Phạm vi cũng được ưu tiên là 2,0:1,0 với 3,25:1,0, 2,00:1,00 với 3,25:1,00, 2:1 với 3:1, 2,0:1,0 với 3,0:1,0 và 2,00:1,00 với 3,00:1,00. Phạm vi cũng được ưu tiên bao gồm 2,3:1 với 3,3:1, 2,6:1 với 3,3:1, 2,7:1 với 3,2:1, 2,8:1 với 3,2:1, 2,9:1 với 3,1:1 cũng như 3:1 và 3,0:1,0. Phạm vi được ưu tiên khác bao gồm 2,1:1 với 2,9:1, 2,2:1 với 2,8:1, 2,3:1 với 2,7:1, 2,4:1 với 2,6:1, cũng như 2,5:1 và 2,5:1,0.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa chế phẩm theo sáng chế và chất mang được dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến bộ kit của các bộ phận bao gồm (R)-dimiraxetam (1) và (S)-dimiraxetam (2) và hướng dẫn để kết hợp (R)-dimiraxetam (1) và (S)-dimiraxetam (2) để thu được lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của (R)-dimiraxetam này (1) bằng hoặc cao hơn 30% và thấp hơn hoặc bằng 60%. Theo những điều sau đây, được hiểu rằng bộ kit theo sáng chế có thể cũng được sử dụng, bất cứ khi nào việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế được mô tả. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các thành phần của bộ kit có thể được kết hợp trước khi sử dụng, được ưu tiên, hoặc các thành phần của bộ kit có thể được sử dụng riêng biệt. Trong trường hợp sau, các thành phần của bộ kit là điển hình được sử dụng trong khoảng thời gian tối đa là 30 phút để đạt được tác dụng theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến chế phẩm theo sáng chế hoặc được phẩm theo sáng chế hoặc bộ kit theo sáng chế để sử dụng làm thuốc.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến chế phẩm theo sáng chế hoặc được phẩm theo sáng chế hoặc bộ kit theo sáng chế để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa lượng lớn bệnh và rối loạn như đặt ra sau đây:

a) để ngăn ngừa hoặc điều trị các triệu chứng rõ ràng của viêm dây thần kinh ngoại biên, bao gồm nhảy lạnh, đau nhói dây thần kinh, nóng, hoặc cảm giác đau, như

các triệu chứng có liên quan đến hóa học trị liệu, trị liệu chống sinh trưởng, nhiễm virus và điều trị virus, đau thần kinh zona, hoại tử xương, đau dây thần kinh số V, hoặc viêm dây thần kinh ngoại biên dài đường, để bao gồm primary loạn cảm đau bậc một, loạn cảm đau bậc hai, hoặc các chứng đau hoặc nổi lo lắng khác có liên quan đến sự gây nhạy cảm của tủy sống hoặc cấu trúc não cao hơn hoặc đường noron;

b) để ngăn ngừa hoặc điều trị chứng đau, bao gồm đau xương và khớp, đau hoại tử xương, đau vận động tái diễn, đau răng, đau do chứng thống kinh, đau do ung thư, đau cân cơ, đau mổ, đau tiền phẫu thuật, và hội chứng đau sau mổ như hội chứng đau sau khi cắt bỏ vú, hội chứng đau sau khi mở ngực, hoặc đau mổ cắt, cũng như chứng đau có liên quan đến viêm họng, đau do u dây thần kinh, hội chứng đau cục bộ phức hợp, đau khung chậu mạn tính, đau lưng dưới mạn tính;

c) để ngăn ngừa hoặc điều trị đau viêm, như thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, bệnh thấp khớp, đau viêm khớp mạn tính và đau dây thần kinh có liên quan, viêm màng gân và bệnh gút;

d) để ngăn ngừa hoặc điều trị đau thần kinh, như đau do hóa học trị liệu, đau do tổn thương sau khi gây chấn thương, đau do ép, một dây thần kinh chấn thương đau, đa dây thần kinh đau, đau do tổn thương cột sống, chứng đau lưng, chèn ép thần kinh hoặc bẫy, đau xương cùng, đau dây thần kinh số V, nhức nửa đầu và đau nửa đầu, đau thần kinh zona, đau chi ma, đau sau khi bị herpes, thần kinh dài tháo đường, hội chứng đau trung ương do tổn thương ở bất kỳ cấp độ nào của hệ thần kinh ngoại biên;

e) để ngăn ngừa hoặc điều trị rối loạn thần kinh-tâm thần. Các ví dụ về thần kinh-tâm thần rối loạn bao gồm tâm thần phân liệt, rối loạn tâm thần bao gồm tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc theo DSM-5, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn hoang tưởng, rối loạn loạn tâm thần ngắn hạn, rối loạn liên quan đến cơ chất, tâm thần phân liệt paranoit, tâm thần phân liệt không tổ chức, tâm thần phân liệt giảm trương lực hoặc tâm thần phân liệt không phân hóa, rối loạn nhiều tâm do cơ chất, rối loạn do cơ chất và hành vi gây nghiện;

f) chứng động kinh và co giật khác, bao gồm trung tâm và phổ biến;

g) béo phì hoặc rối loạn ăn khác có liên quan đến hấp thụ thức ăn quá nhiều, chứng chán ăn tâm thần và ăn ói;

h) thiếu hụt não sau đột quy, phù não, thiếu máu cục bộ não, xuất huyết não, bệnh thoái hóa thần kinh, ghép và phẫu thuật bắc cầu tim, giảm oxy huyết chu kỳ sinh, ngừng tim, và tổn thương não hạ đường huyết;

i) rối loạn giấc ngủ, như chứng mất ngủ, chứng ngủ rũ, hoặc rối loạn chân không yên;

j) rối loạn lo âu, như rối loạn xúc động, cơn hoảng loạn, rối loạn hoảng sợ, rối loạn căng thẳng cấp tính, chứng sợ khoảng rộng, rối loạn lo âu phổ biến, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, hậu chấn tâm lý, rối loạn lo âu phân ly, hội chứng sợ xã hội, hội chứng sợ, rối loạn lo âu do cơ chất;

k) rối loạn cảm xúc, như trầm cảm, mất khoái cảm, trầm cảm đơn cực, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm nhiều tâm;

l) nghiện chất, phụ thuộc thuốc, dung nạp, phụ thuộc hoặc cai nghiện chất bao gồm rượu, thuốc có tác dụng kích thích, cần sa, cocain, chất ma túy gây ảo giác, xôn, nicotin, opioit, phenxycloidin, thuốc giảm đau, thuốc ngủ hoặc thuốc an thần;

m) chức năng nhận thức bị suy giảm, như suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi hoặc rối loạn nhận thức như các loại khác nhau của sa sút trí tuệ có liên quan đến bệnh Alzheimer, thiếu máu cục bộ, chấn thương, vấn đề về mạch máu hoặc đột quy, bệnh HIV, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh Pick, bệnh Creutzfeldt- Jacob, hóa học trị liệu, giảm oxy huyết chu kỳ sinh, các điều kiện y tế nói chung khác hoặc sự lạm dụng chất;

n) bệnh Parkinson, bao gồm bệnh Parkinson do thuốc, hoặc bệnh Parkinson sau khi viêm não;

o) rối loạn giảm chú ý, như rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), rối loạn ám ảnh cưỡng chế, ám ảnh sợ, hội chứng căng thẳng sau chấn thương, tự kỷ và rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn kiểm soát ham muốn;

p) ù tai, giảm khả năng nghe khi có tuổi;

q) dễ tăng cường sự hiểu biết và trí nhớ;

r) để ngăn ngừa hoặc để điều trị rối loạn noron vận động rời rạc hoặc được thừa hưởng. Các ví dụ về bệnh này bao gồm xơ cứng teo cơ một bên, xơ cứng bên, bệnh teo cơ tiến triển, bại hành tiến triển, mất điều hòa Friedrich, hội chứng X dễ vỡ;

s) để ngăn ngừa hoặc để điều trị rối loạn chuyển động. Các ví dụ về bệnh này bao gồm rối loạn trương lực, chứng múa giật, bao gồm chứng múa giật Huntington, rối

loạn trương lực liên quan đến Parkinson, bệnh Creutzfeldt-Jakob, liên trên nhân tiến triển, bệnh teo đa hệ thống, thoái hóa hạch nền - vỏ não, vôi hóa hạch nền;

t) đối với hội chứng mất vận động như hội chứng cứng đờ mất động,

u) đối với rối loạn vận động như bệnh parkinson do thuốc như bệnh parkinson do thuốc an thần, hội chứng ác tính thần kinh, rối loạn trương lực cấp tính do thuốc an thần, chứng ngồi nằm không yên cấp tính do thuốc an thần, rối loạn vận động muộn do thuốc an thần và run tư thế do thuốc, bao gồm run lúc nghỉ, run tư thế và run lúc có ý định, chứng múa giật (như chứng múa giật Sydenham, bệnh Huntington, chứng múa giật di truyền lành tính, bệnh tế bào gai thần kinh, chứng múa giật có tính chất triệu chứng, chứng múa giật do thuốc và múa vung nửa người), giật rung cơ trung tâm hoặc phổ biến, tật máy giật (bao gồm tật máy giật đơn giản, tật máy giật phức tạp và tật máy giật có tính chất triệu chứng), và rối loạn trương lực (bao gồm rối loạn trương lực phổ biến như rối loạn trương lực tự phát, rối loạn trương lực do thuốc, rối loạn trương lực có tính chất triệu chứng và rối loạn trương lực kịch phát, và rối loạn trương lực trung tâm như bệnh co quắp mí mắt, rối loạn trương lực cơ hàm miệng, bệnh tắc tiếng, rối loạn trương lực cơ cổ, rối loạn trương lực trực, rối loạn trương lực co cứng bàn tay khi viết loạn trương lực và liệt nửa người), co cứng cơ và rối loạn có liên quan đến co cứng cơ hoặc yếu bao gồm run;

v) và đối với tiểu không tự chủ, bệnh teo đa hệ thống, bệnh xơ cứng củ, teo trám cầu tiểu não, bại não, viêm thần kinh thị giác do thuốc, bệnh võng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh võng mạc đái đường, bệnh tăng nhãn áp, tính co cứng, giật rung cơ, và rối loạn vận động có liên quan đến hội chứng Tourette.

Được hiểu rằng danh sách bệnh nêu trên chỉ được đưa ra làm ví dụ cụ thể và không được hiểu là giới hạn sáng chế. Trong số các bệnh trên, bệnh được ưu tiên là một bệnh hoặc nhiều bệnh được chọn từ a), e), q), r), và s).

Bệnh hoặc rối loạn điển hình và tốt hơn là được chọn từ thần kinh cảm giác ngoại biên, tốt hơn là đau thần kinh ngoại biên và các triệu chứng khác của thần kinh cảm giác ngoại biên; và các tình trạng thần kinh-tâm thần, như co giật; trầm cảm; hoặc suy giảm nhận thức; và các bệnh neuron vận động, như xơ cứng teo cơ một bên.

Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để tăng cường sự hiểu biết và trí nhớ ở đối tượng khỏe mạnh, ví dụ ở dạng của việc sử dụng không trị liệu.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn, trong đó bệnh hoặc rối loạn điển hình và tốt hơn là được chọn từ thần kinh cảm giác ngoại biên, tốt hơn là đau thần kinh ngoại biên và các triệu chứng khác của thần kinh cảm giác ngoại biên; và các tình trạng thần kinh-tâm thần, như co giật; trầm cảm; hoặc suy giảm nhận thức; và các bệnh neuron vận động, như xơ cứng teo cơ một bên, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế hoặc được phẩm theo sáng chế hoặc bộ kit theo sáng chế.

Một phần theo sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị bệnh hoặc rối loạn, trong đó lượng hữu hiệu để điều trị của chế phẩm theo sáng chế hoặc được phẩm theo sáng chế hoặc bộ kit theo sáng chế được dùng cho động vật, tốt hơn là người, cần dùng. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị” ở đây dùng để chỉ lượng thích hợp để điều chỉnh một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng hoặc bệnh được điều trị, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 mg đến 3000 mg mỗi lần sử dụng được đưa ra một lần một ngày hoặc hai lần một ngày hoặc ba lần một ngày bằng đường miệng. Cũng một phần theo sáng chế đề xuất phương pháp để ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn, trong đó lượng hữu hiệu để điều trị của chế phẩm theo sáng chế hoặc được phẩm theo sáng chế hoặc bộ kit theo sáng chế được dùng cho động vật, tốt hơn là người, hợp lý dự kiến sẽ cần. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị” ở đây dùng để chỉ lượng thích hợp đủ để điều chỉnh một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng hoặc bệnh mong muốn được tránh, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 mg đến 3000 mg mỗi lần sử dụng được đưa ra một lần một ngày hoặc hai lần một ngày hoặc ba lần một ngày bằng đường miệng.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế hoặc được phẩm theo sáng chế hoặc bộ kit theo sáng chế trong sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn, trong đó bệnh hoặc rối loạn điển hình và tốt hơn là được chọn từ thần kinh cảm giác ngoại biên, tốt hơn là đau thần kinh ngoại biên và các triệu chứng khác của thần kinh cảm giác ngoại biên; và các tình trạng thần kinh-tâm thần, như co giật; trầm cảm; hoặc suy giảm nhận thức; và các bệnh neuron vận động, như xơ cứng teo cơ một bên.

Cũng một phần theo sáng chế đề xuất người dùng chế phẩm theo sáng chế hoặc được phẩm theo sáng chế kết hợp với các nguyên tắc hoạt tính và hoạt chất, tương ứng, mà tác dụng phụ là sự nổi dậy của đau thần kinh ngoại biên và các triệu chứng

khác của viêm dây thần kinh ngoại biên, cụ thể là với thuốc chống khối u và thuốc kháng virus. Chế phẩm hoặc dược phẩm hoặc bộ kit tốt hơn là được sử dụng một mình hoặc với ít nhất một thuốc chống khối u hoặc ít nhất một thuốc kháng virus. Tốt hơn nữa là, chế phẩm hoặc dược phẩm hoặc bộ kit được sử dụng một mình. Tốt hơn nữa là, chế phẩm hoặc dược phẩm hoặc bộ kit sử dụng với ít nhất một thuốc chống khối u. Ngoài ra, tốt hơn là, chế phẩm hoặc dược phẩm hoặc bộ kit sử dụng với ít nhất một thuốc kháng virus.

Cũng được ưu tiên hơn rằng chế phẩm hoặc dược phẩm hoặc bộ kit được dùng có liên quan đến ít nhất một thuốc chống khối u hoặc với ít nhất một thuốc kháng virus, trong đó việc sử dụng chế phẩm này hoặc dược phẩm này đã có liên quan với ít nhất một thuốc chống khối u này hoặc với ít nhất một thuốc kháng virus này đồng thời, cùng lúc, liên tiếp hoặc riêng biệt.

Các ví dụ không giới hạn về thuốc chống khối u này được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế kinaza, chất ức chế proteasom, taxan, vinca alkaloid, và muối platin. Các ví dụ không giới hạn về thuốc kháng virus này được chọn từ chất tương tự nucleosit hoặc chất tương tự nucleotit. Cũng được ưu tiên hơn rằng thuốc chống khối u này được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế kinaza, chất ức chế proteasom, taxan, vinca alkaloid, và muối platin. Thuốc chống khối u này tốt hơn là được chọn từ sorafenib, sunitinib, afatinib, axitinib, vandetanib, vemurafenib, ixazomib, bortezomib, paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, vincristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin, nedaplatin, lobaplatin, picoplatin, satraplatin, cisplatin, carboplatin, và oxaliplatin. Thuốc kháng virus này tốt hơn là được chọn từ zalcitabin, didanosin, stavudin và zidovudin.

Chế phẩm hoặc dược phẩm hoặc bộ kit tốt hơn là sử dụng với ít nhất một thuốc kháng virus, trong đó tốt hơn là thuốc kháng virus này được chọn từ nucleosit hoặc nucleotit, và trong đó tốt hơn nữa là thuốc kháng virus này được chọn từ zalcitabin, didanosin, stavudin hoặc zidovudin.

Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn là co giật. Ngoài ra, bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn là trầm cảm. Tốt hơn nữa là, bệnh hoặc rối loạn này là suy giảm nhận thức. Thậm chí tốt hơn nữa là, bệnh hoặc rối loạn này là thần kinh cảm giác ngoại biên. Vẫn tốt hơn nữa là, bệnh hoặc rối loạn này là đau thần kinh ngoại biên.

Bệnh hoặc rối loạn này tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này được chọn từ nhóm bao gồm (i) thần kinh đái tháo đường, (ii) bệnh thần kinh sau khi bị herpes, (iii) chứng đau lưng, (iv) đau xương cùng, (v) đau mỏ, (vi) tổn thương đè, (vii) tổn thương cột sống, (viii) hội chứng đau cục bộ phức hợp, (ix) cảm giác chi ma, (x) thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến thoái hóa khớp, (xi) thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến viêm khớp dạng thấp, (xii) thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến hư xương khớp tự miễn dịch, (xiii) chứng đau đầu (xiv) cơ xơ hóa, (xv) thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi liệu pháp chống sinh trưởng, (xvi) thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân hóa học trị liệu, (xvii) thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến tổn thương nội tạng, (xviii) thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến hoại tử xương, (xix) thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến nhiễm virus suy giảm miễn dịch ở người và (xx) thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân chống virus.

Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này được chọn từ nhóm bao gồm (i) thần kinh đái tháo đường, (ii) bệnh thần kinh sau khi bị herpes, (iii) chứng đau lưng, (iv) đau xương cùng, (v) đau mỏ, (vi) tổn thương đè, (vii) tổn thương cột sống, (viii) hội chứng đau cục bộ phức hợp, (ix) cảm giác chi ma, (x) thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến thoái hóa khớp, (xi) thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến viêm khớp dạng thấp, (xii) thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến hư xương khớp tự miễn dịch, (xiii) chứng đau đầu (xiv) cơ xơ hóa, (xv) thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi liệu pháp chống sinh trưởng, (xvi) thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân hóa học trị liệu, (xvii) thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến tổn thương nội tạng, (xviii) thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến hoại tử xương, (xix) thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến nhiễm virus suy giảm miễn dịch ở người, (xx) thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân chống virus và (xxi) đau thần kinh ngoại biên.

Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là thần kinh đái tháo đường. Bệnh hoặc rối loạn này là thậm chí tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là bệnh thần kinh sau khi bị herpes. Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là

chứng đau lưng. Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là đau xương cụt. Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là đau mỏ. Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là tổn thương dẻ. Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là tổn thương cột sống. Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là hội chứng đau cục bộ phức hợp. Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là cảm giác chi mas. Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến thoái hóa khớp. Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến viêm khớp dạng thấp. Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến hư xương khớp tự miễn dịch. Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là chứng đau đầu. Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là cơ xơ hóa. Bệnh hoặc rối loạn này là vẫn tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi liệu pháp chống sinh trưởng. Bệnh hoặc rối loạn này là vẫn tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân hóa học trị liệu. Bệnh hoặc rối loạn này là vẫn tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến tổn thương nội tạng. Bệnh hoặc rối loạn này là vẫn tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến hoại tử xương. Bệnh hoặc rối loạn này là vẫn tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến nhiễm virus suy giảm miễn dịch ở người. Bệnh hoặc rối loạn này là vẫn tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên,

trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân chống virus. Bệnh hoặc rối loạn này là tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên, trong đó thần kinh cảm giác ngoại biên này là đau thần kinh ngoại biên.

Thần kinh cảm giác ngoại biên này tốt hơn là được chọn từ thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân hóa học trị liệu hoặc thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân chống virus.

Bệnh hoặc rối loạn này là vẫn tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân hóa học trị liệu, trong đó điển hình và tốt hơn là tác nhân hóa học trị liệu này được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế kinaza, chất ức chế proteasom, taxan, vinca alkaloit và muối platin. Vẫn tốt hơn nữa là, bệnh hoặc rối loạn này là thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân hóa học trị liệu, trong đó tác nhân hóa học trị liệu này được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế kinaza, chất ức chế proteasom, taxan, vinca alkaloit và muối platin. Vẫn tốt hơn nữa là, bệnh hoặc rối loạn này là thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân hóa học trị liệu, trong đó tác nhân hóa học trị liệu này được chọn từ nhóm bao gồm sorafenib, sunitinib, afatinib, axitinib, vandetanib, vemurafenib, ixazomib, bortezomib, paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, vincristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin, nedaplatin, lobaplatin, picoplatin, satraplatin, cisplatin, carboplatin, hoặc oxaliplatin. Bệnh hoặc rối loạn này là vẫn tốt hơn nữa là thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân hóa học trị liệu, trong đó tác nhân hóa học trị liệu này được chọn từ nhóm bao gồm sorafenib, vincristin, paclitaxel, hoặc oxaliplatin. Tốt nhất là, thần kinh cảm giác ngoại biên này là gây ra bởi tác nhân hóa học trị liệu, trong đó tác nhân hóa học trị liệu này là sorafenib, paclitaxel, vincristin, cisplatin, carboplatin hoặc oxaliplatin.

Tốt hơn nữa là, bệnh hoặc rối loạn này là thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân chống virus, trong đó tốt hơn là tác nhân chống virus này là chất ức chế transcriptaza ngược nucleosit. Vẫn tốt hơn nữa là, bệnh hoặc rối loạn này là thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân chống virus, trong đó tác nhân chống virus này được chọn từ zalcitabin, didanosin, stavudin hoặc zidovudin. Vẫn tốt hơn nữa là, bệnh hoặc rối loạn này là thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi zalcitabin.

Tốt hơn là, thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi hóa học trị liệu này gây ra các triệu chứng của loạn cảm đau hoặc loạn cảm, tốt hơn nữa là loạn cảm đau hoặc loạn cảm của tay hoặc chân, và tốt hơn nữa là loạn cảm đau hoặc loạn cảm của tay

hoặc chân gây ra bởi sorafenib, bởi vincristin, bởi paclitaxel, hoặc bởi carboplatin, cisplatin, hoặc oxaliplatin.

Vẫn tốt hơn nữa là, thần kinh cảm giác ngoại biên này là có liên quan đến đau, dị cảm, loạn cảm hoặc loạn cảm đau.

Tốt hơn nữa là, chế phẩm theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng phòng bệnh, bắt đầu trước khi trị liệu hóa học chống khối u gây ra thần kinh cảm giác ngoại biên và triệu chứng kèm theo của nó.

Tốt hơn nữa là, chế phẩm theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng không liên tục. Ngoài ra được ưu tiên trong sáng chế rằng chế phẩm theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời với chu kỳ lặp lại của hóa học trị liệu chống khối u.

Liều lượng sẽ phụ thuộc vào con đường sử dụng, mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi và cân nặng của bệnh nhân hoặc đối tượng và các yếu tố khác thường được xem xét bởi các bác sĩ có mặt, khi xác định chế độ trị liệu riêng và mức độ liều lượng đối với bệnh nhân hoặc đối tượng cụ thể.

Chế phẩm hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng thông qua bất kỳ con đường nào, bao gồm sử dụng qua đường miệng, trong cơ, dưới da, khu trú, áp da, trong mũi, trong tĩnh mạch, dưới lưỡi hoặc trong trực tràng. Điển hình và tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế được dùng trong một đơn vị liều duy nhất một lần một ngày, hai lần một ngày hoặc ba lần một ngày qua đường miệng, và tốt nhất là một lần một ngày hoặc hai lần một ngày. Theo phương án được ưu tiên nhất, chế phẩm hoặc dược phẩm theo sáng chế được dùng hai lần một ngày.

Điển hình và tốt hơn là, liều qua đường miệng của chế phẩm theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 10 mg đến 3000 mg mỗi lần sử dụng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 mg đến 2000 mg mỗi lần sử dụng, vẫn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50 mg đến 1000 mg mỗi lần sử dụng. Điển hình và tốt hơn là, chế phẩm này hoặc dược phẩm này được dùng qua miệng hai lần một ngày với liều nằm trong khoảng từ 10 mg đến 3000 mg mỗi lần sử dụng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 mg đến 2000 mg mỗi lần sử dụng, vẫn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50 mg đến 1000 mg mỗi lần sử dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách trộn và tá dược, tá dược lỏng, dược phẩm bổ sung, chất phụ gia, chất hoạt động bề mặt, chất hút ẩm hoặc

chất pha loãng được dụng đã biết và một cách thích hợp đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và có thể được điều chỉnh phù hợp cho việc sử dụng qua đường miệng, ngoài ruột hoặc khu trú. Điển hình và tốt hơn là được phẩm theo sáng chế được dùng ở dạng viên nén, viên nang, gói, bột, viên cốm, viên nhỏ, dung dịch dùng qua đường miệng hoặc ngoài ruột, hỗn dịch, thuốc đạn, thuốc mỡ, kem, thuốc bôi ngoài da, gel, hồ bột và/hoặc có thể chứa liposom, mixen và/hoặc trung thể.

Chất mang được dụng của dược phẩm theo sáng chế không giới hạn bất kỳ any tá dược, tá dược lỏng, dược phẩm bổ sung, chất phụ gia, chất hoạt động bề mặt, chất hút ẩm hoặc chất pha loãng được dụng. Chất mang được dụng thích hợp là magie cacbonat, magie stearat, talc, lactoza, đường, pectin, dextrin, tinh bột, nhựa tragacan, metyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, sáp nóng chảy thấp, bơ cacao. Chất mang được dụng theo sáng chế có thể ở dạng rắn, bán rắn hoặc lỏng.

Viên nén, viên nang hoặc gói để sử dụng qua đường miệng thường được cung cấp với đơn vị liều lượng và có thể chứa các tá dược thông thường, như chất dính, chất độn, chất pha loãng, chất tạo viên nén, chất bôi trơn, chất tẩy rửa, chất phân rã, thuốc nhuộm màu, hương vị và chất thẩm ướt. Viên nén có thể được phủ theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chất độn thích hợp bao gồm hoặc tốt hơn là xenluloza, manitol, lactoza và chất tương tự. Chất phân rã thích hợp bao gồm hoặc tốt hơn là tinh bột, polyvinyl pyrrolidon và các dẫn xuất tinh bột như tinh bột natri glycolat. Chất bôi trơn thích hợp bao gồm hoặc tốt hơn là, ví dụ, magie stearat. Chất thẩm ướt thích hợp bao gồm hoặc tốt hơn là natri lauryl sulfat. Các chế phẩm dùng qua miệng dạng rắn có thể được điều chế bằng cách các phương pháp trộn, độn hoặc tạo viên nén thông thường. Cách vận hành trộn có thể được lặp lại để phân tán hoạt chất trong các chế phẩm chứa lượng lớn chất độn. Các cách vận hành này là thông thường.

Chế phẩm dạng lỏng dùng qua miệng có thể được tạo ra ở dạng, ví dụ, dung dịch nước, nhũ tương, xi rô hoặc rượu thuốc hoặc ở dạng sản phẩm khô được hoàn nguyên bằng nước hoặc bằng chất mang lỏng thích hợp tại thời điểm sử dụng. Chế phẩm lỏng có thể chứa chất phụ gia thông thường, như chất tạo huyền phù, ví dụ sorbitol, xi rô, metylxenluloza, gelatin, hydroxyetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, nhôm stearat gel hoặc chất béo ăn được được hydro hóa; chất nhũ hóa, ví dụ lexitin, sorbitan monooleat, hoặc acaxia; chất mang không chứa nước (có thể bao

gồm dầu ăn được), ví dụ dầu hạnh nhân, dầu dừa được cắt phân đoạn, este có dầu, như glycerin este, propylen glycol hoặc rượu etyl; chất bảo quản, ví dụ metyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic và nếu cần, hương vị hoặc thuốc nhuộm màu thông thường. Dạng bào chế qua miệng cũng có thể bao gồm hoặc có thể được bào chế làm dạng bào chế thông thường, như viên nén hoặc viên cứng. Để dùng ngoài ruột, các đơn vị liều lượng dạng lỏng có thể được điều chế chứa chế phẩm theo sáng chế và chất mang vô trùng.

Dạng bào chế qua miệng có thể cũng tùy ý bao gồm các thành phần giấu mùi để tối ưu hóa cảm nhận hương vị của dạng bào chế qua miệng. Các ví dụ về thành phần giấu mùi có thể là hương vị dựa trên cam quýt, cam thảo, bạc hà, nho, phúc bồn đen hoặc khuynh diệp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dung dịch ngoài ruột thường được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất trong chất mang và tiệt trùng bằng cách lọc, trước khi đổ vào lọ hoặc ống thuốc tiêm thích hợp và bịt kín.

Dược phẩm bổ sung, như gây mê cục bộ, chất bảo quản và chất tạo đệm có thể được bổ sung vào dược phẩm. Để tăng sự ổn định, chế phẩm có thể được làm đông lạnh sau khi đổ đầy lọ và nước được lấy ra trong chân không. Chất hoạt động bề mặt hoặc chất hút ẩm có thể được bao gồm một cách thuận lợi trong dược phẩm để tạo điều kiện phân phối đều chế phẩm theo sáng chế.

Dạng bào chế khu trú bao gồm hoặc tốt hơn là thuốc mỡ, kem, thuốc bôi ngoài da, gel, gôm, dung dịch, hồ bột hoặc có thể chứa liposom, mixen hoặc trung thể.

Đối tượng được điều trị bằng chế phẩm hoặc dược phẩm theo sáng chế là người và động vật. Động vật được ưu tiên là động vật nuôi trong nhà và trang trại, bao gồm nhưng không giới hạn ở chuột lang, thỏ, ngựa, lừa, lạc đà, bò cái, cừu, dê, lợn, mèo, chó và con vẹt. Đối tượng được ưu tiên hơn là động vật có vú, vẫn tốt hơn nữa là người.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến sản phẩm của quá trình sản xuất bao gồm chế phẩm theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế hoặc bộ kit theo sáng chế, vật chứa hoặc bao gói và phần mô tả và hướng dẫn sử dụng như hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Dược dự tính thêm rằng chế phẩm chứa (*R*)-dimiraxetam hoặc (*S*)-dimiraxetam

với các raxetam khác như aniraxetam, brivaraxetam, ceparaxetam, coluraxetam, doliraxetam, dupraxetam, etiraxetam/levetiraxetam, fasoraxetam, imuraxetam, methylphenylpiraxetam, nebraxetam, nefiraxetam, omberaxetam (Noopept), oxiraxetam, phenylpiraxetam, phenylpiraxetam hydrazit, piraxetam, pramiraxetam, rolipram, rolziraxetam và/hoặc seletraxetam cũng có thể được sử dụng để điều chế hỗn hợp và chế phẩm hiệp đồng, cụ thể là nếu tỷ lệ của (*R*)-dimiraxetam hoặc (*S*)-dimiraxetam và raxetam khác, hoặc chất đồng phân đối ảnh của raxetam khác, được chọn trong phạm vi được bộc lộ ở đây đối với các hỗn hợp chứa (*R*)-dimiraxetam và (*S*)-dimiraxetam.

Được dự tính thêm rằng chế phẩm chứa (*R*)-dimiraxetam hoặc (*S*)-dimiraxetam với các dẫn xuất khác của dimiraxetam, như được bộc lộ trong US 7544705 hoặc trong US 8334286, cũng có thể được sử dụng để điều chế hỗn hợp và chế phẩm hiệp đồng, cụ thể là nếu tỷ lệ của (*R*)-dimiraxetam và hợp chất giống dimiraxetam, hoặc chất đồng phân đối ảnh của hợp chất giống dimiraxetam, được chọn trong phạm vi được bộc lộ ở đây đối với các hỗn hợp của (*R*)-dimiraxetam và (*S*)-dimiraxetam.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh, tổn thương, hoặc rối loạn, bao gồm: sử dụng cho đối tượng chế phẩm theo điểm 1, trong đó bệnh, tổn thương hoặc rối loạn là thần kinh cảm giác ngoại biên, co giật, trầm cảm, hoặc suy giảm nhận thức. Theo phương pháp này, bệnh, tổn thương hoặc rối loạn tốt hơn là thần kinh cảm giác ngoại biên, rối loạn thần kinh-tâm thần, rối loạn noron vận động, hoặc rối loạn vận động. Tốt hơn nữa là, bệnh, tổn thương hoặc rối loạn là thần kinh cảm giác ngoại biên. Thần kinh cảm giác ngoại biên tốt hơn là đau thần kinh ngoại biên. Thần kinh cảm giác ngoại biên tốt hơn là được chọn từ thần kinh đái tháo đường, bệnh thần kinh sau khi bị herpes, chứng đau lưng, đau xương cụt, đau mỏ, tổn thương đờ, tổn thương cột sống, hội chứng đau cục bộ phức hợp, cảm giác chi ma, thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến thoái hóa khớp, thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến viêm khớp dạng thấp, thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến hư xương khớp tự miễn dịch, chứng đau đầu, cơ xơ hóa, thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi liệu pháp chống sinh trưởng, thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân hóa học trị liệu, thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến tổn thương nội tạng, thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến hoại tử xương, thần kinh cảm giác ngoại biên có liên quan đến nhiễm virus suy giảm miễn dịch ở người,

đau thần kinh ngoại biên, hoặc thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân chống virus. Theo một vài trường hợp, thần kinh cảm giác ngoại biên là thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân hóa học trị liệu hoặc thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân chống virus. Theo các trường hợp nhất định, thần kinh cảm giác ngoại biên là thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân hóa học trị liệu, trong đó tác nhân hóa học trị liệu được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế kinaza, chất ức chế proteasom, taxan, vinca alkaloid, và muối platin, và trong đó tốt hơn là tác nhân hóa học trị liệu được chọn từ sorafenib, sunitinib, afatinib, axitinib, vandetanib, vemurafenib, ixazomib, bortezomib, paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, vincristin, vinblastin, vindesine, vinorelbine, nedaplatin, lobaplatin, picoplatin, satraplatin, cisplatin, carboplatin, và oxaliplatin. Theo một vài trường hợp, thần kinh cảm giác ngoại biên là thần kinh cảm giác ngoại biên gây ra bởi tác nhân chống virus, trong đó tác nhân chống virus là chất ức chế transcriptaza ngược nucleosit. Theo một vài trường hợp, chất ức chế transcriptaza ngược nucleosit là zalcitabin, didanosin, stavudin, hoặc zidovudin.

Theo một vài trường hợp, phương pháp cũng bao gồm việc sử dụng thuốc chống khối u, trong đó thuốc chống khối u được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế kinaza, chất ức chế proteasom, taxan, vinca alkaloid, và muối platin. Theo một vài trường hợp, thuốc chống khối u được chọn từ nhóm bao gồm sorafenib, sunitinib, afatinib, axitinib, vandetanib, vemurafenib, ixazomib, bortezomib, paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, vincristin, vinblastin, vindesine, vinorelbine, nedaplatin, lobaplatin, picoplatin, satraplatin, cisplatin, carboplatin, và oxaliplatin. Theo một vài trường hợp, phương pháp cũng bao gồm việc sử dụng thuốc kháng virus, trong đó thuốc kháng virus là nucleosit hoặc nucleotit. Theo một vài trường hợp, thuốc kháng virus là zalcitabin, didanosin, stavudin, hoặc zidovudin. Theo một vài trường hợp, chế phẩm được dùng qua miệng hai lần một ngày với liều nằm trong khoảng từ 10 mg và 3000 mg mỗi lần sử dụng, nằm trong khoảng từ 20 mg đến 2000 mg mỗi lần sử dụng, hoặc nằm trong khoảng từ 50 mg đến 1000 mg mỗi lần sử dụng.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp cải thiện sự hiểu biết và trí nhớ, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng chế phẩm theo sáng chế như được mô tả ở đây. Theo một vài trường hợp của phương pháp này, đối tượng là đối tượng khỏe mạnh.

Các tài liệu tham khảo phi patent được trích dẫn ở đây được viết tắt bởi tác giả đầu tiên kèm theo năm xuất bản. Các tài liệu trích dẫn đầy đủ được liệt kê dưới đây.

Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. Các hướng dẫn EFNS đối với điều trị được lý về đau thần kinh: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88. PMID: 20402746

Bradford MM. Phương pháp nhanh và nhạy để định lượng lượng microgam của protein sử dụng nguyên tắc gắn kết protein-chất nhuộm. *Anal Biochem*. 1976 May 7;72:248-54. PMID: 942051

Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Hướng dẫn dựa trên bằng chứng: Điều trị thần kinh đái tháo đường đau: báo cáo của American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1758-65. Bản đính chính trong: *Neurology*. 2011 Aug 9;77(6):603. PMID: 21482920

Camilleri P, Eggleston D, Farina C, Murphy JA, Pfeiffer U, Pinza M, Senior LA. Sắc ký lỏng hiệu năng cao không đối xứng của một vài lactam hai vòng có liên quan. *Journal of Chromatography A*, 654 (1993) 207-213.

Cavaletti G, Tredici G, Petruccioli MG, Dondè E, Tredici P, Marmioli P, Minoia C, Ronchi A, Bayssas M, Etienne GG. Ảnh hưởng của các lịch trình khác nhau của việc điều trị oxaliplatin lên hệ thần kinh ngoại biên của chuột. *Eur J Cancer*. 2001 Dec;37(18):2457-63. PMID: 11720843

Christensen D, Idänpään-Heikkilä JJ, Guilbaud G, Kayser V. Ảnh hưởng chống cảm thụ đau của việc sử dụng toàn thân được kết hợp của morphin và glyxin/cơ đối vận thụ thể NMDA, (+)-HA966 ở mô hình chuột của thần kinh ngoại biên. *Br J Pharmacol*. 1998 Dec;125(8):1641-50. Erratum trong: *Br J Pharmacol* 1999 Apr;126(8):1881. PMID: 9886755

Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H; Quality Standards

Subcommittee of the American Academy of Neurology. Thông số thực tiễn: việc điều trị đau thần kinh zona: báo cáo dựa trên bằng chứng của Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004 Sep 28;63(6):959-65. PMID: 15452284

Di Cesare Mannelli L, Maresca M, Farina C, Scherz MW, Ghelardini C. Mô hình đau thần kinh gây ra bởi sorafenib ở chuột. Ảnh hưởng của dimiraxetam. *Neurotoxicology*. 2015a Sep;50:101-7. PMID: 26254739

Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Farina C, Scherz M, và Ghelardini C. Ảnh hưởng của dimiraxetam lên tăng cảm giác đau và loạn cảm đau do oxaliplatinin ở chuột. *Journal of Clinical Oncology* 2015b 33:15_suppl, e20650-e20650.

Eliel EL, Wilen SH. Hóa học lập thể của hợp chất hữu cơ, Wiley-Interscience, New York (1994). ISBN: 978-0-471-01670-0

Fariello RG, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L, Bonanno G, Pittaluga A, Milanese M, Misiano P, Farina C. Phổ rộng và hiệu quả kéo dài của dimiraxetam trong các mô hình của đau thần kinh. *Neuropharmacology*. 2014 Jun;81:85-94. PMID: 24486381

Fariello RG, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L, Zanardelli M, Farina C. Hoạt tính giống thuốc chống trầm cảm của dimiraxetam (NT-11624) ở chuột thử nghiệm bởi cưỡng bức. Program No. 789.08/EE25. 2011 *Neuroscience Meeting Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2011. Online.

Fernihough J, Gentry C, Malcangio M, Fox A, Rediske J, Pellas T, Kidd B, Bevan S, Winter J. Hành vi liên quan đến đau ở hai mô hình của bệnh thoái hóa khớp ở đầu gối chuột. *Pain*. 2004; Nov;112(1-2):83-93. PMID: 15494188

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Dược lý đối với đau thần kinh ở đối tượng trưởng thành: đánh giá hệ thống và phân tích tổng hợp. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73. PMID: 25575710

Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM. Thông số thực tiễn: đánh giá chuẩn đoán và điều trị đau dây thần kinh số V (đánh giá dựa trên bằng chứng): báo cáo của Quality Standards

Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 2008 Oct 7;71(15):1183-90. PMID: 18716236

Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P. thoái hóa khớp thử nghiệm do mono-iodoaxetat: nghiên cứu đáp ứng liều lượng của việc mất tính linh động, hình thái, và hóa sinh. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1670-9. PMID: 9324022

Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K. Sự thay đổi mô học do mono-iodoaxetat trong xương dưới sụn và sụn khớp của khớp xương đùi chuột: mô hình động vật về bệnh thoái hóa khớp. *Toxicol Pathol*. 2003;31(6):619-24. PMID: 14585729

Latremoliere A, Woolf CJ. Gây nhạy cảm trung ương: máy phát của tính quá mẫn đau bằng tính dẻo thần kinh trung ương. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895-926. PMID: 19712899.

Marieb EN, Wilhelm PB & Mallat JB, eds. Human Anatomy, 8th edition. Pearson, London (2017).

Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, Furlan A, Gilron I, Gordon A, Morley-Forster PK, Sessle BJ, Squire P, Stinson J, Taenzer P, Velly A, Ware MA, Weinberg EL, Williamson OD; Canadian Pain Society. Phép đo được lý về đau thần kinh mạn tính: sửa đổi tuyên bố đồng thuận từ Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014 Nov-Dec;19(6):328-35. PMID: 25479151

Nakamura Y, Iga K, Shibata T, Shudo M, Kataoka K. túi màng ngoại chất thần kinh đệm: phần dưới tế bào từ chất đồng chất hải mã chuột khác biệt với synaptosom. *Glia*. 1993 Sep;9(1):48-56. PMID: 7902337

Paluzzi S, Alloisio S, Zappettini S, Milanese M, Raiteri L, Nobile M, Bonanno G. thần kinh đệm tế bào hình sao của đối tượng trưởng thành có hiệu lực cho việc giải phóng glutamat exocytotic được vận hành bởi chất trao đổi $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ được kích hoạt bởi sự khử cực nhẹ. *J Neurochem*. 2007 Nov;103(3):1196-207. PMID: 17935604

Pinza M, Farina C, Cerri A, Pfeiffer U, Riccaboni MT, Banfi S, Biagetti R, Pozzi O, Magnani M, Dorigotti L. Hoạt tính tổng hợp và dược lý của một loạt dihydro-1H-pyrol[1,2-a]imidazol-2,5(3H,6H)-dion, lớp mới của chất tăng cường nhận thức có hiệu lực. *J Med Chem*. 1993 Dec 24;36(26):4214-20. PMID: 8277504

Randall LO, Selito JJ. Phương pháp đo hoạt tính làm giảm đau lên mô bị sưng tấy. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1957 Sep 1;111(4):409-19. PMID: 13471093

Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Sức khỏe và chất lượng cuộc sống có liên quan đến đau mạn tính có nguồn gốc thần kinh chủ yếu trong tập thể. *Clin J Pain.* 2007 Feb;23(2):143-9. PMID: 17237663

Springuel GR, Leyssens T. Độ hòa tan không đối xứng cách tân sử dụng đồng kết tinh đặc hiệu đồng phân đối ảnh trong dung dịch. *Cryst Growth Des.* 2012; 12 (7): 3374–3378. DOI: 10.1021/ cg300307z.

Torchio L, Lombardi F, Visconti M, Doyle E. Xác định thuốc có cực dimiraxetam trong huyết tương ở người và huyết thanh bằng cách chuyển đổi cột sắc ký lỏng hiệu năng cao. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1995 Apr 7;666(1):169-77. PMID: 7655615

van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Đau thần kinh trong dân số nói chung: tổng quan có hệ thống về nghiên cứu dịch tễ. *Pain.* 2014 Apr;155(4):654-62. Erratum in: *Pain.* 2014 Sep;155(9):1907. PMID: 24291734

Wang Y, Chen A. Tách dựa trên kết tinh chất đồng phân đối ảnh, trong *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*, 2nd volume; Andrushko V, Andrushko N, Eds. Wiley-Interscience, New York (2013). ISBN: 978-1-118-03217-6

Zilliox LA. Neuropathic Pain. *Continuum (Minneap Minn).* 2017 Apr;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):512-532. PMID: 28375916.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ theo theo sáng chế hoàn toàn mang tính minh họa và không có mục đích giới hạn. Các mẫu về raxemic dimiraxetam, (*R*)-dimiraxetam, và (*S*)-dimiraxetam có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng vật liệu ban đầu có sẵn trên thị trường, cụ thể là:

Điều chế *R,S*-dimiraxetam như được mô tả trong US 5,200,406:

	Nhà cung cấp	Độ tinh khiết
2-cloaxetamit	Sigma Aldrich	98%
Benzylamin	Sigma Aldrich	99%
Etyl trans-4-oxo-2-butenolat	Clariant	98,5%
Etyl axetat	Sigma Aldrich	99,8%
Natri hydroxit	Sigma Aldrich	98%
Toluen	Sigma Aldrich	98%
Paladi trên than	Sigma Aldrich	5%
Metanol	Sigma Aldrich	98%

Amoni hydroxit	Sigma Aldrich	30%
n-Butanol	Sigma Aldrich	99%

Điều chế *R,S*-Dimiraxetam như được mô tả trong WO 2012/013640:

Glyxinamit hydroclorua	Sigma Aldrich	98%
Etyl trans-4-oxo-2-butenolat	Clariant	98,5%
Paladi trên than	Sigma Aldrich	5%
Etyl axetat	Sigma Aldrich	99,8%
Natri cacbonat	Sigma Aldrich	99,5%
Isopropanol	Sigma Aldrich	99,7%

Điều chế *R*-Dimiraxetam như được mô tả trong WO 93/09120:

<i>R</i> -pyroaxit glutamic	Axit amin Sichuan Tongsheng Co.	98%
Metanol	Sigma Aldrich	98%
Axit metansulfonic	Sigma Aldrich	99%
Trietylamin	Sigma Aldrich	99%
Etyl axetat	Sigma Aldrich	99,8%
Toluen	Sigma Aldrich	98%
Natri hydrua trong dầu	Sigma Aldrich	60%
<i>t</i> -Butyl bromoaxetat	Yancheng Longshen Chemical Co	98,5%
Axit axetic	Sigma Aldrich	99%
Amoni hydroxit	Sigma Aldrich	30%
Axetic anhydrit	Sigma Aldrich	98%
Natri axetat	Sigma Aldrich	99%
Diclotetan	Sigma Aldrich	98%
Natri hydro cacbonat	Sigma Aldrich	99%
Isopropanol	Sigma Aldrich	99%
Axit clohydric	Sigma Aldrich	32%

Điều chế *S*-Dimiraxetam như được mô tả trong WO 93/09120:

<i>S</i> -pyroaxit glutamic	Sigma Aldrich	98%
Metanol	Sigma Aldrich	98%
Axit metansulfonic	Sigma Aldrich	99%
Trietylamin	Sigma Aldrich	99%
Etyl axetat	Sigma Aldrich	99,8%
Toluen	Sigma Aldrich	98%
Natri hydrua trong dầu	Sigma Aldrich	60%
<i>t</i> -Butyl bromoaxetat	Yancheng Longshen Chemical Co	98,5%
Axit axetic	Sigma Aldrich	99%
Amoni hydroxit	Sigma Aldrich	30%
Axetic anhydrit	Sigma Aldrich	98%
Natri axetat	Sigma Aldrich	99%
Diclotetan	Sigma Aldrich	98%
Natri hydro cacbonat	Sigma Aldrich	99,7%
Isopropanol	Sigma Aldrich	99,7%
Axit clohydric	Sigma Aldrich	32%

Nguồn cung cấp thương mại có thể được sử dụng như được nhận từ nhà cung cấp không cần tinh chế thêm, sử dụng các phương pháp và kỹ thuật tổng hợp điều chế

đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ 1: Tổng hợp chế phẩm chứa dimiraxetam

(*R*)- và (*S*)-dimiraxetam cũng như hỗn hợp racemic chứa dimiraxetam được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong WO 93/09120; Pinza *et al.*, 1993; và WO 2012/013640 cũng như trong Camilleri *et al.*, 1993. Lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)- và (*S*)-dimiraxetam được tổng hợp được xác định như được mô tả trong Camilleri *et al.*, 1993. Lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)- và (*S*)-dimiraxetam, khi được sử dụng riêng biệt để điều chế chế phẩm theo sáng chế, là bằng hoặc lớn hơn 96% cho mỗi chất đồng phân đối ảnh.

Để đạt được lượng dư chất đồng phân đối ảnh mong muốn bằng hoặc cao hơn 30% ee (lượng dư (*R*)) và thấp hơn hoặc bằng 60% ee (lượng dư (*R*)), cũng như các chế phẩm cụ thể mong muốn khác theo sáng chế, nhiều phương pháp khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được áp dụng. Ví dụ, chế phẩm này được điều chế bằng cách trộn chất đồng phân đối ảnh riêng hoặc bằng cách trộn racemat của dimiraxetam với lượng tương ứng của (*R*)-dimiraxetam. Ngoài ra, bắt đầu từ racemic dimiraxetam, một phần hoặc toàn bộ chất đồng phân đối ảnh (*S*) có thể bị loại bỏ bằng kỹ thuật sắc ký cột không đối xứng điều chế.

Ví dụ 2: Ức chế glutamat do NMDA + glyxin giải phóng từ synaptosom cột sống của chuột

Thử nghiệm giải phóng chất dẫn truyền thần kinh

Synaptosom cột sống của chuột, không có chất ô nhiễm thần kinh đệm, được điều chế theo phương pháp của Paluzzi S. *et al.*, 2007, sửa đổi theo phương pháp của Nakamura *et al.*, 1993, như sau.

Chuột Sprague-Dawley có độ tuổi nằm trong khoảng từ 90 đến 130 ngày được sử dụng. Các con chuột được nuôi ở nhiệt độ không đổi ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) và độ ẩm tương đối (50%) theo lịch trình tối – sáng thường xuyên (sáng 7.00 am – 7.00 pm). Thức ăn và nước luôn có sẵn.

Chuột bị làm chết bằng thủ thuật cắt đầu và toàn bộ tủy sống được lấy ra nhanh chóng và giữ ở nhiệt độ 4°C . Tủy sống của chuột được đồng nhất hóa (90 rpm; 24 lần lên xuống trong 2 phút) trong 10 thể tích (1 g mô trong 10 ml) của sucroza 0,32 M đá lạnh, được tạo đệm tại pH 7,4 sử dụng máy nghiền mô thủy tinh teflon (làm sạch 0,25 mm). Dịch treo mô đồng thể được ly tâm (5 phút, 1000 g ở 4°C) để loại bỏ nhân và

mảnh vỡ, và chất nổi bề mặt được phân lớp nhẹ ở nhiệt độ 0-4°C trên Percoll® không liên tục (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA) gradien (2, 6, 10 và 20% thể tích/thể tích trong sucroza đệm Tris) và được ly tâm ở nhiệt độ 33.500 g trong 5 phút. Lớp nằm trong khoảng từ 10 và 20% Percoll (nghĩa là phần synaptosomal) được thu gom và được rửa bằng cách ly tâm trong môi trường sinh lý có chế phẩm sau (mM): NaCl, 140; KCl, 3; MgSO₄ 1,2; NaH₂PO₄, 1,2; NaHCO₃ 5; CaCl₂ 1,2; HEPES 10; glucoza, 10; pH 7,4. Hàm lượng protein được đo theo Bradford MM, 1976 sử dụng albumin huyết thanh bò làm tiêu chuẩn.

Synaptosom (khoảng 70 µg protein) được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 15 phút trong 2,5 mL [³H]-D-aspartat 0,05 µM ([³H]-D-Asp; Perkin Elmer Italia, Monza, Milano, Ý). Sau đó, huyền phù được pha loãng đến 122,5 mL với môi trường sinh lý duy trì ở nhiệt độ 37°C và 5 mL phân ước của huyền phù synaptosomal được xếp lớp trên bộ lọc rỗng li ti được đặt ở dưới cùng của một bộ gồm 24 buồng siêu nung chảy 25 mL song song giữ ở nhiệt độ 37°C (hệ thống siêu nung chảy, Ugo Basile, Comerio, Varese, Ý). Siêu nung chảy sau đó được bắt đầu bằng môi trường sinh lý với tốc độ 0,5 mL/phút, và được tiếp tục cho 46 phút. Bắt đầu tại t = 37 phút, chín mẫu lọc 1 phút liên tiếp được thu gom. NMDA (10 µM) và glyxin (1 µM) được đưa vào cuối mẫu thứ nhất được thu gom và được giữ cho đến khi cuối thử nghiệm.

Độ phóng xạ chứa trong mỗi mẫu dịch lọc được đo bằng các phương pháp xạ hình, sử dụng chất lỏng nhấp nháy Ultima Gold (Perkin-Elmer Milan, Ý). Mỗi mẫu 0,5 mL được tính cho độ phóng xạ bằng cách bổ sung 3 mL chất lỏng nhấp nháy.

Hàm lượng triti được đo trong mỗi mẫu được biểu thị bằng phần trăm phân số (nghĩa là hàm lượng phần trăm của mỗi mẫu đối với tổng hàm lượng [³H] khi bắt đầu giai đoạn thu gom tương ứng). Tác dụng của thuốc được đánh giá bằng cách tính tỷ số giữa sự thoát ra trong phần thứ bảy được thu gom (trong đó tác dụng tối đa của NMDA được đạt) và sự thoát ra của phần thứ nhất (giải phóng cơ bản, trước khi áp dụng NMDA+glyxin). Tỷ lệ này được so sánh với tỷ lệ phần thứ bảy và thứ nhất giống nhau dưới các điều kiện kiểm soát.

Tác dụng lên glutamat do NMDA giải phóng trong các phần synaptosomal

Những ảnh hưởng có thể có của hỗn hợp raxemic và không raxemic dimiraxetam lên chất dẫn truyền thần kinh do NMDA cộng với glyxin giải phóng từ synaptosom tùy sống của chuột được đánh giá.

Chế phẩm theo sáng chế với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam là 33,3% tương ứng với tỷ lệ 2:1 (*R*):(*S*) của chất đồng phân đối ảnh dimiraxetam ức chế axit [^3H]-D-aspartic gọi ra bởi NMDA cộng với glyxin giải phóng từ synaptosom cột sống của chuột với IC_{50} được tính là 10 nM (Fig. 1A), trong đó chế phẩm theo sáng chế với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam là 50% tương ứng với tỷ lệ 3:1 (*R*):(*S*) của chất đồng phân đối ảnh dimiraxetam ức chế axit [^3H]-D-aspartic gọi ra bởi NMDA cộng với glyxin giải phóng từ synaptosom cột sống của chuột với IC_{50} được tính là ít hơn 1 nM (Fig. 1B). Trong so sánh, raxemic dimiraxetam, nghĩa là 1:1 (*R*):(*S*), ức chế axit [^3H]-D-aspartic gọi ra bởi NMDA cộng với glyxin giải phóng từ synaptosom cột sống của chuột với IC_{50} được tính là 14,6 nM (Fig. 1C; bảng 1), trong đó (*R*)-dimiraxetam có IC_{50} được tính là 123 nM (Fig. 1D) và (*S*)-dimiraxetam IC_{50} được tính là 418 nM (Fig. 1E).

Bộ dữ liệu thử nghiệm xác nhận nữa được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1: Ức chế bằng raxemic dimiraxetam và hỗn hợp không raxemic dimiraxetam của sáng chế được ưu tiên trên [^3H]-D-Asp giải phóng gây ra bởi 10 μM NMDA cộng với 1 μM glyxin, trong synaptosom từ tủy sống chuột. Các kết quả được biểu hiện dưới dạng % ức chế của sự giải phóng được kích thích bởi NMDA cộng với glyxin. Dữ liệu bằng trung bình $\pm$ S.E.M. của 3 đến 6 thử nghiệm chạy ba lần.

Hỗn hợp đồng phân đối ảnh dimiraxetam		Phần trăm ức chế glutamat do NMDA + glyxin giải phóng từ synaptosom cột sống của chuột		
Tỷ lệ (<i>R</i>):(<i>S</i>)	lượng dư đồng phân đối ảnh của (<i>R</i>)-dimiraxetam	0,1 nM	1 nM	10 nM
1:1	0%	$9 \pm 13\%$	$29 \pm 3\%$	$35 \pm 4\%$
2:1	33%	$2 \pm 17\%$	$-3 \pm 11\%$	$49 \pm 7\%$
3:1	50%	$21 \pm 17\%$	$49 \pm 10\%$	$54 \pm 5\%$

Ví dụ 3: Mô hình chuột của đau thần kinh ngoại biên được cảm ứng

Đánh giá đáp ứng đau

Ở pic của đáp ứng đau theo mô hình trong bước đánh giá, tác dụng của liều đơn của hợp chất thử nghiệm, tá dược lỏng và chất so sánh được đánh giá. Sau đó, để đánh giá khả năng phát triển của sự chịu được thuốc, việc sử dụng lặp lại của hỗn hợp raxemic và không raxemic dimiraxetam được nghiên cứu. Cả tăng cảm giác đau và loạn cảm đau được đánh giá. Toàn bộ đánh giá hiệu quả được thực hiện bởi người nghiên cứu mù với việc phân phối xử lý của chuột.

Thử nghiệm áp lực bàn chân (tăng cảm giác đau)

Độ nhạy cơ học trên chân được xác định sử dụng thiết bị Randall & Selitto (Randall và Selitto, 1957) tác dụng một lực làm tăng tốc độ không đổi (32 g/s). Các kích thích gây ra rút chân được đánh giá trước khi và tại các thời điểm khác nhau sau khi điều trị. Các kết quả đại diện cho giá trị trung bình của ngưỡng cơ học đối với việc rút chân được biểu thị bằng gam. Để tránh tổn thương có thể cho chân chuột, lực tác dụng tối đa được đặt ở mức 240 g. Trong quy trình sử dụng đơn, thử nghiệm áp lực bàn chân được thực hiện trước khi (trước liều) và đều đặn sau khi xử lý.

Mô hình thoái hóa khớp đầu gối

Một mũi tiêm natri monoiodoacetat (MIA) trong khớp được đưa vào khớp đầu gối của chuột theo phương pháp được mô tả bởi Fernihough J *et al.*, 2004. Natri monoiodoacetat (MIA) ức chế chuyển hóa sụn bào dẫn đến thoái hóa sụn ở dạng tổn thương khu trú giống viêm khớp xương mãn tính trong sụn có liên quan đến việc làm đặc xương dưới sụn 14 ngày sau khi sử dụng (Guingamp *et al.*, 1997). Mô hình này do đó có thể tái sản xuất tổn thương giống viêm khớp xương mãn tính một cách dễ dàng và nhanh chóng và suy giảm chức năng ở chuột, tương tự như quan sát thấy trong bệnh ở người (Guzman *et al.*, 2003). Sau 7 ngày sau khi tiêm, các thành phần viêm giảm và cơn đau còn lại bản chất được coi là bệnh thần kinh. Tóm lại, chuột được gây mê sâu bằng diethyl ete. Sau khi loại bỏ phản xạ rút véo chân sau, kim 27 loại được đưa vào khoang khớp giữa mâm xương chày và lồi cầu đùi. Một lần tại chỗ, 2 mg MIA được pha loãng với thể tích 25 mL CMC 1% (carboxymethylxenluloza trong nước, Sigma-Aldrich, Ý) và được tiêm vào một khớp đầu gối và chuột được để phục hồi trong 14 ngày trước khi đánh giá đau.

Động vật được sử dụng đơn racemic dimiraxetam (150 và 300 mg/kg p.o.) hoặc chế phẩm chứa chất đồng phân đối ảnh (*R*) và (*S*) của dimiraxetam ở 150 và 300 mg/kg với tỷ lệ 3:1 (*R*):(*S*) và 1:3 (*R*):(*S*) ở ngày 16 sau khi tiêm MIA. Chuột đối chứng được xử lý bằng lượng nước muối bằng nhau.

Thần kinh cảm giác ngoại biên được cảm ứng bởi hóa học trị liệu – mô hình oxaliplatin

Thần kinh cảm giác ngoại biên được gây cảm ứng ở chuột trưởng thành, bằng cách sử dụng oxaliplatin (Tocris) ở 2,4 mg/kg i.p. trong nước muối mỗi ngày một lần trong 5 ngày liên tiếp mỗi tuần trong ba tuần (liều tích tụ 36 mg/kg) theo Cavaletti *et*

al., 2001. Bắt đầu từ ngày 21 sau khi sử dụng oxaliplatin lần thử nhất, tác dụng của việc uống lặp lại raxemic dimiraxetam hoặc chế phẩm của sáng chế được ưu tiên với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam là 50% tương ứng với tỷ lệ 3:1 (*R*):(*S*) của chất đồng phân đối ảnh trên tăng cảm giác đau được gây cảm ứng bởi oxaliplatin được đánh giá.

Ví dụ 4: Các kết quả của thử nghiệm trên mô hình chuột của bệnh đau thần kinh ngoại biên

1. Mô hình thoái hóa khớp đầu gối

Ảnh hưởng của raxemic dimiraxetam và các chế phẩm khác nhau của hỗn hợp không raxemic của chất đồng phân đối ảnh dimiraxetam lên đau thần kinh ngoại biên được đánh giá bằng thử nghiệm áp lực bàn chân sau khi tiêm natri monoiodoacetat (MIA) trong khớp một lần vào khớp đầu gối của chuột (mô hình thoái hóa khớp đầu gối) như được mô tả ở trên.

Fig. 2 thể hiện các kết quả thu được trong thử nghiệm áp lực bàn chân sau khi sử dụng qua đường miệng liều đơn của hỗn hợp raxemic của dimiraxetam và hỗn hợp không raxemic khác nhau của (*R*)-dimiraxetam và (*S*)-dimiraxetam, cụ thể là chế phẩm theo sáng chế được ưu tiên với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam là 50% tương ứng với tỷ lệ 3:1 (*R*):(*S*) của chất đồng phân đối ảnh, và chế phẩm là 1:3 (*R*):(*S*). Chế phẩm theo sáng chế được ưu tiên với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam là 50% là hiệu quả trong việc làm giảm đau thần kinh ngoại biên trong thử nghiệm áp lực bàn chân sau khi tiêm natri monoiodoacetat (MIA) hơn hỗn hợp raxemic của dimiraxetam hoặc hỗn hợp với lượng dư của chất đồng phân đối ảnh (*S*) của dimiraxetam [1:3 (*R*):(*S*)].

2. Mô hình oxaliplatin

Sau khi sử dụng qua đường miệng lặp lại raxemic dimiraxetam hoặc chế phẩm theo sáng chế được ưu tiên với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam là 50%, tăng cảm giác đau cơ học được gây cảm ứng bởi oxaliplatin được đo. Ngưỡng đau được đánh giá bằng máy đo ngưỡng đau Randall & Selitto trước khi sử dụng buổi sáng. Chế phẩm theo sáng chế được ưu tiên với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (*R*)-dimiraxetam là 50% mạnh hơn raxemic dimiraxetam trong việc làm giảm tăng cảm giác đau được gây cảm ứng bởi oxaliplatin (Fig. 3A), loạn cảm đau (Fig. 3B), và nhạy lạnh (Fig. 3C). Do đó, cũng trong mô hình này của thần kinh cảm giác ngoại biên

được gây cảm ứng bởi hóa học trị liệu, chế phẩm theo sáng chế với lượng dư của chất đồng phân đối ảnh (*R*) của dimiraxetam hiệu quả trong việc làm giảm đau thần kinh ngoại biên hơn lượng tương tự của hỗn hợp raxemic của dimiraxetam. Sự phát triển của việc chịu được thuốc không được quan sát.

Ví dụ 5: Ức chế in vitro của sự giải phóng $[3H]$ -D-aspartat được tải trước gây ra bởi NMDA+glyxin được bổ sung trong synaptosom tủy sống của chuột

Để xác lập ra phạm vi của tỷ lệ (*R*):(*S*) của hỗn hợp đồng phân đối ảnh của chất đồng phân đối ảnh dimiraxetam tạo ra hiệu lực ức chế rất tốt so với chất đồng phân đối ảnh của raxemic dimiraxetam, một số hỗn hợp nằm trong khoảng từ 2:1 đến 4:1 (*R*):(*S*) được thử nghiệm ở 10 nM. Các thử nghiệm này được thực hiện theo phương pháp luận được công bố trước đó (Fariello et al. *Neuropharmacology*. 2014, (81), 85-94) và các kết quả được thể hiện trong Fig. 5.

Ngoài ra, dữ liệu có thể được tóm tắt như được thể hiện trong bảng 2 sau đây:

Bảng 2

Tỷ lệ <i>R</i> : <i>S</i>	% ức chế (trung bình)	Số đo	s.d.	s.e.
1:1	35,4	8	12,3	4,4
2:1	48,0	9	22,3	7,4
2,5:1	49,1	8	15,8	5,6
3:1	50,7	9	15,3	5,1
3,3:1	45,5	8	10,1	3,6
3,5:1	26,5	10	25,3	8,0
4:1	15,7	10	18,9	6,0

trong đó s.d. là độ lệch chuẩn và s.e. là lỗi tiêu chuẩn của giá trị trung bình.

Như có thể được thấy từ dữ liệu này, chế phẩm theo sáng chế, cụ thể là chế phẩm có tỷ lệ là 2:1 đến 3,3:1 (*R*):(*S*), hoặc trong giữa các giá trị này, thể hiện tiềm lực ức chế được cải thiện rõ ràng, điều đó rõ ràng là rất tốt so với tiềm lực ức chế của raxemic dimiraxetam.

Ví dụ 6: Hoạt tính chống làm mất trí nhớ in vivo trong mô hình tránh né thụ động ở chuột

Raxemic dimiraxetam và hai hỗn hợp khác của chất đồng phân đối ảnh của *R* và *S* của nó (2:1 (*R*):(*S*) và 3:1 (*R*):(*S*), tương ứng) được thử nghiệm trong thử nghiệm tránh né thụ động ở chuột với liều là 3, 10 và 30 mg/kg, 30 phút sau khi dùng qua miệng.

Phương pháp. Thử nghiệm được thực hiện theo phương pháp step-through được mô tả bởi Jarvik ME ad Kopp R, *Psychol Rep*, 21:221-224, 1967. Thiết bị bao gồm hộp acrylic hai ngăn, với một ngăn được chiếu sáng kết nối với một ngăn tối bằng cửa ngăn. Chuột nhận sốc điện mạnh (0,3 mA, 1 s) ngay khi chúng đi vào ngăn tối. Thử nghiệm được thực hiện trong 2 ngày liên tiếp. Chuột được để trong bên có ánh sáng của hộp hai ngăn: thời gian chờ để đi vào ngăn tối được xác định trong thời gian huấn luyện vào ngày đầu tiên, và sau 24 giờ trong thời gian duy trì vào ngày thứ hai. Chuột bị xử lý khi đi vào phòng tối trong thời gian huấn luyện và nhớ trong thời gian vào ngày hôm sau, trừ khi trí nhớ của nó bị suy giảm bởi thuốc mất trí nhớ. Trong thời gian huấn luyện, chuột không vào ngăn tối sau 60 giây chờ bị loại bỏ khỏi phần còn lại của thử nghiệm; khoảng 20-30% chuột bị loại khỏi mỗi nhóm. Toàn bộ các thuốc được nghiên cứu được sử dụng qua đường miệng 30 phút trước thời gian huấn luyện; để làm gián đoạn trí nhớ, chuột bị tiêm bằng thuốc mất trí nhớ scopolamin (1,5 mg/kg i.p.) ngay lập tức sau khi hoàn thành thời gian huấn luyện.

Chuột được xử lý bằng tá dược lỏng được nhận tiêm i.p. nước muối ngay sau khi thời gian huấn luyện, làm đối chứng của việc tiêm scopolamin. Sau 24 giờ, thử nghiệm được lặp lại (thời gian duy trì); trong ngày thứ hai không sử dụng thuốc. Độ trễ tối đa trong thời gian duy trì là 180 giây. Các kết quả được thể hiện trong Fig. 6.

Do đó, có thể được nhìn thấy rằng độ trễ được quan sát trong các trường hợp trong đó tỷ lệ 3:1 hoặc tỷ lệ 2:1 của chất đồng phân đối ảnh R:S được sử dụng, cao hơn nhiều so với trường hợp trong đó raxemat của dimiraxetam được sử dụng.

Ví dụ 7: Hoạt tính kháng thuốc giảm đau trong thử nghiệm bơi cưỡng bức (Porsolt) trong chuột

Raxemic dimiraxetam và hai hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh R và S của nó (2:1 và 3:1, tương ứng) được thử nghiệm trong thử nghiệm bơi cưỡng bức (Porsolt) trong chuột ở các liều 10, 30 và 100 mg/kg, 25 phút sau khi dùng qua miệng.

Phương pháp. Thử nghiệm bơi cưỡng bức được sử dụng giống với thử nghiệm được mô tả trong Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M, *Arch. Int Pharmacodyn. Ther.* 1977, 229:327–336. Tóm lại, chuột được đặt riêng vào bình trụ thủy tinh (chiều cao: 25 cm, đường kính: 10 cm) chứa 12 cm nước được giữ ở nhiệt độ 22–23°C và được để trong đó trong 6 phút. Chuột được đánh giá là bất động nếu nó trôi nổi trong nước, trong tư thế thẳng đứng, và chỉ thực hiện những động tác nhỏ để giữ đầu của nó trên mặt nước.

Thời lượng lưu động được ghi lại trong 4 phút cuối của thử nghiệm 6 phút. Sự gia tăng thời gian lưu động được coi là dấu hiệu của ảnh hưởng giống như kháng thuốc giảm đau. Các kết quả được thể hiện trong Fig. 7.

Do đó, có thể được nhìn thấy rằng tính di động của chuột có thể đạt được bằng cách sử dụng tỷ lệ 3:1 hoặc tỷ lệ 2:1 của chất đồng phân đối ảnh $R:S$ của dimiraxetam cao hơn rõ rệt trong trường hợp của raxemat của dimiraxetam.

Theo quan điểm trên, có thể được thấy rằng hiệu quả của tỷ lệ được bảo hộ của chất đồng phân đối ảnh $R:S$ của dimiraxetam dẫn đến glutamat bị giảm giải phóng từ synaptosom cột sống của chuột, đau thần kinh ngoại biên bị giảm, tác dụng chống mất trí nhớ và tác dụng chống làm giảm đau mà rõ ràng là tốt hơn trong trường hợp raxemat của dimiraxetam được sử dụng.

Ví dụ 8: Thử nghiệm áp lực bàn chân chuột, thử nghiệm Von Frey và thử nghiệm bàn ngăn làm nguội trong mô hình oxaliplatin ở chuột

Sau khi sử dụng lặp lại qua miệng raxemic dimiraxetam hoặc chế phẩm theo sáng chế được ưu tiên với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (R)-dimiraxetam là 50%, được gây cảm ứng bởi oxaliplatin mechanical tăng cảm giác đau cơ học được đo. Ngưỡng đau được đánh giá bằng máy đo giảm đau Randall & Selitto (Leighton et al. *Br. J. Pharmacol.* 93:553-560, 1988) trước khi sử dụng buổi sáng. Vào buổi sáng ngày 28, cũng loạn cảm đau cơ học (Sakurai et al. *Pain* 147:165-74, 2009) và tính nhạy lạnh được đánh giá, sử dụng thử nghiệm von Frey và bàn ngăn làm nguội (Di Cesare Mannelli et al. *Exp Neurol* 261:22-33, 2014), tương ứng. Như được thể hiện trong Fig. 3 và bảng 3, chế phẩm theo sáng chế được ưu tiên với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của (R)-dimiraxetam là 50% mạnh hơn trong việc làm giảm được gây cảm ứng bởi oxaliplatin tăng cảm giác đau, loạn cảm đau và tính nhạy lạnh. Do đó, cũng trong mô hình này của thần kinh cảm giác ngoại biên được gây cảm ứng hóa học trị liệu, chế phẩm theo sáng chế với lượng dư của chất đồng phân đối ảnh (R) của dimiraxetam hiệu quả trong việc làm giảm đau thần kinh ngoại biên hơn hỗn hợp raxemic của dimiraxetam. Không quan sát thấy sự phát triển của dung nạp.

Bảng 3. Tác dụng của raxemic dimiraxetam và hỗn hợp theo sáng chế ($R:S$ 3:1)

Liều điều trị mg/kg b.i.d.	Randall & Selitto, áp lực bàn chân, g			Rút bàn chân Von Frey, g			Bàn ngăn làm nguội, độ trên liềm, s		
	Trước thử nghiệm	Ngày 28		Trước thử nghiệm	Ngày 28		Trước thử nghiệm	Ngày 28	

nước muối	65,8 ± 1,8	65,2 ± 0,9		23,0 ± 0,8	26,3 ± 0,8		22,5 ± 0,9	20,5 ± 0,7	
oxaliplatin	68,5 ± 1,1	51,7 ± 1,9	^^	20,6 ± 0,9	15,9 ± 1,0	^^	23,5 ± 0,6	14,2 ± 0,6	^^
R:S 1:1 15	68,1 ± 1,2	48,7 ± 2,5		21,4 ± 1,0	16,0 ± 1,5		21,5 ± 1,0	14,8 ± 1,5	
R:S 3:1 15	65,2 ± 1,7	62,5 ± 1,8	** oo	25,1 ± 0,5	24,7 ± 1,5	** oo	20,8 ± 1,3	18,7 ± 0,7	** oo
R:S 1:1 50	67,1 ± 0,8	55,2 ± 1,0		21,4 ± 0,5	18,5 ± 2,3		22,0 ± 0,8	15,4 ± 1,0	
R:S 3:1 50	65,4 ± 1,2	65,6 ± 1,2	** ##	21,2 ± 1,1	22,1 ± 0,8	** °	21,9 ± 2,1	19,6 ± 0,7	** ##

Oxaliplatin (2,4 mg/kg i.p.) được sử dụng hàng ngày vào các ngày trong tuần từ ngày 1 đến ngày 15 (11 lần tiêm tổng cộng). Hai hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh dimiraxetam (R:S 1:1 và R:S 3:1) được sử dụng hàng ngày từ ngày 1 đến ngày 27.

Các bước đo hành vi được thực hiện vào buổi sáng ngày 28 và đại diện cho giá trị trung bình ± s.e.m của 6 con chuột. ^^P<0,01 với nước muối; **P<0,01 với oxaliplatin; °P<0,05 và °°P<0,01 với raxemat 15 mg/kg; #P<0,05 và ##P<0,01 với raxemat 50 mg/kg

Thử nghiệm áp lực bàn chân chuột, thử nghiệm Von Frey và thử nghiệm bàn ngón làm nguội được tiến hành như sau:

Thử nghiệm áp lực bàn chân chuột

Độ nhạy cơ học bàn chân chuột được xác định sử dụng thiết bị Randall & Selitto tác dụng một lực tăng ở tốc độ không đổi (32 g/giây). Độ kích thích mà tại đó việc rút chân chuột được đánh giá trước và tại các thời điểm khác nhau sau khi điều trị. Các kết quả đại diện giá trị trung bình của ngưỡng cơ học biểu hiện là gam. Để tránh bất kỳ tổn thương có thể đối với chân chuột, lực tối đa được cố định ở 240 g (Leighton et al. *Br. J. Pharmacol.* 93:553-560, 1988).

Thử nghiệm Von Frey

Động vật được đặt trong 20 cm × 20 cm hộp Plexiglas được trang bị bằng sàn lưới kim loại, 20 cm trên bàn thí nghiệm. Động vật được làm quen với môi trường của chúng trong 15 phút trước thử nghiệm. Đơn vị tóc Von Frey điện tử (Ugo Basile, Varese, Ý) được sử dụng: ngưỡng rút được đánh giá bằng cách tác dụng lực nằm trong khoảng từ 0 đến 50 g với 0,2 g độ chính xác. Độ kích thích ngắt quãng được chuyển đến khu vực giữa chân của mỗi chân ở phía trước từ sàn lưới qua đầu nhựa và ngưỡng rút được tự động hiển thị trên màn hình. Ngưỡng nhảy bàn chân được xác định là lực tối thiểu cần thiết để tạo ra lực mạnh và phản xạ rút ngay lập tức của chân. Chuyển động tự nguyện có liên quan đến sự vận động không được coi là đáp ứng rút. Việc kích thích được áp dụng cho mỗi chân sau tại các khoảng thời gian 5 giây. Việc chuyển

động được lặp lại 5 lần và giá trị cuối thu được bằng cách lấy trung bình 5 lần đo (Sakurai et al. *Pain* 147:165-74, 2009).

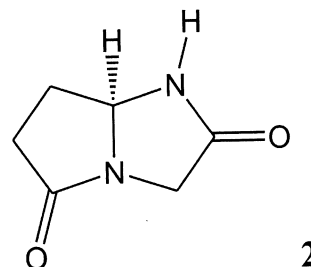
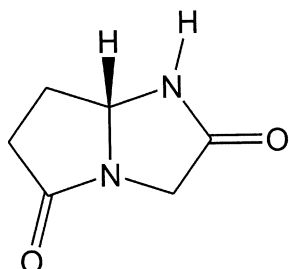
Thử nghiệm bàn ngăn làm nguội

Các con chuột được đặt trong hộp không gỉ (12 cm × 20 cm × 10 cm) với bàn ngăn làm nguội làm sàn. Nhiệt độ của bàn ngăn làm nguội được giữ cố định tại $4^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Hành vi liên quan đến đau (nghĩa là nâng và liếm của chân sau) được quan sát và thời gian (giây) của tín hiệu thứ nhất được ghi lại. Thời gian giới hạn của độ trễ của việc nâng chân hoặc liếm chân được thiết lập ở 60 giây (Di Cesare Mannelli et al. *Exp Neurol* 261 :22-33, 2014).

Toàn bộ patent, công bố và tóm tắt được liệt kê ở trên được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu đến nội dung của chúng. Các phương án khác theo sáng chế đã được mô tả hoàn chỉnh về các mục đích khác nhau theo sáng chế. Nên được công nhận rằng các phương án này chỉ đơn thuần là minh họa cho các khía cạnh theo sáng chế. Nhiều cải biến và sửa đổi của nó sẽ dễ dàng được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này mà không vượt quá phạm vi của sáng chế như được xác định trong yêu cầu bảo hộ bên dưới.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa (*R*)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrolo[1,5-a]imidazol-2,5-dion ((*R*)-dimiraxetam (1)) và (*S*)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrolo[1,5-a]imidazol-2,5-dion ((*S*)-dimiraxetam (2)),



và/hoặc các solvat hoặc đồng tinh thể được dụng của nó

trong đó lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của (*R*)-dimiraxetam (1) là bằng hoặc cao hơn 33% và thấp hơn hoặc bằng 54%.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó tỷ lệ của (*R*)-dimiraxetam (1) với (*S*)-dimiraxetam (2) là 2:1 đến 3,3:1.

3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó

(*R*)-dimiraxetam (1) và/hoặc các solvat hoặc đồng tinh thể được dụng của nó và

(*S*)-dimiraxetam (2) và/hoặc các solvat hoặc đồng tinh thể được dụng của nó

được đóng gói riêng biệt.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này là hỗn hợp không raxemic của 3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrolo[1,5-a]imidazol-2,5-dion (dimiraxetam) và các solvat hoặc đồng tinh thể được dụng của nó, trong đó hỗn hợp không raxemic chứa (*R*)-dimiraxetam (1) với (*S*)-dimiraxetam (2) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh (ee) của (*R*)-dimiraxetam (1) là bằng hoặc cao hơn 33% và thấp hơn hoặc bằng 54%.

5. Dược phẩm chứa chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên và chất mang được dụng.

6. Phương pháp bào chế chế phẩm theo một điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc được phẩm theo điểm 5, bao gồm bước kết hợp:

(*R*)-dimiraxetam (1) và (*S*)-dimiraxetam (2), hoặc

(*R*)-dimiraxetam (1) và raxemat của dimiraxetam.

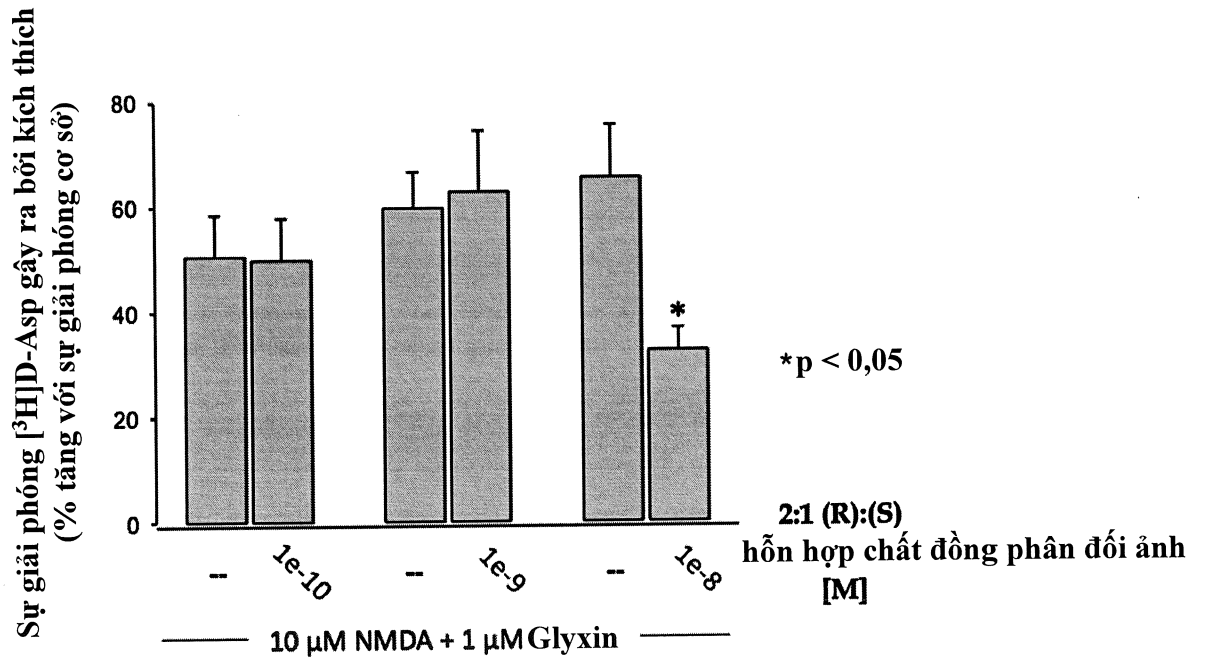


FIG. 1A

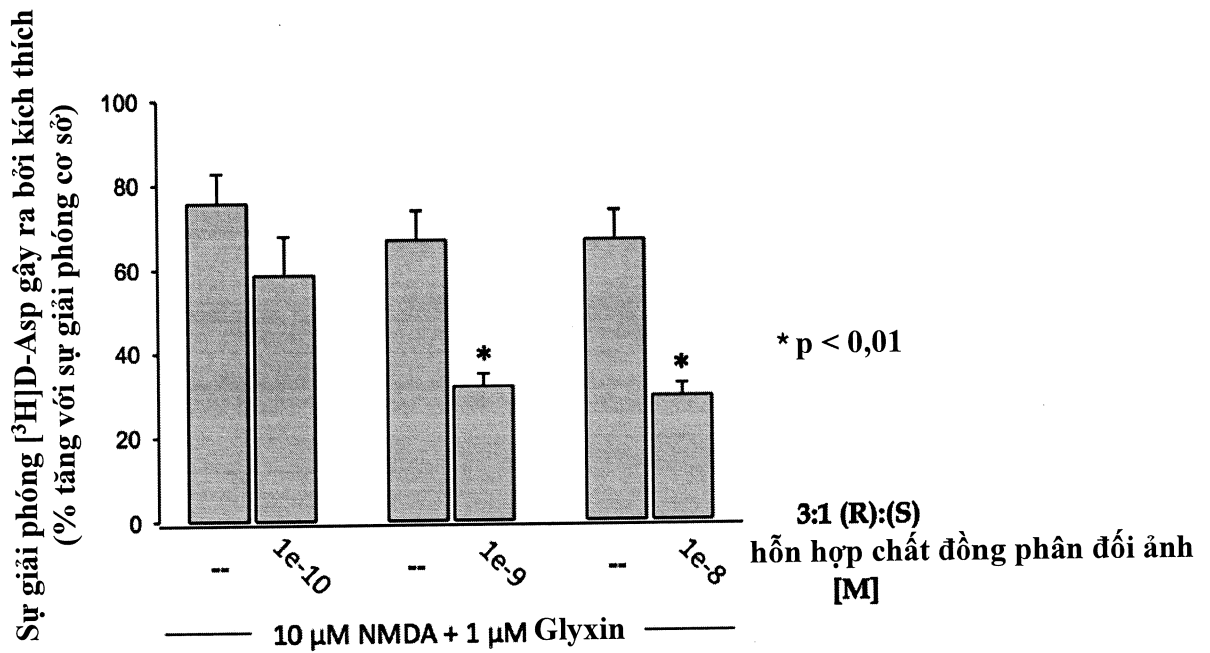


FIG. 1B

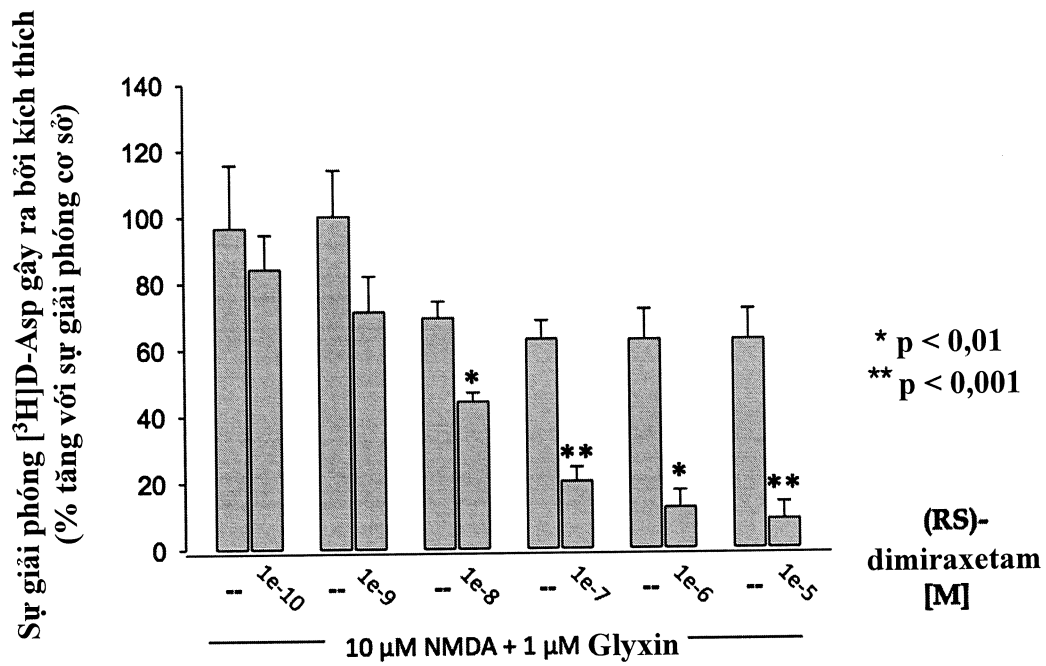


FIG. 1C

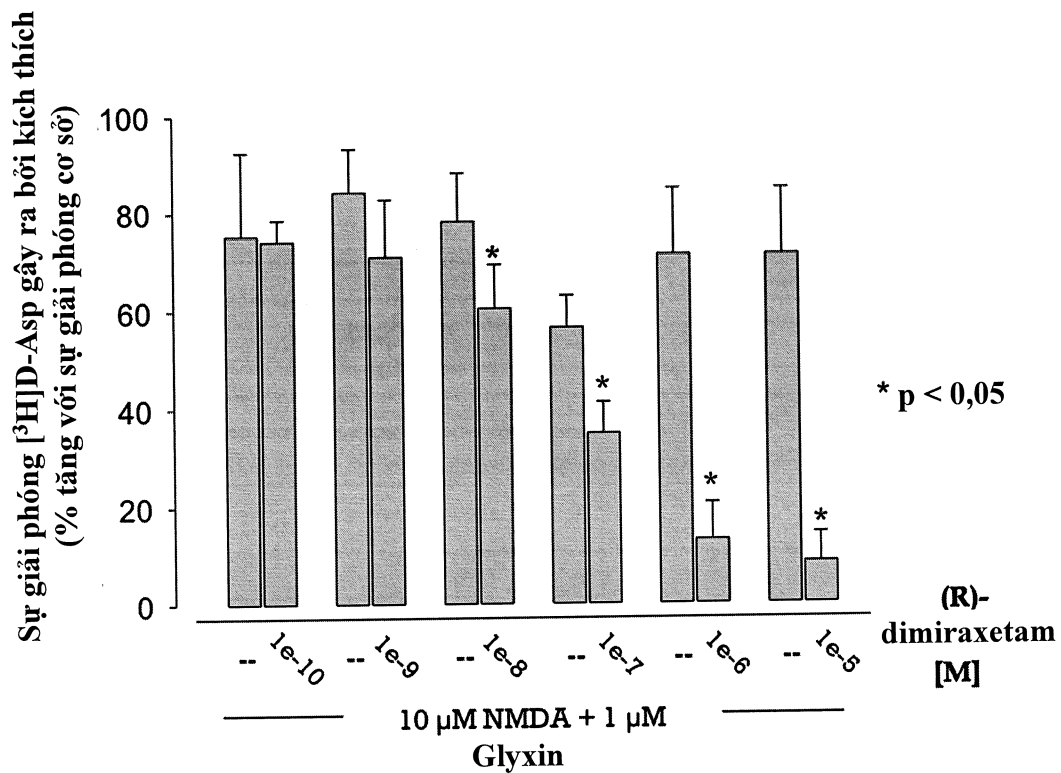


FIG. 1D

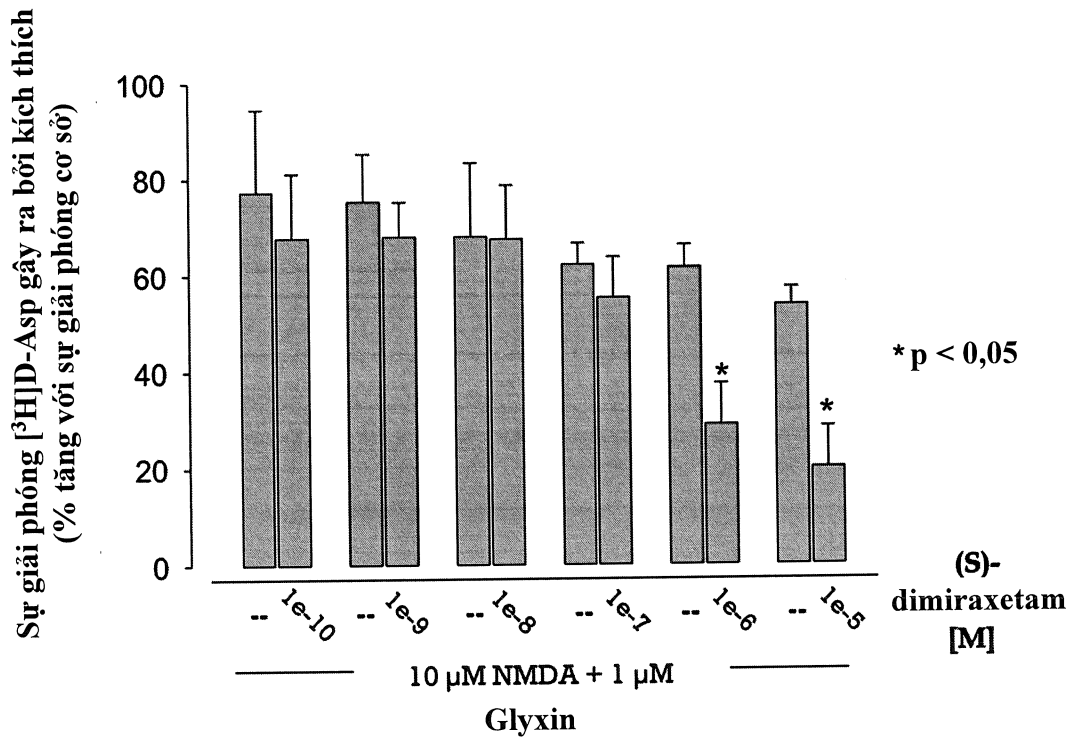


FIG. 1E

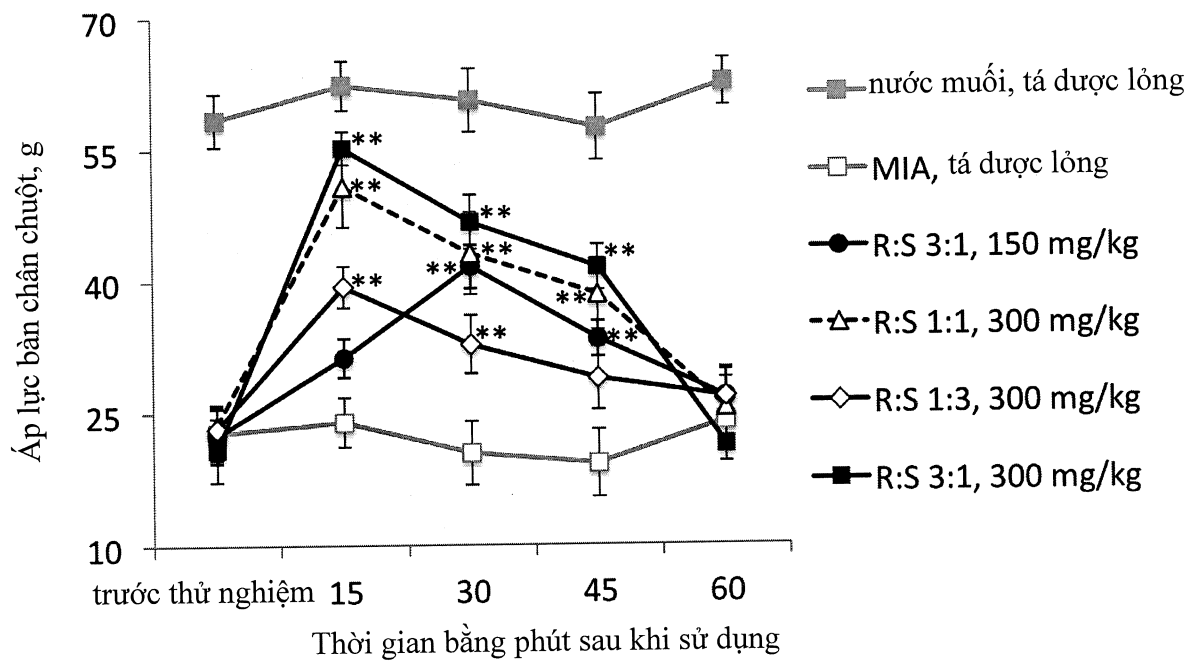


FIG. 2

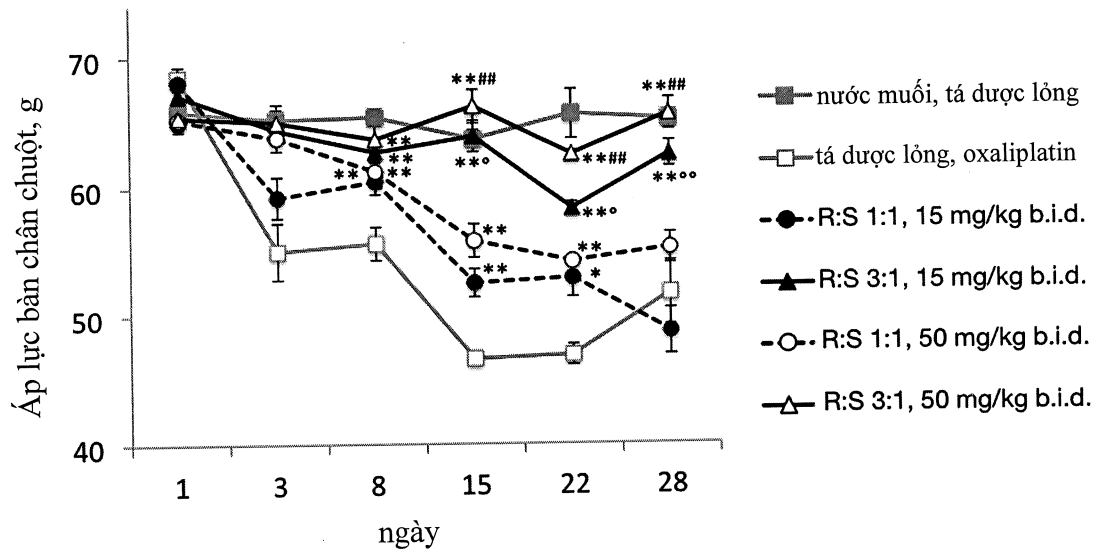


FIG. 3

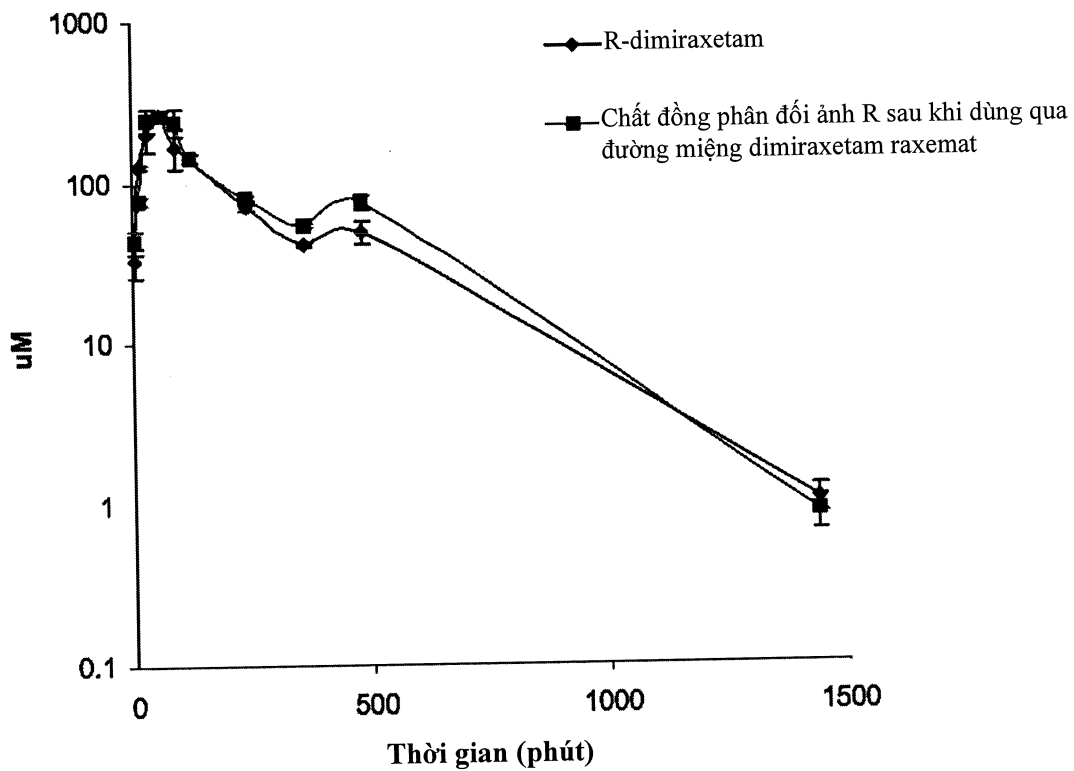


FIG. 4A

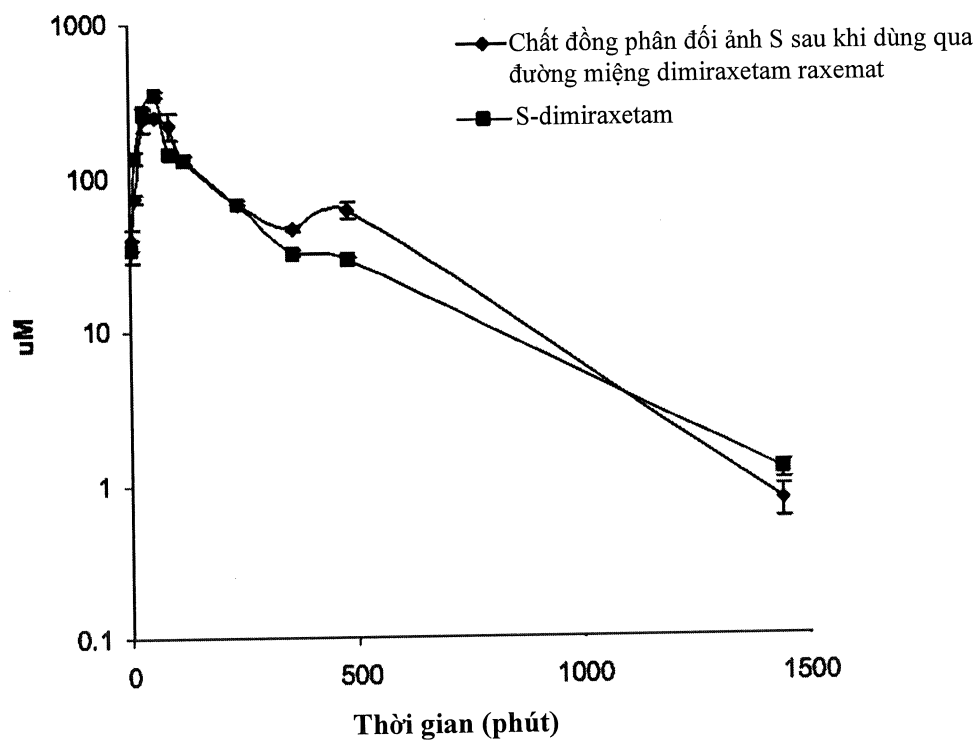


FIG. 4B

Sự giải phóng [3H]-Asp cảm ứng bởi NMDA + Gly,
% ức chế

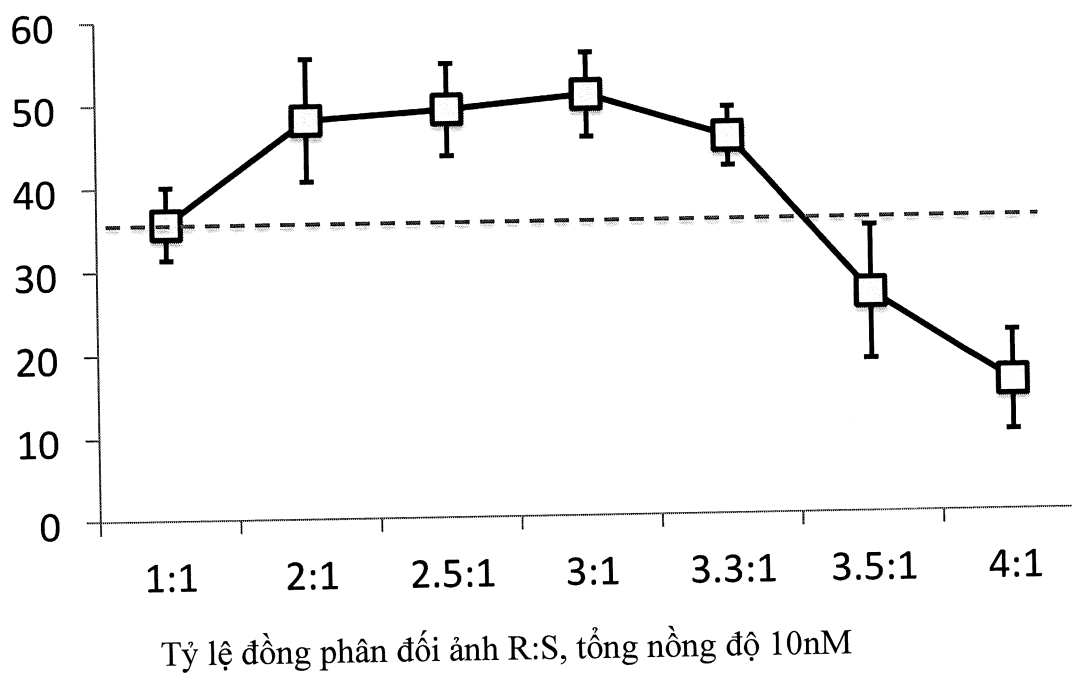


FIG. 5

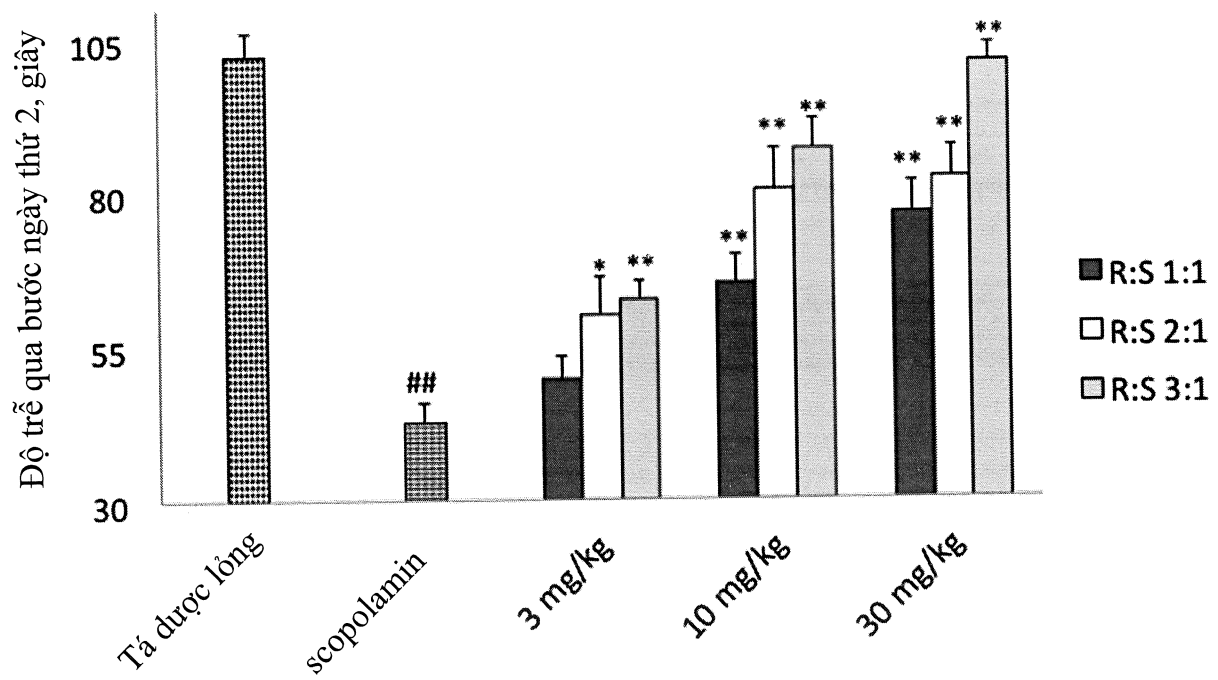


FIG. 6

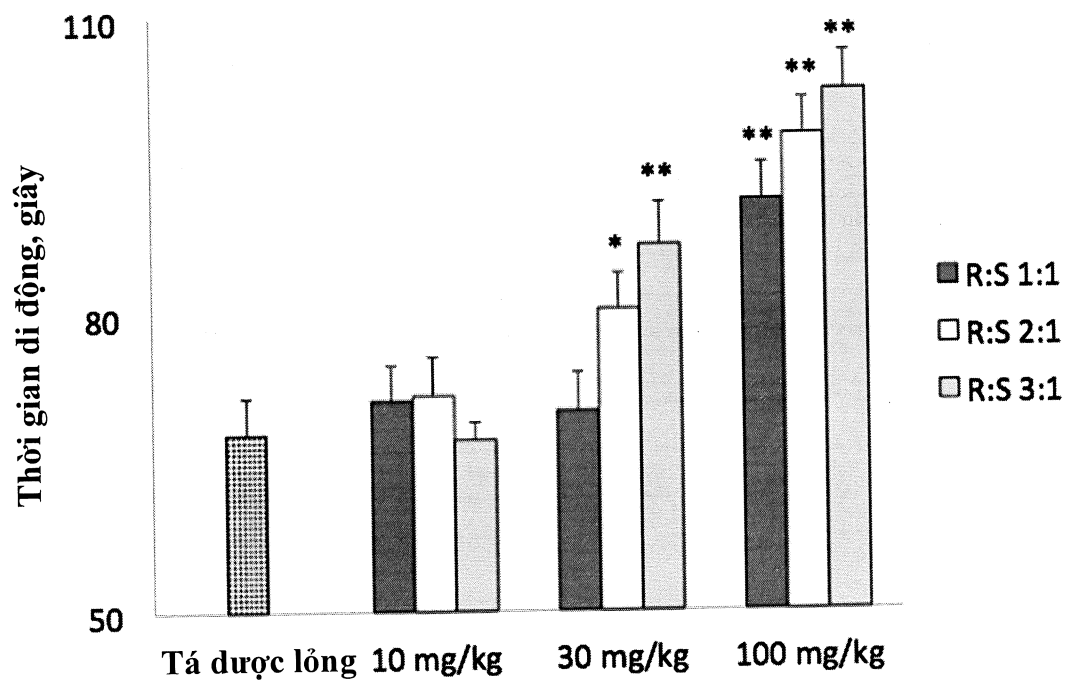


FIG. 7