



(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)



1-0046106

(51)^{2020.01} C07D 401/04; A61K 31/444; A61P 29/00; A61P 5/16; A61K 31/4406; A61P 25/28 (13) B

(21) 1-2021-03906

(22) 17/12/2019

(86) PCT/EP2019/085598 17/12/2019

(87) WO 2020/127225 A1 25/06/2020

(30) 18213200.1 17/12/2018 EP

(45) 26/05/2025 446

(43) 27/09/2021 402A

(73) PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A. (CH)

Quai Jeanrenaud 3, CH-2000 Neuchâtel, Switzerland

(72) MAZUROV, Anatoly (US).

(74) Công ty TNHH Tư vấn đầu tư và chuyển giao công nghệ (INVESTCONSULT)

(54) HỢP CHẤT 3-(1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDIN-2-YL)PYRIDIN GLUTARAT
HOẶC SOLVAT ĐƯỢC DỤNG CỦA NÓ, TINH THỂ VÀ DẠNG ĐA HÌNH CỦA
HỢP CHẤT NÀY, ĐƯỢC PHÂN ĐỂ SỬ DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ HOẶC
PHÒNG NGỪA SỰ LỆ THUỘC VÀO THUỐC HOẶC CHỨNG VIÊM VÀ
PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-03906

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat hoặc solvat được dụng của nó, đến tinh thể của nó và đến dạng đa hình của tinh thể này. Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng mỗi chất này làm thuốc, đặc biệt là trong điều trị hoặc dự phòng sự lệ thuộc vào thuốc hoặc sự viêm và phương pháp điều chế hợp chất trên.

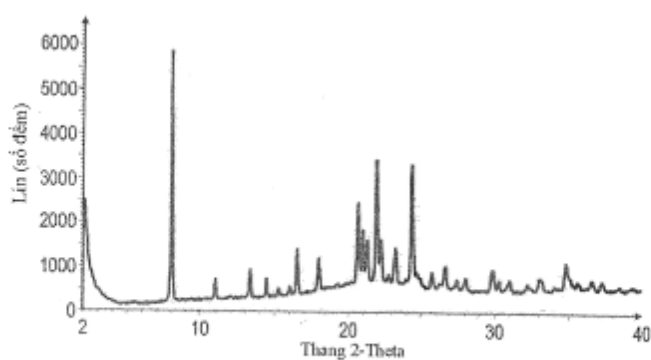


Fig. 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat hoặc solvat được dụng của nó, đến tinh thể của nó và đến dạng đa hình của tinh thể này. Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng mỗi chất này làm thuốc, đặc biệt là trong điều trị hoặc phòng ngừa sự lệ thuộc vào thuốc hoặc chứng viêm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Viêm là phản ứng bảo vệ trước kích thích có hại, ví dụ như căng thẳng oxy hóa, các chất kích thích, các mầm bệnh, và các tế bào bị tổn thương. Phản ứng do viêm bao hàm sự sản xuất và giải phóng các tác nhân điều biến do viêm mà làm liền mô bị thương và tiêu diệt các tế bào bị tổn thương, bằng cách trực tiếp hoặc gián tiếp sản xuất và/hoặc phát tín hiệu giải phóng các chất mà sản xuất ra các loại oxy phản ứng. Do đó, phản ứng do viêm phù hợp bao hàm sự cân bằng giữa sự tiêu diệt các tế bào bị tổn thương và sự làm liền mô bị thương.

Phản ứng do viêm không được kiểm soát có thể dẫn tới căng thẳng oxy hóa và khởi đầu của nhiều bệnh lý của bệnh do viêm khác nhau. Trên thực tế, các giai đoạn của viêm là nền tảng của rất nhiều bệnh lý khác nhau, bao gồm các bệnh miễn dịch và tự miễn, các bệnh đường tiêu hóa, nhiều loại bệnh ung thư khác nhau, các rối loạn mạch máu, bệnh tim, và các bệnh thoái hóa thần kinh. Có nhu cầu đối với các chất mà có thể giảm các mức độ viêm không phù hợp trong lĩnh vực này.

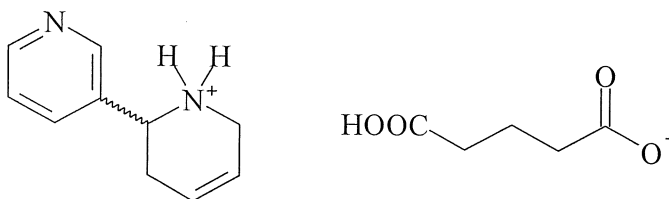
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat (trong đây cũng được coi là anatabin glutarat) hoặc solvat được dụng của nó, đến tinh thể của nó và đến dạng đa hình của tinh thể này. Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng mỗi chất này làm thuốc, đặc biệt là trong điều trị hoặc phòng ngừa sự lệ thuộc vào thuốc hoặc chứng viêm.

Thành phần được bao gồm liệu điều trị anatabin glutarat có hiệu quả, solvat được dụng của nó, tinh thể của nó và/hoặc dạng đa hình của tinh thể này, có thể được đưa vào sử dụng cho cá nhân để giảm triệu chứng hoặc rối loạn bao gồm thành phần viêm trung gian-NFkB và/hoặc để giảm rủi ro về phát triển rối loạn như vậy. Thành phần viêm trung gian-NFkB tốt hơn là viêm mãn tính mà xảy ra, ví dụ, trong viêm tuyến giáp, ung thư, viêm khớp, bệnh Alzheimer, và đa xơ cứng. Các liệu điều trị anatabin glutarat có hiệu quả, solvat được dụng của nó, tinh thể của nó và/hoặc dạng đa hình của tinh thể này có thể cũng được cung cấp trong công thức giải phóng mở rộng. Theo các phương án khác, các dạng anatabin glutarat tách biệt, solvat được dụng của nó, tinh thể và/hoặc dạng đa hình của nó có thể được cung cấp trong sản phẩm nước được đóng chai bao gồm, ví dụ, khoảng 1 ml đến khoảng 2,000 ml nước được tinh lọc và từ khoảng 0,00001 đến khoảng 0,0001% theo trọng lượng của anatabin glutarat. Hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc được phẩm được yêu cầu bảo hộ có thể có tác dụng ức chế monoamin oxidaza (MAO - monoamine oxidase). Ngoài ra hoặc theo cách khác là, hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc được phẩm của sáng chế có thể có tác dụng ức chế sự phosphoryl hóa STAT3.

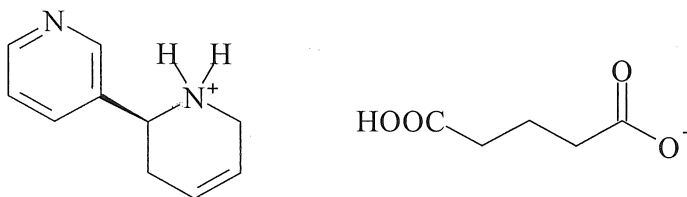
Cụ thể là, sáng chế đề cập đến các phương án sau:

1. Hợp chất mà là hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat hoặc solvat được dụng của nó.
2. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat có tỷ lệ mol giữa 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin và glutarat là 1:1.
3. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 2, trong đó hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin là 3-[(2S)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin.
4. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat có công thức (I) sau:



5. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 4, trong đó hợp

chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat có công thức (Ia) sau:



6. Tinh thể của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5.
7. Dạng đa hình của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5 hoặc tinh thể theo phương án 6.
8. Dạng đa hình theo phương án 7, trong đó dạng đa hình có kiểu nhiễu xạ bột tia-X (CuK α) về căn bản như được thể hiện trên Fig.1.
9. Dạng đa hình theo phương án 7 hoặc 8, trong đó dạng đa hình có kiểu nhiễu xạ bột tia-X (CuK α) bao gồm một hoặc nhiều các đỉnh được chọn từ $8,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$ và $24,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$.
10. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, tinh thể theo phương án 6 hoặc dạng đa hình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 7 đến 9 để sử dụng làm dược phẩm.
11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, tinh thể theo phương án 6 hoặc dạng đa hình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 7 đến 9, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa sự lệ thuộc vào thuốc hoặc chứng viêm.
12. Dược phẩm để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa sự lệ thuộc vào thuốc hoặc chứng viêm, chế phẩm này bao gồm lượng có tác dụng dược lý của một hoặc nhiều trong số các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, tinh thể theo phương án 6 hoặc dạng đa hình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 7 đến 9, tùy chọn cùng với một hoặc nhiều các tá dược dược dụng.
13. Phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa sự lệ thuộc vào thuốc hoặc viêm ở bệnh nhân là người hoặc động vật không phải người đang cần nó, trong đó phương pháp bao gồm việc đưa vào sử dụng lượng điều trị có hiệu quả của ít nhất một hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5 cho bệnh nhân này, tinh thể theo phương án 6, dạng đa hình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 7 đến 9 hoặc dược phẩm theo phương án 12.

14. Phương pháp điều chế hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, tinh thể theo phương án 6 hoặc dạng đa hình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 7 đến 9, bao gồm các bước là:

điều chế dung dịch bao gồm hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin, axit glutaric và dung môi,

cho phép hình thành muối của hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin với axit glutaric, và

thu hồi muối axit glutaric hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin.

15. Phương pháp theo phương án 14, trong đó dung môi được sử dụng trong điều chế dung dịch của hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin, axit glutaric và dung môi bao gồm 2-metyltetrahydrofuran, axetonitril và/hoặc etyl axetat.

16. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, tinh thể theo phương án 6, dạng đa hình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 7 đến 9 để sử dụng theo phương án 11, hoặc được phẩm để sử dụng theo phương án 12, trong đó vật chất được chọn từ nhóm gồm có nicotin, cocain, heroin, cần sa, và rượu.

17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, tinh thể theo phương án 6, dạng đa hình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 7 đến 9, để sử dụng theo phương án 11, hoặc được phẩm để sử dụng theo phương án 12, trong đó viêm nằm trong nhóm gồm có bệnh Alzheimer, viêm tuyến giáp, và đa xơ cứng.

18. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, tinh thể theo phương án 6, dạng đa hình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 7 đến 9, để sử dụng theo phương án 11, hoặc được phẩm để sử dụng theo phương án 12, trong dụng cụ hít bột khô.

19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, tinh thể theo phương án 6, dạng đa hình theo phương án bất kỳ trong số các phương án 7 đến 9, để sử dụng theo phương án 11, hoặc được phẩm để sử dụng theo phương án 12, trong thiết bị sol khí hóa hơi nhiệt.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1. Kiểu nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) của dạng đa hình được ưu tiên của anatabin glutarat

Fig. 2. Quang phổ ^1H NMR của anatabin glutarat thu được trong Ví dụ 1.

Fig. 3. Sắc phổ dòng ion tổng số của anatabin glutarat ở chế độ ion dương

Fig. 4. Quang phổ khối của anatabin glutarat ở chế độ ion dương

Fig. 5. Quang phổ FTIR của anatabin glutarat

Fig. 6. Quang phổ FTIR của gốc tự do anatabin

Fig. 7. Phổ nhiễu xạ tia-X của anatabin glutarat có các vị trí đỉnh

Fig. 8. Nhiệt độ TGA của anatabin glutarat

Fig. 9. Nhiệt độ DSC của anatabin glutarat

Fig. 10. Đồ thị DVS của anatabin glutarat

Fig. 11. Sắc phổ ion của anatabin glutarat

Fig. 12. Mẫu độ ổn định môi trường xung quanh của anatabin glutarat ở T = 0, 3 và 7 ngày.

Fig. 13. Kiểu nhiễu xạ bột XRPD của anatabin tartrat

Fig. 14. Kiểu nhiễu xạ bột XRPD của anatabin xitrat

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến anatabin glutarat để điều trị các rối loạn bao gồm phản hợp thành viêm, bao gồm viêm mãn tính ở mức độ nhẹ. Anatabin là alkaloit có trong thuốc lá và, ở các nồng độ thấp hơn, trong nhiều loại thực phẩm khác nhau, bao gồm cà chua xanh, khoai tây xanh, ớt đỏ chín, cà chua tomatillo, và cà chua phơi khô. Nó là thành phần hoạt động chính của anatabloc bổ sung chế độ ăn trên thị trường cung cấp hỗ trợ kháng viêm, như được bộc lộ trong tài liệu US 9,387,201 và WO 2013/032558. Sự điều chế các dạng tách của anatabin được mô tả trong tài liệu WO 2011/119722 cũng như trong các tài liệu tham khảo sau từ Ref-1 đến Ref-11.

Ref-1: Rossi, F. V.; Ballini, R.; Barboni, L.; Allegrini, P.; Palmieri, A. A practical and efficient synthesis of ($\pm$)-anatabine. *Synthesis* 2018, 50(9), 1921-1925.

Ref-2: Puthiaparampil, T. T.; David, T. K.; Raju, M. S. Methods of synthesizing anatabin. US Pat. 8,207,346.

Ref-3: Puthiaparampil, T. T.; David, T. K.; Raju, M. S. Pharmaceutical, dietary supplement, and food grade salts of anatabin. US Pat. 8,557,999.

Ref-4: Saloranta, T.; Leino, R. From building block to natural products: a short synthesis and complete NMR spectroscopic characterization of ($\pm$)-anatabin and ($\pm$)-anabasine. *Tetrahedron Letters* 2011, 52(36), 4619-4621.

Ref-5: Rouchaud, A.; Kem, W. R. A convenient racemic synthesis of two isomeric tetrahydropyridyl alkaloids: isoanatabin and anatabin. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 2010, 47(3), 569-581.

Ref-6: Ayers, J. T.; Xu, R.; Dwoskin, L. P.; Crooks, P. A. A general procedure for the enantioselective synthesis of the minor Tobacco alkaloids nornicotine, anabasine, and anatabin. *AAPS Journal* 2005; 7(3) Bài báo 75.

Ref-7: Felpin, F.-X.; Vo-Thanh, G.; Robins, R. J.; Villieras, J.; Lebreton, J. Total synthesis of (S)-anabasine and (S)-anatabin. *Synlett* 2000, (11), 1646-1648.

Ref-8: Yang, C.-M.; Tanner, D. D. A simple synthesis of ($\pm$)-1,2,3,6-tetrahydro-2,3'-bipyridin (anatabin) and ($\pm$)-3-(2-piperidinyl)pyridin (anabasine) from lithium aluminum hydride and pyridin. *Canadian Journal of Chemistry* 1997, 75(6), 616-620.

Ref-9: Deo, N. M.; Crooks, P. A. Regioselective alkylation of N-(diphenylmethylidene)-3-(aminomethyl)pyridin: a simple route to minor tobacco alkaloids and related compounds. *Tetr. Lett.* 1996, 37 (8), 1137-1140.

Ref-10: Genisson, Y.; Mehmandoust, M.; Marazano, C.; Das, B. C. Chiral 1,2-dihydropyridin s and 2,5-dihydropyridinium salt equivalents. Synthesis of (+)-anatabin and a chiral benzomorphane. *Heterocycles* 1994, 39(2), 811-818.

Ref-11: Quan, P. M.; Karns, T. K. B.; Quin, L. D. Total synthesis of dl-anatabin. *Chemistry & Industry (London, United Kingdom)* 1964, (36), 1553.

Hợp chất 3-[1,2,3,6-Tetrahydropyridin-2-yl]pyridin (anatabin) tồn tại như hai isome quang, đó là anatabin-R-(+) và anatabin-S-(-). Tổng hợp chọn lọc đối quang của các đồng phân đối quang S và R của anatabin được mô tả, trong tài liệu Ayers, J. T.; Xu, R.; Dwoskin, L. P.; Crooks, P. A. A general procedure for the enantioselective synthesis of the minor Tobacco alkaloids nornicotine, anabasine, and anatabin. *AAPS Journal* 2005; 7(3) Bài báo 75. Theo sáng chế, anatabin có thể được sử dụng làm hỗn hợp racemic của hai isome quang của nó, là dạng được tinh lọc của S-(-)-anatabin, hoặc là dạng được tinh lọc của R-(+)-anatabin. Trừ khi nội dung khác được nêu rõ ràng từ ngữ cảnh, thuật ngữ "anatabin" được sử dụng trong đây để đề cập đến chất bất kỳ trong số các chất (1) hỗn hợp racemic của anatabin (R,S) (2) dạng được tinh lọc của S-(-)-anatabin, hoặc (3) dạng được tinh lọc của R-(+)-anatabin.

Các muối được dụng của anatabin được mô tả trong tài liệu US Pat. 8,207,346 và US Pat. 8,557,999. Cụ thể là, Ví dụ 6 của tài liệu US Pat. 8,207,346 và Ví dụ 6 của tài

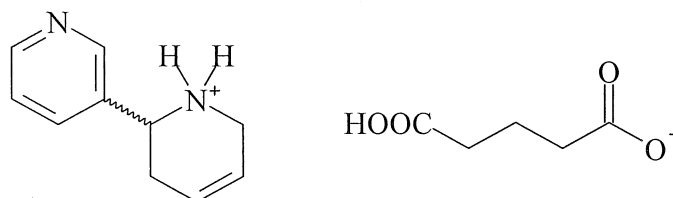
liệu US Pat. 8,557,999 mô tả việc điều chế anatabin tartrat và anatabin xitrat bằng cách thêm axit tartric hoặc axit xitric vào dung dịch của anatabin trong axeton. Chất rắn được tạo thành đã được tách riêng ra bằng cách gạn lọc, tán nhỏ với ete và làm khô trong chân không, nhưng các lượng muối thu được không được báo cáo lại.

Anatabin glutarat

Sáng chế đề cập đến hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat (trong đây cũng được coi là anatabin glutarat) hoặc solvat được dụng của nó, đến tinh thể của nó và đến dạng đa hình của tinh thể này. Hợp chất 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat có thể cũng được coi là muối của hợp chất 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-2-yl)pyridin với axit glutaric. Tốt hơn là, hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat có tỷ lệ mol 1:1 của hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin so với glutarat.

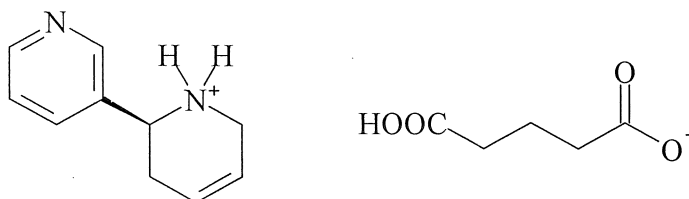
Điều đó sẽ được hiểu là sự đề cập bất kỳ tới "hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat" hoặc "anatabin glutarat" trong đây được hiểu là cũng đề cập đến solvat được dụng bất kỳ của nó.

Tốt hơn là, hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat có cấu trúc hóa học được biểu diễn bởi công thức (I) sau:



Sẽ cần lưu ý rằng hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin (anatabin) tồn tại ở hai isome quang, đó là R-(+)-anatabin và S-(-)-anatabin. Theo sáng chế, hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin tốt hơn là hợp chất 3-[(2S)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin.

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat có thể do đó có công thức (Ia) sau:



Các tác giả sáng chế đã bất ngờ tìm ra rằng anatabin glutarat và, tới một mức độ được cải thiện đáng ngạc nhiên, tinh thể và dạng đa hình của tinh thể, có các đặc tính có lợi ví dụ như độ kết tinh cao, hình thái học, độ ổn định trong nhiệt và cơ học để chuyển đổi đa hình và/hoặc để khử nước, độ ổn định lưu trữ, hàm lượng dung môi còn dư thấp, mức độ hút ẩm thấp hơn, độ chảy, và quá trình xử lý thuận lợi và các đặc tính về xử lý. Hơn nữa, các tác giả sáng chế đã tìm ra rằng anatabin glutarat tái kết tinh thành muối kết tinh ngay cả sau khi đã được để trong ẩm, khi ẩm được loại bỏ bởi các biện pháp thích hợp, ví dụ như làm khô trong chân không. Phát hiện này là hết sức bất ngờ.

Như có thể thấy ở trên, anatabin tồn tại ở dạng các chất đồng phân khác nhau, đặc biệt là các chất đồng phân lập thể (bao gồm các isome quang và các chất đồng phân không đối quang) hoặc các chất hỗn biến. Tất cả các chất đồng phân như vậy của anatabin glutarat được dự định là một phần của sáng chế, hoặc ở dạng chất tạp hoặc tinh khiết hoặc về cơ bản là tinh khiết. Như đối với các chất đồng phân lập thể, sáng chế bao quát các chất đồng phân quang được tách biệt của các hợp chất theo phương án sáng chế cũng như các hỗn hợp bất kỳ của nó (bao gồm, đặc biệt là, các hỗn hợp có tính triệt quang/các chất triệt quang raxemat). Các chất triệt quang raxemat này có thể được phân giải bằng các phương pháp vật lý, ví dụ như là, tinh thể hóa phân đoạn, tách riêng hoặc tinh thể hóa của các dẫn xuất chất đồng phân không đối quang, hoặc tách riêng bởi sắc ký cột chiral. Chất đồng phân quang riêng lẻ có thể cũng thu được từ các racemate qua sự tạo muối có axit hoạt động về quang học được tiếp theo bởi sự tinh thể hóa. Sáng chế còn hàm chứa các chất hỗn biến bất kỳ của các hợp chất được cung cấp trong đây.

Điều đó sẽ được hiểu là sự đề cập bất kỳ tới hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat trong đây cũng bao gồm solvat bất kỳ và/hoặc các đồng tinh thể của chúng. Các solvat bao gồm loại solvat bất kỳ, bao gồm, ví dụ, các solvat có nước, ví dụ các hydrat, hoặc có các dung môi hữu cơ ví dụ như, là, metanol, etanol hoặc axetonitril, chẳng hạn như, lần lượt là metanolat, etanolat hoặc axetonitrilat, hoặc ở dạng chất đa dạng bất kỳ.

Phạm vi của sáng chế cũng bao quát hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi chất đồng vị đặc hiệu của nguyên tử tương ứng. Ví dụ, sáng chế hàm chứa hợp chất 3-[1,2,3,6-

tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat, trong đó một hoặc nhiều các nguyên tử hydro (hoặc, ví dụ, tất cả các nguyên tử hydro) được thay thế bởi các nguyên tử đơteri (chẳng hạn như, ^2H ; cũng được coi là "D"). Theo đó, sáng chế cũng bao quát hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat mà được làm giàu trong đơteri. Hydro xuất hiện tự nhiên là hỗn hợp đồng vị bao gồm khoảng 99,98 mol-% hydrogen-1 (^1H) và khoảng 0,0156 mol-% đơteri (^2H hoặc D). Hàm lượng đơteri trong một hoặc nhiều các vị trí hydro trong hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat có thể được tăng lên bằng cách sử dụng các kỹ thuật đơteri hóa đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, hợp chất của công thức (I) hoặc chất phản ứng hoặc tiền chất để được sử dụng trong sự tổng hợp của hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat có thể được trải qua phản ứng trao đổi H/D bằng cách sử dụng, ví dụ, nước nặng (D_2O). Các kỹ thuật đơteri hóa thích hợp hơn được mô tả trong tài liệu: Atzrodt J và những người khác, *Bioorg Med Chem*, 20(18), 5658-5667, 2012; William JS và những người khác, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 53(11-12), 635-644, 2010; Modvig A và những người khác, *J Org Chem*, 79, 5861-5868, 2014. Hàm lượng đơteri có thể được xác định, ví dụ, bằng cách sử dụng trắc khối phổ hoặc phổ học NMR. Trừ khi các nội dung khác được chỉ ra cụ thể, ưu tiên là hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat không được làm giàu trong đơteri. Theo đó, sự có mặt của các nguyên tử hydro xuất hiện trong tự nhiên hoặc các nguyên tử hydro ^1H trong hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat là được ưu tiên.

Các phương pháp điều chế chọn lọc các isome quang anatabin được mô tả, ví dụ, trong tài liệu "A General Procedure for the Enantioselective Synthesis of the Minor Tobacco Alkaloids Nornicotine, Anabasine, and anatabine," Tờ AAPS 2005; 7(3) Bài báo 75. Phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp hoặc các thành phần được mô tả trong đây có thể bao hàm việc cung cấp anatabin như hỗn hợp có tính triệt quang của hai isome quang của nó, như dạng được tinh lọc của anatabin-S(-), hoặc như dạng được tinh lọc của anatabin-R(+). Trừ khi nội dung khác được nêu rõ ràng từ ngữ cảnh, thuật ngữ "anatabin" được sử dụng trong đây để đề cập đến chất bất kỳ trong số các chất (1) hỗn hợp racemic của anatabin (R,S) (2) dạng được tinh lọc của S(-)-anatabin, hoặc (3) dạng được tinh lọc của R-(+)-anatabin.

Sáng chế còn đề cập đến tinh thể hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat. Tinh thể này không bị hạn chế cụ thể và có thể có bất kỳ hình thái học nào.

Sáng chế còn đề cập đến dạng đa hình đặc hiệu (trong đây cũng được coi là dạng đa hình) của hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat và đặc biệt là tinh thể của hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat. Dạng đa hình tốt hơn là có kiểu nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) về căn bản như được thể hiện trên Fig. 1. Dạng đa hình tốt hơn là có kiểu nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm một hoặc nhiều các đỉnh được chọn từ $8,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$ và $24,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Tốt hơn là, dạng đa hình tốt hơn là có kiểu nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm một hoặc nhiều các đỉnh được chọn từ $8,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$ và $24,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

Còn tốt hơn nữa là, dạng đa hình tốt hơn là có kiểu nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm một hoặc nhiều các đỉnh được chọn từ $8,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $11,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $18,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $23,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$ và $24,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$. Còn tốt hơn là, dạng đa hình tốt hơn là có kiểu nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm một hoặc nhiều các đỉnh được chọn từ $8,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$ và $24,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

Còn cụ thể hơn là, dạng đa hình tốt hơn là có kiểu nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm một hoặc nhiều các đỉnh được chọn từ $7,960 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $10,907 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,291 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $14,413 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,239 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,479 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,933 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,610 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,977 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,318 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,927 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,203 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,792 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,246 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $24,426 \pm 0,2^\circ 2\theta$ và $24,769 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Còn cụ thể hơn là, dạng đa hình tốt hơn là có kiểu nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm một hoặc nhiều các đỉnh được chọn từ $7,960 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $10,907 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $13,291 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $14,413 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $15,239 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $16,479 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $17,933 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $20,610 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $20,977 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,318 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,927 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,203 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,792 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $23,246 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $24,426 \pm 0,1^\circ 2\theta$ và $24,769 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

Phân tích sắc ký ion đã được sử dụng để xác nhận sự có mặt của glutarat với tỷ lệ anatabin:glutarat là 1:1. Các ví dụ thí nghiệm thể hiện rằng anatabin glutarat rất ổn

định và không thể hiện bằng chứng về sự thoái biến trong các điều kiện tăng cường (40°C/75% RH) sau 7 ngày. Dữ liệu được cung cấp còn thể hiện rằng anatabin glutarat có thể được điều chế ở dạng tinh thể đơn có cấu trúc tinh thể và các đặc tính vật lý khác biệt, như điểm chảy, kiểu nhiễu xạ tia-X, dấu vân tay hấp thụ hồng ngoại.

Sàng lọc đa hình đã dẫn đến không có sự tạo ra các dạng đa hình mới lạ của anatabin glutarat. Điều này còn được xác nhận bởi kính hiển vi quét điện tử và sự so sánh của các kiểu DSC và XRPD của các mẫu mà đã được bão hòa thành etyl axetat và axetonitril. Các đặc tính nhiệt của anatabin glutarat đã được xác định bằng cách phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) và phân tích nhiệt quét vi sai (DSC - differential scanning calorimetry), mà đã được sử dụng để phân biệt dạng tinh thể.

Không như glutarat, tartrat (Fig. 13) và xitrat (Fig. 14) có dạng vô định hình. Xitrat và tartrat có tính hút ẩm cao điều mà khiến nó khó và mang tính thử thách mà xử lý nó đặc biệt là sự sản xuất và sự lập công thức trên quy mô lớn. Hơn nữa, quá trình điều chế xitrat mà được bộc lộ trong tài liệu US Pat. 8,207,346 và US Pat. 8,557,999 bao gồm sự kết tủa khỏi axeton. Kết quả là, các dạng xitrat rắn chứa axeton lấy được là chất khó mà loại bỏ mà không chuyển đổi chất rắn thành bột/chất gồm.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat và đặc biệt là tinh thể của hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat.

Phương pháp này bao gồm các bước:

- a) điều chế dung dịch bao gồm hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin, axit glutaric và dung môi,
- b) cho phép hình thành muối của hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin với axit glutaric, và
- c) thu hồi muối axit glutaric hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin.

Dung môi được sử dụng trong điều chế dung dịch của hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin, axit glutaric và dung môi tốt hơn là bao gồm 2-metyltetrahydrofuran, axetonitril và/hoặc etyl axetat. Tốt hơn là, dung môi bao gồm 2-metyltetrahydrofuran.

Phương pháp có thể còn bao gồm bước là d) tái kết tinh muối axit glutaric hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin. Các dung môi thích hợp cho sự tái kết tinh này bao gồm axetonitril.

Ở bước a), anatabin glutarat có thể được điều chế bằng cách tổ hợp gốc tự do anatabin, dung môi, và axit glutaric để tạo ra hỗn hợp phản ứng. Anatabin glutarat thông thường tạo thành trong hỗn hợp phản ứng như vậy nhờ gốc tự do anatabin tiếp xúc với axit glutaric. Tốt hơn là, gốc tự do anatabin là dung dịch từ 1 đến 5% theo khối lượng trong axetonitril được tổ hợp với axit glutaric.

Tốt hơn là dung dịch hoặc thể huyền phù của gốc tự do anatabin, dung môi và axit glutaric được tổ hợp để tạo thành hỗn hợp phản ứng, được tiếp theo bởi sự kết tủa và sự thu hồi của muối anatabin glutarat khỏi hỗn hợp. Axit glutaric có thể được thêm vào hoặc là chất rắn hoặc là dung dịch hoặc thể huyền phù trong dung môi.

Dung môi tốt hơn là được chọn từ nhóm gồm có các alkanol chứa từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, các este béo chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, các ete béo thẳng hoặc vòng chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, các xeton béo chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, C₆₋₁₂ các hydrocacbon thơm (ví dụ như benzen và naptalen), axetonitril, nước, và các hỗn hợp bất kỳ của nó. Tốt hơn là, dung môi được chọn từ các este béo chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, các ete béo vòng chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, axetonitril và hỗn hợp của nó. Tốt hơn là, dung môi được chọn từ etyl axetat, axetonitril, 2-metyltetrahydrofuran, và các hỗn hợp bất kỳ của nó. Còn tốt hơn là, dung môi này chứa axetonitril. Còn tốt hơn nữa là, dung môi này là axetonitril.

Gốc tự do anatabin, axit glutaric, và ít nhất một dung môi tốt hơn là được tổ hợp để tạo thành hỗn hợp phản ứng ở khoảng nhiệt độ phòng (chẳng hạn như khoảng tốt hơn là từ 15°C đến 25°C). Nồng độ axit glutaric có trong hỗn hợp phản ứng như vậy tốt hơn là nồng độ gần với điểm bão hòa (ví dụ ít nhất 80%, tốt hơn là 90%, còn tốt hơn là 95% nồng độ tối đa đạt được). Anatabin glutarat thông thường kết tủa tách khỏi hỗn hợp. Sự kết tủa có thể tự xảy ra hoặc được thúc đẩy, ví dụ, bằng cách đưa vào các nhân tinh thể. Hỗn hợp phản ứng có thể được khuấy lên trước, trong, hoặc sau sự kết tủa.

Hỗn hợp phản ứng có thể được gia nhiệt và sau đó được làm nguội đi để tạo điều kiện thuận lợi cho sự kết tủa của anatabin glutarat. Việc gia nhiệt có thể được thực hiện lên tới nhiệt độ bất kỳ (ví dụ khoảng từ 50°C đến khoảng 80°C) trong khoảng từ

hiệt độ phòng đến nhiệt độ sôi của dung môi. Sau đó, việc làm nguội thông thường được điều chỉnh xuống thấp hơn 40°C , tốt hơn là từ khoảng từ 30°C đến khoảng 20°C , còn tốt hơn là nhiệt độ phòng (chẳng hạn như khoảng tốt hơn là từ 15°C đến 25°C), để tạo điều kiện thuận lợi cho sự kết tủa.

Chất kết tủa thu được có thể được thu hồi bởi nhiều kỹ thuật khác nhau, ví dụ như lọc. Chất kết tủa này có thể được làm khô dưới áp suất môi trường xung quanh giảm đi và/hoặc nhiệt độ được nâng cao.

Sử dụng làm thuốc

Các hợp chất hữu ích theo phương pháp của sáng chế có khả năng đi xuyên qua hàng rào máu não của bệnh nhân. Như vậy, các hợp chất có khả năng như vậy đi vào hệ thống thần kinh trung tâm của bệnh nhân. Các trị giá log P của các hợp chất điển hình hữu ích trong việc thực hiện sáng chế nhìn chung là lớn hơn 0, thường lớn hơn khoảng 0,1, và thường lớn hơn khoảng 0,5. Các trị giá log P của các hợp chất điển hình như vậy nhìn chung là thấp hơn khoảng 3,0, thường thấp hơn khoảng 2,5, và thường thấp hơn khoảng 2,0. Các trị giá log P cung cấp biện pháp của khả năng mà hợp chất đi xuyên qua rào cản khuếch tán, ví dụ như màng sinh học. Tham khảo tài liệu, Hansch, và những người khác, J. Med. Chem., Vol. 11, p. 1 (1968).

Các hợp chất hữu ích theo phương pháp của sáng chế có khả năng dính vào, và do đó gây ra hoạt động của các thụ thể nicotinic cholinergic của não bệnh nhân. Như vậy, các hợp chất như vậy có khả năng hoạt động như các chất chủ vận có tính nicotin. Các hằng số liên kết thụ thể này của các hợp chất điển hình hữu ích trong việc thực hiện sáng chế nhìn chung là vượt qua khoảng 1 nM, luôn vượt qua khoảng 200 nM, và thường vượt qua khoảng 500 nM. Các hằng số liên kết thụ thể này của các hợp chất điển hình như vậy nhìn chung là thấp hơn khoảng 10 μM , luôn thấp hơn khoảng 7 μM , và thường thấp hơn khoảng 2 μM . Các hằng số liên kết thụ thể cung cấp phép đo khả năng hợp chất dính vào một nửa của các điểm thụ thể liên quan của các tế bào não nhất định của bệnh nhân. Tham khảo, Cheng, và những người khác, Biochem. Pharmacol., Vol. 22, pp. 3099-3108 (1973).

Các hợp chất hữu ích theo phương pháp của sáng chế có khả năng thể hiện chức năng nicotinic bằng cách kích thích một cách hiệu quả sự tiết ra chất dẫn truyền thần kinh từ các yếu tố chuẩn bị kết thúc dây thần kinh (chẳng hạn như, các synaptosom). Như vậy, các hợp chất như vậy có khả năng khiến các noron liên quan giải phóng hoặc

tiết ra axetylcholin, dopamin, và các chất dẫn truyền thần kinh khác. Nhìn chung là, các hợp chất điển hình hữu ích trong việc thực hiện sáng chế cung cấp cho sự tiết ra dopamin ở những lượng là ít nhất khoảng 3 phần trăm, luôn ít nhất khoảng 25 phần trăm, và thường ít nhất khoảng 50 phần trăm, của nó được suy ra bởi lượng mol bằng như vậy của (s)-(-)-nicotin.

Do đó, sáng chế hàm chứa các hợp chất, tinh thể hoặc dạng đa hình được mô tả trong đây để sử dụng làm dược phẩm. Dược phẩm tốt hơn là để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa sự lệ thuộc vào thuốc hoặc chứng viêm. Phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa việc nghiện nicotin hoặc viêm ở bệnh nhân là người hoặc động vật không phải người đang cần nó cũng là một phần của sáng chế. Sáng chế còn đề cập đến thành phần dược để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa sự lệ thuộc thuốc hoặc chứng viêm, thành phần này bao gồm lượng có tác dụng dược lý của một hoặc nhiều trong số các hợp chất, các tinh thể hoặc các dạng đa hình được mô tả trong đây, tùy chọn cùng với một hoặc nhiều các tá dược được dụng.

"Bệnh nhân là người hoặc động vật không phải người" như được sử dụng trong đây bao gồm các động vật máu nóng, các động vật có vú điển hình, bao gồm con người và bộ động vật linh trưởng khác. Theo một số phương án bệnh nhân là động vật, ví dụ như thú nuôi, động vật phục vụ, động vật nông trại, hoặc động vật vườn thú. Những động vật như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn trong, các họ chó (bao gồm các loại chó, các loại sói), các họ mèo (bao gồm các loại mèo, các loại hổ, các loại sư tử nội địa), các họ chồn, các họ thỏ, các họ gặm nhấm (ví dụ, các loại chuột, các loại chuột nhắt), các họ chuột lang, các họ chuột đồng, các họ chuột nhảy, các họ ngựa, các họ bò, các họ lợn, các họ cừu, các họ dê, các họ hươu, và các họ voi. Do đó, anatabin glutarat như được bộc lộ trong đây có thể được sử dụng trong cả liệu pháp ở người và các ứng dụng trong thú y.

Theo một số phương án dạng tách của anatabin glutarat có thể được đưa vào sử dụng cho giảm rủi ro về phát triển rối loạn bao gồm thành phần viêm trung gian-NFKB (chẳng hạn như, theo cách phòng ngừa). Một phương án có thể dễ dàng xác nhận các cá thể có rủi ro tăng lên hoặc có lịch sử gia đình có rối loạn như vậy. Các chỉ số được công nhận của rủi ro tăng cường của các rối loạn nhất định có thể được xác định bởi các thử nghiệm lâm sàng tiêu chuẩn hoặc lịch sử bệnh.

Theo một số phương án dạng tách của anatabin glutarat có thể được đưa vào sử dụng cho giảm rủi ro về phát triển rối loạn bao gồm thành phần viêm trung gian-STAT3 (chẳng hạn như, theo cách phòng ngừa). Một phương án có thể dễ dàng xác nhận các cá thể có rủi ro tăng lên hoặc có lịch sử gia đình có rối loạn như vậy. Các chỉ số được công nhận của rủi ro tăng cường của các rối loạn nhất định có thể được xác định bởi các thử nghiệm lâm sàng tiêu chuẩn hoặc lịch sử bệnh.

Tốt hơn là chứng viêm được chọn từ nhóm gồm có bệnh Alzheimer, viêm tuyến giáp, và đa xơ cứng. Tuy nhiên, phạm vi các rối loạn mà có thể được điều trị bằng hợp chất, tinh thể, dạng đa hình hoặc thành phần được là rộng lớn hơn nhiều và sẽ được liệt kê như sau:

- viêm tuyến giáp;
- rối loạn miễn dịch hoặc tự miễn dịch;
- viêm khớp, ví dụ như viêm khớp dạng thấp khớp, viêm xương khớp sơ cấp và thứ cấp (cũng được biết là bệnh thoái hóa khớp);
- thoái hóa đốt sống, ví dụ như psoriatic viêm khớp, viêm khớp mãn tính ở trẻ vị thành niên có khởi đầu tăng trưởng khớp muộn, và bệnh thoái hóa đốt sống ruột ví dụ như viêm khớp do phản ứng ruột, bệnh thoái hóa đốt sống niệu sinh dục, và bệnh thoái hóa đốt sống không biệt hóa;
- bệnh về cơ, ví dụ như "bệnh thấp khớp mô mềm" (ví dụ, khuỷu tay quần vợt, khớp vai bị hạn chế, hội chứng ống cổ tay, viêm cân gan chân, và viêm gân gót chân Achilles);
- bệnh tiểu đường, hoặc bệnh tiểu đường tuýp I hoặc bệnh tiểu đường tuýp II;
- rối loạn viêm đường tiêu hóa, ví dụ bệnh viêm ruột, như là, bệnh Crohn, hội chứng Barrett, chứng viêm ruột hồi, hội chứng ruột kích thích, hội chứng đại tràng bị kích thích, viêm loét đại tràng, viêm đại tràng giả mạc, viêm đại tràng xuất huyết, viêm đại tràng hội chứng tan máu-ure, viêm đại tràng vi thể collagen, viêm đại tràng do thiếu máu cục bộ, viêm đại tràng do bức xạ, viêm đại tràng gây ra bởi thuốc và hóa chất, viêm đại tràng chuyển hướng, viêm đại tràng trong các điều kiện ví dụ như bệnh u hạt mãn tính, bệnh celiac, bệnh ruột nhạy cảm với gluten celiac, dị ứng thực phẩm, viêm dạ dày, viêm dạ dày do nhiễm trùng, viêm ruột đại tràng (ví dụ, viêm dạ dày hoạt động mãn tính nhiễm-vi khuẩn *Helicobacter pylori*), và viêm túi;

- bệnh ghép-chống-vật chủ (GVHD - graft-versus-host-disease), lupus ban đỏ hệ thống (SLE - systemic lupus erythematosus), viêm thận lupus, bệnh Addison, bệnh nhược cơ, viêm mạch máu (ví dụ, bệnh u hạt Wegener), viêm gan tự miễn, chứng loãng xương, và một số loại chứng vô sinh;

- bệnh viêm mạch máu, bệnh lý mạch máu liên quan, xơ vữa động mạch, bệnh mạch máu, bệnh xơ vữa động mạch hoặc huyết khối do viêm, bệnh động mạch vành, bệnh mạch máu não, bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh tuần hoàn tim mạch như thiếu máu cục bộ/tái tưới máu, bệnh mạch máu ngoại vi, tái tạo sau nong mạch, viêm động mạch chủ phình mạch, viêm mạch, đột quỵ, chấn thương tủy sống, suy tim sung huyết, sốc xuất huyết, bệnh tim thiếu máu cục bộ/chấn thương tái tưới máu, co thắt mạch sau xuất huyết dưới nhện, co thắt mạch sau tai biến mạch máu não, viêm màng phổi, viêm màng ngoài tim, viêm cơ tim do viêm hoặc biến chứng tim mạch của bệnh tiểu đường;

- phù não hoặc bệnh thoái hóa thần kinh ví dụ như đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, hoặc bệnh Parkinson;

- chứng viêm liên quan đến bệnh thận, viêm thận, viêm cầu thận, sự thâm tách, sự thâm tách màng bụng, bệnh viêm màng ngoài tim, viêm tuyến tiền liệt mãn tính, viêm mạch, bệnh gút, hoặc viêm tụy;

- bệnh thiếu máu;

- bệnh liên quan đến viêm loét, ví dụ như bệnh loét dạ dày tá tràng, viêm tụy cấp tính, hoặc loét áp tơ;

- liên quan đến bệnh liên quan đến tuổi, ví dụ như xơ vữa động mạch, chứng xơ hóa, và chứng loãng xương, hoặc rối loạn liên quan tới sinh non, ví dụ như bệnh võng mạc, bệnh phổi mãn tính, viêm khớp, và các vấn đề về tiêu hóa;

- tiền sản giật, chứng viêm liên quan đến chấn thương do hóa chất hoặc do nhiệt do các vết bỏng, axit, và alkali, ngộ độc hóa chất (MPTP/concavalin/hóa chất/ngộ độc thuốc trừ sâu), rắn, nhện, hoặc các vết cắn côn trùng khác, các tác dụng phụ từ việc điều trị bằng thuốc (bao gồm các tác dụng phụ từ việc điều trị bằng amphotericin B), các tác dụng phụ từ liệu pháp ức chế miễn dịch (ví dụ, điều trị bằng interleukin-2), các tác dụng phụ từ việc điều trị bằng OKT3, các tác dụng phụ từ việc điều trị bằng GM-CSF, các tác dụng phụ của việc điều trị bằng cyclosporin, và các tác dụng phụ của việc điều trị bằng aminoglycosit, viêm miệng

và viêm niêm mạc do sự ức chế miễn dịch, hoặc phơi nhiễm bức xạ ion hóa, ví dụ như phơi nhiễm tia cực tím từ mặt trời, phơi nhiễm từ nhà máy điện hạt nhân hoặc từ vụ nổ bom, hoặc phơi nhiễm liệu pháp điều trị bằng bức xạ, ví dụ như liệu pháp điều trị cho bệnh ung thư;

- ung thư, chẳng hạn như bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tuỷ cấp tính, ung thư biểu mô vòm họng, ung thư hạch bạch huyết liên quan đến AIDS, ung thư hậu môn, ung thư ruột thừa, u tế bào hình sao cấp I (không tái sản xuất), u sao cấp II, u sao cấp III, u tế bào hình sao cấp IV, u quái không điển hình / u cơ vân của hệ thống thần kinh trung ương, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư mô liên kết vú, ung thư phế quản, ung thư biểu mô phế quản, u lympho Burkitt, ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, bệnh bạch cầu dòng tuỷ mãn tính, ung thư ruột kết, ung thư đại trực tràng, u sọ, u lympho tế bào-T thuộc da, ung thư nội mạc tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư nguyên bào nuôi, u màng não thất, ung thư thực quản, u nguyên bào thần kinh, ung thư đại tràng Ewing, khối u tế bào mầm ngoài sọ, khối u tế bào mầm ngoài lai, ung thư ống mật ngoài gan, u mô bào sợi, ung thư túi mật, ung thư dạ dày, khối u tế bào ưa bạc đường tiêu hóa, khối u mô đệm đường tiêu hóa, khối u tế bào sinh dưỡng thai kỳ, thai kỳ t khối u nguyên bào nuôi, u thần kinh đệm, bệnh bạch cầu tế bào có lông, ung thư đầu và cổ, ung thư tim, ung thư tế bào gan, ung thư đường mật Hilar, u lympho Hodgkin, ung thư hậu họng, u ác tính nội nhãn, khối u tế bào nhỏ, ung thư tế bào Kaposi, ung thư biểu mô tế bào Langerhans, tế bào lớn không biệt hóa ung thư thanh quản, ung thư môi, ung thư biểu mô tuyến phổi, ung thư hạch, bệnh ung thư các tế bào bạch cầu, u mô bào sợi ác tính, u nguyên bào tuỷ, u nguyên bào tuỷ, u ác tính, ung thư biểu mô tế bào Merkel, u trung biểu mô, tân sinh nội tiết, đa u tuỷ, u xơ tuỷ, loạn sản tuỷ, rối loạn sinh tuỷ, rối loạn sinh tuỷ ung thư, ung thư vòm họng, u nguyên bào thần kinh, u lympho không Hodgkin, ung thư miệng, ung thư hậu họng, u xương, ung thư biểu mô tế bào buồng trứng, ung thư biểu mô buồng trứng, u tế bào mầm buồng trứng, ung thư tuyến tụy, u nhú, ung thư xoang mũi, ung thư tuyến cận giáp, ung thư dương vật, ung thư hậu họng, khối u nhu mô tuyến tụy, ung thư nguyên bào gốc, khối u tuyến yên, khối u tế bào plasma, khối u tế bào plasma, khối u màng phổi, ung thư hệ thần kinh trung ương chính, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, ung thư tế bào thận, ung thư

đường hô hấp với nhiễm sắc thể 15 thay đổi, u nguyên bào võng mạc, u cơ vân, ung thư tuyến nước bọt, hội chứng sezary, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư ruột non, sacôm mô mềm, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ có vảy, ung thư cổ có vảy, khối u biểu bì thần kinh nguyên thủy siêu cấp, khối u biểu bì thần kinh nguyên thủy siêu cấp, ung thư tinh hoàn, ung thư vòm họng, ung thư biểu mô tuyến ức, u tuyến ức, ung thư tuyến giáp, ung thư bết thận, ung thư niệu đạo, ung thư mô liên kết tử cung, ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, bệnh ung thư các tế bào bạch cầu Waldenstrom hoặc khối u Wilms;

- các rối loạn liên quan tới chứng viêm trong dạ dày và/hoặc thực quản, ví dụ như trào ngược axit.

WO 2011/119722 chỉ ra rằng anatabin làm giảm phiên mã trung gian nhờ yếu tố hạt nhân κ B (NFKB). NFKB là yếu tố phiên mã mà hoạt động trong các tế bào có trong các phản ứng viêm và miễn dịch. Sự phiên mã trung gian-NFKB liên quan tới nhiều loại rối loạn, bao gồm các rối loạn có thành phần viêm, phản ứng miễn dịch khác thường, và/hoặc tăng sinh tế bào không phù hợp. Anatabin glutarat được yêu cầu bảo hộ là đặc biệt hữu ích cho điều trị các rối loạn bao gồm "phản hợp thành viêm trung gian-NFKB," chẳng hạn như chứng viêm đặc trưng bởi, gây ra bởi, là do bởi, hoặc bị ảnh hưởng bởi sự phiên mã trung gian-NFKB. Sự phiên mã trung gian-NFKB được chỉ ra ở nhiều loại bệnh. Dựa trên hiệu quả đáng ngạc nhiên của anatabin glutarat trong việc can thiệp vào hoặc làm gián đoạn hoạt động chủ chốt liên quan đến chứng viêm này, anatabin glutarat có thể được mong đợi là có một loạt các tiện ích trị liệu. Do đó các hợp chất, các tinh thể, các dạng đa hình và các dược phẩm của sáng chế được mong đợi là sẽ hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa đối với nhiều loại bệnh được liệt kê ở trên.

Các hợp chất, các tinh thể, các dạng đa hình và/hoặc các dược phẩm của sáng chế có thể cũng được sử dụng kết hợp với (chẳng hạn như, trước, sau, hoặc vào cùng thời điểm với) các cách trị liệu khác đối với rối loạn bất kỳ bằng phản hợp thành trung gian-NFKB. Theo một số phương án, các cách trị liệu này bao gồm các sản phẩm khác mà ức chế sự sản xuất của các kiểu viêm trung gian NFKB. Các sản phẩm này bao gồm, nhưng không bị giới hạn trong, dexametason, các glucocorticoid (ví dụ, prednison, metyl prednisolon), cyclosporin, tacrolimus, deoxyspergualin, các thuốc chống viêm không có steroid (NSAIDs - non-steroidal antiinflammatory drugs) ví dụ

như aspirin và salixylat khác, tepoxalin, các chất ức chế peptit proteosom tổng hợp, các chất chống oxy hóa (ví dụ, N-acetyl-L-cysteine, vitamin C, vitamin E, các dẫn xuất dithiocarbamat, curcumin), IL-10, nitric oxit, cAMP, các hợp chất chứa vàng, và gliotoxin.

Các hợp chất, các tinh thể, các dạng đa hình và các dược phẩm của sáng chế có thể được đưa vào sử dụng cho cá thể với liều đủ để giảm triệu chứng của rối loạn bằng phản hợp thành phiên mã trung gian-NFkB.

Điều đó cũng được thể hiện bởi Paris và những người khác. (2013) *European Journal of Pharmacology* 698, 145-153, rằng anatabin có hoạt động kháng viêm ở cả ngoại vi và thần kinh trung ương thông qua cơ chế điều hòa tín hiệu STAT3 và NFkB. Theo đó, hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể ức chế STAT3 ngoài NFkB ra hoặc theo cách khác. Anatabin glutarat được yêu cầu bảo hộ đặc biệt hữu ích cho việc điều trị các rối loạn bao gồm "thành phần viêm trung gian-STAT3," chẳng hạn như chứng viêm đặc trưng bởi, gây ra bởi, là do bởi, hoặc bị ảnh hưởng bởi phiên mã trung gian-STAT3. Phiên mã trung gian-STAT3 được chỉ ra ở nhiều loại bệnh. Dựa trên hiệu quả đáng ngạc nhiên của anatabin glutarat trong việc can thiệp vào hoặc làm gián đoạn hoạt động chủ chốt liên quan đến chứng viêm này, anatabin glutarat có thể được mong đợi là có một loạt các tiện ích trị liệu. Do đó, các hợp chất, các tinh thể, các dạng đa hình và các thành phần dược của sáng chế được mong đợi là sẽ hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa đối với nhiều loại bệnh được liệt kê trong đây.

Các hợp chất, các tinh thể, các dạng đa hình và/hoặc các dược phẩm của sáng chế có thể cũng được sử dụng kết hợp với (chẳng hạn như, trước, sau, hoặc vào cùng thời điểm với) các cách trị liệu khác đối với rối loạn bất kỳ bằng phản hợp thành trung gian-STAT3. Theo một số phương án, các cách trị liệu này bao gồm các sản phẩm khác mà ức chế sự sản xuất của các kiểu viêm trung gian STAT3. Theo phương án cụ thể, hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc thành phần dược của sáng chế có tác dụng ức chế đối với cả STAT3 và NFkB.

Các hợp chất, các tinh thể, các dạng đa hình và các dược phẩm của sáng chế có thể được đưa vào sử dụng cho cá thể với liều đủ để giảm triệu chứng của rối loạn bằng phản hợp thành trung gian-STAT3.

Theo phương án khác của sáng chế dạng tách của anatabin glutarat có thể được đưa vào sử dụng cho ngăn ngừa hoặc điều trị sự lệ thuộc vào thuốc. Anatabin glutarat có thể được đưa vào sử dụng cho các cá thể đang phải chịu sự lệ thuộc vào thuốc để vượt qua sự nghiện thuốc này. Anatabin glutarat có thể cũng được đưa vào sử dụng cho các cá thể mà đã vượt qua sự lệ thuộc vào thuốc để ngăn ngừa chúng không tái phát. Anatabin glutarat có thể còn được đưa vào sử dụng cho các cá thể đang không phải chịu sự lệ thuộc vào thuốc để ngăn ngừa chúng không bị lệ thuộc vào thuốc. Chất khiến lệ thuộc vào thuốc tốt hơn là được chọn từ nhóm gồm có nicotin, cocain, heroin, cần sa, và rượu.

WO 2012/2005885 chỉ ra rằng các thành phần chứa anatabin có hiệu quả đối với việc làm giảm ham muốn hút tạm thời, làm giảm các cơn thèm nicotin, điều trị cai thuốc lá, các triệu chứng do bỏ thuốc lá, phụ thuộc vào thuốc lá, giảm cân và/hoặc các rối loạn liên quan, ngay cả không có sự có mặt của nicotin. Anatabin và các alkaloid phụ khác cũng đã được báo cáo là đánh vào các thụ thể nicotinic. WO2015/009500 còn chỉ ra rằng anatabin có thể kích hoạt các thụ thể nicotinic axetylcholin ở người, nhưng các tác dụng chủ vận quan trọng có vẻ như cần các nồng độ rất cao trên các liều được đề xuất hoặc chịu được. Đề xuất này được chứng minh bằng dữ liệu về hành vi mà đã thể hiện rằng các họ gặm nhấm được huấn luyện để tự sử dụng nicotin không thấy anatabin có ích, và việc sử dụng anatabin không đảo ngược việc bỏ nicotin kết tủa. Sáng chế được dựa trên phát hiện đáng ngạc nhiên rằng anatabin glutarat đặc biệt hiệu quả về mặt này. Hơn nữa, các dạng tinh thể/đa hình cụ thể như được cung cấp trong đây là đặc biệt hiệu quả.

Theo phương án khác, sáng chế cung cấp phương pháp điều trị các tình trạng bệnh, tâm thần và/hoặc thần kinh hoặc các rối loạn nhất định. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp bao gồm sử dụng lượng có hiệu quả ức chế-MAO của hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm theo sáng chế cho động vật có vú, cụ thể là con người, để điều trị các tình trạng bệnh, tâm thần và/hoặc thần kinh và các rối loạn ví dụ như, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, trầm cảm nặng, trầm cảm nhẹ, trầm cảm không điển hình, trầm cảm dạng nhẹ, rối loạn suy giảm chú ý, tăng động, rối loạn hành vi, chứng ngủ rũ, chứng ám ảnh sợ xã hội, chứng rối loạn ám ảnh cưỡng chế, đau mặt không điển hình, các rối loạn ăn uống, các hội chứng cai thuốc và các rối loạn phụ thuộc vào thuốc, bao gồm phụ thuộc vào rượu, các loại

opioid, các loại amphetamin, cocain, thuốc lá, và cannabis (cần sa), bệnh u sầu, rối loạn hoảng sợ, chứng ăn vô độ, trầm cảm do suy nhược, trầm cảm do kháng điều trị, đau đầu, hội chứng đau mãn tính, rối loạn lo âu lan tỏa, và các tình trạng khác trong đó sự thay đổi của hoạt động MAO có thể có giá trị trị liệu.

Theo phương án khác của sáng chế, phương pháp bao gồm sử dụng lượng có hiệu quả ức chế-MAO của hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm của sáng chế cho động vật có vú, cụ thể là con người, để điều trị các tình trạng bệnh, tâm thần và/hoặc thần kinh và các rối loạn ví dụ như, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, trầm cảm nặng, trầm cảm nhẹ, trầm cảm không điển hình, trầm cảm dạng nhẹ, rối loạn suy giảm chú ý, tăng động, rối loạn hành vi, chứng ngủ rũ, chứng ám ảnh sợ xã hội, chứng rối loạn ám ảnh cưỡng chế, đau mặt không điển hình, các rối loạn ăn uống, các hội chứng cai thuốc và các rối loạn do phụ thuộc vào thuốc, bao gồm phụ thuộc vào rượu, các loại opioid, các loại amphetamin, cocain, thuốc lá, và cannabis (cần sa), bệnh u sầu, rối loạn hoảng sợ, chứng ăn vô độ, trầm cảm do suy nhược, trầm cảm do kháng điều trị, đau đầu, hội chứng đau mãn tính, rối loạn lo âu lan tỏa, và các điều kiện khác trong đó sự thay đổi của hoạt động MAO có thể có giá trị điều trị.

Theo phương án khác của sáng chế, phương pháp bao gồm sử dụng lượng có hiệu quả ức chế-MAO của hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm của sáng chế cho động vật có vú, cụ thể là con người, để điều trị các tình trạng bệnh, tâm thần và/hoặc thần kinh và các rối loạn ví dụ như, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, trầm cảm nặng, trầm cảm nhẹ, trầm cảm không điển hình, trầm cảm dạng nhẹ, rối loạn suy giảm chú ý, tăng động, rối loạn hành vi, chứng ngủ rũ, chứng ám ảnh sợ xã hội, chứng rối loạn ám ảnh cưỡng chế, đau mặt không điển hình, các rối loạn ăn uống, các hội chứng cai thuốc và các rối loạn do phụ thuộc vào thuốc, bao gồm phụ thuộc vào rượu, các loại opioid, các loại amphetamin, cocain, thuốc lá, và cannabis (cần sa), bệnh u sầu, rối loạn hoảng sợ, chứng ăn vô độ, trầm cảm do suy nhược, trầm cảm do kháng điều trị, đau đầu, hội chứng đau mãn tính, rối loạn lo âu lan tỏa, và các điều kiện khác trong đó sự thay đổi của hoạt động MAO có thể có giá trị điều trị.

Theo phương án khác của sáng chế, phương pháp bao gồm sử dụng lượng có hiệu quả ức chế-MAO của hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm của

sáng chế ở dạng kẹo gôm và viên hình thoi có công thức cho động vật có vú, cụ thể là con người, để điều trị các tình trạng bệnh, tâm thần và/hoặc thần kinh và các rối loạn ví dụ như, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, trầm cảm nặng, trầm cảm nhẹ, trầm cảm không điển hình, trầm cảm dạng nhẹ, rối loạn suy giảm chú ý, tăng động, rối loạn hành vi, chứng ngủ rũ, chứng ám ảnh sợ xã hội, chứng rối loạn ám ảnh cưỡng chế, đau mặt không điển hình, các rối loạn ăn uống, các hội chứng cai thuốc và các rối loạn do phụ thuộc vào thuốc, bao gồm phụ thuộc vào rượu, các loại opioid, các loại amphetamin, cocain, thuốc lá, và cannabis (cần sa), bệnh u sầu, rối loạn hoảng sợ, chứng ăn vô độ, trầm cảm do suy nhược, trầm cảm do kháng điều trị, đau đầu, hội chứng đau mãn tính, rối loạn lo âu lan tỏa, và các điều kiện khác trong đó sự thay đổi của hoạt động MAO có thể có giá trị điều trị.

Theo phương án khác nữa, hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc được phẩm của sáng chế có thể được sử dụng để điều trị/ngăn ngừa rối loạn hoặc bệnh thuộc nhóm các rối loạn phổ ở bệnh tự kỷ (ASDs - autism spectrum disorders). Các rối loạn phổ ở bệnh tự kỷ (ASDs - autism spectrum disorders) là các rối loạn phát triển thần kinh lan tỏa được chẩn đoán ở thời thơ ấu khi các kỹ năng có được bị mất hoặc việc học được các kỹ năng mới trở nên bị trì hoãn. Các rối loạn phổ tự kỷ khởi đầu ở thời thơ ấu và liên quan tới các mức độ giao tiếp rối loạn chức năng và các kỹ năng xã hội khác nhau, ngoài các hành vi lặp đi lặp lại và mang tính khuôn mẫu. Trong nhiều trường hợp (25%-50%), thời kỳ tương chừng như phát triển bình thường đột ngột chuyển hướng khi các kỹ năng có được bị mất hoặc việc học được các kỹ năng mới trở nên bị trì hoãn. Các ví dụ về các rối loạn phổ tự kỷ bao gồm tự kỷ "cổ điển", hội chứng Asperger, hội chứng Rett, rối loạn phân ly thời thơ ấu, và tự kỷ không điển hình còn được biết là rối loạn phát triển lan tỏa không được chỉ định khác (PDD-NOS - pervasive developmental disorder not otherwise specified).

Tự kỷ là rối loạn tâm thần ở thời kỳ thơ ấu bắt nguồn từ thời kỳ sơ sinh và đặc trưng bởi phổ rộng của các triệu chứng tâm lý mà phát triển cùng với tuổi (ví dụ như, thiếu sự đáp ứng lại trong các mối quan hệ xã hội, bất thường về ngôn ngữ, và nhu cầu đầu vào môi trường liên tục). Nó thường xuất hiện ở trẻ em giữa các độ tuổi từ hai đến ba tuổi và khiến xảy ra việc mất sự phát triển đã đạt được trước đó bởi đứa trẻ. Các cá thể bị tự kỷ gặp rủi ro tăng lên đối với việc các rối loạn co giật phát triển, ví dụ như động kinh.

Hiện tượng viêm nặng đã được tìm thấy trong đại tràng, thực quản, và tá tràng của các bệnh nhân mắc tự kỷ, và các nghiên cứu tử thi cũng đã thể hiện sự tăng lên của biểu hiện của một số dấu hiệu của chứng viêm thần kinh (tham khảo Bảng 1). Các cytokin tiền viêm, bao gồm TNF α và IL-1, được sản xuất quá mức trong nhóm nhỏ các bệnh nhân tự kỷ, chỉ ra rằng các bệnh nhân này có các phản ứng miễn dịch bẩm sinh quá mức và/hoặc sự sản xuất khác thường các cytokin điều tiết cho các phản ứng tế bào T (ví dụ như, 20030148955). Các dạng cô lập của anatabin, bao gồm anatabin-S(-), hoặc các muối của các dạng tách này là đặc biệt hữu ích cho điều trị các rối loạn bao gồm "phản hợp thành viêm trung gian-NF κ B," chẳng hạn như chứng viêm đặc trưng bởi, gây ra bởi, là do bởi, hoặc bị ảnh hưởng bởi phiên mã trung gian-NF κ B. Do đó, hợp chất của Công thức I (chẳng hạn như, anatabin hoặc anatabin-S(-) hoặc muối được chấp nhận về dược của nó) ở dạng tách có thể là hữu ích trong điều trị hoặc làm giảm triệu chứng của ASD. Việc sử dụng các dạng tách của hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm của sáng chế tránh độc tính liên quan tới thuốc lá, các chiết xuất từ thuốc lá, các chiết xuất alkaloit, và nicotin.

Chứng viêm thần kinh là phản ứng lại được thiết lập từ lâu đối với thương tổn hệ thống thần kinh trung tâm (Minghetti, Curr Opin Neurol 2005; 18:315-21). Các nghiên cứu trong cơ thể và trong ống nghiệm về bệnh lý ở người của bệnh Alzheimer đã chỉ ra phản ứng do viêm thần kinh trung gian tế bào thần kinh đệm (glia) trong cả sinh lý bệnh học của bệnh đó (Mrak & Griffin, Neurobiol Aging 26:349-54, 2005) và trong mục đích điều trị (Hu và những người khác, Bioorgan Med Chem Lett 17:414-18, 2007; Ralay và những người khác, J Neurosci 26:662-70, 2006; Crafl và những người khác, Exp Opin Therap Targets 9:887-900, 2005). Kích hoạt tiêu thần kinh đệm dẫn tới biểu hiện quá mức của IL-1 đã được đề xuất làm bước quan trọng trong việc bắt đầu chu trình tự phân bào nhân giống lên đến cực điểm trong thoái hóa thần kinh (Mrak & Griffin, Neurobiol Aging 26:349-54, 2005; Sheng và những người khác, Neurobiol Aging 17:761-66. 1996). IL-1 β và các cytokin tiền viêm có thể thực hiện chức năng trong động kinh như các phân tử phát tín hiệu có thể gây ra co giật độc lập có chu trình như vậy (Vezzani và những người khác, Epilepsia 43:S30- S35, 2002), mà cung cấp mục đích trị liệu tiềm năng ở bệnh động kinh và các rối loạn co giật khác (Vezzani & Granata, Epilepsia 46: 1724-43, 2005).

Theo một số phương án dạng tách của hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc được phẩm của sáng chế được sử dụng để điều trị các cơn co giật, bao gồm các cơn co giật lan tỏa và từng phần.

Như được mô tả trong tài liệu The Pharmacological Basis of Therapeutics, tập số 9, (McGraw-Hill), có hai loại cơn co giật: các cơn co giật từng phần và các cơn co giật lan tỏa. Các cơn co giật từng phần bao gồm các cơn co giật theo ổ và cục bộ. Các cơn co giật từng phần còn được phân loại là các cơn co giật cục bộ đơn giản, các cơn co giật cục bộ phức tạp và các cơn co giật từng phần lan tỏa thứ cấp. Các cơn co giật lan tỏa được phân loại làm các cơn co giật gây rối loạn và không gây rối loạn. Chúng còn được phân loại làm các cơn co giật mất ý thức (trước đây được coi là petit mal), các cơn co giật mất ý thức không điển hình, các cơn co giật rung giật cơ, các cơn co giật rung, co giật mất trương lực, co giật trương lực, co giật tăng trương lực và các cơn co giật mất sức trương.

Các cơn co giật lan tỏa bao gồm các lần co thắt ở trẻ sơ sinh, các cơn co giật mất ý thức, các cơn co giật rung tăng cường, các cơn co giật mất sức trương, và các cơn co giật rung giật cơ. Chức năng vận động bất thường và sự mất ý thức là các đặc tính chính của các cơn co giật này. Bệnh nhân cũng có thể trải qua các cảm giác về giác quan, tự trị hoặc tâm linh. Cảm giác đó có thể bao gồm dị cảm, cảm giác nóng rát vùng thượng vị, mùi bất thường, cảm giác sợ hãi hoặc cảm giác dejavu. Một cơn co giật toàn thân thường được theo sau bởi một trạng thái sau khi ngủ, trong đó bệnh nhân có thể ngủ không sâu, lú lẫn và/hoặc đau đầu hoặc đau cơ. Chứng liệt Todd (yếu chi bên cạnh trọng tâm co giật) có thể xuất hiện ở trạng thái ngay sau đó.

Chúng co thắt ở trẻ sơ sinh được đặc trưng bởi sự uốn cong thường xuyên và thêm của các cánh tay và sự uốn cong về phía trước của thân, thường trong thời gian ngắn. Chúng chỉ xảy ra trong 5 năm đầu đời.

Các cơn co giật mất ý thức điển hình (cũng được biết là các cơn co giật petit mal) đặc trưng bởi sự mất ý thức cùng với rung động mí mắt, thông thường trong 10-30 giây hoặc lâu hơn. Có thể có hoặc có thể không có mất trương lực cơ trục. Không có các lần co giật; thay vào đó, các bệnh nhân đột ngột ngừng hoạt động, sau đó đột ngột tiếp tục hoạt động, thường mà không nhận ra rằng một cơn động kinh đã xảy ra. Các cơn co giật mất ý thức là do gen. Chúng xảy ra chủ yếu ở trẻ em, thường xuyên xảy ra trong ngày.

Các cơn co giật mất ý thức không điển hình xảy ra như một phần của hội chứng Lennox-Gastaut, một dạng co giật nặng. Chúng kéo dài hơn các cơn co giật mất ý thức điển hình và các cử động giật hoặc tự động rõ ràng hơn.

Co giật mất trương lực xảy ra thường xuyên nhất ở trẻ em, thường là một phần của hội chứng Lennox-Gastaut. Chúng được đặc trưng bởi mất hoàn toàn trương lực cơ và ý thức.

Co giật trương lực cũng xảy ra thường xuyên nhất ở trẻ em, thường là một phần của hội chứng Lennox-Gastaut. Chúng được đặc trưng bởi sự co thắt mạnh (duy trì) của các cơ ở trục và cơ gần, thường trong khi ngủ và kéo dài 10 đến 15 giây. Trong một số cơn co giật kéo dài, một vài cơn co giật nhanh có thể xảy ra vào cuối cơn co giật.

Co giật tăng trương lực, còn được gọi là co giật lớn, có thể là lan tỏa sơ cấp hoặc thứ cấp. Một bệnh nhân trải qua cơn co giật tăng trương lực chủ yếu sẽ thường kêu lên, sau đó bất tỉnh và ngã. Sau đó, các cơn co thắt cơ bắt đầu, tiếp theo là chuyển động co giật (co và giãn nhanh chóng xen kẽ) của các cơ tứ chi, thân và đầu. Bệnh nhân có thể mất kiểm soát tiết niệu và phân, cắn lưỡi và sùi bọt mép. Các cơn co giật thường kéo dài từ 1 đến 2 phút. Không có hiện tượng thoáng qua. Cơn co giật tăng trương lực thứ hai bắt đầu bằng cơn co giật cục bộ đơn giản hoặc phức tạp, sau đó tiến triển thành cơn co giật toàn thân.

Co giật rung giật cơ được đặc trưng bởi những cơn giật ngắn, nhanh chóng của một chi, một số chi hoặc thân mình. Chúng có thể lặp đi lặp lại, dẫn đến co giật tăng trương lực. Các cú giật có thể là song phương hoặc đơn phương. Ý thức không bị mất trừ khi cơn co giật tiến triển thành cơn co giật tăng trương lực toàn thân.

Bệnh co giật rung giật cơ vị thành niên là một hội chứng co giật được đặc trưng bởi các cơn co giật rung giật cơ, co giật tăng trương lực và co giật mất ý thức. Bệnh nhân thường là thanh thiếu niên. Các cơn co giật thường bắt đầu bằng các cơn giật cơ đồng bộ hai bên, sau đó 90% là các cơn co giật tăng trương lực toàn thân. Chúng thường xảy ra vào buổi sáng. Một phần ba số bệnh nhân có thể bị co giật mất ý thức.

Co giật do sốt có liên quan đến sốt, nhưng không phải nhiễm trùng nội sọ. Các cơn co giật do sốt lành tính được đặc trưng bởi các cơn co giật tăng trương lực toàn thân trong thời gian ngắn. Những cơn co giật như vậy phổ biến ở trẻ em, ảnh hưởng đến bốn phần trăm trẻ em dưới sáu tuổi. Co giật do sốt có biến chứng được đặc trưng

bởi các cơn co giật khu trú kéo dài hơn mười lăm phút hoặc xảy ra hơn hai lần trong hai mươi bốn giờ. Hai phần trăm trẻ em bị co giật do sốt phát triển thành rối loạn co giật sau đó. Nguy cơ cao hơn ở trẻ em bị co giật do sốt phức tạp, có các bất thường về thần kinh từ trước, khởi phát trước 1 tuổi hoặc tiền sử gia đình có rối loạn co giật.

Co giật trạng thái là một rối loạn co giật được đặc trưng bởi hoạt động co giật tăng trương lực kéo dài hơn năm đến mười phút, hoặc hai hoặc nhiều cơn co giật mà giữa đó bệnh nhân không hoàn toàn tỉnh lại. Nếu không được điều trị, các cơn co giật kéo dài hơn sáu mươi phút có thể gây tổn thương não hoặc tử vong.

Co giật trạng thái phức tạp cục bộ và co giật mất ý thức được đặc trưng bởi các đợt thay đổi trạng thái tâm thần kéo dài. Tình trạng co giật toàn thể có thể liên quan đến việc ngừng đột ngột thuốc chống co giật hoặc chấn thương đầu.

Co giật cục bộ đơn giản được đặc trưng bởi các triệu chứng vận động, cảm giác hoặc tâm thần vận động mà không mất ý thức. Co giật ở các phần khác nhau của não thường tạo ra các triệu chứng riêng biệt.

Một cảm giác thường có trước cơn co giật cục bộ phức tạp. Bệnh nhân thường nhận thức được môi trường của họ nhưng có thể bị suy giảm ý thức. Bệnh nhân cũng có thể gặp các triệu chứng tự động miệng (nhai không tự nguyện hoặc bặm môi), tự động khớp tay hoặc chân tay (cử động tự động không mục đích), phát ra âm thanh khó hiểu, tư thế co cứng hoặc loạn trương lực của tứ chi bên cạnh trọng tâm co giật, lệch đầu và mắt, thường ở hướng về phía đối diện với trọng tâm cơn co giật và chuyển động đập xe hoặc đập của chân, đặc biệt là nơi cơn co giật phát ra từ các vùng giữa trán hoặc quỹ đạo của đầu. Các triệu chứng vận động giảm dần sau một hoặc hai phút, và tình trạng lú lẫn và mất phương hướng từ một đến hai phút sau đó là phổ biến.

Chứng động kinh là một ví dụ quan trọng của chứng rối loạn co giật. "Động kinh" mô tả một nhóm các rối loạn hệ thống thần kinh trung ương được đặc trưng bởi các cơn co giật tái phát là biểu hiện bên ngoài của hoạt động điện bất thường quá mức và/hoặc siêu đồng bộ của các tế bào thần kinh của vỏ não và các vùng khác của não. Hoạt động điện bất thường này có thể được biểu hiện dưới dạng các triệu chứng vận động, co giật, cảm giác, tự trị hoặc tâm linh.

Hàng trăm hội chứng động kinh đã được định nghĩa là những rối loạn được đặc trưng bởi các triệu chứng cụ thể bao gồm co giật động kinh. Chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động kinh mất ý thức, động kinh tâm thần vận động, động kinh thùy

thái dương, động kinh thùy trán, động kinh thùy chẩm, động kinh thùy đỉnh, hội chứng Lennox-Gastaut, viêm não Rasmussen, động kinh không có tuổi thơ, hội chứng Ramsay Hunt loại II, hội chứng động kinh lạnh tính, bệnh não lạnh tính ở trẻ sơ sinh, co giật sơ sinh lạnh tính, bệnh não giật cơ nhũ nhi, động kinh tiến triển và động kinh ở trẻ sơ sinh. Một bệnh nhân có thể bị bất kỳ sự kết hợp của các loại động kinh khác nhau. Co giật từng phần là phổ biến nhất và chiếm khoảng 60% trong số tất cả các loại co giật.

Ví dụ về co giật toàn thân có thể được điều trị bao gồm co thắt ở trẻ sơ sinh, co giật mất ý thức điển hình, co giật không điển hình, co giật mất trương lực, co giật trương lực, co giật tăng trương lực, co giật cơ và co giật do sốt. Ví dụ về co giật từng phần có thể được điều trị bao gồm co giật từng phần đơn giản ảnh hưởng đến thùy trán, thùy trán bên, vỏ não vận động bổ sung, dây thần kinh, vỏ não trước, thùy thái dương trước sọ, hạch hạnh nhân (bao gồm cả mắt và/hoặc các vùng khác), thùy thái dương, thùy thái dương sau, hạch hạnh nhân, hồi hải mã, thùy đỉnh (bao gồm vỏ não cảm giác và/hoặc các vùng khác), thùy chẩm và/hoặc các vùng khác của não.

Theo một số phương án, dạng phân lập của hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc được phẩm theo sáng chế được sử dụng để điều trị hội chứng động kinh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động kinh mất ý thức, động kinh tâm thần vận động, động kinh thùy thái dương, thùy trán chứng động kinh, động kinh thùy chẩm, động kinh thùy đỉnh, hội chứng Lennox-Gastaut, viêm não Rasmussen, chứng động kinh mất ý thức ở thời thơ ấu, hội chứng Ramsay Hunt loại II, hội chứng động kinh lạnh tính, bệnh não lạnh tính ở trẻ sơ sinh, co giật sơ sinh lạnh tính, bệnh não giật cơ nhũ nhi, động kinh tiến triển và động kinh ở trẻ sơ sinh.

Một dạng cô lập của hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc được phẩm theo sáng chế cũng có thể hữu ích để điều trị tiền triệu kèm theo co giật. Do đó, suy giảm ý thức, rối loạn tự động bằng miệng, tự động khớp ở tay hoặc chân, phát ra âm thanh khó hiểu, tư thế trương lực hoặc loạn trương lực của tứ chi, lệch đầu và mắt, cử động đập của chân và các triệu chứng khác bao gồm tiền triệu cũng có thể được điều trị.

Co giật ở trẻ sơ sinh có liên quan đến sự kém phát triển thần kinh và nhận thức sau này bao gồm chậm phát triển trí tuệ, tự kỷ và động kinh, và ước tính rằng có đến 40% trường hợp tự kỷ bị động kinh hoặc có tiền sử hoặc động kinh sớm hơn trong đời.

Theo đó, bệnh nhân mục tiêu quan trọng là trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ sơ sinh và những người có tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị động kinh, chậm phát triển trí tuệ hoặc tự kỷ.

Sáng chế này cũng đề xuất các phương pháp và chế phẩm để điều trị bệnh nhân sau co giật. Theo một phương án, dạng phân lập của hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc được phẩm theo sáng chế được sử dụng cùng với tác nhân điều trị thứ hai, chẳng hạn như chất ức chế thụ thể dẫn truyền thần kinh (ví dụ chất ức chế thụ thể AMPA, thụ thể GABA thụ thể NMDA, đồng vận chuyển clorua, hoặc thụ thể metabotropic glutamat), chất ức chế kinaza/phosphataza (ví dụ chất ức chế calmodulin kinaza II (CamK II), protein kinaza A (PKA), protein kinaza C (PKC), MAP Kinaza, Src kinaza, ERK kinaza hoặc phosphataza calcineurin) và/hoặc chất ức chế dịch mã protein.

Các chất ức chế calmodulin kinaza II (CamK II) bao gồm KN-62, W-7, HA-1004, HA-1077 và staurosporin. Các chất ức chế protein kinaza A (PKA) bao gồm H-89, HA-1004, H-7, H-8, HA-100, PKI và staurosporin.

Các chất ức chế protein kinaza C (PKC) bao gồm các chất ức chế cạnh tranh đối với vị trí liên kết ATP- PKC, bao gồm staurosporin và các dẫn xuất bisindolylmaleimide của nó, Ro-31- 7549, Ro-31-8220, Ro-31-8425, Ro-32-0432 và Sangivamycin; các loại thuốc tương tác với vùng điều chỉnh của PKC bằng cách cạnh tranh tại các vị trí liên kết của các este diacylglycerol và phorbol, chẳng hạn như calphostin C, Safingol, D-erythro-Sphingosin; thuốc nhắm vào vùng xúc tác của PKC, chẳng hạn như clorua chepanthrin, và Melittin; thuốc ức chế PKC bằng cách liên kết cộng hóa trị với PKC khi tiếp xúc với đèn UV, chẳng hạn như dequalinium chlorua; thuốc ức chế đặc hiệu PKC phụ thuộc Ca như Go6976, Go6983, Go7874 và các chất tương đồng khác, polymyxin B sulfat; thuốc bao gồm các peptit cạnh tranh có nguồn gốc từ trình tự PKC; và [0056] Thuốc ức chế PKC như độc tố tim, axit ellagic, HBDDE, 1-O-Hexadecyl 1-2- O-methyl-rac-glycerol, Hypericin, K-252, NGIC-1, Phloretin, piceatannol và Tamoxifen xitrat.

Các chất ức chế kinaza MAP bao gồm SB202190 và SB203580. Các chất ức chế kinaza SRC bao gồm PP1, PP2, chất ức chế Src Số 5, SU6656, và staurosporin. ERK các chất ức chế kinaza bao gồm PD 98059, SL327, olomoucine, và 5-Iodotubercidin. Các chất canxineurin bao gồm tacrolimus và cyclosporin.

Các chất ức chế phiên dịch protein bao gồm các chất ức chế mTOR, ví dụ như rapamycin, CCI-779 và RAD 001.

Một dạng cô lập của hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm theo sáng chế được sử dụng cho cá thể với liều lượng đủ để giảm triệu chứng của Rối loạn phổ tự kỷ hoặc ở liều đủ để giảm triệu chứng của bệnh rối loạn co giật. Các liều thông thường nằm trong phạm vi từ khoảng 1µg/kg đến khoảng 7mg/kg trọng lượng cơ thể (ví dụ, khoảng 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, hoặc 5µg/kg hoặc khoảng 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, hoặc 5mg/kg), khoảng 1,5µg/kg đến khoảng 5µg/kg, khoảng 1µg/kg đến khoảng 10µg/kg, khoảng 0,01mg/kg đến khoảng 7mg/kg trọng lượng cơ thể, khoảng 0,1mg/kg đến khoảng 5mg/kg; khoảng 0,1mg/kg đến khoảng 2mg/kg, khoảng 1mg/kg đến khoảng 3mg/kg, khoảng 0,5mg/kg đến khoảng 2mg/kg, khoảng 1mg/kg đến khoảng 2mg/kg, khoảng 3mg/kg đến khoảng 5mg/kg, khoảng 2mg/kg đến khoảng 4mg/kg, khoảng 2mg/kg đến khoảng 5mg/kg, hoặc khoảng 0,5mg/kg đến khoảng 1,5mg/kg. Các yếu tố nhất định có thể ảnh hưởng đến liều đủ để giảm triệu chứng của rối loạn (tức là, liều hiệu quả), bao gồm mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc rối loạn, các phương pháp điều trị trước đó, sức khỏe chung, tuổi và/hoặc cân nặng của cá thể đó, tần suất phương pháp điều trị, tốc độ giải phóng khỏi chế phẩm và các bệnh khác hiện có. Liều này có thể thay đổi tùy theo các yếu tố như tình trạng bệnh, tuổi tác và cân nặng của đối tượng. Ví dụ, các liều cao hơn có thể được sử dụng cho các lần điều trị bao hàm các điều kiện mà ở giai đoạn trầm trọng và/hoặc đe dọa mạng sống. Các chế độ liều cũng có thể được điều chỉnh để mang lại đáp ứng điều trị tối ưu.

Theo một số phương án, liều đủ để giảm triệu chứng của rối loạn có thể bao gồm một loạt phương pháp điều trị. Ví dụ, một cá thể có thể được điều trị bằng một liều dạng cô lập của hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm theo sáng chế vài lần mỗi ngày (ví dụ 2-12 hoặc 4-10 lần mỗi ngày), một lần mỗi ngày, hoặc ít thường xuyên hơn, chẳng hạn như 1-6 lần mỗi tuần. Theo các phương án khác, hợp chất được sử dụng là hợp chất có công thức I, IA hoặc IB, được sử dụng nhiều lần mỗi ngày (ví dụ 2-12 hoặc 4-10 lần mỗi ngày), một lần mỗi ngày hoặc ít thường xuyên hơn như 1-6

lần mỗi tuần. Các đợt điều trị có thể kéo dài từ khoảng 1 đến 10 tuần (ví dụ từ 2 đến 8 tuần, từ 3 đến 7 tuần, trong khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 tuần). Nó cũng sẽ được đánh giá cao rằng một chế độ liều được sử dụng để điều trị có thể tăng hoặc giảm trong quá trình điều trị cụ thể.

Theo một phương án của sáng chế, glutarat anatabin được sử dụng cho bệnh nhân để điều trị hoặc ngăn ngừa sự lệ thuộc vào thuốc hoặc chứng viêm. Các liều thông thường nằm trong phạm vi từ khoảng $1\mu\text{g/kg}$ đến khoảng 7mg/kg trọng lượng cơ thể (ví dụ khoảng 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, hoặc $5\mu\text{g/kg}$ hoặc khoảng 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, hoặc 5mg/kg), khoảng $1,5\mu\text{g/kg}$ đến khoảng $5\mu\text{g/kg}$, khoảng $1\mu\text{g/kg}$ đến khoảng $10\mu\text{g/kg}$, khoảng $0,01\text{mg/kg}$ đến khoảng 7mg/kg trọng lượng cơ thể, khoảng $0,1\text{mg/kg}$ đến khoảng 5mg/kg ; khoảng $0,1\text{mg/kg}$ đến khoảng 2mg/kg , khoảng 1mg/kg đến khoảng 3mg/kg , khoảng $0,5\text{mg/kg}$ đến khoảng 2mg/kg , khoảng 1mg/kg đến khoảng 2mg/kg , khoảng 3mg/kg đến khoảng 5mg/kg , khoảng 2mg/kg đến khoảng 4mg/kg , khoảng 2mg/kg đến khoảng 5mg/kg , hoặc khoảng $0,5\text{mg/kg}$ đến khoảng $1,5\text{mg/kg}$. Các yếu tố nhất định có thể ảnh hưởng đến liều đủ để giảm triệu chứng của rối loạn (tức là, liều hiệu quả), bao gồm mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc rối loạn, các phương pháp điều trị trước đó, sức khỏe chung, tuổi và/hoặc cân nặng của cá thể đó, tần suất phương pháp điều trị, tốc độ giải phóng khỏi chế phẩm và các bệnh khác hiện có. Liều này có thể thay đổi tùy theo các yếu tố như tình trạng bệnh, tuổi tác và cân nặng của đối tượng. Ví dụ, các liều cao hơn có thể được sử dụng cho các lần điều trị bao hàm các điều kiện mà ở giai đoạn trầm trọng và/hoặc đe dọa mạng sống. Các chế độ liều cũng có thể được điều chỉnh để mang lại đáp ứng điều trị tối ưu.

Ví dụ, viên nén chứa khoảng $600\mu\text{g}$ anatabin glutarat được dùng từ một lần đến 25 lần mỗi ngày (ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, hoặc 25) lần hàng ngày.

Liều đủ để giảm triệu chứng của rối loạn có thể bao gồm một loạt phương pháp điều trị tùy chọn. Ví dụ, một người có thể được điều trị bằng một liều anatabin glutarat cô lập nhiều lần mỗi ngày, một lần mỗi ngày, hoặc ít thường xuyên hơn, chẳng hạn

như 1-6 lần mỗi tuần. Điều trị viêm có thể kéo dài từ 1 đến 10 tuần (ví dụ: từ 2 đến 8 tuần, từ 3 đến 7 tuần, trong khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 tuần). Sử dụng anatabin glutarat để ngăn ngừa viêm có thể được tiến hành trong khoảng thời gian vô hạn và liều lượng có thể được điều chỉnh cho phù hợp. Anatabin glutarat có thể được sử dụng trong khoảng thời gian vô hạn để ngăn ngừa và điều trị sự lệ thuộc vào thuốc khi cần thiết để thỏa mãn cảm giác thèm ăn, hoặc trong các khoảng thời gian như một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày hoặc ba lần hoặc nhiều hơn mỗi ngày, tùy thuộc vào các yếu tố như lượng anatabin glutarat và điều kiện sinh lý của đối tượng. Nó cũng sẽ được đánh giá cao rằng một chế độ liều được sử dụng để điều trị có thể tăng hoặc giảm trong quá trình điều trị cụ thể.

Thông thường, mức độ tinh khiết của glutarat anatabin được sử dụng trong sáng chế ít nhất là khoảng 95%, thông thường hơn ít nhất là khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc cao hơn. Ví dụ: mức độ tinh khiết có thể là khoảng 98,5%, 99,0%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% hoặc cao hơn.

Glutarat anatabin có thể được cung cấp cùng với các chế phẩm khác, ví dụ, ở dạng thuốc tiên, thuốc hòa tan, đồ uống, thuốc nhai, viên nén, viên ngậm, kẹo cao su và các loại tương tự. Theo một phương án, ví dụ, đồ uống có thể ở dạng sản phẩm nước đóng chai chứa khoảng 100ml đến khoảng 2.000ml nước tinh khiết và từ khoảng 0,00001 đến khoảng 0,0001% trọng lượng muối hòa tan trong nước của anatabin glutarat. Các chế phẩm bất hoạt bổ sung có thể được thêm vào để cải thiện các đặc tính của sản phẩm, ví dụ như mùi vị, màu sắc/độ trong và/hoặc tính ổn định. Sản phẩm nước được đóng chai có thể cũng chứa các phân hợp thành có lợi khác, ví dụ như các vitamin, các chế phẩm có protein, hoặc tương tự. Theo cách khác, chế phẩm có thể được cung cấp ở dạng rắn (ví dụ bột), chẳng hạn như trong một gói, có thể được kết hợp với nước hoặc chất lỏng khác (ví dụ bởi người dùng cuối) để pha chế đồ uống.

Dược phẩm bao gồm các hợp chất, tinh thể hoặc dạng đa hình theo sáng chế có thể được bào chế cùng với một hoặc nhiều tá dược được dụng. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tá dược được dụng" có nghĩa là chất độn không độc, trơ, bán rắn hoặc lỏng, chất pha loãng, vật liệu bao gói hoặc chất phụ trợ chế phẩm thuộc bất kỳ loại nào. Ví dụ, các loại đường như lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza và các dẫn xuất của nó như natri cacboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; tragacanth dạng bột; mạch nha; gelatin;

bột talc; tá dược như bơ ca cao và các loại sáp thuốc đạn; các loại dầu như dầu đậu phộng, dầu hạt bông, dầu cây rum, dầu mè, dầu ô liu, dầu ngô và dầu đậu nành; glycol như propylen glycol; este như etyl oleat và etyl laurat; thạch; chất đệm như magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không chứa pyrogen; nước muối đẳng trương; dung dịch của Ringer; rượu etylic và các dung dịch đệm photphat, cũng như các chất bôi trơn tương thích như natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như các chất tạo màu, chất giải phóng, chất phủ, chất làm ngọt, hương liệu và tạo mùi thơm, chất bảo quản và chất chống oxy hóa cũng có thể có trong chế phẩm, theo nhận định của người xây dựng công thức.

Các dạng bào chế lỏng để uống bao gồm nhũ tương được phẩm hoặc cấp thực phẩm được chấp nhận, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xi-rô và các loại cồn ngọt. Ngoài các hợp chất hoạt động, các dạng bào chế lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật như, ví dụ, nước hoặc các dung môi khác, chất hòa tan và chất nhũ hóa như rượu etylic, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, benzyl rượu, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylsulfoxit (DMSO) dimetylformamit, dầu (cụ thể là hạt bông, lạc, ngô, mầm, ô liu, thầu dầu và dầu mè), glycerol, rượu tetrahydrofurfuryl, các polyetylen glycol và các este axit béo của sorbitan, và các hỗn hợp của chúng. Bên cạnh các chất pha loãng trợ, chế phẩm uống cũng có thể bao gồm các chất hỗ trợ như chất làm ướt, chất tạo nhũ và chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, hương liệu và chất tạo mùi thơm.

Các dược phẩm dạng lỏng để sử dụng trong các thiết bị sol khí hóa hơi nhiệt thông thường chứa các thành phần khác ví dụ như nước, các dung môi hữu cơ, các chất làm ngọt và/hoặc tạo hương vị, và tương tự. Các ví dụ về các dung môi mà thường được sử dụng trong các chế phẩm dạng lỏng dùng cho các thiết bị sol khí hóa hơi nhiệt bao gồm các rượu polyhydric ví dụ như 1,2-propylen glycol (PG hoặc MPG); các rượu monohydric ví dụ như etanol; etyl axetat; và tương tự. Lượng nước có xuất hiện thông thường nằm trong phạm vi từ khoảng 0,1 đến khoảng 10% theo trọng lượng, thường xuyên là từ khoảng 0,5 đến khoảng 5% theo trọng lượng. Lượng dung môi hữu cơ có xuất hiện thông thường nằm trong phạm vi từ khoảng 50 đến khoảng 99% theo trọng lượng, luôn từ khoảng 75 đến khoảng 95 % theo trọng lượng. Nếu muốn, một hoặc nhiều hương liệu có thể được thêm vào chế phẩm này, các mẫu không giới hạn trong số các mẫu bao gồm bạc hà, mentol, cây mùa đông xanh, cây bạc hà

lục, keo ong, bạch đàn, quế, hoặc tương tự. Tổng lượng các hương liệu thông thường nằm trong phạm vi từ khoảng 0,5 đến khoảng 15% theo trọng lượng, luôn từ khoảng 1 đến khoảng 10% theo trọng lượng, dựa trên trọng lượng tổng của chế phẩm này. Ví dụ như là, lượng anatabin glutarat có thể nằm trong phạm vi từ khoảng 0,1 đến khoảng 25 mg, từ khoảng 0,5 đến khoảng 20 mg, hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 10 mg, trên mỗi gam tổng của chế phẩm.

Các dạng bào chế rắn để uống bao gồm viên nang, viên nén, viên ngậm, thuốc viên, bột và hạt. Ở các dạng bào chế rắn như vậy, hợp chất hoạt động được trộn với ít nhất một tá dược hoặc chất mang trợ, có thể chấp nhận được trong dược phẩm hoặc thực phẩm như natri citrat hoặc đicanxi phosphat và/hoặc a) chất độn hoặc chất kéo dài như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, mannitol và axit silicic, b) chất kết dính như cacboxymetylxenluloza, các alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucroza và acacia, c) chất giữ ẩm như glycerol, d) chất phân hủy như agaragar, canxi cacbonat, khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, silicat nhất định, và natri cacbonat, e) chất làm chậm dung dịch như parafin, f) chất tăng tốc hấp thụ như hợp chất amoni bậc bốn, g) chất làm ướt như rượu cetyl và glycerol monostearat, h) chất hấp thụ như đất sét cao lanh và bentonit, i) chất bôi trơn chẳng hạn như bột talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol, natri lauryl sulfat, và các hỗn hợp của chúng, và j) chất làm ngọt, hương liệu, chất tạo mùi thơm và hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp các viên nhộng, các viên thuốc hình thoi, các viên thuốc và các loại thuốc viên, dạng thuốc có thể cũng bao gồm các chất đệm. Các dạng thuốc kê theo liều lượng dạng rắn theo sáng chế có thể được bào chế để giải phóng chậm.

Để kéo dài tác dụng của hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm theo sáng chế, người ta thường mong muốn làm chậm sự hấp thụ của dược chất khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng huyền phù lỏng của vật liệu tinh thể hoặc vô định hình có khả năng hòa tan trong nước kém. Tốc độ hấp thụ của chất sau đó phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của nó, do đó, có thể phụ thuộc vào kích thước tinh thể và dạng tinh thể. Ngoài ra, sự hấp thụ chậm của dạng chất được sử dụng qua đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạm ngưng chất đó trong xe chạy dầu. Các dạng kho tiêm được thực hiện bằng cách tạo thành các ma trận vi nang của chất trong các polyme phân hủy sinh học như polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ chất so với polyme và bản chất của polyme cụ thể

được sử dụng, tốc độ giải phóng chất có thể được kiểm soát. Ví dụ về các polyme phân hủy sinh học khác bao gồm poly (các orthoeste) và poly (anhydrit). Các công thức giải phóng mở rộng được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, các hạt có thể trương nở được truyền đạt lại trong tài liệu U.S. Pat. Các tài liệu số 5,582,837, 5,972,389 và 6,723,340. Ma trận polyme được truyền đạt lại trong U.S. Pat. Các tài liệu số 6,210,710, 6,217,903 và 6,090,411. Vật liệu điển hình được sử dụng cho các công thức giải phóng kéo dài là polyme poly (etylen oxit) và hydroxypropyl metylxenluloza. Công thức thuốc tiêm dự trữ cũng được bào chế bằng cách cuốn chất này trong hạt mỡ hoặc vi nhũ tương tương thích với các mô cơ thể.

Các dược phẩm có thể được điều chế bằng kỹ thuật thích hợp và không bị hạn chế bởi phương pháp cụ thể nào đối với việc sản xuất chúng. Ví dụ, glutarat anatabin có thể được kết hợp với tá dược và chất kết dính, sau đó được tạo thành hạt. Hạt có thể được trộn khô với bất kỳ chế phẩm còn lại nào và được nén thành dạng rắn chẳng hạn như viên nén.

Các dạng bào chế rắn của viên nén, viên nang, viên thuốc và hạt có thể được bào chế với lớp phủ và vỏ như lớp phủ trong ruột và các lớp phủ khác được biết đến nhiều trong kỹ thuật bào chế dược phẩm. Chúng có thể tùy chọn chứa các chất làm rõ và có thể cũng có chế phẩm mà chúng chỉ giải phóng (các) thành phần hoạt tính, hoặc một cách ưu tiên, trong những phần nhất định của đường ruột hoặc, tùy chọn, theo cách bị trì hoãn hoặc kéo dài. Các ví dụ về những các chế phẩm mà có thể được sử dụng bao gồm các vật chất cao phân tử và các loại sáp. Các công thức viên nén cho giải phóng kéo dài cũng được mô tả trong tài liệu U.S. Pat. Số 5,942,244.

Các dược phẩm có thể chứa các chất mang, các chất phụ trợ hoặc các chất dẫn thuốc được dụng không độc hại thông thường bất kỳ. Trong một số trường hợp, độ pH của chế phẩm có thể được điều chỉnh bằng các axit, bazơ hoặc chất đệm cấp dược phẩm hoặc thực phẩm được chấp nhận để tăng cường tính ổn định của chế phẩm được xây dựng hoặc dạng phân phối của nó.

Các hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bằng bất kỳ con đường thích hợp nào. Ví dụ, các chế phẩm có thể được sử dụng bằng đường uống, đường tiêm, đường hô hấp, trực tràng, mũi, niêm mạc, âm đạo, qua dụng cụ cấy ghép, hoặc uống như một chất bổ sung chế độ ăn uống hoặc thực phẩm. Thuật ngữ đường tiêm được sử dụng ở đây bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền

dưới da, trong da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp và nội sọ. Các đường dùng ưu tiên bao gồm hít qua ống hít bột khô hoặc các thiết bị khí dung hóa hơi như thiết bị khí dung hóa hơi nhiệt. Các thiết bị sol khí hóa hơi bằng nhiệt được mô tả, ví dụ, trong tài liệu WO 02/098496, WO 02/098389 và WO 03/095012.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất, tinh thể hoặc dạng đa hình của sáng chế, hoặc dược phẩm để sử dụng theo phương án sáng chế trong thiết bị sol khí hóa hơi nhiệt. Lượng anatabin glutarat có thể thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố ví dụ như loại thiết bị sol khí hóa hơi nhiệt và các thành phần hoạt động khác có mặt hay không. Thiết bị sol khí hóa hơi bằng nhiệt có thể có nhiều loại cấu hình khác nhau, các chi tiết của chúng không thuộc dạng nào của sáng chế. Nói chung, các thiết bị sol khí hóa hơi bằng nhiệt có thể là loại sử dụng một lần hoặc dùng một lần, hoặc có thể được nạp lại bằng các chế phẩm alkaloit lỏng và/hoặc hộp mực có chứa các chế phẩm lỏng để tạo điều kiện sử dụng lại.

Một khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến hợp chất, tinh thể hoặc dạng đa hình của sáng chế hoặc dược phẩm để sử dụng theo sáng chế trong ống hít bột khô. Sử dụng công nghệ hít bột khô, các gói công thức anatabin glutarat bột khô được nạp vào thiết bị có thể chứa các lượng khác nhau, ví dụ 0,01 đến 10 mg anatabin glutarat mỗi liều, 0,05 đến 5 mg anatabin glutarat mỗi liều hoặc 0,1 đến 1 mg anatabin glutarat mỗi liều, hoặc các nồng độ khác nhau của anatabin glutarat có thể được tạo ra ở các kích thước hạt khác nhau và có thể chứa các công thức điều chỉnh tốc độ giải phóng và hấp thụ anatabin glutarat vào cơ thể sau khi hít phải. Chúng cũng có thể có chất điều chỉnh độ pH và các chất phụ gia ảnh hưởng đến hương vị, mùi và màu sắc. Quá trình tạo khí dung của công thức bột anatabin glutarat có thể được thực hiện bằng cách sử dụng hơi thở của người dùng làm nguồn năng lượng, hoặc khí nén, hoặc pin điều khiển động cơ điện với cánh quạt hoặc nguồn rung động để phân tán bột.

Bằng cách cung cấp hợp chất, tinh thể hoặc dạng đa hình của sáng chế, hoặc dược phẩm để sử dụng theo phương án sáng chế trong dụng cụ hít bột khô hoặc thiết bị sol khí hóa hơi nhiệt các cơn thèm hút thuốc lá truyền thống có thể được giảm đi, trong khi tối thiểu hóa độc tính và các tác dụng phụ không mong muốn khác liên quan tới nicotin và các phân hợp thành khác của thuốc lá. Dụng cụ hít bột khô hoặc thiết bị sol khí hóa hơi nhiệt có thể được sử dụng theo nhu cầu để thỏa mãn các cơn thèm, hoặc theo các lần cách đều ví dụ như một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, hoặc ba hoặc

nhều lần hơn mỗi ngày, phụ thuộc vào các yếu tố như nồng độ các thành phần hoạt động và các tình trạng sinh lý của đối tượng được điều trị.

Do đó, sáng chế cũng đề cập đến sản phẩm thuốc lá không khói bao gồm hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc được phẩm theo sáng chế.

Sản phẩm thuốc lá không khói chứa hợp chất dạng bột, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc được phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, sản phẩm thuốc lá không khói do đó chứa thuốc lá cùng với hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc được phẩm theo sáng chế.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, sản phẩm thuốc lá không khói là mảnh rắn bao gồm thuốc lá dạng bột và hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc được phẩm của sáng chế. Thuốc lá dạng bột có thể được sản xuất từ các loại thân thuốc lá đã được xử lý, nghiền mỏng, hoặc cả hai (sau đây được gọi chung là “nguyên liệu thuốc lá”). Tỷ lệ tương đối của nguyên liệu thuốc lá trong sản phẩm thuốc lá không khói phụ thuộc vào các yếu tố như vậy như là chế phẩm cụ thể của lá thuốc lá. Mảnh rắn hầu hết luôn có từ khoảng 10% đến khoảng 80% thuốc lá dạng bột theo trọng lượng, thường xuyên hơn là từ khoảng 25% đến khoảng 55% theo trọng lượng.

Tốt hơn là nguyên liệu thuốc lá đã qua xử lý được nghiền thành bột, ví dụ nghiền, để tạo thành thuốc lá dạng bột. Theo cách này, nguyên liệu thuốc lá được nghiền đủ mịn để tạo ra sản phẩm dễ nuốt. Ngoài ra, chiết xuất từ nguyên liệu thuốc lá được sấy khô để tạo thành bột. Trong quá trình chiết xuất, nguyên liệu thuốc lá đã qua xử lý được chiết xuất bằng dung môi, thường là nước hoặc hơi nước. Dung dịch thu được chứa các phần hợp thành tan trong nước của thuốc lá, bao gồm nicotin. Dung dịch này sau đó được làm khô và nghiền, nếu cần, để tạo thành thuốc lá dạng bột.

Thuốc lá dạng bột sau đó có thể được sử dụng để tạo thành hạt. Tuy nhiên, trước khi tạo thành hạt, thuốc lá dạng bột có thể cần được xử lý để tạo thành các hạt lớn hơn như bằng cách tạo hạt hoặc bằng cách cán và nghiền. Các quá trình như vậy cung cấp các hạt, chúng dễ dàng tạo hình hơn thành các mảnh và tạo thành các mảnh, không bị phân hủy trong quá trình xử lý và trong gói. Hơn nữa, các hạt lớn dễ xử lý hơn các hạt nhỏ hơn và không tạo thành “bụi” liên quan đến các hạt bột nhỏ. Hơn nữa, các hạt lớn nén thành các mảnh dễ dàng hơn các hạt bột. Điều này cho phép tạo mảnh với tốc độ cao hơn và gia công các hạt dễ dàng hơn. Ngoài ra, sử dụng tạo hạt hoặc cán và ép

mang đến sự phân bố đồng đều cho hương liệu, chất tạo màu và những thứ tương tự cho đến khi có mảnh cuối cùng.

Các khía cạnh khác của sáng chế hướng đến hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm của sáng chế đối với các điều thuốc lá điện tử mà được thiết kế để cung cấp các phạm vi khác nhau của thành phần alkaloit bao gồm hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm của sáng chế để đạt được hiệu quả hơn các tác dụng nâng cao khoái cảm mà người hút đạt được qua việc hút các điều thuốc lá truyền thống, cùng lúc tránh được hoặc giảm được bị phơi nhiễm nicotin. Theo một phương án, chế phẩm alkalot chứa ít nhất khoảng 25% theo trọng lượng của hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm theo sáng chế dựa trên tổng trọng lượng alkaloit. Trong một số ví dụ, hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm theo sáng chế là alkaloit duy nhất có trong chế phẩm, ví dụ, hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm theo sáng chế bao gồm 100% theo trọng lượng. Theo các ví dụ khác, lên tới khoảng 75% theo trọng lượng của một hoặc nhiều alkaloit khác, chẳng hạn như nicotin, nornicotin, và/hoặc anabasin, có thể có mặt ngoài hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ: hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm theo sáng chế và nicotin có thể được kết hợp theo tỷ lệ trọng lượng (anatabin so với nicotine) trong khoảng 50:1 đến khoảng 1:3, hoặc từ khoảng 25:1 đến khoảng 1:2, từ khoảng 10:1 đến khoảng 3:2, hoặc từ khoảng 5:1 đến khoảng 1:1.

Lượng hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm của sáng chế có trong chế phẩm có thể thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố ví dụ như loại thuốc lá điện tử và việc các thành phần hoạt động khác, ví dụ như nicotin và/hoặc các alkaloit khác, có mặt hay không. Ví dụ như là, lượng hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm của sáng chế có thể nằm trong phạm vi từ khoảng 0,1 đến khoảng 25 mg, từ khoảng 0,5 đến khoảng 20 mg, hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 10 mg, trên mỗi gram tổng của chế phẩm.

Ngoài hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm của sáng chế, chế phẩm có thể chứa lên đến khoảng 75% theo trọng lượng của một hoặc nhiều các alkaloit khác, ví dụ như nicotin, nornicotin, và/hoặc anabasin, dựa trên trọng lượng tổng của alkaloit. Các alkaloit như vậy có thể được chiết xuất từ thuốc lá hoặc các nguyên liệu thực vật khác và được tinh lọc bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết, và/hoặc được điều chế tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp đã biết.

Hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm của sáng chế và (các) alkaloit bổ sung, ví dụ như nicotin, có thể được kết hợp thành tỷ lệ về trọng lượng (anatabin đối với tổng các alkaloit khác) là khoảng 50:1 đến khoảng 1:3, hoặc từ khoảng 25:1 đến khoảng 1:2, từ khoảng 10:1 đến khoảng 3:2, hoặc từ khoảng 5:1 đến khoảng 1:1.

Chế phẩm thông thường chứa các phân hợp thành khác ví dụ như nước, các dung môi hữu cơ, các chất làm ngọt và/hoặc tạo hương vị, và tương tự. Các ví dụ về các dung môi mà thường được sử dụng trong các chế phẩm lỏng dùng cho các điều thuốc lá điện tử bao gồm các rượu polyhydric ví dụ như 1,2-propylen glycol (PG hoặc MPG); các rượu monohydric ví dụ như etanol; etyl axetat; và tương tự. Lượng nước thông thường có trong đó nằm trong phạm vi từ khoảng 0,1 đến khoảng 10% theo trọng lượng, thường xuyên từ khoảng 0,5 đến khoảng 5% theo trọng lượng. Lượng dung môi hữu cơ có mặt trong đó thông thường nằm trong phạm vi từ khoảng 50 đến khoảng 99% theo trọng lượng, luôn từ khoảng 75 đến khoảng 95% theo trọng lượng.

Nếu muốn, một hoặc nhiều hương liệu có thể được thêm vào chế phẩm này, các mẫu không giới hạn trong số các mẫu bao gồm bạc hà, mentol, cây lộc đề xanh, cây bạc hà lục, keo ong, bạch đàn, quế, hoặc tương tự. Tổng lượng các hương liệu thông thường nằm trong phạm vi từ khoảng 0,5 đến khoảng 15% theo trọng lượng, luôn từ khoảng 1 đến khoảng 10% theo trọng lượng, dựa trên trọng lượng tổng của chế phẩm này.

Điều thuốc lá điện tử này có thể có nhiều loại kết cấu khác nhau. Nhìn chung, các điều thuốc lá điện tử có thể có loại sử dụng một lần hoặc loại dùng một lần, hoặc có thể nạp được bằng các thành phần alkaloit lỏng và/hoặc các hộp chứa chứa các thành phần lỏng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tái sử dụng. Một ví dụ về thuốc lá điện tử được thể hiện trên Fig. 1 của tài liệu US 15/679731. Đầu vào cho không khí được cung cấp trên vách ngoài của vỏ mà chứa LED, tế bào, bảng mạch điện, khoang áp lực chuẩn, bộ cảm biến, bộ phận tách hơi lỏng, máy tán, chai cung cấp chất lỏng, ống ngậm, vi công tắc, lỗ thoát khí và đường dẫn khí. Bảng mạch điện này có mạch chuyển điện và bộ phát điện cao tần. Khoang áp lực âm được bố trí trong bộ cảm biến và được tách khỏi bộ cảm biến bởi màng gợn sóng. Khoang nguyên tử hóa được bố trí trong máy tán. Vòng giữ được cung cấp để khóa chai cung cấp chất lỏng giữa một bên của chai cung cấp chất lỏng này và vỏ; và đường thông bình xịt được bố trí ở bên kia của chai cung cấp chất lỏng này. Các chi tiết khác được mô tả trong tài liệu U.S. Pat. Số

7,832,410 B2 đến Hon, sáng chế mà được tích hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Bằng cách cung cấp chế phẩm alkaloit cân bằng chứa hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc được phẩm của sáng chế làm chế phẩm alkaloit quan trọng, có thể điều chế các điều thuốc lá điện tử mà giảm các cơn thèm hút thuốc lá truyền thống, trong khi tối thiểu hóa độc tính và các tác dụng phụ không mong muốn khác liên quan tới nicotin và các phân hợp thành khác của thuốc lá. Thuốc lá điện tử có thể được sử dụng theo nhu cầu để thỏa mãn các cơn thèm, hoặc theo các lần cách đều ví dụ như một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, hoặc ba hoặc hoặc nhiều lần hơn mỗi ngày, phụ thuộc vào các yếu tố như vậy nồng độ các thành phần hoạt động và các tình trạng sinh lý của đối tượng được điều trị.

Theo phương án thay thế, sự lập công thức cho sản phẩm không phải-thuốc lá chứa chế phẩm alkaloit bao gồm khoảng 25% theo trọng lượng đến khoảng 95% theo trọng lượng anatabin, và khoảng 5% theo trọng lượng đến khoảng 75% theo trọng lượng của alkaloit thứ hai, dựa trên trọng lượng tổng của alkaloit của chế phẩm. Alkaloit thứ hai này có thể là nicotin, nornicotin, anabasin, hoặc kết hợp của hai hoặc hơn trong số chúng. Sản phẩm không phải-thuốc lá có thể ở dạng mảnh rắn từ bột đã được nén, kẹo cao su, viên nhộng, thuốc viên, viên thuốc hình thoi, hoặc tương tự. Thuật ngữ “không phải-thuốc lá” nghĩa là sản phẩm về cơ bản là không có lá thuốc lá hoặc chiết xuất từ thuốc lá, tuy nhiên ngoại trừ một số hoặc tất cả các alkaloit có trong sản phẩm không phải-thuốc lá có thể được chiết xuất từ thuốc lá và được tinh lọc bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường ví dụ như sắc ký lỏng.

Các nguyên liệu thành phần bổ sung có thể được thêm vào các sản phẩm không phải-thuốc lá để cải thiện mùi vị hoặc tính ổn định. Các thành phần bổ sung như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn, các chất tạo ngọt, các hương liệu tự nhiên, các hương liệu nhân tạo, các chất tạo màu, các chất chống oxy hóa, các chất bảo quản, các tác nhân chelat, các tác nhân điều biến độ nhớt, các chất bổ sung, các chất thơm, chất bảo vệ đồ vật khỏi bị hư hỏng, trì hoãn các chất, các chất gắn, các chất làm đặc, và các hỗn hợp của nó, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, gồm xanthum, cacboxymetylxenluloza, cacboxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, metylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, các loại tinh bột, các loại dextrin, bột mì lên men, đậu hũ, các maltodextrin, các polyol (bao gồm các rượu đường, ví dụ như

sorbitol hoặc mannitol), các cacbohydrat (ví dụ, lactoza), propylen glycol alginat, kẹo cao su gellan, guar, pectin, kẹo cao su tragacanth, kẹo cao su acacia, kẹo cao su carob Locust Bean, kẹo cao su arabic, gelatin, mannitol, các hương liệu bạc hà tự nhiên và/hoặc nhân tạo, sucraloza, silic đioxit, axit stearic, hydroxypropyl methylxenluloza, magie stearat, titan đioxit, men tự nhiên, methylparaben, các propylparaben, trietyl xitrat, axit xitric, butylated hydroxytoluen (BHT), các mono và diglyxerit, polysorbat 80, và tương tự.

Các sản phẩm không phải thuốc lá có thể ở nhiều dạng khác nhau, ví dụ, có thể uống, ví dụ như các thuốc viên, các viên thuốc, các viên nhộng, các loại gel mềm, các loại nhộng gel, các loại chất lỏng, các loại si rô, các thể huyền phù, các loại bột, các loại nhai, các viên thuốc hình thoi, gôm, các loại thanh, v.v..., hoặc để sử dụng bằng các đường khác nhau, ví dụ như ngoài đường tiêu hóa, bằng phun hít vào, tại chỗ, qua vật chứa cấy ghép, v.v.... Các chế phẩm alkaloit cũng có thể được điều chế để sử dụng trong thực phẩm hoặc đồ uống giải khát. Ví dụ, chúng có thể được cung cấp ở dạng sản phẩm khô hoặc bột để pha lại cùng với nước hoặc chất dẫn thuốc thích hợp khác trước khi sử dụng (ví dụ, sữa, nước hoa quả, và tương tự).

Hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm hoặc chế phẩm khác bất kỳ được cung cấp trong đây, có thể còn bao gồm một hoặc nhiều vitamin, ví dụ như Vitamin A (retinol), Vitamin B1 (thiamin), Vitamin C (axit ascorbic), Vitamin D (canxiferol), Vitamin D2 (ergocanxiferol), Vitamin D3 (cholecanxiferol), Vitamin B2 (riboflavin), Vitamin E (tocopherol), Vitamin B12 (các loại côbalamin), Vitamin K1 (phylloquinon), Vitamin B5 (axit pantothenic), Vitamin B7 (biotin), Vitamin B6 (pyridoxin), Vitamin B3 (niacin), Vitamin B9 (axit folic). Các phương pháp tổng hợp các vitamin đã được biết đến, và các vitamin có thể thu được từ nguồn thương mại có uy tín bất kỳ. Theo một số phương án, hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm của sáng chế còn bao gồm Vitamin A. Theo một số phương án, hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm của sáng chế còn bao gồm Vitamin D3. Theo một số phương án, hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc dược phẩm của sáng chế còn bao gồm Vitamin A và Vitamin D3.

Lượng anatabin và các vitamin trong các chế phẩm của sáng chế có thể thay đổi. Theo một số phương án, lượng hợp chất, tinh thể, dạng đa hình nằm trong phạm vi từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 10 mg (ví dụ như, khoảng 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7,

0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, hoặc 10 mg).

Theo một số phương án, lượng Vitamin A nằm trong phạm vi từ khoảng 200 đến khoảng 500 IU (*ví dụ như, khoảng 200, 250, 300, 350, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 450, 475, hoặc 500 IU*). Vitamin A có thể được cung cấp, ví dụ, như retinyl axetat.

Theo một số phương án, lượng Vitamin D3 nằm trong phạm vi từ khoảng 15 IU đến khoảng 50 IU (*ví dụ, khoảng 15, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 45, hoặc 50 IU*). Vitamin D3 có thể được cung cấp như cholecanxiferol.

Theo một số phương án, hợp chất, tinh thể, và/hoặc dạng đa hình và Vitamin A được cung cấp theo các tỷ lệ bằng nhau (*ví dụ, mỗi thứ 1 mg*). Theo một số phương án, một hoặc hai viên thuốc hình thoi chứa 1 mg hợp chất, tinh thể, và/hoặc dạng đa hình có thể dùng một lần, hai lần, hoặc ba lần hàng ngày. Theo một số phương án, các liều hàng ngày không vượt quá 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 các viên thuốc hình thoi. Theo một số phương án, các liều hàng ngày có thể vượt quá 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 các viên thuốc hình thoi. Theo một số phương án sản phẩm ở dạng viên thuốc hình thoi mà chứa 1 mg hợp chất, tinh thể, dạng đa hình và/hoặc chế phẩm của sáng chế, Vitamin A 417 IU (như retinyl axetat), Vitamin D3 33 IU (như cholecanxiferol), và mannitol, các hương liệu bạc hà tự nhiên và nhân tạo, sucraloza, silic đioxit, axit stearic, hydroxypropyl methylxenluloza, magie stearat, titan đioxit, men tự nhiên, các methyl paraben, các propylparaben, trietyl xitrat, axit xitric, BHT, các mono và diglyxerit, và polysorbat 80.

Trong bản mô tả này, số lượng các tài liệu bao gồm các đơn đăng ký sáng chế và tài liệu khoa học đã được trích dẫn. Việc bộc lộ các tài liệu này, trong khi không xem xét đến sự liên quan đối với khả năng cấp bằng sáng chế của sáng chế này, được tích hợp trong đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Cụ thể hơn là, tất cả các tài liệu được viện dẫn được tích hợp bằng cách viện dẫn đến mức độ như nhau như thể mỗi tài liệu riêng đã được chỉ ra cụ thể và riêng để được tích hợp vào bằng cách viện dẫn.

Sáng chế sẽ được mô tả sau đây bằng cách tham chiếu đến các ví dụ sau mà chỉ mang tính minh họa và không được suy diễn là giới hạn của phạm vi sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Điều chế anatabin glutarat

Anatabin gốc tự do đã được chuyển thành anatabin glutarat 1:1 bằng các phương pháp sau:

a) Dung dịch axit glutaric (16,5 g, 125 mmol, 1,00 eq) trong axetonitril (500 mL) đã được thêm anatabin (20,0 g, 125 mmol, 1,00 eq) từng giọt một ở 25 °C, và hỗn hợp đã được khuấy lên ở 25°C trong 1 giờ. TLC (Đichlorometan: Metanol = 20:1) thể hiện anatabin ($R_f = 0,5$) đã được sử dụng. Hỗn hợp này đã được lọc. Bã lọc này đã được thu gom lại và được cô lại thành khô để cho anatabin glutarat (30,0 g, 103 mmol, 82,2% số lượng, 100% độ tinh khiết) thành chất rắn gần trắng.

b) Dung dịch anatabin (11,6 g, 72 mmol) trong axetonitril (700 ml) đã được thêm axit glutaric (9,6 g, 72 mmol). Hỗn hợp phản ứng này trở thành dạng mây. Hỗn hợp phản ứng này sau đó đã được gia nhiệt cho đến khi thu được dung dịch vàng trong. Hỗn hợp này đã được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng (20°C) và đã được khuấy lên trong 2 giờ. Đã xuất hiện chất rắn dạng gôm mà được quết bằng bàn trét. Hỗn hợp này đã được khuấy lên thêm trong 30 phút, và chất rắn vàng tái thu được đã được lọc trong môi trường agon, được rửa bằng axetonitril (500 ml) và được làm khô trong áp suất giảm ở 45°C trong 45 phút để cho anatabin glutarat (18,3 g, 87%) thành chất rắn vàng tái.

^1H NMR (D_2O), δ : 8,84-8,45 (m, 2H), 7,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 6,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 2,80-2,53 (m, 2H), 2,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 1,82-1,74 (m, 2H). Độ tinh khiết hóa học của anatabin glutarat đã được đánh giá bằng cách sử dụng Waters Acquity UPLC H-class có bộ phát hiện PDA và máy đo quang phổ khối SQD, cột BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μM điều khiển gradient có phát hiện ở 261 nM. Thời gian lưu anatabin glutarat là 1,125 phút và độ tinh khiết 99,41%, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 161,0 (Fig. 3, 4). So sánh quang phổ FTIR của anatabin glutarat (Fig. 5) và gốc tự do anatabin (Fig. 6) chỉ ra sự thay đổi của dải N-H cho thấy xác nhận có sự tạo muối.

Anatabin glutarat thu được theo cách này đã được tái kết tinh từ 2,5 mL actonitri trong khi làm nguội đi sau khi đã được gia nhiệt để hồi lưu. Pha rắn này đã được thu hồi và được làm khô.

Muối anatabin glutarat đã được phân tích bởi nhiễu xạ bột tia-X (XRPD - X-ray powder diffraction) giữa $2-40^\circ 2\theta$ bằng cách sử dụng các phiến silic nền zero (có các lỗ 9 mm). Nó được tìm ra là có độ tinh khiết cao hơn 99% bởi uHPLC.

Ví dụ 2

Phép sắc ký ion cho anatabin glutarat

Phân tích sắc ký ion đã được thực hiện để phân tích phép tính hợp thức của anatabin glutarat (Fig. 11). Anatabin glutarat đã được hòa tan trong nước phân cấp IC (90 $\mu\text{g/ml}$), dung dịch này đã được phân tích trên sắc ký ion gradient áp suất cao Metrohm 940 có bộ lấy mẫu tự động làm mát Metrohm 889, dung dịch rửa giải cacbonat natri 3,2 mM và bicacbonat natri 1 mM, dung dịch tái sinh axit sulfuric 150 mM/axit oxalic 100 mM bằng cách sử dụng cột A Supp 5 (IC004 hoặc tương đương). Anatabin glutarat đã được phân tích hai lần, các kết quả được tổng hợp trên bảng sau:

Mẫu	Khu vực đỉnh	Nồng độ được tìm thấy (% w/w)	Nồng độ trung bình được tìm thấy (% w/w)	Thu hồi trung bình theo lý thuyết (w-%)
1	2,3128	43,82	43,90	98,0
2	2,3194	43,98		

Thu hồi theo lý thuyết là 98,0% xác nhận sự có mặt của glutarat ở tỷ lệ anatabin:glutarat là 1:1. Các kết quả của phép sắc ký ion là phù hợp với phổ proton NMR (Fig. 2).

Ví dụ 3

Kiểm tra hấp thụ hơi năng động đối với anatabin glutarat

Anatabin glutarat (20 mg) đã được đánh tan thẳng vào trong chảo đựng mẫu đã được cân trước và được chuyển đến dụng cụ (DVS1 Advantage). Phương pháp chu trình kép 0-90-0-90-0% RH có các bước 10% RH đã được áp dụng. Mẫu thể hiện 55% khối thu được trong chu trình hấp thụ thứ nhất, trong khi phần lớn khối thu được xảy ra trên 70% RH. Chu trình giải hấp thứ nhất thể hiện khoảng 50% khối bị hao hụt, mà được lặp lại trong chu trình thứ hai với chỉ khoảng 50% khối thu được trong chu trình hấp thụ thứ hai. Khối thu được này được xác nhận trong đẳng nhiệt mà thể hiện khoảng 5% khối thu được giữa trọng lượng ban đầu và trọng lượng cuối (Fig. 10).

Ví dụ 4

Chuẩn độ Karl Fischer của anatabin glutarat

Lượng nước trong anatabin glutarat thu được đã được xác định trên Metrohm 852 Combined Volumetric/Coulometric Karl Fischer Titrand có 860 Oven bằng cách sử dụng 100 mg mẫu. Anatabin glutarat đã được nhận thấy là chứa 0,21% w/w nước.

Ví dụ 5

Đánh giá độ ổn định của anatabin glutarat

Anatabin glutarat đã được phân tích ở $T = 0$, và sau đó được bảo quản trong lọ thủy tinh có nắp vặn ở các điều kiện tăng cường ($40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$) trong tủ ủ 7 ngày trước khi phân tích thêm. Mẫu được lưu trữ này đã được đánh giá độ ổn định bằng mắt ở $T = 0$, 3 và 7 ngày không quan sát thấy thay đổi nào về màu sắc hoặc bất kỳ dấu hiệu nào của sự chảy rữa. Mẫu được lưu trữ này cũng đã được đánh giá ở $T = 0$ và một lần nữa sau đó ở $T = 7$ ngày bằng cách sử dụng TGA, XRPD và HPLC-UV.

Nhiệt độ TGA của mẫu $T = 7$ ngày cho thấy sự hao hụt khối lượng nhẹ giữa $20-130^{\circ}\text{C}$ là 0,5%, sau đó xảy ra sự suy giảm và 80% sự mất khối lượng xảy ra trong khoảng từ 150°C đến 400°C . Sự chồng chất của các biểu đồ nhiệt vào ngày $T = 0$ và $T = 7$ cho thấy sự khác biệt nhỏ, với sự chênh lệch khối lượng chỉ 2%. Do đó nó có thể được quan sát thấy rằng không có sự thay đổi về sự ổn định nhiệt khi anatabin glutarat được lưu trữ ở $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ trong 7 ngày.

Kiểu XRPD của mẫu có $T = 7$ ngày không thể hiện sự khác biệt so với kiểu $T = 0$ và vật chất còn lại là như nhau, do đó chỉ ra rằng không có sự thay đổi đối với dạng tinh thể của anatabin glutarat khi được lưu trữ ở $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ trong 7 ngày.

Để đánh giá độ ổn định bằng HPLC-UV, dung dịch mẫu $200 \mu\text{g} / \text{ml}$ của anatabin và glutarat anatabin được điều chế hai lần bằng cách cân khoảng 10 mg và hòa tan trong bình định mức 50 ml và đến vạch mức bằng nước đã khử ion. Trong quá trình tối ưu hóa phương pháp HPLC, thời gian chạy và độ dốc đã được điều chỉnh để phân tích độ ổn định. Sau khi tối ưu hóa phương pháp, một thử nghiệm phân hủy cưỡng bức đã được chạy để hỗ trợ phân tích đánh giá độ ổn định theo kế hoạch bằng cách xác định bất kỳ chất phân hủy hoặc tạp chất nào có trong mẫu anatabin glutarat. Thử nghiệm phân hủy cưỡng bức phân tích các mẫu trong năm điều kiện (axit, bazơ, kiểm soát, nhiệt và oxy hóa) và được thử nghiệm ở $T = 0$, 4 và 18 giờ. Mẫu duy nhất,

chứng tỏ bất kỳ sự suy giảm nào ($> 1\%$ theo diện tích đỉnh) là mẫu bị oxy hóa, trong đó hydro peroxit (H_2O_2) 3% đã được thêm vào.

Để đánh giá độ ổn định của môi trường xung quanh, anatabin glutarat (100 mg) được cân vào đĩa Petri bằng thủy tinh trong và được giữ ở điều kiện môi trường xung quanh, để mở trong tủ hút trong 7 ngày. Mẫu được lưu trữ đã được đánh giá bằng mắt ở $T = 0, 3$ và 7 ngày. Không quan sát thấy sự thay đổi gì về màu sắc hoặc bất kỳ bằng chứng nào về sự chảy rữa (Fig. 12).

Ví dụ so sánh 1

Điều chế anatabin xitrat

Anatabin gốc tự do (160 mg, 1 mmol) đã được hòa tan trong anhydrous axeton (2,5 ml). Đối với dung dịch tạo thành, người ta thêm dung dịch axit xitric khan (192 mg, 1 mmol) trong axeton khan (3 ml, có khuấy động bằng âm thanh) vào cùng với khuấy trộn trong nitơ. Hỗn hợp đã được khuấy lên trong 2 giờ và sau đó được lọc dưới một lớp phủ nitơ. Chất rắn được rửa bằng một lượng nhỏ axeton khan và làm khô trong chân không. Thu được 340 mg (96,6%) anatabin xitrat. Vì muối này đã được thể hiện là rất hút ẩm, nó được lưu trữ trong nitơ. Cấu trúc hóa học và phép tính hợp thức đã được xác nhận bởi proton NMR. Dạng rắn của xitrat chứa thu được axeton.

Dạng tartrat đã được điều chế tương tự và cả tartrat (Fig. 13) và xitrat (Fig. 14) (được bộc lộ trong tài liệu US Pat. 8,207,346 và US Pat. 8,557,999) đã được tìm thấy là tồn tại ở dạng vô định hình.

Các quy trình chung

Phân tích nhiệt quét vi sai điều biến (mDSC - Modulated differential scanning calorimetry) đã được thực hiện trên Perkin Elmer DSC 8000 bằng cách sử dụng chảo nhôm 40 μL . Khoảng 6 mg mỗi mẫu đã được đặt lên trên đĩa DSC bằng nhôm được cân sẵn bằng cách sử dụng cân phân tích. Mẫu đã được gia nhiệt từ -70 đến 175°C ở 5°C bằng cách sử dụng chương trình điều chế nhiệt độ trong môi trường nitơ. Dữ liệu đã được kiểm tra cho bất kỳ điều kiện nhiệt nào.

Quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR) được thực hiện trên Jasco 420 FT-IR sử dụng mô-đun phản xạ tổng suy giảm (ATR). 1-2 mg mẫu được đặt vào tinh thể của mô-đun ATR và cố định vào vị trí. Phân tích đã được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm Jasco Spectra Manager v1,51,00.

Nhiều xạ bột tia-X (XRPD) đã được thực hiện trên Bruker D8 Advance XRPD bằng cách sử dụng lỗ 9 mm và các bộ phận giữ mẫu dạng tấm phẳng. Các mẫu đã được chuẩn bị bằng cách phủ chúng lên các bộ phận giữ mẫu vừa với phiến silic nền zero (5 1 0). Phân tích đã được thực hiện bằng cách sử dụng nguồn tia-X Cu K α mà hoạt động ở 40 kV 40 mA và bộ phát hiện Lynx Eye TM; tất cả các mẫu đã được phân tích trên phạm vi 2-40°2 Θ .

Phân tích nhiệt trọng lượng (TGA - Thermogravimetric Analysis) được thực hiện trên Perkin Elmer PYRIS 1 TGA sử dụng các chảo nhôm 40 μ L (có lỗ thông hơi) trong chén nung bằng sứ. Các mẫu đã được gia nhiệt từ nhiệt độ phòng đến 400°C ở tốc độ 10°C/phút (trừ khi nội dung khác được chỉ rõ) dưới dòng khí ni tơ.

Quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H (NMR - Nuclear magnetic resonance spectroscopy) đã được thực hiện trên máy đo quang phổ Bruker 400 Avance được trang bị que thăm dò QNP 5 mm. 5-7 mg mẫu đã được hòa tan trong metanol được đơteri hóa hoặc dimetyl sulfoxit. Dung dịch đã được chuyển vào các ống NMR 5 mm phù hợp hiện trường để phân tích.

Hấp thụ hơi năng động (DVS) đã được thực hiện trên dụng cụ hấp thụ hơi năng động SMS DVS bằng cách sử dụng phần mềm kiểm soát DVS v1.0.6.0. 30 mg mẫu đã được cân trong thùng DVS bằng thép không gỉ trước khi gửi đi để phân tích. Các mẫu đã được phân tích trên khắp phạm vi 0-90% RH với thời gian tối đa là 6 tiếng mỗi giai đoạn độ ẩm. Mỗi mẫu đã được cho tiếp xúc với chu trình kép. Phân tích đã được thực hiện trong khi thay đổi về phần trăm theo trọng lượng từ 0-90% RH có các đồ thị đẳng nhiệt cũng được kiểm tra. Phân tích XRPD đối với tất cả các mẫu đã được thực hiện hậu DVS.

Tính toán vện hóa học và phép tính hợp thức của anatabin glutarat đã được xác nhận bởi ^1H -phổ học NMR.

Phép sắc ký ion đã được thực hiện trên sắc ký ion gradient áp suất cao Metrohm 940 có bộ lấy mẫu tự động làm mát Metrohm 889, dung dịch rửa giải cacbonat natri 3,2 mM và bicacbonat natri 1 mM, dung dịch tái sinh axit sulfuric 150 mM/axit oxalic 100 mM.

Phân tích DVS của mẫu này đã thể hiện thoát khối 55% giữa 0-90% RH trong chu trình hấp thụ thứ nhất và sau đó mất khối trong suốt quá trình giải hấp cho đến khi nó đạt 5% trên khối lúc đầu. Điều này cho thấy sự tăng ẩm. Chu trình hấp thụ thứ hai

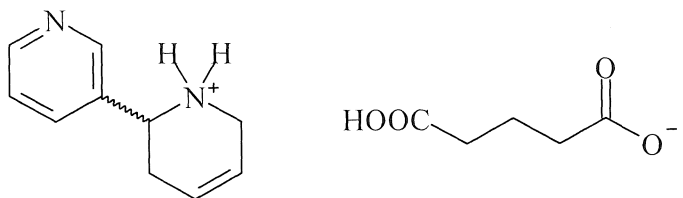
thể hiện thoát khối 50% và sau giải hấp thứ hai, khối cuối cùng là lớn hơn 5% so với khối lúc đầu. Điều này đã chỉ ra rằng nước thu được trong chu trình hấp thụ thứ nhất đã được giữ lại. Điều này còn được xác nhận bằng đồ thị đẳng nhiệt của mẫu này.

Sau khi để mẫu qua đêm, đã thấy mẫu này được tái kết tinh thành dạng rắn. Khi so sánh các kiểu nhiễu xạ tia-X của mẫu trước và sau DVS đã quan sát thấy sự tương xứng. Điều này chỉ ra rằng dạng tinh thể trước và sau DVS là giống hệt nhau.

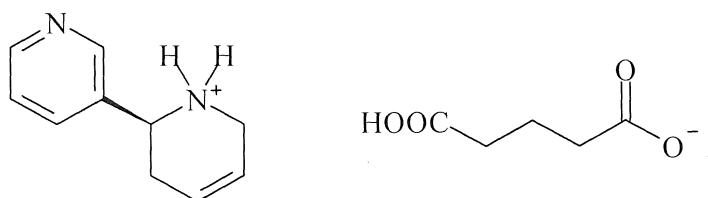
Anatabin glutarat có các đặc tính có lợi ví dụ như độ kết tinh cao, hình thái học, độ ổn định trong nhiệt và cơ học để chuyển đổi đa hình và/hoặc để khử nước, độ ổn định lưu trữ, hàm lượng dung môi còn dư thấp, mức độ hút ẩm thấp hơn, độ chảy, và quá trình xử lý thuận lợi và các đặc tính về xử lý.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất mà là hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat hoặc solvat được dụng của nó.
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat có tỷ lệ mol giữa 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin và glutarat là 1:1.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin là hợp chất 3-[(2S)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin.
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat có công thức (I) sau:



5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat có công thức (Ia) sau:



6. Tinh thể của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.
7. Dạng đa hình của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 5 hoặc tinh thể theo điểm 6.
8. Dạng đa hình theo điểm 7, trong đó dạng đa hình có kiểu nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) như được thể hiện trên Fig.1.

9. Dạng đa hình theo điểm 7 hoặc 8, trong đó dạng đa hình có kiểu nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ $8,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$ và $24,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

10. Dược phẩm để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa sự lệ thuộc vào thuốc hoặc chứng viêm, thành phần này bao gồm lượng có tác dụng dược lý của một hoặc nhiều trong số các hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 5, tinh thể theo điểm 6 hoặc dạng đa hình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, tùy chọn cùng với một hoặc nhiều các tá dược được dùng.

11. Phương pháp điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 5, tinh thể theo điểm 6 hoặc dạng đa hình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, bao gồm các bước là:

điều chế dung dịch bao gồm hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin, axit glutaric và dung môi,

cho phép hình thành muối của hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin với axit glutaric, và

thu hồi muối axit glutaric hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin.

12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó dung môi được sử dụng trong điều chế dung dịch của hợp chất 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin, axit glutaric và dung môi bao gồm hợp chất 2-metyltetrahydrofuran, axetonitril và/hoặc etyl axetat.

1/7

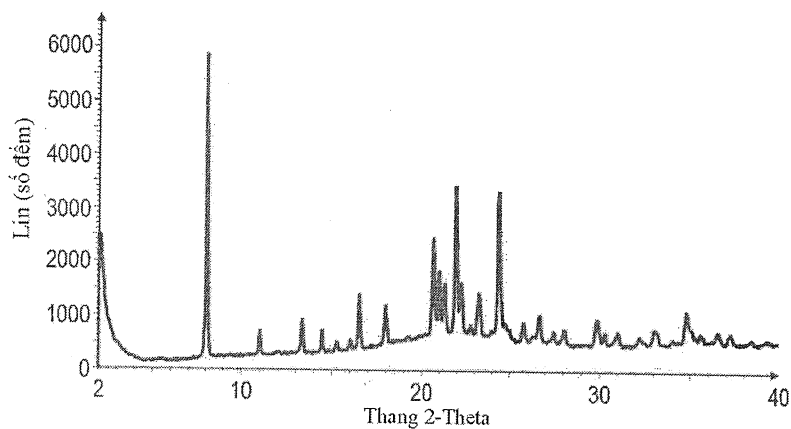


Fig.1

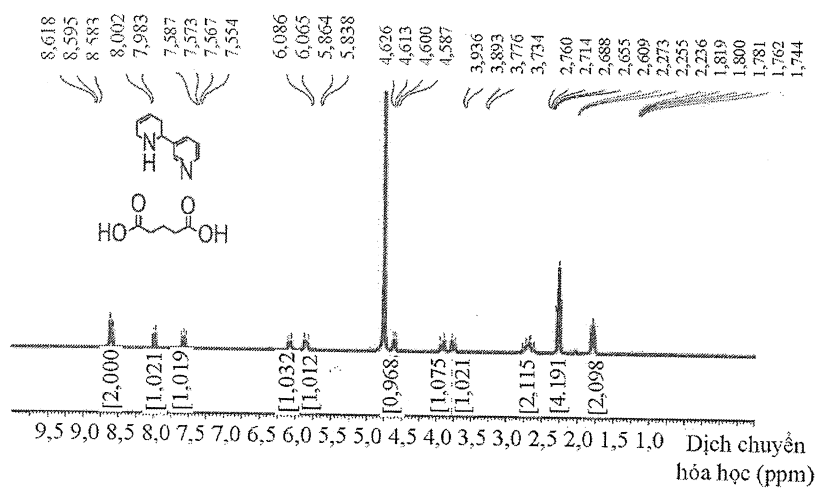


Fig.2

2/7

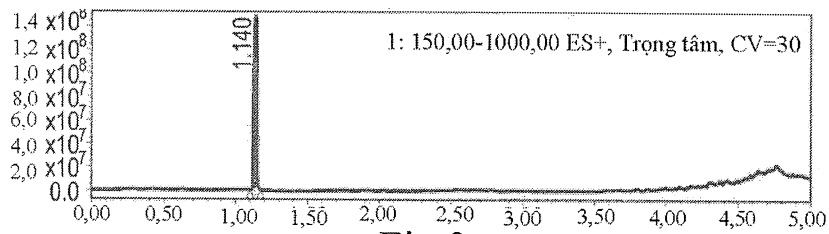


Fig.3

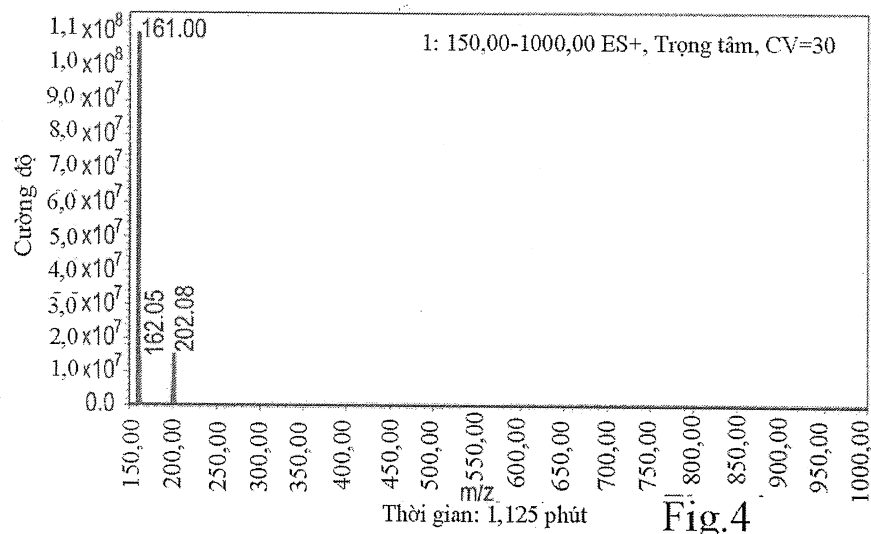


Fig.4

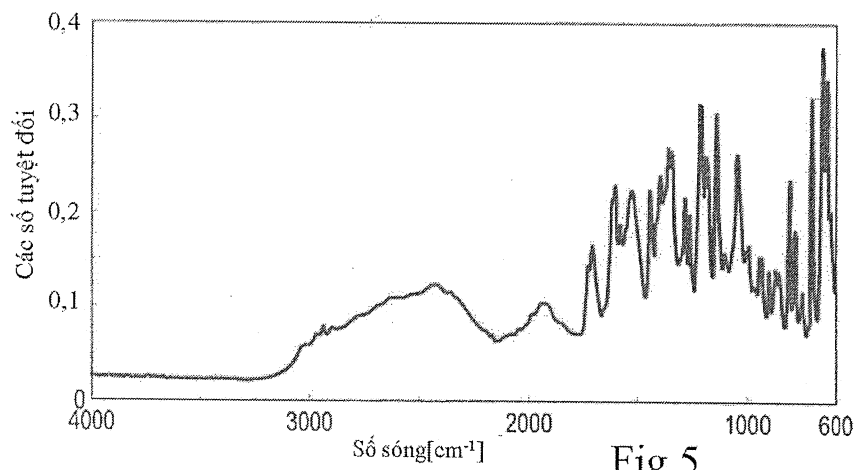


Fig.5

3/7

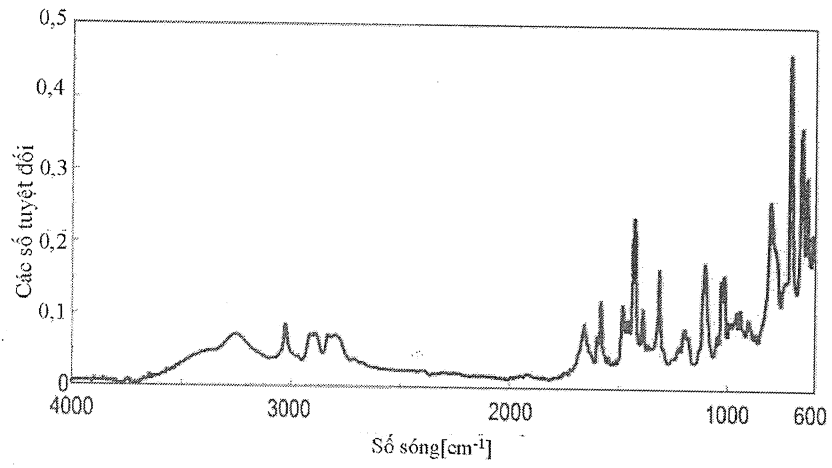
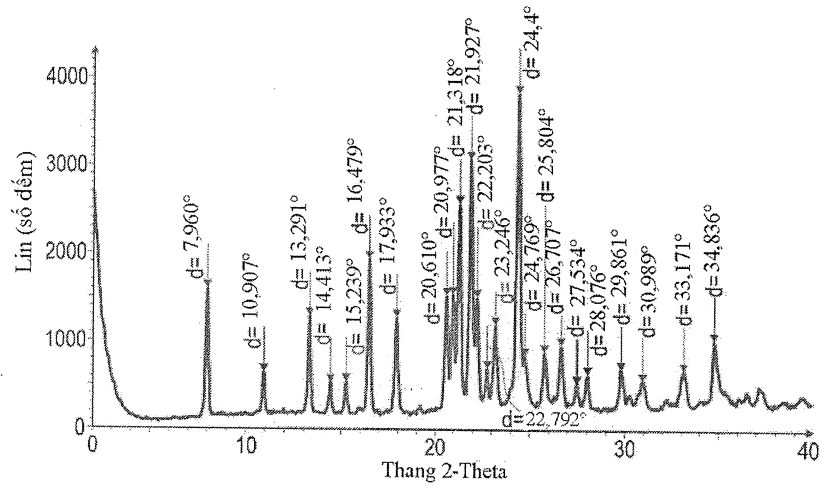


Fig.6

4/7



Góc (2-Theta°)	Cường độ (số đếm)	Cường độ (%)
7,96	1605	41,4
10,907	637	16,4
13,291	1304	33,7
14,413	532	13,7
15,239	544	14
16,479	1956	50,5
17,933	1296	33,5
20,61	1535	39,6
20,977	1542	39,8
21,318	2579	66,6
21,927	3078	79,5
22,263	1520	39,3

Góc (2-Theta°)	Cường độ (số đếm)	Cường độ (%)
22,792	686	17,7
23,246	1188	30,7
24,426	3873	100
24,769	832	21,5
25,804	878	22,7
26,707	953	24,6
27,534	526	13,6
28,076	623	16,1
29,861	658	17
30,989	555	14,3
33,171	657	17
34,836	1009	26,1

Fig.7

5/7

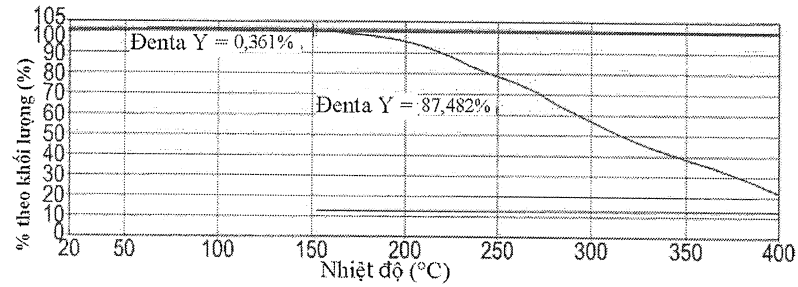


Fig. 8

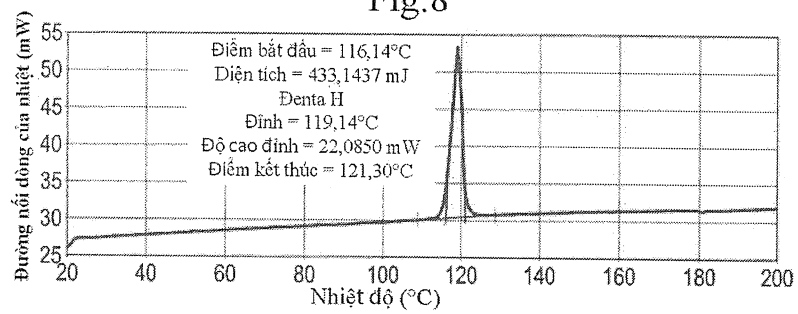


Fig. 9

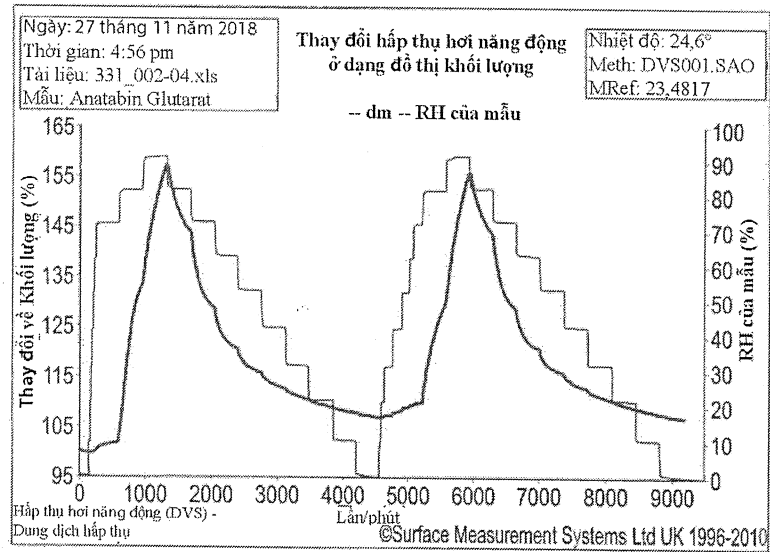


Fig.10

6/7

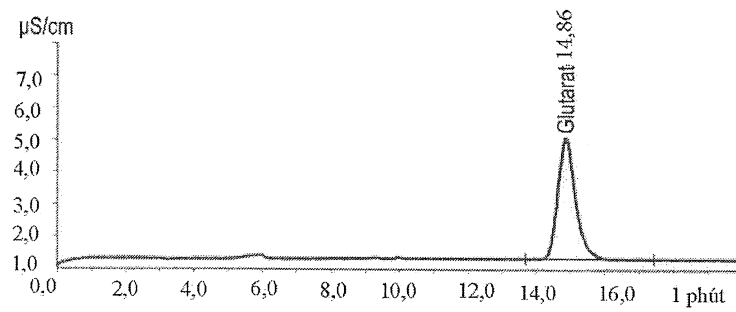


Fig.11

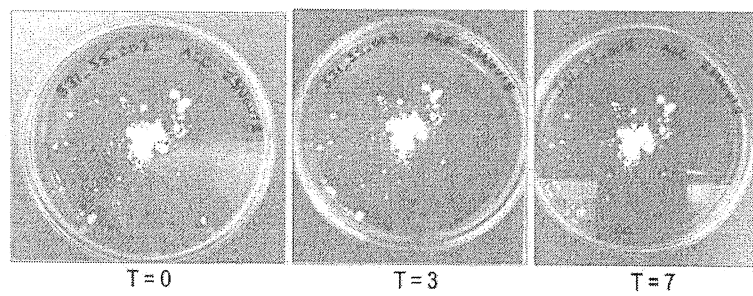


Fig.12

7/7

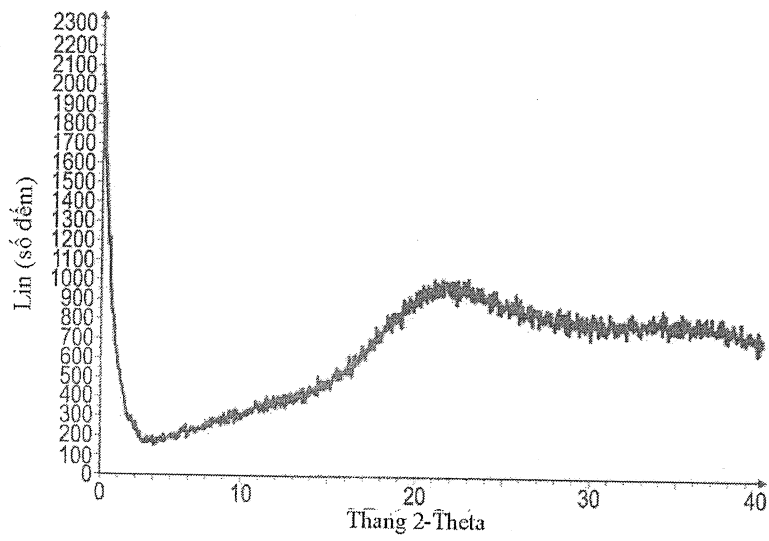


Fig.13

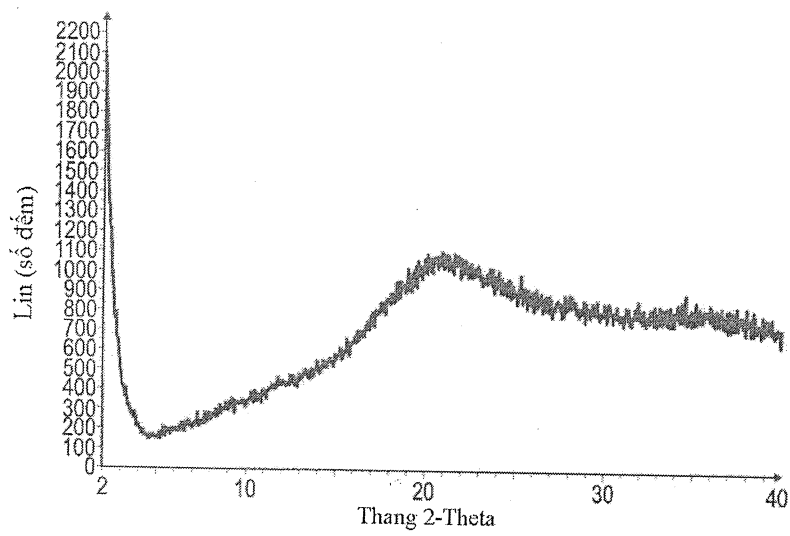


Fig.14