



(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)



1-0048020

(51)^{2020.01} A61K 31/4152; A61K 47/36; A61P 25/28; A61K 9/10; A61P 21/02; A61K 47/32; A61K 47/38 (13) B

(21) 1-2021-03038

(22) 01/11/2019

(86) PCT/JP2019/043013 01/11/2019

(87) WO 2020/091036 07/05/2020

(30) 2018-207646 02/11/2018 JP

(45) 25/06/2025 447

(43) 25/08/2021 401A

(73) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)

3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505 Japan

(72) Tetsuo HAYAMA (JP); Tomohiro TAKAHASHI (JP); Tomoyuki OMURA (JP);
Kouji HAYASHI (JP); Munetomo MATSUDA (JP); Tadashi MIYAZAWA (JP).

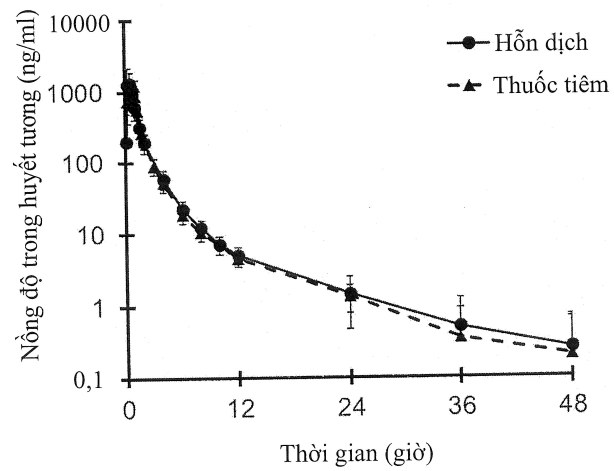
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỖN DỊCH EDARAVON ĐỂ SỬ DỤNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG

(21) 1-2021-03038

(57) Sáng chế đề xuất hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng có độ sinh khả dụng rất tốt. Sáng chế được mong đợi có thể làm giảm gánh nặng đối với các bệnh nhân mắc bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS) và các nhân viên chăm sóc.

Fig.1



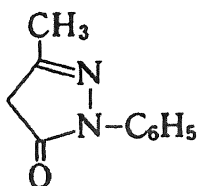
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng, và đề cập đến bộ kit để điều chế hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Edaravon là 3-metyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on (xem công thức dưới đây):

Công thức hóa học 1



và được biết đến do nó được sử dụng trong y tế dưới dạng chất điều trị bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) ngoài việc là chất làm bình thường hóa chức năng não (các tài liệu sáng chế 1 và 2).

ALS dưới dạng một loại bệnh thần kinh vận động là bệnh khó chữa dẫn đến suy hô hấp từ các triệu chứng ban đầu như yếu tay, các rối loạn vận động ở các ngón tay và co thành bó ở các chi trên, do các triệu chứng như teo cơ và/hoặc yếu cơ, liệt hành tủy và co thành bó ở các cơ. ALS được phân chia thành chi trên, hành tủy, chi dưới và các loại hỗn hợp, phụ thuộc vào vị trí khởi phát. Trong tất cả các loại này, khi các triệu chứng tiến triển, một nhóm cơ toàn thân bị ảnh hưởng. Các yếu tố nguyên nhân của ALS vẫn chưa được làm sáng tỏ đầy đủ. Các giả thuyết sau đây đã được đề xuất như là các yếu tố nguyên nhân chính của ALS: (1) lý thuyết miễn dịch (sự xuất hiện của tự kháng thể chống lại kênh Ca); (2) axit amin kích thích quá mức và/hoặc lý thuyết ngộ độc (sự gia tăng axit glutamic ngoại bào và rối loạn vận chuyển axit glutamic); (3) lý thuyết rối loạn stress oxy hóa (bất thường về mặt di truyền Cu/Zn superoxit dismutaza (SOD) và sự phá hủy tế bào thần kinh gây ra bởi các gốc tự do); (4) lý thuyết rối loạn bộ khung tế bào (sự tích tụ của sợi thần kinh trong các tế bào thần kinh vận động và sự xuất hiện của các thể vùi); và (5) sự thiếu hụt các yếu tố dinh dưỡng thần kinh.

Hiện nay, edaravon được sử dụng làm chất điều trị ALS. Tuy nhiên, edaravon dưới dạng chất điều trị ALS được cung cấp chỉ ở dạng thuốc tiêm, và mong có sản phẩm

thuốc sử dụng qua đường miệng ít tạo gánh nặng cho các bệnh nhân và người chăm sóc và được ưu tiên từ góc độ chất lượng cuộc sống (quality of life, QOL).

Tuy nhiên, không giống như thuốc tiêm được sử dụng trực tiếp vào máu, đối với sản phẩm thuốc để sử dụng qua đường miệng trong đó các yếu tố khác nhau như độ hấp thu trong dải dạ dày-ruột và hiệu quả đạt được trước tiên ảnh hưởng đến độ sinh khả dụng, rất khó để thu được sản phẩm thuốc tương đương sinh học với thuốc tiêm.

Là các sản phẩm thuốc để sử dụng qua đường miệng, các sản phẩm thuốc rắn như viên nén và viên nang là phổ biến. Tuy nhiên, khi các sản phẩm thuốc ở các dạng này được dùng trực tiếp, rất khó để dùng các sản phẩm thuốc này cho bệnh nhân ALS, những người được cho là bị suy giảm khả năng nuốt. Đối với các bệnh nhân này, mong muốn dùng các dạng sử dụng qua đường miệng như chất lỏng và hỗn dịch.

Các tài liệu phi sáng chế 1-3 mô tả các hỗn dịch CMC-Na của edaravon. Tuy nhiên, nó được mô tả rằng khi các hỗn dịch này được sử dụng cho các động vật có vú, tất cả chúng đều có độ sinh khả dụng thấp.

Tài liệu sáng chế 3 mô tả dung dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng bằng cách sử dụng dung dịch trong nước gồm gồm tragacanth, và nó được mô tả là đã thu được nồng độ đủ trong máu ở chuột. Tuy nhiên, nồng độ trong máu là thấp hơn kết quả của hỗn dịch CMC-Na được mô tả trong các tài liệu phi sáng chế 1 - 3, và sản phẩm thuốc được mô tả trong tài liệu này cũng không có độ sinh khả dụng có thể so sánh được với độ sinh khả dụng của thuốc tiêm.

Để khắc phục độ sinh khả dụng thấp ở các hỗn dịch, tài liệu sáng chế 4 mô tả dung dịch edaravon có khả năng hấp thu rất tốt. Tuy nhiên, do độ hòa tan của edaravon trong nước là thấp, liều lượng của dung dịch này trở nên cao như 100ml và do đó không thích hợp ở góc độ tuân thủ trong điều trị y tế của các bệnh nhân.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế:

Tài liệu sáng chế 1: Công bố bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số H5-31523.

Tài liệu sáng chế 2: Bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 3758164.

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 2004-91441.

Tài liệu sáng chế 4: Công bố quốc tế số WO 2018/134243.

Tài liệu phi sáng chế:

Tài liệu phi sáng chế 1: Journal of Pharmaceutical Sciences 103:730-742, 2014.

Tài liệu phi sáng chế 2: International Journal of Pharmaceutics 515 (2016) 490-500

Tài liệu phi sáng chế 3: Drug Delivery, 24:1, 962-978.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Sáng chế nhằm đề xuất hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng có thể giảm gánh nặng lên các bệnh nhân ALS và người chăm sóc và có thể đạt được hiệu quả điều trị ALS tương đương với hiệu quả điều trị của thuốc tiêm.

Cách thức giải quyết vấn đề

Nhờ kết quả của các nghiên cứu chuyên sâu, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, bằng cách trộn lẫn chất phân tán, các hạt edaravon có thể được phân tán đồng đều trong nước và trạng thái phân tán này có thể được duy trì, và, ngay cả khi các hạt edaravon lắng xuống sau khi bảo quản, các hạt edaravon này có thể nhanh chóng được phân tán lại bằng cách lắc, và do đó, có thể điều chế được hỗn dịch edaravon được dùng để sử dụng qua đường miệng. Hơn nữa, dựa trên các phát hiện của các tài liệu phi sáng chế 1 - 3, hỗn dịch edaravon đã được điều chế để sử dụng qua đường miệng là hỗn dịch được cho là bất lợi từ góc độ độ sinh khả dụng dựa trên các kết quả của các thử nghiệm trên động vật trước đây. Tuy nhiên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hỗn dịch này thể hiện độ sinh khả dụng tốt bất ngờ khi được sử dụng cho người, và do đó hoàn thành sáng chế.

Các biện pháp để giải quyết vấn đề là các mục <1> đến <23> sau đây, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các mục này.

<1> Hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng ở người chứa: các hạt edaravon; chất phân tán; và nước.

<2> Hỗn dịch theo mục <1>, trong đó chất phân tán là chất phân tán thể hiện cường độ truyền ánh sáng tán xạ lớn hơn hoặc bằng 1%.

<3> Hỗn dịch theo mục <1>, trong đó chất phân tán là chất phân tán thể hiện góc tiếp xúc nhỏ hơn hoặc bằng 80 độ.

<4> Hỗn dịch theo mục <1>, trong đó chất phân tán là một hoặc hai chất được chọn từ rượu polyvinyl, metylxenluloza, hypromenloza, este của axit béo sucroza và polysorbat.

<5> Hỗn dịch theo mục <4>, trong đó chất phân tán là một hoặc hai chất được chọn từ rượu polyvinyl và metylxenluloza.

<6> Hỗn dịch theo mục <4> hoặc <5>, trong đó chất phân tán là rượu polyvinyl.

<7> Hỗn dịch theo mục bất kỳ trong số các mục từ <4> đến <6>, trong đó rượu polyvinyl có độ xà phòng hóa nằm trong khoảng từ 86,5 đến 89,0, và dung dịch nước 4% của nó có độ nhớt động học nằm trong khoảng từ 3mm²/giây đến 55,7mm²/giây ở 20°C.

<8> Hỗn dịch theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <7>, trong đó lượng pha trộn của chất phân tán nằm trong khoảng từ 0,001% (trọng lượng/thể tích) đến 1,0% (trọng lượng/thể tích).

<9> Hỗn dịch theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <8>, còn chứa chất làm đặc.

<10> Hỗn dịch theo mục <9>, trong đó chất làm đặc là một hoặc hai chất được chọn từ gồm xantan và bột tragacant.

<11> Hỗn dịch theo mục <9> hoặc <10>, trong đó chất làm đặc là gồm xantan.

<12> Hỗn dịch theo mục bất kỳ trong số các mục từ <9> đến <11>, trong đó lượng pha trộn của chất làm đặc nằm trong khoảng từ 0,1% (trọng lượng/thể tích) đến 1,2% (trọng lượng/thể tích).

<13> Hỗn dịch theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <12>, trong đó các hạt edaravon trong hỗn dịch có kích thước hạt D50 nằm trong khoảng từ 10µm đến 100µm và kích thước hạt D90 nằm trong khoảng từ 50µm đến 300µm.

<14> Hỗn dịch theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <13>, trong đó lượng pha trộn của các hạt edaravon nằm trong khoảng từ 0,06% (trọng lượng/thể tích) đến 36% (trọng lượng/thể tích).

<15> Hỗn dịch theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <14>, còn chứa một hoặc nhiều chất phụ gia được chọn từ chất tạo ngọt, chất ổn định và chất điều hòa độ pH.

<16> Hỗn dịch theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <15> có độ nhớt nằm trong khoảng từ 50mPa · s đến 1750mPa · s.

<17> Hỗn dịch theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <16> có mật độ nằm trong khoảng từ 1g/ml đến 1,5g/ml.

<18> Hỗn dịch theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <17>, trong đó, khi thử nghiệm hòa tan (dung dịch thử nghiệm: Dung dịch thứ nhất; và tốc độ quay của cánh khuấy: 50 vòng/phút (round per minute, rpm) được thực hiện theo Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopeia), tỷ lệ hòa tan của edaravon 30 phút sau khi bắt đầu thử nghiệm lớn hơn hoặc bằng 80%.

<19> Bộ kit để điều chế hỗn dịch edaravon sử dụng qua đường miệng ở người chưa: (A) chế phẩm rắn chứa các hạt edaravon; và (B) dung dịch chất phân tán.

<20> Hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng ở người khác biệt ở chỗ, khi hỗn dịch chứa edaravon với lượng nằm trong khoảng từ 90 đến 120mg được sử dụng qua đường miệng cho người, edaravon trong huyết tương thể hiện Cmax trung bình nằm trong khoảng từ 500 đến 2500ng/ml và AUC_{0-∞} trung bình nằm trong khoảng từ 1000 đến 2500h*ng/ml.

<21> Hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng ở người khác biệt ở chỗ, khi nghiên cứu chéo trong đó hỗn dịch chứa edaravon với lượng nằm trong khoảng từ 90 đến 120mg được sử dụng qua đường miệng cho người được thực hiện bằng cách sử dụng sản phẩm thuốc đối chứng là thuốc tiêm edaravon, giới hạn dưới của khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ của giá trị trung bình nhân Cmax so với sản phẩm thuốc đối chứng và giới hạn dưới của khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ của giá trị trung bình nhân AUC_{0-∞} so với sản phẩm thuốc đối chứng đều vượt quá 0,8.

<22> Hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng ở người khác biệt ở chỗ, khi nghiên cứu chéo trong đó hỗn dịch chứa edaravon với lượng nằm trong khoảng từ 90 đến 120mg được sử dụng qua đường miệng cho người được thực hiện bằng cách sử dụng sản phẩm thuốc đối chứng là thuốc tiêm edaravon, tỷ lệ của giá trị trung bình nhân Cmax so với sản phẩm thuốc đối chứng và tỷ lệ của giá trị trung bình nhân AUC_{0-∞} so với sản phẩm thuốc đối chứng đều nằm trong khoảng từ 0,8 đến 1,25.

<23> Chất điều trị ALS khác biệt ở chỗ liều lượng của sản phẩm thuốc mỗi một lần sử dụng qua đường miệng nằm trong khoảng từ 1 đến 20ml và liều lượng này chứa edaravon với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 210mg.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, có thể tạo ra hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng có thể giảm gánh nặng lên các bệnh nhân ALS và người chăm sóc và có thể đạt được hiệu quả điều trị ALS tương đương với hiệu quả điều trị ALS của thuốc tiêm.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện profin PK của edaravon không thay đổi trong huyết tương ở thời điểm sử dụng hỗn dịch được mô tả trong ví dụ 26 và profin PK của edaravon không thay đổi trong huyết tương ở thời điểm sử dụng thuốc tiêm edaravon, trong đó PO là hỗn dịch, và IV là thuốc tiêm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phương án thực hiện sáng chế

Trong phần sau đây, hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng của sáng chế và bộ kit để điều chế hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng được mô tả chi tiết.

Hơn nữa, trong bản mô tả sáng chế này, “% (trọng lượng/thể tích)” có nghĩa là % khối lượng so với thể tích của hỗn dịch trừ khi có quy định khác, và khoảng bằng số được chỉ ra bằng cách sử dụng “-” cho biết khoảng bao gồm các giá trị bằng số trước và sau “-” dưới dạng các giá trị tối thiểu và tối đa, tương ứng.

Hỗn dịch để sử dụng qua đường miệng ở người của sáng chế chứa các hạt edaravon, chất phân tán và nước. Do đó, hỗn dịch của sáng chế giảm gánh nặng lên các bệnh nhân ALS và người chăm sóc, và đạt được hiệu quả điều trị ALS tương đương với hiệu quả điều trị ALS của thuốc tiêm.

Hỗn dịch của sáng chế có thể còn chứa chất làm đặc khi cần thiết.

Do đó, ngay cả các bệnh nhân mắc chứng khó nuốt có thể dễ dàng uống mà không có nguy cơ bị sặc, và trạng thái phân tán của các hạt edaravon có thể được duy trì trong thời gian dài. Hơn nữa, bằng cách chứa chất làm đặc, khi hỗn dịch được sử dụng cho

người, sự biến thiên về nồng độ thuốc trong máu trong số các bệnh nhân có thể được giảm mạnh, và có thể mong đợi hiệu quả thuốc hiệu quả hơn.

Edaravon theo sáng chế là hợp chất thông thường đã biết, và có thể dễ dàng được tổng hợp bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực này, chẳng hạn, bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong công bố bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số H5-31523.

Các hạt edaravon được chứa trong hỗn dịch của sáng chế là các hạt rắn chứa edaravon, và có thể được tạo ra từ một mình edaravon hoặc có thể chứa các thành phần khác. Edaravon có thể ở trạng thái tinh thể hoặc trạng thái vô định hình.

Các kích thước hạt của các hạt edaravon trong hỗn dịch không bị giới hạn đặc biệt. Tuy nhiên, từ các góc độ như duy trì trạng thái phân tán ổn định trong hỗn dịch, hấp thu nhanh trong cơ thể và cảm giác dễ chịu khi hỗn dịch được sử dụng, tốt hơn là, kích thước hạt D50 (kích thước hạt 50% tích lũy trên cơ sở thể tích) nằm trong khoảng từ 10 μ m - 100 μ m, và kích thước hạt D90 (kích thước hạt 90% tích lũy trên cơ sở thể tích) nằm trong khoảng 50 μ m - 300 μ m; và, tốt hơn nữa là, kích thước hạt D50 nằm trong khoảng 20 μ m - 80 μ m, và kích thước hạt D90 nằm trong khoảng 100 μ m - 250 μ m. Theo sáng chế, kích thước hạt 50% tích lũy và kích thước hạt 90% tích lũy là các kích thước hạt trên cơ sở thể tích.

Sự phân bố kích thước hạt của các hạt edaravon trong hỗn dịch được đo bằng cách sử dụng thiết bị đo sự phân bố kích thước hạt nhiễu xạ laze (Sympatec/HELOS & CUVETTE) bằng cách phân tán một phần của hỗn dịch trong môi trường phân tán để đo (dung dịch edaravon bão hòa trong nước).

Nồng độ (lượng pha trộn) của các hạt edaravon được pha trộn trong hỗn dịch của sáng chế có thể được điều chỉnh thích hợp theo liều lượng tối ưu của edaravon và lượng của hỗn dịch được cung cấp cho bệnh nhân ALS (một liều, liều hằng ngày, liều hằng tuần, liều 10 ngày một, và tương tự). Tuy nhiên, lượng cho phép duy trì được dạng như hỗn dịch là thích hợp. Khi các hạt edaravon được tạo ra chỉ từ edaravon, cấu tạo của các hạt edaravon có thể lớn hơn hoặc bằng 2mg/ml mà bằng hoặc cao hơn độ tan bão hòa của edaravon đối với môi trường phân tán (chẳng hạn, nước), và tốt hơn là 0,06% (trọng lượng/thể tích) - 36% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là 0,5% (trọng lượng/thể tích) - 36% (trọng lượng/thể tích), hoặc 0,5% (trọng lượng/thể tích) - 20% (trọng lượng/thể tích), thậm chí tốt hơn nữa là 1% (trọng lượng/thể tích) - 20% (trọng lượng/thể tích),

hoặc 1% (trọng lượng/thể tích) - 10% (trọng lượng/thể tích), và tốt nhất là 1% (trọng lượng/thể tích) - 5% (trọng lượng/thể tích).

Hỗn dịch của sáng chế chứa chất phân tán. Do đó, các hạt edaravon trong hỗn dịch của sáng chế ở trạng thái phân tán tốt, và ngay cả khi các hạt edaravon đã lắng xuống sau một khoảng thời gian bảo quản dài, các hạt edaravon có thể nhanh chóng được phân tán lại bằng cách lắc (chẳng hạn, lắc bằng tay hoặc lắc bằng máy). Trạng thái phân tán lại có thể được xác nhận trực quan hoặc bằng cách sử dụng phương pháp phổ (chẳng hạn, bằng cách sử dụng thiết bị đo sự phân bố kích thước hạt nhiễu xạ laze).

Để làm chất phân tán, chất phân tán bất kỳ cho phép các hạt edaravon được hòa tan tốt trong nước mà không làm cho các hạt edaravon tạo ra các thể kết tụ thứ cấp có thể được sử dụng. Ví dụ về chất phân tán như vậy là chất phân tán thể hiện cường độ truyền ánh sáng tán xạ lớn hơn hoặc bằng 1%. Ở đây, “lớn hơn hoặc bằng 1%” có nghĩa là khoảng từ 1% - 100%.

Chất phân tán thể hiện cường độ truyền ánh sáng tán xạ lớn hơn hoặc bằng X% có nghĩa là chất phân tán mà, khi cường độ truyền ánh sáng tán xạ ($\Delta T\%$) ngay dưới bề mặt của chất lỏng thu được bằng cách trộn 40ml dung dịch trong nước 0,1% (trọng lượng/thể tích) của chất phân tán và 840mg edaravon được đo, cường độ truyền ánh sáng tán xạ lớn hơn hoặc bằng X%. Chẳng hạn, chất phân tán thể hiện cường độ truyền ánh sáng tán xạ lớn hơn hoặc bằng 1% có nghĩa là chất phân tán mà, khi cường độ truyền ánh sáng tán xạ ($\Delta T\%$) ngay dưới bề mặt của chất lỏng thu được bằng cách trộn 40ml dung dịch 0,1% (trọng lượng/thể tích) trong nước của chất phân tán và 840mg edaravon (D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) và khuấy trộn hỗn hợp bằng máy khuấy trong 30 phút hoặc hơn được đo, cường độ truyền ánh sáng tán xạ lớn hơn hoặc bằng 1%. Hơn nữa, ở đây, cường độ truyền ánh sáng tán xạ có nghĩa là giá trị thu được sau 10 phút sau khi bắt đầu đo cường độ truyền ánh sáng tán xạ, phép đo này được thực hiện bằng cách cho 20ml chất lỏng nêu trên vào trong bình đựng mẫu hình trụ (đường kính trong: 25mm $\times$ đường kính ngoài: 27,5mm $\times$ chiều cao: 72mm) và bằng cách đo cường độ truyền ánh sáng tán xạ ở chiều cao 39 - 40mm của bình đựng mẫu bằng cách sử dụng thiết bị TURBISCAN Tower (sản xuất bởi Formulaction) (25°C).

Các ví dụ về chất phân tán thể hiện cường độ truyền ánh sáng tán xạ lớn hơn hoặc bằng 1% bao gồm rượu polyvinyl, este của axit béo sucroza, polysorbat, metylxenluloza, và hypromenloza.

Hơn nữa, để làm chất phân tán, chất phân tán thể hiện góc tiếp xúc nhỏ hơn hoặc bằng 80 độ có thể cũng thích hợp được sử dụng. Ở đây, “nhỏ hơn hoặc bằng 80 độ” có nghĩa là khoảng 0 - 80 độ. Chất phân tán thể hiện góc tiếp xúc nhỏ hơn hoặc bằng 80 độ có nghĩa là chất phân tán mà, khi một giọt dung dịch edaravon bão hòa trong nước chứa chất phân tán với lượng 0,1% (trọng lượng/thể tích) được hòa tan trong đó được nhỏ giọt trên viên nén edaravon, góc (góc tiếp xúc) được tạo ra giữa đường tiếp tuyến của giọt và bề mặt của viên nén edaravon nhỏ hơn hoặc bằng 80 độ. Ở đây, viên nén edaravon dùng để chỉ viên nén edaravon thu được bằng cách đúc ép 120mg edaravon (D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) trong máy đột dập có đường kính bằng 8mm ở áp lực tạo viên nén bằng 800kg, và việc đo góc tiếp xúc dùng để chỉ trường hợp ở đó góc tiếp xúc được đo bằng cách sử dụng thiết bị đo góc tiếp xúc (CAX-150 sản xuất bởi Kyowa Interface Science) trong các điều kiện sau đây.

Xy lanh được sử dụng: thủy tinh, 1ml

Kim: 23 gauge

Thể tích chất lỏng: 1 μ l

Thời gian đo: sau 3,1 giây

Các ví dụ về chất phân tán thể hiện góc tiếp xúc nhỏ hơn hoặc bằng 80 độ bao gồm rượu polyvinyl, este của axit béo sucroza, polysorbat, hypromenloza, và tương tự.

Các ví dụ cụ thể về chất phân tán được ưu tiên là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm có rượu polyvinyl, este của axit béo sucroza, polysorbat, metylxenluloza và hypromenloza. Đặc biệt tốt hơn là, chất phân tán là một hoặc hai chất được chọn từ nhóm gồm có rượu polyvinyl và metylxenluloza, và tốt nhất là, chất phân tán là rượu polyvinyl.

Để làm rượu polyvinyl, rượu polyvinyl được ưu tiên có độ xà phòng hóa từ 86,5 - 89,0, trong đó độ nhớt động học của dung dịch 4% trong nước nằm trong khoảng 3mm²/giây - 55,7mm²/giây ở 20°C, và được khuyến cáo làm chất phụ gia dược phẩm. Tuy nhiên, rượu polyvinyl không bị giới hạn ở đó. Chẳng hạn, Gohsenol EG-03P, EG-

05P, EG-05PW, EG-18P, EG-22P, EG-30P, EG-30PW, EG-40P, EG-40PW, và EG-48P, có bán trên thị trường từ Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., có thể được sử dụng.

Các chất phân tán này có thể mỗi chất được sử dụng độc lập, hoặc hai hoặc nhiều chất trong số các chất phân tán này có thể được sử dụng phối hợp.

Lượng pha trộn của chất phân tán có thể được chọn trong khoảng cho phép các hạt edaravon được phân tán và không ảnh hưởng bất lợi đến khả năng sản xuất, và thường trong khoảng từ 0,001% (trọng lượng/thể tích) - 1,0% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn là 0,005% (trọng lượng/thể tích) - 0,5% (trọng lượng/thể tích), và tốt nhất là 0,01% (trọng lượng/thể tích) - 0,1% (trọng lượng/thể tích).

Trong hỗn dịch của sáng chế, đối với các hạt edaravon để duy trì trạng thái phân tán tốt trong một khoảng thời gian dài, chất làm đặc có thể được pha trộn. Bằng cách chứa chất làm đặc, hiệu quả đạt được là hỗn dịch được nuốt một cách dễ dàng mà không có nguy cơ bị sặc ngay cả đối với các bệnh nhân mắc chứng khó nuốt và, khi được sử dụng cho người, sự biến thiên về nồng độ thuốc trong máu trong số các bệnh nhân được giảm mạnh, và có thể mong đợi hiệu quả thuốc hiệu quả hơn.

Để làm chất làm đặc, chất làm đặc đã biết trong dược phẩm có thể được sử dụng. Cụ thể là, chẳng hạn, carmenloza natri, dextrin, bột tragacant, gồm xantan, và chất tương tự có thể được sử dụng. Từ góc độ độ ổn định bảo quản của edaravon, bột tragacant và gồm xantan là được ưu tiên, và gồm xantan là được ưu tiên nhất.

Các chất làm đặc này có thể mỗi chất được sử dụng độc lập, hoặc hai hoặc nhiều chất trong số các chất làm đặc này có thể được sử dụng phối hợp.

Lượng pha trộn lớn hơn của chất làm đặc cho phép trạng thái phân tán được duy trì trong khoảng thời gian dài hơn. Tuy nhiên, khi lượng pha trộn quá lớn, độ nhớt sẽ cao và khả năng sản xuất giảm xuống, và sản phẩm thuốc trở nên khó nuốt và khả năng phân tán lại của các hạt đã bị lắng xuống sau một khoảng thời gian bảo quản dài cũng giảm xuống, và do đó, điều này là không thuận lợi. Chẳng hạn, chất làm đặc là gồm xantan, lượng pha trộn của chất làm đặc có thể bằng 0,1% (trọng lượng/thể tích) - 1,2% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn là 0,2% (trọng lượng/thể tích) - 1,0% (trọng lượng/thể tích), và tốt nhất là 0,3% (trọng lượng/thể tích) - 0,5% (trọng lượng/thể tích).

Việc pha trộn chất làm đặc có thể truyền độ nhớt cho hỗn dịch, cho phép ngay cả bệnh nhân mắc chứng khó nuốt cũng sẽ uống hỗn dịch một cách dễ dàng, và có thể ngăn ngừa hiện tượng sặc, và do đó thuận lợi hơn. Độ nhớt của hỗn dịch như vậy có thể nằm trong khoảng không vượt quá $1750\text{mPa} \cdot \text{s}$, tốt hơn là trong khoảng $50\text{mPa} \cdot \text{s}$ - $1750\text{mPa} \cdot \text{s}$, và tốt nhất là trong khoảng $150\text{mPa} \cdot \text{s}$ - $900\text{mPa} \cdot \text{s}$.

Lượng pha trộn của chất làm đặc không bị giới hạn ở phần mô tả nêu trên, và có thể được điều chỉnh khi thích hợp sao cho đạt được độ nhớt nêu trên.

Hơn nữa, việc pha trộn chất làm đặc đạt được một hiệu quả bất ngờ là, khi hỗn dịch được sử dụng cho các bệnh nhân, sự thay đổi về sự thay đổi nồng độ edaravon trong máu trong số các bệnh nhân có thể được tối thiểu hóa, và do đó, có thể mong đợi hiệu quả thuốc ổn định đối với tất cả các bệnh nhân.

Trong hỗn dịch để sử dụng qua đường miệng của sáng chế, chất tạo ngọt có thể được pha trộn cho các mục đích điều chỉnh vị của hỗn dịch dưới dạng sản phẩm thuốc để sử dụng qua đường miệng và trì hoãn sự lắng của các hạt edaravon bằng cách gia tăng mật độ dung dịch của hỗn dịch. Trong số các chất tạo ngọt, đường có thể làm tăng tỷ lệ pha trộn so với các chất phụ gia khác và có thể góp phần làm tăng mật độ dung dịch. Hơn nữa, đường hòa tan cho phép mật độ dung dịch gần bằng mật độ dung dịch của các hạt, và có thể góp phần kìm hãm tốc độ lắng của các hạt.

Mong muốn là, mật độ của hỗn dịch gần với mật độ của các hạt edaravon, và nằm trong khoảng bằng hoặc vượt quá mật độ của nước, và tốt hơn là trong khoảng từ 1g/ml - $1,5\text{g/ml}$, và tốt nhất là trong khoảng từ $1,05\text{g/ml}$ - $1,2\text{g/ml}$.

Các ví dụ về chất tạo ngọt bao gồm các đường, các chất tạo ngọt nhân tạo, và các chất tạo ngọt không phải là đường. Các ví dụ cụ thể về các đường bao gồm manitol, sorbitol, xylitol, maltitol, erytritol, sucroza, trehaloza, lactoza, maltoza, glucoza, glyxerin, và chất tương tự. Các ví dụ cụ thể về các chất tạo ngọt nhân tạo bao gồm sucraloza, aspartam, axesulfam kali, sacarin, và chất tương tự. Các ví dụ cụ thể về các chất tạo ngọt không phải là đường bao gồm thaumatin, phần chiết cỏ ngọt, và chất tương tự. Trong số chúng, sorbitol, xylitol, hoặc sucroza là được ưu tiên, sorbitol, hoặc sucroza là được ưu tiên hơn nữa, và sorbitol là được ưu tiên nhất.

Các chất tạo ngọt này, mỗi chất có thể được sử dụng độc lập, hoặc hai hoặc nhiều chất trong số các chất tạo ngọt này có thể được sử dụng phối hợp.

Lượng pha trộn của chất tạo ngọt có thể được điều chỉnh khi thích hợp lưu ý đến sở thích của người nhận và ngăn chặn sự lắng của các hạt. Tuy nhiên, lượng pha trộn của sorbitol nằm trong khoảng 5% (trọng lượng/thể tích) - 70% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn là từ 10% (trọng lượng/thể tích) - 60% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là từ 20% (trọng lượng/thể tích) - 50% (trọng lượng/thể tích).

Edaravon dưới dạng thành phần được tính trong hỗn dịch của sáng chế có tính chất là dễ bị oxy hóa bởi oxy hòa tan trong chất lỏng, và do đó, được ưu tiên pha trộn với chất ổn định đã biết. Các ví dụ về chất ổn định như vậy bao gồm các chất chống oxy hóa như các sulfit, các bisulfit, và các pyrosulfit, các xystein, các metionin, polyetylen glycol, polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, EDTA, và tương tự. Đặc biệt được ưu tiên là các chất ổn định được mô tả trong công bố bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số H7-121861. Đó là, các chất ổn định là một hoặc nhiều chất chống oxy hóa được chọn từ các sulfit, các bisulfit và các pyrosulfit, và các chất ổn định được chọn từ các xystein.

Các ví dụ về các sulphit bao gồm natri sulfit (Na_2SO_3), kali sulfit (K_2SO_3), và canxi sulfit (CaSO_3). Các ví dụ về các bisulfit bao gồm natri bisulfit (NaHSO_3), kali bisulfit (KHSO_3), và amoni bisulfit (NH_4HSO_3). Các ví dụ về các pyrosulfit bao gồm natri pyrosulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) và kali pyrosulfit ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$). Hơn nữa, các ví dụ về các xystein bao gồm L-xystein, DL-xystein, N-axetylxystein, các hydroclorua của nó, và chất tương tự. Tốt nhất là, để làm chất chống oxy hóa, natri bisulfit có thể được sử dụng, và để làm xystein, thì L-xystein hydroclorua có thể được sử dụng.

Lượng chất phụ gia của chất chống oxy hóa tốt hơn là nằm trong khoảng 0,001% (trọng lượng/thể tích) - 0,5% (trọng lượng/thể tích), và đặc biệt tốt hơn là 0,01% (trọng lượng/thể tích) - 0,2% (trọng lượng/thể tích), và lượng chất phụ gia của xystein tốt hơn là nằm trong khoảng 0,005% (trọng lượng/thể tích) - 0,5% (trọng lượng/thể tích), và đặc biệt tốt hơn là 0,01% (trọng lượng/thể tích) - 0,2% (trọng lượng/thể tích).

Hơn nữa, vì đã biết được rằng quá trình oxy hóa edaravon được tăng tốc ở độ pH thấp hơn hoặc bằng 2,5 và ở độ pH cao hơn hoặc bằng 6,0, chất điều hòa độ pH tốt hơn là được pha trộn trong hỗn dịch của sáng chế. Chất điều hòa độ pH có thể được sử dụng với lượng sao cho độ pH của hỗn dịch được điều chỉnh đến khoảng 2,5 - 6,0, và tốt hơn

là đến khoảng 3,0-4,5. Hoặc bazơ hoặc axit có thể được sử dụng để điều chỉnh độ pH đến giá trị mong muốn. Khi cần độ pH thấp, chất điều hòa độ pH có tính axit (chẳng hạn, axit clohydric, axit phosphoric, axit axetic, axit xitric, axit tatric, hoặc axit tương tự, tốt hơn là axit phosphoric) có thể được sử dụng. Khi cần tăng độ pH, chất điều hòa độ pH có tính bazơ (chẳng hạn, natri hydroxit, kali hydroxit, canxi cacbonat, magie oxit, magie hydroxit, hoặc chất tương tự, tốt hơn là natri hydroxit) có thể được sử dụng.

Trong hỗn dịch của sáng chế, khi cần thiết, các chất phụ gia của sản phẩm thuốc được dùng như các chất có hương thơm, các chất bảo quản và các chất chống tạo bọt có thể được pha trộn thêm vào.

Các chất có hương thơm gồm các hương vị khác nhau như hương vị của họ cam quýt (như cam, chanh vàng, và bưởi chùm), đào, nho, vani, soda, và hương vị của quả mọng (như dâu tây, nam việt quất, và việt quất) có thể được sử dụng. Lượng pha trộn được ưu tiên của chất có hương thơm i, chẳng hạn, nằm trong khoảng 0,05% (trọng lượng/thể tích) - 0,2% (trọng lượng/thể tích).

Các ví dụ về các chất chống tạo bọt bao gồm các nhũ tương simeticon, các este của axit béo, các polysorbat, etanol, và chất tương tự. Lượng pha trộn của chất chống tạo bọt, chẳng hạn, nằm trong khoảng 0,01% (trọng lượng/thể tích) - 0,05% (trọng lượng/thể tích).

Các ví dụ về các chất bảo quản bao gồm metylparaben, etylparaben, propylparaben, butylparaben, axit benzoic, axit sorbic, natri benzoat, rượu benzylic, phenyletanol, và chất tương tự. Lượng pha trộn của chất bảo quản, chẳng hạn, nằm trong khoảng 0,01% (trọng lượng/thể tích) - 0,5% (trọng lượng/thể tích). Tuy nhiên, trong hỗn dịch của sáng chế, ngạc nhiên là, không quan sát thấy sự phát triển của các vi khuẩn ngay cả khi không có chất bảo quản, và do đó, không cần đến chất bảo quản là.

Môi trường lỏng (môi trường phân tán) được sử dụng cho hỗn dịch dùng qua đường miệng của sáng chế tốt hơn là nước, và có thể chứa dung môi hữu cơ được dùng. Các ví dụ về dung môi hữu cơ như vậy bao gồm propylen glycol (1,2-propandiol), polyetylen glycol 300, polyetylen glycol 400, etanol, và chất tương tự.

Các phương án về tổ hợp chế phẩm được ưu tiên trong hỗn dịch của sáng chế được minh họa dưới đây, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án này.

(1) Các hạt edaravon, rượu polyvinyl (chất phân tán), gôm xantan (chất làm đặc), sorbitol (chất tạo ngọt), natri bisulfit (chất ổn định), L-xystein hydroclorua (chất ổn định), axit phosphoric (chất điều hòa độ pH), natri hydroxit (chất điều hòa độ pH), nhũ tương simeticon (chất chống tạo bọt), và nước.

(2) Các hạt edaravon, rượu polyvinyl (chất phân tán), bột tragacant (chất làm đặc), sorbitol (chất tạo ngọt), natri bisulfit (chất ổn định), L-xystein hydroclorua (chất ổn định), axit phosphoric (chất điều hòa độ pH), natri hydroxit (chất điều hòa độ pH), nhũ tương simeticon (chất chống tạo bọt), và nước.

(3) Các hạt edaravon, este của axit béo sucroza (chất phân tán), gôm xantan (chất làm đặc), sucroza (chất tạo ngọt), natri bisulfit (chất ổn định), L-xystein hydroclorua (chất ổn định), axit axetic (chất điều hòa độ pH), natri hydroxit (chất điều hòa độ pH), nhũ tương simeticon (chất chống tạo bọt), và nước.

(4) Các hạt edaravon, rượu polyvinyl (chất phân tán), gôm xantan (chất làm đặc), sorbitol (chất tạo ngọt), natri bisulfit (chất ổn định), axit phosphoric (chất điều hòa độ pH), natri hydroxit (chất điều hòa độ pH), nhũ tương simeticon (chất chống tạo bọt), và nước.

(5) Các hạt edaravon, rượu polyvinyl (chất phân tán), gôm xantan (chất làm đặc), sorbitol (chất tạo ngọt), natri bisulfit (chất ổn định), L-xystein hydroclorua (chất ổn định), axit phosphoric (chất điều hòa độ pH), natri hydroxit (chất điều hòa độ pH), nhũ tương simeticon (chất chống tạo bọt), chất có hương thơm, và nước.

Trong hỗn dịch của sáng chế, các hạt edaravon duy trì trạng thái phân tán tốt trong một khoảng thời gian dài. Do đó, ngay cả khi một lượng nhất định được phân tán từ toàn bộ dung dịch, có thể luôn bảo đảm được độ đồng nhất của hàm lượng thuốc. Hơn nữa, hỗn dịch của sáng chế có các dấu hiệu như sau: ngay cả khi các hạt edaravon đã lắng xuống sau một khoảng thời gian bảo quản dài, các hạt edaravon có thể được phân tán lại một cách nhanh chóng bằng cách lắc; độ ổn định hóa học của edaravon không bị suy giảm trong khoảng thời gian bảo quản dài như vậy; và không có sự phát triển của các vi khuẩn ngay cả khi không có chất bảo quản.

Hơn nữa, trong sản phẩm thuốc của sáng chế, bằng cách pha trộn thêm chất làm đặc, cũng đạt được hiệu quả trong đó sản phẩm thuốc được truyền độ nhớt vừa phải và do đó có thể dễ dàng được sử dụng ngay cả bởi bệnh nhân mắc chứng khó nuốt và giảm

được nguy cơ bị sặc, và, khi sản phẩm thuốc được sử dụng cho người, sự biến thiên về nồng độ thuốc trong máu trong số các bệnh nhân được giảm xuống, và có thể mong đợi hiệu quả thuốc ổn định.

Hỗn dịch của sáng chế thể hiện độ sinh khả dụng rất tốt. Do đó, sự thay đổi nồng độ thuốc trong máu tương đương với sự thay đổi nồng độ thuốc trong máu trong trường hợp ở đó thuốc tiêm edaravon hiện nay được sử dụng làm chất điều trị ALS trong lâm sàng, chẳng hạn, “Radicut” (nhãn hiệu đã đăng ký) một thương hiệu của Nhật Bản, được sử dụng (60mg dưới dạng edaravon được tiêm tĩnh mạch trong 1 giờ) có thể đạt được ở liều lượng edaravon rất thấp dưới dạng liều dùng qua đường miệng, cụ thể là, 90 - 120mg, cụ thể hơn là 100 - 110mg, và cụ thể nhất là 105mg.

Cụ thể là, đối với hỗn dịch của sáng chế, khi nghiên cứu chéo được thực hiện ở người bằng cách sử dụng thuốc tiêm edaravon dưới dạng đối chứng, giới hạn dưới của khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ của giá trị trung bình nhân Cmax so với sản phẩm thuốc đối chứng và giới hạn dưới của khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ của giá trị trung bình nhân $AUC_{0-\infty}$ so với sản phẩm thuốc đối chứng đều vượt quá 0,8. Trong phần nêu trên, liều dùng qua đường miệng của hỗn dịch của sáng chế khi edaravon bằng 90-120mg, tốt hơn là 100-110mg, và tốt nhất là 105mg, và thuốc tiêm edaravon dưới dạng sản phẩm thuốc đối chứng chứa 60mg edaravon được tiêm tĩnh mạch trong 1 giờ. Hơn nữa, trong phần nghiên cứu nêu trên, về phần hỗn dịch của sáng chế, giới hạn dưới của khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ của giá trị trung bình nhân Cmax so với sản phẩm thuốc đối chứng vượt quá 0,8, và khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ của giá trị trung bình nhân $AUC_{0-\infty}$ so với sản phẩm thuốc đối chứng có thể nằm trong khoảng 0,8 - 1,25.

Hơn nữa, trong phần nghiên cứu nêu trên, về phần hỗn dịch của sáng chế, khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ của giá trị trung bình nhân Cmax đối với sản phẩm thuốc đối chứng nằm trong khoảng 0,8 - 2,0, và khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ của giá trị trung bình nhân $AUC_{0-\infty}$ đối với sản phẩm thuốc đối chứng có thể nằm trong khoảng 0,8 - 1,25.

Hơn nữa, trong phần nêu trên, về phần hỗn dịch của sáng chế, khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ của giá trị trung bình nhân Cmax so với sản phẩm thuốc đối chứng nằm trong khoảng 0,8 - 1,5, và khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ của giá trị trung bình nhân $AUC_{0-\infty}$ so với sản phẩm thuốc đối chứng có thể nằm trong khoảng 0,8 - 1,25.

Hơn nữa, trong phần nêu trên, về hỗn dịch của sáng chế, cả tỷ lệ của giá trị trung bình nhân C_{max} đối với sản phẩm thuốc đối chứng và tỷ lệ của giá trị trung bình nhân $AUC_{0-\infty}$ đối với sản phẩm thuốc đối chứng có thể nằm trong khoảng 0,8 - 1,25.

Khi hỗn dịch của sáng chế (edaravon với lượng, chẳng hạn, 90-120mg, cụ thể hơn là 100-110mg, và ngay cả cụ thể hơn là 105mg) được sử dụng qua đường miệng cho người, C_{max} trung bình nằm trong khoảng 500 - 2500ng/ml, và $AUC_{0-\infty}$ trung bình nằm trong khoảng 1000 - 2500h*ng/ml. Trong phần nêu trên, cụ thể hơn là, C_{max} trung bình nằm trong khoảng 1000 - 2000ng/ml, và $AUC_{0-\infty}$ trung bình nằm trong khoảng 1500 - 2000h*ng/ml. C_{max} trung bình và $AUC_{0-\infty}$ trung bình có thể mỗi giá trị là giá trị trung bình cộng hoặc giá trị trung bình nhân.

Các ví dụ về hỗn dịch tương đương với thuốc tiêm edaravon nêu trên bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, hỗn dịch có thành phần sau đây.

Các hạt edaravon: 2,1% (trọng lượng/thể tích)

Rượu polyvinyllic (chất phân tán): 0,1% (trọng lượng/thể tích)

Gôm xantan (chất làm đặc): 0,3% (trọng lượng/thể tích)

Sorbitol (chất tạo ngọt): 40% (trọng lượng/thể tích)

Natri bisulfit (chất ổn định): 0,1% (trọng lượng/thể tích)

L-xystein hydroclorua (chất ổn định): 0,05% (trọng lượng/thể tích)

Natri hydroxit (chất điều hòa độ pH): lượng thích hợp

Axit phosphoric (chất điều hòa độ pH): lượng thích hợp

Nhũ tương simeticon (chất chống tạo bọt): 0,05% (trọng lượng/thể tích)

Môi trường phân tán: nước

Bằng cách sử dụng qua đường miệng 5ml hỗn dịch (105mg edaravon), thu được mức thay đổi nồng độ trong huyết tương tương đương với mức thay đổi nồng độ trong huyết tương trong trường hợp ở đó thuốc tiêm edaravon (60mg edaravon) được tiêm tĩnh mạch trong 60 phút.

Hỗn dịch để sử dụng qua đường miệng của sáng chế có thể được điều chế bằng cách trộn các hạt edaravon, chất phân tán và các thành phần khác (chất làm đặc, chất tạo ngọt, và tương tự) đã mô tả ở trên khi cần thiết, và nước.

Các hạt edaravon cần được sử dụng tốt hơn là có kích thước hạt D50 (kích thước hạt 50% tích lũy trên cơ sở thể tích) bằng $2\mu\text{m}$ - $50\mu\text{m}$ và kích thước hạt D90 (kích thước hạt 90% tích lũy trên cơ sở thể tích) bằng $100\mu\text{m}$ - $250\mu\text{m}$. Để điều chế các hạt edaravon có các kích thước hạt đã mô tả ở trên, chẳng hạn, khi các hạt edaravon được tạo ra chỉ từ edaravon, bột edaravon thô thu được bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Công bố bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số H5-31523 hoặc tương tự có thể được điều chỉnh thành các hạt edaravon có các kích thước hạt mong muốn bằng cách sử dụng máy nghiền mịn đã biết như máy nghiền khí nén, máy nghiền búa, máy nghiền chân cắm, hoặc máy nghiền bi. Các kích thước hạt của các hạt edaravon có thể được đo bằng cách sử dụng phương pháp khô sử dụng thiết bị đo sự phân bố kích thước hạt nhiễu xạ laser (Sympatec/HELOS & CUVETTE).

Bằng cách thay đổi các kích thước hạt của các hạt edaravon cần được sử dụng, có thể thay đổi tỷ lệ hòa tan của edaravon của sản phẩm thuốc thu được. Cụ thể là, kích thước hạt nhỏ hơn, sẽ hòa tan nhanh hơn. Chẳng hạn, khi các hạt edaravon là sản phẩm nghiền của bột edaravon thô thu được bằng cách sử dụng phương pháp nêu trên, kích thước hạt D50 nằm trong khoảng $10\mu\text{m}$ - $50\mu\text{m}$, kích thước hạt D90 nằm trong khoảng $50\mu\text{m}$ - $200\mu\text{m}$, và tốt hơn là kích thước hạt D50 nằm trong khoảng $20\mu\text{m}$ - $40\mu\text{m}$ và kích thước hạt D90 nằm trong khoảng $70\mu\text{m}$ - $150\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn. Do đó, khi thử nghiệm hòa tan (các dung dịch thử nghiệm: Dung dịch thứ nhất, Dung dịch thứ hai, axit axetic $0,05\text{mol/l}$ và dung dịch đệm natri axetat ($\text{pH}=4,0$), và tương tự; tốc độ quay của cánh khuấy: 50rpm - 75rpm) được thực hiện theo Dược điển Nhật Bản, thu được sản phẩm thuốc có tỷ lệ hòa tan của edaravon lớn hơn hoặc bằng 80% 30 phút sau khi bắt đầu thử nghiệm, và do đó, có thể mong đợi hiệu quả ngay tức thì của thuốc.

Đối với hỗn dịch của sáng chế, sau khi các thành phần được pha trộn, hỗn dịch đồng nhất có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp trộn đã biết như khuấy trộn, lắc, và chiếu xạ vi sóng.

Một ví dụ về phương pháp điều chế thích hợp là phương pháp trong đó các hạt edaravon được phân tán đồng đều (được tạo hỗn dịch) trong nước trong đó chất phân tán được hòa tan (dung dịch chất phân tán). Trường hợp này bao gồm cả việc đưa các hạt edaravon vào trong dung dịch chất phân tán, và bổ sung dung dịch chất phân tán vào các hạt edaravon.

Các thành phần khác như chất làm đặc và chất tạo ngọt có thể được bổ sung vào dung dịch chất phân tán trước trước khi phân tán các hạt edaravon, hoặc có thể được bổ sung ở cùng thời điểm khi các hạt eradavon được phân tán, hoặc có thể được bổ sung sau khi các hạt edaravon được phân tán. Hơn nữa, thời điểm bổ sung của các thành phần này có thể khác nhau đối với mỗi trong số các thành phần.

Hỗn dịch để sử dụng qua đường miệng của sáng chế được cung cấp ở trạng thái trong đó các hạt edaravon được tạo hỗn dịch, là được ưu tiên vì có một vài thao tác ở thời điểm sử dụng. Tuy nhiên, bộ kit để điều chế ở thời điểm sử dụng có thể cũng được cung cấp trong đó các hạt edaravon và nước được tách riêng. Một ví dụ về dạng như vậy là bộ kit để điều chế hỗn dịch edaravon bao gồm: (A) chế phẩm rắn chứa các hạt edaravon; và (B) dung dịch chất phân tán. Bộ kit để điều chế ở thời điểm sử dụng có thể được mong đợi có độ ổn định bảo quản trong khoảng thời gian dài hơn so với hỗn dịch đã được điều chế.

(A) Chế phẩm rắn chứa các hạt edaravon có thể chỉ chứa các hạt edaravon, hoặc có thể là hỗn hợp cũng chứa các thành phần khác. Để làm các hạt edaravon, các hạt được sử dụng để điều chế hỗn dịch có thể được sử dụng. Hơn nữa, chế phẩm rắn chứa các hạt edaravon được tạo hạt bằng cách sử dụng phương pháp đã biết, và có thể được tạo hạt mịn hoặc được tạo hạt, hoặc được nén và được tạo viên nén.

Ngoài ra, trong (B) dung dịch chất phân tán, không chỉ chất phân tán cần được sử dụng theo sáng chế, mà còn các thành phần khác như chất làm đặc và chất tạo ngọt có thể được bổ sung. Nhân viên chăm sóc sức khỏe có thể trộn (A) và (B) và lắc hỗn hợp để thu được hỗn dịch của sáng chế.

Hơn nữa, hỗn dịch để sử dụng qua đường miệng của sáng chế có thể được cung cấp ở dạng chế phẩm rắn cho phép hỗn dịch của sáng chế được điều chế ở thời điểm sử dụng bằng cách chỉ bổ sung nước, đó là, ở dạng chế phẩm rắn chứa các hạt edaravon và chất phân tán. Hiển nhiên là, chế phẩm rắn này có thể chứa các thành phần khác được sử dụng trong hỗn dịch của sáng chế như chất làm đặc và chất tạo ngọt. Hơn nữa, chế phẩm rắn này được tạo hạt bằng cách sử dụng phương pháp đã biết, và có thể được tạo hạt mịn, hoặc được tạo hạt, hoặc được nén và được tạo viên nén.

Theo phương án này, nhân viên chăm sóc sức khỏe có thể trộn chế phẩm rắn chứa các hạt edaravon và chất phân tán với nước và lắc hỗn hợp để thu được hỗn dịch của sáng chế.

Hỗn dịch của sáng chế được sử dụng bằng cách sử dụng phương pháp sử dụng gián đoạn, được mô tả trong WO 2005/75434 và hiện nay được sử dụng để điều trị ALS bằng cách sử dụng thuốc tiêm edaravon trong lâm sàng, đó là, phương pháp sử dụng trong đó giai đoạn sử dụng và giai đoạn ngừng sử dụng thuốc được tính là một đơn vị và đơn vị này được lặp lại hai lần hoặc nhiều hơn. Khi giai đoạn sử dụng và giai đoạn ngừng sử dụng thuốc được lặp lại hai hoặc nhiều lần, kết thúc của giai đoạn này luôn luôn là giai đoạn ngừng sử dụng thuốc. Tuy nhiên, không nhất thiết phải cung cấp giai đoạn ngừng sử dụng thuốc cuối cùng. Nghĩa là, chẳng hạn, khi giai đoạn sử dụng và giai đoạn ngừng sử dụng thuốc được lặp lại hai lần, đây là trường hợp “giai đoạn sử dụng, giai đoạn ngừng sử dụng thuốc, giai đoạn sử dụng, và giai đoạn ngừng sử dụng thuốc; tuy nhiên, khi không cung cấp giai đoạn ngừng sử dụng thuốc cuối cùng, trường hợp “giai đoạn sử dụng, giai đoạn ngừng sử dụng thuốc, và giai đoạn sử dụng” là cũng có thể xảy ra.

Giai đoạn ngừng sử dụng thuốc là giai đoạn trong đó việc sử dụng thuốc không được thực hiện liên tục trong 7 ngày hoặc dài hơn, tốt hơn là 14 ngày.

Giai đoạn sử dụng có thể là 14 ngày, hoặc 10 ngày trong số 14 ngày. 10 ngày trong số 14 ngày nghĩa là bất kỳ 10 ngày trong số 14 ngày liên tiếp. 10 ngày trong đó việc sử dụng thuốc được thực hiện có thể là 10 ngày liên tiếp hoặc 10 ngày không liên tiếp được tách biệt bởi một hoặc nhiều giai đoạn trong mỗi giai đoạn này việc sử dụng thuốc không được thực hiện trong 1 - 4 ngày. Là giai đoạn sử dụng, giai đoạn được ưu tiên có thể được chọn trong lúc quan sát tình trạng của bệnh nhân.

Cụ thể hơn là, một ví dụ là phương pháp trong đó giai đoạn ngừng sử dụng thuốc ban đầu gồm 14 ngày được đề xuất sau giai đoạn sử dụng ban đầu gồm 14 ngày, và sau đó giai đoạn sử dụng 10 ngày trong số 14 ngày và giai đoạn ngừng sử dụng thuốc 14 ngày được lặp lại. Số lần lặp lại của giai đoạn sử dụng 10 ngày trong số 14 ngày và giai đoạn ngừng sử dụng thuốc 14 ngày không bị giới hạn đặc biệt miễn là số lần lặp lại này lớn hơn hoặc bằng 1.

Liều hằng ngày trong giai đoạn sử dụng gián đoạn có thể được chọn khi thích hợp theo tuổi và tình trạng bệnh (chẳng hạn, mức độ nghiêm trọng của bệnh) của bệnh nhân. Nói chung, đối với người lớn, liều lượng của edaravon bằng 60mg - 400mg, tốt hơn là 60mg - 300mg, tốt hơn nữa là 90mg - 210mg, đặc biệt tốt hơn là 90mg, 100mg, 105mg, 180mg, 200mg hoặc 210mg, thậm chí tốt hơn nữa là 105mg hoặc 210mg, và tốt nhất là 105mg.

Hoặc, hỗn dịch của sáng chế có thể được sử dụng cho bệnh nhân hằng ngày hoặc gần như hằng ngày trong giai đoạn sử dụng. Liều hằng ngày có thể được chọn khi thích hợp theo tuổi và tình trạng bệnh (chẳng hạn, mức độ nghiêm trọng của bệnh) của bệnh nhân. Nói chung, đối với người lớn, liều lượng của edaravon là 60mg - 400mg, tốt hơn là 60mg - 300mg, tốt hơn nữa là 90mg - 210mg, đặc biệt tốt hơn là 90mg, 100mg, 105mg, 180mg, 200mg hoặc 210mg, thậm chí tốt hơn nữa là 105mg hoặc 210mg, và tốt nhất là 105mg. Trong cả sử dụng hằng ngày và sử dụng gián đoạn, số lần sử dụng mỗi ngày không bị giới hạn, và số lần sử dụng được ưu tiên mỗi ngày có thể được chọn trong lúc quan sát tình trạng của bệnh nhân. Tuy nhiên, lưu ý đến gánh nặng của bệnh nhân và yếu tố tương tự, số lần sử dụng mỗi ngày tốt hơn là 3, 2 hoặc 1, và tốt hơn nữa là 1.

Hơn nữa, trong trường hợp hỗn dịch của sáng chế, edaravon có thể được chứa ở hàm lượng cao. Do đó, có thể giảm liều của sản phẩm thuốc chứa edaravon có liều lượng nêu trên, và điều này có lợi cho các bệnh nhân mắc chứng khó nuốt. Chẳng hạn, trong trường hợp hỗn dịch của sáng chế, chất điều trị ALS có thể được điều chế mà liều lượng của sản phẩm thuốc cho mỗi một lần sử dụng qua đường miệng nằm trong khoảng 1 - 20ml và liều này chứa edaravon với lượng nằm trong khoảng 50 - 210mg.

Hơn nữa, ngoài ALS, hỗn dịch của sáng chế có thể cũng được sử dụng đối với các bệnh đã được báo cáo là liên quan đến stress oxy hóa, chẳng hạn, các bệnh thoái hóa thần kinh có loạn chức năng vận động như bệnh Parkinson và thoái hóa dây sống tiểu não; các bệnh về cơ như loạn dưỡng cơ; các bệnh thoái hóa thần kinh nội sọ có suy giảm nhận thức như bệnh Alzheimer; các rối loạn mạch máu như nhồi máu não; các bệnh viêm hệ thống như đa xơ cứng và bệnh cứng bì hệ thống; và các bệnh viêm cục bộ như bệnh viêm miệng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tiếp theo, sáng chế được mô tả chi tiết bằng cách sử dụng các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ đó.

Ví dụ 1

200mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P) được hòa tan trong 200ml nước để điều chế dung dịch rượu polyvinyl 0,1% (trọng lượng/thể tích) trong nước. 100mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m; D90: 143 μ m) được phân tán trong 10ml dung dịch rượu polyvinyl trong nước để thu được hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng.

Ví dụ 2

200mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemistry Industry Co., Ltd., EG-05P) được hòa tan trong 200ml nước, và, trong dung dịch rượu polyvinyl trong nước thu được, 1000mg gôm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) được hòa tan thêm vào để điều chế dung dịch rượu polyvinyl 0,1% (trọng lượng/thể tích)/gôm xantan 0,5% (trọng lượng/thể tích) trong nước. 100mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m; D90: 143 μ m) được phân tán trong 10ml dung dịch rượu polyvinyl/gôm xantan trong nước để thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 3

200mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemistry Industry Co., Ltd., EG-05P) được hòa tan trong 200ml nước, và, trong dung dịch rượu polyvinyl trong nước thu được, 1000mg bột tragacant (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.) được hòa tan thêm vào để điều chế dung dịch rượu polyvinyl 0,1% (trọng lượng/thể tích)/bột tragacant 0,5% (trọng lượng/thể tích) trong nước. 100mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m; D90: 143 μ m) được phân tán trong 10ml dung dịch rượu polyvinyl/bột tragacant trong nước để thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 4

200mg metylxenluloza (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) được hòa tan trong 200ml nước để điều chế dung dịch metylxenluloza 0,1% (trọng lượng/thể tích) trong nước. 100mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m; D90: 143 μ m) được phân tán trong 10ml dung dịch metylxenluloza trong nước để thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 5

200mg metylxenluloza (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) được hòa tan trong 200ml nước, và, trong dung dịch metylxenluloza trong nước thu được, 1000mg gôm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) được hòa tan thêm vào để điều chế dung dịch metylxenluloza 0,1% (trọng lượng/thể tích)/gôm xantan 0,5% (trọng lượng/thể tích) trong nước. 100mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m; D90: 143 μ m) được phân tán trong 10ml dung dịch metylxenluloza/gôm xantan trong nước để thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 6

200mg metylxenluloza (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) được hòa tan trong 200ml nước, và, trong dung dịch metylxenluloza trong nước thu được, 1000mg bột tragacant (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.) được hòa tan thêm vào để điều chế dung dịch metylxenluloza 0,1% (trọng lượng/thể tích)/bột tragacant 0,5% (trọng lượng/thể tích) trong nước. 100mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m; D90: 143 μ m) được phân tán trong 10ml của dung dịch metylxenluloza/bột tragacant trong nước để thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 7

200mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemistry Industry Co., Ltd., EG-05P) được hòa tan trong 200ml nước, và, trong dung dịch rượu polyvinyl trong nước tạo ra, 1600mg carmenloza natri (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150) được hòa tan thêm vào để điều chế dung dịch rượu polyvinyl 0,1% (trọng lượng/thể tích)/carmenloza natri 0,5% (trọng lượng/thể tích) trong nước. 100mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m; D90: 143 μ m) được phân tán trong 10ml dung dịch rượu polyvinyl/carmenloza natri trong nước để thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 8

200mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemistry Industry Co., Ltd., EG-05P) được hòa tan trong 200ml nước, và, trong dung dịch rượu polyvinyl trong nước tạo ra, 160g Dextrin (Nippon Starch Chemical Co., Ltd., Akadama 3) được hòa tan thêm vào để điều chế dung dịch rượu polyvinyl 0,1% (trọng lượng/thể tích)/dextrin 0,5% (trọng lượng/thể tích) trong nước. 100mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m; D90: 143 μ m) được phân tán trong 10ml dung dịch rượu polyvinyl/dextrin trong nước để thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 9

200mg metylxenluloza (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) được hòa tan trong 200ml nước, và, trong dung dịch metylxenluloza tạo ra trong nước, 1600mg carmenloza natri (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150) được hòa tan thêm vào để điều chế dung dịch metylxenluloza 0,1% (trọng lượng/thể tích)/carmenloza natri 0,5% (trọng lượng/thể tích) trong nước. 100mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m; D90: 143 μ m) được phân tán trong 10ml dung dịch metylxenluloza/carmenloza natri trong nước để thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 10

200mg metylxenluloza (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) được hòa tan trong 200ml nước, và, trong dung dịch metylxenluloza trong nước tạo ra, 160g Dextrin (Nippon Starch Chemical Co., Ltd., Akadama 3) được hòa tan thêm vào để điều chế dung dịch metylxenluloza 0,1% (trọng lượng/thể tích)/dextrin 0,5% (trọng lượng/thể tích) trong nước. 100mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m; D90: 143 μ m) được phân tán trong dung dịch 10ml metylxenluloza/dextrin trong nước để thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 11

40mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20mg nhũ tương simeticon (Basildon, PD30S) và 800mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) được hòa tan hoặc phân tán trong nước sao cho thể tích của hỗn hợp bằng 40ml, và thu được hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng.

Ví dụ 12

40mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20mg nhũ tương simeticon (Basildon, PD30S), 80mg gôm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG), và 800mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) được hòa tan hoặc phân tán trong nước sao cho thể tích của hỗn hợp bằng 40ml, và thu được hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng.

Ví dụ 13

40mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20mg nhũ tương simeticon (Basildon, PD30S), 120mg gôm xantan (Sansho Co., Ltd.,

KELTROL-CG), và 800mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) được hòa tan hoặc phân tán trong nước sao cho thể tích của hỗn hợp bằng 40ml, và thu được hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng.

Ví dụ 14

40mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20mg nhũ tương simeticon (Basildon, PD30S), 200mg gồm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG), và 800mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) được hòa tan hoặc phân tán trong nước sao cho thể tích của hỗn hợp bằng 40ml, và thu được hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng.

Ví dụ 15

40mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20mg nhũ tương simeticon (Basildon, PD30S), 4g D-sorbitol, 40mg gồm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG), và 800mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) được hòa tan hoặc phân tán trong nước sao cho thể tích của hỗn hợp bằng 40ml, và thu được hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng.

Ví dụ 16

40mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20mg nhũ tương simeticon (Basildon, PD30S), 4g D-sorbitol, 120mg gồm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG), và 800mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) được hòa tan hoặc phân tán trong nước sao cho thể tích của hỗn hợp bằng 40ml, và thu được hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng.

Ví dụ 17

40mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20mg nhũ tương simeticon (Basildon, PD30S), 4g D-sorbitol, 200mg gồm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG), và 800mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) được hòa tan hoặc phân tán trong nước sao cho thể tích của hỗn hợp bằng 40ml, và thu được hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng.

Ví dụ 18

40mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 40mg natri bisulfít, 20mg L-xystein hydroclorua hydrat, 20mg nhũ tương simeticon

(Basildon, PD30S), 4g D-sorbitol, 120mg gồm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG), và 800mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) được hòa tan hoặc phân tán trong nước sao cho thể tích của hỗn hợp bằng 40ml, và hỗn dịch thu được được bổ sung natri hydroxit và axit phosphoric với các lượng thích hợp để điều chỉnh độ pH của nó đến 4,20, và thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 19

40mg axit benzoic, 2mg propylparaben, và 2mg butylparaben được hòa tan trong 40mg etanol để điều chế dung dịch bảo quản. 40mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 40mg natri bisulfit, 20mg L-xystein hydroclorua hydrat, 20mg nhũ tương simeticon (Basildon, PD30S), 4g D-sorbitol, 120mg gồm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG), và 800mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) được hòa tan hoặc phân tán trong nước sao cho thể tích của hỗn hợp bằng 40ml, và sau đó, dung dịch bảo quản được bổ sung. Hỗn dịch thu được được bổ sung natri hydroxit và axit phosphoric với các lượng thích hợp để điều chỉnh độ pH của nó đến 4,20, và thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 20

200mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P) được hòa tan trong 200ml nước đã được tinh chế để điều chế dung dịch rượu polyvinyl 0,1% (trọng lượng/thể tích). 120mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) được phân tán trong 10ml dung dịch rượu polyvinyl để thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 21

300mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) được phân tán trong 10ml dung dịch rượu polyvinyl 0,1% (trọng lượng/thể tích) thu được trong ví dụ 20 để thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 22

200mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P) và 1000mg gồm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) được hòa tan trong 200ml nước đã được tinh chế để điều chế dung dịch rượu polyvinyl 0,1% (trọng lượng/thể tích)/gồm xantan 0,5% (trọng lượng/thể tích). 300mg hạt edaravon (bột edaravon, D50:

37 μ m, D90: 143 μ m) được phân tán trong 10ml dung dịch rượu polyvinyl/gôm xantan để thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 23

Thu được hỗn dịch edaravon bằng cách sử dụng các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 19 μ m, D90: 73 μ m) thay vì các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) trong ví dụ 19.

Ví dụ 24

Thu được hỗn dịch edaravon bằng cách sử dụng các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 32 μ m, D90: 110 μ m) thay vì các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) trong ví dụ 19.

Ví dụ 25

Thu được hỗn dịch edaravon bằng cách sử dụng các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 44 μ m, D90: 204 μ m) thay vì các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) trong ví dụ 19.

Ví dụ 26

40mg rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 40mg natri bisulfit, 20mg L-xystein hydroclorua hydrat, 20mg nhũ tương simeticon (Basildon, PD30S), 16g D-sorbitol, 120mg gôm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG), và 840mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) được hòa tan hoặc phân tán trong nước sao cho thể tích của hỗn hợp bằng 40ml, và hỗn dịch thu được được bổ sung natri hydroxit và axit phosphoric với các lượng thích hợp để điều chỉnh độ pH của nó đến 4,20, và thu được hỗn dịch edaravon.

Ví dụ 27

Hỗn dịch edaravon thu được bằng cách sử dụng các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 17 μ m, D90: 64 μ m) thay vì các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) trong ví dụ 26.

Ví dụ 28

Hỗn dịch edaravon thu được bằng cách sử dụng các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 21 μ m, D90: 79 μ m) thay vì các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) trong ví dụ 26.

Ví dụ 29

Hỗn dịch edaravon thu được bằng cách sử dụng các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 31 μ m, D90: 124 μ m) thay vì các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) trong ví dụ 26.

Ví dụ 30

Hỗn dịch edaravon thu được bằng cách sử dụng các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 46 μ m, D90: 185 μ m) thay vì các hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) trong ví dụ 26.

Ví dụ 31

Hỗn dịch edaravon thu được bằng cách sử dụng 200mg bột tragacant (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.) thay vì 120mg gôm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) trong ví dụ 26.

Ví dụ thử nghiệm 1 (Chọn chất phân tán)

Các dung dịch 0,1% (trọng lượng/thể tích) trong nước của các chất phụ gia của sản phẩm thuốc được mô tả trong bảng sau đây nói chung được biết đến là các chất có chức năng có thể phân tán các hạt rắn trong chất lỏng được điều chế ở nhiệt độ trong phòng.

50ml của mỗi trong số các dung dịch trong nước của các chất phụ gia này được bổ sung vào 3600mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) và hỗn hợp được khuấy bằng cách sử dụng máy khuấy. Các kết quả được thể hiện trong bảng sau đây.

Bảng 1

Tên chất phụ gia	Các kết quả quan sát bề ngoài về khả năng phân tán	
	Không có thể kết tụ thứ cấp	Không nổi trên bề mặt chất lỏng
Bột gôm arabic (Kozakai Pharmaceutical Co., Ltd.)	Δ	X
Bentonit (HOJUN Co., Ltd., Wenger FW)	Δ	X
Rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-03P)	O	O
Natri alginat (KIMICA Corporation, ULV-L3)	X	X
Gôm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG)	X	X
Este của axit béo với sucroza (Mitsubishi-Chemical Foods Corporation, S-1170F)	O	O
Bột tragacant (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.)	Δ	X
Metylxenluloza (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25)	O	O
Hypromenloza (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., TC-5E)	O	O
Carmenloza Natri (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150)	X	X
	O: Không có sự kết tụ thứ cấp Δ: Có một ít thể kết tụ thứ cấp X: Có thể kết tụ thứ cấp	O: Không nổi Δ: Có một ít nổi X: Có nổi

Từ các kết quả của bảng nêu trên, nhận thấy rằng chỉ rượu polyvinyl, metylxenluloza, este của axit béo với sucroza, và hypromenloza có thể phân tán thích hợp các hạt edaravon trong nước.

Ví dụ thử nghiệm 2 (thử nghiệm cường độ truyền ánh sáng tán xạ)

Các dung dịch 0,1% (trọng lượng/thể tích) trong nước của các chất phụ gia sản phẩm thuốc được mô tả trong bảng sau đây nói chung được biết đến là các chất có chức năng có thể phân tán các hạt rắn trong chất lỏng được điều chế ở nhiệt độ trong phòng.

40ml của mỗi dung dịch trong số các dung dịch nước của các chất phụ gia được bổ sung vào 840mg hạt edaravon (bột edaravon, D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) và hỗn hợp được khuấy bằng cách sử dụng máy khuấy trong 30 phút hoặc hơn, và trạng thái phân tán của các hạt edaravon được xác nhận.

Hơn nữa, 20ml chất lỏng phân tán thu được ở trên được cho vào các lọ mẫu (đường kính trong: 25mm $\times$ đường kính ngoài: 27,5mm $\times$ chiều cao: 72mm), và phép đo cường độ truyền ánh sáng tán xạ $\Delta T\%$ ở chiều cao nằm trong khoảng từ 39 - 40mm của của bình đựng mẫu được bắt đầu bằng cách sử dụng thiết bị TURBISCAN Tower (sản xuất bởi Formulaction) (với nhiệt độ được đặt đến 25°C), và giá trị thu được sau 10 phút sau khi bắt đầu đo được xác định là cường độ truyền ánh sáng tán xạ $\Delta T\%$ đối với mỗi chất phụ gia. Các cường độ truyền ánh sáng tán xạ $\Delta T\%$ của các chất phụ gia và trạng thái phân tán của các hạt edaravon trong các dung dịch chất phụ gia được thể hiện trong bảng sau đây.

Bảng 2 Tên chất phụ gia	Cường độ truyền ánh sáng tán xạ $\Delta T\%$	Trạng thái phân tán của edaravon
Rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-03P)	32,100	○
Metylxenluloza (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-15)	3,038	○
Este của axit béo với sucroza (Mitsubishi-Chemical Foods Corporation, S-1170F))	8,767	○
Hypromenloza (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., TC-5E)	17,542	○
Bột gồm arabic (Kozakai Pharmaceutical Co., Ltd.)	0,070	×
Bentonit (HOJUN Co., Ltd., Wenger FW)	0,012	×
Bột tragacant (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.)	0,000	×
Natri alginat (KIMICA Corporation, ULV-L3)	0,012	×
Gôm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG)	0,007	×
Carmenloza Natri (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150)	0,001	×
Rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P)	15,543	○
MACROGOL 6000	0,000	×
D-sorbitol	0,000	×
Polysorbat 80	6,151	○

Từ các kết quả trong bảng nêu trên, có thể nhận thấy rằng chất phân tán có thể phân tán thích hợp các hạt edaravon có cường độ truyền ánh sáng tán xạ $\Delta T\%$ lớn hơn hoặc bằng 1%.

Ví dụ thử nghiệm 3 (thử nghiệm góc tiếp xúc)

120mg chất thuốc edaravon (D50: 37 μ m, D90: 143 μ m) được đúc ép bằng cách sử dụng máy dập viên một chày0 đột dập (Thiết bị phân tích nén) (chày đột dập: chày đột dập phẳng có đường kính 8mm; áp lực tạo viên nén: 800kgf), và thu được viên nén edaravon để đo góc tiếp xúc.

Các dung dịch edaravon bão hòa trong nước trong đó các chất phụ gia sản phẩm thuốc được mô tả trong trong bảng sau đây mà mỗi chất thường đã được biết đến là chất

có chức năng có thể phân tán các hạt rắn trong chất lỏng được hòa tan 0,1% (trọng lượng/thể tích) trong đó được điều chế ở nhiệt độ trong phòng, và các góc tiếp xúc đối với viên nén edaravon được điều chế ở trên được đo bằng cách sử dụng thiết bị đo góc tiếp xúc (Kyowa Interface Science, Inc., CAX-150). Các kết quả được thể hiện trong bảng sau đây.

Xy lanh được sử dụng: thủy tinh, 1ml

Kim: 23 gauge

Thể tích chất lỏng: 1 μ l

Thời gian đo: sau 3,1 giây

Bảng 3

Tên chất phụ gia	Góc tiếp xúc
Rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-03P)	69,8
Este của axit béo với sucroza (Mitsubishi-Chemical Foods Corporation, S-1170F)	74,3
Hypromenloza (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., TC-5E))	78,8
Bột gôm arabic (Kozakai Pharmaceutical Co., Ltd.)	89,5
Bentonit (HOJUN Co., Ltd., Wenger FW)	86,9
Bột tragacant (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.)	83,9
Natri alginat (KIMICA Corporation, ULV-L3)	86,4
Gôm xantan (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG)	84,0
Carmenloza Natri (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150)	87,3
Rượu polyvinyl (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P)	79,8
D-sorbitol	83,3
Polysorbat 80	53,1

Từ các kết quả nêu trên và các kết quả của ví dụ thử nghiệm 1 hoặc 2, có thể nhận thấy rằng chất thể hiện góc tiếp xúc nhỏ hơn hoặc bằng 80 độ đối với dung dịch edaravon

bão hòa trong nước chứa 0,1% (trọng lượng/thể tích) chất phụ gia đối với viên nén edaravon có thể phân tán thích hợp edaravon trong nước.

Ví dụ thử nghiệm 4 (độ ổn định)

5ml của mỗi trong số các hỗn dịch edaravon được điều chế trong các ví dụ 1 đến 10 được cho vào trong chai thủy tinh và được đậy kín, và được bảo quản ở 60°C trong 4 tuần. Sau 4 tuần, lượng của chất liên quan đến edaravon trong mỗi hỗn dịch được đo theo các chất có liên quang (i) trong thử nghiệm độ tinh khiết được mô tả trong phần Thuốc tiêm edaravon trong Dược điển Nhật Bản. Các kết quả được thể hiện trong bảng sau đây.

Bảng 4

Ví dụ	Lượng chất có liên quan (%)
1	0,90
2	1,60
3	1,03
4	1,00
5	1,47
6	0,95
7	4,60
8	4,41
9	4,75
10	3,87

Từ các kết quả nêu trên, có thể nhận thấy rằng, mặc dù lượng của các chất có liên quan đến edaravon được tạo ra trong một ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ 1 - 10 là nhỏ, các lượng của các chất có liên quan đến edaravon được tạo ra trong các hỗn dịch của các ví dụ 1 - 6 trong đó gồm xantan hoặc bột tragacant được sử dụng làm chất làm đặc là nhỏ một cách đặc biệt.

Ví dụ thử nghiệm 5 (thử nghiệm độ đồng nhất hàm lượng)

Từ mỗi trong số các hỗn dịch edaravon (40ml mỗi hỗn dịch) thu được trong các ví dụ 11 đến 14, 5ml hỗn dịch được lấy mẫu mỗi lần bằng cách sử dụng xy lanh, và việc lấy mẫu được thực hiện tổng cộng 7 lần. Hàm lượng edaravon trong 5ml hỗn dịch đã lấy

mẫu được đo. Các kết quả được thể hiện dưới đây (các giá trị trong bảng là các giá trị tương đối (%) so với 100mg edaravon được chứa trong 5ml hỗn dịch gốc).

Bảng 5

Số lần lấy mẫu	Ví dụ 11	Ví dụ 12	Ví dụ 13	Ví dụ 14
Lần thứ nhất	114,2	98,4	101,1	98,2
Lần thứ hai	97,3	97,7	99,7	101,4
Lần thứ ba	100,2	98,8	100,6	99,6
Lần thứ tư	89,1	101,0	100,4	100,1
Lần thứ năm	94,1	99,0	101,6	103,0
Lần thứ sáu	92,8	99,4	99,2	101,1
Lần thứ bảy	92,5	100,9	101,5	100,3
Trung bình	97,2	99,3	100,6	100,7

Độ đồng nhất hàm lượng được bảo đảm trong tất cả các hỗn dịch, và đặc biệt là, độ đồng nhất hàm lượng được ưu tiên hơn nữa được thể hiện trong các hỗn dịch của các ví dụ 12 - 14 mà mỗi hỗn dịch chứa chất làm đặc.

Ví dụ thử nghiệm 6 (thử nghiệm khả năng phân tán lại)

Mỗi trong số các hỗn dịch thu được trong các ví dụ 15 - 17 được cho vào trong máy tách ly tâm và trọng lực 4000g được đặt vào đó trong 6,6 giờ, và các hạt edaravon bị buộc phải lắng xuống. Sau khi hoàn thành ly tâm, mỗi trong số các hỗn dịch được lắc nhẹ bằng tay. Các hạt edaravon trong mỗi trong số các hỗn dịch của các ví dụ 15 và 16 được phân tán lại trong vòng 10 giây, và các hạt edaravon trong sản phẩm thuốc của ví dụ 17 được phân tán lại trong vòng 40 giây. Điều kiện trọng lực nêu trên tương đương với 3 năm bảo quản.

Ví dụ thử nghiệm 7 (thử nghiệm hiệu lực bảo quản)

Các thử nghiệm hiệu lực bảo quản được thực hiện theo Dược điển Nhật Bản bằng cách sử dụng các hỗn dịch thu được trong các ví dụ 18 - 19. Mặc dù chất bảo quản không được pha trộn, hỗn dịch của ví dụ 18 thể hiện hiệu lực bảo quản tương đương với hiệu lực bảo quản của hỗn dịch của ví dụ 19 trong đó chất bảo quản được pha trộn.

Bảng 6

Chủng vi khuẩn	Số đếm vi khuẩnl (CFU/ml)				
	Ban đầu	Ví dụ 18		Ví dụ 19	
		14 ngày sau	28 ngày sau	14 ngày sau	28 ngày sau
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC9027	$0,35 \times 10^6$	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i> ATCC8739	$0,33 \times 10^6$	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aeruginosa</i> ATCC6538	$1,38 \times 10^6$	0	0	0	0
<i>Candida albicans</i> ATCC10231	$0,42 \times 10^6$	0	0	0	0
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATC 16404	$0,64 \times 10^6$	0	0	0	0

Ví dụ thử nghiệm 8

Mỗi trong số các hỗn dịch edaravon (10ml) thu được trong các ví dụ 20 - 22 được sử dụng qua đường miệng ở 6 nam giới trưởng thành khỏe mạnh ở trạng thái đói. Các mẫu máu được thu hồi trước và 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, và 48 giờ sau khi sử dụng, và nồng độ edaravon không thay đổi trong huyết tương được đo. Các profin PK thu được được thể hiện trong bảng sau đây.

Bảng 7

Sản phẩm thuốc được sử dụng	Liều lượng edaravon (mg)	$t_{\max}$ (h) (SD)	$C_{\max}$ (ng/ml) (SD)	AUC_{0-24h} (h*ng/ml) (SD)	$t_{1/2}$ (h) (SD)
Ví dụ 20	120	0,38	1735	2241,77	5,13
	(N = 6)	(0,14)	(738,0)	(910,63)	(1,46)
Ví dụ 21	300	0,75	5426	9034,06	9,05
	(N = 6)	(0,42)	(2496)	(2737,73)	(3,31)
Ví dụ 22	300	0,55	8805	11318,84	11,76
	(N = 6)	(0,25)	(933,2)	(1053,43)	(4,09)

$C_{\max}$ và AUC_{0-24h} của ví dụ 20 (edaravon: 120mg) vượt quá đáng kể $C_{\max}$ (1049ng/ml) và AUC_{0-24h} (1374h*ng/ml) của thuốc tiêm edaravon (60mg) được mô tả

trong Amyotroph Saual Scler Frontotemporal Degener.2017; 18 (suppl 1): 80 - 87. Có thể nhận thấy rằng hỗn dịch của sáng chế có độ sinh khả dụng rất tốt dưới dạng sản phẩm thuốc để sử dụng qua đường miệng.

Hơn nữa, từ việc so sánh giữa các profin PK của các ví dụ 21 và 22, có thể nhận thấy rằng, bằng cách bổ sung chất làm đặc, sự biến thiên về nồng độ edaravon trong huyết tương giữa các đối tượng được giảm xuống, nghĩa là, có thể mong đợi hiệu quả thuốc ổn định.

Ví dụ thử nghiệm 9 (1) (thử nghiệm hòa tan)

Các hỗn dịch được điều chế trong các ví dụ 19, 23, 24, và 25 được đưa vào các thử nghiệm hòa tan theo phần Phương pháp thử nghiệm hòa tan 2 (Phương pháp sử dụng cánh khuấy) của Dược điển Nhật Bản.

- Chất giải hấp: 900ml dung dịch thứ nhất (pH=1,2) hoặc dung dịch thứ hai (pH=6,8) theo phần Thử nghiệm hòa tan của Dược điển Nhật Bản
- Phương pháp đo: độ hấp thụ ở bước sóng bằng 240nm
- Tốc độ quay của cánh khuấy: 50rpm
- Số lượng mẫu: $n = 3$

Các tỷ lệ hòa tan của edaravon 30 phút sau khi bắt đầu thử nghiệm và tính tương tự về các tính chất hòa tan của các ví dụ khác khi sản phẩm thuốc của ví dụ 19 được sử dụng làm sản phẩm thuốc chuẩn được xác định theo phần Hướng dẫn tương đương sinh học đối với các thuốc gốc, và các kết quả tính của các hàm F2 với 15, 30, và 45 phút là thời gian so sánh tỷ lệ hòa tan được thể hiện trong bảng sau đây. Nhận thấy rằng kích thước hạt edaravon được sử dụng để điều chế hỗn dịch edaravon càng nhỏ dẫn đến sự hòa tan càng nhanh, và tỷ lệ hòa tan có thể được điều chỉnh bằng cách thay đổi kích thước hạt của các hạt edaravon. Mặt khác, từ các giá trị hàm F2, trong dung dịch thứ nhất (pH=1,2), các sản phẩm thuốc của các ví dụ 23 - 25 thể hiện tính chất hòa tan tương đương sinh học với tính chất hòa tan của sản phẩm thuốc của ví dụ 19, và, trong dung dịch thứ hai (pH=6,8), các sản phẩm thuốc của các ví dụ 23 và 24 thể hiện các tính chất hòa tan tương đương sinh học với các tính chất hòa tan của sản phẩm thuốc của ví dụ 19.

Bảng 8

Hỗn dịch edaravon và các kích thước hạt của bột edaravon được sử dụng	Dung dịch thứ nhất (pH=1,2)		Dung dịch thứ hai (pH=6,8)	
	Tốc độ hòa tan sau 30 phút	Giá trị hàm F2 (kết quả xác định*)	Tốc độ hòa tan sau 30 phút	Giá trị hàm F2 (kết quả xác định*)
Ví dụ 23 D50: 19 μ m D90: 73 μ m	96%	96,1 (tương đương với sản phẩm thuốc chuẩn)	95%	86,2 (tương đương với sản phẩm thuốc chuẩn)
Ví dụ 24 D50: 32 μ m D90: 110 μ m	96%	97,4 (tương đương với sản phẩm thuốc chuẩn)	92%	95,4 (tương đương với sản phẩm thuốc chuẩn)
Ví dụ 19 D50: 37 μ m D90: 143 μ m	96%	Sản phẩm thuốc chuẩn	93%	Sản phẩm thuốc chuẩn
Ví dụ 25 D50: 44 μ m D90: 204 μ m	87%	56,0 (tương đương với sản phẩm thuốc chuẩn)	74%	42,4 (không tương đương với sản phẩm thuốc chuẩn)

* Giá trị hàm F2 lớn hơn hoặc bằng 50 là tương đương với sản phẩm thuốc chuẩn.

Ví dụ thử nghiệm 9 (2) (thử nghiệm hòa tan)

Các hỗn dịch được điều chế trong các ví dụ 27 - 30 được đưa vào các thử nghiệm hòa tan theo phần Phương pháp thử nghiệm hòa tan 2 (Phương pháp sử dụng cánh khuấy) của Dược điển Nhật Bản.

- Chất giải hấp: 900ml dung dịch đệm axit axetic/natri axetat 0,05mol/l (pH 4,0) 900ml
- Phương pháp đo: độ hấp thụ ở bước sóng 240nm
- Tốc độ quay của cánh khuấy: 50rpm
- Số lượng mẫu: n = 3

Các tỷ lệ hòa tan của edaravon 30 phút sau khi bắt đầu thử nghiệm và tính tương tự về các tính chất hòa tan của các ví dụ khác khi sản phẩm thuốc của ví dụ 29 được sử dụng làm sản phẩm thuốc chuẩn được xác định theo phần Hướng dẫn tương đương sinh

học đối với các thuốc gốc, và các kết quả tính của các hàm F2 với 15, 30, và 45 phút là thời gian so sánh tỷ lệ hòa tan được thể hiện trong bảng sau đây. Nhận thấy rằng kích thước hạt edaravon được sử dụng để điều chế hỗn dịch edaravon càng nhỏ dẫn đến sự hòa tan càng nhanh, và tỷ lệ hòa tan có thể được điều chỉnh bằng cách thay đổi kích thước hạt của các hạt edaravon. Mặt khác, từ các giá trị hàm F2, có thể nhận thấy rằng các sản phẩm thuốc của các ví dụ 27, 28 và 30 thể hiện các tính chất hòa tan tương đương sinh học với các tính chất hòa tan của sản phẩm thuốc của ví dụ 29.

Bảng 9

Hỗn dịch edaravon (các giá trị trong ngoặc đơn là các kích thước hạt của bột edaravon được sử dụng)	Tỷ lệ hòa tan sau 30 phút	Giá trị hàm F2 (kết quả xác định*)
Ví dụ 27 (D50: 19 μ m, D90: 73 μ m)	100%	96,1 (tương đương với sản phẩm thuốc chuẩn)
Ví dụ 28 (D50: 32 μ m, D90: 110 μ m)	100%	97,4 (tương đương với sản phẩm thuốc chuẩn)
Ví dụ 29 (D50: 37 μ m, D90: 143 μ m)	98%	Sản phẩm thuốc chuẩn
Ví dụ 30 (D50: 44 μ m, D90: 204 μ m)	94%	56,0 (tương đương với sản phẩm thuốc chuẩn)

* Giá trị hàm F2 lớn hơn hoặc bằng 50 là tương đương với sản phẩm thuốc chuẩn.

Ví dụ thử nghiệm 10 (thử nghiệm tương đương sinh học)

Hỗn dịch thu được trong ví dụ 26 là đối tượng của nghiên cứu chéo ngẫu nhiên, liều đơn không mù trên 42 đối tượng khỏe mạnh người Nhật Bản bằng cách sử dụng thuốc tiêm edaravon dưới dạng thuốc đích.

Việc sử dụng hỗn dịch edaravon của ví dụ 26 được thực hiện bằng cách lắc nhẹ chai thủy tinh chứa hỗn dịch, chiết 5ml (105mg edaravon) hỗn dịch bằng xy lanh để sử dụng qua đường miệng, và cho đối tượng này sử dụng qua đường miệng hỗn dịch đã được chiết ở trạng thái đối.

Việc sử dụng thuốc tiêm edaravon được thực hiện bằng cách tiêm tĩnh mạch 200ml thuốc tiêm edaravon (thuốc tiêm Radicut) (60mg edaravon) cho đối tượng trong điều kiện đói trong 1 giờ.

Profin PK của edaravon không thay đổi trong huyết tương ở thời điểm sử dụng hỗn dịch được mô tả trong ví dụ 26 và profin PK của edaravon không thay đổi trong huyết tương ở thời điểm sử dụng thuốc tiêm edaravon được thể hiện trong hình vẽ và bảng sau đây.

Bảng 10

Sản phẩm thuốc được sử dụng	Liều lượng edaravon (mg)	$C_{\max}$ (ng/ml) (SD)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/ml) (SD)
Ví dụ 26 (qua đường miệng)	105 (N = 42)	1656 (734)	1762 (540)
Thuốc tiêm edaravon (tiêm tĩnh mạch)	60 (N = 42)	1253 (229)	1736 (331)

Hơn nữa, các kết quả đánh giá tương đương sinh học của sản phẩm thuốc của ví dụ 26 đối với thuốc tiêm edaravon được thể hiện trong bảng sau đây.

Bảng 11

Thông số	Tỷ lệ (po/iv) của giá trị trung bình nhân	Khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ của giá trị trung bình nhân
$C_{\max}$ (ng/ml)	1,217	1,090 - 1,359
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/ml)	0,977	0,917 - 1,041

Tỷ lệ của giá trị trung bình nhân của $C_{\max}$ hoặc $AUC_{0-\infty}$ ở thời điểm sử dụng sản phẩm thuốc của ví dụ 26 so với thuốc tiêm edaravon ở thời điểm sử dụng nằm trong khoảng 0,8 - 1,25 đối với cả $C_{\max}$ và $AUC_{0-\infty}$. Khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ của giá trị trung bình nhân nằm trong khoảng 0,8 - 1,25 đối với $AUC_{0-\infty}$. Đối với $C_{\max}$, giới hạn dưới của khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ của giá trị trung bình nhân nằm trong khoảng 0,8 - 1,25, nhưng giới hạn trên của nó vượt quá khoảng này.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Hỗn dịch edaravon của sáng chế đặc biệt có ích dưới dạng chất điều trị ALS. Do đó, sáng chế có khả năng áp dụng công nghiệp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hỗn dịch edaravon để sử dụng qua đường miệng ở người, bao gồm:

các hạt edaravon;
chất phân tán; và
nước,

trong đó chất phân tán là một hoặc nhiều chất được chọn từ rượu polyvinyl, metylxenluloza, hypromenloza, este của axit béo sucroza và polysorbat, và

các hạt edaravon trong hỗn dịch có kích thước hạt D50 nằm trong khoảng từ 10µm đến 100µm và kích thước hạt D90 nằm trong khoảng từ 50µm đến 300µm.

2. Hỗn dịch theo điểm 1, trong đó chất phân tán là một hoặc hai chất được chọn từ rượu polyvinyl và metylxenluloza.

3. Hỗn dịch theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất phân tán là rượu polyvinyl.

4. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó rượu polyvinyl có độ xà phòng hóa nằm trong khoảng từ 86,5 đến 89,0, và dung dịch nước 4% của nó có độ nhớt động học nằm trong khoảng từ 3mm²/giây đến 55,7mm²/giây ở 20°C.

5. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó lượng pha trộn của chất phân tán nằm trong khoảng từ 0,001% (trọng lượng/thể tích) đến 1,0% (trọng lượng/thể tích).

6. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, còn bao gồm chất làm đặc.

7. Hỗn dịch theo điểm 6, trong đó chất làm đặc là một hoặc hai chất được chọn từ gôm xantan và bột tragacant.

8. Hỗn dịch theo điểm 6 hoặc 7, trong đó chất làm đặc là gôm xantan.

9. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 8, trong đó lượng pha trộn của chất làm đặc nằm trong khoảng từ 0,1% (trọng lượng/thể tích) đến 1,2% (trọng lượng/thể tích).

10. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó lượng pha trộn của các hạt edaravon nằm trong khoảng từ 0,06% (trọng lượng/thể tích) đến 36% (trọng lượng/thể tích).

11. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, còn bao gồm một hoặc nhiều chất phụ gia được chọn từ chất tạo ngọt, chất ổn định và chất điều hòa độ pH.

12. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 có độ nhớt nằm trong khoảng từ 50mPa · s đến 1750mPa · s.

13. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 có mật độ nằm trong khoảng từ 1g/ml đến 1,5g/ml.

14. Hỗn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó khi thử nghiệm hòa tan (dung dịch thử nghiệm: dung dịch thứ nhất; và tốc độ quay của cánh khuấy: 50 vòng/phút (round per minute, rpm)) được thực hiện theo Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopeia), tỷ lệ hòa tan của edaravon 30 phút sau khi bắt đầu thử nghiệm là lớn hơn hoặc bằng 80%.

15. Bộ kit để điều chế hỗn dịch edaravon sử dụng qua đường miệng ở người, bao gồm:

(A) chế phẩm rắn chứa các hạt edaravon; và

(B) dung dịch chất phân tán,

trong đó chất phân tán là một hoặc nhiều chất được chọn từ rượu polyvinyl, metylxenluloza, hypromenloza, este của axit béo sucroza và polysorbat, và

các hạt edaravon trong hỗn dịch có kích thước hạt D50 nằm trong khoảng từ 10µm đến 100µm và kích thước hạt D90 nằm trong khoảng từ 50µm đến 300µm.

1/1

Fig.1

