



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0048125

(51)^{2020.01} A61K 31/454; A61K 31/4535; A61P
25/18; A61K 9/16; A61K 9/48; A61K
31/439; A61K 9/00

(13) B

(21) 1-2021-02079

(22) 27/09/2019

(86) PCT/US2019/053429 27/09/2019

(87) WO/2020/069301 02/04/2020

(30) 62/738,333 28/09/2018 US

(45) 25/07/2025 448

(43) 26/07/2021 400A

(73) KARUNA THERAPEUTICS, INC. (US)

33 Arch Street, Suite 3110, Boston, Massachusetts 02110, United States of America

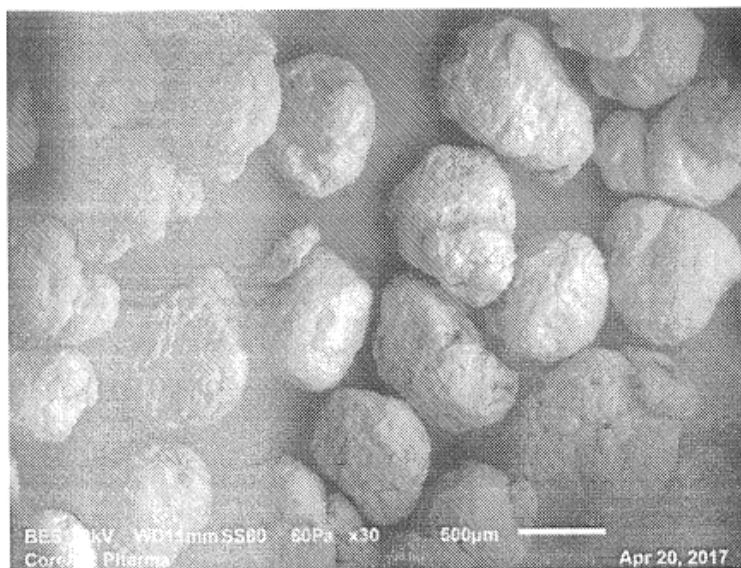
(72) Aimesther BETANCOURT (US); Bruce REHLAENDER (US); Roch THIBERT (US).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) DƯỢC PHẨM DÙNG QUA ĐƯỜNG UỐNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ CÁC RỐI LOẠN
ĐƯỢC CẢI THIỆN BẰNG SỰ HOẠT HÓA THỤ THỂ MUSCARINIC VÀ
PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(21) 1-2021-02079

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng qua đường uống, chứa nhiều hạt xanomelin có nhân bao gồm xanomelin hoặc muối của nó; và nhiều hạt trospium có nhân bao gồm muối của trospium.



HÌNH 2

Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm, và ứng dụng của chúng là dược phẩm để điều trị các rối loạn được cải thiện bằng cách hoạt hóa các thụ thể muscarinic ở đối tượng người hoặc động vật.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh tâm thần phân liệt ảnh hưởng đến khoảng từ 0,5 đến 1% dân số. Bệnh này được đặc trưng bởi tập hợp các triệu chứng được chia thành các triệu chứng dương tính (ví dụ, ảo giác, suy nghĩ ảo tưởng, v.v.), các triệu chứng âm tính (ví dụ, tách khỏi xã hội, mất khoái cảm, v.v.), và các triệu chứng nhận thức (ví dụ, không có khả năng xử lý thông tin, trí nhớ làm việc kém, v.v.). Bệnh nhân mà bị bệnh tâm thần phân liệt trải qua sự giảm sút chủ yếu ở chất lượng cuộc sống và tăng nguy cơ tử vong do nhiều yếu tố, như tỉ lệ tự tử tăng. Chi phí của bệnh tâm thần phân liệt đối với xã hội cao, vì người bị bệnh tâm thần phân liệt nhiều khả năng bị tổng giam, vô gia cư hoặc thất nghiệp.

Các phương pháp điều trị hiện có đối với bệnh tâm thần phân liệt dựa vào dopamin và các thụ thể serotonin, như là trường hợp với thuốc chống loạn thần thứ nhất, clorpromazin, được khám phá năm 1952. Trong hơn 60 năm, cùng dược lý học cơ bản đã là chuẩn chăm sóc ở bệnh tâm thần phân liệt. Các thuốc chống loạn thần hiện nay chỉ có hiệu quả đối với các triệu chứng dương tính, để lại các triệu chứng âm tính và nhận thức không được điều trị. Bệnh Alzheimer là vùng trị liệu khác trong đó đã có bằng chứng là cực kỳ khó để phát triển các liệu pháp mới, với tỉ lệ thành công chỉ là 0,4% đối với các phân tử mà đi vào phát triển lâm sàng và tiếp nhận phê duyệt phân phối thị trường. Các điều trị mới là cực kỳ cần thiết cho bệnh nhân ở các vùng này, nhưng việc phát triển là cực kỳ khó khăn mặc dù có nhiều nỗ lực đáng kể của các nhà khoa học và các nhà phát triển được chất trên toàn thế giới.

Việc hoạt hóa hệ thống muscarinic thông qua các chất chủ vận muscarinic có thể điều trị một số bệnh, như bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh trầm cảm, các rối loạn vận động, chứng nghiện thuốc, chứng đau, và sự thoái hóa

thần kinh, như các bệnh liên quan đến protein tau hoặc các bệnh liên quan đến synuclein. Các thụ thể tiết cholin muscarinic là các thụ thể ghép cặp với protein G với năm typ phụ thụ thể khác nhau (M1-M5), mỗi typ phụ trong số này được phát hiện trong CNS với sự phân bố mô khác nhau. Các typ phụ M1 và M4 được quan tâm ở dạng các đích trị liệu đối với nhiều bệnh khác nhau. Ví dụ, các chất ổn định tâm tính liti và axit valproic, được sử dụng để điều trị bệnh trầm cảm lưỡng cực, có thể sử dụng các hiệu quả của chúng qua hệ thống muscarinic cụ thể là qua thụ thể typ phụ M4. Bằng chứng di truyền học liên kết trực tiếp hệ thống muscarinic và chứng nghiện rượu.

Ở thử nghiệm đối chứng giả dược mù kép, các bệnh nhân tâm thần phân liệt sử dụng xanomelin, chất chủ vận thụ thể tiết cholin muscarinic với hoạt tính được ưu tiên tại các thụ thể typ phụ M1 và M4, bệnh tâm thần phân liệt được giảm nhẹ. Tuy nhiên, vì xanomelin cũng liên kết với các thụ thể muscarinic bên ngoài não, nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra, bao gồm các tác dụng phụ GI, tác dụng phụ cho tim và sự tiết nước bọt quá mức. Các tác dụng phụ có hại bị hạn chế bởi liều là vấn đề và dẫn đến tỉ lệ ngừng sử dụng rất cao (bao gồm tỉ lệ 56% rút lui ở nghiên cứu 26 tuần của bệnh Alzheimer) và cuối cùng là ngừng phát triển xanomelin. Bất chấp lời hứa hẹn ban đầu, sự phát triển xanomelin tạm dừng trong hơn 15 năm. Nhiều công ty đã cố gắng và thất bại trong việc phát triển các chất chủ vận thụ thể muscarinic cho các rối loạn CNS mà tránh các tác dụng phụ không chấp nhận được này, nhưng chưa có chất chủ vận nào như vậy được tiếp cận với thị trường. Các nỗ lực phát triển trong quá khứ tập trung vào hóa học thuốc để phát triển các phân tử mà dung nạp được nhiều hơn, thường là bằng cách chọn lọc các typ phụ M1 và M4 thay vì các typ phụ thụ thể muscarinic M2 và M3. Tuy nhiên, sự hoạt hóa M1 và/hoặc M4 ngoài não có thể vẫn gây ra sự không dung nạp liên quan đến muscarinic. Có rất ít tiến bộ đã được thực hiện để giảm thiểu các tác dụng bất lợi do sự hoạt hóa các thụ thể muscarinic ngoại vi.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vẫn có nhu cầu trong lĩnh vực đối với dược phẩm có khả năng dung nạp tăng đối với xanomelin, đặc biệt là để điều trị các rối loạn nhận thức và tâm thần. Các phương án và khía cạnh sau đây của chúng được mô tả và minh họa bằng các chế phẩm và phương pháp, được dùng để làm ví dụ và minh họa, không giới hạn phạm vi sáng chế. Theo các

phương án khác nhau, một hoặc nhiều vấn đề được mô tả trên đây đã được giảm hoặc được loại bỏ, trong khi các phương án khác hướng đến sự cải thiện khác.

Sáng chế đề xuất được phẩm dùng qua đường uống, chứa nhiều hạt xanomelin bao gồm xanomelin hoặc muối của nó; và nhiều hạt trospium bao gồm muối của trospium.

Theo các phương án nhất định, kích thước của hạt xanomelin nằm trong khoảng từ 0,425 mm đến 1,18 mm. Theo các phương án nhất định, kích thước của hạt xanomelin nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm. Theo các phương án nhất định, kích thước của hạt trospium nằm trong khoảng từ 0,425 mm đến 1,18 mm. Theo các phương án nhất định, kích thước của hạt trospium nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm.

Theo các phương án nhất định, hạt xanomelin chứa xanomelin nhiều gấp khoảng 2,5 lần so với hạt trospium chứa trospium clorua.

Theo các phương án nhất định, nhiều hạt xanomelin và nhiều hạt trospium có tốc độ hòa tan nhiều hơn khoảng 95% trong khoảng 45 phút đầu sau khi tiếp xúc với dung dịch chứa nước. Theo các phương án nhất định, tốc độ hòa tan nhiều hơn khoảng 95% xuất hiện trong khoảng 20 phút đầu sau khi tiếp xúc với dung dịch chứa nước.

Theo các phương án nhất định, khi được sử dụng cho bệnh nhân trong ít nhất 7 ngày ở liều 20 mg trospium hai lần một ngày, được phẩm dùng qua đường uống đem lại $C_{\max}$ trung bình của trospium tại 7850 ± 3360 pg/mL. Theo các phương án nhất định, khi được sử dụng cho bệnh nhân trong ít nhất 7 ngày ở liều 20 mg trospium hai lần một ngày, được phẩm dùng qua đường uống cung cấp AUC_{0-12} trung bình là 41900 ± 15500 giờ·pg/mL.

Theo các phương án nhất định, muối xanomelin là xanomelin tartrat. Theo các phương án nhất định, hạt xanomelin chứa từ 30% khối lượng đến 80% khối lượng xanomelin tartrat, như 66% khối lượng xanomelin tartrat. Theo các phương án nhất định, hạt xanomelin chứa từ 15% khối lượng đến 65% khối lượng xenluloza vi tinh thể, như 33,5% khối lượng xenluloza vi tinh thể. Theo các phương án nhất định, hạt xanomelin chứa từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc, như 0,5% khối lượng đá talc. Theo các phương án nhất định, hạt xanomelin chứa từ 30% khối lượng đến 80% khối lượng xanomelin tartrat, từ 15% khối lượng đến 65% khối lượng xenluloza vi tinh thể, và nằm

trong khoảng từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc. Theo các phương án nhất định, hạt xanomelin bao gồm 66% khối lượng xanomelin tartrat, 33,5% khối lượng xenluloza vi tinh thể, và 0,5% khối lượng đá talc.

Theo các phương án nhất định, muối trospium là trospium clorua. Theo các phương án nhất định, hạt trospium chứa từ 8% khối lượng đến 35% khối lượng trospium clorua, như 17,7% khối lượng trospium clorua. Theo các phương án nhất định, hạt trospium chứa từ 25% khối lượng đến 80% khối lượng xenluloza vi tinh thể, như 46,8% khối lượng xenluloza vi tinh thể. Theo các phương án nhất định, hạt trospium chứa từ 15% khối lượng đến 70% khối lượng lactoza monohydrat, như 35% khối lượng lactoza monohydrat. Theo các phương án nhất định, hạt trospium chứa từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc, như 0,5% khối lượng đá talc. Theo các phương án nhất định, hạt trospium chứa từ 8% khối lượng đến 35% khối lượng trospium clorua, từ 25% khối lượng đến 80% khối lượng xenluloza vi tinh thể, từ 15% khối lượng đến 70% khối lượng lactoza monohydrat, và nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc. Theo các phương án nhất định, hạt trospium bao gồm 17,7% khối lượng trospium clorua, 46,8% khối lượng xenluloza vi tinh thể, 35% khối lượng lactoza monohydrat, và 0,5% khối lượng đá talc.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm dùng qua đường uống còn bao gồm viên nang chứa nhiều hạt xanomelin và nhiều hạt trospium. Theo các phương án nhất định, viên nang có nồng độ liều là 50 mg bazơ tự do xanomelin và 20 mg trospium clorua. Theo các phương án nhất định, viên nang có nồng độ liều là 50 mg bazơ tự do xanomelin và 10 mg trospium clorua. Theo các phương án nhất định, viên nang có nồng độ liều là 75 mg bazơ tự do xanomelin và 20 mg trospium clorua. Theo các phương án nhất định, viên nang có nồng độ liều là 75 mg bazơ tự do xanomelin và 10 mg trospium clorua. Theo các phương án nhất định, viên nang có nồng độ liều là 125 mg bazơ tự do xanomelin và 30 mg trospium clorua. Theo các phương án nhất định, viên nang có nồng độ liều là 125 mg bazơ tự do xanomelin và 40 mg trospium clorua.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm dùng qua đường uống, chứa: nhiều hạt xanomelin có kích thước nằm trong khoảng từ 0,425 mm đến 1,18 mm, và nhân chứa từ 30% khối lượng đến 80% khối lượng xanomelin tartrat, từ 15% khối lượng đến 65% khối lượng xenluloza vi tinh thể, và nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 2% khối

lượng đá talc; và nhiều hạt trospium có kích thước nằm trong khoảng từ 0,425 mm đến 1,18 mm, và nhân chứa từ 8% khối lượng đến 35% khối lượng trospium, từ 25% khối lượng đến 80% khối lượng xenluloza vi tinh thể, từ 15% khối lượng đến 70% khối lượng lactoza monohydrat, và nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc; nhiều hạt xanomelin và nhiều hạt trospium có tỉ lệ hòa tan cao hơn khoảng 95% trong khoảng 45 phút đầu sau khi dạng liều này đi vào dung dịch chứa nước; và trong đó, khi được sử dụng cho bệnh nhân trong ít nhất 7 ngày ở liều 20 mg trospium hai lần một ngày, đem lại $C_{\max}$ trung bình của trospium tại 7850 ± 3360 pg/mL và AUC_{0-12} trung bình là 41900 ± 15500 giờ·pg/mL.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm dùng qua đường uống, bao gồm: viên nang chứa nhiều hạt xanomelin và nhiều hạt trospium; nhiều hạt xanomelin này có kích thước nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm, và nhân chứa từ 66% khối lượng xanomelin tartrat, 33,5% khối lượng xenluloza vi tinh thể, và 0,5% khối lượng đá talc; và nhiều hạt trospium này có kích thước nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm, và nhân chứa 17,7% khối lượng trospium clorua, 46,8% khối lượng xenluloza vi tinh thể, 35% khối lượng lactoza monohydrat, và 0,5% khối lượng đá talc; nhiều hạt xanomelin và nhiều hạt trospium có tỉ lệ hòa tan cao hơn khoảng 95% trong khoảng 20 phút đầu sau khi dạng liều đi vào trong dung dịch chứa nước; và trong đó, khi được sử dụng cho bệnh nhân trong ít nhất 7 ngày ở liều 20 mg trospium hai lần một ngày, đem lại $C_{\max}$ trung bình của trospium tại 7850 ± 3360 pg/mL và AUC_{0-12} trung bình là 41900 ± 15500 giờ·pg/mL.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp hoạt hóa các thụ thể muscarinic ở mẫu sinh học bao gồm bước cho mẫu sinh học này tiếp xúc với được phẩm dùng qua đường uống bất kỳ được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị rối loạn được cải thiện bằng cách hoạt hóa các thụ thể muscarinic ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị được phẩm dùng qua đường uống bất kỳ được mô tả ở đây. Theo các phương án nhất định, đối tượng này là người. Theo các phương án nhất định, rối loạn được chọn từ bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh trầm cảm, các rối loạn vận động, chứng đau, chứng nghiện thuốc, bệnh liên quan đến protein tau, và bệnh liên quan đến synuclein.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị rối loạn được cải thiện bằng cách hoạt hóa các thụ thể muscarinic ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước sử dụng tuần tự hoặc đồng sử dụng được phẩm dùng qua đường uống bất kỳ được mô tả ở đây; và chất trị liệu thứ hai.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dùng qua đường uống, chứa xanomelin và/hoặc muối của nó và ít hơn 0,5% khối lượng 3-[(4-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-5-hydroxyl-1-metylpyridin-1-ium. Sáng chế cũng đề xuất được phẩm dùng qua đường uống, chứa nhiều hạt xanomelin bao gồm xanomelin hoặc muối của nó và ít hơn 0,5% khối lượng 3-[(4-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-5-hydroxyl-1-metylpyridin-1-ium; và nhiều hạt trospium bao gồm muối của trospium.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dùng qua đường uống, chứa xanomelin và/hoặc muối của nó và trospium clorua để điều trị rối loạn muscarinic ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó khi được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị, chế phẩm này đủ để đem lại đặc tính huyết tương *in-vivo* bao gồm T_{max} trung vị đối với xanomelin là 2 giờ và T_{max} trung vị đối với trospium là 1 giờ. Theo các phương án nhất định, đặc tính huyết tương *in-vivo* còn bao gồm C_{max} được chuẩn hóa liều trung bình của xanomelin nằm trong khoảng từ 48,5 và 121,3 pg/mL/mg và C_{max} được chuẩn hóa liều trung bình của trospium nằm trong khoảng từ 156 và 375 pg/mL/mg. Theo các phương án nhất định, đặc tính huyết tương *in-vivo* còn bao gồm AUC_{0-12} được chuẩn hóa liều trung bình của xanomelin nằm trong khoảng từ 263 và 577 giờ·pg/mL/mg và AUC_{0-12} được chuẩn hóa liều trung bình của trospium nằm trong khoảng từ 881 và 2024 giờ·pg/mL/mg.

Các khía cạnh và những ưu điểm khác là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật khi tham khảo phần mô tả chi tiết sau đây. Trong khi dạng liều, phương pháp bào chế, và phương pháp điều trị để ảnh hưởng tới các phương án của sáng chế theo rất nhiều dạng, phần mô tả sau đây bao gồm các phương án cụ thể với hiểu biết rằng sự bộc lộ này chỉ mang tính minh họa, và không giới hạn sáng chế theo các phương án cụ thể được mô tả ở đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế sẽ dễ hiểu hơn từ phần mô tả chi tiết sau đây kết hợp với các hình vẽ kèm theo, trong đó các số tham chiếu giống nhau để chỉ các thành phần cấu tạo giống

nhau. Các hình vẽ đưa ra các phương án hoặc các khía cạnh minh họa của sáng chế và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Hình 1 thể hiện lịch trình và quy trình ổn định đối với các viên nang xanomelin/trospium.

Hình 2 là hình ảnh kính hiển vi điện tử quét (SEM) của các hạt xanomelin tartrat 66% ở độ phóng đại 30x thể hiện rằng các viên có kích thước nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm được sử dụng cho viên nang xanomelin/trospium.

Hình 3 là hình ảnh SEM của các hạt trospium clorua 17,7% ở độ phóng đại 30 lần chỉ ra rằng các viên có kích thước nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm được sử dụng cho viên nang xanomelin/trospium.

Hình 4 là đặc tính hòa tan của viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/20 mg chứa các hạt xanomelin và các hạt trospium Cl và được đo tại thời gian 0, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, và 6 tháng sau khi bảo quản tại 40°C/75%RH, cũng như 3 tháng sau khi bảo quản tại 25°C/60%RH.

Hình 5 là đặc tính hòa tan của viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/10 mg chứa các hạt xanomelin và các hạt trospium Cl và được đo tại thời gian 0, 1 tháng, 2 tháng, và 3 tháng sau khi bảo quản tại 40°C/75%RH cũng như 3 tháng sau khi bảo quản tại 25°C/60%RH.

Hình 6 thể hiện số liệu độ ổn định đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/10 mg được bảo quản tại 25°C/60%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, 6 tháng và 9 tháng.

Hình 7 thể hiện số liệu độ ổn định đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/10 mg được bảo quản tại 30°C/65%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 8 thể hiện số liệu độ ổn định đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/10 mg được bảo quản tại 40°C/75%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 9 là sự hòa tan đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/10 mg được bảo quản tại 25°C/60%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, 6 tháng, và 9 tháng.

Hình 10 là đặc tính hòa tan đối với viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/10 mg được bảo quản tại 30°C/65%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 11 là đặc tính hòa tan đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/10 mg được bảo quản tại 40°C/75%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 12 là đặc tính chất liên quan đến thành phần hoạt tính dược lý xanomelin đối với viên nang xanomelin/trospium Cl 50/10 mg và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, 6 tháng, và 9 tháng.

Hình 13 là đặc tính chất liên quan đến thành phần hoạt tính dược lý trospium clorua đối với viên nang xanomelin/trospium Cl 50/10 mg và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, 6 tháng, và 9 tháng.

Hình 14 là đặc điểm kỹ thuật đối với viên nang xanomelin/trospium Cl 50/10 mg.

Hình 15 thể hiện số liệu độ ổn định đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/20 mg được bảo quản tại 25°C/60%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 16 thể hiện số liệu độ ổn định đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/20 mg được bảo quản tại 30°C/65%RH và được đo tại thời gian 0 và 6 tháng.

Hình 17 thể hiện số liệu độ ổn định đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/20 mg được bảo quản tại 40°C/75%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 18 là sự hòa tan đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/20 mg được bảo quản tại 25°C/60%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, 6 tháng, và 9 tháng.

Hình 19 là đặc tính hòa tan đối với viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/20 mg được bảo quản tại 30°C/65%RH và được đo tại thời gian 0 và 6 tháng.

Hình 20 là đặc tính hòa tan đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 50/20 mg được bảo quản tại 40°C/75%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 21 là đặc tính chất liên quan đến thành phần hoạt tính dược lý xanomelin đối với viên nang xanomelin/trospium Cl 50/20 mg và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 22 là đặc tính chất liên quan đến thành phần hoạt tính dược lý trospium clorua đối với viên nang xanomelin/trospium Cl 50/20 mg và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 23 là đặc điểm kỹ thuật đối với viên nang xanomelin/trospium Cl 50/20 mg.

Hình 24 thể hiện số liệu độ ổn định đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 75/10 mg được bảo quản tại 25°C/60%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 25 thể hiện số liệu độ ổn định đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 75/10 mg được bảo quản tại 30°C/65%RH và được đo tại thời gian 0, và 6 tháng.

Hình 26 thể hiện số liệu độ ổn định đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 75/10 mg được bảo quản tại 40°C/75%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 27 là sự hòa tan đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 75/10 mg được bảo quản tại 25°C/60%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 28 là đặc tính hòa tan đối với viên nang xanomelin/trospium Cl, 75/10 mg được bảo quản tại 30°C/65%RH và được đo tại thời gian 0 và 6 tháng.

Hình 29 là đặc tính hòa tan đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 75/10 mg được bảo quản tại 40°C/75%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 30 là đặc tính chất liên quan đến thành phần hoạt tính dược lý xanomelin đối với viên nang xanomelin/trospium Cl 75/10 mg và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 31 là đặc tính chất liên quan đến thành phần hoạt tính dược lý trospium clorua đối với viên nang xanomelin/trospium Cl 75/10 mg và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 32 là đặc điểm kỹ thuật đối với viên nang xanomelin/trospium Cl 75/10 mg.

Hình 33 là sự hòa tan đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 75/20 mg được bảo quản tại 25°C/60%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 34 là độ hòa tan đối với viên nang xanomelin/trospium Cl, 75/20 mg được bảo quản tại 30°C/65%RH và được đo tại thời gian 0, và 6 tháng.

Hình 35 thể hiện số liệu độ ổn định đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 75/20 mg được bảo quản tại 40°C/75%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 36 là sự hòa tan đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 75/20 mg được bảo quản tại 25°C/60%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 37 là đặc tính hòa tan đối với viên nang xanomelin/trospium Cl, 75/20 mg được bảo quản tại 30°C/65%RH và được đo tại thời gian 0 và 6 tháng.

Hình 38 là đặc tính hòa tan đối với các viên nang xanomelin/trospium Cl, 75/20 mg được bảo quản tại 40°C/75%RH và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 39 là đặc tính chất liên quan đến thành phần hoạt tính dược lý xanomelin đối với viên nang xanomelin/trospium Cl 75/20 mg và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 40 là đặc tính chất liên quan đến thành phần hoạt tính dược lý trospium clorua đối với viên nang xanomelin/trospium Cl 75/20 mg và được đo tại thời gian 0, 3 tháng, và 6 tháng.

Hình 41 là đặc điểm kỹ thuật đối với viên nang xanomelin/trospium Cl 75/20 mg.

Hình 42 mô tả các nồng độ dược động học xanomelin trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) vào Ngày 1 đối với điều trị KarXT 50/20 hai lần một ngày trong tất cả các đoàn hệ của quần thể dược động học KAR-003.

Hình 43 mô tả các nồng độ dược động học xanomelin trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) bởi sự điều trị vào Ngày 3 đối với điều trị KarXT 50/20 hai lần một ngày trong tất cả các đoàn hệ của quần thể dược động học KAR-003.

Hình 44 mô tả các nồng độ dược động học xanomelin trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) bởi sự điều trị vào Ngày 7 đối với điều trị KarXT 50/20 hai lần một ngày trong tất cả các đoàn hệ của quần thể dược động học KAR-003.

Hình 45 mô tả các nồng độ dược động học xanomelin trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) bằng điều trị và thăm khám đối với quần thể dược động học KAR-003.

Hình 46 mô tả các nồng độ đáy dược động học xanomelin trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) bằng điều trị đối với quần thể dược động học KAR-003.

Hình 47 mô tả các nồng độ được động học trospium trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) vào Ngày 1 đối với điều trị KarXT 50/20 hai lần một ngày trong tất cả các đoàn hệ của quần thể được động học KAR-003.

Hình 48 mô tả các nồng độ được động học trospium trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) bằng điều trị vào Ngày 3 đối với quần thể được động học KAR-003.

Hình 49 mô tả các nồng độ được động học trospium trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) bằng điều trị vào Ngày 7 đối với quần thể được động học KAR-003.

Hình 50 mô tả các nồng độ được động học trospium trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) bằng điều trị và thăm khám đối với quần thể được động học KAR-003.

Hình 51 mô tả các nồng độ đáy được động học trospium trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) bằng điều trị và thăm khám đối với quần thể được động học KAR-003.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các từ chỉ số ít để chỉ một hoặc nhiều hơn một (tức là ít nhất là một) đối tượng. Ví dụ, "một phần tử" có nghĩa là một phần tử hoặc nhiều hơn một phần tử.

Thuật ngữ "bao gồm" và "chứa" là bao gồm, nghĩa mở, nghĩa là các phần tử bổ sung có thể được bao gồm.

Thuật ngữ "gồm" giới hạn các phần tử ở các phần tử được nêu ngoại trừ các tạp chất thường được kèm theo chúng.

Thuật ngữ "về cơ bản gồm" giới hạn các phần tử ở tại các phần tử cụ thể và các phần tử mà không ảnh hưởng về mặt vật chất đến các đặc tính cơ bản và mới của vật chất hoặc các bước.

Tất cả các phạm vi được nêu ở đây bao gồm tất cả các tập con có thể có và các tổ hợp bất kỳ của các phạm vi tập con này. Theo mặc định, các phạm vi bao gồm các đầu mút đã nêu, trừ khi có quy định khác, trong đó phạm vi các giá trị được đưa ra, mỗi giá trị xen giữa giới hạn trên và giới hạn dưới của phạm vi đó và bất kỳ giá trị đã nêu hoặc xen giữa khác trong phạm vi đã nêu đó, được bao gồm trong sáng chế. Giới hạn trên và dưới của các phạm vi nhỏ hơn này có thể độc lập được bao gồm trong các phạm vi nhỏ hơn, và cũng được bao gồm trong sáng chế, tùy theo giới hạn bị loại trừ cụ thể bất kỳ trong khoảng được nêu này. Khoảng giá trị được nêu bao gồm một hoặc cả hai

giới hạn, các phạm vi này ngoại trừ một trong hai hoặc cả hai giới hạn cũng dự tính là bộ phận của sáng chế.

Thuật ngữ "% khối lượng" là phần trăm khối lượng trên tổng khối lượng, ví dụ của nhân, hoặc lớp phủ ruột, hoặc tổng hạt, như được mô tả trong ngữ cảnh. Trừ khi được chỉ ra là khác, % khối lượng được nhằm để mô tả phần trăm khối lượng tính trên khối lượng chất khô (ví dụ, đối với nhân sau khi sấy khô).

Thuật ngữ "giải phóng có kiểm soát" được xác định là kiểu giải phóng kéo dài của nhân hoặc nhiều được chất, sao cho được chất được giải phóng trong một khoảng thời gian. Chế phẩm giải phóng có kiểm soát có động lực giải phóng mà dẫn đến các mức huyết thanh do được của được chất trong khoảng thời gian dài hơn những gì có thể xảy ra sau khi tiêm trong tĩnh mạch hoặc sau khi sử dụng dạng liều uống giải phóng tức thì. Giải phóng có kiểm soát, giải phóng chậm, giải phóng duy trì, giải phóng kéo dài, giải phóng thời gian dài, giải phóng trì hoãn có cùng định nghĩa ở đây.

Thuật ngữ "bao gồm" nghĩa là "bao gồm nhưng không bị giới hạn ở." "Bao gồm" và "bao gồm nhưng không bị giới hạn ở" được sử dụng thay thế nhau.

Thuật ngữ "động vật có vú" là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ về động vật có vú bao gồm người, động vật linh trưởng, bò, lợn, chó, mèo, và loài gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt và chuột cống).

Thuật ngữ "sử dụng ngoài đường tiêu hóa" và "được sử dụng ngoài đường tiêu hóa" được nhận biết trong lĩnh vực và để chỉ chế độ sử dụng không phải sử dụng trong ruột và sử dụng tại chỗ, luôn là bằng cách tiêm. Các chế độ này bao gồm nhưng không bị giới hạn ở tiêm và truyền trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, nội tủy mạc, trong bao khớp, trong ổ mắt, trong tim, trong da, trong màng bụng, trong khí quản, dưới da, dưới biểu bì, trong khớp, dưới bao khớp, dưới màng nhện, trong cột sống, và trong xương ức.

"Bệnh nhân," "đối tượng" hoặc "vật chủ" cần được điều trị bằng phương pháp theo sáng chế nghĩa là người hoặc động vật có vú không phải người.

Thuật ngữ "chất mang được dụng" được nhận biết trong lĩnh vực và để chỉ nguyên liệu, chế phẩm hoặc tá dược lỏng được dụng, như chất độn dạng lỏng hoặc dạng rắn, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc chất bao nang, liên quan đến việc mang hoặc

vận chuyển chế phẩm bất kỳ hoặc thành phần của nó từ một cơ quan hoặc bộ phận của cơ thể, đến cơ quan hoặc bộ phận khác của cơ thể. Mỗi chất mang phải "chấp nhận được" theo nghĩa là tương thích với chế phẩm và các thành phần của nó và không gây hại cho bệnh nhân. Một số ví dụ về các chất mà có thể đóng vai trò là chất mang được dùng bao gồm đường, như lactoza, 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; nhựa tragacan dạng bột; mạch nha; gelatin; đá talc; tá dược, như bơ ca cao và sáp cho thuốc đạn; dầu, như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu cây hoa rum, dầu vừng, dầu ôliu, dầu ngô và dầu đậu nành; glycol, như propylen glycol; rượu đa chức như glyxerin, sorbitol, mannitol và polyetylen glycol; este, như etyl oleat và etyl laurat; thạch; chất đệm, như magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không chứa chất gây sốt; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etylic; dung dịch đệm phosphat; và các chất tương hợp không độc khác được sử dụng trong các dược phẩm.

Thuật ngữ "muối được dùng" được nhận biết trong lĩnh vực và để chỉ muối được điều chế từ các axit hoặc bazơ tương đối không độc bao gồm axit và bazơ vô cơ và axit và bazơ hữu cơ, bao gồm, ví dụ, các chất được chứa trong chế phẩm theo sáng chế. Các axit không độc thích hợp bao gồm các axit vô cơ và hữu cơ như các axit axetic, benzensulfonic, benzoic, camphorsulfonic, xitric, etensulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrocloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, metansulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, axit tartaric, p-toluensulfonic, hydrocloric, hydrobromic, phosphoric, và axit sulfuric và các chất tương tự.

Thuật ngữ "điều trị" được nhận biết trong lĩnh vực và để chỉ sự làm thuyên giảm cũng như cải thiện ít nhất một triệu chứng của tình trạng bệnh hoặc rối loạn bất kỳ.

Tại các khu vực pháp lý cấm cấp bằng sáng chế cho các phương pháp được thực hiện trên cơ thể người, ý nghĩa của việc "dùng" chế phẩm cho đối tượng sẽ bị giới hạn ở việc kê đơn chất được kiểm soát mà đối tượng người này sẽ tự sử dụng bằng kỹ thuật bất kỳ (ví dụ, uống, hít, bôi tại chỗ, tiêm, nhét, v.v.). Sự giải thích hợp lý rộng nhất phù hợp với luật hoặc quy định xác định đối tượng có thể cấp bằng sáng chế được dự tính. Tại các khu vực pháp lý mà không cấm cấp bằng sáng chế cho phương pháp được thực

hiện trên cơ thể người, việc "dùng" các chế phẩm bao gồm cả phương pháp được thực hiện trên cơ thể người và các hoạt động nêu trên.

Thuật ngữ "chất trị liệu" được nhận biết trong lĩnh vực và để chỉ gốc hóa học bất kỳ mà là chất hoạt tính sinh học, sinh lý hoặc dược lý học tác động cục bộ hoặc toàn thân ở đối tượng. Các ví dụ về chất trị liệu, cũng để chỉ là "dược chất," được mô tả trong các tài liệu tham khảo đã biết rõ như *Merck Index* (tái bản lần thứ 14, *Physicians' Desk Reference* (tái bản lần thứ 64), và *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (tái bản lần thứ 12). Các chất trị liệu này bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các thuốc; vitamin; chất bổ sung khoáng; các chất được sử dụng để điều trị, ngăn ngừa, chẩn đoán, cứu chữa hoặc làm dịu bệnh hoặc ốm; các chất mà tác động đến cấu trúc hoặc chức năng của cơ thể, hoặc các tiền dược chất, mà trở nên có hoạt tính sinh học hoặc hoạt tính hơn sau khi chúng được đặt trong môi trường sinh lý.

Thuật ngữ "liệu pháp tâm lý" để chỉ liệu pháp không phải dược lý trong đó người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sử dụng nhiều kỹ thuật khác nhau bao gồm các tương tác bằng lời nói và các tương tác khác với bệnh nhân để tác động đến kết quả trị liệu tích cực. Các kỹ thuật này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, liệu pháp hành vi, liệu pháp nhận thức, liệu pháp tâm động học, liệu pháp phân tâm học, liệu pháp nhóm, tư vấn gia đình, liệu pháp nghệ thuật, liệu pháp âm nhạc, liệu pháp hướng nghiệp, liệu pháp chủ nghĩa nhân văn, liệu pháp hiện sinh, liệu pháp siêu cá nhân, liệu pháp thân chủ trọng tâm (còn được gọi là liệu pháp cá nhân là trọng tâm), liệu pháp Gestalt, liệu pháp phản hồi sinh học, liệu pháp hành vi cảm xúc hợp lý, liệu pháp thực tại, liệu pháp dựa trên phản ứng, liệu pháp Sandplay, liệu pháp động lực trạng thái, thôi miên và liệu pháp xác nhận. Liệu pháp tâm lý có thể bao gồm việc kết hợp hai hoặc nhiều kỹ thuật. Nhà trị liệu có thể lựa chọn và điều chỉnh các kỹ thuật dựa trên nhu cầu của đối tượng bệnh nhân và sự đáp ứng của bệnh nhân.

Thuật ngữ "rối loạn muscarinic" để chỉ bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ được cải thiện bằng cách hoạt hóa hệ thống muscarinic. Các bệnh như vậy bao gồm các bệnh trong đó sự hoạt hóa trực tiếp chính các thụ thể muscarinic hoặc ức chế các enzym cholinesteraza đã tạo ra tác dụng trị liệu.

Thuật ngữ "các bệnh liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt" và "các rối loạn liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt" bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, rối loạn tâm

thần phân liệt, chứng loạn thần, các rối loạn ảo tưởng, chứng loạn thần liên quan đến bệnh Alzheimer, chứng loạn thần liên quan đến bệnh Parkinson, bệnh trầm cảm tâm thần, rối loạn lưỡng cực, lưỡng cực với loạn thần, bệnh Huntington, chứng mất trí nhớ cơ thể Lewy, hoặc bệnh bất kỳ khác với các dấu hiệu tâm lý.

Thuật ngữ "các rối loạn vận động" bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, hội chứng Gilles de la Tourette, chứng mất điều hòa Friederich, chứng múa giật Huntington, hội chứng chân không nghỉ và các bệnh hoặc các rối loạn khác mà các triệu chứng của họ bao gồm vận động quá mức, tật máy giật và co cứng.

Thuật ngữ "các rối loạn tâm tính" bao gồm rối loạn trầm cảm lớn, bệnh trầm cảm mạn tính nhẹ, bệnh trầm cảm ngắn hạn tái phát, rối loạn trầm cảm nhỏ, rối loạn lưỡng cực, hưng cảm và lo âu.

Thuật ngữ "các rối loạn nhận thức" để chỉ bệnh hoặc rối loạn được đánh dấu bằng sự thiếu hụt nhận thức (ví dụ, có trí nhớ làm việc bất thường, không có khả năng giải quyết vấn đề, v.v.). Các bệnh bao gồm nhưng không bị giới hạn ở bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng mất trí (bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chứng mất trí liên quan đến AIDS, chứng mất trí trong bệnh mạch máu, chứng mất trí liên quan đến tuổi, chứng mất trí liên quan đến các cơ thể Lewy và chứng mất trí tự phát), bệnh Pick, các bệnh liên quan đến protein tau, các bệnh liên quan đến mệt mỏi, rối loạn học tập, chấn thương sọ não, bệnh tự kỷ, suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi, và bệnh Cushing, suy yếu nhận thức liên quan đến bệnh tự miễn.

Thuật ngữ "các rối loạn chú ý" để chỉ các bệnh hoặc tình trạng bệnh được đánh dấu bằng việc có khoảng chú ý bất thường hoặc giảm sút. Các bệnh bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, thiếu hụt nhận thức và rối loạn tăng động (ADHD), rối loạn thiếu hụt chú ý (ADD), hội chứng Dubowitz, hội chứng FG, hội chứng Down, chậm phát triển do thiếu hụt yếu tố sinh trưởng giống insulin I (IGF1), hội chứng bệnh gan não, và hội chứng Strauss.

Thuật ngữ "các rối loạn nghiện" để chỉ bệnh hoặc tình trạng bệnh được đánh dấu bằng việc nghiện hoặc phụ thuộc vào chất như được định nghĩa bởi *Diagnostic & Statistical Manual V* (DSM-5). Các rối loạn này được đặc trưng bởi sự phụ thuộc về thể chất, cai nghiện và dung nạp chất. Các chất này bao gồm nhưng không bị giới hạn ở rượu, cocain, các amphetamin, opioit, benzodiazepin, các chất hít, nicotin, các

barbiturat, cocain và cannabis. Các rối loạn nghiện cũng bao hàm các hành vi mà bệnh nhân thực hiện một cách cưỡng chế hoặc liên tục bất chấp các hậu quả tiêu cực rõ ràng. Ví dụ, nghiện cờ bạc (nghiện đánh bạc, hoặc đánh bạc ép buộc) được nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật là hành vi nghiện mà thường có hậu quả tàn phá. Theo các phương án nhất định, hành vi nghiện có thể là rối loạn đánh bạc trên Internet (nghiện đánh bạc), như được định nghĩa trong DSM-5.

Thuật ngữ "chứng đau" để chỉ sự chịu đựng hoặc khó chịu về thể chất gây ra do ốm hoặc bị thương. Chứng đau là trải nghiệm chủ quan và nhận thức về cơn đau được thực hiện bởi các bộ phận của hệ thần kinh trung ương (CNS). Luôn là sự kích thích có hại (ngoại biên) được truyền đến CNS sẵn sàng trước, nhưng chứng đau không phải luôn liên kết với sự cảm thụ đau. Phạm vi rộng chứng đau lâm sàng hiện có, bắt nguồn từ các cơ chế bệnh lý học tiềm ẩn khác nhau và cần các phương pháp điều trị khác nhau. Ba loại chính của chứng đau lâm sàng đã được phân tích đặc điểm: chứng đau cấp tính, chứng đau mạn tính, và chứng đau bệnh lý thần kinh.

Chứng đau lâm sàng cấp tính có thể là kết quả, ví dụ, từ chứng viêm hoặc tổn thương mô mềm. Loại đau này là thích nghi và có chức năng thích hợp sinh học của việc cảnh báo và cho phép làm liền và sửa chữa bộ phận cơ thể bị tổn thương sẵn để diễn ra không bị tổn thương. Chức năng bảo vệ đạt được bằng cách làm cho vùng bị thương hoặc bị nhiễm trùng và mô xung quanh quá mẫn với tất cả các kích thích sao cho có thể tránh được sự tiếp xúc với các kích thích bên ngoài bất kỳ. Cơ chế thần kinh tiềm ẩn loại đau lâm sàng này được hiểu rõ và kiểm soát được lý học của chứng đau lâm sàng cấp tính là sẵn có và có hiệu quả, ví dụ by bằng thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) lên đến các opioit tùy thuộc vào loại và phạm vi cảm giác của chứng đau.

Chứng đau lâm sàng mạn tính xuất hiện ở dạng tính bất thường cảm giác kéo dài kết quả từ bệnh lý ngoại biên đang tiếp diễn như bệnh ung thư hoặc bệnh viêm mạn tính (ví dụ, bệnh viêm khớp) hoặc có thể độc lập với các yếu tố kích hoạt ban đầu. Chứng đau mạn tính độc lập với các yếu tố kích hoạt ban đầu là thích nghi không tốt, không tạo ra tiến bộ về sự sống sót và thường điều trị không có hiệu quả.

Chứng đau bệnh lý thần kinh có thể được phân loại là ngoại biên hoặc trung ương. Chứng đau bệnh lý thần kinh ngoại biên gây ra bởi chấn thương hoặc nhiễm trùng của dây thần kinh cảm giác ngoại biên, trong khi chứng đau bệnh lý thần kinh trung ương

do tổn thương CNS và/hoặc cột sống. Cả chứng đau bệnh lý thần kinh ngoại biên và trung ương đều xảy ra mà không có tổn thương thần kinh ban đầu rõ ràng.

Thuật ngữ "chất kích hoạt" nghĩa là phân tử được mô tả là chất chủ vận, chất chủ vận một phần, chất đồng chủ vận, chất chủ vận sinh lý, chất tăng cường hiệu lực, chất kích thích, chất tăng cường hiệu lực biến cấu, chất điều biến biến cấu dương tính, chất chủ vận biến cấu, hoặc phân tử mà làm tăng hoạt tính hoặc sự truyền tín hiệu của thụ thể một cách trực tiếp hoặc gián tiếp.

Thuật ngữ "chất ức chế" nghĩa là phân tử được mô tả ở dạng chất đối kháng, chất đối kháng một phần, chất đối kháng cạnh tranh, chất đối kháng không cạnh tranh, chất đối kháng cảm, chất chủ vận nghịch đảo, chất đối kháng thuận nghịch, chất đối kháng sinh lý học, chất đối kháng không nghịch đảo, chất ức chế, chất ức chế thuận nghịch, chất ức chế không thuận nghịch, chất điều biến biến cấu âm tính, chất đối kháng biến cấu, hoặc phân tử mà làm giảm hoạt tính hoặc sự truyền tín hiệu của các thụ thể một cách trực tiếp hoặc gián tiếp.

Thuật ngữ "liều được dung nạp tối đa" nghĩa là liều cao nhất của dược chất hoặc trị liệu mà bệnh nhân có thể dùng mà không khiến bệnh nhân trải qua các tác dụng phụ không dung nạp được. Liều được dung nạp tối đa thường được xác định theo kinh nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng.

Thuật ngữ "thụ thể muscarinic" để chỉ các thụ thể được liên kết với protein G mà liên kết chất dẫn truyền thần kinh axetylcholin. Cho đến nay, năm typ phụ thụ thể muscarinic đã được xác định. "M1" nghĩa là typ phụ một của thụ thể muscarinic. "M2" nghĩa là typ phụ hai của thụ thể muscarinic. "M3" nghĩa là typ phụ ba của thụ thể muscarinic. "M4" nghĩa là typ phụ bốn của thụ thể muscarinic. "M5" nghĩa là typ phụ năm của thụ thể muscarinic.

Thuật ngữ "chất chống loạn thần" để chỉ dược chất mà làm giảm chứng loạn thần, các ảo giác hoặc ảo tưởng. Chất chống loạn thần bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở haloperidol, droperidol, chlorpromazin, fluphenazin, perphenazin, prochlorperazin, thioridazin, trifluoperazin, mesoridazin, periciazin, promazin, triflupromazin, levomepromazin, promethazin, pimozide, clorprothixen, flupenthixol, thiothixen, zuclopenthixol, clozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, ziprasidon, amisulprit, asenapin, paliperidon, zotepin, aripiprazol, bifeprunox, và tetrabenazin.

Thuật ngữ "chất giảm lo âu" để chỉ dược chất mà làm giảm lo âu, sợ hãi, hoang mang hoặc các cảm giác liên quan. Các dược chất này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các benzodiazepin (ví dụ, alprazolam, chlordiazepoxit, clonazepam, clorazepat, diazepam, lorazepam), buspiron, barbiturat (ví dụ, amobarbital, pentobarbital, secobarbital, phenobarbital), và hydroxyzin.

Thuật ngữ "chất chống trầm cảm" để chỉ dược chất mà làm giảm bệnh trầm cảm và các tình trạng liên quan (ví dụ, bệnh trầm cảm mạn tính nhẹ). Các dược chất này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI, ví dụ, citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertraline), chất ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrin (SNRI, ví dụ, desvenlafaxin, duloxetine, milnacipram, venlafaxin), mianserin, mirtazapin, chất ức chế tái hấp thu norepinephrin (ví dụ, atomoxetine, mazindol, reboxetin, viloxazin), bupropion, tianeptin, agomelatine, các chất chống trầm cảm ba vòng (ví dụ, amitriptylin, clomipramin, doxepin, imipramin, trimipramin, desipramin, nortriptylin, protriptylin), và chất ức chế monoamin oxidaza (ví dụ, isocarboxazid, moclobemide, phenelzine, selegiline, tranylecypromin).

Thuật ngữ "thuốc an thần" hoặc "thuốc giảm căng thẳng" để chỉ dược chất mà cảm ứng trạng thái mơ màng, thúc đẩy cảm giác mệt hoặc thèm ngủ, hoặc thúc đẩy trạng thái không có ý thức. Các dược chất này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, benzodiazepin, barbiturat (ví dụ, amobarbital, pentobarbital, secobarbital, phenobarbital), eszopiclone, zaleplon, zolpidem, và zopiclone.

Dược phẩm

Sự phát triển sớm của xanomelin, chất chủ vận thụ thể muscarinic, là liệu pháp đơn dược tạm dừng do các tác dụng phụ tiết cholin ngoại biên. Sáng chế đề xuất dạng liều với các động lực hòa tan có tác dụng trị liệu hiệu quả hơn đối với cả hai hoạt chất, được động lực học được tăng cường đối với trospium clorua, và sự tuân thủ dùng liều lớn hơn. Sáng chế cũng đề xuất dạng liều với nồng độ khác nhau và/hoặc tỉ lệ khác nhau của hai hoạt chất.

Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường uống, chứa nhiều hạt xanomelin bao gồm xanomelin hoặc muối của nó; và nhiều hạt trospium bao gồm muối của trospium. Theo các phương án nhất định, nhiều hạt xanomelin có nhân chứa xanomelin

hoặc muối của nó. Theo các phương án nhất định, nhiều hạt trospium có nhân chứa muối trospium.

Theo các phương án nhất định, vỏ viên nang bao gồm hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC) chứa các tập hợp tác biệt của các hạt dược chất chứa xanomelin tartrat hoặc trospium clorua trong đó các hạt dược chất này là thuộc kích thước so sánh được và giải phóng các hoạt chất một cách nhanh chóng và ở tỉ lệ về cơ bản là tương tự. Sau khi hòa tan vỏ viên nang trong dạ dày, các hạt dược chất có thể hòa tan trong dạ dày và/hoặc đi qua van môn vị vào trong tá tràng nguyên vẹn hoặc nguyên vẹn một phần, nhưng tỉ lệ của hai dược chất này, cả ở dạng hòa tan và dạng không hòa tan vẫn tương đối ổn định trong đường tiêu hóa tới khi dược chất được hấp thu.

Dạng bào chế cho mỗi hạt dược chất cho phép tính năng về cơ bản tương tự nhau từ hai hoạt chất ở các khoảng liều khác nhau, trong đó các hoạt chất được giải phóng vào trong huyết thanh máu tại tốc độ về cơ bản tương tự nhau và/hoặc đạt được T_{max} về cơ bản tương tự nhau. Theo các phương án nhất định, viên nang chứa 50 mg xanomelin ở dạng muối tartrat và 10 mg trospium clorua. Vì 50 mg xanomelin ở dạng bazơ tự do tương ứng với khoảng 76 mg xanomelin tartrat, tỉ lệ của các hoạt chất ở dạng bào chế này là khoảng 7,6 đến 1.

Sự khác nhau ở số lượng các hạt dược chất trong viên nang làm tăng khả năng tỉ lệ của các hạt dược chất không duy trì về cơ bản không đổi sau khi các hạt dược chất giải phóng và phân tán. Do đó, theo các phương án nhất định, hạt trospium được bào chế với tải lượng dược chất thấp hơn sao cho các liều hiệu quả của trospium và của xanomelin được chứa ở số lượng hạt đương lượng rõ ràng. Theo các phương án nhất định, mặc dù có sự chênh lệch ở các tải lượng dược chất, các hạt trospium và xanomelin giải phóng ở tốc độ tương tự nhanh. Ví dụ, nếu sự hòa tan của các viên nang được đánh giá bằng cách sử dụng thiết bị hòa tan Điển dược Mỹ (United States Pharmacopeia - USP), tỉ lệ phần trăm xanomelin được hòa tan về cơ bản bằng với tỉ lệ phần trăm của trospium clorua được hòa tan, như tại 10 phút, 20 phút, hoặc 30 phút.

Thuốc cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều muối dược dụng. Thuốc có thể bao gồm một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Thuốc có thể được sử dụng qua đường miệng. Thuốc có thể được phân phối qua đường miệng bằng cách sử dụng viên nén, viên ngậm, dạng lỏng, dạng nhũ hóa, dạng huyền phù, dạng giọt, viên nang, viên nén dài

hoặc các dạng gel và các phương pháp sử dụng qua đường miệng khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Thuốc có thể ở dạng liều mà giải phóng tức thì được chất. Theo phương án khác, thuốc có thể có dạng liều giải phóng có kiểm soát.

Thuốc có thể ở dạng liều mà sử dụng các phương pháp bào chế giải phóng có kiểm soát khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Theo phương án khác, thuốc được kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp, bao gồm liệu pháp tâm lý và được chất. Các chất trị liệu bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất chống loạn thần, chất giảm lo âu, thuốc chống trầm cảm, thuốc an thần, thuốc giảm căng thẳng và các sự can thiệp dược lý khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Chất trị liệu có thể nằm trong loại gồm nhiều hơn một được chất. Ví dụ, các benzodiazepin có thể được coi là chất giảm lo âu, thuốc an thần và thuốc giảm căng thẳng.

Tá dược hạt/nhân

Hạt và/hoặc nhân có thể bao gồm một hoặc nhiều tá dược. Theo một phương án, các tá dược bao gồm một hoặc nhiều chất độn, chất gắn kết và chất hoạt động bề mặt. Các thành phần tùy chọn khác bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất làm trượt, chất làm trơn, chất gây rã, chất làm phồng, và chất chống oxy hóa. Xanomelin hoặc muối được dùng của chúng và muối của trospium có thể ở dạng các chất nền riêng rẽ bên trong cùng một loại thuốc.

Lượng của bazơ tự do xanomelin trong nhân có thể là ít nhất 10% khối lượng hoặc ít nhất 15% khối lượng, hoặc ít nhất 20% khối lượng, hoặc ít nhất 25% khối lượng, hoặc ít nhất 30% khối lượng. Ví dụ, lượng xanomelin tartrat có thể là ít nhất 50% khối lượng, hoặc ít nhất 55% khối lượng, hoặc ít nhất 60% khối lượng, hoặc ít nhất 65% khối lượng, hoặc ít nhất 70% khối lượng, hoặc ít nhất 75% khối lượng, hoặc ít nhất 80% khối lượng, hoặc ít nhất 85% khối lượng của nhân, ví dụ nằm trong khoảng từ khoảng 60% khối lượng đến khoảng 90% khối lượng hoặc từ khoảng 65% khối lượng đến khoảng 85% khối lượng. Cần hiểu rằng tất cả các khoảng bao gồm các giá trị này là các điểm đầu mút được dự tính, ví dụ, ít nhất nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng đến khoảng 90% khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng đến khoảng 85% khối lượng, từ

khoảng 30% khối lượng đến khoảng 85% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 50% khối lượng đến khoảng 90% khối lượng. Theo các phương án nhất định, hạt xanomelin chứa từ 30% khối lượng đến 80% khối lượng xanomelin tartrat, như 66% khối lượng xanomelin tartrat.

Lượng của muối trospium trong nhân có thể là ít nhất 10% khối lượng hoặc ít nhất 15% khối lượng, hoặc ít nhất 20% khối lượng, hoặc ít nhất 25% khối lượng, hoặc ít nhất 30% khối lượng. Ví dụ, lượng của trospium clorua có thể là ít nhất 50% khối lượng, hoặc ít nhất 55% khối lượng, hoặc ít nhất 60% khối lượng, hoặc ít nhất 65% khối lượng, hoặc ít nhất 70% khối lượng, hoặc ít nhất 75% khối lượng, hoặc ít nhất 80% khối lượng, hoặc ít nhất 85% khối lượng của nhân, ví dụ nằm trong khoảng từ khoảng 60% khối lượng đến khoảng 90% khối lượng hoặc khoảng 65% khối lượng đến khoảng 85% khối lượng. Cần hiểu rằng tất cả các khoảng bao gồm các giá trị này là các điểm đầu mút được dự tính, ví dụ, ít nhất nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng đến khoảng 90% khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng đến khoảng 85% khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng đến khoảng 85% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 50% khối lượng đến khoảng 90% khối lượng. Theo các phương án nhất định, trospium là trospium clorua. Theo các phương án nhất định, hạt trospium chứa từ 8% khối lượng đến 35% khối lượng trospium clorua, như 17,7% khối lượng trospium clorua.

Theo phương án khác nữa, chất nền bao gồm polyme, ví dụ để thay đổi đặc tính giải phóng của hoạt chất trong chất nền. Theo phương án khác nữa, polyme bao gồm polyme hòa tan trong nước. Theo phương án khác nữa, polyme hòa tan trong nước được chọn từ Eudragit™ RI, rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, metyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, polyetylen glycol, và các hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác nữa, polyme bao gồm polyme không hòa tan trong nước. Theo phương án khác nữa, polyme không hòa tan trong nước được chọn từ Eudragit™ RS, etylxenluloza, xenluloza axetat, xenluloza propionat, xenluloza axetat propionat, xenluloza axetat butyrat, xenluloza axetat phtalat, xenluloza triaxetat, poly(metyl metacrylat), poly(etyl metacrylat), poly(butyl metacrylat), poly(isobutyl metacrylat), poly(hexyl metacrylat), poly(isodexyl metacrylat), poly(lauryl metacrylat), poly(phenyl metacrylat), poly(metyl acrylat), poly(isopropyl acrylat), poly(isobutyl acrylat), poly(octadexyl acrylat), poly(etylen), poly(etylen) tỉ trọng thấp, poly(etylen) tỉ

trọng cao, poly(propylen), poly(etylen terephthalat), poly(vinyl isobutyl etc), poly(vinyl axetat), poly(vinyl clorua), polyuretana, và các hỗn hợp của chúng.

Các chất độn bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, lactoza, sacaroza, glucoza, tinh bột, xenluloza vi tinh thể, xenluloza vi mịn, mannitol, sorbitol, canxi hydrophosphat, nhôm silicat, silic dioxit vô định hình, và natri clorua, tinh bột, và canxi phosphate dihydrat dibazơ. Theo một phương án, chất độn không hòa tan trong nước, mặc dù nó có thể hấp thụ nước. Theo một phương án, chất độn là chất hỗ trợ ép đùn tạo hạt. Chất hỗ trợ ép đùn tạo hạt có thể bao gồm một hoặc nhiều loại trong số crospovidon, carrageenan, chitosan, axit pectinic, glyxerit, β -cyclodextrin (β -CD), các dẫn xuất xenluloza, xenluloza vi tinh thể, xenluloza dạng bột, polyplasdon crospovidon, và polyetylen oxit. Theo một phương án, chất độn bao gồm xenluloza vi tinh thể.

Lượng của chất độn trong nhân xanomelin không bị giới hạn cụ thể. Theo các phương án, lượng của chất độn (ví dụ xenluloza vi tinh thể) có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10% khối lượng đến khoảng 70% khối lượng, hoặc khoảng 16% khối lượng đến khoảng 23% khối lượng, hoặc ít nhất 19% khối lượng hoặc ít nhất 19,5% khối lượng, ví dụ khoảng 20% khối lượng. Theo các phương án nhất định, hạt xanomelin chứa từ 15% khối lượng đến 65% khối lượng xenluloza vi tinh thể, như nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng đến 20% khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng đến 25% khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng đến 30% khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng đến 35% khối lượng, từ khoảng 35% khối lượng đến 40% khối lượng, từ khoảng 40% khối lượng đến 45% khối lượng, từ khoảng 45% khối lượng đến 50% khối lượng, từ khoảng 50% khối lượng đến 55% khối lượng, từ khoảng 55% khối lượng đến 60% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 60% khối lượng đến 65% khối lượng. Theo các phương án nhất định, hạt xanomelin bao gồm 33,5% khối lượng xenluloza vi tinh thể.

Lượng của chất độn trong nhân trospium không bị giới hạn cụ thể. Theo các phương án, lượng của chất độn (ví dụ xenluloza vi tinh thể hoặc lactoza) có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10% khối lượng đến khoảng 80% khối lượng, hoặc khoảng 16% khối lượng đến khoảng 23% khối lượng, hoặc ít nhất 19% khối lượng hoặc ít nhất 19,5% khối lượng, ví dụ khoảng 20% khối lượng. Theo các phương án nhất định, hạt trospium chứa từ 25% khối lượng đến 80% khối lượng xenluloza vi tinh thể, như nằm trong khoảng từ khoảng 25% khối lượng đến 30% khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng đến

35% khối lượng, từ khoảng 35% khối lượng đến 40% khối lượng, từ khoảng 40% khối lượng đến 45% khối lượng, từ khoảng 45% khối lượng đến 50% khối lượng, từ khoảng 50% khối lượng đến 55% khối lượng, từ khoảng 55% khối lượng đến 60% khối lượng, từ khoảng 60% khối lượng đến 65% khối lượng, từ khoảng 65% khối lượng đến 70% khối lượng, từ khoảng 70% khối lượng đến 75% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 75% khối lượng đến 80% khối lượng. Theo các phương án nhất định, hạt trospium bao gồm 46,8% khối lượng xenluloza vi tinh thể.

Theo các phương án nhất định, hạt trospium chứa từ 15% khối lượng đến 70% khối lượng lactoza monohydrat, như nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng đến 20% khối lượng, từ khoảng 20% khối lượng đến 25% khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng đến 30% khối lượng, từ khoảng 30% khối lượng đến 35% khối lượng, từ khoảng 35% khối lượng đến 40% khối lượng, từ khoảng 40% khối lượng đến 45% khối lượng, từ khoảng 45% khối lượng đến 50% khối lượng, từ khoảng 50% khối lượng đến 55% khối lượng, từ khoảng 55% khối lượng đến 60% khối lượng, từ khoảng 60% khối lượng đến 65% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 65% khối lượng đến 70% khối lượng. Theo các phương án nhất định, hạt trospium bao gồm 35% khối lượng lactoza monohydrat.

Chất gắn kết bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các xenluloza ete, methyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, propyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp hơn, hydroxypropylmethyl xenluloza (hypromelloza, ví dụ hypromelloza 2910, Methocel™ E), cacboxymethyl xenluloza, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa trước, acacia, tragacan, gelatin, polyvinyl pyrrolidon (povidon), polyvinyl pyrrolidon liên kết ngang, natri alginat, xenluloza vi tinh thể, và hydroxypropyl xenluloza được thế alkyl mạch ngắn. Theo một phương án, các chất gắn kết được chọn từ các chất gắn kết ướt. Theo một phương án, chất gắn kết được chọn từ xenluloza ete, ví dụ hypromelloza.

Lượng của chất gắn kết trong nhân xanomelin không bị giới hạn cụ thể. Theo các phương án, lượng của chất gắn kết (ví dụ hypromelloza) có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1% khối lượng đến khoảng 10% khối lượng, từ khoảng 2% khối lượng đến khoảng 8% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 4% khối lượng đến khoảng 6% khối lượng, ví dụ khoảng 5% khối lượng.

Lượng của chất gắn kết trong nhân trospium không bị giới hạn cụ thể. Theo các phương án, lượng của chất gắn kết (ví dụ hypromelloza) có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1% khối lượng đến khoảng 10% khối lượng, từ khoảng 2% khối lượng đến khoảng 8% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 4% khối lượng đến khoảng 6% khối lượng, ví dụ khoảng 5% khối lượng.

Chất hoạt động bề mặt bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất hoạt động bề mặt anion, bao gồm natri lauryl sulfat, natri deoxycholát, dioctyl natri sulfosuxinat, và natri stearyl fumarat, chất hoạt động bề mặt phi ion, bao gồm polyoxyetylen ete, và polysorbat 80, và chất hoạt động bề mặt cation, bao gồm các hợp chất amoni bậc bốn. Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt được chọn từ các chất hoạt động bề mặt anion, ví dụ natri lauryl sulfat.

Lượng của chất hoạt động bề mặt, ví dụ ở dạng chất hỗ trợ xử lý, trong nhân xanomelin không bị giới hạn cụ thể. Theo các phương án, lượng của chất hoạt động bề mặt (ví dụ xenluloza vi tinh thể) có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% khối lượng đến khoảng 1% khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng đến khoảng 0,8% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 0,4% khối lượng đến khoảng 0,6% khối lượng, ví dụ khoảng 0,5% khối lượng.

Lượng của chất hoạt động bề mặt, ví dụ ở dạng chất hỗ trợ xử lý, trong nhân trospium không bị giới hạn cụ thể. Theo các phương án, lượng của chất hoạt động bề mặt (ví dụ natri lauryl sulfat) có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% khối lượng đến khoảng 1% khối lượng, từ khoảng 0,2% khối lượng đến khoảng 0,8% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 0,4% khối lượng đến khoảng 0,6% khối lượng, ví dụ khoảng 0,5% khối lượng.

Chất gây rã bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, tinh bột, natri cacboxymetyl xenluloza liên kết ngang, carmelloza natri, carmelloza canxi, polyvinyl pyrrolidon liên kết ngang, và natri tinh bột glycolat, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, và hydroxypropyl tinh bột.

Chất làm trượt bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, polyetylen glycol có liên kết phân tử khác nhau, magie stearat, canxi stearat, canxi silicat, silic dioxit hun khói, magie cacbonat, magie lauryl sulfat, nhôm stearat, axit stearic, axit palmitic, xetanol, stearol, và đá talc.

Chất làm trơn bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, nhôm stearat, và đá talc được thấm silic. Theo các phương án nhất định, hạt xanomelin chứa từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc, như 0,5% khối lượng đá talc. Theo các phương án nhất định, hạt trospium chứa từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc, như 0,5% khối lượng đá talc.

Theo các phương án nhất định, chế phẩm còn bao gồm bao gồm một hoặc nhiều chất chống oxy hóa. Các ví dụ về các chất chống oxy hóa được dụng bao gồm: (1) các chất chống oxy hóa tan trong nước, như axit ascorbic, xystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfít, natri sulfít và các chất tương tự; (2) các chất chống oxy hóa tan trong dầu, như ascorbyl palmitat, hydroxylanisol được butyl hóa (BHA), hydroxytoluen được butyl hóa (BIIT), lexithin, propyl gallat, alpha-tocopherol, và các chất tương tự; và (3) các chất tạo chelat kim loại, như axit xitric, axit etylendiamin tetraaxetic (EDTA), sorbitol, axit tartaric, axit phosphoric, và các axit tương tự. Theo các phương án nhất định, chế phẩm bao gồm ít hơn 1% khối lượng chất chống oxy hóa, như 0,9% khối lượng, 0,8% khối lượng, 0,7% khối lượng, 0,6% khối lượng, 0,5% khối lượng, 0,4% khối lượng, 0,3% khối lượng, 0,2% khối lượng, 0,1% khối lượng, 0,09% khối lượng, 0,08% khối lượng, 0,07% khối lượng, 0,06% khối lượng, 0,05% khối lượng, 0,04% khối lượng, 0,03% khối lượng, 0,02% khối lượng, hoặc 0,01% khối lượng. Theo các phương án nhất định, chế phẩm này bao gồm khoảng 0,05% khối lượng BHT hoặc 0,5% khối lượng axit ascorbic. Theo các phương án nhất định, chất chống oxy hóa có mặt trong nhân xanomelin hoặc hạt xanomelin.

Theo các phương án nhất định, hạt xanomelin chứa từ 30% khối lượng đến 80% khối lượng xanomelin tartrat, từ 15% khối lượng đến 65% khối lượng xenluloza vi tinh thể, và nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc. Theo các phương án nhất định, hạt trospium chứa từ 0,2% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc, như 0,5% khối lượng đá talc. Theo các phương án nhất định, hạt trospium chứa từ 8% khối lượng đến 35% khối lượng trospium clorua, từ 25% khối lượng đến 80% khối lượng xenluloza vi tinh thể, từ 15% khối lượng đến 70% khối lượng lactoza monohydrat, và nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc.

Theo các phương án nhất định, hạt được chất xanomeline tartrat bao gồm 66% khối lượng xanomelin tartrat, 33,5% khối lượng xenluloza vi tinh thể, và 0,5% khối

lượng đá talc. Theo các phương án nhất định, hạt trospium clorua bao gồm 17,7% khối lượng trospium clorua, 46,8% khối lượng xenluloza vi tinh thể, 35% khối lượng lactoza monohydrat, và 0,5% khối lượng đá talc. Trong ví dụ này, các hạt xanomelin tartrat chứa xanomelin nhiều hơn khoảng 2,5 lần so với hạt trospium clorua chứa trospium clorua.

Tùy thuộc vào yêu cầu định liều, viên nang có thể được bào chế với lượng khác nhau của các hạt xanomelin tartrat và trospium clorua. Theo các phương án khác nhau, viên nang chứa 50 mg xanomelin và 10 mg trospium clorua, 50 mg xanomelin và 20 mg trospium clorua, 75 mg xanomelin và 10 mg trospium clorua, 75 mg xanomelin và 20 mg trospium clorua, 125 mg xanomelin và 30 mg trospium clorua, hoặc 125 mg xanomelin và 40 mg trospium clorua. Theo các phương án nhất định, viên nang chứa 25 mg xanomelin ở dạng xanomelin tartrat và 10 mg trospium clorua. Theo các phương án nhất định, viên nang chứa 50 mg xanomelin ở dạng xanomelin tartrat và 10 mg trospium clorua. Theo các phương án nhất định, viên nang chứa 50 mg xanomelin ở dạng xanomelin tartrat và 20 mg trospium clorua. Theo các phương án nhất định, viên nang chứa 75 mg xanomelin ở dạng xanomelin tartrat và 10 mg trospium clorua. Theo các phương án nhất định, viên nang chứa 75 mg xanomelin ở dạng xanomelin tartrat và 20 mg trospium clorua. Theo các phương án nhất định, viên nang chứa 125 mg xanomelin ở dạng xanomelin tartrat và 20 mg trospium clorua. Theo các phương án nhất định, viên nang chứa 125 mg xanomelin ở dạng xanomelin tartrat và 40 mg trospium clorua.

Theo phương án khác, thuốc chứa từ năm miligam đến 700 miligam xanomelin. Theo một phương án, thuốc chứa từ 25 miligam đến 300 miligam xanomelin.

Theo phương án khác, thuốc chứa từ một milligram đến 400 miligam trospium clorua. Theo một phương án, thuốc chứa từ 6,5 miligam đến 200 miligam trospium clorua.

Theo một phương án, trospium clorua giải phóng kéo dài được sử dụng là trospium clorua trong thuốc. Theo phương án khác, thuốc chứa từ một milligram đến 400 miligam trospium clorua giải phóng kéo dài. Theo một phương án, thuốc chứa từ 6,5 miligam đến 200 miligam trospium clorua giải phóng kéo dài.

Theo một phương án, thuốc chứa 75 mg hoặc 225 miligam xanomelin, và cùng thuốc này chứa 20 mg hoặc 40 miligam trospium clorua. Theo phương án khác, thuốc

chứa 75 mg hoặc 225 miligam xanomelin, và thuốc khác được đồng sử dụng chứa 20 mg hoặc 40 miligam trospium clorua.

Các lớp phủ hạt

Theo các phương án khác, các hạt có thể được phủ bằng cách lớp phủ chức năng hoặc không chức năng, ví dụ để tạo thẩm mỹ, xử lý, hoặc ổn định. Theo các phương án nhất định, các hạt có thể được phủ với lớp phủ nhạy pH sao cho chúng không hòa tan trong độ pH thấp của dạ dày. Lớp phủ không chức năng có thể được sử dụng để duy trì sự tách hóa học giữa các hạt hoặc cho lý do mỹ phẩm.

Theo phương án khác nữa, chế phẩm giải phóng có kiểm soát bao gồm lớp phủ bán thấm. Xanomelin và trospium clorua có thể ở các lớp phủ khác nhau trong cùng chế phẩm. Theo phương án khác, xanomelin và trospium clorua có thể ở các lớp phủ khác nhau trong các chế phẩm khác nhau hoặc các tá dược lỏng định liều khác nhau. Theo phương án khác nữa, lớp phủ bán thấm bao gồm polyme. Theo phương án khác nữa, chế phẩm giải phóng có kiểm soát bao gồm chất nền mà tạo huyền phù xanomelin và trospium clorua.

Theo các phương án nhất định, sự phân bố của các độ dày lớp phủ có thể được nêu trong sự tăng khối lượng của chất liệu làm lớp phủ tính trên tổng khối lượng của các hạt được phủ. Do đó, theo một phương án, sự phân bố của độ dày lớp phủ là ít nhất 2% tính trên tổng khối lượng của các hạt được phủ. Theo phương án khác, sự phân bố của độ dày lớp phủ là ít nhất 3%. Theo phương án khác, sự phân bố của độ dày lớp phủ là ít nhất 4%. Theo phương án khác, sự phân bố của độ dày lớp phủ là ít nhất 5%. Theo phương án khác, sự phân bố của độ dày lớp phủ là ít nhất 6%. Theo phương án khác, sự phân bố của độ dày lớp phủ là ít nhất 7%. Theo phương án khác, sự phân bố của độ dày lớp phủ là ít nhất 8%. Theo phương án khác, sự phân bố của độ dày lớp phủ là ít nhất 9%. Theo phương án khác, sự phân bố của độ dày lớp phủ là ít nhất 10%. Theo phương án khác, sự phân bố của độ dày lớp phủ là ít nhất 11%. Theo phương án khác, sự phân bố của độ dày lớp phủ là ít nhất 12%. Theo phương án khác, sự phân bố của độ dày lớp phủ là ít nhất 13%. Theo phương án khác, sự phân bố của độ dày lớp phủ là ít nhất 14%.

Ví dụ, sự chênh lệch ở độ dày lớp phủ từ hạt này đến hạt khác có thể nằm trong khoảng +/- 1-7% tính trên tổng khối lượng của các hạt được phủ. Sự phân bố của độ dày lớp phủ có thể nằm trong khoảng từ khoảng 2% đến khoảng 14% tính trên khối

lượng của các hạt được phủ, như nằm trong khoảng từ khoảng 3% đến khoảng 13%, từ khoảng 4% đến khoảng 12%, từ khoảng 5% đến khoảng 11%, từ khoảng 6% đến khoảng 10%, từ khoảng 7% đến 9%, từ khoảng 3% đến 14%, từ khoảng 4% đến 14%, từ khoảng 4% đến 13%, hoặc nằm trong khoảng từ 4% đến khoảng 12%.

Theo một phương án, sự hấp thụ (diện tích dưới đường cong, AUC) của dạng liều khi được dùng qua đường miệng được tăng một cách có lợi, so với các dạng liều khác của xanomelin hoặc trospium clorua. Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết bất kỳ, sự tăng hấp thụ bị ảnh hưởng bởi dạng liều thể hiện đặc tính giải phóng giả kéo dài. Đặc tính giải phóng giả kéo dài bị ảnh hưởng bởi một hoặc nhiều yếu tố, bao gồm sự phân bố của độ dày lớp phủ khi có mặt, sự phân bố cỡ hạt, và các hạt có hình dạng hạt bất thường. Ví dụ, theo một phương án trong đó các hạt có sự phân bố độ dày hạt, đối với các hạt có lớp phủ tương đối mỏng, lớp phủ hòa tan hoàn toàn ở độ pH kích hoạt tương đối nhanh chóng để giải phóng các thành phần xanomelin và/hoặc trospium clorua, trong khi đối với các hạt có lớp phủ tương đối dày, lớp phủ mất thời gian lâu hơn một chút để hòa tan hoàn toàn và giải phóng các thành phần xanomelin và/hoặc trospium clorua. Theo một phương án trong đó các hạt có sự phân bố cỡ hạt và/hoặc hình dạng hạt bất thường, thời gian truyền qua ruột của hạt có thể bị thay đổi do cỡ và/hoặc hình dạng hạt, sao cho thời gian truyền qua tới khi đạt đến độ pH hòa tan lớp phủ được thay đổi, do đó góp phần vào đặc tính giải phóng giả kéo dài. Theo phương án khác, dạng liều thể hiện các đặc tính C_{max} và/hoặc AUC về cơ bản tương đương (đương lượng sinh học) khi sử dụng qua đường miệng bên trong vỏ viên nang hoặc không có vỏ viên nang.

Theo các phương án nhất định, dạng liều tạo ra đường cong hấp thụ tiến triển và dự đoán được. Theo một phương án, T_{max} của dạng liều khi được dùng qua đường miệng là ổn định hơn trên cơ sở liều so với liều, vì các hạt được phủ riêng rẽ. T_{max} nhất quán, dự đoán được có thuận lợi để đạt được hiệu quả điều trị ổn định, kéo dài hơn. Ví dụ, sự thay đổi liên quan đến liều ở độ dày lớp phủ hoặc các ảnh hưởng khác đến sự hòa tan lớp phủ tác động chỉ một phần của xanomelin và trospium clorua ở dạng liều và có xu hướng dẫn đến hành vi giải phóng giả kéo dài. Ngược lại, các viên nang được phủ chứa các vi cầu xanomelin và trospium clorua thể hiện tính biến thiên đáng kể ở thời gian hấp thụ từ viên nang đến viên nang.

Theo các phương án nhất định, được phẩm dùng qua đường uống bao gồm xanomelin và/hoặc muối của nó và trospium clorua để điều trị rối loạn muscarinic ở bệnh nhân cần điều trị, mà khi được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị, được phẩm này đủ để đem lại đặc tính huyết tương *in-vivo* bao gồm T_{max} trung vị đối với xanomelin là 2 giờ và T_{max} trung vị đối với trospium là 1 giờ. Theo các phương án nhất định, đặc tính huyết tương *in-vivo* còn bao gồm C_{max} được chuẩn hóa với liều trung bình nằm trong khoảng từ 48,5 và 121,3 pg/mL/mg. Theo các phương án nhất định, đặc tính huyết tương *in-vivo* còn bao gồm C_{max} được chuẩn hóa với liều trung bình nằm trong khoảng từ 156 và 375 pg/mL/mg. Theo các phương án nhất định, đặc tính huyết tương *in-vivo* còn bao gồm AUC_{0-12} được chuẩn hóa với liều trung bình của xanomelin nằm trong khoảng từ 263 và 577 giờ·pg/mL/mg. Theo các phương án nhất định, đặc tính huyết tương *in-vivo* còn bao gồm AUC_{0-12} được chuẩn hóa với liều trung bình của trospium nằm trong khoảng từ 881 và 2024 giờ·pg/mL/mg. Theo các phương án nhất định, đặc tính huyết tương *in-vivo* còn bao gồm C_{max} trung bình của trospium tại 7850 ± 3360 pg/mL. Theo các phương án nhất định, đặc tính huyết tương *in-vivo* còn bao gồm AUC_{0-12} trung bình là 41900 ± 15500 giờ·pg/mL.

Theo phương án khác, dạng liều thể hiện độ ổn định bảo quản có lợi, ví dụ như được đo bằng lượng của xanomelin có mặt sau khi bảo quản và/hoặc bằng tổng lượng các chất có liên quan. Độ ổn định bảo quản có thể được đánh giá sau khi bảo quản tại các điều kiện môi trường điển hình (ví dụ 25°C và độ ẩm tương đối 60%) hoặc ở các điều kiện ổn định tăng bao gồm nhiệt độ và/hoặc độ ẩm tăng.

Dạng liều và phương pháp được dự tính để bao gồm các phương pháp về tổ hợp bất kỳ của một hoặc nhiều yếu tố, dấu hiệu và bước tùy chọn bổ sung được mô tả thêm dưới đây (bao gồm các yếu tố được thể hiện trong các Hình vẽ và các Ví dụ), trừ khi được nêu ra là khác. Việc đề cập đến hạt và các tính chất của nó có áp dụng giống như tập hợp các hạt (ví dụ, nhiều hạt này). Cũng như vậy, việc đề cập đến nhân và các tính chất của nó áp dụng giống như tập hợp các nhân (ví dụ, nhiều nhân này).

Các chất phủ trong ruột (kháng dạ dày), ví dụ polyme, có thể là chất mà sẽ hòa tan trong dịch ruột ở độ pH cao hơn độ pH của dạ dày, ví dụ pH lớn hơn 4,5, như trong ruột non, và do đó cho phép giải phóng hoạt chất ở các vùng của ruột non và về cơ bản không ở phần trên của đường GI. Theo một phương án, chất dùng trong ruột bắt đầu để

hòa tan trong dung dịch chứa nước ở pH nằm trong khoảng từ khoảng 4,5 và khoảng 5,5. Theo phương án khác, chất dùng trong ruột hòa tan nhanh chóng trong dung dịch chứa nước tại pH nằm trong khoảng từ là khoảng 5. Theo phương án khác, chất dùng trong ruột hòa tan nhanh chóng trong dung dịch chứa nước tại pH nằm trong khoảng từ là khoảng 5,5.

Ví dụ, chất nhạy pH không hòa tan đáng kể tới khi dạng liều đã không còn trong dạ dày. Độ pH của ruột non tăng dần từ khoảng 4,5 đến khoảng 6,5 trong hành tá tràng đến khoảng 7,2 trong các phần xa của ruột non (hồi tràng). Để tạo ra khả năng hòa tan có thể dự đoán được tương ứng với thời gian truyền qua ruột non khoảng 3 giờ (ví dụ, 2–3 giờ) và cho phép giải phóng có thể tái tạo ở đó, lớp phủ phải bắt đầu hòa tan trong phạm vi pH của tá tràng và tiếp tục hòa tan ở phạm vi pH bên trong ruột non. Do đó, lượng (độ dày) của lớp phủ trong ruột phải đủ để được hòa tan về cơ bản trong thời gian vận chuyển khoảng ba giờ bên trong ruột non (ví dụ, đoạn gần và nằm trong khoảng từ ruột non).

Chất dùng trong ruột thích hợp (kháng dạ dày) bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, polyvinyl pyrrolidon liên kết ngang; polyvinylpyrrolidon không liên kết ngang; hydroxypropylmetyl xenluloza phtalat, hydroxypropylmetyl xenluloza axetat succinat, xenluloza axetat succinat; xenluloza axetat phtalat, hydroxypropylmetyl xenluloza axetat succinat, xenluloza axetat trimellitat; tinh bột axetat phtalat; polyvinyl axetat phtalat; cacboxymetyl xenluloza; metyl xenluloza phtalat; metyl xenluloza succinat; metyl xenluloza phtalat succinat; axit metyl xenluloza phtalic bán este; etyl xenluloza succinat; cacboxymetyl amit; kali metacrylat divinylbenzen copolyme; rượu polyvinyl; polyoxyetylen glycol; polyetylen glycol; natri alginat; galactomannan; cacboxypolymetylen; natri cacboxymetyl tinh bột; các copolyme của axit acrylic và/hoặc axit metacrylic với các monome được chọn từ các loại sau đây: metyl metacrylat, etyl metacrylat, etyl acrylat, butyl metacrylat, hexyl metacrylat, dexyl metacrylat, lauryl metacrylat, phenyl metacrylat, metyl acrylat, isopropyl acrylat, isobutyl acrylat, hoặc octadexyl acrylat, ví dụ các loạt Eudragit™ -L và -S, bao gồm L 100-55, L 30 D-55, L 100, S 100, L 12,5, và S 12,5, có sẵn từ Evonik Industries; polyvinyl axetat; chất béo; dầu; sáp; rượu béo; senlac; zein; gluten; copolyme của etylacrylat-anhydrit axit maleic; copolyme của anhydride axit maleic-vinyl metyl etc; copolyme của styrol-axit maleic; anhydrit axit 2-etyl-hexyl-acrylat maleic; copolyme

của axit crotonic-vinyl axetat; copolyme của axit glutaminic/este của axit glutamic; cacboxymetyletylxenluloza glyxerol monoctanoat; polyarginin; poly(etylen); poly(propylen); poly(etylen oxit); poly(etylen terephtalat); poly(vinyl isobutyl ete); poly(vinyl clorua); và polyuretán. Tổ hợp của các chất dùng trong ruột cũng có thể được sử dụng. Theo một phương án, chất dùng trong ruột được hòa tan nhanh chóng tại độ pH 5,5 và cao hơn, để tạo ra sự hòa tan nhanh trong ruột trên. Ví dụ, chất dùng trong ruột có thể được chọn từ copolyme của axit metacrylic và metyl metacrylat, và copolyme của axit metacrylic và etyl acrylat. Ví dụ, polyme trong ruột là poly(axit metacrylic co-etyl acrylat)1:1 (Eudragit™ L 30 D-55 và Eudragit™ L 100-55).

Các ví dụ thích hợp khác với lớp phủ trong ruột bao gồm sáp ong và glyxeryl monostearat; sáp ong, senlac và xenluloza; và rượu xetylic, matit và senlac, và senlac và axit stearic; polyvinyl axetat và etyl xenluloza; và copolyme trung tính của các este của axit polymetacrylic (Eudragit™ L 30D); các copolyme của axit metacrylic và metyleste axit metacrylic, hoặc copolyme trung tính của các este axit polymetacrylic chứa các stearat kim loại. Các lớp phủ này bao gồm các hỗn hợp của các chất béo và các axit béo, senlac và các dẫn xuất của senlac và các xenluloza phtalat có tính axit, ví dụ, các chất có chứa cacboxyl tự do.

Một hoặc nhiều chất tạo dẻo có thể được bổ sung vào các polyme dùng trong ruột để làm tăng tính mềm dẻo và giảm tính giòn của chúng, như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các chất tạo dẻo thích hợp bao gồm, ví dụ, butyl xitrat, trietyl xitrat, dietyl phtalat, dibutyl sebacat, polyetylen glycol (PEG, như PEG 6000), axetyl trietyl xitrat, và triacetin. Theo một phương án, các chất tạo dẻo là trietyl xitrat. Trong khi một số chất dùng trong ruột mềm dẻo và không cần chất tạo dẻo, các polyme dễ gãy hơn (ví dụ, các loại Eudragit™ L/S, Eudragit™ RL/RS, và Eudragit™ FS 30 D) có lợi từ các chất tạo dẻo, ví dụ nằm trong khoảng từ năm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 30% khối lượng tính trên khối lượng khô của polyme, từ khoảng 8% khối lượng đến khoảng 12% khối lượng trietyl xitrat với poly(axit metacrylic co-etyl acrylat) 1:1.

Theo các phương án nhất định, các lớp phủ trong ruột bao gồm một hoặc nhiều chất chống kết dính (chất chống bám dính) để làm giảm độ kết dính của màng và ngăn sự kết tụ, như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các chất chống kết dính thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở đá talc, glyxeryl monostearat, silic dioxit hun khói (ví

dụ, Aerosil™ 200), silic dioxit kết tủa (ví dụ, Sipernat™ PQ), và magie stearat. Các chất chống kết dính có thể được sử dụng ở lượng thích hợp bất kỳ, ví dụ nằm trong khoảng từ khoảng 10% khối lượng đến 100% khối lượng tính trên khối lượng khô của polyme, từ khoảng 10% khối lượng đến khoảng 50% khối lượng, từ khoảng 10% khối lượng đến khoảng 30% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 15% khối lượng đến khoảng 30% khối lượng. Ví dụ, theo một phương án trong các khoảng nằm trong khoảng từ 15% khối lượng đến khoảng 30% khối lượng tính trên khối lượng khô của polyme.

Một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt cũng có thể được bổ sung vào hỗn hợp lớp phủ trong ruột để làm tăng độ ướt chất nền và/hoặc ổn định hóa các huyền phù, như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các chất hoạt động bề mặt bao gồm Polysorbat 80, sorbitan monoolcat, và natri dodecyl sulfat, và các chất hoạt động bề mặt khác được mô tả ở đây.

Lớp phủ trong ruột có thể được tạo thành bởi quy trình thích hợp bất kỳ. Các quy trình phủ bao gồm ví dụ, phủ chảo, phủ tầng sôi, và phủ khô (ví dụ, phủ khô nhiệt và phủ khô tĩnh điện). Phủ chảo và phủ tầng sôi sử dụng dung môi là các quy trình được thiết lập tốt. Trong phủ chất lỏng, chất dùng trong ruột và các tá dược tùy chọn (ví dụ các chất màu, các chất tạo dẻo, các chất chống kết dính) được trộn trong dung môi hữu cơ hoặc nước để tạo thành dung dịch hoặc dung dịch phân tán. Dung dịch hoặc dung dịch phân tán phủ được phun vào trong dạng liều dạng rắn trong thiết bị phủ chảo hoặc máy sấy tầng sôi và được sấy bằng khí nóng. Ví dụ, trong quy trình phủ tầng sôi Wurster, dịch phủ được phun từ đáy của các thiết bị tầng sôi. Theo cách khác, dịch phủ được áp dụng bằng cách phun dính. Theo các phương án nhất định, phun tiếp tuyến được áp dụng.

Lượng của chất dùng trong ruột được áp dụng là đủ để đạt được tính kháng axit và các đặc tính giải phóng mong muốn. Ví dụ, theo một phương án lượng của lớp phủ trong ruột đáp ứng các yêu cầu USP <711> (USP 36-NF 31) đối với dạng liều giải phóng được trì hoãn, nhờ đó không giải phóng 10,0% khối lượng của dược chất sau 2 giờ trong HCl 0,1N. Theo các phương án nhất định, chế phẩm giải phóng ít nhất 80% hoạt chất trong 20 phút trong dung dịch đệm có độ pH 6,8, ví dụ sử dụng phương pháp hòa tan của USP 36-NF 31 phần <711>.

Theo một phương án, lớp phủ trong ruột có mặt ở lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10% đến 40%, hoặc nằm trong khoảng từ 25% đến khoảng 35% như được đo

bằng sự tăng khối lượng so với các nhân hạt không được phủ, hoặc tăng khối lượng nằm trong khoảng từ khoảng 25% đến khoảng 31%, tăng khối lượng nằm trong khoảng từ khoảng 27% đến khoảng 31%, hoặc tăng khối lượng nằm trong khoảng từ khoảng 28,5% đến khoảng 31%, tính trên khối lượng của các nhân hạt không được phủ.

Chế phẩm có thể bao gồm vỏ viên nang trong đó các hạt được đặt. Các vỏ viên nang mềm và cứng là đã biết. Theo một phương án, vỏ viên nang là vỏ viên nang cứng, ví dụ vỏ viên nang gelatin hoặc vỏ viên nang cứng gốc thực vật. Theo các phương án nhất định, vỏ viên nang bao gồm một hoặc nhiều lớp phủ trong ruột được mô tả ở đây. Trong quá trình bảo quản gia tăng, các viên nang gelatin có thể gãy. Do đó, theo các phương án nhất định, chế phẩm có thể bao gồm vỏ viên nang hydroxypropyl methylxenuloza.

Do đó, ví dụ, một phương án kết hợp các dấu hiệu khác nhau được mô tả trên đây bao gồm dạng liều được lý chứa nhiều hạt xanomelin, các hạt này bao gồm nhân chứa xanomelin tartrat, chất độn (tùy ý là xenuloza vi tinh thể), chất gắn kết (tùy ý là hypromellose), và lớp phủ trong ruột (tùy ý là Eudragit™ L 30 D-55) xung quanh nhân, trong đó nhiều hạt có sự phân bố cỡ hạt nằm trong khoảng từ khoảng 0,7 mm đến khoảng 2,5 mm, trong đó lớp phủ trong ruột nằm trong khoảng từ khoảng 20% đến khoảng 40% tính trên khối lượng của nhân hạt, và trong đó các hạt được đặt trong vỏ viên nang.

Kích thước và hình dạng hạt

Nhiều hạt này có sự phân bố cỡ hạt. Nhiều hạt này có hình dạng hạt. Nhiều hạt này có sự phân bố độ dày lớp phủ khi có mặt.

Các hạt có sự phân bố cỡ hạt được chỉ ra để thể hiện các được động học có lợi. Không mong muốn bị ràng buộc vào lý thuyết bất kỳ, được dự tính rằng được động học bị ảnh hưởng bởi nhiều hạt có sự phân bố kích thước nhân.

Theo một phương án, các cỡ hạt của các hạt này nằm trong khoảng từ khoảng 0,4 mm đến khoảng 1,2 mm, như nằm trong khoảng từ khoảng 0,4 mm đến khoảng 0,5 mm, từ khoảng 0,5 mm đến khoảng 0,6 mm, từ khoảng 0,6 mm đến khoảng 0,7 mm, từ khoảng 0,7 mm đến khoảng 0,8 mm, từ khoảng 0,8 mm đến khoảng 0,9 mm, từ khoảng 0,9 mm đến khoảng 1,0 mm, từ khoảng 1,0 mm đến khoảng 1,1 mm, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 1,1 mm đến khoảng 1,2 mm. Theo các phương án nhất định, kích

thước của hạt xanomelin nằm trong khoảng từ khoảng 0,425 mm đến khoảng 1,18 mm. Theo các phương án nhất định, kích thước của hạt xanomelin nằm trong khoảng từ khoảng 0,6 mm đến khoảng 0,85 mm. Theo các phương án nhất định, kích thước của hạt trospium nằm trong khoảng từ khoảng 0,425 mm đến khoảng 1,18 mm. Theo các phương án nhất định, kích thước của hạt trospium nằm trong khoảng từ khoảng 0,6 mm đến khoảng 0,85 mm.

Các hạt hoặc các hỗn hợp hạt có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng huyền phù, được nhồi vào trong viên nang, được ép thành viên nén, hoặc được nhồi vào trong thuốc bột đóng gói. Một hoặc nhiều loại hạt giải phóng được cải biến có thể được trộn cùng nhau và được bao nang, hoặc được sử dụng ở dạng rắc trên thức ăn của đối tượng. Theo các phương án nhất định, dạng liều dạng rắn dùng qua đường miệng có thể là dạng bất kỳ trong số các dạng này. Theo các phương án nhất định, dạng liều là viên nang.

Khi cỡ hạt của các hạt trở nên quá nhỏ, tính khả dụng ở hàm lượng hoạt tính tăng. Khi cỡ hạt trở nên quá lớn, các hạt quá lớn để được phẩm thuốc được gắn nhãn để sử dụng qua việc rắc (ví dụ, trên nước sốt táo hoặc các thực phẩm mềm khác, như thạch) và được nuốt mà không nhai, hoặc được sử dụng qua ống ăn xông trong ruột. Ngoài ra, khi cỡ hạt tăng, các hạt lớn hơn được phủ nhiều hơn các hạt nhỏ hơn, dẫn đến thử nghiệm tương đối thấp hơn so với các hạt nhỏ hơn. Để bù lại, cần tương đối nhiều hạt hơn để đáp ứng nồng độ nhãn trên mỗi viên nang. Việc nhồi vỏ viên nang với các hạt đủ lớn để đáp ứng nồng độ nhãn trên mỗi viên nang trở nên khó khăn hoặc không khả thi (ví dụ để nhồi viên nang cỡ 0 đến hàm lượng 75-mg bazơ tự do xanomelin).

Theo một phương án, các hạt được bào chế thành viên nang, ví dụ, bằng máy bao nang. Các kích thước viên nang khác nhau có thể phù hợp hàm lượng và khối lượng nhồi của các chế phẩm bào chế đích. Kích thước viên nang nằm trong khoảng từ 00 đến 5 đối với khối lượng nhồi nằm trong khoảng từ khoảng 15 mg và khoảng 630 mg.

Các hạt có thể được phân loại (ví dụ, qua việc sàng) đến cỡ hạt mong muốn. Theo các phương án nhất định, khoảng cỡ hạt là khoảng cỡ hạt bất kỳ hoặc tổ hợp của chúng được mô tả trên đây đối với nhân. Theo một phương án, khoảng cỡ hạt là bằng khoảng cỡ hạt của các nhân chưa được phủ. Ví dụ, các hạt có thể được sàng sao cho 5% hoặc ít hơn của nhân hạt theo khối lượng được giữ trên sàng mắt lưới #12 (1,68 mm) và 10% hoặc nhỏ hơn theo khối lượng đi qua sàng mắt lưới #20 (0,84 mm).

Phương pháp bào chế

Sáng chế đề xuất phương pháp bào chế được phẩm dùng qua đường uống bao gồm bước trộn các hạt bao gồm nhiều hạt xanomelin bao gồm xanomelin hoặc muối được dụng của chúng với nhiều hạt trospium bao gồm muối của trospium, như trospium clorua. Theo các phương án nhất định, phương pháp này còn bao gồm bước bào chế các hạt đã trộn thành viên nang.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế dạng liều dùng, bao gồm bước phủ nhân chứa xanomelin hoặc muối được dụng của nó và tá dược với polyme trong ruột để tạo thành lớp phủ trong ruột, và phủ nhân chứa trospium clorua hoặc muối được dụng của nó và tá dược với polyme trong ruột để tạo thành lớp phủ trong ruột. Tùy ý, nhân này có thể được tạo thành bằng phương pháp tạo hạt ướt. Tùy ý, các hạt được chất được phân loại (ví dụ, qua việc rây) đến khoảng cỡ hạt mong muốn trước khi phủ trong ruột, và tùy ý lặp lại sau khi phủ trong ruột.

Các hạt được chất có thể được tạo ra bằng các quy trình khác nhau bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ép đùn tạo hạt khối lượng ướt được ép đùn và phủ các hình cầu nhân lơ trong tầng sôi. Theo các phương án nhất định, các hạt được bào chế bằng cách ép đùn và ép đùn tạo hạt.

Các hạt được bào chế để chảy tự do và dễ tương thích với thiết bị bao nang hiện đại. Theo một số phương án, các hạt được hỗn trộn với nhau để tạo thành hỗn hợp đồng nhất mà có thể được nhồi vào trong viên nang ở một giai đoạn. Theo các phương án khác, các hạt được nhồi vào các viên nang sử dụng thiết bị nhồi viên nang hai giai đoạn.

Các nhân chứa xanomelin hoặc các muối được dụng của nó có thể được tạo thành bằng quy trình thích hợp bất kỳ. Theo một phương án, nhân được tạo thành bằng cách tạo hạt hỗn hợp của xanomelin hoặc muối được dụng của nó với tá dược và nghiền đến khoảng cỡ hạt mong muốn. Theo phương án khác, nhân có thể được tạo thành bằng phương pháp ép đùn và ép đùn tạo hạt hỗn hợp của xanomelin hoặc muối được dụng của nó với tá dược.

Các nhân chứa trospium clorua hoặc các muối được dụng của nó có thể được tạo thành bằng quy trình thích hợp bất kỳ. Theo một phương án, nhân được tạo thành bằng

cách tạo hạt hỗn hợp của trospium clorua hoặc muối được dụng của nó với tá được và nghiền đến khoảng cỡ hạt mong muốn. Theo phương án khác, nhân có thể được tạo thành bằng phương pháp ép đùn và ép đùn tạo hạt hỗn hợp của trospium clorua hoặc muối được dụng của nó với tá được.

Các quy trình tạo hạt có thể bao gồm phương pháp tạo hạt tăng sôi, tạo hạt ướt, tạo hạt nóng chảy, và phun đông tụ, ví dụ. Các quy trình khác bao gồm việc nút kín và đầm lặn. Các hỗn hợp dễ được tạo hạt có thể đầu tiên được trộn khô. Các thành phần khô được trộn khô có thể được trộn với nước trước khi ép đùn.

Việc ép đùn và ép đùn tạo hạt hỗn hợp của xanomelin hoặc muối được dụng của nó, và trospium clorua với tá được tạo ra các nhân mong muốn với sự phân bố cỡ hạt như được mô tả ở đây và một hoặc nhiều tính chất mong muốn khác. Theo các phương án nhất định, thời gian xử lý ngắn có thể dẫn đến sản phẩm ổn định hơn. Ví dụ, việc giảm ép đùn tạo hạt dẫn đến giảm sự ma sát và nhiệt liên quan. Việc giảm thời gian mà sản phẩm tiếp xúc với không khí (khi ẩm và/hoặc trước khi bao gói) cũng rút ngắn sự oxy hóa. Mặt khác, việc xử lý nhanh bằng ép đùn và ép đùn tạo hạt có thể dẫn đến sản phẩm chất lượng kém, ví dụ có phần lớn các nhân viên nằm ngoài khoảng cỡ hạt mong muốn. Độ ẩm được hấp thụ bởi những chất hỗ trợ ép đùn tạo hạt (mà xảy ra theo thời gian) ảnh hưởng đến các đặc tính ép đùn tạo hạt của các viên.

Do đó, theo một phương án, hàm lượng ẩm của hỗn hợp tạo hạt, trước khi sấy khô, nằm trong khoảng từ khoảng 20% khối lượng đến khoảng 40% khối lượng, như nằm trong khoảng từ 25% khối lượng đến khoảng 35% khối lượng, từ khoảng 28% khối lượng đến khoảng 32% khối lượng, ít nhất khoảng 28% khối lượng, ít nhất khoảng 28,5, từ khoảng 20% khối lượng đến khoảng 40% khối lượng, từ khoảng 25% khối lượng đến khoảng 35% khối lượng, từ khoảng 27% khối lượng đến khoảng 31% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 28,5% khối lượng đến khoảng 31% khối lượng.

Theo các phương án nhất định, khối lượng ướt có thể được giữ trước khi ép đùn, ví dụ để cho phép chất hỗ trợ ép đùn tạo hạt làm phồng với sự tạo hạt chất lỏng. Thời gian giữ có thể ít nhất là 15 phút, như ít nhất 30 phút, ít nhất 45 phút, hoặc ít nhất 60 phút. Theo các phương án nhất định, thời gian giữ nằm trong khoảng từ khoảng 15 phút đến khoảng 120 phút, như nằm trong khoảng từ khoảng 30 phút đến 100 phút, hoặc nằm trong khoảng từ 60 phút đến 90 phút.

Như được mô tả ở trên liên quan đến các nhân, các phương pháp có thể bao gồm bước phân loại (ví dụ, bằng cách sàng) các nhân trước khi phủ tùy chọn, để giữ các hạt trong khoảng kích thước đã định trước, ví dụ các kích thước nằm trong khoảng từ khoảng 0,7 mm đến khoảng 2,8 mm, như nằm trong khoảng từ khoảng 0,7 mm đến khoảng 2,5 mm, từ khoảng 0,8 mm đến khoảng 1,7 mm, hoặc khoảng bất kỳ được mô tả ở đây.

Như được mô tả trên đây liên quan đến các hạt, phương pháp có thể bao gồm bước phân loại (ví dụ, bằng cách sàng) các hạt sau khi phủ tùy chọn, để giữ các hạt nằm trong một phạm vi kích thước, ví dụ kích thước nằm trong khoảng từ khoảng 0,7 mm đến khoảng 2,8 mm, như nằm trong khoảng từ khoảng 0,7 mm đến khoảng 2,5 mm, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 0,8 mm đến khoảng 1,7 mm, hoặc khoảng bất kỳ được mô tả ở đây.

Trong quy trình ép đùn và ép đùn tạo hạt, các dấu hiệu tùy chọn sau đây có thể được sử dụng, riêng rẽ hoặc ở một hoặc nhiều tổ hợp của chúng. Nước có thể là chất tạo hạt. Xenluloza vi tinh thể có thể ở trong nhân dưới dạng chất hỗ trợ ép đùn tạo hạt. Hypromellose có thể được bao gồm trong nhân dưới dạng chất gắn kết. Cỡ sàng ép đùn có thể là 1,0 mm. Đĩa ma sát của máy ép đùn tạo hạt có thể được nở chéo. Đĩa ma sát của máy ép đùn tạo hạt có thể được nở chéo với độ dốc là ít nhất khoảng 3 mm, hoặc lớn hơn khoảng 3 mm, hoặc ít nhất khoảng 4 mm, hoặc lớn hơn khoảng 4 mm, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 3 mm đến khoảng 7 mm, hoặc khoảng 5 mm. Thời gian ép đùn tạo hạt có thể là ít hơn khoảng 5 phút, hoặc ít hơn khoảng 4 phút, hoặc ít hơn khoảng 3 phút, hoặc ít hơn khoảng 2 phút, hoặc lên đến 1 phút. Các hạt được ép đùn tạo hạt có thể bao gồm các hạt không hình cầu (tức là hình dạng không đều), ví dụ một phần đáng kể của chúng, như ít nhất khoảng 20% khối lượng, ít nhất khoảng 30% khối lượng, ít nhất khoảng 40% khối lượng, ít nhất khoảng 50% khối lượng, ít nhất khoảng 60% khối lượng, hoặc ít nhất khoảng 70% khối lượng của chúng.

Theo các phương án nhất định, được phẩm được bảo quản với chất làm khô, ví dụ, các phẩm cấp được lý của silica gel, natri tinh thể, kali hoặc canxi silicat nhôm, silic dioxit keo, canxi sulphat khan và loại tương tự.

Theo các phương án nhất định, được phẩm được bảo quản với chất hấp thụ oxy.

Theo các phương án nhất định, được phẩm được bảo quản trong điều kiện khí trơ khô như nitơ, heli, argon, neon, xenon, krypton hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được bảo quản trong điều kiện áp suất giảm khi so sánh với không khí môi trường bên ngoài.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được bảo quản tại nhiệt độ giảm, ví dụ, ở nhiệt độ tủ lạnh (ví dụ, 2°C đến 8°C). Theo các phương án nhất định, dược phẩm được bảo quản theo cách là có ít tạp chất hơn, như Tạp chất A, so với khi bảo quản tại 25°C.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được bảo quản bởi nhà sản xuất, nhà phân phối, hãng dược, hoặc bệnh viện tại nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 2°C và khoảng 8°C trước khi được phân phối được phẩm dùng qua đường uống cho đối tượng. Theo các phương án nhất định, sau khi được phẩm dùng qua đường uống được phân phối cho đối tượng, dược phẩm được bảo quản tại nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20°C và khoảng 25°C.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp làm ổn định dạng liều dược lý hoặc dược phẩm như được mô tả ở đây bao gồm bước bảo quản dạng liều này tại nhiệt độ từ khoảng 2°C đến khoảng 8°C.

Theo các phương án nhất định, phương pháp bào chế dạng liều dược lý chứa các hạt xanomelin bao gồm bước tạo thành khối lượng ướt chứa xanomelin tartrat và tá dược, tùy ý là xenluloza vi tinh thể, với hàm lượng ẩm nằm trong khoảng từ khoảng 20% khối lượng đến khoảng 40% khối lượng, ép đùn và ép đùn tạo hạt khối lượng ướt chứa xanomelin tartrat và tá dược để tạo thành các nhân, phân loại các nhân này đến khoảng cỡ hạt đích, tùy ý nằm trong khoảng từ khoảng 0,7 mm đến khoảng 2,5 mm, phủ các hạt được phân loại này với polyme để tạo thành các hạt bao gồm nhân và lớp phủ, và lọc các hạt đến khoảng cỡ hạt đích, tùy ý nằm trong khoảng từ khoảng 0,7 mm đến khoảng 2,5 mm.

Theo các phương án nhất định, phương pháp bào chế dạng liều dược lý chứa các hạt trospium bao gồm bước tạo thành khối lượng ướt chứa trospium clorua và tá dược, tùy ý là xenluloza vi tinh thể, với hàm lượng ẩm nằm trong khoảng từ khoảng 20% khối lượng đến khoảng 40% khối lượng, ép đùn, ép đùn tạo hạt, và làm khô khối lượng ướt chứa trospium clorua và tá dược để tạo thành các nhân, phân loại các nhân này đến khoảng cỡ hạt đích, tùy ý nằm trong khoảng từ khoảng 0,7 mm đến khoảng 2,5 mm, phủ các hạt được phân loại này với polyme để tạo thành các hạt bao gồm nhân và lớp phủ,

và lọc các hạt đến khoảng cỡ hạt đích, tùy ý nằm trong khoảng từ khoảng 0,7 mm đến khoảng 2,5 mm.

Độ tinh khiết

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất 3-[(4-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-5-hydroxyl-1-methylpyridin-1-ium.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm, chứa xanomelin và/hoặc muối của nó và ít hơn 0,5% khối lượng 3-[(4-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-5-hydroxyl-1-methylpyridin-1-ium (Tập chất A). Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa ít hơn 0,30% khối lượng Tập chất A, như ít hơn 0,25% khối lượng, ít hơn 0,20% khối lượng, ít hơn 0,15% khối lượng, ít hơn 0,14% khối lượng hoặc ít hơn 0,1% khối lượng. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm, chứa xanomelin và/hoặc muối của nó và ít hơn 0,15% khối lượng 3-[(4-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-5-hydroxyl-1-methylpyridin-1-ium (Tập chất A).

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm dùng qua đường uống, chứa nhiều hạt xanomelin bao gồm xanomelin hoặc muối của nó và ít hơn 0,5% khối lượng 3-[(4-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-5-hydroxyl-1-methylpyridin-1-ium; và nhiều hạt trospium bao gồm muối của trospium. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm dùng qua đường uống, chứa nhiều hạt xanomelin bao gồm xanomelin hoặc muối của nó và ít hơn 0,15% khối lượng 3-[(4-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-5-hydroxyl-1-methylpyridin-1-ium; và nhiều hạt trospium bao gồm muối của trospium.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa ít hơn 0,5% khối lượng Tập chất A sau khi dược phẩm được bảo quản trong ít nhất 3 tháng tại 40°C và độ ẩm tương đối 75%.

Theo các phương án nhất định, các tạp chất tổng số trong dược phẩm được đề xuất ở đây không lớn hơn khoảng 5% khối lượng, không lớn hơn khoảng 4% khối lượng, không lớn hơn khoảng 3% khối lượng, không lớn hơn khoảng 2,5% khối lượng, không lớn hơn khoảng 2% khối lượng, không lớn hơn khoảng 1,5% khối lượng, không lớn hơn khoảng 1% khối lượng, không lớn hơn khoảng 0,5% khối lượng, hoặc không lớn hơn khoảng 0,1% khối lượng.

Phương pháp điều trị

Sáng chế còn đề xuất phương pháp hoạt hóa các thụ thể muscarinic ở mẫu sinh học, phương pháp này bao gồm bước cho mẫu sinh học này tiếp xúc với được phẩm dùng qua đường uống bất kỳ được mô tả ở đây. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị rối loạn được cải thiện bằng cách hoạt hóa các thụ thể muscarinic ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị được phẩm dùng qua đường uống bất kỳ được mô tả ở đây.

Khi các chất hoạt hóa của các thụ thể muscarinic M1 và M4 đã được gợi ý là các điều trị có hiệu quả cho bệnh tâm thần phân liệt, sự hoạt hóa các thụ thể muscarinic được định vị ngoài não đã dẫn đến các tác dụng phụ mà ngăn cản xanomelin sử dụng trong lâm sàng. Ví dụ, ở cả thử nghiệm Pha I và các thử nghiệm tiếp theo, chất chủ vận muscarinic, xanomelin có GI không chấp nhận được và các tác dụng phụ khác liên kết với sự liên kết các thụ thể muscarinic ở ngoại biên của cơ thể. Bằng cách kết hợp xanomelin với trospium clorua, đạt được tác dụng trị liệu mong muốn trong khi làm giảm hoặc loại bỏ các tác dụng phụ liên quan đến việc hoạt hóa các thụ thể muscarinic được định vị ngoài não.

Khả năng dung nạp xanomelin, chất kích hoạt muscarinic, được tăng bởi việc đồng sử dụng trospium clorua, chất đối kháng muscarinic. Các tác dụng phụ có hại phổ biến nhất với việc sử dụng xanomelin là buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đổ mồ hôi quá mức, và tiết nước bọt quá mức (còn gọi là các tác dụng phụ có hại tiết cholin). Các chế phẩm được bộc lộ làm giảm khả năng mắc các tác dụng phụ có hại ở người, chứng tỏ khả năng dung nạp xanomelin tăng.

Theo một phương án, xanomelin được kết hợp với trospium clorua để điều trị các rối loạn muscarinic, cải thiện các triệu chứng trong sự đáp ứng với sự hoạt hóa muscarinic bằng xanomelin ở các mô sống được phát hiện bên ngoài não. Theo một phương án, các bệnh hoặc các rối loạn như vậy bao gồm bệnh tâm thần phân liệt và bệnh liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt, các rối loạn nhận thức ở bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, và chứng đau như chứng đau thụ cảm đau hoặc chứng đau bệnh lý thần kinh. Sự kết hợp của xanomelin và trospium clorua là phương pháp an toàn hơn để điều trị các bệnh thể hiện là đáp ứng với sự hoạt hóa các thụ thể muscarinic.

Theo phương án khác, xanomelin và trospium clorua điều trị các rối loạn tâm tính. Theo phương án khác, xanomelin và trospium clorua điều trị các rối loạn vận động. Theo phương án khác, xanomelin và trospium clorua điều trị các rối loạn nhận thức, bao gồm tăng cường chức năng nhận thức không liên quan đến bệnh lý cụ thể. Theo phương án khác, xanomelin và trospium clorua điều trị các rối loạn chú ý. Theo phương án khác, xanomelin và trospium clorua điều trị chứng đau. Ngoài điều trị bệnh, việc tăng cường chú ý tăng việc học tập, làm giảm mệt mỏi do cả thiếu ngủ và các xáo trộn nhịp sinh học, như hiện tượng mệt mỏi do đi máy bay. Theo phương án khác, xanomelin và trospium clorua điều trị các rối loạn nghiện.

Theo một phương án, xanomelin kết hợp với trospium clorua điều trị cho động vật. Theo phương án khác nữa, động vật này là động vật có vú. Theo một phương án, động vật này là người.

Theo một phương án, trospium clorua làm giảm các tác dụng phụ liên quan đến xanomelin. Các tác dụng phụ này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, tác dụng phụ GI, tác dụng phụ ở tim, đồ mồ hôi quá mức và tiết nước bọt quá mức. Sử dụng trospium với xanomelin cho phép xanomelin được sử dụng trong lâm sàng khi xanomelin không được sử dụng trong lâm sàng do các tác dụng phụ của nó. Theo phương án khác, sử dụng trospium clorua với xanomelin cho phép xanomelin đạt được liều được dung nạp tối đa cao hơn so với xanomelin sẽ đạt được.

Các phương pháp sử dụng nhiều thời gian và nguồn lực khác nhau đã chứng minh hiệu quả của sự kết hợp giữa xanomelin và trospium clorua. Ví dụ, các mô hình động vật chứng tỏ hiệu quả của các liệu pháp mới cho bệnh tâm thần phân liệt, bao gồm cả các mô hình dược lý (ví dụ, mô hình ketamin) và mô hình di truyền (ví dụ, chuột nhắt DISC1). Tương tự như vậy, các mô hình động vật bao gồm loài gặm nhấm, chó và động vật linh trưởng không phải người đã chứng tỏ đặc tính tác dụng phụ của các chất dược lý. Các mô hình động vật là sự đại diện thí nghiệm đối với người nhưng có thể có các thiếu sót ở các sai khác dược lý giữa người và động vật và do đó có thể có hạn chế khả năng dự đoán cho các thí nghiệm ở người, cụ thể là đối với các rối loạn hệ thần kinh trung ương. Theo cách khác, sự kết hợp được bộc lộ có thể được thử trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trên người. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể sử dụng các phép đo tiêu chuẩn dựa trên bản tự báo cáo của bệnh nhân

để đánh giá các tác dụng phụ khác nhau như sự khó chịu GI. Ví dụ khác là, các biện pháp sinh lý khách quan (ví dụ, EKG) có thể được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Tập hợp các phép đo tiêu chuẩn cũng đã được phát triển để đánh giá các triệu chứng tâm thần phân liệt bao gồm Thang đánh giá tâm thần ngắn gọn (BPRS), Thang điểm hội chứng tích cực và tiêu cực (PANSS) và Ấn tượng toàn cầu lâm sàng (CGI). Thông thường, các thử nghiệm lâm sàng kép, mù thí nghiệm, trong đó một nhóm bệnh nhân được dùng giả dược không hoạt tính và nhóm còn lại được can thiệp tích cực.

Trước khi sử dụng các tổ hợp được yêu cầu bảo hộ, bệnh nhân có thể có thời điểm đầu vào từ một đến mười bốn ngày, trong thời gian này, trospium clorua được cho dùng một mình. Theo một phương án, trospium clorua được sử dụng trong một hoặc nhiều khoảng thời gian dùng liều trước khi sử dụng xanomelin để tích lũy trospium clorua trong cơ thể, hoặc để trospium clorua chạm đến hoặc đạt đến mức tiếp xúc ở trạng thái ổn định. Sự tích tụ này, hoặc mức độ tiếp xúc trospium clorua cao hơn, làm tăng sự phong tỏa các thụ thể muscarinic bên ngoài não và giảm các tác dụng phụ khi sử dụng xanomelin. Theo phương án khác, trospium clorua được sử dụng trong một hoặc nhiều ngày trước khi sử dụng xanomelin.

Theo một phương án, xanomelin và trospium clorua được sử dụng cho bệnh nhân 6 lần trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, xanomelin và trospium clorua được sử dụng cho bệnh nhân 5 lần trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, xanomelin và trospium clorua được sử dụng cho bệnh nhân 4 lần trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo một phương án, xanomelin và trospium clorua được sử dụng cho bệnh nhân 3 lần trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, xanomelin và trospium clorua được sử dụng cho bệnh nhân hai lần trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, xanomelin và trospium clorua được sử dụng cho bệnh nhân một lần trong khoảng thời gian 24 giờ.

Theo một phương án, chế phẩm giải phóng kéo dài của trospium clorua được sử dụng kết hợp với xanomelin. Theo phương án khác, trospium clorua giải phóng kéo dài được sử dụng cho bệnh nhân từ một đến năm lần trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo một phương án, trospium clorua giải phóng kéo dài được sử dụng từ một đến ba lần trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, từ năm miligam đến 400 miligam

tropium clorua giải phóng kéo dài được sử dụng trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo một phương án, từ 20 miligam đến 200 miligam tropium clorua giải phóng kéo dài được sử dụng trong khoảng thời gian 24 giờ.

Theo một phương án, 225 mg xanomelin và 40 mg tropium clorua được sử dụng cho bệnh nhân trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, 100 mg xanomelin và 20 mg tropium clorua được sử dụng cho bệnh nhân trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, 125 mg xanomelin và 20 mg tropium clorua được sử dụng cho bệnh nhân trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, 125 mg xanomelin và 30 mg tropium clorua được sử dụng cho bệnh nhân trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, 125 mg xanomelin và 40 mg tropium clorua được sử dụng cho bệnh nhân trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, 200 mg xanomelin và 40 mg tropium clorua được sử dụng cho bệnh nhân trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, 200 mg xanomelin và 80 mg tropium clorua được sử dụng cho bệnh nhân trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, 250 mg xanomelin và 60 mg tropium clorua được sử dụng cho bệnh nhân trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, 250 mg xanomelin và 80 mg tropium clorua được sử dụng cho bệnh nhân trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, 300 mg xanomelin và 40 mg tropium clorua được sử dụng cho bệnh nhân trong khoảng thời gian 24 giờ. Theo phương án khác, 300 mg xanomelin và 80 mg tropium clorua được sử dụng cho bệnh nhân trong khoảng thời gian 24 giờ.

Sự điều trị có thể được bắt đầu với các liều lượng nhỏ hơn. Sau đó, liều dùng có thể được tăng bởi các gia lượng nhỏ tới khi đạt tới sự cân bằng giữa hiệu quả điều trị và tác dụng phụ. Trong khi đối tượng đang được điều trị, sức khỏe của bệnh nhân có thể được theo dõi bằng cách đo một hoặc nhiều chỉ số liên quan tại các thời điểm đã định trước trong khoảng thời gian điều trị. Sự điều trị, bao gồm chế phẩm, lượng dùng, thời gian sử dụng và dạng bào chế, có thể được điều chỉnh dựa trên việc theo dõi này. Bệnh nhân có thể được đánh giá lại định kỳ để xác định sự cải thiện bằng cách đo cùng các thông số. Sự điều chỉnh chế phẩm được bộc lộ được sử dụng và có thể là điều chỉnh thời gian sử dụng có thể được thực hiện dựa trên sự đánh giá lại này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra để minh họa và không nhằm để giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1 – Các hạt giải phóng tức thì

Các hạt được bào chế đối với xanomelin tartrat (Bảng 1) và trospium clorua (Bảng 2).

Bảng 1: Hạt xanomelin tartrat (66%) không có đá talc

Thành phần	% khối lượng (nền khô)	g/mẻ
Xanomelin tartrat	66	99
Xenluloza vi tinh thể	34	51
Nước tinh khiết*	(30)	(45)
Tổng cộng:	100	150

*Được loại bỏ trong quá trình làm khô.

Bảng 2: Hạt trospium clorua (17,7%) không có đá talc

Thành phần	% khối lượng (nền khô)	g/mẻ
Trospium clorua	17,7	17,7
Xenluloza vi tinh thể	35	35
Lactoza monohydrat	47,3	47,3
Nước tinh khiết*	(45)	(45)
Tổng cộng:	100	100

*Được loại bỏ trong quá trình làm khô.

Các dạng bột được sàng lọc sử dụng thiết bị Quadro Comil Model 197 được trang bị sàng lỗ tròn 457-µm, miếng đệm 0,2-inso tại 1625 vòng/phút và trộn trong 2 phút

trong máy trộn/máy nghiền cắt trượt thấp Hobart (model N-50) ở tốc độ cố định là 60 vòng/phút. Bước trộn khô là tùy chọn, vì độ đồng đều hỗn hợp được thúc đẩy bởi quá trình tạo hạt ướt tiếp theo. Các hạt được sàng lọc bằng tay qua rây có mắt lưới 40 (425 μm).

Thực hiện làm ướt trong thiết bị Hobart. Nước được bổ sung bằng cách sử dụng bơm nhu động Cole-Parmer. Tốc độ bổ sung nước (lượng nước/thời gian liều) là biến số của quy trình.

Khối lượng nước được ép đùn qua máy ép đùn một trục đơn sàng được đục lỗ (cấu hình hình vòm) sử dụng máy nghiền LCI Multi Granulator MG-55 ở 30 vòng/phút (tốc độ trục). Khối lượng ướt được ép đùn trực tiếp sau khi làm ướt. Thời gian giữ, tốc độ trục, và tốc độ ép đùn (tải nạp) là các biến số quy trình.

Các chất ép đùn được đặt vào trong thiết bị nghiền LCI Marumerizer (máy ép đùn tạo hạt) QJ-230T được trang bị đĩa ma sát 2,0 mm. Các chất ép đùn được tạo hạt tại các tốc độ đĩa khác nhau trong tổng cộng không nhiều hơn 4 phút. Tốc độ và thời gian ép đùn tạo hạt là các biến số quy trình.

Các hạt được làm khô bằng cách sử dụng tầng sôi Aeromatic™ Strea-1 tại nhiệt độ đường vào là 60°C tới khi thu được hàm lượng nước không nhiều hơn 3%. Bởi vì các viên nóng chảy sau vài phút tại 60°C, các viên này được làm khô tại 30°C.

Hàm lượng nước được đánh giá theo trọng lực bởi sự mất khi sấy khô (LOD) sử dụng thiết bị phân tích ẩm halogen Mettler Toledo, loại HR83. Các hạt được gia nhiệt tại 105°C tới khi tỉ lệ mất khối lượng giảm xuống đến nhỏ hơn hoặc bằng 0,0% trong vòng 60 giây.

Bảng 3: Các thông số quy trình ép đùn/ép đùn tạo hạt

Thông số	Xanomelin tartrat	Trospium clorua
	(66% khối lượng)	(17,7% khối lượng)
Tạo khối ướt		
Bột (g)	150	100

Nước (g)	45	45
% (khối lượng) nền khô	30	45
Thời gian liều (phút)	3	3
Tổng thời gian tạo khối (phút)	3,5	3,5
Tốc độ chất lỏng (g/phút)	15	17
Ép dùn		
Thời gian giữ (phút)	0	0
Cỡ lỗ khuôn kéo sợi (mm)	0,8	0,8
Tốc độ trục (vòng/phút)	30	30
Tải lượng (Δp)	2,3	2,2–2,4
Ép dùn tạo hạt		
Tốc độ đĩa (vòng/phút)	900/1500	900
Thời gian ép dùn tạo hạt (phút)	1/1	2
Sấy khô		
Nhiệt độ đường vào ($^{\circ}\text{C}$)	60	60
Thí nghiệm đường ra ($^{\circ}\text{C}$)	NMT 53	NMT 53
Thời gian sấy khô (phút)	75	30
LOD (%)	3,5	2,5

Ví dụ 2 - Mở rộng quy mô bào chế hạt giải phóng tức thì

Các hạt từ Ví dụ 1 được mở rộng quy mô có và không có đá talc (các Bảng 4–7).
Các thông số quy trình ép đùn/ép đùn tạo hạt được trình bày trên Bảng 8.

Bảng 4: Các hạt xanomelin tartrat (66%) không có đá talc

Thành phần	% khối lượng (nền khô)	g/mẻ
Xanomelin tartrat	66	660
Xenluloza vi tinh thể	34	340
Nước tinh khiết*	(24)	(240)
Tổng cộng:	100	1000

*Được loại bỏ trong quá trình làm khô.

Bảng 5: Hạt xanomelin tartrat (66%) có đá talc

Thành phần	Mục đích	% khối lượng (nền khô)	g/mẻ
Xanomelin tartrat	Hoạt chất	66,0	3,465,0
Xenluloza vi tinh thể hoạt tính (USP, Ph. Eur.)	Chất gắn kết, chất gây rã	33,5	1758,75
Nước tinh khiết* (USP)	Tạo hạt chất lỏng	(30,0)	(1575,0)
Đá talc (USP, Ph. Eur.)	Chất làm trượt	0,5	26,25
Tổng cộng		100,0	5,250,0

Các từ viết tắt: Ph. Eur = Dược phẩm châu Âu, USP = Dược phẩm Mỹ

* - bị bay hơi trong quy trình do đó không bao gồm trong tổng khối lượng

Bảng 6: Các hạt trospium clorua (17,7%) không có đá talc

Thành phần	% khối lượng (nền khô)	g/mẻ
Trospium clorua	17,7	88,7
Xenluloza vi tinh thể	35	175,0
Lactosa monohydrat	47,3	236,3
Nước tinh khiết*	(59)	(295)
Tổng cộng:	100	500

*Được loại bỏ trong quá trình làm khô.

Bảng 7: Hạt trospium clorua (17,7%) có đá talc

Thành phần	Mục đích	% khối lượng (nền khô)	g/mẻ
Trospium clorua (USP)	Hoạt chất	17,7	593,6
Xenluloza vi tinh thể hoạt tính (USP, Ph. Eur.)	Chất gắn kết, chất gây rã	46,8	1567,15
Lactosa monohydrat (NF)	Chất độn	35,0	1,172,5
Nước tinh khiết* (USP)	Tạo hạt chất lỏng	(47,0)	(1574,5)
Đá talc (USP, Ph. Eur.)	Chất làm trượt	0,5	16,75
Tổng cộng		100	3,350,0

Các từ viết tắt: NF = Công thức quốc gia, Ph. Eur = Điển dược châu Âu, USP = Điển dược Mỹ. * - Bị bay hơi trong quy trình

Bảng 8: Các thông số quy trình ép đùn/ép đùn tạo hạt

Thông số	Xanomelin tartrat	Trospium clorua
	(66% khối lượng)	(17,7% khối lượng)
Tạo khối ướt		
Bột (g)	1000	500
Nước (g)	240	295
% (khối lượng) nền khô	24	59
Thời gian liều (phút)	3	4
Tổng thời gian tạo khối (phút)	3,5	4,5
Tốc độ chất lỏng (g/phút)	80	82
Ép đùn		
Thời gian giữ (phút)	0	0
Cỡ lỗ khuôn kéo sợi (mm)	0,8	0,8
Tốc độ trục (vòng/phút)	30	30
Tải lượng (Δp)	2,2–2,3	2,4–2,5
Ép đùn tạo hạt		
Tốc độ đĩa (vòng/phút)	900	900
Thời gian ép đùn tạo hạt (phút)	0,5	1
Sấy khô		
Nhiệt độ đường vào ($^{\circ}\text{C}$)	60	60
Thí nghiệm đường ra ($^{\circ}\text{C}$)	NMT 50	NMT 49
Thời gian sấy khô (phút)	50	40
LOD (%)	2,3	2,4

Ví dụ 3 - Thử nghiệm độ ổn định và độ hòa tan của viên nang

Các viên nang được sản xuất bằng cách cân các hạt và nhồi vào trong viên nang HPMC một cách thủ công. Các hạt được bao nang bằng tay sử dụng máy nhồi viên nang Accofil™ trong đó các hạt được trộn trước với đá talc (0,5%) được nhồi riêng rẽ/từng loại một trong viên nang, như được trình bày tại Bảng 9.

Bảng 9: Thành phần của các viên nang xanomelin/trospium clorua. Các thành phần được liệt kê theo miligam trên mỗi viên nang.

Thành phần	Chức năng	25 mg / 10 mg	50 mg / 10 mg	50 mg / 20 mg	75 mg / 10 mg	75 mg / 20 mg
Các hạt được chất xanomelin	Hoạt chất	58,1	116,1	116,1	174,2	174,2
Xanomelin tartrat [tổng khối lượng (bazo tự do)]	Chất nền được chất	38,3 (25,0)	76,6 (50,0)	76,6 (50,0)	115,0 (75,0)	115,0 (75,0)
Xenluloza vi tinh thể (USP, Ph.Eur.)	Chất gắn kết, chất gây rã	19,5	38,9	38,9	58,4	58,4
Đá talc (USP, Ph. Eur.)	Chất làm trượt	0,3	0,6	0,6	0,9	0,9
Các hạt được chất trospium	Hoạt chất	56,5	56,5	113,0	56,5	113,0
Trospium clorua (USP)	Chất nền được chất	10	10	20	10	20
Xenluloza vi tinh thể (USP, Ph. Eur.)	Chất gắn kết, chất gây rã	26,4	26,4	52,9	26,4	52,9
Lactosa monohydrat, NF	Chất độn	19,8	19,8	39,6	19,8	39,6
Đá talc (USP, Ph. Eur.)	Chất làm trượt	0,3	0,3	0,6	0,3	0,6
Vỏ viên nang HPMC	Viên nang	95,6	95,6	95,6	95,6	95,6
Hydroxypropyl methyl xenluloza (USP, Ph. Eur.)	Cấu trúc	93,7	93,7	93,7	93,7	93,7
Titan dioxit (USP, Ph. Eur.)	Chất nhuộm màu	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Tổng cộng		210,2	268,2	324,7	326,3	382,8

Sau khi làm khô, các hạt được sàng bằng cách lắc trong 5 phút qua các sàng mắt lưới 16 (1,18 mm) và mắt lưới 40 (0,425 mm). Các hạt có kích thước nằm trong khoảng từ các rây 1,18 mm đến 0,425 mm được giữ cho phân tích tiếp.

Đặc điểm hình thái và bề mặt của các hạt được kiểm tra bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM) sử dụng kính hiển vi JSM-6010LV InTouchScope™ (JEOL Ltd, Tokyo, JP) có máy dò điện tử được phân tán-ngược (BES). Các mẫu được đặt trên các gốc kim loại sử dụng băng dẫn cacbon hai mặt. Các hình ảnh thu được với hiệu điện thế tăng là 20 kV trong điều kiện chân không thấp (60 Pa) và độ phóng đại 30 lần.

Tỉ trọng khối và tỉ trọng sau rút nước được xác định ở hai lần lặp sử dụng phương pháp USP <616> sử dụng máy kiểm tra tỉ trọng sau rút nước (JV 1000, Copley Scientific). Tỉ trọng khối được đo từ thể tích của khối lượng đã biết của mẫu bột trong trục máy chia độ. Tỉ trọng sau khi rút nước được đo bằng cách rút nước cơ học trực đo tới khi thể tích không thay đổi thêm.

Các tính chất chảy của bột được đánh giá bằng cách sử dụng Chỉ số khả năng ép được của Carr và tỉ lệ Hausner, cả hai thu được bằng cách sử dụng các giá trị đo cho tỉ trọng khối và tỉ trọng sau khi rút nước. Chỉ số khả năng ép được của Carr (CI) được tính bằng cách sử dụng dữ liệu tỉ trọng khối và tỉ trọng sau khi rút nước khi được làm khít vào phương trình: Chỉ số khả năng ép được = $(\text{Tỉ trọng sau khi rút nước} - \text{Tỉ trọng khối}) / \text{Tỉ trọng sau khi rút nước} \times 100\%$. Tỉ lệ Hausner (H) được tính là tỉ lệ của tỉ trọng sau khi rút nước so với tỉ trọng khối. Các viên nang được phân tích về hình dạng bên ngoài, thử nghiệm, các chất liên quan, hàm lượng nước và độ hòa tan. Hình 1 thể hiện lịch trình và quy trình ổn định đối với các viên nang xanomelin/trospium.

Các hạt được định cỡ thêm nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm. Một số hạt thể hiện các tính chất hình thái tương tự. Những thay đổi ở một số hạt khác làm giảm tỉ trọng của hạt và dẫn đến bề mặt thô và mất tính chất dạng hình cầu. Các hình ảnh hiển vi điện tử quét (SEM) của các hạt xanomelin tartrat 66% (Hình 2), các hạt trospium clorua 17,7% (Hình 3) tại độ phóng đại 30 lần chỉ ra rằng các hạt được định cỡ nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm. Các viên này được sử dụng trong viên nang xanomelin/trospium. Sự phân bố cỡ hạt (PSD) của các hạt được xác định bằng cách sàng cơ học. Như được trình bày trên Bảng 10, hầu hết các hạt cho cả hai API được định cỡ nằm trong khoảng từ 0,425 và 1,18 mm.

Bảng 10: Sự phân bố cỡ hạt bằng sàng cơ học các hạt

Rây số (đường kính lỗ)	% bị giữ lại	
	66% Xanomelin tartrat	17,7% Trosipium clorua
mắt lưới 16 (1,18 mm)	8,1	0,4
mắt lưới 40 (0,425 mm)	90,6	97,3
Tiếp nhận	1,3	2,3
Tổng cộng:	100	100

Bảng 11 thể hiện các tỉ trọng và các tính chất dòng của các hạt thu được từ các rây nằm trong khoảng từ 0,425 mm đến 1,18 mm. Các hạt xanomelin tartrat và trosipium clorua IR thể hiện các tỉ trọng khác nhau và các tính chất chảy khác nhau, mà có thể tới hạn khi trộn các hệ hạt.

Bảng 11: Tỉ trọng và các tính chất chảy của các hạt 0,425-1,18 mm

ID mẫu	Tỉ trọng khối (g/cm ³)	Tỉ trọng sau khi rút nước (g/cm ³)	Chỉ số Carr (%)	Tỉ lệ Hausner
Các hạt xanomelin tartrat (66%) - Ví dụ 1	0,59/0,58	0,63/0,62	7/7	1,08/1,08
Các hạt xanomelin tartrat (66%) - Nâng quy mô	0,54/0,54	0,58/0,57	6/6	1,07/1,07
Các hạt trosipium clorua (17,7%) - Ví dụ 1	0,81/0,80	0,83/0,83	2/3	1,02/1,04
Các hạt trosipium clorua (17,7%) - Nâng quy mô	0,78/0,79	0,81/0,82	3/3	1,03/1,03

Phân tích ở Bảng 12 chỉ ra các kết quả thuận lợi cho thử nghiệm và các chất nền liên quan và hàm lượng ẩm đối với các viên nang 50 mg xanomelin và 20 mg trosipium clorua. Số liệu trong Bảng 13 chỉ ra rằng các thuộc tính này được giữ trong các nghiên

cứu độ ổn định bảo quản. Số liệu tương tự được đưa ra cho các viên nang 50 mg xanomelin và 10 mg trospium clorua trong Bảng 14. Số liệu về độ hòa tan đối với hai dạng liều này được đưa ra trong Bảng 15 và Bảng 16. Các bảng khác thể hiện độ ổn định của các chế phẩm xanomelin/trospium clorua được thể hiện trên các Hình 6–41.

Bảng 12: Các kết quả phân tích

Chế phẩm	Các hạt trospium clorua/ xanomelin tartrat trong viên nang	Các hạt trospium clorua/ xanomelin tartrat trong viên nang
Nồng độ liều	20 mg muối Trospium clorua 50 mg bazơ tự do xanomelin	10 mg muối Trospium clorua 50 mg bazơ tự do xanomelin
Mô tả	Viên nang trắng đục	Viên nang trắng đục
Thử nghiệm (%LC)	Trospium clorua 98,9% (n=2: 99,2, 98,5)	Trospium clorua 97,1% (n=2: 97,1, 97,1)
	Bazơ tự do xanomelin 99,4% (n=2: 100,1, 98,8)	Bazơ tự do xanomelin 100,6% (n=2: 100,3, 101,0)
Các chất nền liên quan (%LC)	Không có tạp chất $\geq 0,1\%$ LC	Không có tạp chất $\geq 0,1\%$ LC
Độ ẩm (KF) (% khối lượng)	2,4%	2,2%

Bảng 13: Độ ổn định của KarXT 50/20

Mô tả	T = 0	Viên nang trắng đục
	T = 1m, 40°C/75%RH	Không thay đổi so với ban đầu

	T = 2m, 40°C/75%RH	Không thay đổi so với ban đầu
	T = 3m, 25°C/60%RH	Không thay đổi so với ban đầu
	T = 3m, 40°C/75%RH	Không thay đổi so với ban đầu
	T = 6m, 40°C/75%RH	Không thay đổi so với ban đầu
Thử nghiệm (%LC)	T = 0	Trospium clorua: 98,9 (99,2, 98,5) Bazơ tự do xanomelin: 99,4 (100,1, 98,8)
	T = 1m 40°C/75%RH	Trospium clorua 100,4 (97,8, 103,1) Bazơ tự do xanomelin: 101,7 (101,6, 101,8)
	T = 2m 40°C/75%RH	Trospium clorua: 98,2 (98,7, 97,7) Bazơ tự do xanomelin: 99,3 (100,3, 98,3)
	T = 3m 25°C/60%RH	Trospium clorua: 99,1 (99,7, 98,4) Bazơ tự do xanomelin: 102,0 (103,7, 100,3)
	T = 3m 40°C/75%RH	Trospium clorua: 98,4 (98,5, 98,3) Bazơ tự do xanomelin: 99,9 (99,8, 100,0)
	T = 6m 40°C/75%RH	Trospium clorua: 96,0 (95,6, 96,4) Bazơ tự do xanomelin: 97,8 (97,6, 98,1)
Các chất nền liên quan (%LC)	T = 0	Không có tạp chất $\geq 0,1\%$ LC
	T = 1m, 40°C/75%RH	Không có tạp chất $\geq 0,1\%$ LC
	T = 2m, 40°C/75%RH	0,14%
	T = 3m, 25°C/60%RH	Không có tạp chất $\geq 0,1\%$ LC
	T = 3m, 40°C/75%RH	0,14%

	T = 6m, 40°C/75%RH	0,2%
Độ ẩm (KF) <i>(% khối lượng)</i> <i>USP <921></i> <i>Phương pháp Ia</i>	T = 0	2,4%
	T = 1m, 40°C/75%RH	3,0%
	T = 2m, 40°C/75%RH	3,3%
	T = 3m, 25°C/60%RH	2,7%
	T = 3m, 40°C/75%RH	2,6%
	T = 6m, 40°C/75%RH	3,4%

Bảng 14: Độ hòa tan của KarXT 50/20

Độ hòa tan 900 mL 0,1N HCl Khuấy tại 50 vòng/phút, dốc tại 200 vòng/phút sau 45 phút (n=3)	T = 0	Hoạt chất	Trospium clorua		Bazơ tự do xanomelin	
		Thời gian (phút)	% LC	Phạm vi	% LC	Phạm vi
		10	77	90,88,52	76	93,87,47
		20	99	101,99,97	98	98,97,98
		30	100	101,99,99	98	99,97,99
		45	100	101,100,99	98	98,97,99
		60 (dốc)	100	101,99,99	98	98,97,99
	T = 1m 40°C/ 75%R II	Hoạt chất	Trospium clorua		Bazơ tự do xanomelin	
		Thời gian (phút)	% LC	Phạm vi	% LC	Phạm vi

		10	81	78, 78, 85	81	77, 86, 80
		20	100	102, 95, 102	97	99, 98, 93
		30	101	102, 97, 103	97	99, 99, 94
		45	101	102, 97, 103	97	99, 99, 93
		60 (dốc)	101	102, 97, 103	97	99, 99, 93
	T = 2m 40°C/ 75%R II	Hoạt chất	Trospium clorua		Bazơ tự do xanomelin	
		Thời gian (phút)	% LC	Phạm vi	% LC	Phạm vi
		10	68	83, 74, 48	76	92, 82, 55
		20	95	98, 93, 94	98	101, 98, 96
		30	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98
		45	97	99, 95, 96	100	103, 99, 98
	T = 3m 25°C/ 60%R II	Hoạt chất	Trospium clorua		Bazơ tự do xanomelin	
		Thời gian (phút)	% LC	Phạm vi	% LC	Phạm vi
		10	78	84, 80, 69	87	94, 93, 75
		20	96	99, 96, 91	101	104, 103, 97
		30	97	99, 97, 95	102	104, 104, 99

		45	97	99, 97, 96	103	104, 104, 101
T = 3m 40°C/ 75%R II	Hoạt chất	Trospium clorua		Bazơ tự do xanomelin		
	Thời gian (phút)	% LC	Phạm vi	% LC	Phạm vi	
	10	84	90, 84, 78	90	95, 89, 87	
	20	97	98, 98, 96	99	99, 98, 99	
	30	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100	
	45	97	97, 98, 96	99	99, 99, 100	
	T = 6m 40°C/ 75%R II	Hoạt chất	Trospium clorua		Bazơ tự do xanomelin	
Thời gian (phút)		% LC	Phạm vi	% LC	Phạm vi	
10		72	85, 53, 78	79	92, 58, 86	
20		96	98, 92, 98	98	99, 94, 100	
30		98	99, 95, 99	99	99, 97, 101	
45		99	100, 96, 99	100	100, 98, 101	

Bảng 15: Thử nghiệm và các chất nền liên quan của KarXT 50/10

Mô tả	T = 0	Viên nang trắng đục
	T = 1m, 40°C/75%RH	Không thay đổi so với ban đầu

	T = 2m, 40°C/75%RH	Không thay đổi so với ban đầu
	T = 3m, 25°C/60%RH	Không thay đổi so với ban đầu
	T = 3m, 40°C/75%RH	Không thay đổi so với ban đầu
Thử nghiệm (%LC)	T = 0	Trospium clorua: 97,1 (97,1, 97,1) Bazơ tự do xanomelin: 100,6 (100,3, 101,0)
	T = 1m 40°C/75%RH	Trospium clorua: 98,5 (98,2, 98,9) Bazơ tự do xanomelin: 102,7 (104,4, 101,1)
	T = 2m 40°C/75%RH	Trospium clorua: 96,7 (95,7, 97,6) Bazơ tự do xanomelin: 98,8 (99,3, 98,3)
	T = 3m 25°C/60%RH	Trospium clorua: 98,5 (96,5, 100,5) Bazơ tự do xanomelin: 99,2 (98,2, 100,1)
	T = 3m 40°C/75%RH	Trospium clorua: 98,1 (97,6, 98,6) Bazơ tự do xanomelin: 99,4 (99,0, 99,8)
Các chất nền liên quan (%LC)	T = 0	Không có tạp chất $\geq 0,1\%$ LC
	T = 1m, 40°C/75%RH	Không có tạp chất $\geq 0,1\%$ LC
	T = 2m, 40°C/75%RH	0,14%
	T = 3m, 25°C/60%RH	Không có tạp chất $\geq 0,1\%$ LC
	T = 3m, 40°C/75%RH	0,14%
Độ ẩm (KF) (% khối lượng)	T = 0	2,2% (n = 2: 2,4, 2,1)
	T = 1m, 40°C/75%RH	2,1% (n = 2: 2,4, 1,9)
	T = 2m, 40°C/75%RH	2,2% (n = 3: 1,8, 2,4, 2,4)

<i>USP <921></i>	T = 3m, 25°C/60%RH	2,1% (n = 3: 1,9, 2,4, 2,1)
<i>Phương pháp Ia</i>	T = 3m, 40°C/75%RH	2,5% (n = 3: 2,3, 2,6, 2,4)

Bảng 16: Độ hòa tan của KarXT 50/10

Nồng độ liều		10 mg Trospium clorua 50 mg bazơ tự do xanomelin				
Độ hòa tan 900ml 0,1N HCl Khuấy tại 50 vòng/phút đốc tại 200 vòng/phút sau 45phút (n=3)	T = 0	Hoạt chất	Trospium clorua		Bazơ tự do xanomelin	
		Thời gian (phút)	% LC	Phạm vi	% LC	Phạm vi
		10	84	85, 86, 82	89	88, 90, 88
		20	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98
		30	96	97, 97, 94	97	96, 97, 98
		45	96	97, 96, 94	97	96, 96, 98
		60 (đốc)	96	97, 97, 94	97	96, 96, 98
	T = 1m 40°C/ 75%RH	Hoạt chất	Trospium clorua		Bazơ tự do xanomelin	
		Thời gian (phút)	% LC	Phạm vi	% LC	Phạm vi
		10	88	83, 91, 89	88	87, 92, 85
		20	101	100,101,101	95	96, 97, 94

		30	101	101,101,101	96	97, 97, 94
		45	101	102,101,101	96	97, 97, 94
		60 (đốc)	101	102,101,102	96	97, 97, 94
	T = 2m 40°C/ 75%RH	Hoạt chất	Trospium clorua		Bazơ tự do xanomelin	
		Thời gian (phút)	% LC	Phạm vi	% LC	Phạm vi
		10	88	89, 91, 83	93	94, 91, 93
		20	98	97, 102, 96	99	99, 98, 101
		30	99	98, 103, 97	99	99, 98, 101
		45	99	97, 103, 96	99	99, 98, 101
	T = 3m 25°C/ 60%RH	Hoạt chất	Trospium clorua		Bazơ tự do xanomelin	
		Thời gian (phút)	% LC	Phạm vi	% LC	Phạm vi
		10	88	79, 91, 94	93	86, 94, 99
		20	99	95, 99, 102	98	95, 97, 102

		30	99	95, 99, 102	98	95, 96, 102
		45	99	95, 99, 102	98	95, 96, 102
	T = 3m 40°C/7 5%RH	Hoạt chất	Trospium clorua		Bazơ tự do xanomelin	
		Thời gian (phút)	% LC	Phạm vi	% LC	Phạm vi
		10	90	89, 90, 91	92	90, 95, 90
		20	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94
		30	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94
		45	98	99, 95, 99	95	95, 97, 94

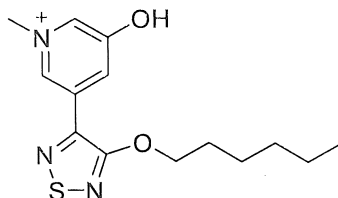
Thử nghiệm tiếp theo thể hiện rằng KarXT 50/10, 50/20, và 75/20 trong viên nang vỏ cứng ổn định trong ít nhất 12 tháng 25°C/60%RH. Dựa vào số liệu sẵn có, thời gian sử dụng là 15 tháng tại 25°C/60%RH được đề xuất.

Các kết quả hòa tan thể hiện rằng hai hợp chất giải phóng nhanh, mà có thể làm tăng tính sinh khả dụng của chúng, và chúng cũng có thể giải phóng tại tỉ lệ so sánh được mặc dù sự chênh lệch đáng kể ở các thành phần giữa hai chế phẩm hạt này. Cả xanomelin và trospium clorua đều có tính sinh khả dụng thấp, và sự giải phóng nhanh có thể làm tăng tính sinh khả dụng bằng cách áp đảo các quy trình bão hòa mà giới hạn sự hấp thu vào hệ tuần hoàn chung.

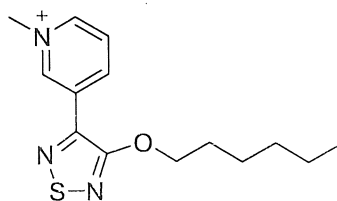
Tạp chất xanomelin chưa biết với thời gian lưu là khoảng 1,09 được quan sát thấy trong các nghiên cứu độ ổn định của các sản phẩm dược chất kết hợp. Tạp chất đầu tiên được quan sát trong thử nghiệm tại thời điểm ba tháng đối với sản phẩm dược chất 50 mg xanomelin/10 mg trospium clorua và tại thời điểm ban đầu đối với ba sản phẩm kết

hợp khác, hai trong số chúng xuất hiện đồng thời. Định tạp chất tăng cả theo thời gian và nhiệt độ bảo quản tăng. Tạp chất không được quan sát thấy trước nghiên cứu này.

Các nghiên cứu sơ bộ gợi ý rằng tạp chất RRT 1,09 là 3-[(4-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-5-hydroxyl-1-metylpyridin-1-ium ($C_{14}H_{20}N_3O_2S^+$, MW = 294,1271 Da):



Tạp chất RRT 1,09 là phiên bản được hydroxyl hóa của Hợp chất V ($C_{14}H_{20}N_3OS^+$, MW = 278,1322 Da), mà là chất trung gian gần cuối trong quá trình tổng hợp xanomelin với khả năng sinh đột biến âm:



Để giảm sự có mặt của tạp chất, nhiệt độ bảo quản đối với sản phẩm dược chất này được giảm xuống. Các chai được xúc rửa bằng argon để giảm thiểu oxy ở không gian hơi trong quá trình đóng gói. Theo các phương án nhất định, chế phẩm hạt xanomelin được bào chế với chất chống oxy hóa, như 0,5% khối lượng axit ascorbic hoặc 0,05% khối lượng BHT.

Ví dụ 4 - Nghiên cứu Pha I KAR-001 của sự kết hợp Xanomelin và Trospium clorua

Nghiên cứu thí điểm đa liều ngẫu nhiên hóa, mù kép, Pha I được thực hiện với xanomelin được sử dụng một mình so với xanomelin được sử dụng với trospium clorua ở các tình nguyện viên sức khỏe bình thường. Mục đích chính của nghiên cứu này là (1) để đánh giá độ an toàn và khả năng dung nạp của việc sử dụng, trong 7 ngày, 225 mg hàng ngày của xanomelin với 40 mg hàng ngày của trospium clorua, so với sử dụng 225 mg hàng ngày của xanomelin một mình trong 7 ngày; và (2) xác định xem liệu việc bổ sung trospium 40 mg hàng ngày (20 mg BID) vào xanomelin 225 mg hàng ngày (75 mg TID) trong 7 ngày có làm giảm đáng kể các tác dụng phụ ngoại biên (buồn nôn, tiêu

chảy, nôn, toát mồ hôi, tiết nước bọt quá mức) so với xanomelin 225 mg hàng ngày, một mình. Bảng 17 liệt kê các thông số từ nghiên cứu này.

Bảng 17: Các thông số của nghiên cứu KAR-001

Cỡ mẫu:	N = 70 đối tượng
Quản thể nghiên cứu:	Các tình nguyện viên sức khỏe bình thường; tuổi 18-60
Thời gian nghiên cứu:	Điều trị: Chín ngày; khoảng thời gian hai ngày sử dụng giải dược hoặc
	trospium 40 mg/ngày, sau đó là 7 ngày điều trị tích cực
	Theo dõi: 14 ngày sau khi ra khỏi bệnh viện
Sản phẩm thử nghiệm, liều dùng và chế độ sử dụng:	viên nang xanomelin, 75 mg, TID, trong liều hàng ngày tổng cộng là 225-mg viên nén Trospium clorua, 20 mg, được bao nang quá, trong liều hàng ngày tổng cộng là 40-mg, BID. So sánh với giả dược.
Thiết kế nghiên cứu	Nghiên cứu là nghiên cứu bệnh nhân nội trú được thực hiện ở các tình nguyện viên khỏe mạnh bình thường.
	Giữa các ngày nghiên cứu -21 đến -7, các tình nguyện viên khỏe mạnh bình thường đến viện để tiếp nhận và ký Giấy ưng thuận và trải qua các thủ tục sàng lọc.
	Các bệnh nhân nhập viện vào Ngày nghiên cứu 0 để đánh giá độ an toàn đường cơ sở và gia nhập vào nghiên cứu.

	Vào buổi sáng của Ngày nghiên cứu 1, các đối tượng bắt đầu sử dụng được chất nghiên cứu. Các điều trị được ngẫu nhiên hóa vào nhánh chỉ sử dụng xanomelin được tiếp nhận giả dược trong hai ngày đầu, và bắt đầu điều trị TID xanomelin vào Ngày 3. Các đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào nhánh xanomelin + trospium được tiếp nhận BID trospium clorua trong hai ngày đầu, và sau đó là TID xanomelin cộng BID trospium bắt đầu vào Ngày 3. Giả dược so sánh được sử dụng để giữ sự mù thí nghiệm. Các bệnh nhân được giữ tại viện dưới sự quan sát trong toàn bộ thời gian điều trị (9 ngày).
Tiêu chí chính cho sự lựa chọn:	Tuổi 18–60
	Các đối tượng nữ phải sau mãn kinh (ít nhất 2 hai năm trước khi dùng liều) hoặc đồng ý sử dụng các dạng được chấp nhận để tránh thai từ khi sàng lọc tới 14 ngày sau khi hoàn thành nghiên cứu. Nếu sử dụng viên tránh thai, phải dùng liều ổn định trong ≥ 12 tháng.
	Tình trạng sức khỏe chung tốt
	Cso khả năng đưa ra thư chấp thuận và hiểu các lời chỉ dẫn.
	Sẵn lòng trải qua 10 ngày trong bệnh viện.
Tiêu chí chính để loại trừ:	Tiền sử hoặc có bệnh lý nghiêm trọng về mặt lâm sàng tim mạch, phổi, gan, thận, huyết học, tiêu hóa, nội tiết, miễn dịch, da liễu, thần kinh, ung thư hoặc tâm thần hoặc tình trạng bất kỳ khác mà theo ý kiến của điều tra viên, sẽ gây nguy hiểm cho sự an toàn của đối tượng hoặc hiệu lực của kết quả nghiên cứu. (Có thể bao gồm các đối tượng có tiền sử ung thư đã khỏi > 5 năm.)
	Chỉ số khối cơ thể <18 hoặc >40 kg/m ²

	Tiền sử hoặc nguy cơ cao bị bí tiểu, bị dạ dày, hoặc tăng nhãn áp góc hẹp.
	Tiền sử lạm dụng rượu hoặc được chất trong vòng 24 tháng qua, hoặc sự lạm dụng hiện tại như được sử dụng bởi sàng lọc độc chấp học nước tiểu.
	Phát hiện bất thường đáng kể về mặt lâm sàng khi khám sức khỏe, bệnh sử, ECG hoặc kết quả xét nghiệm lâm sàng khi khám sàng lọc.
	Đã tham gia một thử nghiệm lâm sàng khác trong vòng 90 ngày trước khi dùng liều đầu tiên của được chất nghiên cứu.
	Cần phải dùng bất kỳ loại thuốc theo toa nào ngoài sản phẩm nghiên cứu hoặc những loại được lưu ý cụ thể ở trên.
	Việc sử dụng bất kỳ loại vitamin, thảo mộc, chất bổ sung hoặc thuốc mua tự do nào đều bị loại trừ trong vòng một tuần sau khi đăng ký và trong thời gian thí nghiệm. Cụ thể, các đối tượng không được phép dùng Benadryl® trong một tuần trước và trong khi nghiên cứu. Sử dụng bất kỳ sản phẩm thuốc lá nào trong vòng 30 ngày qua.
	Xét nghiệm dương tính trước đó với HIV 1 và/hoặc 2, hoặc Viêm gan A, B, hoặc C, hoặc xét nghiệm dương tính thu được khi sàng lọc.
Các điểm cuối được chọn:	Các dấu hiệu và triệu chứng cấp cứu trong điều trị (tỉ lệ xuất hiện tác dụng phụ có hại).
	Các dấu hiệu và triệu chứng của điều trị tiết cholin cấp cứu (tiết nước bọt, đổ mồ hôi, buồn nôn, nôn, tiêu chảy) (tỉ lệ xuất hiện tác dụng phụ tiết cholin). Các tác dụng phụ có hại này đã được

	quan sát với tỉ lệ cao trong các nghiên cứu xanomelin trước đây và là nguyên nhân dẫn đến việc ngừng sử dụng đối tượng.
--	---

Tổng số 70 đối tượng nghiên cứu được ngẫu nhiên hóa, và trong số này, có 68 đối tượng nghiên cứu nhận được ít nhất một đánh giá vào ngày thứ 3, là ngày đầu tiên sử dụng xanomelin. Bảng 18 liệt kê các nhân khẩu học của các đối tượng nghiên cứu.

Bảng 18: Nhân khẩu học của các đối tượng nghiên cứu KAR-001

Đặc điểm	Một mình xanomelin (N = 33)	Xanomelin + Trospium (N = 35)
Tuổi (năm; Trung bình [SD])	34,8 [8,8]	40,9 [12,3]
Giới tính (M/F; [%])	21/12	27/8
	64%/36%	77%/23%
Chủng tộc (Da trắng/	9/24	13/21
Không phải da trắng; [%])	27%/70%	37%/60%
Cân nặng (kg; Trung bình [SD])	88 [17]	88 [16]
BMI (kg/m ² ; Trung bình [SD])	29,1 [5,0]	28,8 [5,0]

Các tác dụng phụ có hại thường gặp nhất với xanomelin là những tác dụng phụ được gọi là tiết cholin là buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đổ mồ hôi nhiều và tiết nhiều nước bọt. Trong nghiên cứu này, việc sử dụng đồng thời trospium clorua với xanomelin dẫn đến sự giảm có ý nghĩa thống kê ($p = 0,016$) 43% tỉ lệ mắc các tác dụng phụ có hại tiết cholin có ý nghĩa thống kê so với xanomelin được sử dụng đồng thời với giả dược. Trong nhánh xanomelin + giả dược của nghiên cứu, 63% đối tượng báo cáo ít nhất một tác

dụng phụ có hại tiết cholin, so với chỉ 34% đối tượng báo cáo sự kiện như vậy trong nhánh xanomelin + trospium clorua của nghiên cứu.

Hơn nữa, trong nghiên cứu, từng loại tác dụng phụ có hại tiết cholin riêng lẻ cũng có tỉ lệ mắc bệnh giảm ở đối tượng được sử dụng xanomelin + trospium clorua, so với tỉ lệ mắc ở đối tượng được sử dụng xanomelin + giả dược. Việc giảm tỉ lệ đổ mồ hôi có ý nghĩa thống kê, ở mức 20,0% ở nhóm xanomelin + trospium clorua, giảm từ 48,5% ở nhóm xanomelin + giả dược, giảm 59% ($p = 0,013$).

Tỉ lệ tác dụng phụ có hại tiết cholin tổng thể ở nhánh xanomelin + trospium clorua của nghiên cứu rất giống với tỉ lệ 32% được báo cáo trong thời gian chạy thử hai ngày đối với các đối tượng dùng giả dược + giả dược. Mặc dù hai điểm dữ liệu này không xảy ra trong các giai đoạn khác nhau của nghiên cứu, thực tế là tỉ lệ tác dụng phụ có hại tiết cholin có thể so sánh với giả dược cho thấy rằng mức giảm 43% các tác dụng phụ do trospium clorua có thể gần với mức giảm tối đa có thể có trong nghiên cứu này.

Bảng 19 cho thấy tỉ lệ mắc và số lượng các tác dụng phụ có hại tiết cholin trong quần thể được đánh giá của nghiên cứu như sau, với tất cả các giá trị p dựa trên kiểm định khi bình phương, ngoại trừ những giá trị được đánh dấu *, dựa trên kiểm định chính xác Fisher.

Bảng 19: Các tác dụng phụ có hại tiết cholin

	Xanomelin + giả dược (n = 34)	Xanomelin + Trospium (n = 35)		
Loại	(n [%] [# của các sự kiện])	(n [%] [# của các sự kiện])	Giá trị P đối với sự chênh lệch	% Giảm
Bất kỳ	21 (63,6%) 64	12 (34,3%) 33	0,0155	46%
Các TEAE				
Buồn nôn	8 (24,2%) 11	6 (17,1%) 8	0,4693	29%

Nôn	5 (15,2%) 5	2 (5,7%) 2	0,2522*	62%
Tiêu chảy	7 (21,2%) 8	2 (5,7%) 4	0,0794*	73%
Đổ mồ hôi	16 (48,5%) 24	7 (20,0%) 8	0,0131	59%
Tiết nước bọt	12 (36,4%) 16	9 (25,7%) 11	0,342	39%

Ngoài việc đánh giá xem liệu việc bổ sung trospium clorua có làm tăng khả năng dung nạp xanomelin hay không, nghiên cứu này cũng đưa ra các số liệu về độ an toàn và khả năng dung nạp tổng thể của xanomelin + trospium clorua. Bảng 20 chỉ ra rằng sự kết hợp này được dung nạp tốt mà không có tác dụng phụ có hại nặng và không có tác dụng phụ có hại nghiêm trọng, và với hầu hết các tác dụng phụ có hại đều ở mức nhẹ.

Bảng 20: Khả năng dung nạp

	Xanomelin + giả được	Xanomelin + Trospium
Loại (n (%) # các sự kiện)	(N = 33)	(N = 35)
Đối tượng có TEAE bất kỳ	27 (81,8) 108	23 (65,7) 73
Mức độ nghiêm trọng tối đa của TEAE		
Nhẹ	22 (66,7) N/A	20 (57,1) N/A
Trung bình	5 (15,2) N/A	3 (8,6) N/A
Nặng	0 (0,0)	0 (0,0)

TEAE bất kỳ có ý nghĩa lâm sàng	5 (15,2) 5	3 (8,6) 6
TEAE bất kỳ liên quan đến được chất nghiên cứu	23 (69,7) 92	18 (51,4) 57
Mức độ nghiêm trọng tối đa của TEAE liên quan đến được chất nghiên cứu		
Nhẹ	19 (57,6) N/A	15 (42,9) N/A
Trung bình	4 (12,1) N/A	3 (8,6) N/A
Nặng	0 (0,0) N/A	0 (0,0) N/A
SAE bất kỳ	0 (0,0)	0 (0,0)
AE dẫn đến ngừng tham gia (D/C)	2 (6,1) 2	1 (2,9) 1
AE liên quan đến được chất nghiên cứu dẫn đến D/C	1 (3,0) 1	0 (0,0)

Đặc điểm khả năng dung nạp được phát hiện trong nghiên cứu này cho phép các nghiên cứu trong tương lai về sự kết hợp của xanomelin và trospium clorua được theo đuổi.

Ví dụ 5 – Nghiên cứu Pha I KAR-003 của KarXT, chế phẩm kết hợp xanomelin + trospium

Nghiên cứu này là nghiên cứu trong viện, thiết kế thích ứng, đa liều, được ngẫu nhiên hóa, Pha 1 để đánh giá tính an toàn và khả năng dung nạp của KarXT ở những tình nguyện viên khỏe mạnh bình thường độ tuổi từ 18 đến 60 tuổi. Các đối tượng đã ký vào giấy chấp thuận và trải qua các đánh giá Sàng lọc vào các Ngày -21 đến -1. Sau khi hoàn thành thành công tất cả các đánh giá Sàng lọc, các đối tượng quay trở lại phòng khám nghiên cứu vào Ngày 0 để đánh giá mức độ an toàn đường cơ sở và tham gia vào nghiên cứu và được chọn ngẫu nhiên 3:1 trong mỗi đoàn hệ thành một trong hai nhánh

điều trị: KarXT hoặc giả dược. Đối tượng được chỉ định cho 1 trong 4 đoàn hệ (Đoàn hệ 1, 2, 3 hoặc 4).

Thuốc nghiên cứu được sử dụng BID vào ngày 1 đến ngày 7. Chế phẩm dạng liều kết hợp của cả xanomelin và trospium được sử dụng trong tất cả các đoàn hệ. Tất cả các đoàn hệ bắt đầu với tỉ lệ dẫn đầu trong 2 ngày của KarXT 50/20 BID (đối với các đối tượng được chọn ngẫu nhiên để điều trị tích cực); sau thời gian dẫn đầu 2 ngày, được sĩ mù thí nghiệm phát thuốc nghiên cứu cho từng đối tượng theo sự chỉ định ngẫu nhiên của đối tượng trong 5 ngày dùng thuốc đoàn hệ cụ thể, tổng cộng là 7 ngày điều trị. Giả dược so sánh được sử dụng trong suốt nghiên cứu để duy trì sự mù thí nghiệm. Nhóm cờ hiệu được đưa vào nghiên cứu cho Đoàn hệ 2 đến 4 và được theo dõi về độ an toàn và khả năng dung nạp bởi Nhóm đánh giá an toàn dữ liệu (DSEG), sao cho khoảng 30% của đoàn hệ được đề xuất được điều trị và đánh giá về độ an toàn trước phần còn lại của đoàn hệ được sử dụng liều. Đối tượng và nhân viên phòng khám nghiên cứu mù thí nghiệm khi điều trị. Ủy ban Lựa chọn Liều (DSC) không mù thí nghiệm trong việc quyết định liều lượng cho các nhóm điều trị tiếp theo.

Các mẫu máu nối tiếp để đánh giá PK của xanomelin và trospium được lấy vào các ngày 1, 3 và 7. Thêm máu được lấy mẫu vào các khoảng thời gian định kỳ để theo dõi nồng độ đáy của xanomelin và trospium và đánh giá trong phòng thí nghiệm lâm sàng. Vào ngày 1, lượng nước bọt được thu thập hai lần. Lượng nước bọt được đo trước ngày 1 và sau đó hàng ngày (buổi chiều) vào các ngày 1 đến 7 vào cùng một thời điểm trong ngày để tránh các thay đổi trong ngày. Các đánh giá khác bao gồm đo kích thước đồng tử và các đánh giá thang đánh giá Bristol. Các đối tượng vẫn ở trong bệnh viện nghiên cứu trong suốt thời gian điều trị (7 ngày). Sau khi đánh giá độ an toàn vào Ngày thứ 8, các đối tượng được xuất viện và được yêu cầu quay lại khoảng 14 ngày sau khi dùng thuốc nghiên cứu để đánh giá độ an toàn cuối cùng.

Trong quá trình nghiên cứu, sau 2 ngày dẫn đầu KarXT 50/20 BID (đối với các đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào đối tượng tích cực) trong mỗi đoàn hệ, các đối tượng được dùng liều như sau:

- Ở Đoàn hệ 1, các đối tượng hoàn thành ngày 3 đến 7 của việc dùng liều KarXT 100/20 BID (tổng liều hàng ngày (TDD) là 200 mg xanomelin cộng 40 mg trospium) hoặc giả dược.

- Ở Đoàn hệ 2, nhóm cờ hiệu (Nhóm 2a) ngừng dùng liều sau liều buổi sáng Ngày 4. Liều lượng của các đối tượng ở Đoàn hệ 2 là KarXT 150/20 BID (TDD của 300 mg xanomelin cộng 40 mg trospium) hoặc giả dược. Việc dùng liều của Đoàn hệ 2 được ngừng (Quyết định DSEG dựa trên các quan ngại về khả năng dung nạp được quan sát thấy). Nghiên cứu tiếp tục cho việc dùng liều của nhóm cờ hiệu Đoàn hệ 3 (Nhóm 3a) vì DSC được xác định là dùng liều thêm của Đoàn hệ 2 với KarXT 150/20 BID không có khả năng được dung nạp tốt đủ để cho phép phát triển thêm sự kết hợp liều này cho quần thể lâm sàng.
- Ở Đoàn hệ 3, nhóm cờ hiệu (Nhóm 3a) hoàn thành ngày 3 đến 7 của việc dùng liều của KarXT 150/40 BID (TDD là 300 mg xanomelin cộng 80 mg trospium) hoặc giả dược. Nhóm thứ hai ở Đoàn hệ 3 (Nhóm 3b) ngừng việc dùng liều sau liều buổi sáng Ngày 5.
- Ở Đoàn hệ 4, nhóm cờ hiệu (Nhóm 4a), nhóm thứ hai (Nhóm 4b), và nhóm còn lại (Nhóm 4c) hoàn thành ngày 3 đến 7 của việc dùng liều của KarXT 125/40 BID (TDD là 250 mg xanomelin cộng 80 mg trospium) hoặc giả dược.

Chín mươi sáu đối tượng được lên kế hoạch, 248 đối tượng được sàng lọc, 69 đối tượng được ngẫu nhiên hóa, 51 đối tượng hoàn thành nghiên cứu, và 18 đối tượng ngừng nghiên cứu. Quần thể bao gồm các đối tượng là nam giới và nữ giới khỏe mạnh độ tuổi từ 18 đến 60 tuổi tại thời điểm sàng lọc với chỉ số khối lượng cơ thể là 18 đến 40 kg/m². Các đối tượng được loại trừ khỏi nghiên cứu nếu họ có tiền sử hội chứng ruột kích thích hoặc chứng táo bón nặng yêu cầu phải điều trị trong vòng 6 tháng trước khi sàng lọc. Các đối tượng cũng được loại trừ khỏi nghiên cứu nếu họ có tiền sử hoặc sự có mặt của bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ, bao gồm các bệnh tâm thần hoặc bệnh lý thần kinh mà, theo ý kiến của điều tra viên, sẽ gây nguy hại cho tính an toàn của đối tượng hoặc hiệu lực của nghiên cứu. Bảng 21 tổng hợp các nhân khẩu học và các đặc điểm đường cơ sở bởi nhóm điều trị. Các đặc điểm nhân khẩu học và đường cơ sở là nhất quán giữa Quần thể An toàn và Quần thể PK.

Bảng 21: Tổng hợp các nhân khẩu học và các đặc điểm đường cơ sở bởi nhóm điều trị – Quần thể đánh giá độ an toàn

Đặc điểm Loại/Thống kê	Đoàn hệ 1 KarXT 100/20 BID	Đoàn hệ 2 KarXT 150/20 BID [1]	Đoàn hệ 3 KarXT 150/40 BID [2]	Đoàn hệ 4 KarXT 125/40 BID	Giả được	Tổng cộng
n	18	5	12	18	16	69
Trung bình (SD)	42,0 (12,9)	39,0 (8,80)	38,2 (9,4)	39,8 (9,56)	37,9 (10,61)	39,6 (10,51)
Giới tính – n (%)						
Nam giới	11 (61,1)	3 (60,0)	5 (41,7)	9 (50,0)	13 (81,3)	41 (59,4)
Nữ giới	7 (38,9)	2 (40,0)	7 (58,3)	9 (50,0)	3 (18,8)	28 (40,6)
Chủng tộc – n (%)						
Da trắng	8 (44,4)	1 (20,0)	7 (58,3)	6 (33,3)	4 (25,0)	26 (37,7)
Da đen hoặc người Mỹ gốc Phi	9 (50,0)	4 (80,0)	5 (41,7)	12 (66,7)	12 (75,0)	42 (60,9)
Người châu Á	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thổ dân châu Mỹ hoặc tộc Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tộc Hawaiian hoặc người đảo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tộc Thái bình đương khác						
Người khác	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
Sắc tộc – n (%)						
Cư dân Tây Ban Nha hoặc Latinh	2 (11,1)	1 (20,0)	2 (16,7)	2 (11,1)	1 (6,3)	8 (11,6)
Không phải cư dân Tây Ban Nha hoặc Latinh	16 (88,9)	4 (80,0)	10 (83,3)	16 (88,9)	15 (93,8)	61 (88,4)
Khối lượng đường cơ sở (kg)						
Trung bình (SD)	81,8 (15,0)	81,0 (12,1)	81,3 (13,6)	73,5 (8,9)	77,6 (10,3)	78,5 (12,2)
Chiều cao đường cơ sở (cm)						
Trung bình (SD)	172,5 (9,5)	168,8 (5,8)	170,7 (10,1)	166,1 (6,8)	172,1 (8,8)	170,1 (8,8)
Chỉ số khối lượng cơ thể đường cơ sở (kg/m ²)						
Trung bình (SD)	27,4 (3,8)	28,4 (3,8)	27,8 (3,7)	26,7 (3,2)	26,3 (3,7)	27,1 (3,6)
1. Nhóm cò hiệu Đoàn hệ 2 (5 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT 150/20 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 4. 2. Trong nghiên cứu này, Nhóm 3b của Đoàn hệ 3 (8 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT 150/40 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 5.						

Các mẫu máu nối tiếp để đánh giá PK của xanomelin và trospium được thu thập từ tất cả các đối tượng trong mỗi đoàn hệ vào Ngày 1, 3 và 7 trước khi dùng liều buổi sáng và vào 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, và 12 giờ sau liều buổi sáng. Các thông số PK được liệt kê dưới đây được tính toán từ các đặc tính thời gian-nồng độ xanomelin và trospium riêng lẻ bằng các phương pháp tiêu chuẩn không ngăn. Các thông số chuẩn hóa liều được tính toán cho C_{max} và diện tích dưới giá trị đường cong nồng độ-thời gian (AUC). Trong quá trình nghiên cứu, các mẫu máu bổ sung để theo dõi nồng độ đáy của xanomelin và trospium được thu thập vào các ngày 2, 4, 5 và 6 trước khi dùng liều buổi sáng và trước khi xuất viện vào Ngày thứ 8.

Đánh giá an toàn bao gồm các tác dụng phụ có hại được báo cáo tự động, ECG, đánh giá trong phòng thí nghiệm, dấu hiệu sinh tồn, đánh giá lượng nước bọt, thang đánh giá Bristol, kích thước đồng tử và khám sức khỏe. Thống kê mô tả (n, trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị, tối thiểu và tối đa) tổng hợp dữ liệu liên tục theo nhóm điều trị. Giá trị trung bình hình học (GM), hệ số biến thiên phần trăm hình học (CV%), các tứ phân vị hoặc các ô hộp được tạo ra. Các phép đo phân loại được lập bảng số lượng và tần suất, mặc dù các số liệu thống kê chính thức không được thực hiện.

Các nhóm điều trị được tổng hợp như sau từ khi được chỉ rõ là khác: KarXT 50/20 BID (đối với các tác dụng phụ có hại và chỉ các tổng hợp Ngày 1 PK), KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID, KarXT 150/40 BID, và giả dược (Các viên nang trống Vcaps® Plus và Capsugel®; tất cả các nhóm giả dược đoàn hệ được kết hợp). Đánh giá độ an toàn dựa trên các tác dụng phụ có hại được báo cáo tự động, ECG, đánh giá trong phòng thí nghiệm và các dấu hiệu sinh tồn. Các phân tích thăm dò về thể tích nước bọt, thang đánh giá Bristol và kích thước đồng tử cũng được tiến hành.

Xanomelin được hấp thu tốt vào hệ tuần hoàn sau khi uống chế phẩm KAR-003 ở tất cả các liều lượng. Nồng độ đỉnh của xanomelin được quan sát tại thời điểm trung bình là 2 giờ trên tất cả các nhóm điều trị và các ngày nghiên cứu.

Các giá trị $t_{1/2}$ trung vị đối với xanomelin là tương tự giữa các nhóm điều trị và qua các ngày nghiên cứu, chỉ ra rằng $t_{1/2}$ không phụ thuộc liều. $t_{1/2}$ trung vị nằm trong khoảng từ 3,4 đến 5,8 giờ.

Sự phơi nhiễm GM xanomelin không tăng theo tỉ lệ liều vào Ngày 3 từ 100 đến 150 mg khi dùng xanomelin với 20 mg trospium, hoặc từ 125 lên 150 mg khi dùng 40

mg trospium. Sự phơi nhiễm xanomelin thấp hơn được quan sát thấy sau khi điều trị với KarXT 150/40 so với KarXT 125/40. Sự phơi nhiễm GM xanomelin Ngày 3 ($C_{\max}$, $AUC_{0-\text{cuối}}$, và $AUC_{0-12 \text{ giờ}}$) là tương tự khi liều 150 mg xanomelin được sử dụng với 20 và 40 mg trospium. Vào Ngày 7, sự phơi nhiễm GM xanomelin làm tăng nhẹ nhiều hơn theo tỉ lệ liều từ 125 đến 150 mg khi xanomelin được dùng với 40 mg trospium.

Từ tối thiểu đến không có xanomelin được tích lũy ở huyết tương từ Ngày 3 đến Ngày 7 sau khi điều trị với KarXT 100/20 BID và KarXT 125/40 BID; tuy nhiên, có sự tích tụ sau khi sử dụng KarXT 150/40 BID ở 3 trong số 4 đối tượng mà đã hoàn thành nghiên cứu. Tỉ lệ tích tụ trung bình đối với nhóm KarXT 150/40 BID là 366,2% cho RAUC và 445,4% cho $RC_{\max}$.

Ví dụ 6 – Các được động học xanomelin của KAR-003 so với KAR-001

So sánh sự phơi nhiễm xanomelin GM giữa KAR-001 (75 mg xanomelin TID $\pm$ 20 mg trospium BID) và nhóm KarXT 100/20 BID từ KAR-003 chỉ ra rằng các giá trị $C_{\max}$ và $AUC_{0-6 \text{ giờ}}$ (KAR-003) hoặc các giá trị $AUC_{0-\text{tau}}$ (KAR-001) lớn hơn ở KAR-003 (ngày 3 và 7) so với các sự phơi nhiễm tương ứng từ KAR-001 (ngày 3 và 9). $T_{\max}$ trung vị được quan sát thấy tại 2 giờ ở cả hai nghiên cứu và cả hai ngày (ngày 3 và 9 đối với KAR-001, và ngày 3 và 7 đối với KAR-003). Các số liệu này chỉ ra rằng chế phẩm KarXT tăng cường sự phơi nhiễm xanomelin.

Trospium được hấp thu vào hệ tuần hoàn sau khi uống chế phẩm KarXT ở tất cả các liều lượng. Nồng độ đỉnh của trospium được quan sát tại thời điểm trung bình là 1,0 giờ trên tất cả các nhóm điều trị và các ngày nghiên cứu.

Các giá trị $t_{1/2}$ trung vị đối với trospium là tương tự giữa các nhóm điều trị vào Ngày 3, với các giá trị nằm trong khoảng từ 4,1 và 4,8 giờ. Vào Ngày 7, các giá trị $t_{1/2}$ trung vị là tương tự đối với các giá trị KarXT 100/20 BID (4,9 giờ) và KarXT 125/40 BID (4,5 giờ), nhưng dài hơn một chút đối với nhóm KarXT 150/40 BID (7,1 giờ).

Sự phơi nhiễm GM trospium làm tăng ít hơn một chút so với tỉ lệ liều vào Ngày 3 từ 20 đến 40 mg khi sử dụng với 150 mg xanomelin. Sự phơi nhiễm GM trospium Ngày 3 ($C_{\max}$, $AUC_{0-\text{cuối}}$, và $AUC_{0-12 \text{ giờ}}$) là cao hơn khi liều 20 mg BID của trospium được sử dụng với 100 mg BID xanomelin so sánh với 150 mg BID xanomelin. Sự phơi

nhễm Ngày 3 GM trospium Ngày 3 là tương tự khi liều 40 mg trospium BID được cho dùng với 125 mg xanomelin BID và 150 mg xanomelin BID.

Trospium không tích tụ ở huyết tương từ Ngày 3 đến Ngày 7 sau khi dùng KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, và KarXT 150/40 BID. Trospium tích tụ ở huyết tương từ Ngày 1 đến Ngày 7 đối với nhóm KarXT 100/20 BID. Tỷ lệ tích tụ Ngày 7/Ngày 1 trung bình là 348,7% (RAUC) và 379,9% (RC_{max}).

So sánh sự phơi nhiễm trospium GM giữa KAR-001 và nhóm KarXT 100/20 BID từ KAR-003 chỉ ra rằng các giá trị C_{max} và AUC_{0-12 giờ} từ KAR-003 lớn hơn sự phơi nhiễm tương ứng từ KAR-001 vào cả hai ngày (ngày 3 và 9 đối với KAR-001 và ngày 3 và 7 đối với KAR-003). T_{max} trung vị đối với trospium được quan sát tại 1,0 giờ protein cả hai nghiên cứu vào cả hai ngày. Các số liệu này chỉ ra rằng chế phẩm KarXT tăng cường sự phơi nhiễm trospium.

Tất cả các đoàn hệ của KAR-003 bắt đầu với thời điểm dẫn đầu 2 ngày của KarXT 50/20 BID đối với các đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT. Hình 42 thể hiện các nồng độ xanomelin PK trung bình ($\pm$ SD), và Bảng 22 tổng hợp các thông số xanomelin PK vào Ngày 1 đối với sự điều trị KarXT 50/20 BID của tất cả các đoàn hệ đối với quần thể PK. Không có mẫu nào được thu thập trước khi sử dụng liều đầu tiên của xanomelin vào Ngày 1 thể hiện nồng độ đo được của xanomelin. Các nồng độ của xanomelin là định lượng được (>50 pg/mL) tại tất cả các thời điểm sau khi sử dụng liều buổi sáng Ngày 1 đến 12 giờ.

Bảng 22: Các thông số xanomelin PK vào Ngày 1 đối với KarXT 50/20 BID (Tất cả các Đoàn hệ)

Đặc điểm	n	Thống kê
C _{max} (pg/mL)	53	1972,3 (131,8)
T _{max} (h)	53	2,0 (1,0, 8,0)
t _{1/2} (h)	48	3,4 (2,0, 4,6)
AUC _{0-cuối} (giờ*pg/mL)	53	10775,5 (102,2)

AUC _{0-12 giờ} (giờ*pg/mL)	52	10810,3 (103,5)
AUC _{0-inf} (giờ*pg/mL)	48	12836,1 (97,7)

Hình 43 thể hiện các nồng độ xanomelin PK trung bình ($\pm$ SD) bởi điều trị vào Ngày 3 đối với quần thể PK, và Bảng 23 tổng hợp các thông số này. Nồng độ của xanomelin có thể định lượng được trong các mẫu trước khi sử dụng liều buổi sáng của thuốc nghiên cứu vào Ngày 3 và tại mọi thời điểm sau khi sử dụng liều buổi sáng của thuốc nghiên cứu của Ngày 3 đến hết 12 giờ cho tất cả các đoàn hệ, ngoại trừ đối tượng có nồng độ xanomelin trong huyết tương $<50,0$ pg/mL ở liều sau 12 giờ. Sự thay đổi giữa các chủ thể dao động từ 23,7% đến 58,2% (CV%) cho T_{max} , 79,8% đến 136,3% (CV% hình học) cho C_{max} , 21,6% đến 26,3% (CV%) cho $t_{1/2}$ và 77,1% đến 96,1 % (CV hình học%) cho AUC_{0-12 giờ} trên bốn nhóm điều trị. T_{max} trung vị đối với xanomelin vào Ngày 3 là 2 giờ đối với các nhóm KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID và KarXT 150/40 BID. Giá trị T_{max} riêng lẻ dao động từ 1,0 đến 6,0 giờ trên bốn nhóm điều trị. $t_{1/2}$ được ước tính ở 51 trong số 53 đối tượng, trái ngược với nghiên cứu trước đó, KAR-001, trong đó pha loại bỏ không được đặc trưng rõ ràng. $t_{1/2}$ trung vị vào Ngày 3 đối với xanomelin là tương tự về số qua bốn nhóm nghiên cứu. $t_{1/2}$ trung vị nằm trong khoảng từ 3,4 đến 4,3 giờ. Giá trị $t_{1/2}$ riêng rẽ dao động từ 2,4 đến 8,6 giờ trên bốn nhóm điều trị.

Bảng 23: Các thông số xanomelin PK bởi sự điều trị vào Ngày 3

	Đoàn hệ 1 KarXT 100/20 BID		Đoàn hệ 2 KarXT 150/20 BID		Đoàn hệ 3 KarXT 150/40 BID		Đoàn hệ 4 KarXT 125/40 BID	
Thống kê	n	Thông kê [2]	n	Thông kê [2]	n	Thông kê [2]	n	Thông kê [2]
C_{max} (pg/mL)	18	7368,4 (106,2)	5	7270,0 (79,8)	12	7866,7 (136,3)	18	8098,8 (99,1)
T_{max} (h)	18	2,0 (1,0,	5	2,0 (2,0,	12	2,0 (2,0,	18	2,0 (1,0,

		3,0)		4,0)		6,0)		6,0)
$t_{1/2}$ (h)	17	3,9 (3,0, 5,8)	5	3,4 (2,4, 4,3)	12	3,6 (2,6, 6,1)	17	4,3 (3,1, 8,6)
$AUC_{0-cuối}$ (giờ*pg/mL)	18	42003,4 (86,9)	5	48031,1 (92,0)	12	39092,3 (96,1)	18	43450,2 (74,4)
AUC_{0-12} giờ (giờ*pg/mL)	17	40912,1 (88,8)	5	48132,2 (92,0)	12	39403,3 (96,1)	17	43164,7 (77,1)
C_{max} được chuẩn hóa theo liều (pg/mL/mg)	18	73,7 (106,2)	5	48,5 (79,8)	12	52,4 (136,3)	18	64,8 (99,1)
$AUC_{0-cuối}$ được chuẩn hóa theo liều (giờ*pg/mL/mg)	18	420,0 (86,9)	5	320,2 (92,0)	12	260,6 (96,1)	18	347,6 (74,4)
AUC_{0-12} giờ được chuẩn hóa theo liều (giờ*pg/mL/mg)	17	409,1 (88,8)	5	320,9 (92,0)	12	262,7 (96,1)	17	345,3 (77,1)

$CV\%$ hình học = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, trong đó SD là SD của số liệu được chuyển thành log.

1. Nhóm cờ hiệu Đoàn hệ 2 (5 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT 150/20 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 4.
2. Trong nghiên cứu này, Nhóm 3b của Đoàn hệ 3 (8 đối tượng được ngẫu nhiên hóa

vào KarXT 150/40 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 5.

Khi KarXT được dùng BID, vì liều xanomelin tăng từ 100 mg (Đoàn hệ 1) lên 150 mg (Đoàn hệ 2) mà không thay đổi liều trospium (20 mg), sự phơi nhiễm GM được chuẩn hóa theo liều Ngày 3 ($C_{\max}$ GM được chuẩn hóa theo liều và $AUC_{0-\text{cuối}}$ và AUC_{0-12} giờ GM được chuẩn hóa theo liều) đối với xanomelin giảm. Tương tự, khi liều xanomelin tăng từ 125 mg (Đoàn hệ 4) lên 150 mg (Đoàn hệ 3) mà không thay đổi liều trospium (40 mg), thì sự phơi nhiễm GM được chuẩn hóa theo liều Ngày 3 đối với xanomelin giảm nhẹ (tức là mức tiếp xúc xanomelin thấp hơn sau điều trị bằng KarXT 150/40 BID so với điều trị bằng KarXT 125/40 BID). So sánh sự phơi nhiễm xanomelin sau khi dùng 150 mg xanomelin BID với 20 hoặc 40 mg trospium BID cho thấy GM, $C_{\max}$, $AUC_{0-\text{cuối}}$, và AUC_{0-12} giờ Ngày 3 đối với xanomelin là tương tự nhau.

Hình 44 thể hiện các nồng độ xanomelin PK trung bình ($\pm$ SD) bởi điều trị vào Ngày 7 đối với quần thể PK, và Bảng 24 tổng hợp các thông số này. Nồng độ của xanomelin có thể định lượng được trong các mẫu được thu thập trước khi sử dụng liều buổi sáng của thuốc nghiên cứu vào Ngày 7 và tại mọi thời điểm sau liều buổi sáng Ngày 7 đến 12 giờ đối với các nhóm KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID và KarXT 150/40 BID. Sự thay đổi giữa các chủ thể dao động từ 38,3% đến 47,9% (CV%) cho $T_{\max}$, 81,4% đến 106,8% (CV% hình học) cho $C_{\max}$, 15,4% đến 42,1% (CV%) cho $t_{1/2}$ và 45,2% đến 71,2 % (CV hình học%) cho AUC_{0-12} giờ trên các nhóm KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, và KarXT 125/40 BID. $T_{\max}$ trung vị đối với xanomelin vào Ngày 7 là 2,0 giờ đối với các nhóm KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, và KarXT 150/40 BID. Các giá trị $T_{\max}$ riêng rẽ nằm trong khoảng từ 0,0 đến 6,0 giờ qua các nhóm KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, và KarXT 125/40 BID. $t_{1/2}$ trung vị đối với xanomelin vào Ngày 7 là tương tự về mặt con số đối với các nhóm KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, và KarXT 150/40 BID. $t_{1/2}$ trung vị đối với xanomelin nằm trong khoảng từ 4,6 đến 5,8 giờ. Các giá trị $T_{1/2}$ riêng rẽ nằm trong khoảng từ 3,6 đến 14,0 giờ qua các nhóm KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, và KarXT 125/40 BID.

Bảng 24: Các thông số xanomelin PK bởi sự điều trị vào Ngày 7

	Đoàn hệ 1 KarXT 100/20 BID		Đoàn hệ 2 KarXT 150/20 BID		Đoàn hệ 3 KarXT 150/40 BID		Đoàn hệ 4 KarXT 125/40 BID	
Thống kê	n	Thông kê [1]	n	Thông kê [1]	n	Thông kê [1]	n	Thông kê [1]
$C_{\max}$ (pg/mL)	16	8373,6 (94,3)	N/A	N/A	4	18191,3 (81,4)	18	8112,7 (106,8)
$T_{\max}$ (h)	16	2,0 (0,0, 3,0)	N/A	N/A	4	2,0 (1,0, 3,0)	18	2,0 (1,0, 6,0)
$t_{1/2}$ (h)	15	5,4 (3,6, 9,9)	N/A	N/A	4	4,6 (3,9, 5,6)	17	5,7 (4,0, 14,0)
$AUC_{0-\text{cuối}}$ (giờ*pg/mL)	16	53810,8 (89,8)	N/A	N/A	4	86347,8 (45,3)	18	52727,0 (76,7)
$AUC_{0-12 \text{ giờ}}$ (giờ*pg/mL)	15	48138,3 (71,2)	N/A	N/A	4	86540,9 (45,2)	17	59945,1 (45,9)
được chuẩn hóa theo liều $C_{\max}$ (pg/mL./mg)	16	83,7 (94,3)	N/A	N/A	4	121,3 (81,4)	18	64,9 (106,8)
được chuẩn hóa theo liều	16	538,1 (89,8)	N/A	N/A	4	575,7 (45,3)	18	421,8 (76,7)

AUC _{0-cuối} (giờ*pg/mL/mg)								
AUC ₀₋₁₂ giờ được chuẩn hóa theo liều (giờ*pg/mL/mg)	15	481,4 (71,2)	N/A	N/A	4	576,9 (45,2)	17	479,6 (45,9)
CV% bình học=$100*(\exp(SD^2)-1)^{0,5}$, trong đó SD là SD của số liệu được chuyển thành log. 1. Nhóm cò hiệu Đoàn hệ 2 (5 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT 150/20 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 4. 2. Trong nghiên cứu này, Nhóm 3b của Đoàn hệ 3 (8 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT 150/40 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 5.								

Khi KarXT được dùng BID, vì liều xanomelin tăng từ 125 mg (Đoàn hệ 4) lên 150 mg (Đoàn hệ 3) mà không thay đổi liều trospium (40 mg), sự phơi nhiễm GM được chuẩn hóa theo liều Ngày 7 (C_{max} và AUC_{0-cuối} và AUC₀₋₁₂ giờ GM được chuẩn hóa theo liều) đối với xanomelin tăng.

Bảng 25 tổng hợp các tỉ lệ tích tụ xanomelin PK (Ngày 7/Ngày 3) bởi sự điều trị đối với quần thể PK. Dựa trên các tỉ lệ tích tụ trung bình của xanomelin sau khi điều trị bằng KarXT 100/20 BID (Đoàn hệ 1) và KarXT 125/40 BID (Đoàn hệ 4), từ tối thiểu đến không có xanomelin được tích tụ trong huyết tương từ Ngày 3 đến Ngày 7. Các tỉ lệ tích tụ trung bình đối với nhóm KarXT 100/20 BID là 133,4% đối với RAUC và 130,5% đối với RC_{max} , và đối với nhóm KarXT 125/40 BID là 143,9% đối với RAUC và 151,0% đối với RC_{max} . Chỉ một đối tượng ở nhóm KarXT 100/20 BID thể hiện sự phơi nhiễm vào Ngày 7 so với Ngày 3. Ngược lại, xanomelin tích tụ trung bình ở ba trong số bốn đối tượng ở nhóm KarXT 150/40 BID mà đã hoàn thành nghiên cứu. Đối

tượng khác ở nhóm KarXT 150/40 BID chỉ ra sự phơi nhiễm tương tự vào Ngày 3 và 7. Các tỉ lệ tích tụ trung bình đối với nhóm KarXT 150/40 BID là 366,2% (RAUC) và 445,4% (RC_{max}).

Bảng 25: Các tỉ lệ tích tụ xanomelin PK (Ngày 7/Ngày 3) bởi điều trị

	Đoàn hệ 1 KarXT 100/20 BID		Đoàn hệ 2 KarXT 150/20 BID [1]		Đoàn hệ 3 KarXT 150/40 BID [2]		Đoàn hệ 4 KarXT 125/40 BID	
Thống kê	n	Trung bình (SD)	n	Trung Bình (SD)	n	Trung Bình (SD)	n	Trung Bình (SD)
RAUC (%)	14	133,4 (45,1)	N/A	N/A (N/A)	4	366,2 (321,3)	16	143,9 (80,9)
RC _{max} (%)	16	130,5 (55,1)	N/A	N/A (N/A)	4	445,4 (537,0)	18	151,0 (122,7)
RAUC=100*Ngày 7 AUC_{0-12 giờ}/Ngày 3 AUC_{0-12 giờ}. RC_{max}=100*Ngày 7 C_{max}/Ngày 3 C_{max}. 1. Nhóm cờ hiệu Đoàn hệ 2 (5 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT 150/20 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 4. 2. Trong nghiên cứu này, Nhóm 3b của Đoàn hệ 3 (8 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT 150/40 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 5.								

Hình 45 so sánh các đặc điểm nồng độ-thời gian xanomelin PK trung bình ($\pm$ SD) bởi điều trị và thăm khám (Ngày) đối với quần thể PK. Hình 46 là các nồng độ đáy xanomelin PK trung bình ($\pm$ SD) bởi điều trị đối với quần thể PK. Không đánh giá việc đạt được trạng thái ổn định.

So sánh sự phơi nhiễm xanomelin GM giữa nhóm KAR-001 (75 mg xanomelin TID + 20 mg trospium BID) (Bảng 23) và KarXT 100/20 BID từ KAR-003 (Bảng 21) chỉ ra rằng các giá trị $C_{\max}$ và các giá trị AUC_{0-6} giờ (KAR-003) hoặc $AUC_{0-\tau}$ (AUC từ thời gian 0 đến 6 giờ) (KAR-001) vào Ngày 3 đối với nhóm KarXT 100/20 BID (KAR-003) là lớn hơn từ khoảng 2,3 đến 2,6 lần so với sự phơi nhiễm tương ứng từ KAR-001 vào Ngày 3.

So sánh sự phơi nhiễm GM Ngày 7 đối với xanomelin đối với nhóm KarXT 100/20 BID từ KAR-003 (Bảng 22) với sự phơi nhiễm Ngày 9 từ các nhánh một mình xanomelin và xanomelin + trospium từ KAR-001 (Bảng 23) chỉ ra rằng các giá trị vào Ngày 7 đối với nhóm KarXT 100/20 BID (KAR-003) là lớn hơn khoảng 1,4 đến 1,8 lần so với sự phơi nhiễm tương ứng từ KAR-001 vào Ngày 9. $T_{\max}$ trung vị là 2,0 giờ vào Ngày 3 và Ngày 7 đối với KAR-003 (Bảng 22) và Ngày 3 và Ngày 9 đối với KAR-001 (Bảng 23). Các số liệu này chỉ ra rằng chế phẩm KAR-003 tạo ra sự phơi nhiễm và các tính chất PK đầy đủ.

Bảng 26 tổng hợp các tập con của các thông số KAR-003 xanomelin PK đối với nhóm KarXT 100/20 BID vào Ngày 3 và Ngày 7 đối với quần thể PK. Bảng 27 thể hiện sự tổng hợp các tập con của các thông số KAR-001 xanomelin PK đối với các sự điều trị bằng KAR-001 vào Ngày 3 và Ngày 9 đối với quần thể PK.

Bảng 26: Các tập con của các thông số xanomelin PK của điều trị KarXT 100/20 BID vào Ngày 3 và 7

Các thông số KAR-003 PK	Đoàn hệ 1 - KarXT 100/20 BID		Đoàn hệ 1 - KarXT 100/20 BID	
	Ngày 3		Ngày 7	
Thông kê	n	Thông kê [1]	n	Thông kê [1]
$C_{\max}$ (pg/mL)	18	7368,4 (106,2)	16	8373,6 (94,3)
$T_{\max}$ (h)	18	2,0 (1,0, 3,0)	16	2,0 (0,0, 3,0)

AUC ₀₋₆ (giờ*pg/mL)	giờ	18	28564,2 (88,2)	16	35129,1 (85,2)
-----------------------------------	-----	----	-------------------	----	-------------------

Bảng 27: Tập con của các thông số xanomelin PK đối với KAR-001 vào Ngày 3 và

9

Các thông số KAR-001 PK	Một mình xanomelin [1]				Xanomelin + Trosipium [2]			
	Ngày 3		Ngày 9		Ngày 3		Ngày 9	
Thống kê	n	Thông kê [3]	n	Thông kê [3]	n	Thông kê [3]	n	Thông kê [3]
C _{max} (pg/mL)	32	2951,1 (107,7)	31	4572,6 (123,5)	34	3043,0 (84,5)	32	4698,5 (99,5)
T _{max} (h)	32	2,0 (2,0, 5,9)	31	2,0 (0,0, 5,9)	34	2,0 (1,0, 5,9)	32	2,0 (1,0, 4,0)
AUC _{0-tau} (giờ*pg/mL)	11	12585,1 (132,4)	21	24808,6 (85,4)	17	11638,8 (71,3)	22	20347,9 (107,3)

CV% hình học = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, trong đó SD là SD của số liệu được chuyển thành log.

Trong KAR-001, việc dùng liều xanomelin bắt đầu vào Ngày 3. Do vậy Ngày 3 là ngày thứ nhất của việc dùng liều xanomelin và Ngày 9 là ngày thứ bảy của việc dùng liều xanomelin.

1. Trong KAR-001, nhánh điều trị chỉ mình xanomelin tiếp nhận 2 viên nang giả được TID trong pha 2 ngày dẫn đầu, sau đó xanomelin 75 mg TID (TDD 225 mg) và giả được vào Ngày 3 đến 9.
2. Trong KAR-001, nhánh xanomelin cộng trosipium tiếp nhận trosipium 20 mg BID (TDD 40 mg) và giả được BID; và 2 viên nang giả được QD trong pha 2 ngày dẫn đầu; sau đó xanomelin 75 mg TID và trosipium 20 mg BID (TDD 40 mg) và giả

được QĐ vào Ngày 3 đến 9.

3. Các thống kê đối với các thông số được thể hiện là trung bình hình học (CV% hình học), ngoại trừ đối với $T_{\max}$, mà được thể hiện là trung vị với các giá trị tối thiểu và tối đa.

Hình 47 thể hiện các nồng độ trospium PK trung bình ($\pm$ SD) vào Ngày 1 đối với điều trị KarXT 50/20 BID (tất cả các đoàn hệ) đối với quần thể PK, và Bảng 28 tổng hợp các thông số này. Không có mẫu nào được thu thập trước khi sử dụng liều đầu tiên của trospium vào Ngày 1 thể hiện nồng độ đo được của trospium. Các nồng độ của trospium là định lượng được (>20 pg/mL) tại tất cả các thời điểm sau khi sử dụng liều buổi sáng Ngày 1 đến 12 giờ.

Bảng 28: Các thông số Trospium PK vào Ngày 1 đối với KarXT 50/20 BID (Tất cả các Đoàn hệ)

Thống kê	n	Thông kê [1]
$C_{\max}$ (pg/mL)	53	1824,7 (98,7)
$T_{\max}$ (h)	53	1,0 (1,0, 10,0)
$t_{1/2}$ (h)	26	4,5 (3,2, 5,1)
$AUC_{0-\text{cuối}}$ (giờ*pg/mL)	53	10286,5 (86,3)
$AUC_{0-12 \text{ giờ}}$ (giờ*pg/mL)	49	10623,7 (78,5)
$AUC_{0-\text{inf}}$ (giờ*pg/mL)	26	16526,6 (70,6)
CV% hình học = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0,5}$, trong đó SD là SD của số liệu được chuyển thành log.		
1. Các thống kê đối với các thông số được biểu thị là trung bình hình học (CV% hình học), ngoại trừ đối với $t_{1/2}$ và $T_{\max}$, là trung vị với các giá trị tối thiểu và tối đa.		

Hình 48 biểu diễn các nồng độ trospium PK trung bình ($\pm$ SD) bởi sự điều trị vào Ngày 3 đối với quần thể PK, và Bảng 29 tổng hợp các thông số này. Nồng độ của

tropium có thể định lượng được trong các mẫu được thu thập trước khi sử dụng liều buổi sáng của thuốc nghiên cứu vào Ngày 3 và tại mọi thời điểm sau khi sử dụng liều buổi sáng của thuốc nghiên cứu của Ngày 3 đến hết 12 giờ cho tất cả các nhóm điều trị (ngoại trừ đối tượng có nồng độ tropium trong huyết tương $<20,0$ pg/mL ở liều sau 12 giờ. Sự thay đổi giữa các chủ thể dao động từ 0,0% đến 83,0% (CV%) cho $T_{\max}$, 54,8% đến 80,7% (CV% hình học) cho $C_{\max}$, 9,1% đến 34,0% (CV%) cho $t_{1/2}$ và 59,0% đến 67,6 % (CV hình học%) cho AUC_{0-12} giờ trên bốn nhóm điều trị.

Bảng 29: Các thông số tropium PK bởi sự điều trị vào Ngày 3

	KarXT cho Đoàn hệ 1 100/20 BID		Đoàn hệ 2 KarXT 150/20 BID [1]		Đoàn hệ 3 KarXT 150/40 BID [2]		Đoàn hệ 4 KarXT 125/40 BID	
Thông kê [3]	n	Thống kê	n	Thống kê	n	Thống kê	n	Thống kê
$C_{\max}$ (pg/mL)	18	5705,6 (80,7)	5	3109,0 (54,8)	12	9838,7 (67,3)	18	8496,4 (74,9)
$T_{\max}$ (h)	18	1,0 (1,0, 3,0)	5	1,0 (1,0, 1,0)	12	1,0 (1,0, 2,0)	18	1,0 (1,0, 6,0)
$t_{1/2}$ (h)	18	4,8 (3,3, 7,6)	5	4,6 (4,3, 5,3)	12	4,1 (3,0, 8,0)	18	4,2 (2,8, 9,0)
$AUC_{0-\text{cuối}}$ (giờ*pg/mL)	18	29175,4 (59,0)	5	17560,8 (64,8)	12	43581,1 (64,4)	18	46214,2 (67,5)
AUC_{0-12} giờ (giờ*pg/mL)	18	29253,9 (59,0)	5	17612,9 (64,8)	12	44072,6 (64,3)	18	46333,3 (67,6)

được chuẩn hóa theo liều C_{max} (pg/mL/mg)	18	285,3 (80,7)	5	155,5 (54,8)	12	246,0 (67,3)	18	212,4 (74,9)
được chuẩn hóa theo liều $AUC_{0-cuối}$ (giờ*pg/mL/mg)	18	1458,8 (59,0)	5	878,0 (64,8)	12	1089,5 (64,4)	18	1155,4 (67,5)
AUC_{0-12} giờ được chuẩn hóa theo liều (giờ*pg/mL/mg)	18	1462,7 (59,0)	5	880,6 (64,8)	12	1101,8 (64,3)	18	1158,3 (67,6)
CV% hình học = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0,5}$, trong đó SD là SD của số liệu được chuyển thành log. 1. Nhóm cờ hiệu Đoàn hệ 2 (5 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT 150/20 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 4. 2. Trong nghiên cứu này, Nhóm 3b của Đoàn hệ 3 (8 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT 150/40 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 5. 3. Các thông kê đối với các thông số được biểu thị là trung bình hình học (CV% hình học), ngoại trừ đối với $t_{1/2}$ và T_{max}, là trung vị với các giá trị tối thiểu và tối đa.								

T_{max} trung vị đối với trospium vào Ngày 3 là 1,0 giờ đối với các nhóm KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, KarXT 150/20 BID và KarXT 150/40 BID. Giá trị T_{max} riêng lẻ dao động từ 1,0 đến 6,0 giờ trên 4 nhóm điều trị. $t_{1/2}$ trung vị đối với trospium vào Ngày 3 tương tự về số qua 4 nhóm điều trị; $t_{1/2}$ trung vị nằm trong khoảng từ 4,1 đến 4,8 giờ. Giá trị $t_{1/2}$ riêng rẽ dao động từ 2,8 đến 9,0 giờ trên 4 nhóm điều trị.

Khi KarXT được sử dụng BID, ở liều trospium tăng từ 20 mg (Đoàn hệ 2) đến 40 mg (Đoàn hệ 3) mà không thay đổi liều xanomelin (150 mg), sự phơi nhiễm GM được chuẩn hóa theo liều Ngày 3 đối với trospium tăng. So sánh sự phơi nhiễm trospium Ngày 3 sau khi sử dụng 20 mg trospium BID với 100 mg (Đoàn hệ 1) hoặc 150 mg (Đoàn hệ 2) xanomelin BID chỉ ra rằng GM $C_{\max}$, $AUC_{0-\text{cuối}}$, và AUC_{0-12} giờ đối với trospium lớn hơn khi liều 20 mg BID của trospium được sử dụng với 100 mg xanomelin BID so với 150 mg xanomelin BID.

Tương tự, so sánh sự phơi nhiễm trospium sau khi sử dụng 40 mg trospium BID với 125 mg (Đoàn hệ 4) hoặc 150 mg (Đoàn hệ 3) xanomelin BID chỉ ra rằng GM $C_{\max}$, $AUC_{0-\text{cuối}}$, và AUC_{0-12} giờ đối với trospium thường tương tự khi trospium được sử dụng với 125 và 150 mg xanomelin BID vào Ngày 3.

Hình 49 thể hiện các nồng độ trospium PK trung bình ($\pm$ SD) bởi việc điều trị vào Ngày 7 đối với quần thể PK, và Bảng 30 tổng hợp các thông số này. Nồng độ của trospium có thể định lượng được trong các mẫu được thu thập trước khi sử dụng liều buổi sáng của thuốc nghiên cứu vào Ngày 7 và tại mọi thời điểm sau liều buổi sáng Ngày 7 đến 12 giờ đối với các nhóm KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID và KarXT 150/40 BID. Sự thay đổi giữa các chủ thể dao động từ 0,0% đến 86,3% (CV%) cho $T_{\max}$, 51,2% đến 93,8% (CV% hình học) cho $C_{\max}$, 23,0% đến 44,5% (CV%) cho $t_{1/2}$ và 59,4% đến 76,7 % (CV hình học%) cho AUC_{0-12} giờ trên các nhóm KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, và KarXT 125/40 BID.

Bảng 30: Các thông số trospium PK bởi sự điều trị vào Ngày 7

	Đoàn hệ 1 KarXT 100/20 BID		Đoàn hệ 2 KarXT 150/20 BID [1]		Đoàn hệ 3 KarXT 150/40 BID [2]		Đoàn hệ 4 KarXT 125/40 BID	
Thông kê [3]	n	Thông kê	n	Thông kê	n	Thông kê	n	Thông kê
$C_{\max}$ (pg/mL)	16	7494,9	N/A	N/A	4	9588,0	1	7213,8

		(88,3)		(N/A)		(51,2)	8	(93,8)
T _{max} (h)	16	1,0 (0,0, 1,0)	N/A	N/A	4	1,0 (1,0, 1,0)	1 8	1,0 (0,0, 6,0)
t _{1/2} (h)	16	4,9 (3,1, 7,1)	N/A	N/A	4	7,1 (4,4, 8,2)	1 8	4,5 (3,7, 11,9)
AUC _{0-cuối} (giờ*pg/mL)	16	40377,8 (69,3)	N/A	N/A (N/A)	4	41865,2 (59,4)	1 8	44998,6 (76,7)
AUC _{0-12 giờ} (giờ*pg/mL)	16	40488,0 (69,3)	N/A	N/A (N/A)	4	41997,6 (59,4)	1 8	45137,6 (76,7)
được chuẩn hóa theo liều C _{max} (pg/mL/mg)	16	374,7 (88,3)	N/A	N/A (N/A)	4	239,7 (51,2)	1 8	180,3 (93,8)
được chuẩn hóa theo liều AUC _{0-cuối} (giờ*pg/mL/mg)	16	2018,9 (69,3)	N/A	N/A (N/A)	4	1046,6 (59,4)	1 8	1125,0 (76,7)
AUC _{0-12 giờ} được chuẩn hóa theo liều (giờ*pg/mL/mg)	16	2024,4 (69,3)	N/A	N/A (N/A)	4	1049,9 (59,4)	1 8	1128,4 (76,7)

CV% hình học = $100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, trong đó SD là SD của số liệu được chuyển thành log.

1. Nhóm cờ hiệu Đoàn hệ 2 (5 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT 150/20 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 4.
2. Trong nghiên cứu này, Nhóm 3b của Đoàn hệ 3 (8 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT 150/40 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 5.
3. Các thống kê đối với các thông số được biểu thị là trung bình hình học (CV% hình học), ngoại trừ đối với $t_{1/2}$ và T_{max} , là trung vị với các giá trị tối thiểu và tối đa.

T_{max} trung vị đối với trospium vào Ngày 7 là 1,0 giờ đối với các điều trị KarXT 100/20 BID, KarXT 125/40 BID, và KarXT 150/40 BID. Các giá trị T_{max} riêng rẽ nằm trong khoảng từ 0,0 đến 6,0 giờ qua các nhóm KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, và KarXT 125/40 BID.

$t_{1/2}$ trung vị đối với trospium vào Ngày 7 là tương tự đối với các nhóm KarXT 100/20 BID (4,9 giờ) và KarXT 125/40 BID (4,5 giờ). $t_{1/2}$ trung vị là 7,1 giờ đối với nhóm KarXT 150/40 BID. Các giá trị $T_{1/2}$ riêng rẽ nằm trong khoảng từ 3,1 đến 11,9 giờ qua các nhóm KarXT 100/20 BID, KarXT 150/40 BID, và KarXT 125/40 BID.

Như được quan sát vào Ngày 3, so sánh sự phơi nhiễm trospium Ngày 7 sau khi sử dụng 40 mg trospium BID với 125 mg (Đoàn hệ 4) hoặc 150 mg (Đoàn hệ 3) xanomelin BID chỉ ra rằng GM C_{max} , $AUC_{0-cuối}$, và AUC_{0-12} giờ đối với trospium là tương tự khi trospium được sử dụng với 125 và 150 mg xanomelin BID.

Bảng 31 tổng hợp các tỉ lệ tích tụ trospium PK (Ngày 7/Ngày 3; Ngày 7/Ngày 1) bởi sự điều trị đối với quần thể PK. Dựa trên các tỉ lệ tích tụ trospium PK trung bình, trospium được tích tụ tối thiểu trong huyết tương từ Ngày 3 đến Ngày 7 sau khi sử dụng KarXT 100/20 BID (Đoàn hệ 1), và có ít đến không có sự tích tụ sau khi sử dụng KarXT 125/40 BID (Đoàn hệ 4) và KarXT 150/40 BID (Đoàn hệ 3). Hai đối tượng thể hiện sự phơi nhiễm thấp hơn vào Ngày 7 so với Ngày 3 ở nhóm KarXT 100/20 BID.

Các tỉ lệ tích tụ từ Ngày 3 đến Ngày 7 thay đổi rộng giữa các đối tượng trong các nhóm KarXT 125/40 BID và KarXT 150/20 BID. Các tỉ lệ tích tụ trung bình nằm trong khoảng từ 108,6% đến 141,4% đối với RAUC và từ 111,0% đến 135,8% đối với RC_{max} . Trospium tích tụ trung bình ở huyết tương từ Ngày 1 đến Ngày 7 đối với nhóm KarXT 100/20 BID. Tất cả trừ một đối tượng thể hiện sự phơi nhiễm trospium cao hơn vào Ngày 7 so với Ngày 1. Các tỉ lệ tích tụ trung bình là 348,7% đối với RAUC và 379,9% đối với RC_{max} . Không thể loại trừ khả năng tác dụng của việc tăng liều xanomelin (từ 50 mg BID đến 100 mg BID bắt đầu vào Ngày 3) đối với PK và tính sinh khả dụng của trospium góp phần vào sự phơi nhiễm tăng từ Ngày 1 đến Ngày 7.

Bảng 31: Các tỉ lệ tích tụ Trospium PK (Ngày 7/Ngày 3; Ngày 7/Ngày 1) bởi việc điều trị

	Đoàn hệ 1 KarXT 100/20 BID		Đoàn hệ 2 KarXT 150/20 BID [1]		Đoàn hệ 3 KarXT 150/40 BID [2]		Đoàn hệ 4 KarXT 125/40 BID	
Thống kê	n	Trung bình (SD)	n	Trung bình (SD)	n	Trung bình (SD)	n	Trung bình (SD)
Ngày 7/Ngày 3								
RAUC (%)	16	141,4 (56,6)	N/A	N/A (N/A)	4	108,6 (39,0)	18	125,0 (84,4)
RC_{max} (%)	16	135,8 (70,5)	N/A	N/A (N/A)	4	111,0 (67,8)	18	119,9 (91,0)
Ngày 7/Ngày 1								
RAUC (%)	15	348,7 (242,9)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)

RC _{max} (%)	16	379,89 (266,0)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)	N/A	N/A (N/A)
1. Các tỉ lệ tích tụ được động học của Ngày7/Ngày3: RAUC=100*Ngày 7 AUC₀₋₁₂ giờ/Ngày 3 AUC₀₋₁₂ giờ. RC_{max}=100*Ngày 7 C_{max}/Ngày 3 C_{max}. 2. Các tỉ lệ tích tụ được động học của Ngày 7/Ngày 1: RAUC= 100*Ngày 7 AUC₀₋₁₂ giờ/Ngày 1 AUC₀₋₁₂ giờ. RC_{max}=100*Ngày 7 C_{max}/Ngày 1 C_{max}. 3. Nhóm cò hiệu Đoàn hệ 2 (5 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT 150/20 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 4. 4. Trong nghiên cứu này, Nhóm 3b của Đoàn hệ 3 (8 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào KarXT 150/40 BID và 1 đối tượng được ngẫu nhiên hóa vào giả dược) bị ngừng sau liều buổi sáng Ngày 5.								

Hình 50 so sánh các đặc tính nồng độ-thời gian trospium PK trung bình ($\pm$ SD) bởi việc điều trị và thăm khám (Ngày) đối với quần thể PK. Hình 51 thể hiện các nồng độ đáy trospium PK trung bình ($\pm$ SD) bởi sự điều trị và thăm khám (Ngày) đối với quần thể PK. Không đánh giá việc đạt được trạng thái ổn định.

Ví dụ 7 –Được động học Trospium của KAR-003 so với KAR-001

So sánh sự phơi nhiễm GM đối với trospium từ Ngày 1 của KAR-001 (liều thứ nhất của một mình trospium không có sự điều trị trước) (Bảng 33) và Ngày 1 của KAR-003 (liều thứ nhất của xanomelin + trospium không có sự điều trị trước) (Bảng 32) chỉ ra rằng sự phơi nhiễm trospium từ KAR-003 là cao hơn khoảng 2,1 đến 2,5 lần so với sự phơi nhiễm thu được từ KAR-001. Mặc dù sự so sánh của sự phơi nhiễm GM Ngày 3 giữa các nghiên cứu không thực sự là so sánh trực tiếp (việc dùng liều xanomelin không bắt đầu tới Ngày 3 trong nghiên cứu KAR-003), số lượng các liều và liều hàng ngày của trospium được sử dụng cho các đối tượng là như nhau. Sự phơi nhiễm GM trospium Ngày 3 từ KAR-003 (Bảng 32) cũng cao hơn ~2,4 đến 3,3 lần so với sự phơi nhiễm thu được từ KAR-001 (Bảng 33). So sánh sự phơi nhiễm GM Ngày 7 đối với trospium đối với đoàn hệ KarXT 100/20 BID (Đoàn hệ 1) từ KAR-003 (Bảng 32) với sự phơi nhiễm Ngày 9 từ nhánh xanomelin + trospium từ KAR-001 (Bảng 33) chỉ ra

rằng sự phơi nhiễm một lần nữa cao hơn (bằng khoảng 3,5 đến 4,3 lần) so với sự phơi nhiễm thu được từ KAR-001.

$T_{\max}$ trung vị đối với trospium là 1,0 giờ vào Ngày 3 và Ngày 7 đối với nhóm KarXT 100/20 BID đối với KAR-003 và vào Ngày 3 và Ngày 9 đối với nhánh xanomelin + trospium đối với KAR-001. $T_{\max}$ trung vị đối với trospium là thấp hơn (1,0 giờ) vào Ngày 1 đối với nhóm KarXT 50/20 BID (KAR-003) so với $T_{\max}$ trung vị đối với trospium (3,0 giờ vào Ngày 1 đối với nhánh một mình trospium (KAR-001).

Bảng 32 tổng hợp tập con của các thông số KAR-003 trospium PK đối với sự điều trị KarXT 50/20 BID (tất cả các đoàn hệ) vào Ngày 1 và đối với sự điều trị KarXT 100/20 BID vào Ngày 3 và Ngày 7 đối với quần thể PK. Bảng 33 tổng hợp các tập con của các thông số KAR-001 trospium PK đối với sự điều trị mình trospium vào Ngày 1 và sự điều trị xanomelin + trospium vào Ngày 3 và Ngày 9 đối với quần thể PK.

Bảng 32: Tập con của các thông số KAR-003 Trospium PK đối với KarXT 50/20 BID (tất cả các Đoàn hệ) vào Ngày 1 và KarXT 100/20 BID vào Ngày 3 và 7

Các thông số KAR-003 PK	KAR 50/20 BID		Đoàn hệ 1 - KAR 100/20 BID			
	Ngày 1		Ngày 3		Ngày 7	
	n	Thông kê [1]	n	Thông kê [1]	n	Thông kê [1]
$C_{\max}$ (pg/mL)	53	1824,7 (98,7)	18	5705,6 (80,7)	16	7494,9 (88,3)
$T_{\max}$ (h)	53	1,0 (1,0, 10,0)	18	1,0 (1,0, 3,0)	16	1,0 (0,0, 1,0)
AUC_{0-12} giờ (giờ*pg/mL)	49	10623,7 (78,5)	18	29253,9 (59,0)	16	40488,0 (69,3)
$AUC_{0-\infty}$ (giờ*pg/mL)	26	16526,6 (70,6)	N/A	N/A	N/A	N/A

1. Các thống kê đối với các thông số được thể hiện là trung bình hình học (CV% hình học), ngoại trừ đối với T_{max} , mà được thể hiện là trung vị với các giá trị tối thiểu và tối đa.

Bảng 33: Tập con của các thông số Trospium PK đối với KAR-001 vào Ngày 1, 3, và 9

Các thông số KAR-001 PK	Một mình Trospium [1]		Xanomelin + Trospium [1]			
	Ngày 1		Ngày 3		Ngày 9	
	n	Thông kê [2]	n	Thông kê [2]	n	Thông kê [2]
C_{max} (pg/mL)	33	721,9 (78,2)	34	1711,6 (89,8)	33	1733,6 (124,1)
T_{max} (h)	33	3,0 (1,0, 5,9)	34	1,0 (1,0, 5,9)	33	1,0 (0,0, 4,0)
$AUC_{0-\tau}$ (giờ*pg/mL)	26	5028,6 (65,9)	23	12176,3 (61,6)	30	11395,2 (105,9)
AUC_{0-inf} (giờ*pg/mL)	26	7787,3 (55,4)	23	18149,4 (62,0)	30	17519,4 (93,2)

$CV\% \text{ hình học} = 100 * (\exp(SD^2) - 1)^{0,5}$, trong đó SD là độ lệch chuẩn của số liệu được chuyển thành log. Trong KAR-001, việc dùng liều xanomelin bắt đầu vào Ngày 3. Do vậy Ngày 3 là ngày thứ nhất của việc dùng liều xanomelin và Ngày 9 là ngày thứ bảy của việc dùng liều xanomelin.

- Trong KAR-001, nhánh xanomelin + trospium tiếp nhận 20 mg trospium BID (TDD 40 mg) và giả dược BID; và 2 viên nang giả dược QD trong pha 2 ngày dẫn đầu; sau đó 75 mg xanomelin TID và 20 mg trospium BID (TDD 40 mg) và giả dược QD vào Ngày 3 đến 9.

- Các thống kê đối với các thông số được thể hiện là trung bình hình học (CV%

hình học), ngoại trừ đối với $T_{\max}$, mà được thể hiện là trung vị với các giá trị tối thiểu và tối đa.

Bảng 34 liệt kê tỉ lệ mắc các TEAE tiết cholin bởi lớp cơ quan hệ thống (SOC) và điều khoản được ưu tiên đối với quần thể độ an toàn trong nghiên cứu KAR-001. Tỉ lệ đối tượng tổng quát mắc các TEAE tiết cholin là tương tự giữa nhánh xanomelin + trospium (12 [34,3%] đối tượng) ở KAR-001, nhóm KarXT 100/20 BID (7 [38,9%] đối tượng), và nhóm KarXT 125/40 BID (6 [33,3%] đối tượng).

Bảng 34: Tỉ lệ mắc các tác dụng phụ có hại xuất hiện trong điều trị liên quan đến tiết cholin trong KAR-001 bởi lớp cơ quan hệ thống và điều khoản được ưu tiên - Quần thể an toàn

Lớp cơ quan hệ thống Điều khoản được ưu tiên	Xanomelin Một mình [1] (n = 34) n (%) #	Xanomelin + Trospium [2] (n = 35) n (%) #	Tổng cộng (n = 69) n (%) #
Đối tượng có các TEAE bất kỳ	21 (61,8) 64	12 (34,3) 33	33 (47,8) 97
Rối loạn dạ dày ruột	18 (52,9) 40	12 (34,3) 25	30 (43,5) 65
Sự tiết nước bọt quá mức	12 (35,3) 16	9 (25,7) 11	21 (30,4) 27
Buồn nôn	8 (23,5) 11	6 (17,1) 8	14 (20,3) 19
Tiêu chảy	7 (20,6) 8	2 (5,7) 4	9 (13,0) 12
Nôn	5 (14,7) 5	2 (5,7) 2	7 (10,1) 7
Các rối loạn da và mô dưới da	16 (47,1) 24	7 (20,0) 8	23 (33,3) 32
Bệnh tiết nhiều mồ hôi	16 (47,1) 24	7 (20,0) 8	23 (33,3) 32
Tỉ lệ phần trăm được tính từ số lượng các đối tượng ở đề mục cột là mẫu số. # là số			

lượng các trường hợp riêng rẽ của TEAE. Các TEAE được xác định là các tác dụng phụ có hại xảy ra trong thời gian đầu sau khi dùng liều được chất nghiên cứu, hoặc tồn tại trước nhưng không làm xấu đi mức độ nghiêm trọng hoặc mối quan hệ với được chất nghiên cứu sau khi dùng liều. Đối với các tác dụng phụ có hại không tiết cholin, liều thứ nhất của được chất nghiên cứu bất kỳ (Ngày 1) được sử dụng, và đối với các tác dụng phụ có hại tiết cholin, liều thứ nhất của xanomelin (Ngày 3) được sử dụng. Các tác dụng phụ có hại tiết cholin có đặc điểm kháng thể khác mà bắt đầu tác dụng phụ có hại phải là trong vòng 24 giờ (gồm cả giá trị đầu mút) của liều cuối cùng để là tình trạng khẩn cấp do điều trị. Ở mỗi mức của tổng (tổng số, điều khoản lớp cơ quan hệ thống, điều khoản được ưu tiên), các đối tượng mà báo cáo nhiều hơn một tác dụng phụ có hại được tính chỉ một lần. Trong quá trình nghiên cứu, đối tượng có thể đóng góp nhiều hơn một điều khoản được ưu tiên.

Trong KAR-001, việc dùng liều xanomelin bắt đầu vào Ngày 3. Do vậy Ngày 3 là ngày thứ nhất của việc dùng liều xanomelin và Ngày 9 là ngày thứ bảy của việc dùng liều xanomelin.

1. Trong KAR-001, nhánh điều trị chỉ mình xanomelin tiếp nhận hai viên nang giả được TID trong pha 2 ngày dẫn đầu, sau đó xanomelin 75 mg TID (TDD 225 mg) và giả được vào Ngày 3 đến 9.
2. Trong KAR-001, nhánh xanomelin + trospium tiếp nhận trospium 20 mg BID (TDD 40 mg) và giả được BID; và hai viên nang giả được QD trong pha 2 ngày dẫn đầu; sau đó xanomelin 75 mg TID và trospium 20 mg BID (TDD 40 mg) và giả được QD vào Ngày 3 đến 9.

Đối tượng mắc sự tiết nước bọt quá mức, sự toát mồ hôi quá mức, và tiêu chảy cao hơn ở nhánh xanomelin + trospium trong KAR-001 so với các nhóm KarXT 100/20 BID và KarXT 125/40 BID. Sự tiết nước bọt quá mức xảy ra ở 25,7% số đối tượng ở nhánh xanomelin + trospium trong KAR-001, 5,6% số đối tượng ở nhóm KarXT 100/20 BID, và không có đối tượng nào ở nhóm KarXT 125/40 BID. Sự toát mồ hôi quá mức xảy ra ở 20,0% số đối tượng ở nhánh xanomelin + trospium trong KAR-001, 5,6% số đối tượng ở nhóm KarXT 100/20 BID, và 11,1% số đối tượng ở nhóm KarXT 125/40 BID. Bệnh tiêu chảy xảy ra ở 5,7% số đối tượng ở nhánh xanomelin + trospium trong

KAR-001, và không có đối tượng nào ở nhóm KarXT 100/20 BID hoặc nhóm KarXT 125/40 BID.

Nhánh xanomelin + tropium trong KAR-001 chỉ ra không có xu hướng rõ ràng khác so với các nhóm KarXT 100/20 BID và KarXT 125/40 BID đối với sự buồn nôn và nôn. Buồn nôn xảy ra ở 17,1% số đối tượng ở nhánh xanomelin + tropium trong KAR-001 và 22,2% số đối tượng ở mỗi nhóm KarXT 100/20 BID và nhóm KarXT 125/40 BID. Nôn xảy ra ở 5,7% số đối tượng ở nhánh xanomelin + tropium trong KAR-001, 27,8% số đối tượng ở nhóm KarXT 100/20 BID, và 5,6% số đối tượng ở nhóm KarXT 125/40 BID.

Xanomelin và tropium được hấp thụ vào trong hệ thống tuần hoàn sau khi uống chế phẩm KAR-003 tại tất cả các liều dùng. Các kết quả PK gợi ý rằng không chất nào trong số xanomelin hay tropium ảnh hưởng có ý nghĩa đến hành vi PK của được chất khác. Chế phẩm KAR-003 cung cấp các mức máu của xanomelin và tropium được tăng cường so với KAR-001, trong đó cả hai hợp chất được dùng liều cách nhau.

Không có các dấu hiệu an toàn mới nào được báo cáo với chế phẩm KarXT. Tất cả các TEAE đều nhẹ hoặc trung bình về mức độ nghiêm trọng với không có SAE hoặc tử vong. Đối tượng mắc sự tiết nước bọt quá mức, sự toát mồ hôi quá mức, và tiêu chảy cao hơn ở nhánh xanomelin + tropium trong KAR-001 so với các nhóm KarXT 100/20 BID và KarXT 125/40 BID ở KAR-003.

Phần mô tả trên đây được đưa ra chỉ với mục đích để hiểu rõ sáng chế, và không có bất kỳ giới hạn không cần thiết nào được hiểu từ đây, những cải biến trong phạm vi của sáng chế có thể là hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong toàn bộ bản mô tả này, trong đó hỗn hợp được mô tả bao gồm các thành phần hoặc nguyên liệu, được dự tính rằng hỗn hợp cũng có thể bao gồm bất kỳ sự kết hợp nào của các thành phần hoặc nguyên liệu được nêu, trừ khi được mô tả là khác. Tương tự như vậy, trong đó phương pháp được mô tả bao gồm các bước, được dự tính rằng phương pháp này bao gồm bất kỳ sự kết hợp nào của các bước được nêu, trừ khi được mô tả là khác. Sáng chế được bộc lộ ở đây có thể được thực hiện với sự có mặt của bất kỳ yếu tố hoặc bước nào không được bộc lộ cụ thể ở đây.

Việc thực hiện phương pháp được bộc lộ ở đây, và các bước riêng rẽ của nó, có thể được thực hiện thủ công và/hoặc với sự trợ giúp tự động của thiết bị điện. Mặc dù

các quy trình được mô tả đề cập đến các phương án, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan sẽ hiểu rõ rằng các cách khác thực hiện khác được kết hợp với các phương pháp này có thể được sử dụng. Ví dụ, thứ tự các bước có thể được thay đổi mà không nằm ngoài phạm vi hoặc bản chất của sáng chế, trừ khi được mô tả là khác. Ngoài ra, một số bước riêng rẽ có thể được kết hợp, loại bỏ hoặc được tách ra thành những bước phụ.

Nên hiểu rằng các dấu hiệu cụ thể của sáng chế, mà, để rõ ràng, được mô tả trong ngữ cảnh các phương án riêng rẽ, có thể cũng được đề xuất kết hợp trong một phương án đơn lẻ. Ngược lại, nhiều dấu hiệu khác nhau của sáng chế mà, nhằm mục đích mô tả ngắn gọn sáng chế, được mô tả theo ngữ cảnh của một phương án đơn lẻ, cũng có thể được đề xuất dưới dạng riêng biệt hoặc dưới dạng kết hợp phù thích hợp bất kỳ. Tất cả sự kết hợp của các phương án liên quan đến các nhóm hóa học được biểu thị bằng các biến số được có trong công thức hóa học chung được mô tả ở đây đều được chấp nhận cụ thể trong sáng chế như thể mỗi hoặc tất cả tổ hợp được nêu rõ ràng, riêng rẽ, để mở rộng ra rằng các tổ hợp này bao gồm các hợp chất ổn định (tức là, các hợp chất mà có thể được tách, được phân tích đặc điểm, được thử nghiệm đối với hoạt tính sinh học). Ngoài ra, tất cả các tổ hợp con của các nhóm hóa học được liệt kê trong các phương án mô tả các biến số như vậy, cũng như tất cả các tổ hợp con về sử dụng và chỉ định y khoa được mô tả ở đây, cũng được bao gồm cụ thể trong sáng chế như thể mỗi tổ hợp con của các nhóm hóa học và tổ hợp con sử dụng và chỉ định y khoa được nêu ở đây một cách riêng biệt và rõ ràng.

Tất cả các sáng chế, công bố và tài liệu tham khảo được trích dẫn đầy đủ trong tài liệu này để tham khảo. Trong trường hợp có sự xung đột giữa những sáng chế này và sáng chế, công bố và tài liệu tham khảo được trích dẫn, thì sáng chế này cần được ưu tiên.

Đơn này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế tạm thời Mỹ số 62/738,333 được nộp ngày 28/9/2018, sự bộc lộ của nó được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng qua đường uống, chứa:
nhiều hạt xanomelin có nhân bao gồm xanomelin hoặc muối của nó; và
nhiều hạt trospium có nhân bao gồm muối của trospium.
2. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, trong đó kích thước của hạt xanomelin nằm trong khoảng từ 0,425 mm đến 1,18 mm.
3. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 2, trong đó kích thước của hạt xanomelin nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm.
4. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1 đến 3, trong đó kích thước của hạt trospium nằm trong khoảng từ 0,425 mm đến 1,18 mm.
5. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 4, trong đó kích thước của hạt trospium nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm.
6. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, trong đó hạt xanomelin chứa xanomelin nhiều gấp khoảng 2,5 lần so với hạt trospium chứa muối trospium.
7. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, nhiều hạt xanomelin và nhiều hạt trospium có tỉ lệ hòa tan nhiều hơn khoảng 95% trong vòng khoảng 45 phút đầu sau khi đưa dạng liều vào trong dung dịch chứa nước.
8. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 7, có tỉ lệ hòa tan nhiều hơn khoảng 95% trong vòng khoảng 20 phút đầu sau khi đưa dạng liều vào trong dung dịch chứa nước.
9. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, khi được dùng cho bệnh nhân trong ít nhất 7 ngày ở liều 20 mg trospium hai lần một ngày, tạo ra $C_{\max}$ trung bình của trospium tại 7850 ± 3360 pg/mL.
10. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, khi được dùng cho bệnh nhân trong ít nhất 7 ngày ở liều 20 mg trospium hai lần một ngày, tạo ra AUC_{0-12} trung bình là 41900 ± 15500 giờ·pg/mL.
11. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, trong đó xanomelin là xanomelin tartrat.

12. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 11, trong đó hạt xanomelin chứa từ 30% khối lượng đến 80% khối lượng xanomelin tartrat.
13. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 12, trong đó hạt xanomelin chứa 66% khối lượng xanomelin tartrat.
14. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, trong đó hạt xanomelin chứa từ 15% khối lượng đến 65% khối lượng xenluloza vi tinh thể.
15. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 12, trong đó hạt xanomelin chứa 33,5% khối lượng xenluloza vi tinh thể.
16. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, trong đó hạt xanomelin chứa từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc.
17. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 16, trong đó hạt xanomelin chứa 0,5% khối lượng đá talc.
18. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, trong đó hạt xanomelin chứa từ 30% khối lượng đến 80% khối lượng xanomelin tartrat, từ 15% khối lượng đến 65% khối lượng xenluloza vi tinh thể, và từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc.
19. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 18, trong đó hạt xanomelin bao gồm 66% khối lượng xanomelin tartrat, 33,5% khối lượng xenluloza vi tinh thể, và 0,5% khối lượng đá talc.
20. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, trong đó muối trospium là trospium clorua.
21. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 20, trong đó hạt trospium chứa từ 8% khối lượng đến 35% khối lượng trospium clorua.
22. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 21, trong đó hạt trospium chứa 17,7% khối lượng trospium clorua.
23. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, trong đó hạt trospium chứa từ 25% khối lượng đến 80% khối lượng xenluloza vi tinh thể.
24. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 23, trong đó hạt trospium bao gồm 46,8% khối lượng xenluloza vi tinh thể.

25. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, trong đó hạt trospium chứa từ 15% khối lượng đến 70% khối lượng lactoza monohydrat.
26. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 25, trong đó hạt trospium chứa 35% khối lượng lactoza monohydrat.
27. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, trong đó hạt trospium chứa từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc.
28. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 27, trong đó hạt trospium bao gồm 0,5% khối lượng đá talc.
29. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, trong đó hạt trospium chứa từ 8% khối lượng đến 35% khối lượng trospium clorua, từ 25% khối lượng đến 80% khối lượng xenluloza vi tinh thể, từ 15% khối lượng đến 70% khối lượng lactoza monohydrat, và từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc.
30. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 29, trong đó hạt trospium bao gồm 17,7% khối lượng trospium clorua, 46,8% khối lượng xenluloza vi tinh thể, 35% khối lượng lactoza monohydrat, và 0,5% khối lượng đá talc.
31. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, còn bao gồm viên nang chứa nhiều hạt xanomelin và nhiều hạt trospium.
32. Dược phẩm dùng qua đường uống, chứa:
- nhiều hạt xanomelin có kích thước nằm trong khoảng từ 0,425 mm đến 1,18 mm, và nhân chứa từ 30% khối lượng đến 80% khối lượng xanomelin tartrat, từ 15% khối lượng đến 65% khối lượng xenluloza vi tinh thể, và từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc; và
- nhiều hạt trospium có kích thước nằm trong khoảng từ 0,425 mm đến 1,18 mm, và nhân chứa từ 8% khối lượng đến 35% khối lượng trospium clorua, từ 25% khối lượng đến 80% khối lượng xenluloza vi tinh thể, từ 15% khối lượng đến 70% khối lượng lactoza monohydrat, và từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng đá talc;
- nhiều hạt xanomelin và nhiều hạt trospium mỗi loại có tỉ lệ hòa tan nhiều hơn khoảng 95% trong vòng khoảng 45 phút đầu sau khi đưa dạng liều vào trong dung dịch chứa nước; và trong đó, khi được dùng cho bệnh nhân trong ít nhất 7 ngày ở liều 20 mg

trospium hai lần một ngày, tạo ra $C_{\max}$ trung bình của trospium tại 7850 ± 3360 pg/mL và AUC_{0-12} trung bình là 41900 ± 15500 giờ·pg/mL.

33. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 32, trong đó kích thước của hạt xanomelin nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm.

34. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 32, trong đó kích thước của hạt trospium nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm.

35. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 32, trong đó hạt xanomelin chứa xanomelin nhiều gấp khoảng 2,5 lần so với hạt trospium chứa trospium clorua.

36. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 32, có tỉ lệ hòa tan của xanomelin và trospium cao hơn khoảng 95% trong vòng khoảng 20 phút đầu sau khi đưa dạng liều vào trong dung dịch chứa nước.

37. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 32, trong đó hạt xanomelin bao gồm 66% khối lượng xanomelin tartrat, 33,5% khối lượng xenluloza vi tinh thể, và 0,5% khối lượng đá talc.

38. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 32, trong đó hạt trospium bao gồm 17,7% khối lượng trospium clorua, 46,8% khối lượng xenluloza vi tinh thể, 35% khối lượng lactoza monohydrat, và 0,5% khối lượng đá talc.

39. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 32, còn bao gồm viên nang chứa nhiều hạt xanomelin và nhiều hạt trospium.

40. Dược phẩm dùng qua đường uống, chứa:

viên nang chứa nhiều hạt xanomelin và nhiều hạt trospium;

nhiều hạt xanomelin có kích thước nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm, và nhân bao gồm 66% khối lượng xanomelin tartrat, 33,5% khối lượng xenluloza vi tinh thể, và 0,5% khối lượng đá talc; và

nhiều hạt trospium có kích thước nằm trong khoảng từ 0,6 mm đến 0,85 mm, và nhân bao gồm 17,7% khối lượng trospium clorua, 46,8% khối lượng xenluloza vi tinh thể, 35% khối lượng lactoza monohydrat, và 0,5% khối lượng đá talc;

nhiều hạt xanomelin và nhiều hạt trospium mỗi loại có tỉ lệ hòa tan nhiều hơn khoảng 95% trong vòng khoảng 20 phút đầu sau khi đưa dạng liều vào trong dung dịch chứa nước; và

trong đó, khi được dùng cho bệnh nhân trong ít nhất 7 ngày ở liều 20 mg trospium hai lần một ngày, tạo ra $C_{\max}$ trung bình của trospium tại 7850 ± 3360 pg/mL và AUC_{0-12} trung bình là 41900 ± 15500 giờ·pg/mL.

41. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 31 hoặc 40, trong đó viên nang có nồng độ liều là 25 mg bazơ tự do xanomelin và 10 mg trospium clorua.
42. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 31 hoặc 40, trong đó viên nang có nồng độ liều là 50 mg bazơ tự do xanomelin và 20 mg trospium clorua.
43. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 31 hoặc 40, trong đó viên nang có nồng độ liều là 50 mg bazơ tự do xanomelin và 10 mg trospium clorua.
44. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 31 hoặc 40, trong đó viên nang có nồng độ liều là 75 mg bazơ tự do xanomelin và 10 mg trospium clorua.
45. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 31 hoặc 40, trong đó viên nang có nồng độ liều là 75 mg bazơ tự do xanomelin và 20 mg trospium clorua.
46. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 31 hoặc 40, trong đó viên nang có nồng độ liều là 125 mg bazơ tự do xanomelin và 20 mg trospium clorua.
47. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 31 hoặc 40, trong đó viên nang có nồng độ liều là 125 mg bazơ tự do xanomelin và 30 mg trospium clorua.
48. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 31 hoặc 40, trong đó viên nang có nồng độ liều là 125 mg bazơ tự do xanomelin và 40 mg trospium clorua.
49. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 40, trong đó hạt xanomelin bao gồm ít hơn 0,5% khối lượng 3-[(4-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-5-hydroxyl-1-methylpyridin-1-ium.
50. Dược phẩm dùng qua đường uống, chứa xanomelin và/hoặc muối của nó và trospium clorua để điều trị rối loạn muscarinic ở bệnh nhân cần điều trị, trong đó khi được dùng cho bệnh nhân cần điều trị, là đủ để tạo ra đặc tính huyết tương *in-vivo* bao

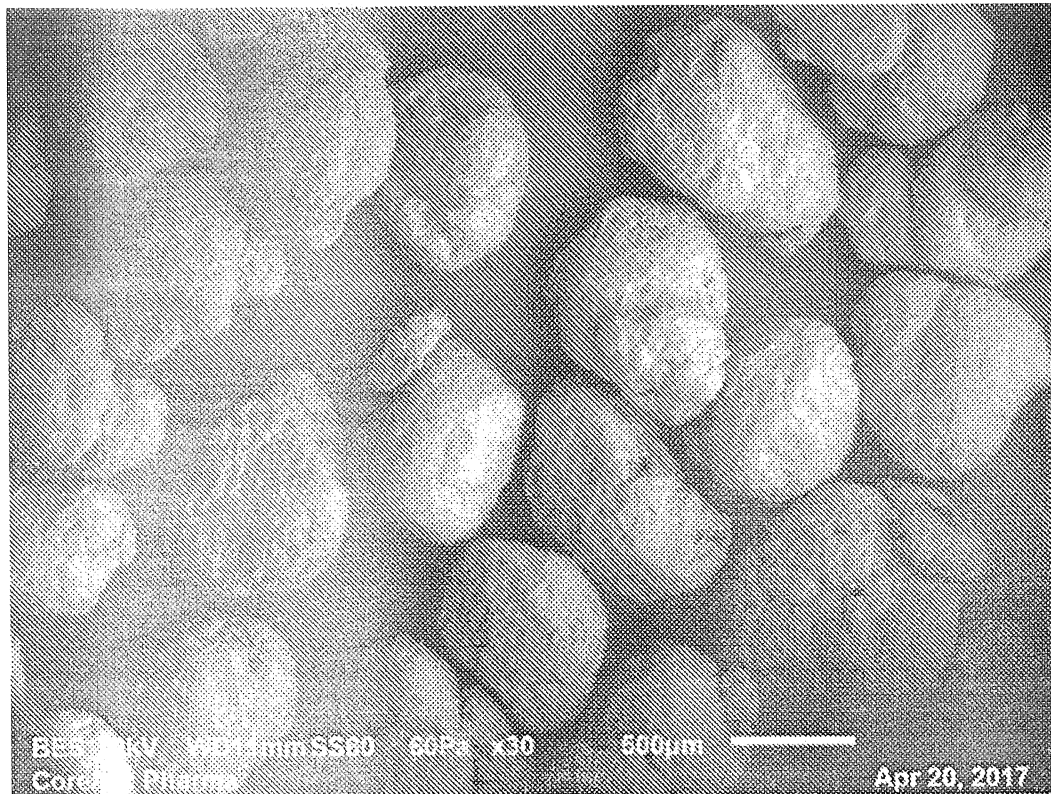
gồm $T_{\max}$ trung vị đối với xanomelin là 2 giờ và $T_{\max}$ trung vị đối với trospium là 1 giờ.

51. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 50, trong đó đặc tính huyết tương *in-vivo* còn bao gồm $C_{\max}$ trung bình được chuẩn hóa theo liều nằm trong khoảng từ 48,5 đến 121,3 pg/mL/mg và $C_{\max}$ trung bình được chuẩn hóa theo liều của trospium nằm trong khoảng từ 156 đến 375 pg/mL/mg.
52. Dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 50, trong đó đặc tính huyết tương *in-vivo* còn bao gồm AUC_{0-12} trung bình được chuẩn hóa theo liều của xanomelin nằm trong khoảng từ 263 đến 577 giờ·pg/mL/mg và AUC_{0-12} trung bình được chuẩn hóa theo liều của trospium nằm trong khoảng từ 881 đến 2024 giờ·pg/mL/mg.
53. Dược phẩm dùng qua đường uống, chứa xanomelin và/hoặc muối của nó và ít hơn 0,5% khối lượng 3-[(4-hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-5-hydroxyl-1-methylpyridin-1-ium.
54. Phương pháp bào chế dược phẩm dùng qua đường uống theo điểm 1, bao gồm bước trộn các hạt bao gồm nhiều hạt xanomelin bao gồm xanomelin hoặc muối được dùng của chúng với nhiều hạt trospium bao gồm muối của trospium.

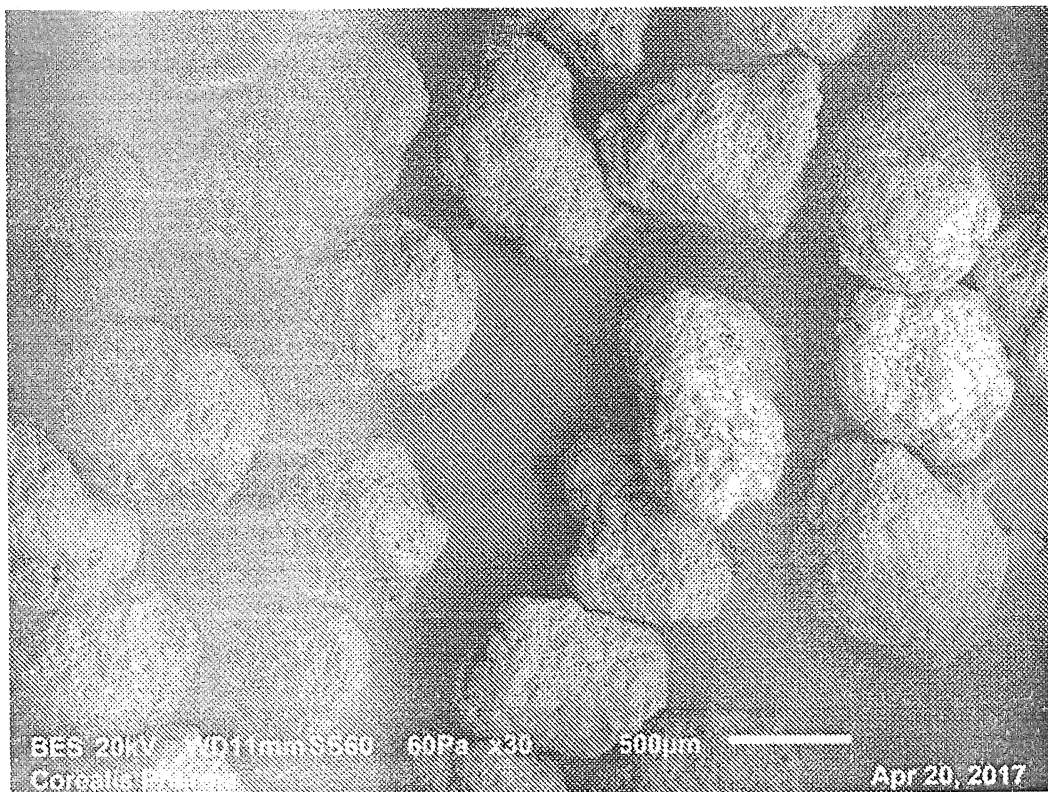
CORHAN PHARM												Quy trình ổn định cho các viên Xanomelin / Trosipum HCl Ngày sản xuất: 2016DE12, Ngày cấy chủng: 2016DE16											
Dự án	Lô (Nồng độ)	Đóng gói	Điều kiện ổn định			Các thời điểm (tháng)																	
			25°C/ 60% RH	30°C/ 65% RH	40°C/ 75% RH	0	1	2	3	5	EX TRA												
286-02	OT20 Xanomelin 50mg (b) Trosipum HCl 20mg	Lọ 30cc HDPE với nắp PP được bịt kín	6 lọ (20 viên nang/lọ)			2016DE16	2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD												
				6 lọ (20 viên nang/lọ)			2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD												
					4 lọ (20 viên nang/lọ)		2017JA16	2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD												
	5 lọ (20 viên nang/lọ)				2017JA16		2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD													
			6 lọ (20 viên nang/lọ)		2017JA16		2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD													
				3 lọ (20 viên nang/lọ)	2017JA16		2017FE16	2017MR16	2017JN16	TBD													
Mẫu để được phân tích đối với:																							
Về ngoại, thử nghiệm, các chất liên quan, KF và Sự hòa tan																							
Theo yêu cầu của khách hàng, mẫu sẽ được lấy khỏi buồng chứa và được phân tích.																							

HÌNH 1

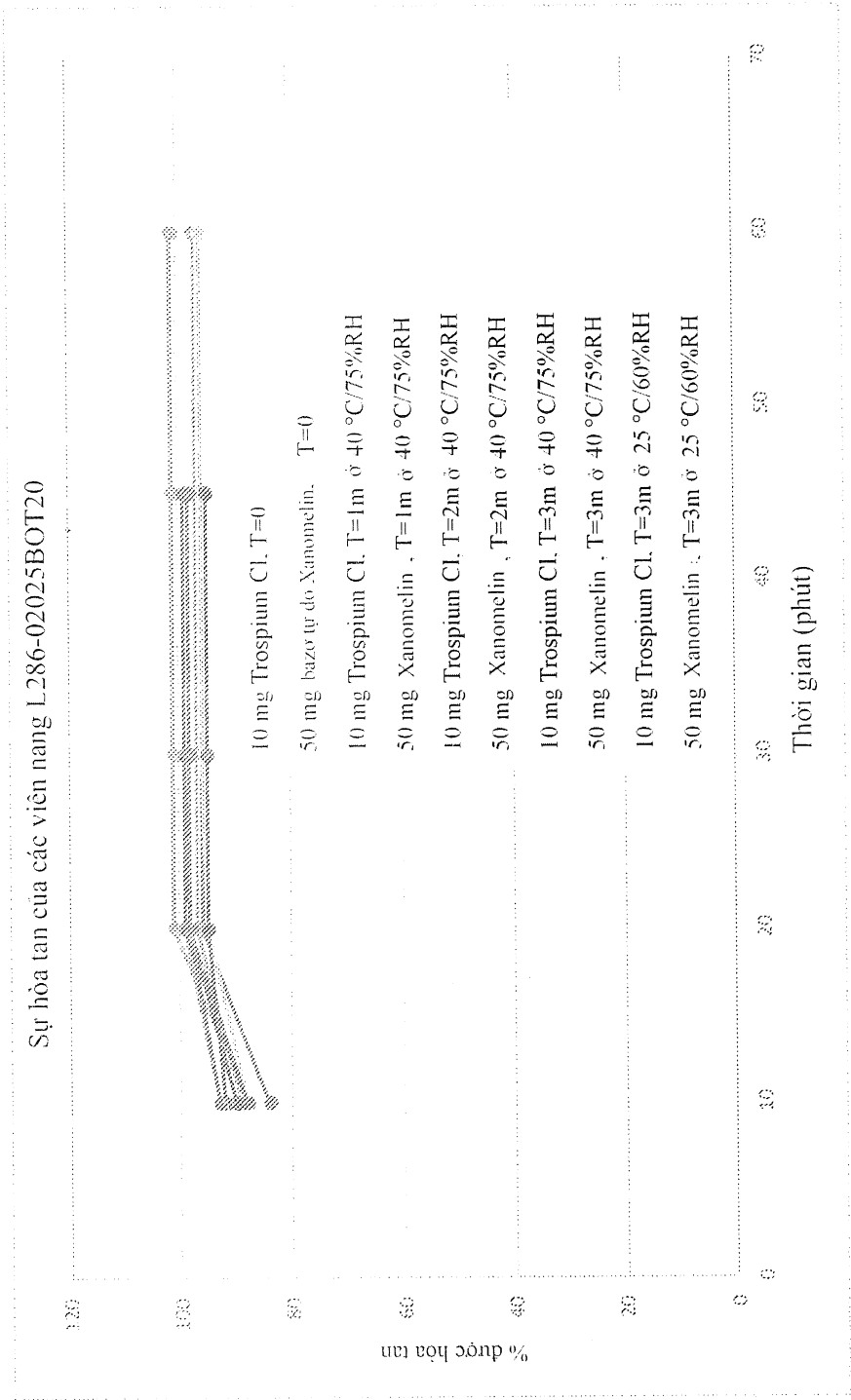
2 | 42



HÌNH 2



HÌNH 3



HÌNH 5

BẢO QUẢN		T= 0		25°C/60%RH		
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng	9 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 01	Độ ổn định, Rev 01	Độ ổn định, Rev 01
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)		Y	Y	Y	Y	Y
Mô tả (Bảng mất thương)		Viên nang trắng nhỏ, vỏ cứng viên nang không rõ ràng		Không thay đổi khi so sánh với ban đầu	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a) (n=3)	% khối lượng	2,4	2,8		2,5	2,1
Thử nghiệm (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% Xanomelin yêu cầu bảo hộ được đánh dấu	104,5°	99,8		102,3	102,3
	mg Xanomelin/viên nang	52,3°	49,9		51,2	51,2
	% Trosipium yêu cầu bảo hộ được đánh dấu	97,5°	97,7		99,6	97,8
	mg Trosipium clorua/viên nang	9,8°	9,8		10,0	9,8
	Sự hiệu chỉnh phương pháp	0	01		02	03
Các chất liên quan (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua B	Không phát hiện được °	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua A	Không phát hiện được °	<0,1	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT0.23) ^{c,b}	0,15°	0,14		0,14	0,14
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT1.09) ^{c,b}	—	0,18		0,16	0,24
	Tổng số các tạp chất	0,15°	0,32°		0,30	0,37
	Sự hiệu chỉnh phương pháp	0	01		02	03

HÌNH 6

BẢO QUẢN		T= 0		30°C/65%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 01	Độ ổn định, Rev 01
		T-0198		0	0
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)		Y		Y	Y
Mô tả (Bảng mẫu thường)		Viên nang trắng nhỏ, vỏ cứng viên nang không rõ ràng		Không thay đổi khi so sánh với ban đầu	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a) (n=3)	% khối lượng	2,4		2,5	2,7
Thử nghiệm (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% Xanomelin yêu cầu bảo hộ được đánh dấu	104,5 °		100,6	102,3
	mg Xanomelin/viên nang	52,3 °		50,3	51,2
	% Trosipium yêu cầu bảo hộ được đánh dấu	97,5 °		98,4	98,0
	mg Trosipium clorua/viên nang	9,8 °		9,8	9,8
	Sự hiệu chỉnh phương pháp	0		01	02
Các chất liên quan (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua B	Không phát hiện được °		Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua A	Không phát hiện được °		Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT0.23) ^{c,b}	0,15 °		0,14	0,14
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT1.09) ^{c,b}	—		0,18	0,19
	Tổng số các tạp chất	0,15 °		0,30	0,33
	Sự hiệu chỉnh phương pháp	0		01	02

HÌNH 7

BẢO QUẢN		T= 0	40°C/75%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM			3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0	Độ ổn định, Rev 01	Độ ổn định, Rev 01
		0138	0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)		Y	Y	Y
Mô tả (Bảng mẫu thường)		Viên nang trắng nhỏ, vỏ cứng viên nang không rõ ràng	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a) (n=3)	% khối lượng	2,4	2,5	2,9
	% Xanomelin yêu cầu bảo hộ được đánh dấu	104,5 °	99,8	101,7
	mg Xanomelin/viên nang	52,3 °	49,6	50,9
	% Trosipium yêu cầu bảo hộ được đánh dấu	97,5 °	97,0	100,4
	mg Trosipium clorua/viên nang	9,8 °	9,7	10,0
Thử nghiệm (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Sự hiệu chỉnh phương pháp	0	01	02
	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua B	Không phát hiện được °	Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua A	Không phát hiện được °	Không phát hiện được	0,10
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT0.23) °b	0,15 °	0,14	0,14
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT1.09) °b	—	0,14	0,22
Các chất liên quan (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Tổng số các tạp chất	0,15 °	0,28	0,55
	Sự hiệu chỉnh phương pháp	0	01	02

HÌNH 8

BẢO QUẢN		T= 0		25°C/60%RH			
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng		6 tháng	
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 01		Độ ổn định, Rev 01	
		0138				089	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)	Xanomelin	Y		Y		Y	
	Thời gian (phút)	%LC	Phạm vi	%LC	Phạm vi	%LC	Phạm vi
	10	54	12-69	30	7-67	34	1-71
	20	96	90-102	85	75-97	89	82-101
	(Q=80%) 30	100	102-104	100	98-101	99	87-102
	45	100	103-104	102	101-103	102	96-103
	Tropium clorua						
	Thời gian (phút)	%LC	Phạm vi	%LC	Phạm vi	%LC	Phạm vi
	10	49	11-83	27	6-60	32	0-66
	20	92	87-98	98	76-99	86	66-97
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	(Q=80%) 30	96	94-102	97	92-103	95	81-100
	45	96	94-102	99	95-103	97	90-104
	Hiệu chỉnh phương pháp	0		01		01	
	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A		N/A	
	Tổng số lượng vi sinh vật hiếu khí (TAMC): ≤1000 cfu/g	<500 cfu/g		N/A		N/A	
	Escherichia coli: Không có mặt	Không có mặt		N/A		N/A	

HÌNH 9

BẢO QUẢN		T= 0		30°C/65%RH		
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng	
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev.0		Độ ổn định, Rev.01		
T-0136						
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)	Y			Y	Y	
	Xanomelin	%LC	Phạm vi	%LC	Phạm vi	
	Thời gian (phút)				%LC	
	10	54	12-69	36	14-56	
	20	96	90-102	86	69-96	
	(Q=80%) 30	100	102-104	101	98-103	
	45	100	103-104	102	100-104	
	Trospium clorua	%LC	Phạm vi	%LC	Phạm vi	
	Thời gian (phút)				%LC	
	10	49	11-83	30	9-54	
	20	92	87-98	84	69-93	
	(Q=80%) 30	96	94-102	96	94-102	
	45	96	94-102	99	96-102	
	Hiệu chỉnh phương pháp	0		01		
	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A	
	Tổng số lượng vi sinh vật khảo khí (TAMC): ≤1000 cfu/g		<500 cfu/g		N/A	
Escherichia coli: Không có mặt		Không có mặt		N/A		
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>						

HÌNH 10

BẢO QUẢN		T= 0		40°C/75%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 01	Độ ổn định, Rev 01
		0136		089	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)	Xanomelin Thời gian (phút)	Y		Y	
		%LC	Phạm vi	%LC	Phạm vi
		10	12-69	45	6-90
		20	90-102	89	80-99
		(Q=80%) 30	102-104	86	93-101
		45	103-104	100	96-101
		Trosipium clorua	Phạm vi	%LC	Phạm vi
		Thời gian (phút)			
		10	11-83	41	2-85
		20	87-98	86	74-94
		(Q=80%) 30	94-102	85	67-101
		45	94-102	97	92-102
		0		01	
		Hiệu chỉnh phương pháp			
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A
	Tổng số lượng vi sinh vật khảo khí (TAMC): ≤1000 cfu/g		<500 cfu/g		N/A
	Escherichia coli: Không có mặt		Không có mặt		N/A
					N/A

HÌNH 11

Đặc tính của các chất liên quan đến Xanomelin API đối với viên nang Xanomelin/Trospium Cl 50/10 mg

Thời gian ổn định		Bắt đầu	T = 3 tháng	T = 6 tháng	T = 9 tháng
Các chất liên quan (% khối lượng) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Độ tạp nhiễm không xác định (PRT 0.23)	0,14	0,14	0,14	0,14
	Độ tạp nhiễm không xác định (PRT 0.19)	<0,1	0,16	0,14	0,18
	Hiệu chỉnh phương pháp	0	01	02	03

HÌNH 12

Đặc tính của các chất liên quan đến Trospium Clorua API đối với viên nang Xanomelin/Trospium Cl 50/10 mg

Thời gian ổn định		Bắt đầu	T = 3 tháng	T = 6 tháng	T = 9 tháng
Các chất liên quan (% khối lượng) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Độ tạp nhiễm không xác định	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Hiệu chỉnh phương pháp	0	01	02	03

HÌNH 13

Đặc tính kỹ thuật đối với viên nang Xanomelin/Trospium Cl 50/10 mg

Mô tả thử nghiệm	Tiêu chí chấp nhận được	Tiêu chí chấp nhận được
	Sự giải phóng, Rev 0	Độ ổn định, Rev 01
Mô tả (Mắt thường)	Viên nang vỏ cứng đục màu trắng đến trắng nhờ không rõ ràng	Viên nang vỏ cứng đục màu trắng đến trắng nhờ không rõ ràng
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a)	Kết quả báo cáo	Các kết quả báo cáo
Thử nghiệm (%LC) (Corealis-28602-AD)	<u>Xanomelin</u> : 90-110% yêu cầu bảo hộ đánh dấu (45-55 mg Xanomelin/viên nang)	<u>Xanomelin</u> : 90-110% yêu cầu bảo hộ đánh dấu (45-55 mg Xanomelin/viên nang)
	Trospium Clorua: 90-110% yêu cầu bảo hộ đánh dấu (9-11 mg Trospium Clorua/viên nang)	Trospium Clorua: 90-110% yêu cầu bảo hộ đánh dấu (9-11 mg Trospium Clorua/viên nang)
Các chất liên quan (%LC) ^A (Corealis-28602-AD)	Hợp chất liên quan đến Trospium Clorua B: NMT 0,2%LC	Hợp chất liên quan đến Trospium Clorua B: NMT 0,2%LC
	Hợp chất liên quan đến Trospium Clorua A: NMT 0,2%LC	Hợp chất liên quan đến Trospium Clorua A: NMT 0,2%LC
	Tạp chất đơn không xác định được bất kỳ NMT 0,2%LC	Tạp chất đơn không xác định được bất kỳ NMT 0,2%LC
	Tổng các tạp chất: NMT 1,5%LC	Tổng các tạp chất: NMT 1,5%LC
Độ hòa tan (Corealis-28602-B)	Xanomelin: NLT 80% (Q) của lượng được đánh dấu của Xanomelin được hòa tan tại 30 phút Đặc tính được báo cáo	Xanomelin: NLT 80% (Q) của lượng được đánh dấu của Xanomelin được hòa tan tại 30 phút Đặc tính được báo cáo
	Trospium Clorua: NLT 80% (Q) của lượng được đánh dấu của Trospium Clorua được hòa tan tại 30 phút Đặc tính được báo cáo	Trospium Clorua: NLT 80% (Q) của lượng được đánh dấu của Trospium Clorua được hòa tan tại 30 phút Đặc tính được báo cáo
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g
	Tổng số lượng vi sinh vật hiếu khí (TAMC): ≤1000 cfu/g	Tổng số lượng vi sinh vật hiếu khí (TAMC): ≤1000 cfu/g
	Escherichia coli: Không có mặt	Escherichia coli: Không có mặt

HÌNH 14

BẢO QUẢN		T= 0		25°C/60%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	Độ ổn định, Rev 0
				0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)		Y	Y	Y	Y
Mô tả (Bảng mất thường)		Viên nang trắng nhỏ, vỏ cứng đục không rõ ràng	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a) (n=3)	% khối lượng	2,9	2,7		3,0
Thử nghiệm (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% Xanomelin yếu cầu bảo hộ được đánh dấu	101,8	101,9		102,2
	mg Xanomelin/viên nang	50,9	51,0		51,1
	% Tropicium yếu cầu bảo hộ được đánh dấu	98,3	98,2		98,3
	mg Tropicium clorua/viên nang	19,7	19,8		19,7
Các chất liên quan (%LC) ^a (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Sự hiệu chỉnh phương pháp	01	02		03
	Hợp chất liên quan đến Tropicium clorua B	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Hợp chất liên quan đến Tropicium clorua A	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT0.23) ^{c,b}	0,13	0,14		0,14
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT1.09) ^{c,b}	0,17	0,14		0,20
	Tổng số các tạp chất	0,30	0,28		0,34
Sự hiệu chỉnh phương pháp		01	02		03

HÌNH 15

BẢO QUẢN		T= 0		30°C/65%RH
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)				
Mô tả (<i>Bảng mắt thường</i>)		Y		Y
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a) (n=3)	% khối lượng		2,9	3,0
Thử nghiệm (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% Xanomelin yếu cầu bảo hộ được đánh dấu		101,8	101,5
	mg Xanomelin/viên nang		50,9	50,8
	% Tropicium yếu cầu bảo hộ được đánh dấu		98,3	96,4
	mg Tropicium clorua/viên nang		19,7	19,3
	Sự hiệu chỉnh phương pháp		01	03
Các chất liên quan (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Hợp chất liên quan đến Tropicium clorua B		Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Hợp chất liên quan đến Tropicium clorua A		Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT0.23) ^{c,b}		0,13	0,14
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT1.09) ^{c,b}		0,17	0,29
	Tổng số các tạp chất		0,30	0,37
	Sự hiệu chỉnh phương pháp		01	03

HÌNH 16

BẢO QUẢN		T= 0		40°C/75%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	Độ ổn định, Rev 0
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)		Y		Y	N
Mô tả (Bảng mất thương)		Viên nang trắng nhòe, vỏ cứng đục không rõ ràng		Không thay đổi khi so sánh với ban đầu	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a) (n=3)	% khối lượng	2,9		2,9	3,1
Thử nghiệm (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% Xanomelin yêu cầu bảo hộ được đánh dấu mg Xanomelin/viên nang	101,8		101,8	100,9
	% Tropicium yêu cầu bảo hộ được đánh dấu	50,9		50,9	50,5
	mg Tropicium clorua/viên nang	98,3		96,1	96,2
	Sự hiệu chỉnh phương pháp	19,7		19,6	19,2
Các chất liên quan (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Hợp chất liên quan đến Tropicium clorua B	01		02	03
	Hợp chất liên quan đến Tropicium clorua A	Không phát hiện được		Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT0.23) ^{c,b}	0,13		0,14	0,14
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT1.09) ^{c,b}	0,17		0,20	0,26 ^b
	Tổng số các tạp chất	0,30		0,33	0,54
	Sự hiệu chỉnh phương pháp	01		02	03

HÌNH 17

BẢO QUẢN		T= 0		25°C/60%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)		Y		Y	Y
Độ hòa tan (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL HCl 0,1N, khuấy tại 50 vòng/phút)	Xanomelin	Phạm vi		Phạm vi	Phạm vi
	Thời gian (phút)			%LC	%LC
	10	34		27	29
	20	89		94	77
	(Q=80%) 30	100		102	98
	45	103		103	102
	Trospium clorua	Phạm vi		%LC	%LC
	Thời gian (phút)				
	10	30		26	29
	20	86		90	75
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	(Q=80%) 30	97		96	94
	45	100		97	98
	Hiệu chỉnh phương pháp	01		01	01
	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	N/A
	Tổng số lượng vi sinh vật khảo khí (TAMC): ≤1000 cfu/g	<500 cfu/g		N/A	N/A
Escherichia coli: Không có mặt		Không có mặt		N/A	N/A

HÌNH 18

BẢO QUẢN		T= 0		30°C/65%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				6 tháng	
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)					
Độ hòa tan (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL HCl 0,1N, khuấy tại 50 vòng/phút)	Xanomelin		Y		Y
	Thời gian (phút)				Phạm vi
	10		34	0-66	27
	20		89	64-97	78
	(Q=80%) 30		100	88-105	94
	45		103	99-106	98
	Trospium clorua		%LC		%LC
	Thời gian (phút)				Phạm vi
	10		30	0-63	29
	20		86	70-95	80
	(Q=80%) 30		97	91-103	95
	45		100	97-103	99
Hiệu chỉnh phương pháp		01		01	
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A
	Tổng số lượng vi sinh vật khảo khí (TAMC): ≤1000 cfu/g		<500 cfu/g		N/A
	Escherichia coli: Không có mặt		Không có mặt		N/A

HÌNH 19

BẢO QUẢN		T= 0		40°C/75%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)		Y		Y	
Độ hòa tan (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL HCl 0,1N, khuấy tại 50 vòng/phút)	Xanomelin				
	Thời gian (phút)				
	10	34	0-66	27	3-58
	20	89	64-97	89	70-99
	(Q=80%) 30	100	88-105	97	87-103
	45	103	99-106	99	95-103
	Trospium clorua				
	Thời gian (phút)				
	10	30	0-63	26	2-59
	20	86	70-95	86	75-96
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	(Q=80%) 30	97	91-103	94	87-98
	45	100	97-103	96	92-98
	Hiệu chỉnh phương pháp	01		01	
	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	
	Tổng số lượng vi sinh vật khảo khí (TAMC): ≤1000 cfu/g	<500 cfu/g		N/A	
	Escherichia coli: Không có mặt	Không có mặt		N/A	

HÌNH 20

Đặc tính của các chất liên quan đến Xanomelin API đối với viên nang Xanomelin/Trospium Cl 50/20 mg

Thời gian ổn định		Bắt đầu	T = 3 tháng	T = 6 tháng
Các chất liên quan (% khối lượng) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Độ tạp nhiễm không xác định (PRT 0.24)	0,14	0,14	0,14
	Độ tạp nhiễm không xác định (PRT 1.09)	0,20	0,14	0,18
	Hiệu chỉnh phương pháp	01	02	03

HÌNH 21

Đặc tính của các chất liên quan đến Trospium Clorua API đối với viên nang Xanomelin/Trospium Cl 50/20 mg

Thời gian ổn định		Bắt đầu	T = 3 tháng	T = 6 tháng
Các chất liên quan (% khối lượng) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Độ tạp nhiễm không xác định	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Hiệu chỉnh phương pháp	01	01	03

HÌNH 22

Đặc tính kỹ thuật đối với viên nang Xanomelin/Trospium Cl 50/20 mg

Mô tả thử nghiệm	Tiêu chí chấp nhận được
	Độ ổn định, Rev 0
Mô tả (Mắt thường)	Viên nang vỏ cứng đục màu trắng đến trắng nhờ không rõ ràng
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a)	Kết quả báo cáo
Thử nghiệm (%LC) (Corealis-28602-AD)	Xanomelin: 90-110% yêu cầu bảo hộ đánh dấu (45-55 mg Xanomelin/viên nang)
	Trospium Clorua: 90-110% yêu cầu bảo hộ đánh dấu (18-22 mg Trospium Clorua/viên nang)
Các chất liên quan (%LC) ^A (Corealis-28602-AD)	Hợp chất liên quan đến Trospium Clorua B: NMT 0,2%LC
	Hợp chất liên quan đến Trospium Clorua A: NMT 0,2%LC
	Tạp chất đơn không xác định được bất kỳ NMT 0,2%LC
	Tổng các tạp chất: NMT 1,5%LC
Độ hòa tan (Corealis-28602-B)	Xanomelin: NLT 80% (Q) của lượng được đánh dấu của Xanomelin được hòa tan tại 30 phút Đặc tính được báo cáo
	Trospium Clorua: NLT 80% (Q) của lượng được đánh dấu của Trospium Clorua được hòa tan tại 30 phút Đặc tính được báo cáo
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): 100 cfu/g
	Tổng số lượng vi sinh vật hiếu khí (TAMC): 1000 cfu/g
	Escherichia coli: Không có mặt

HÌNH 23

BẢO QUẢN		T= 0		25°C/60%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	Độ ổn định, Rev 0
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)					
Mô tả (Bảng mất thường)		Y	Y	Y	Y
		Viên nang trắng đục nhò, vỏ cứng không rõ ràng	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a) (n=3)	% khối lượng	2,4	2,3	1,8	
Thử nghiệm (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% Xanomelin yêu cầu bảo hộ được đánh dấu	102,0	104,6	103,7	
	mg Xanomelin/viên nang	76,5	78,4	77,8	
	% Trosipium yêu cầu bảo hộ được đánh dấu	95,9	98,7	97,9	
	mg Trosipium clorua/viên nang	9,6	9,9	9,6	
	Sự hiệu chỉnh phương pháp	01	02	03	
Các chất liên quan (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua B	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được	
	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua A	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được	
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT0.23) ^{c,b}	0,15	0,14	0,14	
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT1.09) ^{c,b}	0,15	0,13	0,20	
	Tổng số các tạp chất	0,30	0,27	0,34	
	Sự hiệu chỉnh phương pháp	01	02	03	

HÌNH 24

BẢO QUẢN		T= 0		30°C/65%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				6 tháng	
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)					
Mô tả (Bảng mất thường)		Y	Y	Y	
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a) (n=3)	% khối lượng		2,4	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu	
Thử nghiệm (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% Xanomelin yếu cầu bảo hộ được đánh dấu		102,0	102,8	
	mg Xanomelin/viên nang		76,5	77,1	
	% Trosipium yếu cầu bảo hộ được đánh dấu		95,9	96,0	
	mg Trosipium clorua/viên nang		9,6	9,6	
	Sự hiệu chỉnh phương pháp		01	03	
Các chất liên quan (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua B	Không phát hiện được		Không phát hiện được	
	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua A	Không phát hiện được		Không phát hiện được	
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT0.23) ^{c,b}	0,15		0,14	
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT1.09) ^{c,b}	0,15		0,24	
	Tổng số các tạp chất	0,30		0,38	
	Sự hiệu chỉnh phương pháp	01		03	

HÌNH 25

BẢO QUẢN		T= 0		40°C/75%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	Độ ổn định, Rev 0
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)		Y		Y	N
Mô tả (Bảng mất thường)		Viên nang trắng đục nhỏ, vỏ cứng không rỗng rỗng		Không thay đổi khi so sánh với ban đầu	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a) (n=3)	% khối lượng	2,4		2,3	2,3
Thử nghiệm (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% Xanomelin yêu cầu bảo hộ được đánh dấu	102,0		103,3 ^b	101,8
	mg Xanomelin/viên nang	76,5		77,5 ^b	76,3
	% Trosipium yêu cầu bảo hộ được đánh dấu	95,9		98,7 ^b	94,3
	mg Trosipium clorua/viên nang	9,6		9,9 ^b	9,4
	Sự hiệu chỉnh phương pháp	01		02	03
Các chất liên quan (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua B	Không phát hiện được		Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua A	Không phát hiện được		<0,1	0,16
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT0.23) ^{c,b}	0,15		0,14	0,14
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT1.09) ^{c,b}	0,15		0,20	0,28 ^b
	Tổng số các tạp chất	0,30		0,34	0,56
Sự hiệu chỉnh phương pháp		01		02	03

HÌNH 26

BẢO QUẢN		T= 0		25°C/60%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)					
Độ hòa tan (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL HCl 0,1N, khuấy tại 50 vòng/phút)	Xanomelin	Y		Y	
	Thời gian (phút)	%LC	Phạm vi	%LC	Phạm vi
	10	30	11-53	34	20
	20	87	79-98	89	97
	(Q=80%) 30	101	99-103	100	103
	45	104	103-105	103	104
	Trospium clorua	Y		Y	
	Thời gian (phút)	%LC	Phạm vi	%LC	Phạm vi
	10	26	12-47	34	16
	20	84	74-91	86	93
	(Q=80%) 30	98	93-103	94	100
	45	102	95-105	96	101
	Hiệu chỉnh phương pháp	01		01	
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	
	Tổng số lượng vi sinh vật khảo khí (TAMC): ≤1000 cfu/g	<500 cfu/g		N/A	
	Escherichia coli: Không có mặt	Không có mặt		N/A	
				N/A	

HÌNH 27

BẢO QUẢN		T= 0		30°C/65%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				6 tháng	
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)	Xanomelin		Y		Y
	Thời gian (phút)		%LC	Phạm vi	Phạm vi
	10		30	11-53	0-48
	20		87	79-98	86-101
	(Q=80%) 30		101	99-103	101-103
	45		104	103-105	102-104
	Trospium clorua		%LC	Phạm vi	Phạm vi
	Thời gian (phút)				
	10		26	12-47	0-44
	20		84	74-91	87-94
	(Q=80%) 30		98	93-103	96-106
	45		102	95-105	96-107
	Hiệu chỉnh phương pháp			01	01
	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A
	Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	Tổng số lượng vi sinh vật khảo khí (TAMC): ≤1000 cfu/g		<500 cfu/g	
Escherichia coli: Không có mặt		Không có mặt		N/A	

HÌNH 28

BẢO QUẢN		T= 0		40°C/75%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N) <					

HÌNH 29

25 | 42

Đặc tính của các chất liên quan đến Xanomelin API đối với viên nang Xanomelin/Trospium Cl 75/10 mg

Thời gian ổn định		Bắt đầu	T = 3 tháng	T = 6 tháng
Các chất liên quan (% khối lượng) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Độ tạp nhiễm không xác định (PRT 0.23)	0,14	0,14	0,14
	Độ tạp nhiễm không xác định (PRT 1.09)	0,20	0,14	0,21
	Hiệu chỉnh phương pháp	01	02	03

HÌNH 30**Đặc tính của các chất liên quan đến Trospium Clorua API đối với viên nang Xanomelin/Trospium Cl 75/10 mg**

Thời gian ổn định		Bắt đầu	T = 3 tháng	T = 6 tháng
Các chất liên quan (% khối lượng) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Độ tạp nhiễm không xác định	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Hiệu chỉnh phương pháp	01	02	03

HÌNH 31**Đặc tính kỹ thuật đối với viên nang Xanomelin/Trospium Cl 75/10 mg**

Mô tả thử nghiệm	Tiêu chí chấp nhận được
	Độ ổn định, Rev 0
Mô tả (Mắt thường)	Viên nang vỏ cứng đục màu trắng đến trắng nhờ không rõ ràng
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a)	Kết quả báo cáo
Thử nghiệm (%LC) (Corealis-28602-AD)	Xanomelin: 90-110% yêu cầu bảo hộ đánh dấu (68-83 mg Xanomelin/viên nang)
	Trospium Clorua: 90-110% yêu cầu bảo hộ đánh dấu (9-11 mg Trospium Clorua/viên nang)
Các chất liên quan (%LC) ^A (Corealis-28602-AD)	Hợp chất liên quan đến Trospium Clorua B: NMT 0,2%LC
	Hợp chất liên quan đến Trospium Clorua A: NMT 0,2%LC
	Tạp chất đơn không xác định được bất kỳ NMT 0,2%LC
	Tổng các tạp chất: NMT 1,5%LC
Độ hòa tan (Corealis-28602-B)	Xanomelin: NLT 80% (Q) của lượng được đánh dấu của Xanomelin được hòa tan tại 30 phút Đặc tính được báo cáo
	Trospium Clorua: NLT 80% (Q) của lượng được đánh dấu của Trospium Clorua được hòa tan tại 30 phút Đặc tính được báo cáo
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g
	Tổng số lượng vi sinh vật hiếu khí (TAMC): ≤1000 cfu/g
	Escherichia coli: Không có mặt

HÌNH 32

BẢO QUẢN		T= 0		25°C/60%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)		Y		Y	
Độ hòa tan (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL HCl 0,1N, khuấy tại 50 vòng/phút)	Xanomelin				
	Thời gian (phút)				
	10	27	7-69	41	26
	20	86	74-99	96	96
	(Q=80%) 30	98	86-104	103	105
	45	101	91-105	103	106
	Trospium clorua				
	Thời gian (phút)	%LC	Phạm vi	%LC	Phạm vi
	10	26	7-65	35	22
	20	84	75-93	92	91
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	(Q=80%) 30	96	89-101	96	100
	45	99	93-102	96	101
	Hiệu chỉnh phương pháp		01		01
	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A
Tổng số lượng vi sinh vật khảo khí (TAMC): ≤1000 cfu/g			<500 cfu/g		N/A
Escherichia coli: Không có mặt			Không có mặt		N/A

HÌNH 33

BẢO QUẢN		T= 0		30°C/65%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				6 tháng	
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N) Độ hòa tan (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL HCl 0,1N, khuấy tại 50 vòng/phút)	Xanomelin	Y		Y	
	Thời gian (phút)	%LC	Phạm vi	%LC	Phạm vi
	10	27	7-69	16	5-46
	20	86	74-99	85	76-89
	(Q=80%) 30	98	86-104	99	96-101
	45	101	91-105	103	99-105
	Tropium clorua	Phạm vi		Phạm vi	
	Thời gian (phút)	%LC	%LC	%LC	%LC
	10	26	7-65	12	5-34
	20	84	75-93	81	77-85
	(Q=80%) 30	96	89-101	94	92-96
	45	99	93-102	97	95-100
	Hiệu chỉnh phương pháp	01		01	
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): <100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	
	Tổng số lượng vi sinh vật khảo khí (TAMC): <1000 cfu/g	<500 cfu/g		N/A	
	Escherichia coli: Không có mặt	Không có mặt		N/A	

HÌNH 34

BẢO QUẢN		T= 0		40°C/75%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM		3 tháng		6 tháng	
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)		Y		Y	
Mô tả (Bảng mẫu thường)		Viên nang trắng nhỏ, vỏ cứng viên nang không rõ ràng	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu	Không thay đổi khi so sánh với ban đầu	N
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a) (n=3)	% khối lượng	2,9	3,1		2,8
Thử nghiệm (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	% Xanomelin yêu cầu bảo hộ được đánh dấu mg Xanomelin/viên nang	102,1	102,8		102,9
	% Trosipium yêu cầu bảo hộ được đánh dấu	76,5	77,1		77,2
	mg Trosipium clorua/viên nang	94,6	101,3		95,4
	Sự hiệu chỉnh phương pháp	18,9	20,3		19,1
Các chất liên quan (%LC) ^A (Corealis-28602-AD-01) (n=2)	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua B	01	02	Không phát hiện được	03
	Hợp chất liên quan đến Trosipium clorua A	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT0.23) ^{c,b}	0,15	0,14		0,14
	Tạp chất không xác định được (Xanomelin PRT1.09) ^{c,b}	0,19	0,21		0,14
	Tổng số các tạp chất	0,32	0,35		0,27 ^b
	Sự hiệu chỉnh phương pháp	01	02		03

HÌNH 35

BẢO QUẢN		T= 0		25°C/60%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)	Độ hòa tan (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL HCl 0,1N, khuấy tại 50 vòng/phút)	Xanomelin Thời gian (phút)		Y	
		10		Y	
		20		Y	
		(Q=80%) 30		Y	
		45		Y	
		Tropium clorua Thời gian (phút)		Y	
		10		Y	
		20		Y	
		(Q=80%) 30		Y	
		45		Y	
		Hiệu chỉnh phương pháp		01	
				01	
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A
	Tổng số lượng vi sinh vật khảo khí (TAMC): ≤1000 cfu/g		<500 cfu/g		N/A
	Escherichia coli: Không có mặt		Không có mặt		N/A
					N/A

HÌNH 36

BẢO QUẢN		T= 0		30°C/65%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				6 tháng	
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)	Y		Y		
	Xanomelin				Phạm vi
	Thời gian (phút)				
	10	27	7-69	16	5-46
	20	86	74-99	85	76-89
	(Q=80%) 30	98	86-104	99	96-101
	45	101	91-105	103	99-105
	Trospium clorua				Phạm vi
	Thời gian (phút)	%LC		%LC	
	10	26	7-65	12	5-34
	20	84	75-93	81	77-85
	(Q=80%) 30	96	89-101	94	92-96
45	99	93-102	97	95-100	
Hiệu chỉnh phương pháp		01		01	
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g		<50 cfu/g		N/A
	Tổng số lượng vi sinh vật khảo khí (TAMC): ≤1000 cfu/g		<500 cfu/g		N/A
	Escherichia coli: Không có mặt		Không có mặt		N/A
					N/A

HÌNH 37

BẢO QUẢN		T= 0		40°C/75%RH	
MÔ TẢ THỬ NGHIỆM				3 tháng	6 tháng
ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT được sử dụng tại thời điểm phân tích		Sự giải phóng, Rev 0		Độ ổn định, Rev 0	
Phù hợp với các tiêu chí được chấp nhận (Y/N)					
Độ hòa tan (%LC) (Corealis-28602-B-01) (n=6) (900 mL HCl 0,1N, khuấy tại 50 vòng/phút)	Xanomelin	Y		Y	
	Thời gian (phút)	%LC	Phạm vi	%LC	Phạm vi
	10	27	7-69	43	24
	20	86	74-99	91	71-100
	(Q=80%) 30	98	86-104	99	83-103
	45	101	91-105	100	84-103
	Trospium clorua				
	Thời gian (phút)	%LC	Phạm vi	%LC	Phạm vi
	10	26	7-65	39	18-67
	20	84	75-93	89	73-100
	(Q=80%) 30	96	89-101	96	90-105
	45	99	93-102	97	93-106
Hiệu chỉnh phương pháp		01		01	
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g	<50 cfu/g		N/A	
	Tổng số lượng vi sinh vật khảo khí (TAMC): ≤1000 cfu/g	<500 cfu/g		N/A	
	Escherichia coli: Không có mặt	Không có mặt		N/A	

HÌNH 38

Đặc tính của các chất liên quan đến Xanomelin API đối với viên nang Xanomelin/Trospium Cl 75/20 mg

Thời gian ổn định		Bắt đầu	T = 3 tháng	T = 6 tháng
Các chất liên quan (% khối lượng) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Độ tạp nhiễm không xác định (PRT 0.23)	0,14	0,14	0,14
	Độ tạp nhiễm không xác định (PRT 1.09)	0,20	0,14	0,21
	Hiệu chỉnh phương pháp	01	02	03

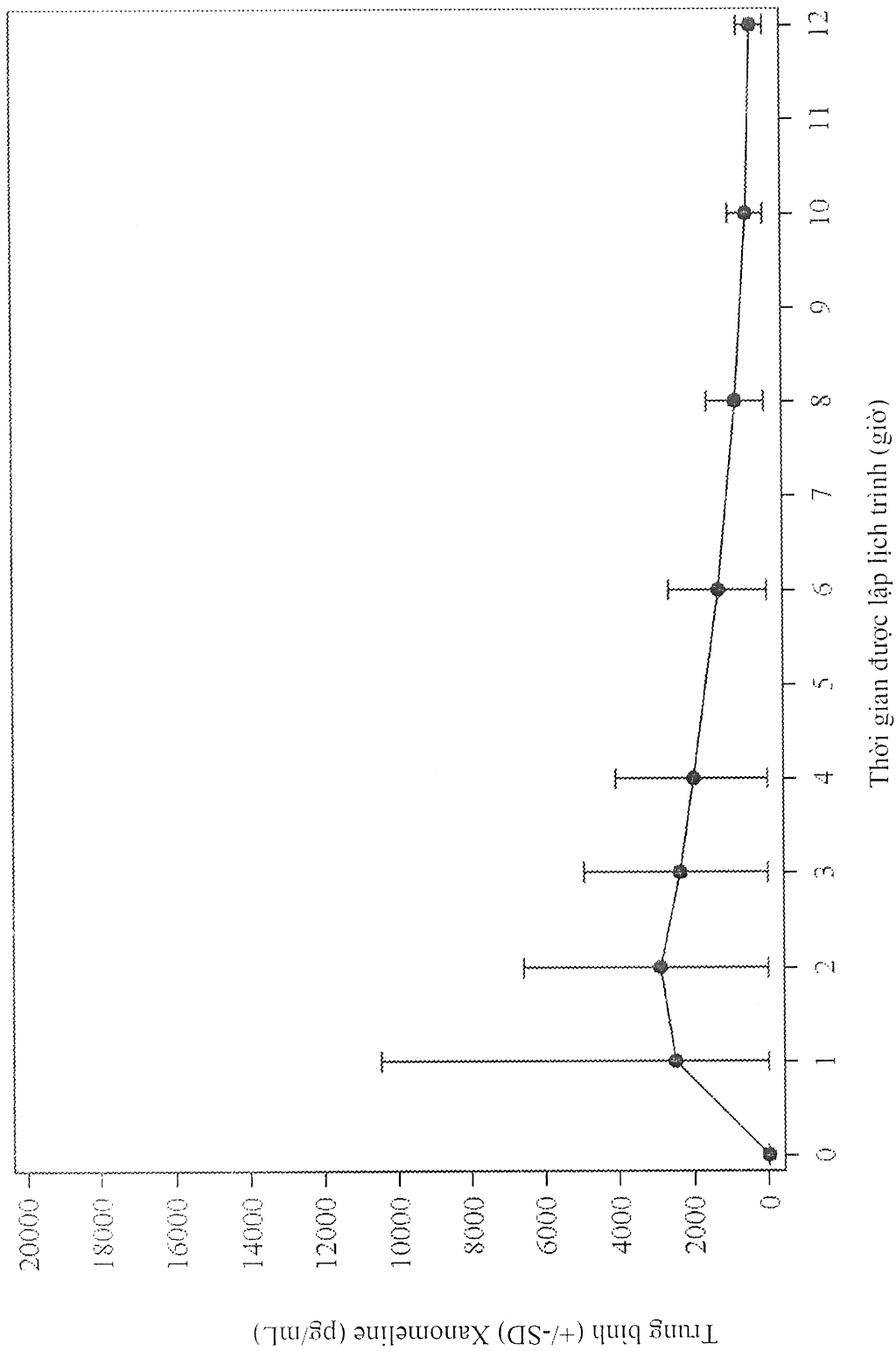
HÌNH 39**Đặc tính của các chất liên quan đến Trospium Clorua API đối với viên nang Xanomelin/Trospium Cl 75/20 mg**

Thời gian ổn định		Bắt đầu	T = 3 tháng	T = 6 tháng
Các chất liên quan (% khối lượng) (n=1) (Corealis-28602-AD-01)	Độ tạp nhiễm không xác định	Không phát hiện được	Không phát hiện được	Không phát hiện được
	Hiệu chỉnh phương pháp	01	02	03

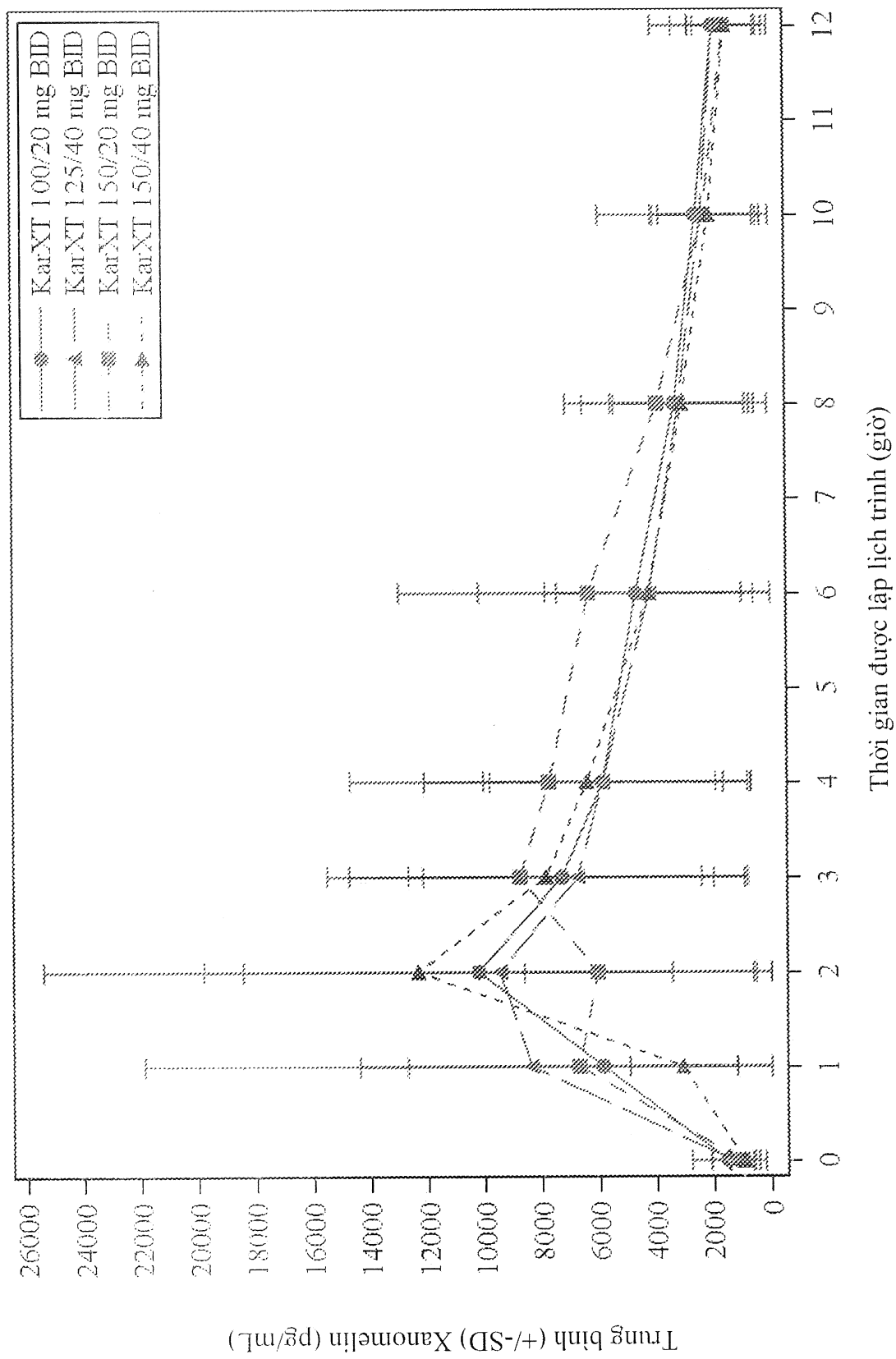
HÌNH 40**Đặc tính kỹ thuật đối với viên nang Xanomelin/Trospium Cl 75/20 mg**

Mô tả thử nghiệm	Tiêu chí chấp nhận được
	Độ ổn định, Rev 0
Mô tả (Mắt thường)	Viên nang vỏ cứng đục màu trắng đến trắng nhờ không rõ ràng
Hàm lượng nước bằng KF (USP <921>, Phương pháp 1a)	Kết quả báo cáo
Thử nghiệm (%LC) (Corealis-28602-AD)	<u>Xanomelin</u> : 90-110% yêu cầu bảo hộ đánh dấu (68-83 mg Xanomelin/viên nang)
	Trospium Clorua: 90-110% yêu cầu bảo hộ đánh dấu (18-22 mg Trospium Clorua/viên nang)
Các chất liên quan (%LC) ^A (Corealis-28602-AD)	Hợp chất liên quan đến Trospium Clorua B: NMT 0,2%LC
	Hợp chất liên quan đến Trospium Clorua A: NMT 0,2%LC
	Tạp chất đơn không xác định được bất kỳ NMT 0,2%LC
	Tổng các tạp chất: NMT 1,5%LC
Độ hòa tan (Corealis-28602-B)	Xanomelin: NLT 80% (Q) của lượng được đánh dấu của Xanomelin được hòa tan tại 30 phút Đặc tính được báo cáo
	Trospium Clorua: NLT 80% (Q) của lượng được đánh dấu của Trospium Clorua được hòa tan tại 30 phút Đặc tính được báo cáo
Các đơn vị vi sinh vật* USP<61>, <62>	Tổng số lượng Nấm men và Nấm mốc (TYMC): ≤100 cfu/g
	Tổng số lượng vi sinh vật khảo khí (TAMC): ≤1000 cfu/g
	Escherichia coli: Không có mặt

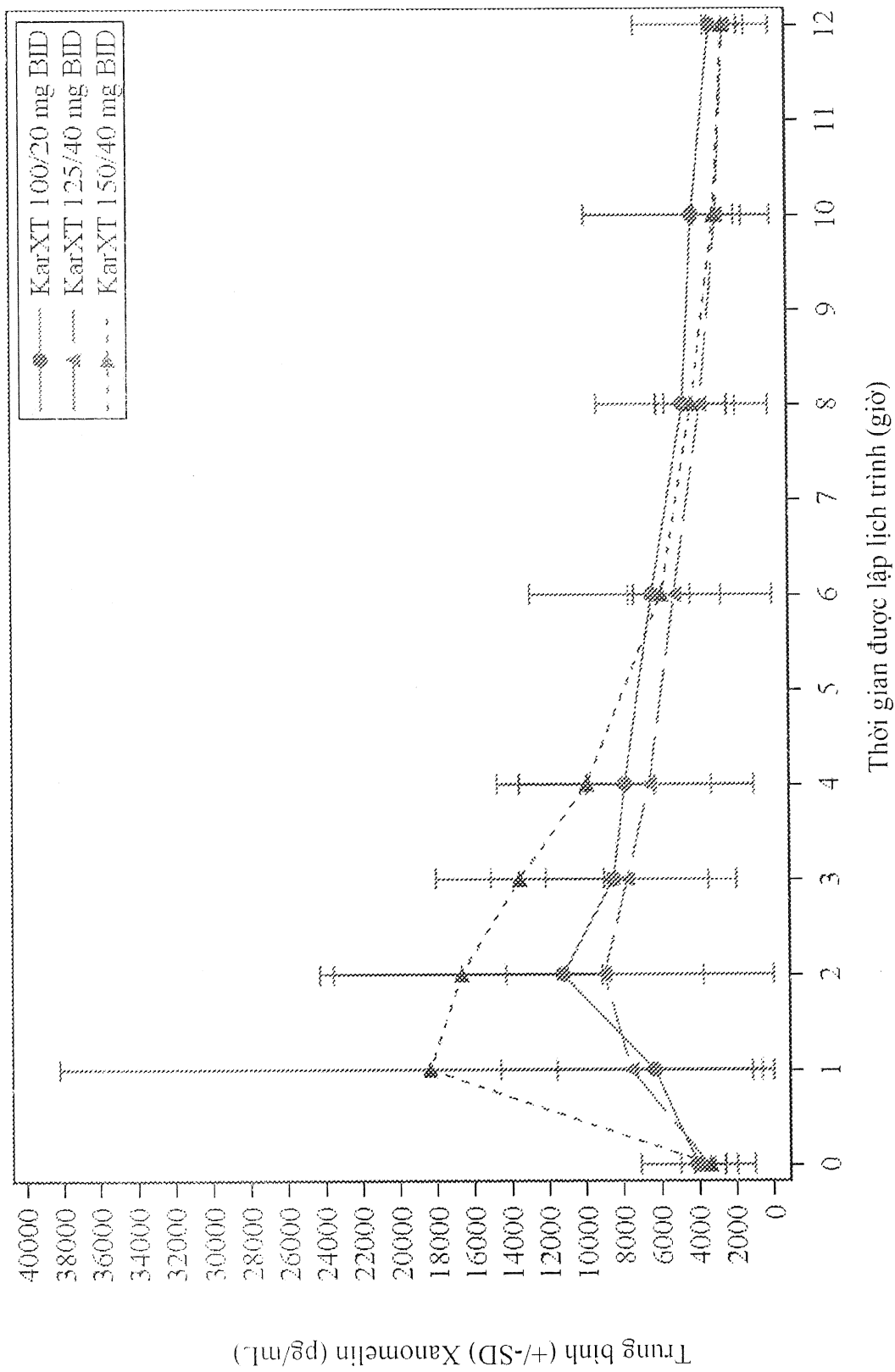
HÌNH 41



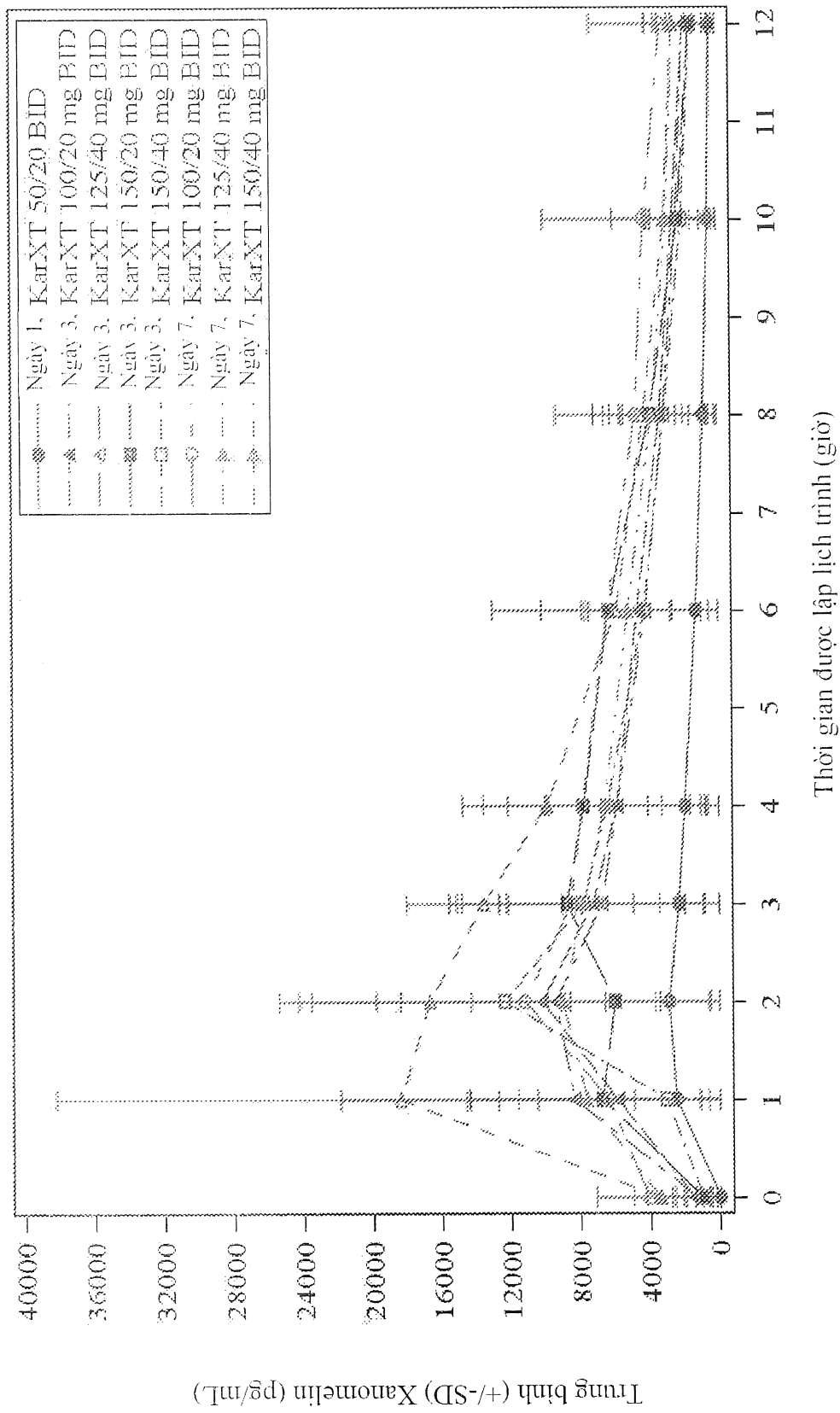
HÌNH 42



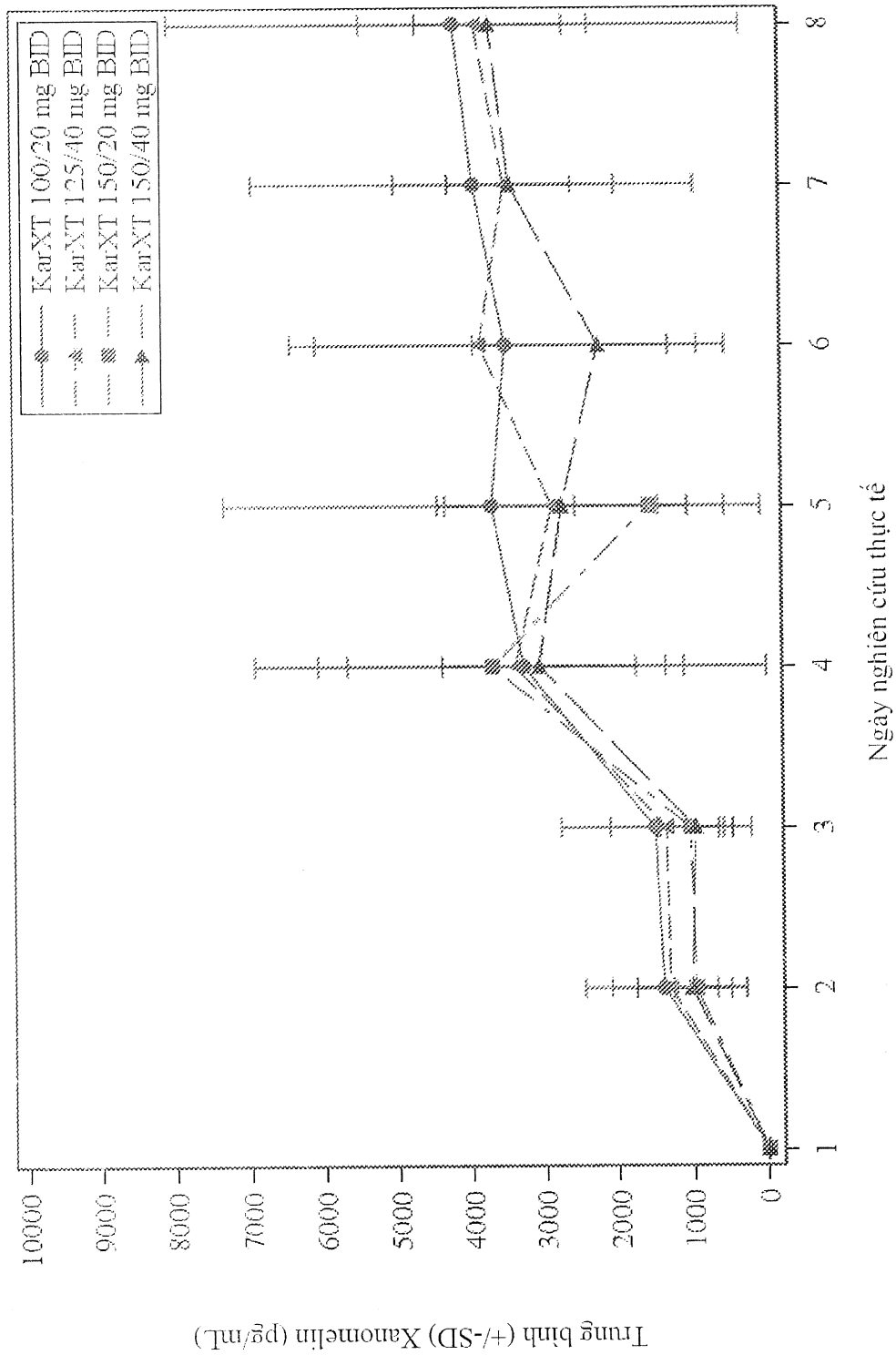
HÌNH 43



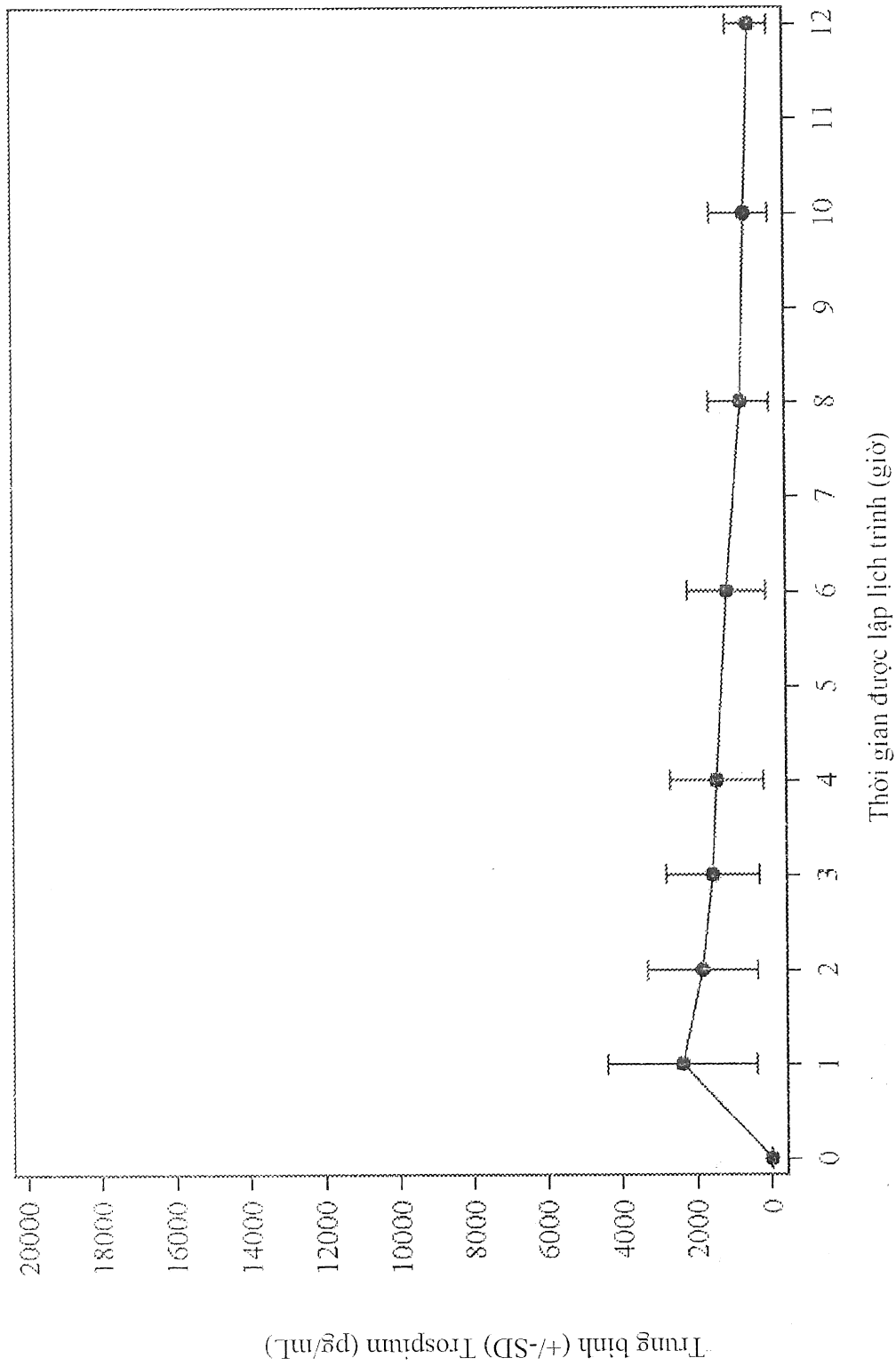
HÌNH 44



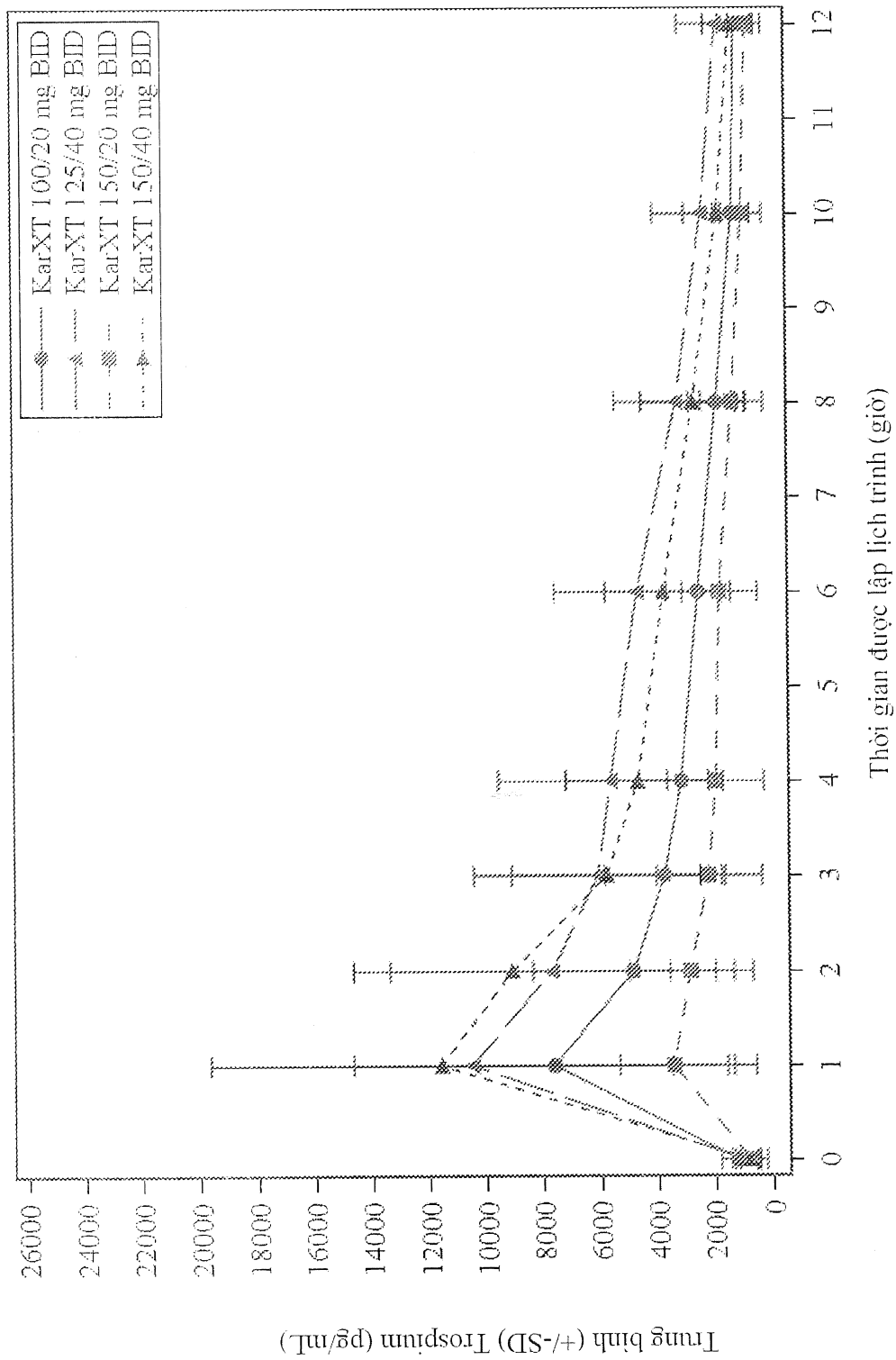
HÌNH 45



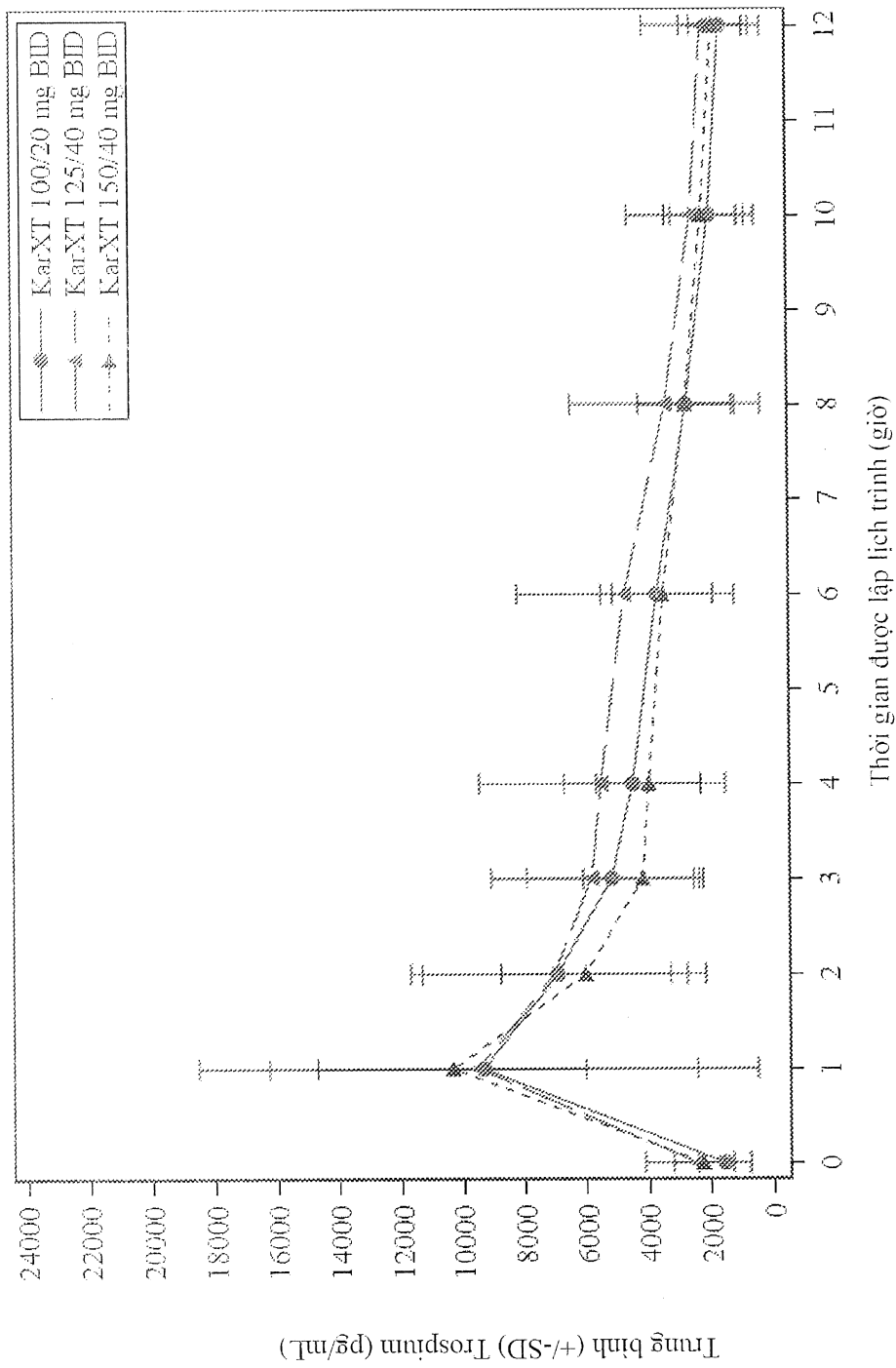
HÌNH 46



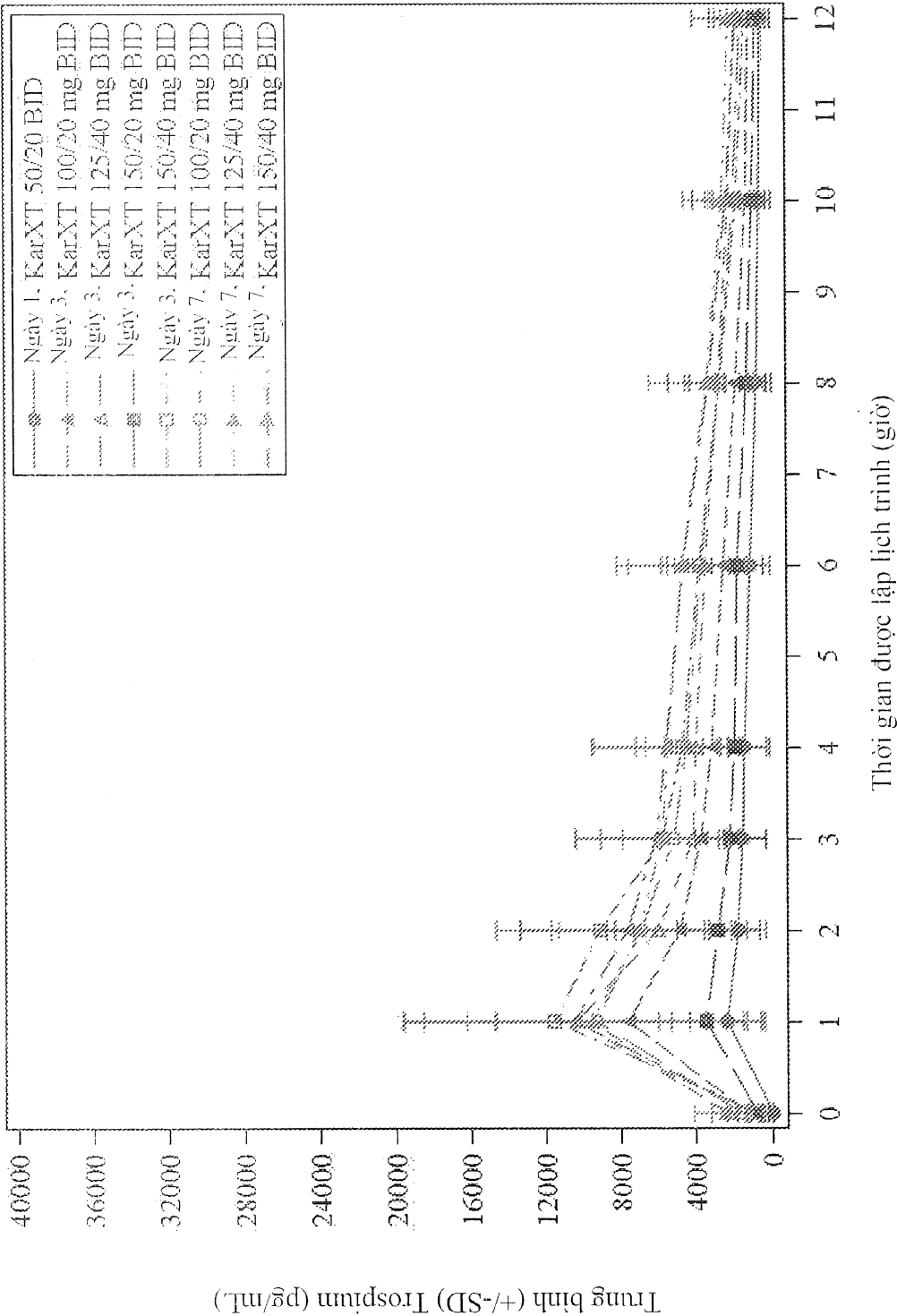
HÌNH 47



HÌNH 48



HÌNH 49



HÌNH 50

