



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0052556
(51)^{2020.01} A61K 9/00; A61P 25/20; A61K 9/08; (13) B
A61K 31/437
-

- (21) 1-2021-02460 (22) 04/10/2019
(86) PCT/IN2019/050734 04/10/2019 (87) WO 2020/075183 16/04/2020
(30) 201821038060 08/10/2018 IN
(45) 27/10/2025 451 (43) 25/08/2021 401A
(73) TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED (IN)
Commerce House – 1, Satya Marg, Bodakdev, Ahmedabad 380054, India
(72) PATEL, Nisheel K. (IN); PATEL, Ketan R. (IN); PATEL, Milan R. (IN); PATEL,
Kush M. (IN); PATEL, Asheel K. (IN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

- (54) DUNG DỊCH DÙNG QUA NIÊM MẠC MIỆNG CHỨA ZOLPIDEM HOẶC MUỐI
DƯỢC DỤNG CỦA NÓ

(21) 1-2021-02460

(57) Sáng chế đề cập đến các chế phẩm dùng qua má hoặc dưới lưỡi của Zolpidem hoặc muối dược dụng của nó. Chế phẩm này giảm thiểu lượng chất tăng cường tính thấm và vẫn cung cấp sự thấm qua niêm mạc nhanh chóng của dược chất. Các chế phẩm này không chỉ cung cấp nồng độ mong muốn (0,5% đến 10% khối lượng/thể tích) của dược chất ở dạng dung dịch trong, mà còn đạt được chế phẩm ổn định trong suốt thời hạn sử dụng ít nhất khoảng 2 năm. Độ pH của dung dịch ổn định, không chứa nước theo sáng chế nằm trong khoảng từ 5 đến 9, tốt hơn là từ 6 đến 9 tốt hơn nữa là từ 7 đến 9.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dung dịch không chứa nước, ổn định của Zolpidem hoặc (các) muối được dụng của nó. Các dung dịch theo sáng chế thích hợp để sử dụng qua đường niêm mạc miệng. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dung dịch không chứa nước, ổn định của Zolpidem hoặc (các) muối được dụng mà tạo ra sự khởi phát nhanh chóng hoạt động khi sử dụng vào khoang miệng đường dùng qua má, dưới lưỡi hoặc niêm mạc miệng, trong đó độ pH của chế phẩm nằm trong khoảng từ 5 đến 9.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Giấc ngủ có vai trò quan trọng trong việc điều hòa hệ thần kinh trung ương (CNS), và các hoạt động sinh lý của cơ thể bao gồm điều hòa sự chuyển hóa, sự dị hóa, nhiệt độ, học tập và sự củng cố trí nhớ. Chứng mất ngủ là rối loạn giấc ngủ đặc trưng bởi một hoặc nhiều tính trạng sau đây: khó buồn ngủ (ví dụ, độ trễ khởi phát giấc ngủ (SOL) nhiều hơn 30 phút), ngủ không đủ (ví dụ, tổng thời gian ngủ (TST) nhỏ hơn 5,5–6 giờ), nhiều lần thức giấc về đêm, thức giấc vào buổi sáng sớm mà không có khả năng ngủ lại, hoặc giấc ngủ không phục hồi.

Mất ngủ phổ biến hơn ở phụ nữ, người cao tuổi, người làm việc theo ca và bệnh nhân mắc bệnh y khoa và tâm thần. Khó bắt đầu giấc ngủ phổ biến hơn ở thanh niên trong khi vấn đề duy trì giấc ngủ phổ biến hơn ở người trung niên và người lớn tuổi. Do tỷ lệ mắc bệnh cao và các triệu chứng của nó thường nhẹ và thoáng qua, nên tầm quan trọng của chứng mất ngủ thường bị đánh giá thấp. Tuy nhiên, là rối loạn mãn tính ảnh hưởng đến khoảng 10% dân số, việc điều trị nó thường khó khăn và liên quan đến số lượng đáng kể các triệu chứng đồng bệnh (tức là, trầm cảm, lo âu).

Việc điều trị chứng mất ngủ có hai mục tiêu chính. Những mục đích này bao gồm cải thiện chất lượng hoặc số lượng giấc ngủ và cải thiện tình trạng suy giảm chức năng ban ngày.

Các phương pháp điều trị ban đầu thường bao gồm ít nhất một sự can thiệp hành vi, như liệu pháp kiểm soát kích thích hoặc liệu pháp thư giãn. Thuốc điều trị mất ngủ

bao gồm benzodiazepin (BZD), không benzodiazepin, chất chủ vận Melatonin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, barbiturat, v.v..

Zolpidem và BDZ có chung tính chất liên kết với tiểu đơn vị α (“thụ thể BDZ”) của phức hợp thụ thể GABA_A/kênh clo. Tuy nhiên, có sự khác biệt quyết định về tính chọn lọc liên quan đến các loại phụ. Ví dụ, BDZ là tương đối không chọn lọc về mặt này gây ra tính siêu phân cực chống kích thích ở nhiều nơi trong CNS. Những hành động này dẫn đến việc ức chế tế bào thần kinh tổng quát hơn và nhiều tác dụng vượt quá khả năng an thần và thúc đẩy giấc ngủ, như các hành động giảm lo âu, chống co giật và thư giãn.

Zolpidem Tartrat về mặt hóa học là, N, N, 6-trimetyl-2-p-tolylimidazo [1,2-a] pyridin-3-acetamid L-(+)-tartrat (2:1) và có tác dụng thôi miên và an thần mạnh với các đặc tính giảm lo âu, giãn cơ hoặc chống co giật không đáng kể. Zolpidem Tartrat được kê đơn rộng rãi để điều trị chứng mất ngủ trong thời gian ngắn. Nó được dung nạp tương đối tốt và hầu như không có các tác dụng phụ thường liên quan đến BDZ.

Đã có nhiều nỗ lực để cung cấp Zolpidem hoặc muối của nó ở liều uống dạng rắn như viên nén. Do không có nước, các dạng bào chế này tương đối ổn định hơn. Chế phẩm dạng lỏng ổn định sẽ không chỉ ở dạng dung dịch trong mà còn vẫn duy trì độ trong suốt, không có kết tủa thuốc khi bảo quản.

Thuốc được sử dụng ở dạng rắn, và do đó có thể cung cấp lượng thuốc cao hơn thông qua các dạng liều dùng dạng rắn này. Do đó, các viên nén Ambien® và Ambien® CR (Sanofi Aventis, USA) cung cấp lần lượt là 10 và 12,5 mg được chất trên mỗi viên nén.

Vấn đề với liều dạng rắn là nó cần phải được phân hủy và hòa tan trước khi được chất trong đó có thể được vận chuyển vào hệ thống, và do đó sự khởi phát tác dụng của liều dạng rắn này sẽ chậm hơn nhiều so với liều dạng lỏng, trong đó được chất có sẵn ở dạng dung dịch để thâm nhập qua niêm mạc. Nhược điểm khác của các chế phẩm dạng viên này là gây buồn ngủ vào ban ngày, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

WO9916417 (WO'417) bộc lộ chế phẩm dạng xịt qua niêm mạc để sử dụng qua niêm mạc của hợp chất có hoạt tính được lý được chọn từ nhóm bao gồm các chất gây

ngủ. WO'417 bộc lộ hai loại chế phẩm. Chế phẩm phân cực qua má bao gồm dạng bào chế (I): dung môi phân cực có nước 30-99,89%, hợp chất hoạt tính 0,001-60%, tùy chọn chứa chất tạo hương 0,1-10%. Chế phẩm không phân cực theo sáng chế bao gồm dạng bào chế (II): dung môi không phân cực 20-85%, hợp chất hoạt tính 0,005-50% và tùy chọn chất tạo hương 0,1-10% và chất đẩy 50-80%. Bản mô tả này không bộc lộ bất kỳ chế phẩm cụ thể nào của Zolpidem hoặc muối của nó. Cần lưu ý rằng các chế phẩm không chứa chất đẩy được bộc lộ trong WO'417 chứa một lượng đáng kể nước. Sự có mặt của nước về cơ bản sẽ làm giảm thời hạn sử dụng của các chế phẩm và do đó, việc bào chế các chế phẩm không có nước là mong muốn.

WO2005079761 (WO'761) và WO2006128022 (WO'022) bộc lộ các chế phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng để cung cấp chất thôi miên qua niêm mạc miệng. Cần lưu ý rằng WO'761 cung cấp từ khoảng 1,0 đến khoảng 5,5 phần trăm khối lượng zolpidem ở liều dùng dạng rắn, cần một thời gian dài để hấp thu. WO'761 và WO'022, không đạt được nồng độ thuốc từ 0,5% đến 10% khối lượng/thể tích trong chế phẩm dạng dung dịch, trong đó được chất đã sẵn sàng để hấp thu.

WO2006046041 (WO'041) bộc lộ chế phẩm liều dạng rắn tác dụng nhanh của Zolpidem ở dạng viên nén bám dính niêm mạc thích hợp để sử dụng qua niêm mạc. Sáng chế trong Công bố PCT này mà ở dạng liều dùng dạng rắn vẫn tiếp xúc liên tục với niêm mạc miệng mà gây ra sự khó chịu đáng kể cho bệnh nhân.

WO2005032519 (WO'519) bộc lộ dạng xịt hoặc viên nang sol khí qua má sử dụng dung môi phân cực và không phân cực, mà cung cấp Zolpidem cho sự hấp thụ nhanh qua niêm mạc miệng, dẫn đến sự khởi phát tác dụng nhanh. Các chế phẩm phân cực qua má theo sáng chế bao gồm dạng bào chế dung môi phân cực trong nước, zolpidem, và tùy chọn chất tạo hương; dạng bào chế II: dung môi phân cực trong nước, zolpidem, tùy chọn chất tạo hương, và chất đẩy; dạng bào chế III: dung môi không phân cực, zolpidem, và tùy chọn chất tạo hương; dạng bào chế IV: dung môi không phân cực, zolpidem, tùy chọn chất tạo hương, và chất đẩy; dạng bào chế V: hỗn hợp của dung môi phân cực và dung môi không phân cực, zolpidem, và tùy chọn chất tạo hương; dạng bào chế VI: hỗn hợp của dung môi phân cực và dung môi không phân cực, zolpidem, tùy chọn chất tạo hương, và chất đẩy.

Dạng xịt qua má của Zolpidem "không chứa chất đẩy" trong WO'519 sử dụng dung môi phân cực và/hoặc không phân cực để phân phối nhanh chóng Zolpidem hoặc muối được dụng của nó với lượng từ 0,01 đến 20% (khối lượng) trong toàn bộ chế phẩm.

Mặc dù sử dụng hệ dung môi chứa các dung môi phân cực ở tỉ lệ rất cao (của propylen glycol và etanol 30 và 99 %) trong chế phẩm trong WO'519, không thể hòa tan được chất hoàn toàn, do đó tạo ra dung dịch mờ. Tỉ lệ rất cao hơn nữa của rượu, mà cũng đóng vai trò là chất tăng cường tính thấm, dẫn đến cảm giác không thoải mái ở khoang miệng. WO'519 không bộc lộ độ pH của chế phẩm. Khi được đo bởi tác giả sáng chế, độ pH là ~5. Chế phẩm dạng lỏng của Zolpidem (Zolpimist®) được thương mại hóa bởi Novadel Pharma US (chủ đơn của WO'519), có độ pH bằng từ 3 đến 4 tại đó được chất vẫn được hòa tan chỉ ra rằng sáng chế chỉ khả thi ở khoảng pH <5.

Sáng chế được bộc lộ trong WO'519 chỉ ra rằng 8% chất đệm xitrat là rất quan trọng để hòa tan được chất trong công thức không chứa chất đẩy chứa 2,5% khối lượng Zolpidem và dung môi phân cực bao gồm 15% Propylen glycol và ~ 64% etanol được duy trì ở pH <5. Khi tăng pH của các dung dịch này lên 5 và cao hơn, dung dịch mờ được tạo thành. Hơn nữa, nước với tỷ lệ khá cao được sử dụng ở dạng thành phần thiết yếu. WO'519 không cung cấp các chế phẩm dạng lỏng ổn định khi bảo quản. Sáng chế được bộc lộ trong WO'519 cũng bộc lộ các chế phẩm "không chứa chất đẩy" được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần dầu và dầu chanh, trong đó nồng độ được chất đạt được chỉ là 0,5%. Độ pH của chế phẩm này cũng nhỏ hơn 5. Phát hiện ra rằng các chế phẩm như vậy không khả thi đối với nồng độ được chất 2,5% khối lượng/thể tích.

WO2007123955 (WO'955) bộc lộ các chế phẩm rượu hydro ổn định của chất có được tính thích hợp để sử dụng dạng xịt qua miệng. WO'955 sử dụng nước như một thành phần thiết yếu của hệ dung môi cho các chế phẩm qua má không chứa chất đẩy. Độ pH của các chế phẩm này được duy trì trong khoảng từ 7 đến 12 để phân phối nhiều thành phần có được tính khác nhau trong chế phẩm chứa nước. Tuy nhiên, được phát hiện ra rằng không thể điều chế dung dịch Zolpidem Tartrat trong bằng cách sử dụng hệ dung môi được bộc lộ trong WO'955 trong khoảng pH từ 7 đến 12.

WO2008141264 (WO'264) bộc lộ các chế phẩm dạng xịt qua đường miệng để hấp thụ Zolpidem qua niêm mạc miệng bằng cách sử dụng hỗn hợp các dung môi phân

cực và không phân cực. Các chế phẩm này có thể tùy chọn sử dụng chất đẩy. Các chế phẩm + được đề cập trong tài liệu tham khảo này có sẵn trên thị trường dưới tên thương hiệu Zolpimist®.

Thông thường, WO'264 bộc lộ các chế phẩm xịt qua miệng chứa 0,05-10% Zolpidem hoặc muối được dụng của nó; dung môi phân cực hoặc không phân cực hoặc hỗn hợp của chúng. Các chế phẩm này có thể còn chứa 0-1% chất dầu vị và/hoặc chất tạo hương; và 0-1% chất bảo quản; và chất đẩy. Tất cả các chế phẩm lấy làm ví dụ của Zolpidem đều chứa nước. Tất cả các chế phẩm làm ví dụ được bộc lộ trong WO'264 có độ pH bằng 3-4. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng khi độ pH của các chế phẩm này tăng lên khoảng 5, các dược chất kết tủa ở dạng khối màu trắng đóng cục, chứng tỏ rằng các chế phẩm này không thích hợp để sử dụng trên niêm mạc. Hơn nữa, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng sự thâm nhập qua niêm mạc của các chế phẩm được bộc lộ trong WO'264 có T_{max} là 20 phút.

Tình trạng kỹ thuật bộc lộ các sáng chế cải thiện sự thâm nhập qua niêm mạc của Zolpidem bằng cách cung cấp liều dạng lỏng có hoặc không có chất đẩy có những hạn chế sau:

- Chúng không cung cấp nồng độ thuốc mong muốn (0,5% đến 10% khối lượng/thể tích) ở dạng dung dịch trong với thời hạn sử dụng mong muốn ít nhất khoảng 2 năm. Do đó, hầu hết các chế phẩm có sẵn trên thị trường đều ở dạng liều dạng rắn.
- Chúng cần nước là thành phần thiết yếu dẫn đến độ ổn định của dược chất thấp hơn, trong đó dược chất kết tủa từ dung dịch khi bảo quản.
- Chúng sử dụng tỷ lệ rất cao các chất tăng cường thâm nhập như rượu, trong các chế phẩm này dẫn đến khả năng xảy ra các tác dụng phụ như cảm giác khó chịu trong khoang miệng.
- Chúng không đạt được thời gian bắt đầu tác dụng nhanh hơn (T_{max} dưới 20 phút) bằng cách cung cấp khả năng thâm nhập nhanh qua niêm mạc của

được chất trong phạm vi pH từ 5 đến 9. Do đó, các chế phẩm dạng lỏng có sẵn trên thị trường được duy trì ở độ pH nhỏ hơn 5.

Để giải quyết nhu cầu lâu nay về việc cung cấp các chế phẩm dạng lỏng ổn định không chứa nước để sử dụng Zolpidem hoặc muối được dụng của nó qua niêm mạc một cách hiệu quả, các vấn đề kỹ thuật sau đây liên quan đến các dạng liều dạng lỏng cần phải được giải quyết đồng thời:

1. Cung cấp nồng độ từ 0,5 % đến 10% khối lượng/thể tích của sáng chế trong các dung dịch trong không chứa nước;
2. Cung cấp chế phẩm ổn định trong toàn bộ thời hạn sử dụng ít nhất hai năm ở phạm vi độ pH rộng từ 5 đến 9; và
3. Giảm thiểu lượng chất tăng cường tính thấm sử dụng chế phẩm lên đến 30% thể tích mà không làm ảnh hưởng đến tính thấm qua niêm mạc của được chất.
4. Cung cấp sự thâm nhập qua niêm mạc nhanh của sáng chế trong phạm vi độ pH từ 5 đến 9 nhờ đó dẫn đến sự khởi phát tác dụng nhanh hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích chính của sáng chế là đề xuất các dung dịch ổn định, không chứa nước của Zolpidem hoặc các muối được dụng của nó, trong đó các chế phẩm này cung cấp khả năng thâm nhập nhanh chóng qua niêm mạc của được chất.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các dung dịch ổn định, không chứa nước của Zolpidem hoặc các muối được dụng của nó, trong đó các chế phẩm cung cấp 0,5 đến 10% khối lượng/thể tích, tốt hơn là 2,5% đến 10% khối lượng/thể tích, của Zolpidem hoặc được dụng các muối chấp nhận được của nó trong đó pH của chế phẩm nằm trong khoảng từ 5 đến 9, tốt hơn là trong khoảng từ 6 đến 9, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 7 đến 9.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm ổn định, không chứa nước của Zolpidem hoặc các muối được dụng của nó thích hợp để sử dụng qua má hoặc dưới lưỡi hoặc qua niêm mạc miệng, trong đó các chế phẩm này mang lại hiệu quả nhanh chóng do sự thâm nhập nhanh chóng qua niêm mạc.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các chế phẩm ổn định, không chứa nước của Zolpidem hoặc các muối được dụng của nó, trong đó việc đạt được sự thâm nhập nhanh chóng qua niêm mạc của được chất là bằng cách giảm thiểu lượng (các) chất tăng cường tính thấm được sử dụng trong chế phẩm.

Sáng chế giải quyết các nhu cầu nêu trên và các nhu cầu khác bằng cách đề xuất chế phẩm ổn định không chứa nước của Zolpidem hoặc muối được dụng của nó bằng cách kết hợp hiệp đồng các thành phần như hệ dung môi được lựa chọn cẩn thận, (các) chất tăng cường tính thấm và các thành phần khác trong phạm vi độ pH từ 5 đến 9, tốt hơn là trong khoảng từ 6 đến 9, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 7 đến 9. Các chế phẩm theo sáng chế mang lại kết quả bất ngờ trong việc thâm nhập qua niêm mạc nhanh chóng so với các chế phẩm đã biết trong lĩnh vực này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất dung dịch ổn định, không chứa nước của Zolpidem hoặc muối được dụng của nó với sự thấm hút nhanh chóng qua niêm mạc miệng của được chất.

Thách thức đối với các tác giả sáng chế là việc hòa tan nồng độ mong muốn của Zolpidem hoặc muối được dụng của nó trong chế phẩm dạng lỏng không chứa nước và đồng thời giữ nó ổn định trong toàn bộ thời hạn sử dụng chế phẩm.

Sự kết hợp hiệp đồng của các thành phần theo sáng chế không chỉ đạt được các dung dịch lỏng ổn định không chứa nước của Zolpidem hoặc muối được dụng của nó, mà còn duy trì trạng thái hòa tan trong phạm vi độ pH từ 5 đến 9 trong toàn bộ thời hạn sử dụng ít nhất là 2 năm.

Bất ngờ là, các dung dịch theo sáng chế đạt được sự thâm nhập qua niêm mạc nhanh chóng của được chất so với các chế phẩm được bộc lộ trong tình trạng kỹ thuật. Điều này dẫn đến sự khởi phát tác dụng nhanh hơn khi sử dụng qua đường dưới lưỡi ở động vật. Sáng chế đề xuất dung dịch có $T_{max} < 20$ phút. Bất ngờ nhất là, sáng chế đạt được các ưu điểm đã đề cập trên đây với việc sử dụng tối thiểu chất tăng cường tính thấm trong dung dịch.

Các dung dịch theo sáng chế chứa Zolpidem hoặc muối được dụng của nó, (các) chất tăng cường tính thấm, hệ dung môi không chứa nước, tùy ý chất điều chỉnh độ pH

và tùy ý Polyme, trong đó độ pH của dung dịch nằm trong khoảng từ 5 đến 9, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6 đến 9, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 7 đến 9.

Sáng chế đề xuất dung dịch ổn định, không chứa nước của Zolpidem hoặc muối được dụng của nó trong đó nồng độ của Zolpidem hoặc muối được dụng của nó nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% khối lượng/thể tích của dung dịch, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2,5% đến 10% khối lượng/thể tích của dung dịch.

(Các) chất tăng cường tính thấm được chọn từ (các) rượu mạch ngắn có độ dài mạch cacbon từ 1 đến 5, tốt hơn là etanol, rượu isopropyl hoặc hỗn hợp của chúng. (Các) chất tăng cường tính thấm của chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được chọn từ (các) rượu mạch ngắn, natri glycocholat, natri deoxycholat, natri taurocholat, natri glycodeoxycholat, natri taurodeoxycholat, axit oleic, axit capric, axit lauric, lexithin, axit myristic, axit palmitic, lysophosphatidylcholin, phosphatidylcholin, azon, xyclodextrin, natri lauryl sulphat, Polyoxyetylen-9-laurylete, Polyoxytylen-20-xetylete, Benzalkonium clorua, xetylpyridinium clorua, Vitamin E TPGS, Caprylocaproyl polyoxylglyxerit, Stearoyl Macrogolglyxerit, Propylen Glycol Dicaprylocaprat, Propylen Glycol Monocaprylat, Propylen Glycol monolaurat, N-Metyl-2-pyrrolidon hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, dung dịch này bao gồm etanol là (các) chất tăng cường tính thấm. Sáng chế cố gắng giảm thiểu tỉ lệ (các) chất tăng cường tính thấm được đưa vào trong dung dịch. Sáng chế bao gồm (các) chất tăng cường tính thấm lên đến 30% thể tích của dung dịch, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 30% thể tích của dung dịch, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 30% thể tích của dung dịch. Theo một trong các phương án, sáng chế bao gồm ít hơn 25% thể tích (các) chất tăng cường tính thấm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 25% thể tích của dung dịch.

Hệ dung môi không chứa nước theo sáng chế được chọn từ glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, propylen carbonat, glycofurol, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, dimetyl sulfoxit, trietyl xitrat, dimetylaxetamit, rượu benzylic, N-metyl-pyrrolidon, dimetyl isosorbit, etyl axetat hoặc tổ hợp của chúng. Tốt hơn là, sáng chế bao gồm hệ dung môi không chứa nước ở tỉ lệ ít nhất 40% thể tích, tốt hơn là ít nhất 50% thể tích, tốt hơn nữa là ít nhất 55% thể tích của chế phẩm. Theo một trong số các phương

án, hệ dung môi không chứa nước theo sáng chế là từ 40% thể tích đến 99,5% thể tích của dung dịch.

Sáng chế đề xuất dung dịch có độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 9, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6 đến 9, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 7 đến 9. Để điều chỉnh độ pH của dung dịch nằm trong phạm vi mong muốn, chất điều chỉnh độ pH đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được bao gồm. Chất này có thể được chọn từ các hợp chất điều chỉnh độ pH đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Chất điều chỉnh độ pH tốt hơn là được chọn từ meglumin, natri bicarbonat, natri carbonat, natri hydroxit, triethanolamin, tromethamin, diethanolamin, monoethanolamin, natri borat, natri xitrat dihydrat, canxi hydroxit, kali bicarbonat, kali xitrat, kali carbonat, tromethamin hoặc tổ hợp của chúng. Chất điều chỉnh độ pH theo sáng chế được sử dụng ở lượng đủ để điều chỉnh độ pH của chế phẩm nằm trong khoảng từ 5 đến 9, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6 đến 9, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 7 đến 9.

Sáng chế có thể còn chứa các thành phần phụ trợ khác như chất tạo ngọt, chất dầu vị v.v. đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Chất tạo hương vị theo sáng chế được chọn từ các hương vị menthol, dầu bạc hà, maltol, etyl maltol, etyl vanilin, vanilin, cây bạc hà lục, dâu tây, quả anh đào, quả mâm xôi, lộc đề xanh, dưa dẫu, nho và các loại tương tự. Chất tạo ngọt theo sáng chế được chọn từ neotam, sucroza, alitam, axesulfam kali, aspartame, trehaloza, xylitol, sucraloza, sorbitol, saccharin natri, neohesperidin dihydrochalcon, mannitol, maltitol, lactitol, fructoza và chất tương tự.

Theo phương án khác, chế phẩm có thể còn chứa polyme như polyvinylpyrrolidon, poly(vinyl pyrrolidon-co-vinyl axetat), polyvinylpolypyrrolidon, polymetacrylat, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza axetat, succinat, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl betadex, rượu polyvinyl, axit polyacrylic hoặc tổ hợp của chúng. Polyme được kết hợp nằm trong khoảng từ lên đến 5% khối lượng/thể tích của dung dịch. Polyme, khi được sử dụng, tốt hơn là được kết hợp nằm trong khoảng từ 0 đến 2% khối lượng/thể tích của dung dịch hoặc tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 2% khối lượng/thể tích của dung dịch.

Sáng chế đề xuất dung dịch ổn định, không chứa nước của Zolpidem hoặc muối được dụng của nó mà đạt được sự hấp thụ qua niêm mạc nhanh chóng của được chất qua niêm mạc dẫn đến sự khởi phát tác dụng nhanh.

Hơn nữa, sáng chế còn tránh được việc sử dụng chất đẩy hữu cơ và tỉ lệ cao của (các) chất tăng cường tính thấm mà có thể dẫn đến các tác dụng phụ có hại hoặc khó chịu trong miệng bệnh nhân.

Sáng chế đề xuất dung dịch ổn định, không chứa nước thích hợp để sử dụng qua đường niêm mạc miệng bao gồm đường qua má hoặc dưới lưỡi.

Các ví dụ không giới hạn về chế phẩm theo sáng chế được đưa ra dưới đây:

Chế phẩm 1:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Glyxerol	25% thể tích
Neohesperidin	0,001% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	8

Chế phẩm 2:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích

Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Glyxerol	25% thể tích
Neohesperidin	0,001% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	8,1

Chế phẩm so sánh 3: (Zolpimist)

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Propylen glycol	18,73% khối lượng
Axit benzoic	0,0265% khối lượng/thể tích
Axit xitric monohydrat (Axit xitric khan)	5,12% khối lượng/thể tích (4,655% khối lượng/thể tích)
Neotam	0,0005% khối lượng/thể tích
Axit hydrocloric	Lượng vừa đủ để điều chỉnh độ pH 3 đến 4
Tạo mùi trái cây DC	0,135% khối lượng/thể tích
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ đến 100%

Độ pH của chế phẩm khi được bào chế theo công thức là 3,5

Chế phẩm 4:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	1% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
Etanol	5% thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	7,5

Chế phẩm 5:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	5 %
Meglumin	2,8% khối lượng/thể tích
Etanol	20% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	7,9

Chế phẩm 6:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích

Etanol	20% thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	7,5

Chế phẩm 7:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
Etanol	30% thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	7,3

Chế phẩm 8:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
Etanol	8% thể tích
Xyclodextrin	2% khối lượng/thể tích

PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Glyxerol	25% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	7,6

Chế phẩm 9:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
Etanol	8% thể tích
Lexitin	2% khối lượng/thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Glyxerol	25% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	7,8

Chế phẩm 10:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1% khối lượng/thể tích

PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích
Glyxerol	25% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	6,2

Chế phẩm 11:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,24% khối lượng/thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích
Glyxerol	25% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	6,9

Chế phẩm 12:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích

Meglumin	1,8% khối lượng/thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích
Glyxerol	25% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	8,6

Chế phẩm 13:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích
DMSO	50% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	9,0

Chế phẩm 14:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
------------	-----------------------------

Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích
PEG 400	34% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	8,2

Chế phẩm 15:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích
Glycofurol	38% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	7,8

Chế phẩm 16:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích
N-Metyl Pyrrolidon	34% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	7,9

Chế phẩm 17:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích
Etyl axetat	20% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	7,7

Chế phẩm 18:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích
DiMetyIsosorbit	24% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	7,5

Chế phẩm 19:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích
Dimetyl Axetamit	30% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%

pH	7,9
----	-----

Chế phẩm 20:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Meglumin	1,4% khối lượng/thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích
Rượu Benzylic	40% thể tích
Neotam	0,01% khối lượng
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	7,6

Chế phẩm 21:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	4% khối lượng/thể tích
Meglumin	2,24% khối lượng/thể tích
PVP K30	2% khối lượng/thể tích
Etanol	20% thể tích
Glyxerol	20% thể tích
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%

pH	8,0
----	-----

Chế phẩm 22:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	1,25% khối lượng/thể tích
Etanol	20% thể tích
Glyxerol	40% thể tích
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	5,6

Chế phẩm 23:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	1,25% khối lượng/thể tích
Natri lauryl Sulfat (SLS)	2% khối lượng/thể tích
Glyxerol	20% thể tích
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	5,3

Chế phẩm 24:

Thành phần	Số lượng theo Phần trăm (%)
Zolpidem tartrat	2,5% khối lượng/thể tích
Etanol	10% thể tích

Glyxerol	25% thể tích
Propylen glycol	lượng vừa đủ đến 100%
pH	5,2

Các thành phần phụ trợ như chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất dầu vị, v.v. có thể được bổ sung vào chế phẩm.

Tất cả các dung dịch được điều chế theo sáng chế đều ở dạng dung dịch trong và được phát hiện là ổn định trong suốt thời hạn sử dụng. Các dung dịch ổn định, không chứa nước theo sáng chế thích hợp để sử dụng theo đường niêm mạc (qua niêm mạc miệng).

Không giới hạn ở quy trình hoặc trình tự cụ thể bất kỳ nào của việc bổ sung thành phần, các dung dịch theo sáng chế được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này.

Nghiên cứu dược động học so sánh:

Các ví dụ được bộc lộ trên đây là đại diện cho các chế phẩm được đề cập trong sáng chế. Phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ này. Các dấu hiệu thuận lợi được cung cấp bởi các chế phẩm đại diện này theo sáng chế cũng được cung cấp bởi tất cả các chế phẩm được đề cập trong phạm vi của sáng chế.

Nghiên cứu dược động học so sánh chéo giữa các chế phẩm theo sáng chế (Chế phẩm 1 & 2) với những chế phẩm có sẵn trên thị trường (Chế phẩm so sánh 3 - Zolpimist) đã được thực hiện sau khi dùng liều duy nhất ở thỏ trắng đực New Zealand để so sánh dược động học của Zolpidem sau khi dùng qua má hoặc dưới lưỡi. Liều tương đương với 10 mg liều ở người (0,52 mg/kg theo khối lượng) được dùng cho thỏ bằng đường qua má hoặc dưới lưỡi. Việc lấy mẫu được thực hiện tại các thời điểm khác nhau như trước khi dùng liều, 5 phút, 10 phút, 20 phút, 30 phút, 45 phút, 1 giờ, 2 giờ & 3 giờ sau khi dùng liều trong mỗi giai đoạn nghiên cứu. Các mẫu huyết tương được phân tích để định lượng Zolpidem bằng phương pháp LC-MS/MS đã được kiểm chứng. Phân tích dược động học được thực hiện bằng công cụ phân tích không gian của phần mềm Phoenix WinNonlin® đã được xác thực và thu được các giá trị T_{max} , C_{max} và AUC_{0-3} giờ.

Phân tích thống kê được thực hiện bằng phương pháp ANOVA với $p < 0,05$ sử dụng phần mềm SAS®.

Kết quả: Trong số tất cả các chế phẩm được thử nghiệm, Chế phẩm 1 cung cấp $T_{\max}$ ngắn nhất là khoảng 5 phút. Sự chênh lệch giữa $T_{\max}$ của Chế phẩm 1 và 2 được phát hiện là không có ý nghĩa thống kê. Chế phẩm so sánh 3 tạo ra $T_{\max}$ là 20 phút. Sự chênh lệch giữa $T_{\max}$ của Chế phẩm 1 và 2 với Chế phẩm so sánh 3 được phát hiện là có ý nghĩa thống kê. Không có sự chênh lệch có ý nghĩa nào được quan sát thấy ở các giá trị $C_{\max}$ và AUC_{0-3} giờ giữa các chế phẩm được thử nghiệm.

Các chế phẩm của tình trạng kỹ thuật không cung cấp nồng độ cao hơn của dược chất ở dạng liều dùng dạng lỏng ổn định, không chứa nước và đồng thời sử dụng tỉ lệ được giảm thiểu của chất tăng cường tính thấm và vẫn đạt được tối thiểu sự thấm hút qua niêm mạc của dược chất được tăng cường.

Ngược lại, chế phẩm theo sáng chế cung cấp dạng liều ổn định, dạng lỏng, của Zolpidem hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó dược chất không chỉ duy trì ở trạng thái hòa tan hoàn toàn, mà còn ổn định trong suốt thời hạn sử dụng của dung dịch và đạt được sự thâm nhập nhanh chóng qua niêm mạc của thuốc. Các dung dịch lỏng, không chứa nước theo sáng chế không chỉ cung cấp các dung dịch ổn định với nồng độ dược chất mong muốn mà còn bất ngờ là dẫn đến việc khởi phát tác dụng nhanh chóng đáng kể do sự thâm nhập qua niêm mạc của dược chất nhanh hơn. Bất ngờ là, sáng chế tạo ra ưu điểm trên đây bằng cách giảm thiểu lượng (các) chất tăng cường tính thấm trong các dung dịch.

Sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng các dung dịch ổn định, không chứa nước của Zolpidem chứa 0,5 đến 10% khối lượng/thể tích của Zolpidem hoặc các muối dược dụng của nó, chất tăng cường tính thấm và dung môi không chứa nước trong phạm vi độ pH từ 5 đến 9 tạo ra độ thấm qua niêm mạc được tăng cường dẫn đến sự khởi phát tác dụng nhanh chóng. Tốt hơn là độ pH của dung dịch theo sáng chế nằm trong khoảng từ 6 đến 9, tốt hơn nữa là độ pH của dung dịch theo sáng chế nằm trong khoảng từ 7 đến 9.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dung dịch ổn định, không chứa nước, dùng qua đường niêm mạc miệng của Zolpidem hoặc muối được dùng của nó bao gồm:

0,5 đến 10% khối lượng/thể tích của Zolpidem hoặc muối được dùng của nó,

từ 2 đến 30% thể tích của chất tăng cường tính thấm, được chọn từ nhóm bao gồm rượu mạch ngắn có chiều dài mạch cacbon từ 1 đến 5, natri glycocholat, natri deoxycholat, natri taurocholat, natri glycodeoxycholat, natri taurodeoxycholat, axit oleic, axit capric, axit lauric, lecithin, axit myristic, axit palmitic, lysophosphatidylcholin, phosphatidylcholin, azon, cyclodextrin, natri lauryl sulphat, polyoxyetylen-9-laurylete, polyoxyetylen-20-xetylete, benzalkonium clorua, xetylpyridinium clorua, vitamin E TPGS, caprylocaproyl polyoxylglyxerit, stearyl macrogolglyxerit, propylen glycol dicaprylocaprat hoặc các hỗn hợp của chúng, và

từ 40% đến 99,5% thể tích của hệ dung môi không chứa nước được chọn từ glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, propylen carbonat, glycofurol, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, dimetyl sulfoxit, trietyl xitrat, dimetyl axetamit, rượu benzylic, N-metyl-pyrrolidon, dimetyl isosorbit, etyl axetat hoặc hỗn hợp của chúng,

trong đó độ pH của chế phẩm là từ 5 đến 9.

2. Dung dịch ổn định, không chứa nước, dùng qua đường niêm mạc miệng theo điểm 1, trong đó dung dịch này bao gồm từ 2,5% đến 10% khối lượng/thể tích của Zolpidem hoặc muối được dùng của nó.

3. Dung dịch ổn định, không chứa nước, dùng qua đường niêm mạc miệng theo điểm 1 hoặc 2, trong đó độ pH của chế phẩm nằm trong khoảng từ 6 đến 9.

4. Dung dịch ổn định, không chứa nước, dùng qua đường niêm mạc miệng theo điểm 1, trong đó rượu mạch ngắn là etanol, hoặc rượu isopropyl hoặc hỗn hợp của chúng.

5. Dung dịch ổn định, không chứa nước, dùng qua đường niêm mạc miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất tăng cường tính thấm nằm trong khoảng từ 10 đến 30% thể tích của chế phẩm.

6. Dung dịch ổn định, không chứa nước, dùng qua đường niêm mạc miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất tăng cường tính thấm nằm trong khoảng từ 2 đến 25% thể tích của chế phẩm.

7. Dung dịch ổn định, không chứa nước, dùng qua đường niêm mạc miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó dung dịch này còn bao gồm lên đến 5% khối lượng/thể tích của polyme được chọn từ poly vinylpyrrolidon, poly(vinyl pyrrolidon-co-vinyl axetat), polyvinylpolypyrrolidon, polymetacrylat, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza axetat succinat, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl betadex, rượu polyvinyl, axit polyacrylic hoặc các hỗn hợp của chúng.