



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

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

(11)



1-0054056

(51)^{2020.01} **A61P 13/00**; A61P 13/10; A61P 13/08; (13) **B**
A61K 31/585

(21) 1-2022-02758

(22) 29/01/2020

(86) PCT/JP2020/003105 29/01/2020

(87) WO 2021/065027 08/04/2021

(30) 2019-182369 02/10/2019 JP

(45) 25/11/2025 452

(43) 25/08/2022 413A

(73) ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

5-1, Shibaura 2-chome, Minato-ku, Tokyo 1088532, Japan

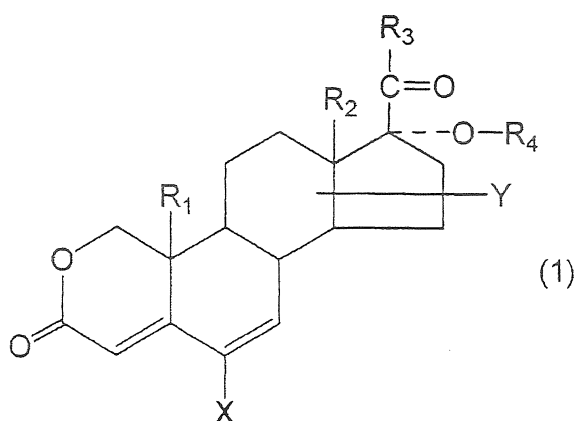
(72) KOBAYASHI, Hideo (JP); SHINBO, Atsushi (JP); NAKANO, Youichi (JP); ITO, Yuta (JP); WATANABE, Junichi (JP).

(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

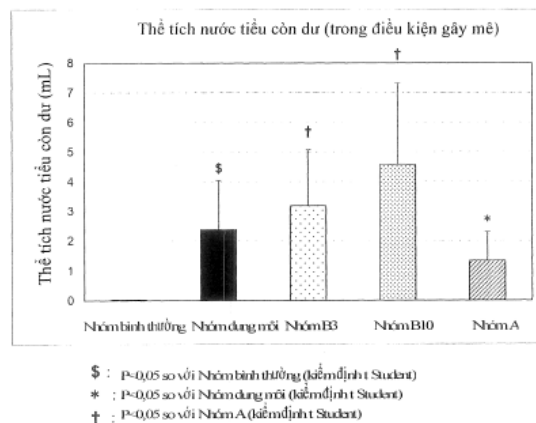
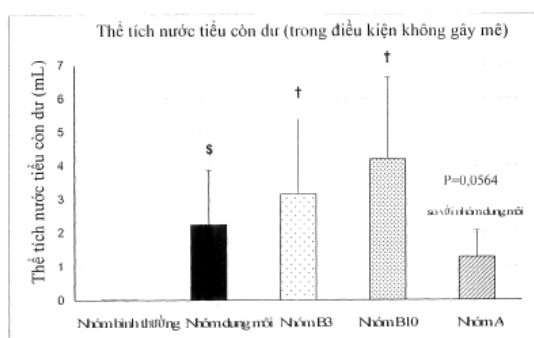
(54) TÁC NHÂN CẢI THIẾN RỐI LOẠN TIỂU TIỆN

(21) 1-2022-02758

(57) Sáng chế đề cập đến tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện hữu dụng để điều trị hoặc cải thiện (hoặc làm thuyên giảm) rối loạn tiểu tiện bất kể mức độ hay sự xuất hiện chứng phì đại tuyến tiền liệt. Tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện chứa hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1) sau làm thành phần hoạt tính. (Trong công thức, R_1 đến R_3 là nhóm alkyl chẳng hạn nhóm methyl, R_4 là nhóm alkylcarbonyl chẳng hạn nhóm axetyl, X là nguyên tử halogen chẳng hạn nguyên tử clo, Y là nhóm hydroxyl hoặc nhóm oxo được liên kết vào vị trí 11, vị trí 15, hoặc vị trí 16 của khung steroid.)



[Fig.1]



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện (hoặc tác nhân để cải thiện rối loạn tiểu tiện) chứa hợp chất pregnan hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính và hữu dụng để cải thiện rối loạn tiểu tiện chẳng hạn cảm giác tiểu không hết.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Khi xã hội ngày càng già hóa, mong muốn cải thiện hoặc làm thuyên giảm (hoặc giảm nhẹ) các rối loạn tiểu tiện ở người lớn tuổi, trong đó các rối loạn tiểu tiện bao gồm, ví dụ, bệnh hoặc triệu chứng chẳng hạn tiểu khó, cảm giác tiểu không hết, tiểu nhiều lần, và tiểu không tự chủ. Để làm các tác nhân để cải thiện rối loạn tiểu tiện này, công bố đơn đăng ký sáng chế Nhật Bản số H5-155773 (JP H5-155773 A, tài liệu sáng chế 1) bộc lộ chất dẫn xuất xantin có tác dụng trong điều trị và ngăn ngừa rối loạn tiểu tiện chẳng hạn tiểu nhiều lần hoặc tiểu không tự chủ. Công bố đơn đăng ký sáng chế Nhật Bản số H8-3045 (JP H8-3045 A, tài liệu sáng chế 2) bộc lộ thuốc cải thiện rối loạn tiểu tiện chứa chất dẫn xuất indol được thế ở N làm thành phần hoạt tính. WO 2012/020749 (tài liệu sáng chế 3) bộc lộ chất dẫn xuất triazin và dược phẩm chứa chất dẫn xuất triazin và có tác dụng giảm đau hoặc tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện.

Các thuốc cải thiện rối loạn tiểu tiện có bán trên thị trường bao gồm, ví dụ, thuốc chẹn $\alpha 1$ và thuốc ức chế 5α -reductaza. Thuốc ức chế 5α -reductaza ngăn chặn sự tạo thành dihydrotestosteron từ testosterone và thu nhỏ tuyến tiền liệt phì đại, cải thiện rối loạn tiểu tiện.

Công bố đơn sáng chế Nhật Bản số S61-204198 (JP S61-204198 A, tài liệu sáng chế 4) và Endocrine Journal 1994, 41(4), 445-452 (tài liệu phi sáng chế 1) bộc lộ TZP-4238 (17α -axetoxo-6-clo-2-oxa-4,6-pregnadien-3,20-dion) là thành phần kháng androgen và còn bộc lộ rằng TZP-4238 là hữu dụng để điều trị các bệnh chẳng hạn chứng phì đại tuyến tiền liệt (hoặc phì đại tuyến tiền liệt) và ung thư tuyến tiền liệt.

Patent Nhật số 2591640 (JP 2591640 B, tài liệu sáng chế 5) bộc lộ hợp chất 2-oxapregnan là hợp chất có hoạt tính kháng androgen, bao gồm 17 α -axetoxy-6-clo-15 β -hydroxy-2-oxa-4,6-pregnadien-3,20-dion. Tài liệu này bộc lộ rằng hợp chất hữu dụng làm tác nhân điều trị bệnh phụ thuộc androgen, ví dụ, tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tiền liệt, và chứng rụng tóc.

Về các chế phẩm từ thực vật, công bố đơn sáng chế Nhật Bản số 2011-20972 (JP 2011-20972 A, tài liệu sáng chế 6) bộc lộ tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện chứa chiết xuất cọ lùn (saw palmetto) và chứa axit oleic và axit myristic với tỷ lệ 1:0 đến 2:3. Tài liệu sáng chế 6 bộc lộ rằng, khi nam giới già đi, tuyến tiền liệt phì đại để phát triển và mở rộng phần (tuyến quanh niệu đạo) gần niệu đạo (sự tắc nghẽn cơ học), và dihydrotestosteron tích lũy trong tuyến tiền liệt dẫn đến sự phát triển của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (tăng sản lành tính tuyến tiền liệt - BPH). Tài liệu này bộc lộ rằng các triệu chứng của của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bao gồm các triệu chứng đường tiểu dưới chẳng hạn tiểu khó và tiểu nhiều lần.

Tuy nhiên, phì đại tuyến tiền liệt không phải luôn gây ra rối loạn tiểu tiện. Ví dụ, World Journal of Urology, 13, 9-13 (1995) (tài liệu phi sáng chế 2) báo cáo rằng có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa kích thước tuyến tiền liệt và tắc nghẽn dòng ra từ bàng quang trong khi không có mối tương quan giữa triệu chứng của rối loạn tiểu tiện và mức độ tắc nghẽn dòng ra từ bàng quang hoặc kích thước tuyến tiền liệt.

The Journal of Urology, 150, 351-358 tháng 8 năm 1993 (tài liệu phi sáng chế 3) báo cáo rằng không có mối tương quan giữa kích thước tuyến tiền liệt và thể tích nước tiểu dư và không có mối tương quan giữa thể tích nước tiểu dư, kích thước tuyến tiền liệt, và các triệu chứng khác. Cụ thể, tài liệu này đề xuất ma trận tương quan cho người bệnh mắc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (BPH) và bộc lộ rằng, mặc dù kích thước mẫu tương đối lớn, không có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa mức độ trầm trọng của triệu chứng, thể tích nước tiểu dư, và kích thước tuyến tiền liệt hoặc mức kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (prostate specific antigen - PSA). Tài liệu này bộc lộ rằng phì đại tuyến tiền liệt, cũng là một đặc trưng của BPH, không phải là yếu tố có tính quyết định

trong việc gây ra các triệu chứng hoặc tắc nghẽn dòng ra sinh lý. Ngoài ra, tài liệu này bộc lộ rằng ở một số người bệnh (cá thể), có thể gây ra rối loạn sinh lý ngay cả khi mức độ tăng sản ở vùng quanh niệu đạo là nhỏ, trong khi những người bệnh (cá thể) khác, sự tăng sản đáng kể có thể xảy ra mà không phát triển rối loạn.

Do đó, được dự tính điều trị hoặc cải thiện một cách hiệu quả rối loạn tiểu tiện bất kể mức độ hoặc sự xuất hiện của phì đại tuyến tiền liệt. Hơn nữa, điều trị rối loạn tiểu tiện bao gồm việc sử dụng cho người bệnh chẳng hạn người lớn tuổi trong một khoảng thời gian dài và có hiệu quả điều trị cao và độ an toàn cao.

Danh sách tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP H5-155773 A (Yêu cầu bảo hộ)

Tài liệu sáng chế 2: JP H8-3045 A (Yêu cầu bảo hộ)

Tài liệu sáng chế 3: WO 2012/020749 (Yêu cầu bảo hộ)

Tài liệu sáng chế 4: JP S61-204198 A (Yêu cầu bảo hộ, và trang 1, cột bên phải)

Tài liệu sáng chế 5: JP 2591640 B (Yêu cầu bảo hộ, và cột 11, dòng 49 đến cột 12, dòng 49)

Tài liệu sáng chế 6: JP 2011-20972 A (Yêu cầu bảo hộ và đoạn [0002])

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Endocrine Journal 1994, 41(4), 445-452

Tài liệu phi sáng chế 2: World Journal of Urology, 13, 9-13 (1995) (Tóm tắt)

Tài liệu phi sáng chế 3: The Journal of Urology, 150, 351-358 tháng 8 1993 (trang 354, cột bên phải, các dòng 5 đến 10, trang 355, cột bên trái, dòng 9 đến cuối trang 355, cột bên phải, dòng 6, bảng 3, và bảng 5)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện hữu dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa (hoặc làm thuyên giảm hoặc giảm nhẹ) rối loạn tiểu tiện.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện có độ an toàn cao và hữu dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tiểu tiện có tác dụng điều trị hoặc cải thiện cao dù cho tác nhân này được sử dụng trong một khoảng thời gian dài.

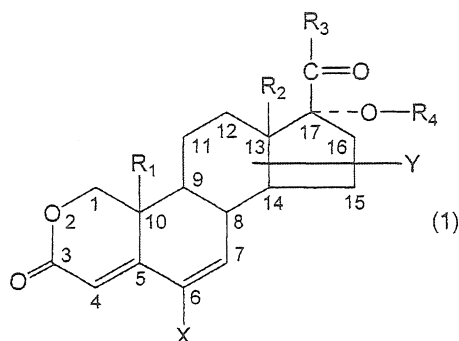
Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện hữu dụng để điều trị hoặc làm thuyên giảm (hoặc giảm nhẹ) rối loạn tiểu tiện bất kể mức độ hoặc sự xuất hiện của chứng phì đại tuyến tiền liệt (hoặc phì đại tuyến tiền liệt).

Phương pháp giải quyết vấn đề

Để đạt được các mục đích nêu trên, các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng về mối quan liên giữa rối loạn tiểu tiện và các hợp chất 2-oxapregnan có nhóm oxo ở vị trí 2 của khung steroid của nó và có hoạt tính kháng androgen cao và phát hiện ra rằng dù cho các hợp chất 2-oxapregnan có hoạt tính kháng androgen cao, các biến đổi lớn về sự cải thiện rối loạn tiểu tiện được phát hiện là phụ thuộc vào sự có mặt hay không có mặt của nhóm hydroxyl hoặc nhóm oxo ở vị trí định trước của khung steroid của nó. Cụ thể là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất không có nhóm hydroxyl ở vị trí định trước của khung steroid cho thấy không có tác dụng điều trị đối với rối loạn tiểu tiện ở đối tượng không mắc chứng phì đại tuyến tiền liệt mặc dù chúng có hoạt tính kháng androgen cao, trong khi đó hợp chất có nhóm hydroxyl hoặc nhóm oxo ở vị trí định trước của khung steroid cho thấy tác dụng điều trị hoặc cải thiện cao đối với rối loạn tiểu tiện bất kể sự xuất hiện của chứng phì đại tuyến tiền liệt. Sáng chế được hoàn thành dựa trên các phát hiện nêu trên.

Cụ thể, sáng chế đề xuất tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện (tác nhân làm thuyên giảm rối loạn tiểu tiện, hoặc tác nhân để cải thiện hoặc làm thuyên giảm rối loạn tiểu tiện) chứa hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1) sau hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính. Nhân đây, trong công thức (1) sau đây, các vị trí tương ứng của khung steroid được biểu thị bằng các số chỉ vị trí.

[Công thức hóa học 1]



Trong công thức, R_1 đến R_3 là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nhóm alkyl, R_4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcarbonyl, X là nguyên tử halogen, Y là nhóm hydroxyl hoặc nhóm oxo được liên kết vào vị trí 11, vị trí 15, hoặc vị trí 16 của khung steroid.

R_1 đến R_3 là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nhóm C_{1-4} alkyl (ví dụ, nhóm methyl). R_4 có thể là nhóm alkanoyl thấp hoặc nhóm axyl (nhóm C_{1-4} alkyl-carbonyl), ví dụ, nhóm axetyl. Nguyên tử halogen được biểu thị bởi X có thể là nguyên tử clo. Y có thể là nhóm hydroxyl hoặc nhóm oxo được liên kết vào vị trí 15 của khung steroid. Hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1) có thể là 17α -axetoxy-6-clo- 15β -hydroxy-2-oxa-4,6-pregnadien-3,20-dion.

Hợp chất hoặc muối được dụng của nó hữu dụng để ngăn ngừa, điều trị hoặc cải thiện hoặc làm thuyên giảm (hoặc giảm nhẹ) rối loạn tiểu tiện hoặc triệu chứng. Ví dụ, rối loạn tiểu tiện có thể là ít nhất một bệnh hoặc triệu chứng được chọn từ cảm giác tiểu không hết, dòng tiểu chậm, tiểu ngập ngừng (hoặc tiểu ngắt ngừng), rặn tiểu (hoặc đi tiểu nhờ tăng áp lực ổ bụng), tiểu nhỏ giọt cuối bãi, tiểu nhỏ giọt sau khi đi tiểu, tiểu không tự chủ (bao gồm các loại tiểu gấp, tiểu do căng thẳng, thể phối hợp, và tiểu do bàng quang đầy), tiểu nhiều lần (bao gồm tăng số lần đi tiểu ban ngày, tiểu đêm, và tiểu nhiều lần do nguyên nhân tâm lý), tiểu gấp, đau bàng quang hoặc hội chứng đau bàng quang, đau khi đi tiểu, chứng teo bàng quang, chứng bàng quang thần kinh, tăng hoạt cơ chóp hoặc bàng quang tăng hoạt (bao gồm các dạng tự phát, có nguyên nhân từ thần kinh, và dai dẳng), viêm bàng quang mạn tính, viêm bàng quang kẽ, viêm tuyến tiền liệt mạn

tính, hội chứng đau vùng xương chậu, bàng quang hoạt động kém, và tăng hoạt cơ chóp kèm suy giảm chức năng co thắt (hoặc tăng hoạt cơ chóp kèm suy giảm co thắt). Cụ thể, hợp chất hoặc muối được dụng của nó cho thấy tác dụng điều trị hoặc cải thiện cao đối với rối loạn tiểu tiện bất kể sự xuất hiện của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Tức là, rối loạn tiểu tiện có thể là rối loạn tiểu tiện không có tăng sản lành tính tuyến tiền liệt hoặc rối loạn tiểu tiện đi kèm tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Do đó, đối tượng mắc rối loạn tiểu tiện có thể là nam giới hoặc nữ giới (đàn ông hoặc đàn bà). Rối loạn tiểu tiện có thể là rối loạn tiểu tiện đi kèm rối loạn co thắt cơ trơn. Rối loạn tiểu tiện có thể là rối loạn tiểu tiện đi kèm với ít nhất một bệnh được chọn từ các bệnh sau: bệnh gây ra hoặc khiến cho chứng bàng quang thần kinh; bệnh đái tháo đường; và bệnh thần kinh đi kèm với bệnh đái tháo đường. Tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện có thể cải thiện hoặc thúc đẩy tiểu tiện. Do đó, tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện cũng có thể được gọi là chất cải thiện tình trạng tiểu tiện hoặc chất thúc đẩy tiểu tiện.

Sáng chế bao gồm phương pháp điều trị, hoặc cải thiện hoặc làm thuyên giảm (hoặc giảm nhẹ) rối loạn tiểu tiện (và phương pháp cải thiện hoặc thúc đẩy tiểu tiện), phương pháp này bao gồm sử dụng, cho đối tượng mắc rối loạn tiểu tiện, hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1) hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính. Ngoài ra, sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1) hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính để điều trị hoặc cải thiện hoặc làm thuyên giảm (hoặc giảm nhẹ) rối loạn tiểu tiện (và cải thiện hoặc thúc đẩy tiểu tiện); và việc sử dụng hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1) hoặc muối được dụng của nó để sản xuất tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện, chất cải thiện tình trạng tiểu tiện, hoặc chất thúc đẩy tiểu tiện. Liều dùng cho người là đối tượng (hoặc người bệnh) có thể là khoảng 0,01 đến 100mg mỗi ngày tính theo hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1).

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Theo sáng chế, tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện chứa hợp chất 2-oxapregnan cụ thể hoặc muối được dụng của nó và do đó cho phép điều trị hoặc cải thiện (hoặc làm

thuyên giảm hoặc giảm nhẹ) hiệu quả rối loạn tiểu tiện. Hơn nữa, hợp chất hoặc muối được dụng của nó có độ an toàn cao, cho phép rối loạn tiểu tiện được cải thiện nhờ tác dụng điều trị hoặc cải thiện cao dù cho được sử dụng trong một khoảng thời gian dài. Ngoài ra, hợp chất hoặc muối được dụng của nó có nhóm hydroxyl hoặc nhóm oxo ở vị trí định trước của khung steroid và do đó cho phép điều trị hoặc làm thuyên giảm (hoặc giảm nhẹ) rối loạn tiểu tiện bất kể mức độ hoặc sự xuất hiện của chứng phì đại tuyến tiền liệt.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa thể tích nước tiểu còn dư và các chất thử nghiệm trong điều kiện không gây mê và có gây mê trong ví dụ thử nghiệm 1.

Fig.2 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa hiệu suất bài tiết nước tiểu và các chất thử nghiệm trong điều kiện không gây mê và có gây mê trong ví dụ thử nghiệm 1.

Fig.3 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa dung tích bàng quang và các chất thử nghiệm trong ví dụ thử nghiệm 1.

Fig.4 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa trọng lượng ướt của bàng quang và các chất thử nghiệm trong ví dụ thử nghiệm 1.

Fig.5 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa trọng lượng ướt của thận và các chất thử nghiệm trong ví dụ thử nghiệm 1.

Fig.6 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa tỷ lệ sống và các chất thử nghiệm trong ví dụ thử nghiệm 1.

Fig.7 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa thể tích nước tiểu còn dư và các chất thử nghiệm trong ví dụ thử nghiệm 2.

Fig.8 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa hiệu suất bài tiết nước tiểu và các chất thử nghiệm trong ví dụ thử nghiệm 2.

Fig.9 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa áp lực co bàng quang do kích thích bằng trường điện sóng vuông và các chất thử nghiệm trong ví dụ thử nghiệm 3.

Fig.10 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa các chất thử nghiệm và áp lực cơ bàng quang bởi Carbachol (kích thích thụ thể muscarinic) và KCl (kích thích Ca^{2+} phụ thuộc vào sự khử cực) trong ví dụ thử nghiệm 3.

Fig.11 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa dung tích bàng quang và các chất thử nghiệm trong phép đo áp lực bàng quang (đo áp lực bàng quang - CMG) trong điều kiện tỉnh táo của ví dụ thử nghiệm 4.

Fig.12 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa thể tích nước tiểu còn dư và các chất thử nghiệm trong phép đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện tỉnh táo của ví dụ thử nghiệm 4.

Fig.13 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa hiệu suất bài tiết nước tiểu và các chất thử nghiệm trong phép đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện tỉnh táo của ví dụ thử nghiệm 4.

Fig.14 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa dung tích bàng quang và các chất thử nghiệm trong phép đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện gây mê của ví dụ thử nghiệm 4.

Fig.15 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa thể tích nước tiểu còn dư và các chất thử nghiệm trong phép đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện gây mê của ví dụ thử nghiệm 4.

Fig.16 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa hiệu suất bài tiết nước tiểu và các chất thử nghiệm trong phép đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện gây mê của ví dụ thử nghiệm 4.

Fig.17 là đồ thị thể hiện các kết quả phân tích toán đồ trong ví dụ thử nghiệm 4.

Fig.18 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa trọng lượng nước tiểu và các chất thử nghiệm trong ví dụ thử nghiệm 5.

Fig.19 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa thể tích nước tiểu còn dư và các chất thử nghiệm trong phép đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện tỉnh táo của ví dụ thử nghiệm 6.

Fig.20 là đồ thị thể hiện mối liên hệ giữa hiệu suất bài tiết nước tiểu và các chất thử nghiệm trong phép đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện tình tảo của ví dụ thử nghiệm 6.

Fig.21 là đồ thị thể hiện các kết quả phân tích toán đồ trong ví dụ thử nghiệm 6.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất 2-oxapregnan hoặc muối được dụng của nó

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được mô tả trong tài liệu sáng chế 5 và là đã biết. Như đã đề cập trên đây, hợp chất này có hoạt tính kháng androgen cao và hữu dụng làm tác nhân điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, trong khi hợp chất có đặc tính mà điều trị hoặc cải thiện hiệu quả rối loạn tiểu tiện bất kể phì đại tuyến tiền liệt.

Trong công thức (1), làm ví dụ về nhóm alkyl được biểu thị bởi mỗi trong số R_1 đến R_3 , có thể đề cập đến nhóm C_{1-6} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chẳng hạn nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl, nhóm isobutyl, nhóm s-butyl, hoặc nhóm t-butyl. Nhóm alkyl thường là nhóm C_{1-4} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là nhóm C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và tốt hơn nữa là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl. Nhóm alkyl thực tế có thể là nhóm methyl. Cụ thể là, R_1 đến R_3 có thể là nhóm alkyl giống hoặc khác nhau. Mỗi trong số R_1 đến R_3 thực tế có thể là nhóm methyl.

R_4 có thể là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcarbonyl hoặc thực tế có thể là nhóm alkylcarbonyl (nhóm alkanoyl hoặc nhóm axyl). Nhóm alkylcarbonyl (hoặc nhóm axyl) được biểu thị bởi R_4 có thể bao gồm, ví dụ, nhóm C_{1-10} alkyl-carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chẳng hạn nhóm axetyl, nhóm propionyl, nhóm butyryl, nhóm isobutyryl, nhóm t-butyryl, nhóm pentanoyl (nhóm valeryl), hoặc nhóm hexanoyl. Nhóm alkylcarbonyl thường là nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn nhóm C_{1-4} alkyl-carbonyl, và tốt hơn nữa nhóm C_{1-3} alkyl-carbonyl. Nhóm alkylcarbonyl thực tế có thể là nhóm axetyl. Nhóm alkylcarbonyl được biểu thị bởi R_4 có thể được biến

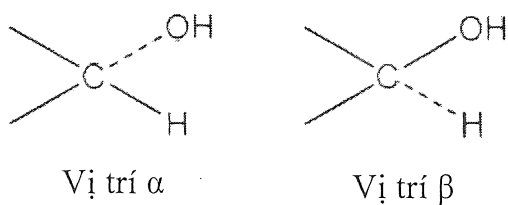
đổi thành nguyên tử hydro bằng phản ứng thủy phân nhờ hydrolaza. Nguyên tử hydro được biểu thị bởi R_4 có thể được biến đổi thành nhóm alkylcarbonyl nhờ axylaza.

Nguyên tử halogen được biểu thị bởi X có thể bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iốt. Nguyên tử halogen thực tế có thể là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom, đặc biệt là nguyên tử clo.

Vị trí của nhóm hydroxyl hoặc nhóm oxo được biểu thị bởi Y có thể là vị trí 11, vị trí 15, hoặc vị trí 16 của khung steroid. Nhóm hydroxyl hoặc nhóm oxo thực tế có thể được liên kết vào vị trí 15 của khung steroid.

Các nhóm oxo và nhóm hydroxyl của khung steroid có thể chuyển đổi lẫn nhau bởi oxidoreductaza in vivo. Do đó, Y có thể là nhóm hydroxyl hoặc nhóm oxo. Y thực tế có thể là nhóm hydroxyl. Trong trường hợp trong đó Y là nhóm hydroxyl, cấu trúc của nhóm hydroxyl có thể là vị trí α hoặc vị trí β được biểu thị bởi các công thức sau. Ví dụ, cấu trúc của nhóm hydroxyl được liên kết vào vị trí 15 của khung steroid có thể là vị trí β .

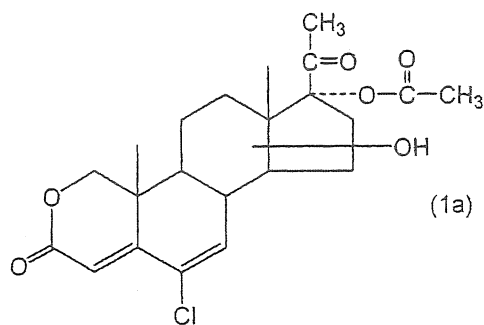
[Công thức hóa học 2]



Hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) có thể bao gồm 17 α -C₁₋₄alkyl-carbonyloxy-6-halo-15 β -hydroxy-2-oxa-4,6-pregnadien-3,20-dion và 17 α -C₁₋₄alkyl-carbonyloxy-6-halo-2-oxa-4,6-pregnadien-3,15,20-trion.

Hợp chất được ưu tiên có thể có nhóm hydroxyl được biểu thị bởi Y trên vị trí 11, vị trí 15, hoặc vị trí 16 của khung steroid và có thể được biểu thị bởi công thức sau (1a).

[Công thức hóa học 3]



Các ví dụ đại diện của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1a) hoặc muối được dụng của nó có thể bao gồm 17 α -axetoxy-6-clo-15 β -hydroxy-2-oxa-4,6-pregnadien-3,20-dion hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1) hoặc muối được dụng của nó có thể là raxemat hoặc có thể là chất quang hoạt (hoặc chất đồng phân quang học). Hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1) hoặc muối được dụng của nó có thể là chất chuyển hóa.

Ví dụ về muối có thể bao gồm muối của axit vô cơ (chẳng hạn axit clohydric hoặc axit sulfuric), muối của axit hữu cơ (chẳng hạn axit axetic), muối của bazơ vô cơ (ví dụ, amoniac, kim loại kiềm chẳng hạn natri hoặc kali, và kim loại kiềm thổ chẳng hạn canxi), và muối của bazơ hữu cơ (ví dụ, amin chẳng hạn trietylamin).

Hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1) hoặc muối được dụng của nó có thể được điều chế theo phương pháp thông thường, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 5.

Hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1) hoặc muối được dụng của nó có thể hoạt tính kháng androgen hoặc có thể tác dụng như chất điều biến thụ thể androgen. Hơn nữa, hợp chất này có thể có cả tác động kháng androgen và tác động kháng progesteron.

Tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện theo sáng chế bao gồm ít nhất hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1) hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính và nếu cần, có thể còn chứa thành phần có hoạt tính sinh lý hoặc thành phần có hoạt tính dược lý (chẳng hạn một chất cải thiện tình trạng tiểu tiện khác). Ví dụ

về chất cải thiện tình trạng tiểu tiện khác (chất cải thiện tình trạng tiểu tiện thứ hai) có thể bao gồm chất chẹn (chất ức chế) thụ thể α_1 hoặc thuốc điều trị chứng phì đại tuyến tiền liệt (chẳng hạn doxazosin mesilat, urapidil, prazosin hydroclorua, bunazosin hydroclorua, oxendolon, gestonoron caproat, chlormadinon axetat, tamsulosin hydroclorua, naftopidil, hoặc silodosin), chất ức chế 5α reductaza (chẳng hạn dutasterit), thuốc kháng androgen (chẳng hạn methyltestosteron, testosteron propionat, testosteron enanthat, bicalutamit, hoặc enzalutamit), chất ức chế PDE5 (chẳng hạn tadalafil), và dược chất thô. Chất cải thiện tình trạng tiểu tiện thứ hai này có thể được sử dụng theo tỷ lệ khoảng 0,1 đến 100 phần khối lượng (ví dụ, khoảng 1 đến 50 phần khối lượng) so với 100 phần khối lượng của hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1).

Tác nhân (hoặc chế phẩm) cải thiện rối loạn tiểu tiện theo sáng chế có tác dụng điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn tiểu tiện và cải thiện hoặc làm thuyên giảm (hoặc giảm nhẹ) các rối loạn tiểu tiện. Do đó, tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện còn có thể được gọi là tác nhân điều trị và/hoặc ngăn ngừa để điều trị và/hoặc ngăn ngừa rối loạn tiểu tiện hoặc chất làm thuyên giảm hoặc chất làm giảm nhẹ để làm thuyên giảm hoặc giảm nhẹ rối loạn tiểu tiện.

Ví dụ về rối loạn tiểu tiện có thể bao gồm bệnh hoặc triệu chứng chẳng hạn tiểu khó (rối loạn đi tiểu), cảm giác tiểu không hết, dòng tiểu chậm, tiểu ngập ngừng, rặn tiểu, tiểu nhỏ giọt cuối bãi, tiểu nhỏ giọt sau khi đi tiểu, tiểu không tự chủ (bao gồm các loại tiểu gấp, tiểu do căng thẳng, thể phối hợp, và tiểu do bàng quang đầy), tiểu nhiều lần (bao gồm tăng số lần đi tiểu ban ngày, tiểu đêm, và tiểu nhiều lần do nguyên nhân tâm lý), tiểu gấp, đau bàng quang hoặc hội chứng đau bàng quang, đau khi đi tiểu, chứng teo bàng quang, chứng bàng quang thần kinh, tăng hoạt cơ chóp hoặc bàng quang tăng hoạt (bao gồm các dạng tự phát, có nguyên nhân từ thần kinh, và dai dẳng), viêm bàng quang mạn tính, viêm bàng quang kẽ, viêm tuyến tiền liệt mạn tính, hội chứng đau vùng xương chậu, bàng quang hoạt động kém, hoặc tăng hoạt cơ chóp kèm suy giảm chức năng co thắt. Hơn nữa, triệu chứng có thể là ít nhất một triệu chứng được chọn từ tăng lượng nước tiểu dư, giảm hiệu suất bài tiết nước tiểu, tăng dung tích bàng quang, và tăng trọng

lượng ước của bàng quang và tăng trọng lượng ước của thận. Ít nhất một triệu chứng như vậy có thể được sử dụng làm dấu hiệu hoặc tiêu chí của rối loạn tiểu tiện. Rối loạn tiểu tiện có thể là rối loạn gây ra nhiều bệnh hoặc triệu chứng phức tạp. Ví dụ, tiểu khó có thể đi kèm với cảm giác tiểu không hết và dòng tiểu chậm. Rối loạn tiểu tiện thực tế có thể xuất hiện như một triệu chứng (ví dụ, triệu chứng đường tiểu dưới) bao gồm cảm giác tiểu không hết, dòng tiểu chậm, tiểu không tự chủ, tiểu nhiều lần, hoặc tiểu gấp. Do đó, theo sáng chế, tình trạng tiểu tiện có thể được cải thiện hoặc thúc đẩy.

Rối loạn tiểu tiện nêu trên có thể đi kèm với chứng phì đại tuyến tiền liệt hoặc có thể không đi kèm với chứng phì đại tuyến tiền liệt. Tức là, rối loạn tiểu tiện có thể là rối loạn tiểu tiện không có tăng sản lành tính tuyến tiền liệt hoặc rối loạn tiểu tiện đi kèm tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Sáng chế cho phép rối loạn tiểu tiện được điều trị hoặc cải thiện một cách hiệu quả bất kể mức độ và/hoặc sự xuất hiện của chứng phì đại tuyến tiền liệt.

Rối loạn tiểu tiện có thể là rối loạn tiểu tiện đi kèm rối loạn co thắt cơ trơn (rối loạn co thắt cơ trơn bàng quang). Các loại rối loạn tiểu tiện có thể bao gồm, ví dụ, các rối loạn tiểu tiện đi kèm với các bệnh sau: bệnh gây ra hoặc khiến cho chứng bàng quang thần kinh; bệnh đái tháo đường; bệnh thần kinh đi kèm với bệnh đái tháo đường (dây thần kinh hướng tâm hoặc ly tâm của hệ phản xạ tiểu tiện); tăng đường huyết; và bệnh thần kinh đi kèm với tăng đường huyết. Các rối loạn tiểu tiện có thể đi kèm với tăng sản lành tính tuyến tiền liệt hoặc có thể không đi kèm với tăng sản lành tính tuyến tiền liệt; và thực tế có thể là rối loạn tiểu tiện không có tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Bệnh khiến hoặc gây ra chứng bàng quang thần kinh có thể là, ví dụ, rối loạn mạch não (đột quỵ), bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đa xơ hóa, thoái hóa tiểu não, thoát vị tủy-màng tủy (nứt đốt sống), hội chứng tủy bám thấp, thoát bị đĩa đệm, hẹp ống tủy sống, và bệnh thần kinh ngoại biên ở bàng quang do phẫu thuật ung thư trực tràng hoặc ung thư tử cung. Cụ thể, ở chứng bàng quang thần kinh là một ví dụ, ngay cả khi không có tăng sản lành tính tuyến tiền liệt kèm theo, rối loạn tiểu tiện có thể gây ra bởi sự ức chế co thắt cơ trơn do bệnh thần kinh trung ương hoặc ngoại biên. Hơn nữa, biết rằng, ở người bệnh bị đái

tháo đường và/hoặc người bệnh bị tăng đường huyết bất kể phụ thuộc insulin hoặc không phụ thuộc insulin, thần kinh trung ương hoặc ngoại biên bị suy giảm hoặc tổn thương gây ra rối loạn tiểu tiện do biến chứng bệnh thần kinh (chẳng hạn bệnh thần kinh cảm giác (hướng tâm) hoặc ly tâm của hệ thống phản xạ tiểu tiện). Bệnh đái tháo đường có thể là bệnh đái tháo đường typ I và/hoặc typ II. Do đó, rối loạn tiểu tiện có thể gây ra bởi sự ức chế co thắt cơ trơn bàng quang do bệnh thần kinh. Hơn nữa, về mặt lâm sàng và không lâm sàng, cũng biết rằng rối loạn tiểu tiện (ví dụ, bàng quang hoạt động kém, rối loạn tiểu tiện do đái tháo đường) đi kèm với rối loạn co thắt cơ trơn bàng quang. Sáng chế cho phép điều trị hoặc cải thiện một cách hiệu quả rối loạn tiểu tiện không có tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Do đó, đối tượng mắc rối loạn tiểu tiện có thể là nam giới hoặc nữ giới (đàn ông hoặc đàn bà). Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó và tác nhân (hoặc chế phẩm) cải thiện rối loạn tiểu tiện theo sáng chế là hữu dụng để điều trị hoặc cải thiện một cách hiệu quả rối loạn tiểu tiện bất kể giới tính.

Tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện theo sáng chế có thể chứa hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1) hoặc muối dược dụng của nó riêng rẽ hoặc có thể được sử dụng làm dược phẩm hoặc chế phẩm có hoạt tính sinh lý mà chứa công thức (1) hoặc muối dược dụng của nó và chất mang (chẳng hạn chất mang dược dụng hoặc sinh lý dụng). Chất mang của tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện (dược phẩm, chế phẩm có hoạt tính dược lý) có thể được chọn tùy thuộc vào dạng (tức là, dạng liều) bào chế, đường sử dụng, ứng dụng (hoặc sử dụng), và các yếu tố khác. Dạng bào chế không bị giới hạn cụ thể ở một dạng cụ thể và có thể là chế phẩm rắn [ví dụ, chế phẩm được nghiền bột, bột, chế phẩm được tạo hạt nhỏ (như thuốc cốm hoặc hạt nhỏ mịn), dạng cầu hoặc chế phẩm dạng cầu, viên tròn, viên nén, viên nang (như viên nang mềm hoặc viên nang cứng), xi-rô khô, thuốc đạn, và chế phẩm tương tự màng hoặc tấm], chế phẩm bán rắn (ví dụ, kem, thuốc mỡ, gel, và chế phẩm tương tự giọt gôm), hoặc chế phẩm lỏng (ví dụ, dung dịch tiêm được (hoặc thuốc tiêm) và xi-rô). Theo một phương án ưu tiên, tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện theo sáng chế có dạng bào chế là chế phẩm rắn, cụ thể là, chế phẩm được tạo hạt nhỏ, viên nén, hoặc viên nang.

Chế phẩm được tạo bột cũng có thể bao gồm thuốc phun xịt, sol khí hoặc dạng khác. Viên nang có thể hoặc là viên nang mềm hoặc viên nang cứng, có thể là viên nang được nạp chất lỏng, hoặc có thể là viên nang được nạp chế phẩm rắn (như cốm). Hơn nữa, chế phẩm có thể là chế phẩm đông khô. Ngoài ra, tác nhân (hoặc chế phẩm) cải thiện rối loạn tiểu tiện theo sáng chế có thể là chế phẩm có tốc độ giải phóng tác nhân được kiểm soát (chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc giải phóng duy trì hoặc chế phẩm giải phóng nhanh). Hơn nữa, đường sử dụng của tác nhân (hoặc chế phẩm) cải thiện rối loạn tiểu tiện không bị giới hạn ở một đường cụ thể. Tác nhân (hoặc chế phẩm) cải thiện rối loạn tiểu tiện có thể là chế phẩm có thể dùng qua đường miệng [ví dụ, thuốc cốm, thuốc bột, viên nén (ví dụ, viên nén ngậm dưới lưỡi và viên nén gây rã trong miệng), viên nang, và chế phẩm màng] hoặc chế phẩm có thể dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, thuốc xông hít, các chế phẩm để dùng qua da, các chế phẩm để dùng qua mũi, thuốc đạn, và thuốc tiêm). Hơn nữa, chế phẩm có thể là chế phẩm có thể dùng tại chỗ hoặc khu trú (chẳng hạn thuốc mỡ, thuốc cao dán, hoặc thuốc đắp). Tác nhân (hoặc chế phẩm) cải thiện rối loạn tiểu tiện theo sáng chế thực tế có thể là chế phẩm rắn (ví dụ, chế phẩm rắn có thể dùng qua đường miệng). Do đó, các thành phần của chế phẩm rắn chủ yếu sẽ được giải thích sau đây.

Chất mang có thể được chọn, ví dụ, tùy thuộc vào đường sử dụng và ứng dụng của chế phẩm, từ các thành phần (ví dụ, chất pha loãng hoặc tá dược, chất gắn kết, chất gây rã, chất bôi trơn, và tác nhân phủ) được liệt kê trong Dược điển Nhật Bản tái bản lần thứ 16, (1) Handbook of Pharmaceutical Excipients (Maruzen Company, Ltd., (1989)), (2) Japanese Pharmaceutical Excipients Dictionary 2016 (Yakuji Nippo Ltd., issued February, 2016), (3) Pharmaceutics, revised fifth edition (Nankodo, Co., Ltd. (1997)), và (4) Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 (Yakuji Nippo Ltd., issued August, 2003). Ví dụ, để làm chất mang cho chế phẩm rắn, ít nhất một chất mang được chọn từ nhóm gồm có chất pha loãng, chất gắn kết và chất gây rã thường được sử dụng. Hơn nữa, tác nhân (hoặc chế phẩm) cải thiện rối loạn tiểu tiện có thể chứa lipid.

Ví dụ về các chất pha loãng có thể gồm sacarit hoặc rượu đường như lactoza,

glucoza, sucroza, manitol, sorbitol, hoặc xylitol; tinh bột như tinh bột ngô; polysacarit như xenluloza tinh thể (bao gồm xenluloza vi tinh thể); silic dioxit hoặc silicat như axit silicic khan nhẹ. Ví dụ về chất gắn kết, có thể đề cập đến tinh bột tan được như tinh bột được gelatin hóa sơ bộ hoặc tinh bột được gelatin hóa một phần; polysacarit như gồm acacia (hoặc gồm arabic), dextrin, hoặc natri alginat; polyme tổng hợp như polyvinyl pyrrolidon (PVP), rượu polyvinyl (PVA), carboxyvinyl polyme, polyacrylic polyme, axit polylactic, hoặc polyetylen glycol; và xenluloza ete như metylxenluloza (MC), etylxenluloza (EC), carboxymetylxenluloza (CMC), natri carboxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza (HEC), hydroxypropylxenluloza (HPC), hoặc hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC). Ví dụ về các chất gây rã có thể bao gồm natri tinh bột glycolat, carmeloza, natri carmeloza, canxi carmeloza, natri croscarmeloza, crospovidon, và hydroxypropylxenluloza thấp được thể. Các chất mang này có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp.

Để làm tác nhân phủ, có thể sử dụng, ví dụ, sacarit hoặc đường, dẫn xuất của xenluloza như etylxenluloza hoặc hydroxymetylxenluloza, polyoxyetylen glycol, xenluloza axetat phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, copolyme của metyl metacrylat-axit (met)acrylic, và eudragit (copolyme của axit metacrylic và axit acrylic). Tác nhân phủ này có thể là thành phần tan được trong ruột (ví dụ, xenluloza phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, và copolyme của metyl metacrylat-axit (met)acrylic) hoặc thành phần tan được trong dạ dày gồm polyme (ví dụ, eudragit) chứa thành phần bazơ như dialkylaminoalkyl(met)acrylat. Chế phẩm có thể là viên nang có thành phần tan được trong ruột hoặc thành phần tan được trong dạ dày làm vỏ nang.

Trong chế phẩm, chất phụ gia đã biết có thể được sử dụng một cách phù hợp tùy thuộc vào đường sử dụng, dạng bào chế hoặc yếu tố khác. Chất phụ gia như vậy có thể bao gồm, ví dụ, chất bôi trơn, chất hỗ trợ rã, tác nhân chống oxi hóa hoặc chất chống oxi hóa, chất ổn định, chất khử trùng hoặc chất bảo quản, chất diệt nấm hoặc chất kháng khuẩn, chất khử tĩnh điện, chất chống tác dụng phụ hoặc tác nhân che giấu, chất tạo màu, chất khử mùi hoặc chất thơm, chất làm lạnh và chất chống tạo bọt. Các chất phụ gia này

có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp.

Tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện (dược phẩm hoặc chế phẩm) theo sáng chế có thể được điều chế nhờ sử dụng thành phần hoạt tính và, ngoài ra, thành phần chất mang và/hoặc các thành phần bổ trợ tùy ý hoặc thành phần khác, bằng phương pháp điều chế thông thường (ví dụ, quy trình sản xuất được mô tả trong Dược điển Nhật Bản tái bản lần thứ 16 hoặc quy trình theo quy trình sản xuất này).

Hợp chất 2-oxapregnan hoặc muối được dụng của nó, là hợp chất đã biết như được mô tả trên đây, đã được sử dụng trong nhiều năm và có độ ổn định cao và độ an toàn cao.

Tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện (dược phẩm hoặc chế phẩm) theo sáng chế có thể được sử dụng an toàn cho người và thường là động vật có vú, không phải người (ví dụ, người, chuột nhắt, chuột, thỏ, chó, mèo, bò, ngựa, lợn và khỉ). Lượng được sử dụng (liều hoặc liều dùng) có thể được chọn tùy theo loài, tuổi, cân nặng, và tình trạng (ví dụ, chỉ số thể trạng, tình trạng bệnh lý, sự xuất hiện biến chứng) của đối tượng được sử dụng, khoảng thời gian (hoặc thời kỳ hoặc lịch biểu) sử dụng, dạng bào chế, phương pháp (hoặc đường) sử dụng, và các yếu tố khác. Ví dụ, liều dùng cho người (liều hàng ngày) có thể là, tính theo hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1), khoảng 0,01 đến 100 mg/ngày, tốt hơn là khoảng 0,05 đến 75 mg/ngày (ví dụ, khoảng 0,1 đến 40 mg/ngày), và đặc biệt là khoảng 0,05 đến 10 mg/ngày (ví dụ, khoảng 0,1 đến 3 mg/ngày).

Phương pháp (hoặc đường) sử dụng có thể là dùng qua đường miệng hoặc khu trú hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, dùng dưới da, dùng trong cơ, dùng qua trực tràng, và dùng qua âm đạo). Theo một phương án ưu tiên, tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện (dược phẩm hoặc chế phẩm) theo sáng chế được dùng qua đường miệng. Tần suất sử dụng không bị giới hạn cụ thể ở một giá trị cụ thể, và có thể, ví dụ, là một lần mỗi ngày hoặc nếu cần là nhiều lần mỗi ngày (ví dụ, hai đến ba lần mỗi ngày).

Như mô tả trên đây, sáng chế còn bao gồm phương pháp để điều trị hoặc cải thiện hoặc làm thuyên giảm (hoặc giảm nhẹ) rối loạn tiểu tiện (và phương pháp để cải thiện hoặc thúc đẩy tiểu tiện), phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất 2-oxapregnan

hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính cho đối tượng mắc rối loạn tiểu tiện hoặc sử dụng tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện (được phẩm hoặc chế phẩm) cho đối tượng mắc rối loạn tiểu tiện. Hơn nữa, sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất 2-oxapregnan hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính để điều trị hoặc cải thiện hoặc làm thuyên giảm (hoặc giảm nhẹ) rối loạn tiểu tiện (và cải thiện hoặc thúc đẩy tiểu tiện) hoặc sử dụng tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện (được phẩm hoặc chế phẩm) để điều trị hoặc cải thiện hoặc làm thuyên giảm (hoặc giảm nhẹ) rối loạn tiểu tiện (và cải thiện hoặc thúc đẩy tiểu tiện). Sáng chế còn bao gồm việc sử dụng hợp chất 2-oxapregnan hoặc muối được dụng của nó để sản xuất tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện, chất cải thiện tình trạng tiểu tiện, hoặc chất thúc đẩy tiểu tiện.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau nhằm mô tả sáng chế chi tiết hơn và không được hiểu là xác định phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thử nghiệm 1

Mô hình tắc nghẽn đường tiểu dưới của chuột được sử dụng làm hệ thử nghiệm. Chất thử nghiệm được sử dụng qua đường miệng cho mô hình tắc nghẽn đường tiểu dưới theo cách lặp lại trong hai (2) tuần để khảo sát tác động lên chức năng bài tiết nước tiểu trong mô hình tắc nghẽn đường tiểu dưới.

Cụ thể hơn là, các con chuột (cái, Crl:CD(SD), 8 tuần tuổi; Charles River Laboratories Japan, Inc.) được mổ để tạo ra tắc nghẽn đường tiểu dưới và được nhận theo cách lặp lại việc sử dụng qua đường miệng chất thử nghiệm với tần suất một lần mỗi ngày trong hai (2) tuần. Sau khi hoàn thành việc sử dụng, mỗi con chuột được đặt ống thông bàng quang trong điều kiện gây mê, đo áp lực bàng quang trong điều kiện không gây mê, sau đó đo áp lực bàng quang trong điều kiện gây mê bằng uretan, và gây chết êm ái trong điều kiện gây mê sâu, và các mô (bàng quang, thận) của chuột được trích hoặc được lấy ra bằng phẫu thuật. Đối với nhóm bình thường, sử dụng các con chuột không được phẫu thuật để tạo tắc nghẽn đường tiểu dưới.

Hệ thử nghiệm, các chất thử nghiệm, và liều dùng là như sau.

Nhóm bình thường: 0,5% thể tích/thể tích dung dịch Polysorbat 80, 10 mL/kg (n = 6)

Nhóm dung môi (nhóm đối chứng): 0,5% thể tích/thể tích dung dịch Polysorbat 80, 10 mL/kg (n = 15)

Nhóm A: Hợp chất A, 10 mg/kg (n = 15)

Nhóm B3: Hợp chất B, 3 mg/kg (n = 7)

Nhóm B10: Hợp chất B, 10 mg/kg (n = 7)

Tên của hợp chất A và hợp chất B là như sau.

Hợp chất A: 17 α -axetoxi-6-clo-15 β -hydroxy-2-oxa-4,6-pregnadien-3,20-dion

Hợp chất B: TZP-4238 (17 α -axetoxi-6-clo-2-oxa-4,6-pregnadien-3,20-dion

Thể tích nước tiểu còn dư, hiệu suất bài tiết nước tiểu, và dung tích bàng quang được đo như sau.

[Thể tích nước tiểu dư]

Sau khi tiểu, nước tiểu còn dư được hút từ đầu ra của ống thông được đặt trong bàng quang để đo thể tích (mL) của nước tiểu còn dư.

[Hiệu suất bài tiết nước tiểu]

Sau khi tiểu, trọng lượng của nước tiểu bài tiết ra được đo để xác định thể tích bài tiết ra (g = mL), và sau đó hiệu suất bài tiết nước tiểu được tính bằng phương trình sau:

Hiệu suất bài tiết nước tiểu (%) = $\frac{[(\text{thể tích bài tiết ra (mL)})/(\text{thể tích bài tiết ra (mL)} + \text{thể tích nước tiểu dư (mL)})] \times 100$

[Dung tích bàng quang]

Dung tích bàng quang được tính từ thể tích bài tiết ra và thể tích nước tiểu còn dư bằng phương trình sau:

Dung tích bàng quang (mL) = thể tích bài tiết ra (mL) + thể tích nước tiểu dư

(mL)

Hơn nữa, trọng lượng ước của bàng quang được lấy ra và trọng lượng ước của thận được lấy ra được đo.

Fig.1 đến Fig.6 thể hiện các kết quả của thể tích nước tiểu còn dư, hiệu suất bài tiết nước tiểu, dung tích bàng quang, các trọng lượng ước của các mô được lấy ra (bàng quang, thận), và tỷ lệ sống ở mô hình tắc nghẽn đường tiểu dưới của chuột cái. Fig.1 thể hiện mối liên quan giữa thể tích nước tiểu còn dư và các chất thử nghiệm. Fig.2 thể hiện mối liên quan giữa hiệu suất bài tiết nước tiểu và các chất thử nghiệm. Fig.3 thể hiện mối liên quan giữa dung tích bàng quang và các chất thử nghiệm. Fig.4 và Fig.5 thể hiện mối liên quan giữa trọng lượng ước của bàng quang và các chất thử nghiệm và mối liên quan giữa trọng lượng ước của thận và các chất thử nghiệm, tương ứng. Fig.6 thể hiện mối liên quan giữa tỷ lệ sống và các chất thử nghiệm.

Như thấy rõ từ Fig.1 đến Fig.3, các nhóm B (nhóm B3 và nhóm B10) thể hiện sự tăng đáng kể thể tích nước tiểu dư và dung tích bàng quang và giảm hiệu suất bài tiết nước tiểu so với nhóm đối chứng (nhóm dung môi). Trái lại, nhóm A thể hiện sự giảm đáng kể thể tích nước tiểu dư và dung tích bàng quang và tăng hiệu suất bài tiết nước tiểu so với nhóm đối chứng. Hơn nữa, như thấy rõ từ Fig.4 và Fig.5, nhóm A theo hướng ức chế đáng kể sự tăng trọng lượng ước của bàng quang và thận liên quan đến tắc nghẽn đường tiểu dưới, trái lại, các nhóm B có phần theo hướng làm tăng trọng lượng ước này. Do đó, các nhóm B theo hướng không cải thiện hoặc hướng có phần làm suy giảm chức năng bài tiết, trái lại, nhóm A thể hiện sự cải thiện đáng kể chức năng bài tiết đã bị giảm do tắc nghẽn đường tiểu dưới. Ngoài ra, nhóm A thể hiện cải thiện đáng kể chức năng bài tiết ở chuột cái, không có tuyến tiền liệt, của hệ mô hình tắc nghẽn đường tiểu dưới. Các kết quả này cho thấy rằng hợp chất A cải thiện rối loạn tiểu tiện bất kể sự xuất hiện của phì đại tuyến tiền liệt.

Hơn nữa, như thấy rõ từ Fig.6, các nhóm B thể hiện làm giảm tỷ lệ sống của chuột tắc nghẽn đường tiểu dưới, trái lại, nhóm A cho thấy không có sự giảm tỷ lệ sống. Các kết quả này đã xác nhận rằng hợp chất A có độ an toàn cao.

Không rõ tại sao các kết quả nêu trên thu được ở các con chuột cái mặc dù thực tế là các chất thử nghiệm này thuộc cùng hợp chất 2-oxapregnan (progesteron). Có thể nguyên nhân là như sau.

Trong thực hành lâm sàng, progesteron, một chất gia tăng trong quá trình mang thai, được xem là giãn các cơ quan xung quanh tử cung bao gồm cả bàng quang. Có báo cáo rằng, đối với chuột, việc mang thai và progesteron có tác động đến các thụ thể muscarinic của bàng quang làm tăng dung tích bàng quang hoặc ức chế sự co bàng quang (Pharmacology. 50 (3): 192-200. 1995). Ngoài sự giãn bởi progesteron, bàng quang bị giảm trương lực về mặt chức năng do sự chèn ép cơ học từ phía sau của tử cung khi mang thai. Do đó, progesteron có thể có khả năng gây ra sự phát triển hoặc hiện tượng nước tiểu còn dư hoặc trào ngược bàng quang niệu quản.

Các nhóm B thể hiện tác động mạch tương tự progesteron và được xem là hoặc kỳ vọng là ức chế sự co bàng quang theo cơ chế nêu trên. Trong mô hình bệnh học trong đó chức năng bàng quang bị suy giảm nặng, chẳng hạn mô hình tắc nghẽn đường tiểu dưới của chuột cái, có thể là đối với các nhóm B, sự ức chế co bàng quang quá mức bởi hợp chất B dẫn đến bệnh lý trầm trọng hoặc xấu đi.

Mặt khác, hợp chất A có tác động kháng progesteron nhẹ. Các con chuột cái có chu kỳ động dục là khoảng bốn (4) ngày. Có thể là đối với nhóm A, hợp chất A kháng progesteron nội sinh tăng lên theo chu kỳ động dục để tác dụng bảo vệ lên sự ức chế hơn nữa chức năng bàng quang trong mô hình tắc nghẽn đường tiểu dưới.

Ví dụ thử nghiệm 2

Mô hình tắc nghẽn đường tiểu dưới của chuột được sử dụng làm hệ thử nghiệm. Chất thử nghiệm được sử dụng qua đường miệng cho mô hình tắc nghẽn đường tiểu dưới lặp lại trong 14 ngày để khảo sát tác dụng lên chức năng bài tiết trong mô hình tắc nghẽn đường tiểu dưới. Mô hình tắc nghẽn đường tiểu dưới không phải mô hình tăng sản lành tính tuyến tiền liệt kèm theo phì đại tuyến tiền liệt.

Cụ thể hơn, các con chuột (đực, Crl:CD(SD), 8 tuần tuổi; Charles River

Laboratories Japan, Inc.) được mổ để tạo tắc nghẽn đường tiểu dưới và được nhận theo cách lặp lại việc sử dụng chất thử nghiệm với tần suất một lần mỗi ngày trong 14 ngày. Sau khi hoàn thành việc sử dụng, mỗi con chuột được đặt ống thông bàng quang trong điều kiện gây mê và đo áp lực bàng quang trong điều kiện không gây mê và được đánh giá về thể tích nước tiểu còn dư và hiệu suất bài tiết nước tiểu.

Các chất thử nghiệm và liều dùng trong hệ thử nghiệm (các con chuột đực bị tắc nghẽn đường tiểu dưới) là như sau.

Nhóm dung môi (nhóm đối chứng): 0,5% thể tích/thể tích dung dịch Polysorbat 80, 10 mL/kg (n = 8)

Nhóm A: Hợp chất A, 10 mg/kg (n = 12)

Nhóm C: Hợp chất C (dutasterit), 0,5 mg/kg (n = 11)

Dutasterit là chất ức chế 5 α reductaza.

Các kết quả được thể hiện trên Fig.7 và Fig.8.

Fig.7 và Fig.8 cho thấy rằng, ở mô hình tắc nghẽn đường tiểu dưới của chuột đực, nhóm A có tác dụng cải thiện mạnh đối với chức năng bài tiết (thể tích nước tiểu còn dư, hiệu suất bài tiết nước tiểu) so với nhóm C (dutasterit).

Ví dụ thử nghiệm 3

Các con chuột đực có số tuần tuổi cao (22 tuần tuổi; Charles River Laboratories Japan, Inc.) được khảo sát và đánh giá về mối liên hệ giữa các chất thử nghiệm và phản ứng co thắt bàng quang và niệu đạo. Do các con chuột có số tuần tuổi cao, các con chuột này là mô hình trong đó tuyến tiền liệt được dự đoán là đã bị phì đại.

Chất thử nghiệm được sử dụng qua đường miệng cho các con chuột đực có số tuần tuổi cao lặp lại với tần suất một lần mỗi ngày trong hai (2) tuần, và sau đó, từ mỗi con chuột, mẫu bàng quang được trích ra. Mẫu bàng quang được treo ở áp suất nghỉ khoảng 9,8 mN trong ống Magnus nhiệt độ không đổi (37°C) chứa đầy dung dịch nước muối sinh lý được sục khí với 95% O₂-5% CO₂ và được đưa vào thử nghiệm co đẳng cự bằng cách áp dụng một kích thích trường điện sóng vuông (EFS, Biên độ; 0,3 ms, Tần

số; 1, 2, 5, 10, 20 Hz, thời lượng; 5 giây); hoặc Carbachol (CCH, 100 nmol/L đến 100 μ mol/L) và KCl (40, 80 mmol/L).

Các chất thử nghiệm và liều dùng trong hệ thử nghiệm (các con chuột đực có số tuần tuổi cao) là như sau.

Nhóm dung môi (nhóm đối chứng): 0,5% thể tích/thể tích dung dịch Polysorbat 80, 10 mL/kg (n = 6)

Nhóm A: Hợp chất A, 10 mg/kg (n = 6)

Nhóm C: Hợp chất C (dutasterit), 0,3 mg/kg (n = 6)

Các kết quả được thể hiện trên Fig.9 và Fig.10.

Fig.9 và Fig.10 thể hiện rằng áp lực cơ bàng quang do kích thích bằng trường điện sóng vuông (kích thích thần kinh hướng tâm của bàng quang) hoặc Carbachol (kích thích thụ thể muscarinic) và KCl (kích thích Ca^{2+} phụ thuộc vào sự khử cực) là mạnh đáng kể hoặc có chiều hướng mạnh ở nhóm A so với nhóm C.

Ví dụ thử nghiệm 4

Như mô tả dưới đây, đối với mô hình rối loạn tiểu tiện, mô hình rối loạn tiểu tiện đi kèm với bệnh đái tháo đường được chuẩn bị để đánh giá rối loạn tiểu tiện. Mô hình này không có tăng sản lành tính tuyến tiền liệt và là mô hình rối loạn tiểu tiện đi kèm với bệnh thần kinh và rối loạn cơ cơ trơn.

Trọng lượng cơ thể của các con chuột (đực, Crl:CD(SD), 5 tuần tuổi; Charles River Laboratories Japan, Inc.) được đo. Sau khi các con chuột được cho nhịn đói qua đêm, lấy máu từ tĩnh mạch đuôi để đo glucoza máu khi đói. Dựa vào trọng lượng cơ thể và mức glucoza trong máu khi đói, các con chuột được chia nhóm hoặc chia thành hai (2) nhóm bằng cách phân bổ khối đa biến số, ngẫu nhiên. Vào ngày sau khi các con chuột được chia nhóm, nhóm thứ nhất tiếp nhận sử dụng trong bụng dung dịch đệm xitrat (pH 4,5) (10mL/kg) có nồng độ 0,1 mmol/L, và nhóm thứ hai tiếp nhận sử dụng trong bụng streptozoxin (STZ; Sigma-Aldrich) (50 mg/kg). Streptozoxin (STZ) được sử dụng ở dạng dung dịch Streptozoxin có nồng độ là 5 mg/mL trong dung dịch đệm xitrat.

Khoảng một (1) tuần sau khi streptozoxin (STZ) được sử dụng, trọng lượng cơ thể và glucoza trong máu khi đói được đo. Trong nhóm sử dụng streptozoxin (STZ) (nhóm thứ hai), các cá thể có mức glucoza trong máu khi đói không thấp hơn 300 mg/dL được sử dụng làm động vật được gây bệnh đái tháo đường. Các động vật được gây bệnh đái tháo đường này là mô hình không có bất thường của tuyến tiền liệt (không có tăng sản lành tính tuyến tiền liệt). Dựa trên trọng lượng cơ thể và mức glucoza trong máu khi đói, các động vật (mô hình) được gây bệnh đái tháo đường được chia nhóm hoặc chia thành ba nhóm (3) nhóm bằng cách phân bổ khối đa biến số, ngẫu nhiên.

Ba nhóm mô hình được gây bệnh đái tháo đường được cho sử dụng qua đường miệng lần lượt 0,5% thể tích/thể tích dung dịch Polysorbat 80 (0,5% P) (10 mL/kg), hợp chất A (3 mg/kg), và hợp chất A (10 mg/kg), trong đó lịch biểu sử dụng trong tất cả các nhóm là tần suất một lần mỗi ngày, chỉ trong các ngày thường trong tuần, trong bốn (4) tuần. Hơn nữa, nhóm thứ nhất nêu trên được cho dùng qua đường miệng 0,5% thể tích/thể tích dung dịch Polysorbat 80 (0,5% P) (10 mL/kg) theo cùng một lịch biểu sử dụng (nhóm bình thường). Vào ngày sử dụng cuối cùng, một ống thông được đưa vào và cố định vào vòm bàng quang trong điều kiện gây mê bằng isofluran, và đo áp lực bàng quang (đo áp lực đồ bàng quang, CMG) được tiến hành theo thứ tự trong điều kiện tỉnh táo và trong điều kiện gây mê bằng uretan để đo áp lực trong bàng quang, thể tích bài tiết ra và lượng nước tiểu còn dư. Sau khi hoàn thành phép đo, lấy máu trong điều kiện gây mê sâu bằng isofluran, và sau đó tuyến tiền liệt (tuyến tiền liệt mặt bụng, tuyến tiền liệt lưng bên), túi tinh, bàng quang, và thận được lấy ra và mỗi loại được cân trọng lượng. Hơn nữa, đo mức glucoza trong máu của máu được thu gom.

Các chất thử nghiệm và liều dùng trong hệ thử nghiệm (các con chuột có rối loạn tiểu tiện đi kèm với bệnh đái tháo đường) là như sau.

Nhóm bình thường: dung dịch đệm xitrat 10 mL/kg (sử dụng trong bụng), 0,5% P 10 mL/kg (sử dụng qua đường miệng) (n = 10)

Nhóm dung môi (nhóm đối chứng): STZ 50 mg/kg (sử dụng trong bụng), 0,5% P 10 mL/kg (sử dụng qua đường miệng) (n = 10)

Nhóm A3: STZ 50 mg/kg (sử dụng trong bụng), hợp chất A 3 mg/kg (sử dụng qua đường miệng) (n = 10)

Nhóm A10: STZ 50 mg/kg (sử dụng trong bụng), hợp chất A 10 mg/kg (sử dụng qua đường miệng) (n = 9)

Thông số tiểu tiện:

Dữ liệu thu được về áp lực trong bàng quang, thể tích bài tiết ra, và thể tích nước tiểu còn dư được phân tích, và dung tích bàng quang (mL), thể tích nước tiểu còn dư (mL), và hiệu suất bài tiết nước tiểu (%) được xác định là các thông số tiểu tiện trong mỗi lần tiểu. Với các thông số tiểu tiện này, giá trị trung bình của hai phép đo được tính và được lấy làm giá trị đo được của mỗi cá thể.

Trọng lượng của mô:

Từ trọng lượng của tuyến tiền liệt mặt bụng và tuyến tiền liệt lưng bên, trọng lượng của toàn bộ tuyến tiền liệt được tính. Mỗi trọng lượng của tuyến tiền liệt, túi tinh, bàng quang, và thận được chuyển thành trọng lượng của mô cho mỗi 100g trọng lượng cơ thể. Đối với nhóm A3 và nhóm A10, tiếp nhận hợp chất A, tỷ lệ ức chế của mỗi trọng lượng của tuyến tiền liệt và túi tinh so với mỗi trọng lượng của tuyến tiền liệt và túi tinh trong nhóm dung môi được tính (với một chữ số thập phân).

Trong phân tích thống kê, giá trị trung bình và phương sai được tính cho mỗi nhóm liên quan đến trọng lượng cơ thể cuối, trọng lượng của các mô (tuyến tiền liệt, túi tinh, bàng quang, và thận) cho mỗi 100g trọng lượng cơ thể, mức glucoza trong máu, và các thông số tiểu tiện khác. Đối với phân tích thống kê, các kiểm định khác biệt có ý nghĩa được thực hiện bằng hệ phân tích thống kê SAS (SAS phiên bản 9.4; được sản xuất bởi SAS Institute Japan Ltd.). Kiểm định t Student hai phía được thực hiện giữa nhóm bình thường và nhóm dung môi, và được đánh giá là mức có ý nghĩa (tỷ lệ tới hạn) dưới 5% có khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê. Hơn nữa, kiểm định đa so sánh của Williams được thực hiện giữa nhóm dung môi và nhóm A3, và giữa nhóm dung môi và nhóm A10, và được đánh giá là mức có ý nghĩa (tỷ lệ tới hạn) dưới 2,5% có khác biệt có

ý nghĩa về mặt thống kê.

Dấu sao “*” biểu thị ý nghĩa của 5% ($P < 0,05$ (so với nhóm bình thường) (kiểm định t Student)), và dấu thăng “#” biểu thị ý nghĩa của 2,5% ($P < 0,025$ (so với nhóm dung môi) (kiểm định đa so sánh của Williams)).

Lực co bàng quang theo phân tích toán đồ:

Trong phép đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện gây mê, tốc độ dòng tiểu tối đa (mL/giây) và áp lực trong bàng quang (cmH₂O) tại dòng tiểu tối đa được xác định để đánh giá lực co bàng quang khi tiểu cho mỗi nhóm. Cụ thể là, đối với mỗi nhóm, giá trị trung bình của tốc độ dòng tiểu tối đa Q_{max} (mL/giây), của áp lực trong bàng quang tại dòng tiểu tối đa P_{det}Q_{max} (cmH₂O), và của dung tích bàng quang BC (mL) được tính, và tốc độ dòng tiểu tối đa/dung tích bàng quang trên trục Y được vẽ sơ đồ so với áp lực trong bàng quang tại dòng tiểu tối đa/dung tích bàng quang trên trục X. Được đánh giá rằng khoảng cách từ điểm ban đầu càng ngắn, thì lực co bàng quang càng yếu, và khoảng cách từ điểm ban đầu càng xa, thì lực co bàng quang càng mạnh.

Các kết quả được thể hiện trên bảng 1, Fig.11 đến Fig.13 (dữ liệu đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện tỉnh táo), Fig.14 đến Fig.16 (dữ liệu đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện gây mê), và Fig.17 (các kết quả phân tích toán đồ). Trong mỗi cột trong bảng, “giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn” được liệt kê.

Bảng 1

		Nhóm bình thường	Mô hình được gây bệnh đái tháo đường		
			Nhóm dung môi	Nhóm A3	Nhóm A10
Trọng lượng cơ thể (g)		405,3 ± 47,1	322,2 ± 43,8*	327,5 ± 51,3	356,4 ± 60,9
Tuyến tiền liệt (mg/100g trọng lượng cơ thể)	Tuyến tiền liệt mặt bụng (tỷ lệ teo)	129,7 ± 28,9	109,1 ± 9,7*	62,2 ± 11,4 [#] (43,0%)	53,1 ± 13,5 [#] (51,3%)
	Tuyến tiền liệt lưng bên (tỷ lệ teo)	70,2 ± 14,9	63,2 ± 13,0	35,3 ± 7,8 [#] (44,2%)	28,8 ± 6,1 [#] (54,5%)
	Toàn bộ (tỷ lệ teo)	199,8 ± 41,2	172,3 ± 14,3	97,5 ± 17,7 [#] (43,4%)	81,9 ± 19,0 [#] (52,5%)
Túi tinh (mg/100g trọng lượng cơ thể)		85,3 ± 15,7	76,1 ± 11,2	44,3 ± 9,6 [#] (41,8%)	37,9 ± 6,4 [#] (50,2%)

(tỷ lệ teo)				
Bàng quang (mg/100g trọng lượng cơ thể)	28,1 ± 4,1	80,2 ± 12,1*	79,3 ± 17,5	72,9 ± 11,6
Thận (mg/100g trọng lượng cơ thể)	662,8 ± 68,5	1180,3 ± 156,5*	± 1114,9 ± 189,2	1171,0 ± 213,3
Mức glucoza trong máu (mg/dL)	247,4 ± 69,1	898 ± 371,2*	912,8 ± 177,3	846,7 ± 342,5

[Trọng lượng cơ thể, trọng lượng của mô, và mức glucoza trong máu]

Nhóm dung môi (nhóm đối chứng) thể hiện sự giảm đáng kể trọng lượng cơ thể và sự tăng đáng kể trọng lượng của bàng quang và thận so với nhóm bình thường. Hơn nữa, mức glucoza trong máu cũng tăng đáng kể. Trái lại, nhóm A3 và nhóm A10 thể hiện sự giảm đáng kể trọng lượng của tuyến tiền liệt và túi tinh và thể hiện không có tác động hay ảnh hưởng lên trọng lượng cơ thể, mức glucoza trong máu, và trọng lượng của bàng quang và thận.

Như thể hiện ở mức glucoza trong máu của nhóm A3 và nhóm A10 so với nhóm dung môi, không có tác dụng điều trị trên bệnh đái tháo đường được phát hiện ở hợp chất A. Hơn nữa, mô hình được gây bệnh đái tháo đường phát triển rối loạn tiểu tiện không có phì đại tuyến tiền liệt.

[Đo áp lực bàng quang (CMG): Dung tích bàng quang, thể tích nước tiểu dư, và hiệu suất bài tiết nước tiểu]

Fig.11 đến Fig.13 thể hiện các kết quả phân tích của dữ liệu phép đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện tỉnh táo. Nhóm dung môi (nhóm đối chứng) thể hiện làm tăng đáng kể dung tích bàng quang và thể tích nước tiểu dư và làm giảm đáng kể hiệu suất bài tiết nước tiểu so với nhóm bình thường. So với nhóm dung môi (nhóm đối chứng), nhóm A3 thể hiện làm giảm đáng kể dung tích bàng quang và thể tích nước tiểu dư và cải thiện hiệu suất bài tiết nước tiểu. Nhóm A10 còn thể hiện làm giảm đáng kể dung tích bàng quang và thể tích nước tiểu dư và cải thiện đáng kể hiệu suất bài tiết nước tiểu ($P = 0,0359$, kiểm định đa so sánh của Williams).

Fig.14 đến Fig.16 thể hiện các kết quả phân tích của dữ liệu phép đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện gây mê. Nhóm dung môi (nhóm đối chứng) thể hiện làm

tăng đáng kể dung tích bàng quang và thể tích nước tiểu dư và làm giảm đáng kể hiệu suất bài tiết nước tiểu so với nhóm bình thường. So với nhóm dung môi (nhóm đối chứng), nhóm A3 thể hiện làm giảm đáng kể thể tích nước tiểu dư. Nhóm A10 cũng thể hiện làm giảm đáng kể thể tích nước tiểu dư và giảm dung tích bàng quang ($P = 0,0336$, kiểm định đa so sánh của Williams). Hơn nữa, nhóm A3 và nhóm A10 thể hiện cải thiện hiệu suất bài tiết nước tiểu.

Hơn nữa, trong phân tích toán đồ (Fig.17), đánh giá rằng nhóm A3 và nhóm A10, mỗi nhóm có khoảng cách từ điểm ban đầu xa hơn, có lực co bàng quang mạnh khi tiêu so với nhóm dung môi (nhóm đối chứng).

Do đó, hợp chất A thể hiện không có tác dụng điều trị trên bệnh đái tháo đường (Nhóm A3 và nhóm A10) và còn cải thiện đáng kể rối loạn tiểu tiện trong mô hình được gây bệnh đái tháo đường không có phì đại tuyến tiền liệt.

Ví dụ thử nghiệm 5

Đối với hợp chất A và hợp chất D (mifepriston), hoạt tính kháng progesteron được đo. Cụ thể là, hormon giới tính và chất thử nghiệm được sử dụng lặp lại cho các con chuột bị cắt bỏ buồng trứng làm hệ thử nghiệm để khảo sát tác dụng kháng progesteron (hoạt tính kháng progesteron) dựa trên, dưới dạng chỉ số, sự thay đổi về trọng lượng nước tiểu (tác dụng ức chế liên quan đến sự tăng trọng lượng) đi kèm với sự tạo u màng rụng ở chuột.

Cụ thể hơn, các con chuột (cái, Crl:CD(SD), 5 tuần tuổi: Charles River Laboratories Japan, Inc.) được cắt bỏ buồng trứng, và từ một (1) tuần sau khi cắt bỏ buồng trứng, estron liều cao $5\mu\text{g}/\text{m}\ddot{\text{ot}}\text{ động vật}$ được sử dụng bằng cách tiêm dưới da cho các con chuột một lần mỗi ba (3) ngày. Từ ngày sau một ngày nghỉ, các con chuột được tiếp nhận, một lần mỗi ngày trong tám (8) ngày, sử dụng qua đường tiêm dưới da estron liều thấp ($1\mu\text{g}/\text{m}\ddot{\text{ot}}\text{ động vật}$), sử dụng qua đường tiêm bắp progesteron (6 mg/kg), và sử dụng qua đường miệng chất thử nghiệm. Vào giữa quá trình dùng thuốc, vào ngày 4 từ khi bắt đầu sử dụng, các con chuột được xử lý kích thích phản ứng màng rụng ở tử cung bên phải. Vào ngày sau khi sử dụng lần cuối, trọng lượng nước tiểu (thân tử cung phải)

được đo ($n = 6$). Nhóm E được cắt buồng trứng và xử lý kích thích phản ứng màng rụng nhưng không được xử lý bằng hormon.

Các chất thử nghiệm và liều dùng trong hệ thử nghiệm (chuột bị cắt bỏ buồng trứng) là như sau.

Nhóm E: chuột bị cắt bỏ buồng trứng mà không xử lý bằng hormon 0,5% thể tích/thể tích dung dịch Polysorbat 80, 10 mL/kg ($n = 6$)

Nhóm dung môi (nhóm đối chứng): 0,5% thể tích/thể tích dung dịch Polysorbat 80, 10 mL/kg ($n = 6$)

Nhóm A3: Hợp chất A, 3 mg/kg ($n = 6$)

Nhóm A10: Hợp chất A, 10 mg/kg ($n = 6$)

Nhóm A30: Hợp chất A, 30 mg/kg ($n = 6$)

Nhóm D: Hợp chất D (mifepriston), 3 mg/kg ($n = 6$)

Các kết quả được thể hiện trên Fig.18.

Như thể hiện trên Fig.18, so với nhóm dung môi, nhóm D thể hiện tác dụng ức chế đáng kể (tỷ lệ ức chế: 89,5%). So với nhóm dung môi, mặc dù nhóm A3 không thể hiện tác dụng ức chế đáng kể (tỷ lệ ức chế: 15,0%), nhóm A10 và nhóm A30 thể hiện tác dụng ức chế đáng kể (tỷ lệ ức chế: lần lượt là 63,0% và 83,3%). Các kết quả này cho thấy rằng hợp chất A có hoạt tính kháng progesteron.

Ví dụ thử nghiệm 6

Như mô tả dưới đây, mô hình rối loạn tiểu tiện đi kèm với bệnh đái tháo đường do streptozoxin gây ra được chuẩn bị làm mô hình rối loạn tiểu tiện theo ví dụ thử nghiệm 4 để đánh giá hiệu quả của hợp chất A và hợp chất C đối với rối loạn tiểu tiện. Mô hình này không có tăng sản lành tính tuyến tiền liệt và là mô hình rối loạn tiểu tiện đi kèm với bệnh thần kinh và rối loạn cơ cơ trơn.

Trọng lượng cơ thể của các con chuột (đực, Crl:CD(SD), 5 tuần tuổi; Charles River Laboratories Japan, Inc.) được đo. Dựa trên trọng lượng cơ thể, các con chuột

được chia nhóm hoặc chia thành hai (2) nhóm. Vào ngày sau khi các con chuột được chia nhóm, nhóm thứ nhất tiếp nhận sử dụng trong bụng dung dịch đệm xitrat (pH 4,5) (10 mL/kg) có nồng độ là 0,1 mmol/L, và nhóm thứ hai tiếp nhận sử dụng trong bụng Streptozoxin (STZ; Sigma-Aldrich) (50 mg/kg). Streptozoxin (STZ) được sử dụng ở dạng dung dịch Streptozoxin có nồng độ là 5 mg/mL trong dung dịch đệm xitrat.

Khoảng một (1) tuần sau khi streptozoxin (STZ) được sử dụng, trọng lượng cơ thể và glucoza trong máu khi đói được đo. Trong nhóm sử dụng streptozoxin (STZ) (nhóm thứ hai), các cá thể có mức glucoza trong máu khi đói không thấp hơn 300 mg/dL được sử dụng làm động vật được gây bệnh đái tháo đường. Các động vật được gây bệnh đái tháo đường này là mô hình không có bất thường của tuyến tiền liệt (không có tăng sản lành tính tuyến tiền liệt). Dựa trên trọng lượng cơ thể và mức glucoza trong máu khi đói, các động vật (mô hình) được gây bệnh đái tháo đường được chia nhóm hoặc chia thành ba nhóm (3) nhóm bằng cách phân bổ khối đa biến số, ngẫu nhiên.

Ba nhóm mô hình được gây bệnh đái tháo đường được cho sử dụng qua đường miệng lần lượt 0,5% thể tích/thể tích dung dịch Polysorbat 80 (0,5% P) (10 mL/kg), hợp chất A (3 mg/kg), và hợp chất C (dutasterit) (0,3 mg/kg), trong đó lịch biểu sử dụng trong tất cả các nhóm là tần suất một lần mỗi ngày, chỉ trong các ngày thường trong tuần, trong bốn (4) tuần. Hơn nữa, nhóm thứ nhất nêu trên được cho dùng qua đường miệng 0,5% thể tích/thể tích dung dịch Polysorbat 80 (0,5% P) (10 mL/kg) theo cùng một lịch biểu sử dụng (nhóm bình thường). Vào ngày sử dụng cuối cùng, một ống thông được đưa vào và cố định vào vòm bàng quang trong điều kiện gây mê bằng isofluran, và đo áp lực bàng quang (đo áp lực đồ bàng quang, CMG) được tiến hành theo thứ tự trong điều kiện tỉnh táo và trong điều kiện gây mê bằng uretan để đo áp lực trong bàng quang, thể tích bài tiết ra và lượng nước tiểu còn dư. Sau khi hoàn thành phép đo, lấy máu trong điều kiện gây mê sâu bằng isofluran, và sau đó tuyến tiền liệt (tuyến tiền liệt mặt bụng, tuyến tiền liệt lưng bên) được lấy ra và mỗi phần được cân. Hơn nữa, đo mức glucoza trong máu của máu được thu gom.

Các chất thử nghiệm và liều dùng trong hệ thử nghiệm (các con chuột có rối loạn

tiểu tiện đi kèm bệnh đái tháo đường) là như sau.

Nhóm bình thường: dung dịch đệm xitrat 10 mL/kg (sử dụng trong bụng), 0,5% P 10 mL/kg (sử dụng qua đường miệng) (n = 10)

Nhóm dung môi (nhóm đối chứng): STZ 50 mg/kg (sử dụng trong bụng), 0,5% P 10 mL/kg (sử dụng qua đường miệng) (n = 10)

Nhóm A3: STZ 50 mg/kg (sử dụng trong bụng), hợp chất A 3 mg/kg (sử dụng qua đường miệng) (n = 10)

Nhóm C0.3: STZ 50 mg/kg (sử dụng trong bụng), hợp chất C (dutasterit) 0,3 mg/kg (sử dụng qua đường miệng) (n = 10)

Thông số tiểu tiện: Theo cách tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 4, thể tích nước tiểu còn dư (mL) và hiệu suất bài tiết nước tiểu (%) được xác định là các thông số tiểu tiện trong mỗi lần tiểu, và giá trị trung bình của hai phép đo được lấy làm giá trị đo được của mỗi cá thể.

Trọng lượng tuyến tiền liệt: Theo cách tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 4, trọng lượng của tuyến tiền liệt (tuyến tiền liệt mặt bụng, tuyến tiền liệt lưng bên, và toàn bộ) được chuyển thành trọng lượng của mô cho mỗi 100g trọng lượng cơ thể. Đối với nhóm A3, được tiếp nhận hợp chất A, và nhóm C0.3, được tiếp nhận hợp chất C, tỷ lệ ức chế của trọng lượng tuyến tiền liệt so với trọng lượng của tuyến tiền liệt trong nhóm dung môi được tính (với một số thập phân).

Trong phân tích thống kê, các thử nghiệm khác biệt có ý nghĩa được thực hiện theo cách tương tự như ví dụ thử nghiệm 4. Kiểm định t Student hai phía được thực hiện giữa nhóm bình thường và nhóm dung môi để đánh giá rằng mức có ý nghĩa (tỷ lệ tới hạn) dưới 5% có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, trong đó dấu sao “*” thể hiện mức ý nghĩa là 5%. Hơn nữa, kiểm định đa so sánh của Dunnett được thực hiện giữa nhóm dung môi và nhóm A3 và giữa nhóm dung môi và nhóm C0.3 để đánh giá rằng mức có ý nghĩa (tỷ lệ tới hạn) dưới 5% có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, trong đó dấu thăng “#” thể hiện mức ý nghĩa là 5%.

Lực co bàng quang theo phân tích toán đồ: Theo cách tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 4, mỗi nhóm được đánh giá về lực co bàng quang khi tiểu. Tốc độ dòng tiểu tối đa/dung tích bàng quang trên trục Y được lập sơ đồ so với áp suất trong bàng quang ở dòng lớn nhất/dung tích bàng quang trên trục X. Đánh giá rằng các khoảng cách từ điểm ban đầu càng ngắn, lực co bàng quang càng yếu, và khoảng cách từ điểm ban đầu càng xa, lực co bàng quang càng mạnh.

Các kết quả được thể hiện trong bảng 2, các hình vẽ Fig.19 và Fig.20 (dữ liệu đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện tỉnh táo) và Fig.21 (các kết quả phân tích toán đồ).

Bảng 2

		Nhóm bình thường	Mô hình được gây bệnh đái tháo đường			
			Nhóm dung môi	Nhóm A3	Nhóm C0.3	
Tuyến tiền liệt (mg/100g trọng lượng cơ thể)	Tuyến tiền liệt mặt bụng (tỷ lệ teo)	112,4 ± 32,9	101,9 ± 30,3	61,2 ± 12,4 [#] (40,0%)	58,4 ± 8,4 [#] (42,7%)	
	Tuyến tiền liệt lưng bên (tỷ lệ teo)	64,3 ± 12,4	64,8 ± 16,8	38,8 ± 4,2 [#] (40,2%)	40,5 ± 6,3 [#] (37,5%)	
	Toàn bộ (tỷ lệ teo)	176,7 ± 40,2	166,7 ± 45,8	99,9 ± 15,5 [#] (40,1%)	98,9 ± 12,2 [#] (40,7%)	
Mức glucoza trong máu (mg/dL)		261,6 ± 43,3	925,3 ± 225,2*	972,4 ± 312,3	984,2 ± 282,0	

[Trọng lượng tuyến tiền liệt và mức glucoza trong máu]

So với nhóm dung môi, nhóm A3 và nhóm C0.3 thể hiện sự giảm đáng kể trọng lượng của tuyến tiền liệt mặt bụng, tuyến tiền liệt lưng bên, và toàn bộ tuyến tiền liệt với mức tương tự ($P < 0,05$). So sánh nhóm bình thường với nhóm dung môi thể hiện không có sự khác biệt đáng kể về trọng lượng tuyến tiền liệt, và do đó xác nhận rằng mô hình được gây bệnh đái tháo đường là mô hình không có tuyến tiền liệt phì đại. Đối với mô hình bệnh đái tháo đường này, vì nhóm A3 và nhóm C0.3 không có tác động đáng kể lên mức glucoza trong máu của nhóm dung môi giống như trong ví dụ thử nghiệm 4 được mô tả trên đây, xác nhận rằng hợp chất A và hợp chất C không thể hiện hiệu quả điều trị đối với bệnh đái tháo đường.

[Đo áp lực bàng quang (CMG): Thể tích nước tiểu dư và hiệu suất bài tiết nước

tiểu]

Từ các kết quả phân tích dữ liệu phép đo áp lực bàng quang (CMG) trong điều kiện tỉnh táo, như thể hiện trên Fig.19 và Fig.20, nhóm dung môi thể hiện sự tăng đáng kể thể tích nước tiểu dư và giảm đáng kể hiệu suất bài tiết nước tiểu đi kèm với điều trị STZ (gây bệnh đái tháo đường) so với nhóm bình thường ($p < 0,05$). Từ các kết quả này, mô hình được gây bệnh đái tháo đường phát triển rối loạn tiểu tiện. Trong khi đó, nhóm A3 thể hiện làm giảm đáng kể thể tích nước tiểu dư so với nhóm dung môi ($p < 0,05$), mặc dù nhóm C0.3 không có tác dụng đáng kể đến thể tích nước tiểu dư so với nhóm dung môi. Hơn nữa, nhóm A3 thể hiện cải thiện đáng kể hiệu suất bài tiết nước tiểu so với nhóm dung môi ($p < 0,05$), trong khi nhóm C0.3 không có tác dụng đáng kể lên hiệu suất bài tiết nước tiểu so với nhóm dung môi. Về hiệu suất bài tiết nước tiểu, đã xác nhận rằng có xu hướng thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm A3 và nhóm C0.3 ($p = 0,0757$, kiểm định t Student).

Trong phân tích toán đồ (Fig.21), nhóm bình thường thể hiện khoảng cách từ điểm ban đầu xa nhất, và nhóm C0.3 gần như ở cùng vị trí như nhóm dung môi. Trái lại, nhóm A3 thể hiện khoảng cách từ điểm ban đầu xa hơn so với nhóm dung môi. Từ các kết quả này, đánh giá rằng nhóm A3 có lực co bàng quang mạnh khi tiểu so với nhóm dung môi và nhóm C0.3.

Do đó, hợp chất A (Nhóm A3) thể hiện không có tác dụng điều trị trên bệnh đái tháo đường và còn cải thiện đáng kể rối loạn tiểu tiện ngay cả trong mô hình được gây bệnh đái tháo đường không có phì đại tuyến tiền liệt.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Theo sáng chế, do tác nhân cải thiện rối loạn tiểu tiện chứa hợp chất 2-oxapregnan được biểu diễn bởi công thức (1), và tác nhân này cải thiện hiệu quả rối loạn tiểu tiện chẳng hạn cảm giác tiểu không hết, dòng tiểu chậm, tiểu không tự chủ, hoặc tiểu nhiều lần. Do đó, có thể cải thiện và nâng cao chất lượng cuộc sống của con người (cụ thể là người lớn tuổi) mắc rối loạn tiểu tiện.

YÊU CẦU BẢO HỘ

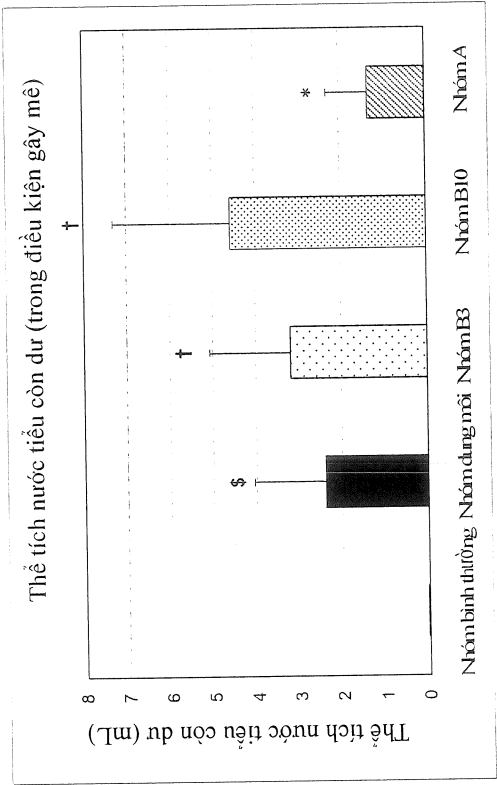
1. Chế phẩm chứa hợp chất 17α -axetoxi- $6\text{-clo-}15\beta$ -hydroxy-2-oxa-4,6 pregnadien-3,20-dion hoặc muối được dụng của nó và chất mang được dụng hoặc sinh lý dụng,

trong đó chất mang bao gồm ít nhất một chất được chọn từ chất pha loãng hoặc chất gây rã,

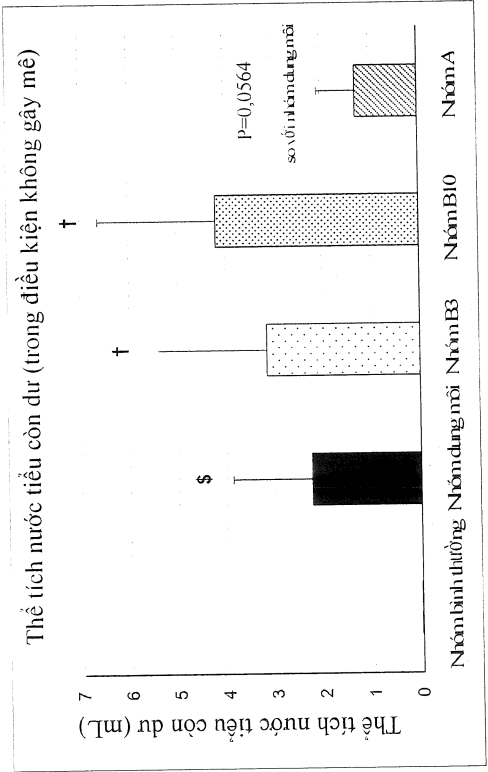
trong đó chất pha loãng bao gồm ít nhất một chất được từ sacarit hoặc rượu đường, tinh bột, và polysacarit, và

trong đó chất gây rã bao gồm ít nhất một chất được chọn từ tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ một phần, carmelloza, crospovidon, và hydroxypropylxenluloza thấp được thể.

[Fig. 1]

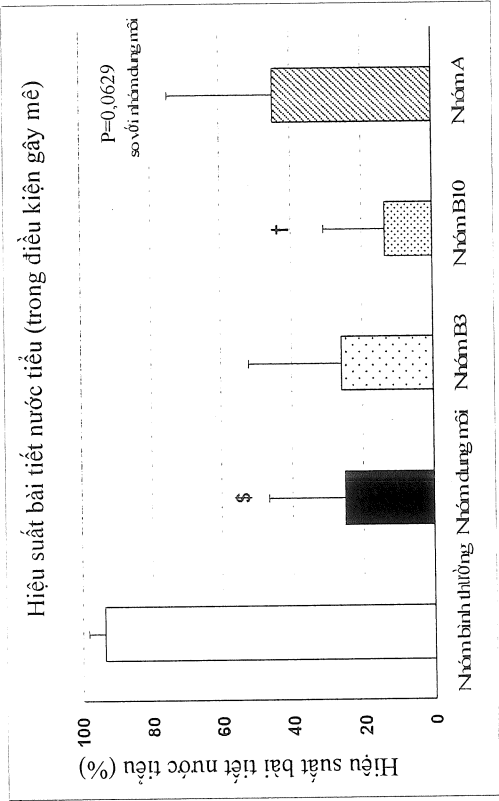


\$: P<0,05 so với Nhóm bình thường (kiểm định t Student)
* : P<0,05 so với Nhóm B3 (kiểm định t Student)
† : P<0,05 so với Nhóm A (kiểm định t Student)



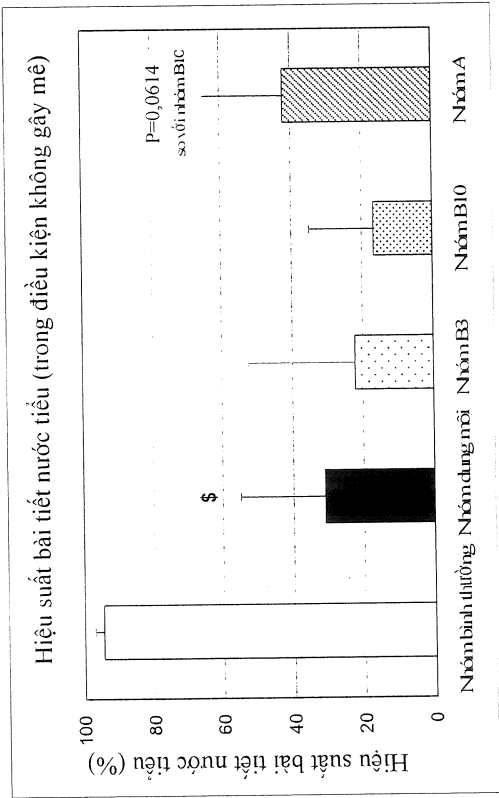
\$: P<0,05 so với Nhóm bình thường (kiểm định t Student)
† : P<0,05 so với Nhóm A (kiểm định t Student)

[Fig. 2]



\$: $P<0,05$ so với Nhóm bình thường (kiểm định t Student)

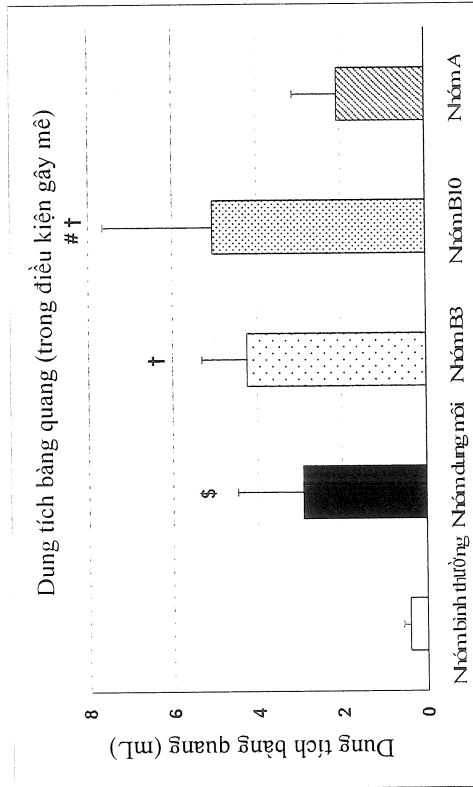
† : $P<0,05$ so với Nhóm A (kiểm định t Student)



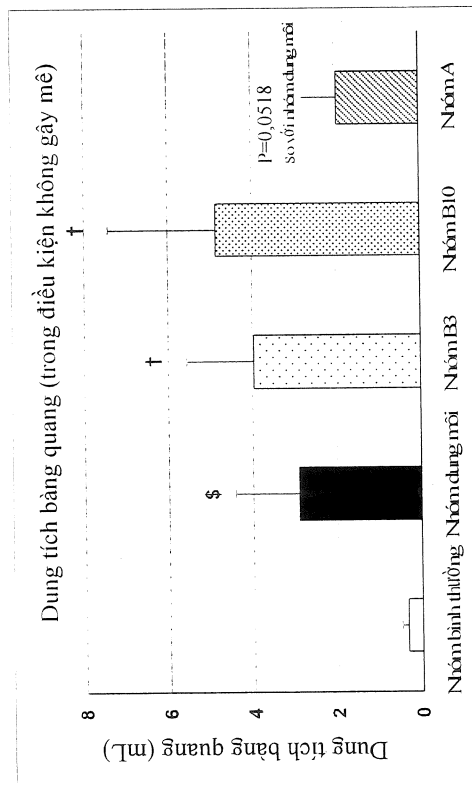
\$: $P<0,05$ so với Nhóm bình thường (kiểm định t Student)

3/13

[Fig. 3]



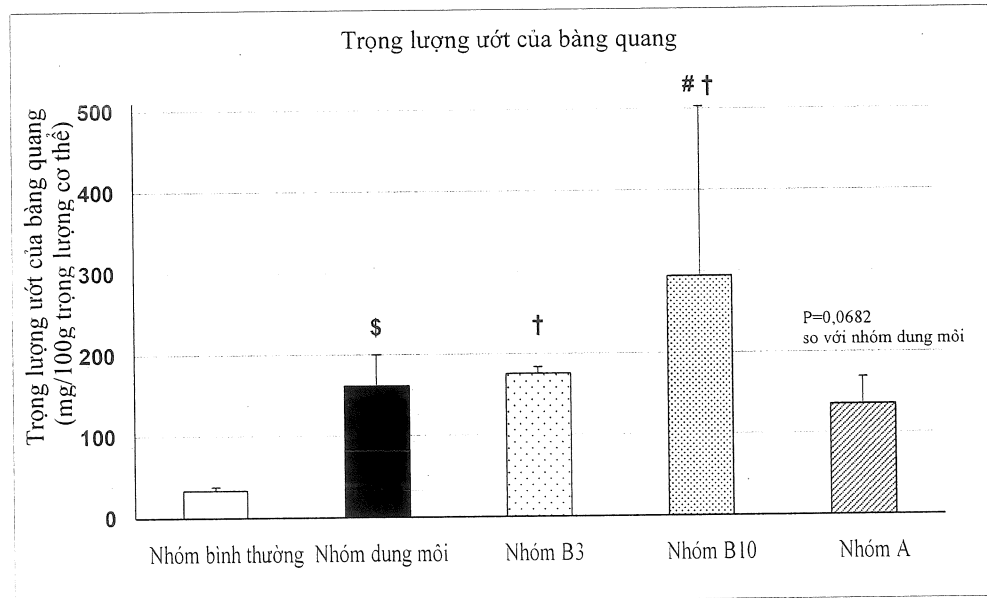
\$: $P < 0,05$ so với Nhóm bình thường (kiểm định t Student)
 # : $P < 0,025$ so với Nhóm dùng mỡ (kiểm định tham số Williams)
 † : $P < 0,05$ so với Nhóm A (kiểm định t Student)



\$: $P < 0,05$ so với Nhóm bình thường (kiểm định t Student)
 † : $P < 0,05$ so với Nhóm A (kiểm định t Student)

4/13

[Fig. 4]

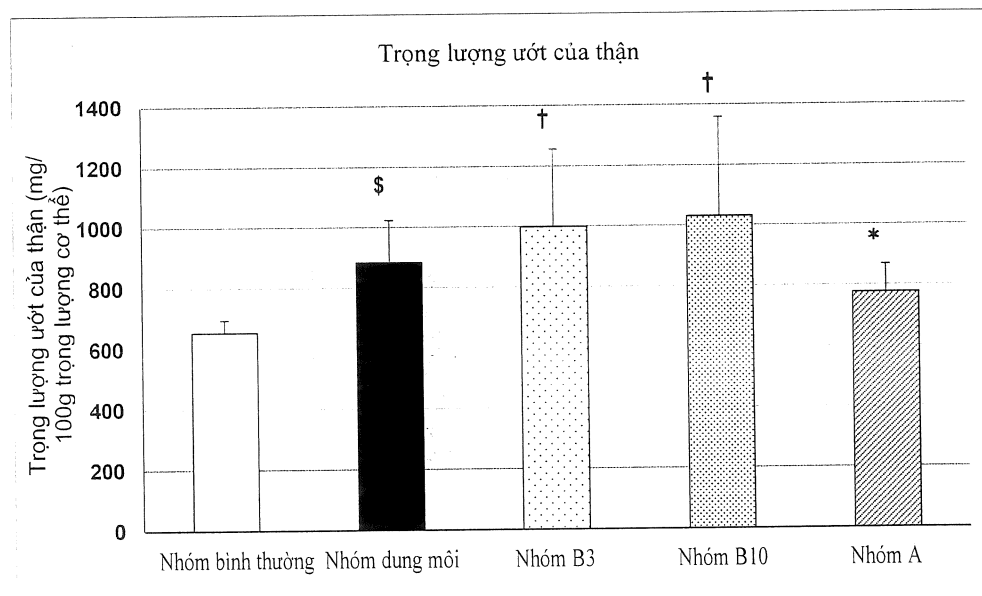


\$: $P < 0,05$ so với Nhóm bình thường (kiểm định t Student)

: $P < 0,025$ so với Nhóm dung môi (kiểm định tham số Williams)

† : $P < 0,05$ so với Nhóm A (kiểm định t Student)

[Fig. 5]



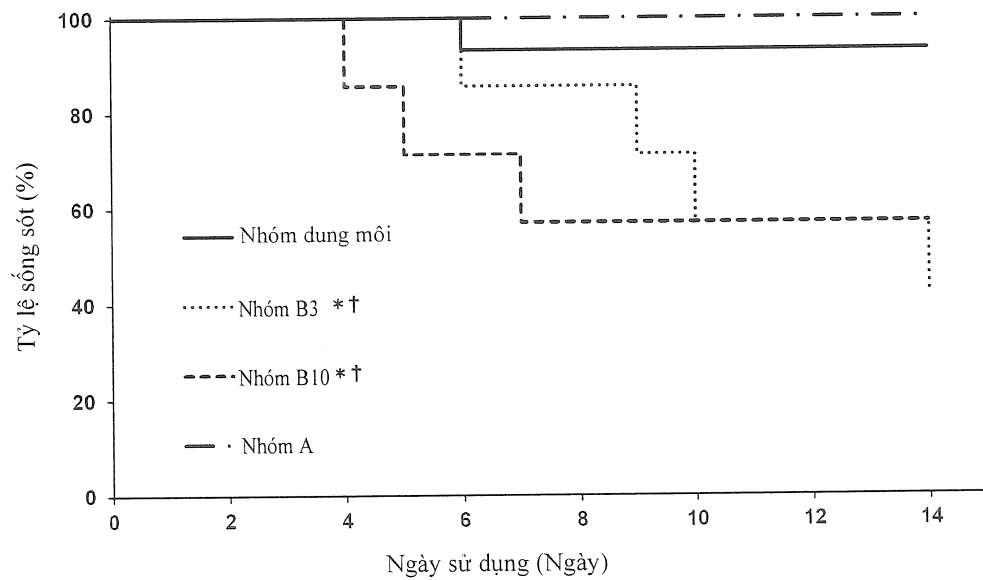
\$: $P < 0,05$ so với Nhóm bình thường (kiểm định t Student)

* : $P < 0,05$ so với Nhóm dung môi (kiểm định t Student)

† : $P < 0,05$ so với Nhóm A (kiểm định t Student)

5/13

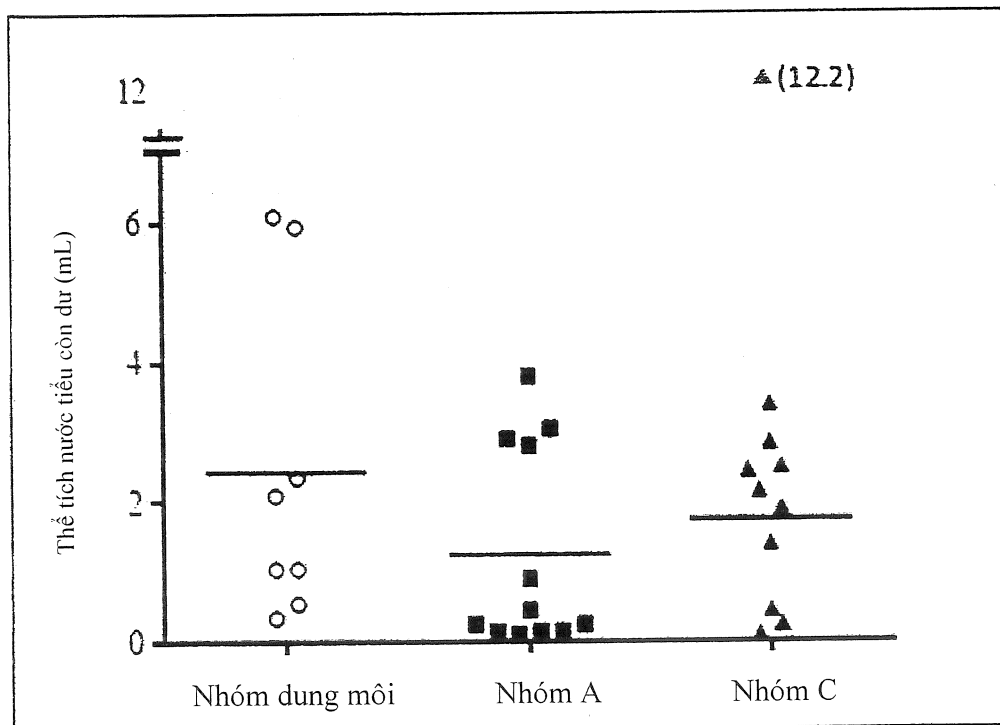
[Fig. 6]



* : $P < 0,05$ so với nhóm dung môi (kiểm định log-rank)

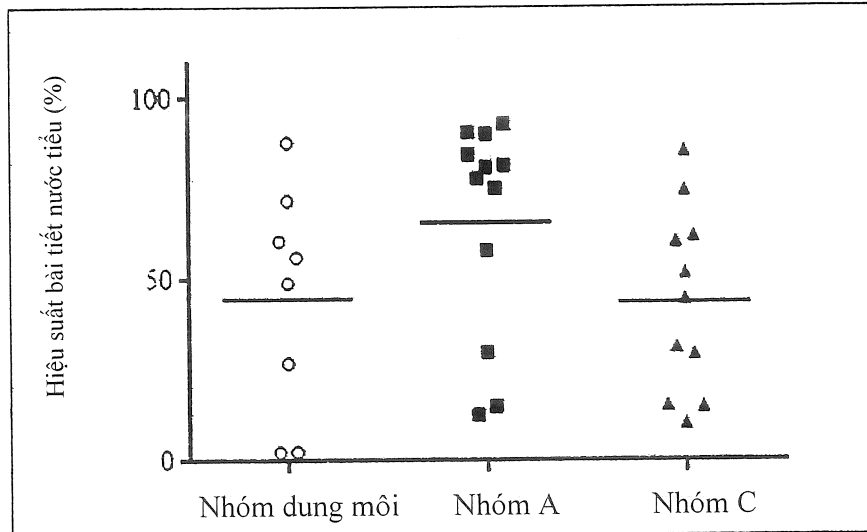
† : $P < 0,05$ so với nhóm A (kiểm định log-rank)

[Fig. 7]

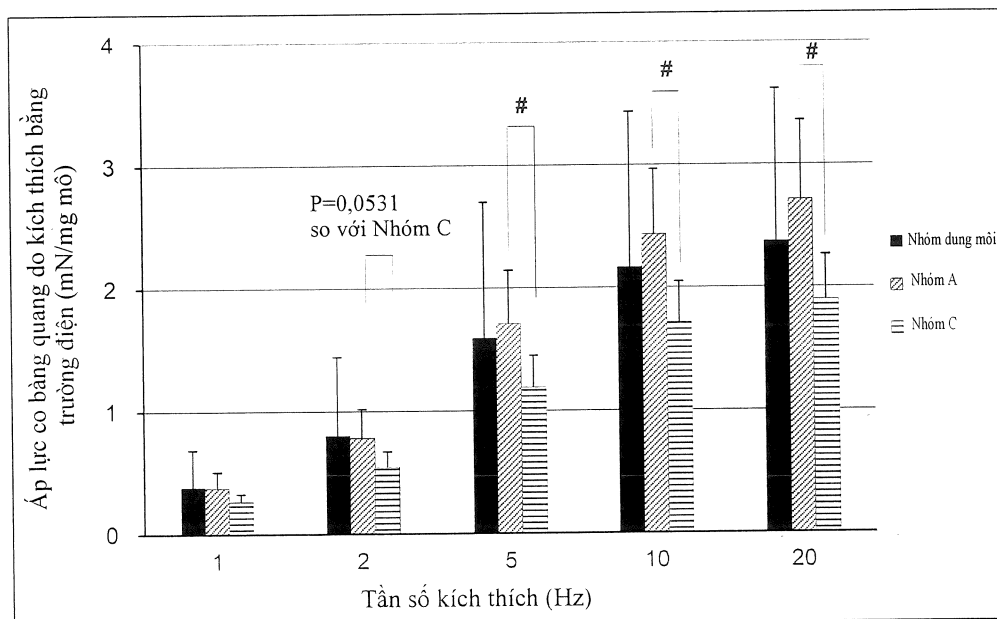


6/13

[Fig. 8]

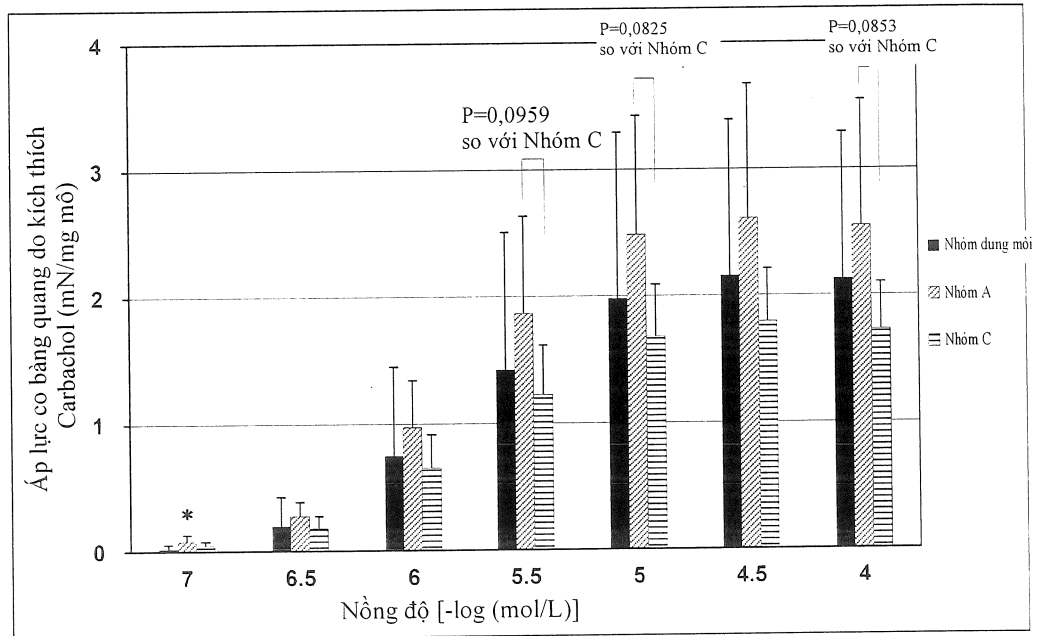


[Fig. 9]

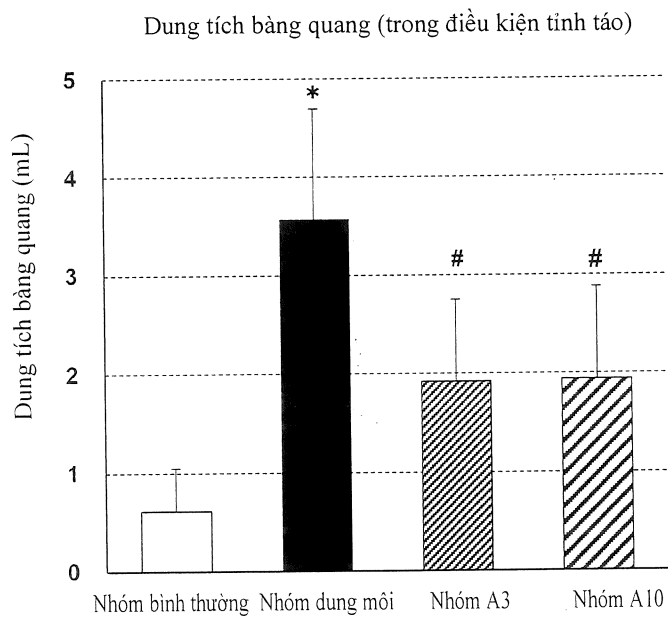
# : $P < 0,05$ so với nhóm C (kiểm định t Student)

7/13

[Fig. 10]

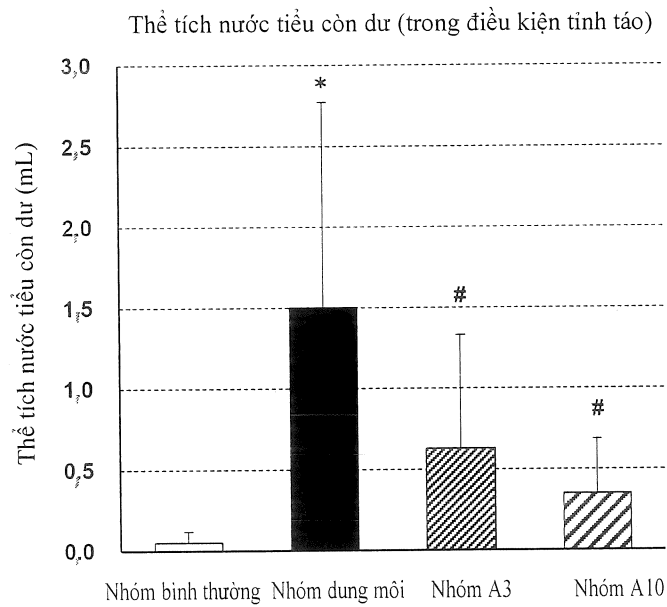


[Fig. 11]

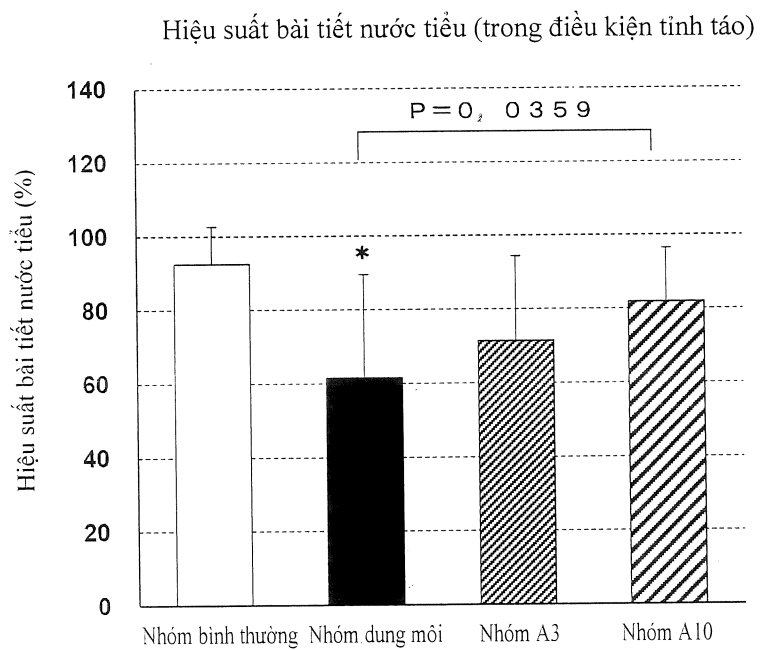


8/13

[Fig. 12]

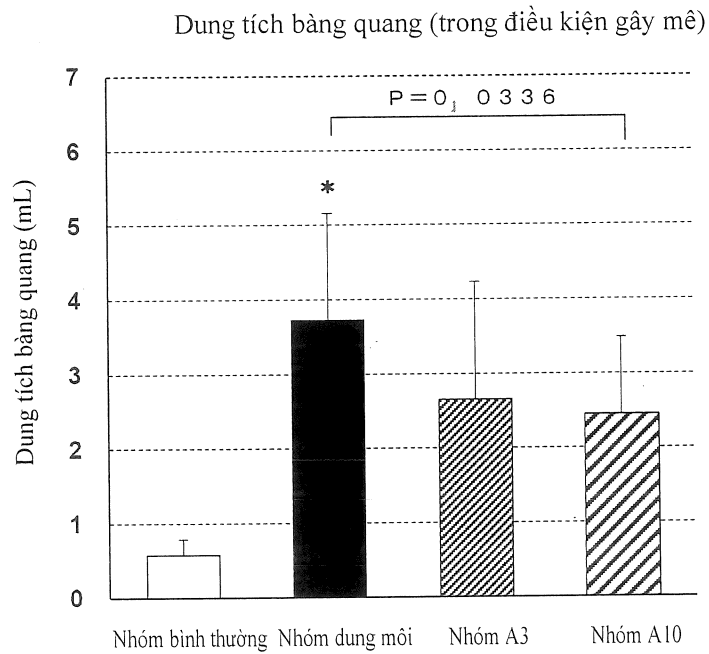


[Fig. 13]

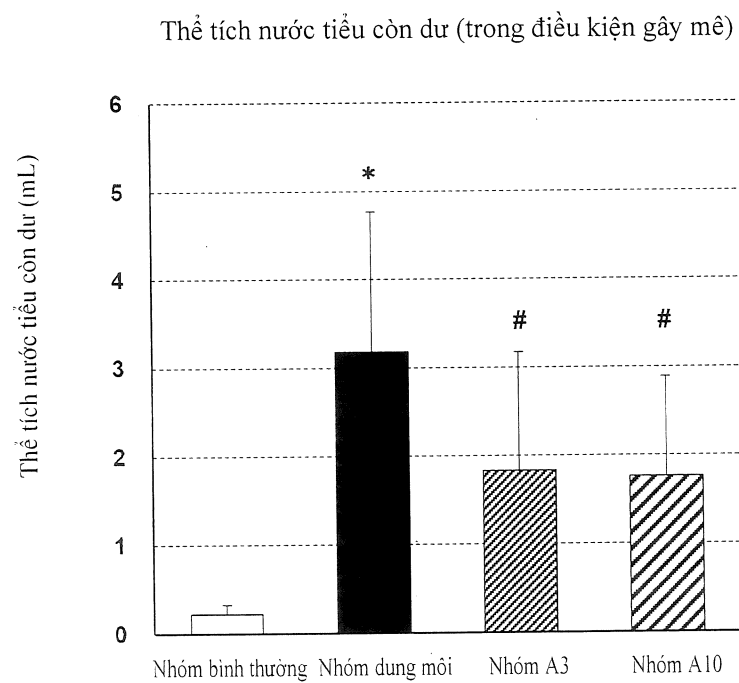


9/13

[Fig. 14]

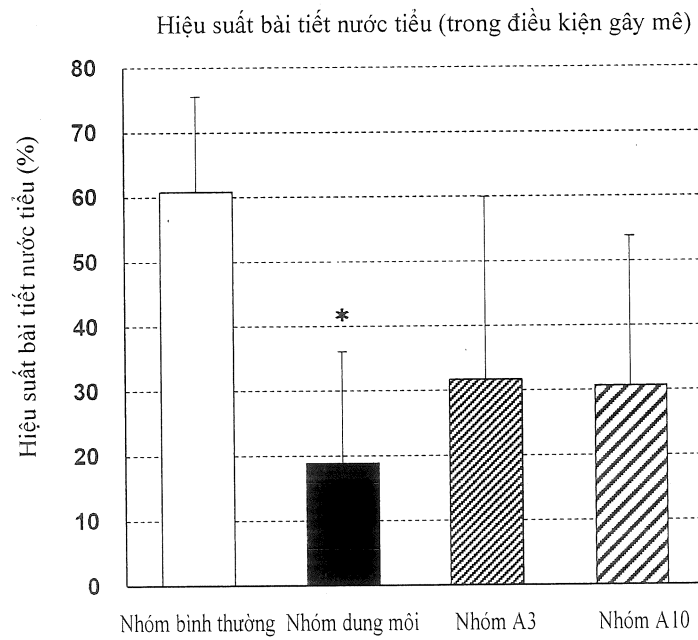


[Fig. 15]



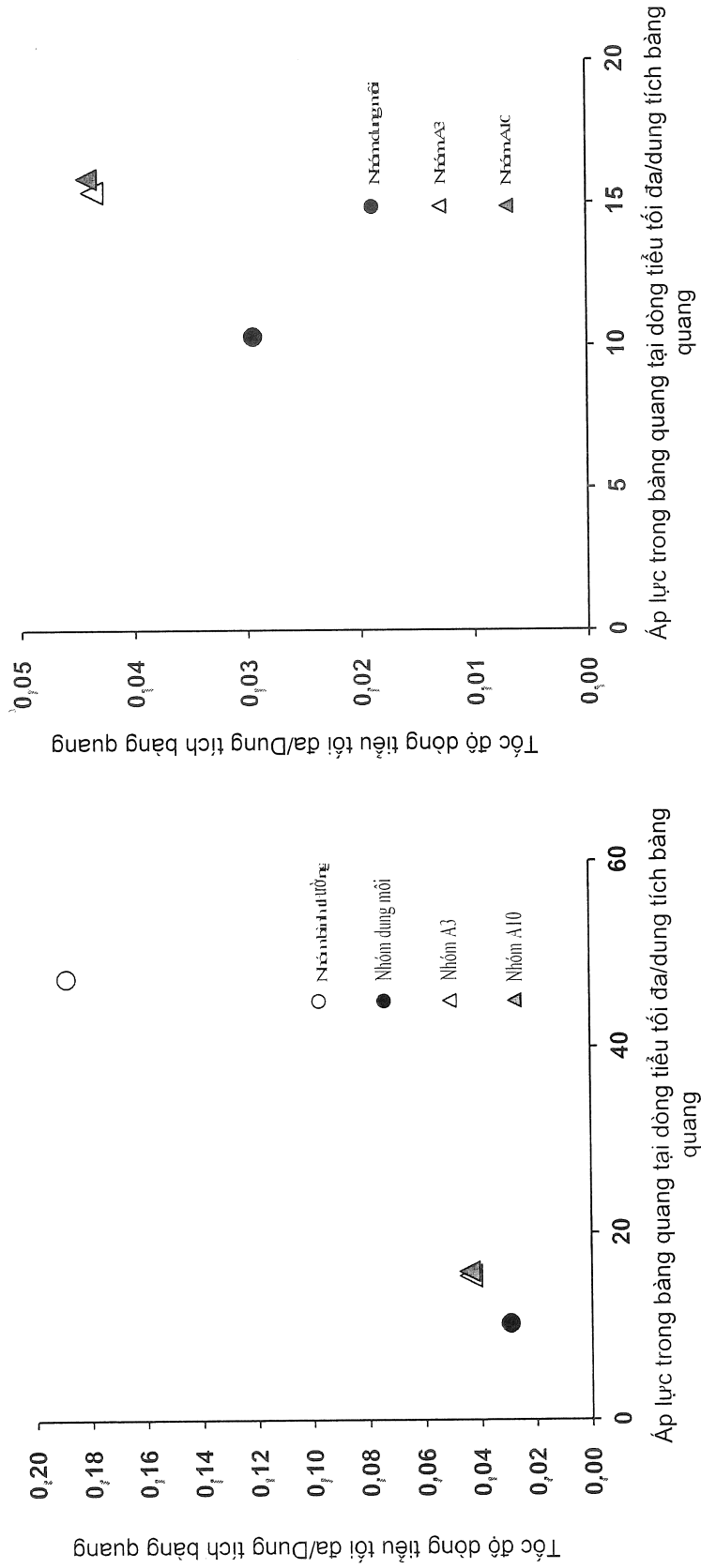
10/13

[Fig. 16]



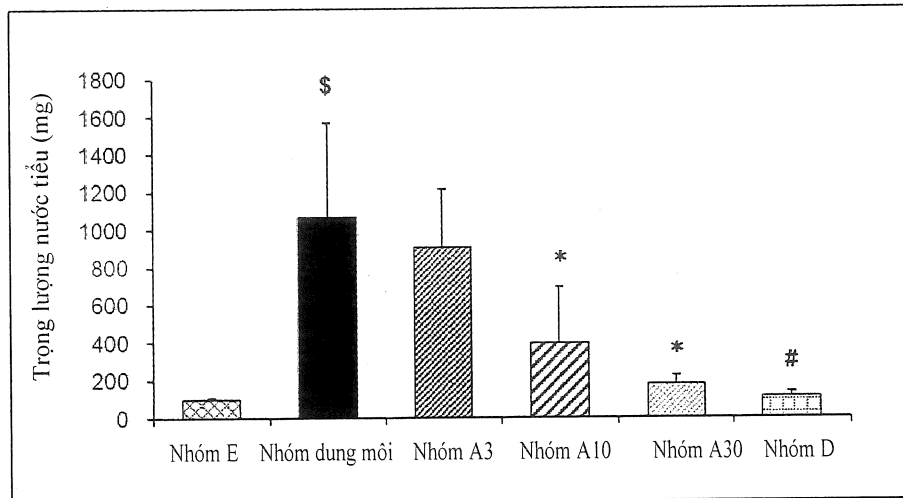
11/13

[Fig. 17]



12/13

[Fig. 18]

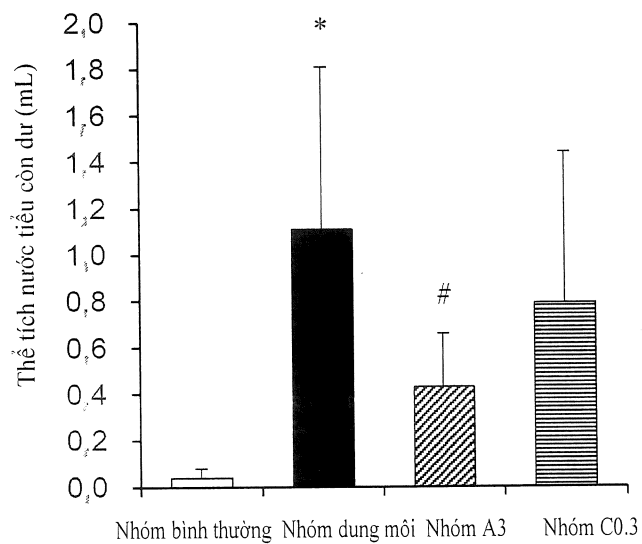


\$: $P < 0,05$ so với Nhóm E (kiểm định t Student)

* : $P < 0,025$ so với Nhóm dung môi (kiểm định đa so sánh của Williams)

: $P < 0,05$ so với Nhóm dung môi (kiểm định t Student)

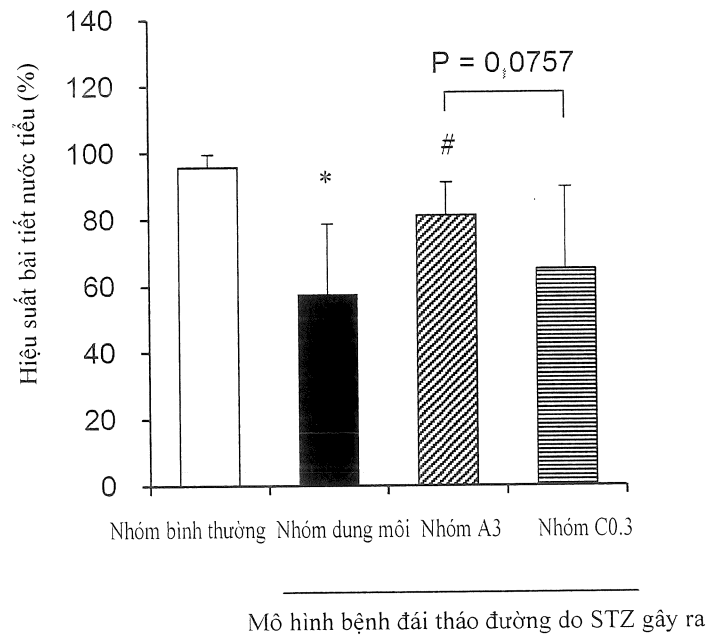
[Fig. 19]



Mô hình bệnh đái tháo đường do STZ gây ra

13/13

[Fig. 20]



[Fig. 21]

