



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

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

(11)   
**1-0019664**

(51)<sup>7</sup> **A61K 31/4453, A61P 25/16, 25/28**

(13) **B**

---

|      |                                                                      |            |            |               |            |
|------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2007-02278                                                         | (22)       | 30.03.2006 |               |            |
| (86) | PCT/IB2006/000739                                                    | 30.03.2006 | (87)       | WO2006/103546 | 05.10.2006 |
| (30) | 05290727.6                                                           | 01.04.2005 | EP         |               |            |
|      | 60/668,618                                                           | 06.04.2005 | US         |               |            |
| (45) | 27.08.2018                                                           | 365        | (43)       | 26.05.2008    | 242        |
| (73) | BIOPROJET (FR)<br>30, rue des Francs-Bourgeois - 75003 Paris, France |            |            |               |            |
| (72) | SCHWARTZ Jean-Charles (FR), LECOMTE Jeanne-Marie (FR)                |            |            |               |            |
| (74) | Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)              |            |            |               |            |

---

(54) **TỔ HỢP CHỨA HỢP CHẤT 3-(4-CLOPHENYL)PROPYL-3-PIPERIDINOPROPYLETE VÀ DƯỢC CHẤT CHỐNG BỆNH PARKINSON**

(57) Sáng chế đề cập đến tổ hợp chứa hợp chất được chọn từ 3-(4-clophenyl)propyl-3- piperidinopropylete, hoặc muối được dụng, hydrat, hoặc muối hydrat hoá, hoặc dạng tinh thể đa hình hoặc chất đồng phân quang học, raxemat, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và dược chất chống bệnh Parkinson.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến tổ hợp chứa hợp chất được chọn từ 3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete, hoặc muối được dụng, hydrat, hoặc muối hydrat hoá, hoặc dạng tinh thể đa hình hoặc chất đồng phân quang học, raxemat, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và được chất chống bệnh Parkinson.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Đã biết là các chất đối kháng thụ thể histamine  $H_3$  có tác dụng tăng cường quá trình tổng hợp và giải phóng histamine trong não. Nhờ cơ chế này, chúng gây ra tình trạng thức kéo dài, cải thiện các quá trình nhận thức, giảm mức hấp thu thức ăn và bình thường hoá các phản xạ tiền đình (Schwartz et al., *Physiol. Rev.*, 1991, 71: 1-51).

Đã biết là các chất chủ vận thụ thể histamine  $H_3$  có tác dụng ức chế giải phóng một số chất dẫn truyền thần kinh bao gồm histamine, các monoamin và peptit thần kinh và nhờ đó tạo ra tác dụng an thần và thúc đẩy giấc ngủ ở não. Cụ thể, ở các mô ngoại biên, chất chủ vận thụ thể  $H_3$  có hoạt tính chống viêm, chống nhận cảm đau, chống tiết ở đường dạ dày-ruột và giảm co cơ trơn.

Các hợp chất đối kháng hoặc chủ vận thụ thể  $H_3$  đã biết trước đây tương tự với histamine ở chỗ có vòng imidazol thường được thế một lần ở vị trí 4(5)- (Ganellin et al., *Ars Pharmaceutica*, 1995, 36:3, 455-468; Stark et al., *Drug of the Future*, 1996, 21(5), 507-520).

Nhiều patent và đơn yêu cầu cấp patent đã đề cập đến các hợp chất đối kháng và/hoặc chủ vận có cấu trúc như vậy, cụ thể là EP 197 840, EP 494 010, WO93/14070, WO96/29315, WO92/15 567, WO93/20061, WO93/20062, WO95/11894, US 5 486 526, WO93/12107, WO93/12108, WO95/14007, WO95/06037, WO97/29092, EP 680 960, WO96/38141, WO96/38142, WO96/40126.

Theo khía cạnh này, các tài liệu: Plazzi et al., Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 881, Clitherow et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 6 (7), 833-838 (1996) Wolin et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett; 8, 2157 (1998) cũng có thể được trích dẫn.

Tuy nhiên, các dẫn xuất imidazol này có thể có nhược điểm như thâm nhập kém qua hàng rào máu-não, tương tác với protein sắc tố tế bào P-450 và/hoặc có độc tính nhất định đối với gan và mắt.

Các hợp chất có hoạt tính thần kinh đã biết không chứa imidazol, như betahistine (J-M. Arrang et al., Eur. J. Pharmacol. 1985, 111: 72-84), phencyclidine (J-M. Arrang et al., Eur. J. Pharmacol. 1988, 157: 31-35), dimaprit (J-C Schwartz et al., Agents Actions 1990, 30: 13-23), clozapine (M. Kathmann et al., Psychopharmacology 1994, 116: 464-468), và hợp chất sesquiterpen (M. Takigawa et al., JP 06 345 642 (20.12.1994)) được cho là có hoạt tính đối kháng thụ thể  $H_3$ , nhưng tất cả các hợp chất này chỉ có hiệu lực rất thấp.

Trước đây, các hợp chất này đã được biết là chất trị liệu trước khi phát hiện và xác định đặc tính của thụ thể histamine  $H_3$ , cụ thể là làm thuốc có hoạt tính thần kinh, ví dụ làm thuốc an thần (clozapine) hoặc thuốc gây loạn thần (phencyclidine).

Khi được thử nghiệm trên thụ thể  $H_3$ , các hợp chất này đã được chứng minh là có hiệu lực thấp hơn nhiều so với các hợp chất chứa imidazol được mô tả trong các đơn yêu cầu cấp patent nêu trên.

Trái ngược với những nỗ lực trước đây, các tác giả sáng chế đã thành công trong việc phát triển các phối tử hiệu nghiệm của thụ thể  $H_3$  không chứa vòng imidazol, nhờ đó làm giảm các nhược điểm nêu trên. Các hợp chất này, quy trình điều chế chúng và ứng dụng trị liệu của chúng đã được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO00/06254.

Vai trò của histamine, cụ thể là khi tác dụng thông qua thụ thể  $H_3$  ( $H_3$  receptor –  $H_3R$ ) của nó, trong nguyên nhân hoặc triệu chứng của bệnh Parkinson (Parkinson's Disease – PD), hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (Obstructive Sleep Apnea – OSA), sa sút trí tuệ thể Lewy (Dementia with Lewy Bodies – DLB) hoặc sa sút trí tuệ do mạch máu (Vascular Dementia – VD) vẫn chưa được báo cáo trước đây.

Bệnh Parkinson chủ yếu liên quan đến sự thoái hoá của các tế bào thần kinh dopaminergic trong con đường nhân đen thể vân mà từ đó dẫn đến tình trạng suy yếu cơ vận động và các rối loạn thần kinh-tâm thần đặc trưng cho bệnh này. Trong khi một số loại tế bào thần kinh aminergic khác có thể bị ảnh hưởng ở não đối tượng bị bệnh Parkinson, thì những nghiên cứu hoá học thần kinh và hoá học miễn dịch-mô sau khi chết đã chứng minh rằng các tế bào thần kinh histaminergic hoàn toàn không tham gia vào quá trình thoái hoá này (Garbarg et al., *Lancet* 1983,1,74; Nakamura et al., *Neurology*, 1996, 4, 1693). Ngoài ra, trong mô hình thử nghiệm trên chuột “bị bệnh Parkinson”, trong đó các tế bào thần kinh dopaminergic trong nhân đen thể vân đã bị phá huỷ trước đó bằng cách sử dụng độc tố thần kinh 6-hydroxydopamin ở một bên, tác dụng của dược chất chống bệnh Parkinson levodopa đến tập tính quay của chuột, qua đó phản ánh hoạt tính chống bệnh Parkinson của nó, không bị biến đổi khi sử dụng đồng thời thioperamide, chất đối kháng/chủ vận ngược H3R nguyên mẫu (Huotary et al., *Parkinsonism Relat Disord*, 2000, 6, 159). Không thể quy việc không có tác dụng cho sự không có mặt của các vị trí H3R trong phức hợp nhân đen thể vân mà ngược lại, chúng có mặt rất nhiều (Pillot et al., *Neuroscience* 2002, 114, 176) hoặc sự biến mất của các vị trí H3R là do quá trình thoái hoá tế bào thần kinh, do số các vị trí này, ngược lại, lại gia tăng trong mô hình thử nghiệm tương tự trên động vật (Ryu et al., *Neurosci. Letters*, 1994, 178, 19). Các phát hiện này cùng nhau cho thấy thực trạng thiếu quan tâm đến nhóm thuốc này trong trị liệu khi điều trị bệnh Parkinson.

Ngoài các dấu hiệu chính của bệnh Parkinson khi bắt đầu và kiểm soát vận động tạo thành biểu hiện chính của bệnh, trong những thập kỷ gần đây, đã nhận thấy rõ rằng một phần lớn (khoảng 74-81%) bệnh nhân bị bệnh Parkinson thể hiện các rối loạn giấc ngủ và khả năng cảnh tỉnh (Garcia-Borreguero et al., *Sleep Med. Rev.*, 2003, 7, 115). Các rối loạn này bao gồm các rối loạn khởi đầu và duy trì giấc ngủ, ngủ không liên giấc, tình trạng cận giấc ngủ (kể cả ảo giác trong đêm), hô hấp bị rối loạn trong giấc ngủ và buồn ngủ quá mức vào ban ngày (bao gồm cơn ngủ kịch phát hoặc “cơn buồn ngủ”, nghĩa là trạng thái buồn ngủ không thích hợp và không định trước khi đang hoạt động vào ban ngày). Hiện chưa hoàn toàn rõ là nhóm các rối loạn này chỉ liên quan đến bệnh Parkinson hay có sự liên quan nhất định đến liệu pháp điều trị bằng chất chủ vận dopaminergic trực tiếp hoặc gián tiếp. Việc điều trị loại rối loạn này là kém hiệu quả, mà có thể là do trạng thái mất nhịp ngày đêm: chẳng hạn việc điều trị trạng thái buồn ngủ quá mức vào ban

ngày bằng modafinil đã được thử nghiệm với thành công hạn chế và chỉ định đối với được chất kích thích có cơ chế tác dụng hầu như chưa được biết rõ này vẫn chưa được công nhận bởi các cơ quan y tế.

Sa sút trí tuệ thể Lewy là do sự tích tụ của các thể này trong vỏ não (trong khi quan sát thấy sự tích tụ của chúng trong phức hợp nhân đen thể vân trong bệnh Parkinson, một bệnh thoái hoá có liên quan). Bệnh này được đặc trưng bởi tình trạng suy giảm nhận thức, rối loạn tập trung, ảo giác, trầm cảm và rối loạn giấc ngủ.

Sa sút trí tuệ do mạch máu, nguyên nhân phổ biến thứ hai gây sa sút trí tuệ sau bệnh Alzheimer, đặc trưng bởi tình trạng mất trí nhớ, mất khả năng định hướng và chức năng quản trị cấp tính và thường liên quan đến các tổn thương mạch máu não ở các bệnh nhân bị bệnh tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường, tăng lipit huyết, ngưng thở khi ngủ trong vài năm.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ chứng minh được rằng một số chất đối kháng/chất chủ vận ngược của thụ thể histamine H<sub>3</sub> (H3R) có thể cải thiện đáng kể trạng thái buồn ngủ quá mức vào ban ngày liên quan đến bệnh Parkinson hoặc hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất tổ hợp chứa hợp chất được chọn từ 3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete, hoặc muối được dụng, hydrat, hoặc muối hydrat hoá, hoặc dạng tinh thể đa hình hoặc chất đồng phân quang học, raxemat, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và được chất chống bệnh Parkinson.

Sáng chế cũng mô tả hợp chất được chọn từ 3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete, hoặc muối được dụng, hydrat, hoặc muối hydrat hoá, hoặc dạng tinh thể đa hình hoặc chất đồng phân quang học, raxemat, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó để điều trị trạng thái buồn ngủ quá mức vào ban ngày liên quan đến bệnh Parkinson hoặc hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn.

Sáng chế cũng mô tả muối cộng hợp của hợp chất này với axit được dụng. Muối được dụng bao gồm muối không độc của axit vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ về các muối này bao gồm hydroclorua, hydrobromua hoặc hydro maleat hoặc hydro oxalat.

Sáng chế cũng mô tả hydrat, muối hydrat hoá và dạng tinh thể đa hình của hợp chất này.

Nếu hợp chất này có thể tồn tại dưới dạng một hoặc nhiều chất đồng phân theo số các tâm bất đối trong phân tử, sáng chế mô tả từ hai đến tất cả các chất đồng phân quang học và dạng biến đổi raxemic và chất đồng phân không đối quang tương ứng của nó. Việc tách chất đồng phân không đối quang và/hoặc chất đồng phân quang học có thể được thực hiện theo các phương pháp đã biết.

Sáng chế cũng mô tả tất cả các dạng hỗn biến có thể có của hợp chất này, bất kể dạng hỗn biến này tồn tại ở dạng đã phân tách hoặc ở dạng hỗn hợp.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sáng chế đề cập đến tổ hợp chứa hợp chất được chọn từ 3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete, hoặc muối được dụng, hydrat, hoặc muối hydrat hoá, hoặc dạng tinh thể đa hình hoặc chất đồng phân quang học, raxemat, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và được chất chống bệnh Parkinson.

Tốt hơn nếu hợp chất nêu trên ở dạng ở dạng muối được dụng và muối này được chọn từ nhóm bao gồm hydroclorua, hydrobromua, hydro maleat hoặc hydro oxalat. Muối hydroclorua của 3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete là được ưu tiên

Điều trị trạng thái buồn ngủ quá mức vào ban ngày liên quan đến bệnh Parkinson hoặc hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối kháng và/hoặc chủ vận thụ thể histamine H<sub>3</sub>. Hợp chất này tác động đến quá trình tổng hợp và giải phóng histamine monoamin hoặc peptit thần kinh trong não và mô ngoại biên.

Các tác giả sáng chế đã chứng minh được rằng chất đối kháng/chất chủ vận ngược thụ thể H<sub>3</sub> theo sáng chế có thể điều trị được trạng thái buồn ngủ quá mức vào ban ngày liên quan đến bệnh Parkinson hoặc hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị trạng thái buồn ngủ quá mức vào ban ngày liên quan đến bệnh Parkinson hoặc hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, tùy ý kết hợp với chất dẫn hoặc tá dược được dụng.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc dùng để điều trị trạng thái buồn ngủ quá mức vào ban ngày liên quan đến bệnh Parkinson hoặc hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn.

Tốt hơn nếu phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của 3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete, tùy ý kết hợp với chất dẫn hoặc tá dược được dụng.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng 3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete để sản xuất thuốc dùng để điều trị trạng thái buồn ngủ quá mức vào ban ngày liên quan đến bệnh Parkinson hoặc hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn” được dùng để chỉ rối loạn hô hấp chủ yếu xảy ra khi ngủ với hậu quả là có thể buồn ngủ dai dẳng trong suốt nhiều giờ khi đã thức. Bệnh đã được nhận biết rõ và ngày càng gia tăng này đặc trưng bởi tình trạng xẹp theo chu kỳ của khí đạo trên khi ngủ kèm theo tình trạng ngưng thở (ngưng thở theo chu kỳ), giảm hô hấp (giảm hô hấp lặp lại) hoặc suy giảm thông khí liên tục hoặc kéo dài và trạng thái buồn ngủ quá mức vào ban ngày, khiếm khuyết về thần kinh-nhận thức và trầm cảm. Hội chứng này ảnh hưởng hầu hết đến mọi hệ thống trong cơ thể, cụ thể là làm tăng tỷ lệ mắc các rối loạn tim mạch (Qureshi and Ballard, J. Allergy and Clin. Immunol., 2003, 112, 643 ). Hiện vẫn chưa có liệu pháp được lý để điều trị hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn.

Thuật ngữ “bệnh Parkinson” được dùng để chỉ bệnh Parkinson tự phát được James Parkinson mô tả năm 1817. Bốn biểu hiện lâm sàng của bệnh Parkinson bao gồm run khi nghỉ, vận động chậm (vận động chủ động chậm) hoặc mất vận động (giảm hoặc mất vận động), cứng hàm kiểu bánh răng hoặc co cứng cơ kiểu ngoại tháp, và mất tư thế gây khó khăn trong tư thế quay và tư thế khom. Dấu hiệu bệnh lý là sự có mặt của thể vùi ưa eosin trong bào tương (thể Lewy) ngoài việc mất các tế bào thần kinh trong phần đặc chất đen. Ngoài các dấu hiệu chính của bệnh Parkinson khi bắt đầu và kiểm soát vận động tạo

thành biểu hiện chính của bệnh, một phần lớn bệnh nhân bị bệnh Parkinson thể hiện các rối loạn giấc ngủ và khả năng cảnh tỉnh. Các rối loạn này bao gồm các rối loạn khởi đầu và duy trì giấc ngủ, ngủ không liên giấc, tình trạng cận giấc ngủ, hô hấp bị rối loạn trong giấc ngủ và buồn ngủ quá mức vào ban ngày (bao gồm “con buồn ngủ”) và loạn nhịp thời gian 24 giờ (trạng thái đảo ngược nhịp ngủ-thức).

Sa sút trí tuệ thể Lewy là do sự tích tụ của các thể này trong vỏ não (trong khi quan sát thấy sự tích tụ của chúng trong phức hợp nhân đen thể vân trong bệnh Parkinson, một bệnh thoái hoá có liên quan). Bệnh này được đặc trưng bởi tình trạng suy giảm nhận thức, rối loạn tập trung, ảo giác, trầm cảm và rối loạn giấc ngủ.

Sa sút trí tuệ do mạch máu, nguyên nhân phổ biến thứ hai gây sa sút trí tuệ sau bệnh Alzheimer, đặc trưng bởi tình trạng mất trí nhớ, mất khả năng định hướng và chức năng quản trị cấp tính và thường liên quan đến các tổn thương mạch máu não ở các bệnh nhân bị bệnh tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường, tăng lipit huyết, ngưng thở khi ngủ trong vài năm.

Thuật ngữ “dược dụng” được dùng để chỉ phân tử và thành phần không gây ra phản ứng bất lợi, dị ứng hoặc phản ứng không thích hợp khác khi được sử dụng cho động vật hoặc người, nếu thích hợp.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất mang dược dụng” được dùng để chỉ chất pha loãng, chất phụ trợ, tá dược hoặc chất dẫn, như chất bảo quản, chất độn, chất gây rã, chất thấm ướt, chất nhũ hoá, chất tạo hỗn dịch, dung môi, môi trường phân tán, chất bao, chất kháng khuẩn và chất kháng nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm hấp thu và các chất tương tự. Việc sử dụng môi trường và các chất như vậy cho dược chất là đã biết trong lĩnh vực này. Trừ khi môi trường hoặc chất thông thường bất kỳ không tương thích với hoạt chất này, thì việc sử dụng nó trong dược phẩm sẽ được dự tính. Các hoạt chất bổ trợ cũng có thể được đưa vào dược phẩm.

Như được sử dụng ở đây trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ “điều trị” hoặc “liệu pháp” được dùng để việc làm đảo ngược, làm thuyên giảm, ức chế sự tiến triển, hoặc ngăn ngừa rối loạn hoặc bệnh mà thuật ngữ này được áp dụng, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc bệnh này.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” được dùng để chỉ lượng hợp chất/thuốc theo sáng chế là hữu hiệu để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn.

Theo sáng chế, thuật ngữ “đối tượng bị bệnh” hoặc “đối tượng bị bệnh cần điều trị” được dùng để chỉ người hoặc động vật có vú không phải là người bị hoặc có thể bị tác động bởi rối loạn thần kinh-tâm thần. Tốt hơn nữa, đối tượng bị bệnh là người.

Thuật ngữ “dược chất chống bệnh Parkinson” được dùng để chỉ chất bất kỳ thường được sử dụng để điều trị, ngăn ngừa hoặc làm giảm đến mức tối thiểu tác động của bệnh Parkinson. Ví dụ về dược chất chống bệnh Parkinson bao gồm levodopa, ropinirole, lisuride, bromocriptine, pramiprexole.

Thuật ngữ “tổ hợp” theo sáng chế được dùng để chỉ chế phẩm của hai hoạt chất được sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc kế tiếp.

Hợp chất hoặc thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hoá hoặc khu trú, hoạt chất này được kết hợp với tá dược hoặc chất dẫn được dụng thích hợp.

Có lợi nếu hợp chất hoặc thuốc theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng ở dạng chế phẩm thích hợp. Các chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng cho bệnh nhân bao gồm các đơn vị riêng rẽ, như viên nang, viên nhện hoặc viên nén, mỗi đơn vị chứa lượng định trước của hợp chất theo sáng chế; chế phẩm này cũng bao gồm chế phẩm dạng bột hoặc dạng hạt; cũng như dung dịch hoặc hỗn dịch trong chất lỏng chứa nước hoặc chất lỏng không chứa nước; hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu.

Mức liều thực tế của hợp chất theo sáng chế theo sáng chế có thể thay đổi để thu được lượng hoạt chất hữu hiệu nhằm thu được đáp ứng điều trị mong muốn đối với một chế phẩm và phương pháp sử dụng cụ thể. Do đó, mức liều được lựa chọn của hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào tác dụng điều trị mong muốn, đường dùng thuốc, thời gian điều trị mong muốn và các yếu tố khác, ví dụ tình trạng của bệnh nhân.

Tổng liều hàng ngày của hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho vật chủ ở dạng liều đơn hoặc các phân liều có thể nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg thể trọng mỗi ngày và tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10mg/kg thể trọng/ngày. Liều

hữu hiệu thích hợp nằm trong khoảng từ 10 đến 500mg mỗi ngày và nằm trong khoảng từ 1 đến 10mg/ngày đối với hoạt chất cụ thể này.

Một ví dụ về chế độ liều có thể là sử dụng một liều đơn chất đối kháng/chất chủ vận ngược H<sub>3</sub> theo sáng chế (3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete) một lần mỗi ngày vào buổi sáng với liều dùng qua đường miệng nằm trong khoảng từ 30 đến 50mg kèm theo liệu pháp điều trị thông thường bằng dược chất dopaminergic.

Chế phẩm dạng đơn vị liều có thể chứa các phân liều để có thể được sử dụng để tạo ra liều hằng ngày. Tuy nhiên, cần hiểu rằng mức liều cụ thể đối với mỗi bệnh nhân cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm thể trọng, tình trạng sức khoẻ chung, giới tính, chế độ ăn, thời gian dùng thuốc và đường dùng thuốc, tốc độ hấp thu và thải trừ, việc sử dụng kết hợp với dược chất khác và mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể được điều trị.

Các liều này được chỉ định dựa trên từng hợp chất và cần được điều chỉnh thích hợp đối với các muối, hydrat hoặc muối hydrat hoá của chúng.

Liều của mỗi thành phần được sử dụng sẽ được chuyên gia y tế xác định khi xem xét nguyên nhân gây bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh, tình trạng và tuổi của bệnh nhân, hiệu lực của mỗi thành phần và các yếu tố khác.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sáng chế còn được minh hoạ bằng các ví dụ dưới đây.

Ví dụ 1: Điều trị rối loạn thức/ngủ của bệnh Parkinson bằng chất đối kháng/chất chủ vận ngược histamine H<sub>3</sub>

Các nhóm mèo được gây bệnh Parkinson trong thử nghiệm bằng cách xử lý bằng độc tố thần kinh hoá học MPTP (1-metyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) là chất gây phân cắt chọn lọc các tế bào thần kinh dopaminergic và gây suy yếu cơ vận động ở người bị bệnh Parkinson. Các nhóm mèo thử nghiệm bị rối loạn ngủ-thức một cách rõ rệt.

Như được đánh giá bởi dữ liệu ghi điện cơ đồ và điện não đồ (electroencephalography – EEG), việc điều trị bằng hợp chất BF 2.-649 (3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete), chất đối kháng H<sub>3</sub> hiệu nghiệm và chọn lọc,

với liều dùng qua đường miệng là 10mg/kg thể trọng, có tác dụng làm bình thường hoá kiểu ngủ-thức. Đặc biệt, trong mô hình thử nghiệm về bệnh Parkinson trên động vật này, các khoảng thời gian ngủ kéo dài đã thay thế các khoảng thời gian ngủ và thức kế tiếp, một thay đổi dường như tương tự với trạng thái buồn ngủ quá mức vào ban ngày diễn ra ở phần lớn người bệnh, đã bị ức chế đáng kể khi sử dụng được chất này.

Các dữ liệu này, thu được trên mô hình thử nghiệm rất đáng tin cậy về bệnh Parkinson, cho thấy rằng việc điều trị bằng chất đối kháng/chất chủ vận ngược histamine H<sub>3</sub> không những có thể điều trị trạng thái buồn ngủ quá mức vào ban ngày có hại cho cuộc sống hằng ngày của bệnh nhân bị bệnh Parkinson, mà còn tái tạo kiểu giấc ngủ bình thường.

Ví dụ 2: Điều trị hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn bằng chất đối kháng/chất chủ vận ngược histamine H<sub>3</sub>

Trong nhóm gồm 10 bệnh nhân nam được chẩn đoán bị hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn, và được khẳng định bằng cách đo đa ký giấc ngủ (polysomnography) được thực hiện trong một đêm trong điều kiện bệnh viện, điểm số Epsworth trên 12 và chỉ số thể trọng nhỏ hơn 35, hiệu quả của liệu pháp điều trị 3 ngày bằng BF 2.649 (3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete) được đánh giá trong thử nghiệm mù đôi với placebo với liều dùng qua đường miệng cố định là 40mg một lần mỗi ngày.

Liệu pháp này làm giảm rõ rệt (hơn 60%) số kỳ buồn ngủ vào ban ngày và ngăn ngừa hoàn toàn sự xuất hiện của các kỳ ngủ vào ban ngày ở tất cả các đối tượng. Ngoài ra, khoảng thời gian ngủ vào ban đêm không giảm và chất lượng giấc ngủ được cải thiện. Thử nghiệm lâm sàng này lần đầu tiên chứng minh công dụng của chất đối kháng/chất chủ vận ngược H<sub>3</sub> đối với hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn.

Ví dụ 3: Điều trị sa sút trí tuệ thể Lewi bằng chất đối kháng/chất chủ vận ngược histamine H<sub>3</sub>

Thông thường, chứng sa sút trí tuệ thể Lewi được điều trị bằng chất ức chế axetylcholinesteraza, như donepezil, rivastigmine hoặc gallanthamine. Các dược chất này làm tăng nồng độ axetylcholin trong khoang ngoại bào ở não. Tổ hợp chứa hợp chất theo sáng chế và một trong số các dược chất này được thử nghiệm trên chuột. Dược chất này

được chọn từ donepezil, rivastigmine hoặc gallanthamine và được sử dụng kết hợp với 3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete ở chuột. Kết quả phân tích não chuột bằng phương pháp vi thẩm tách cho thấy rằng sự gia tăng nồng độ axetylcholin còn được tăng cường khi sử dụng đồng thời với hợp chất theo sáng chế. Các tổ hợp này được dung nạp tốt bởi chuột, đặc biệt là đối với các thông số tim mạch.

Ví dụ 4: Điều trị bệnh Parkinson bằng chất đối kháng/chất chủ vận ngược histamine H<sub>3</sub> kết hợp với dược chất chống bệnh Parkinson

Tổ hợp chứa hợp chất theo sáng chế và dược chất chống bệnh Parkinson được thử nghiệm trên chuột và người bị bệnh Parkinson. Dược chất chống bệnh Parkinson được chọn từ ropinirole, lisuride, bromocriptine, levodopa, pramiprexole và được sử dụng kết hợp với 3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete với liều 40mg qua đường miệng. Các triệu chứng cơ vận động được cải thiện đáng kể. Tổ hợp theo sáng chế cho phép sử dụng dược chất chống bệnh Parkinson với liều thấp hơn.

Ví dụ 5: Điều trị cơn ngủ kịch phát bằng chất đối kháng/chất chủ vận ngược histamine H<sub>3</sub>

Hai nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên các bệnh nhân bị hội chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn trong thử nghiệm mù đơn hoặc mù đôi với placebo kết hợp xét nghiệm đo đa ký giấc ngủ trên bệnh nhân.

Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân được sử dụng 3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete với liều 40mg qua đường miệng một lần mỗi ngày trong thời gian 3 và 7 ngày.

Trong cả hai nghiên cứu, trạng thái buồn ngủ vào ban ngày được cải thiện theo xét nghiệm Epworth hoặc tần suất xuất hiện kỳ ngủ ngắn hoặc trạng thái buồn ngủ vào ban ngày. Trạng thái buồn ngủ vào ban ngày trung bình có thể được giảm đến 50%.

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Tổ hợp chứa hợp chất được chọn từ 3-(4-clophenyl)propyl-3-piperidinopropylete, hoặc muối được dụng, hydrat, hoặc muối hydrat hoá, hoặc dạng tinh thể đa hình của hợp chất này hoặc chất đồng phân quang học, raxemat, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh của nó và được chất chống bệnh Parkinson.
2. Tổ hợp theo điểm 1, trong đó hợp chất nêu trên ở dạng muối được dụng và muối này được chọn từ nhóm bao gồm hydroclorua, hydrobromua, hydro maleat hoặc hydro oxalat.
3. Tổ hợp theo điểm 1, trong đó được chất chống bệnh Parkinson được chọn từ levodopa, ropinirole, lisuride, bromocriptine, pramiprexole.