



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

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt nam (VN)**

(11) 

CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

1-0019828

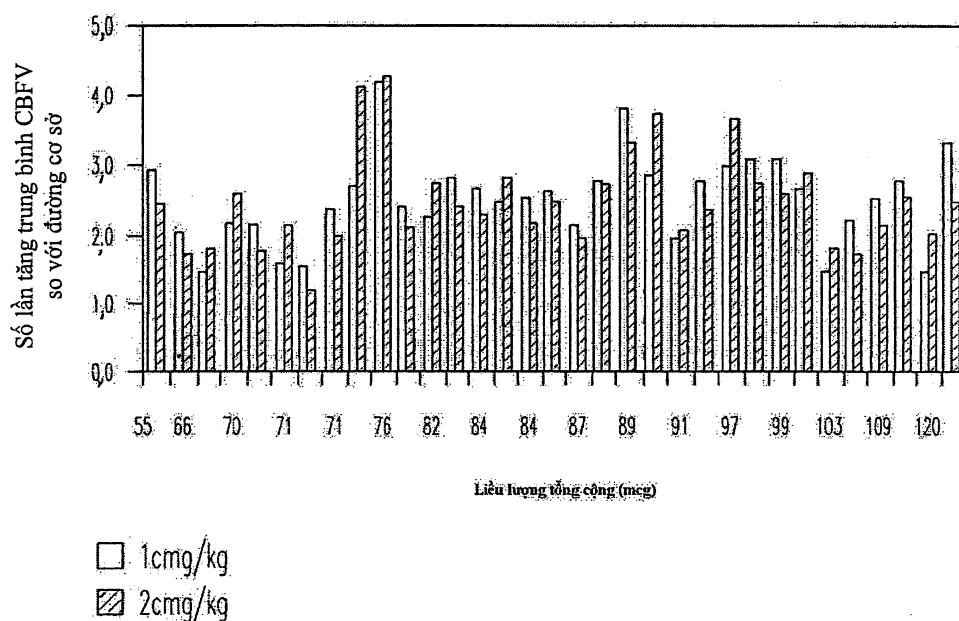
(51)⁷ **A61K 9/00, 31/519, 31/7076, 47/02, 47/12, 47/40**

(13) **B**

(21) 1-2011-00184 (22) 02.07.2009
 (86) PCT/US2009/003939 02.07.2009 (87) WO2010/002473 07.01.2010
 (30) 61/078,169 03.07.2008 US
 61/155,937 27.02.2009 US
 (45) 25.09.2018 366 (43) 26.12.2011 285
 (73) UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION (US)
 250 West Main Street, Suite 300 Charlottesville, Virginia 22902, United States of America
 (72) HENDEL, Robert (US), STILLEY, William, B. (US), WILLIAMS, Shannon, P. (US)
 (74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) **DƯỢC PHẨM DẠNG LIỀU ĐƠN VỊ CỦA APADENOSON**

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều đơn vị của apadenoson, một tác nhân gây stress được lý để làm tác nhân được lý để chụp xạ hình tưới máu cơ tim.

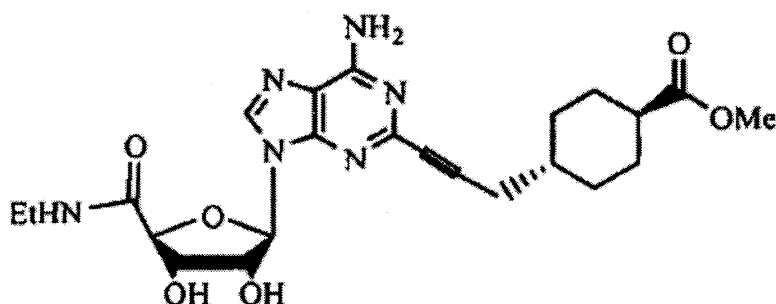


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều đơn vị của apadenoson để sử dụng làm tác nhân dược lý để chụp xạ hình tưới máu cơ tim.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Apadenoson, được thể hiện dưới đây, được mô tả lần đầu là tác nhân gây stress dược lý



tác nhân này có thể được sử dụng trong kỹ thuật chụp xạ hình tưới máu lâm sàng (ví dụ, để chẩn đoán và đánh giá mức độ bệnh động mạch vành) trong tài liệu US 6,322,771. Từ đó trở đi, tác nhân này được đưa vào thử nghiệm lâm sàng pha I và II. Năm 2005, tiến sĩ Hendel và các đồng nghiệp đã báo cáo với Hội Tim mạch Hoa Kỳ (American Heart Association) về các kết quả sơ bộ từ nghiên cứu chụp xạ hình Tc^{99m} sestamibi SPECT ở 127 bệnh nhân so sánh adenosin với apadenoson bằng cách sử dụng liều lớn apadenoson 1 µg/kg hoặc 2 µg/kg trong tĩnh mạch. Báo cáo này kết luận rằng apadenoson là an toàn và được dung nạp tốt và thích hợp cho đánh giá pha III. Năm 2006, tiến sĩ Kern và các đồng nghiệp đã báo cáo với Hội Tim mạch Hoa Kỳ (American Heart Association) về kết quả nghiên cứu pha II của apadenoson, một mục đích của nghiên cứu này là để xác định liều lượng thích hợp đối với các thử nghiệm lâm sàng pha III. Các liều lớn dùng trong tĩnh mạch là 0,5, 1,0, 2,0, và 2,5 µg/kg được nghiên cứu. Đối với các bệnh nhân, tốc độ đỉnh

trung bình của dòng máu lưu thông trong mạch vành được thấy là tăng khi tăng liều tương ứng từ 0,5 đến 2 $\mu\text{g/kg}$ (xem Fig.1). Với các số liệu này, apadenoson được tin là cần được sử dụng tính theo cân nặng, chứ không tính theo đơn vị liều.

Tuy nhiên, luôn có các hạn chế và khả năng có sai lệch của người dùng khi dùng ngoài đường tiêu hóa được chất tính theo cân nặng. Cách định liều này đòi hỏi phải tính toán lượng chất sử dụng dựa trên cân nặng của bệnh nhân, sử dụng lượng đã tính toán được từ liều lớn hơn, và bỏ đi phần còn thừa bất kỳ. Do đó, có mong muốn và sẽ có lợi nếu được chất được cung cấp ở dạng liều đơn vị.

Tài liệu D3 (WO 00/78774 A2) bộc lộ việc sử dụng thụ thể A2A adenosin (hợp chất có công thức I) trong việc chụp ảnh stress được lý để phát hiện sự có mặt của các bất thường trong tưới máu cơ tim do chứng hẹp động mạch vành, hợp chất được ưu tiên là apadenoson (DHW-146e). Tài liệu D5 (US 2003/162742 A1) bộc lộ được phẩm dạng liều đơn vị ở dạng bột, viên nang gelatin hoặc viên nén chứa hợp chất có công thức I. Hợp chất được chọn có thể là apadenoson (DWH-146e) từ danh sách các hợp chất có công thức I được ưu tiên ở đoạn [0078]. Tuy nhiên, tài liệu trích dẫn D3 và D5 nêu trên không mô tả liều cụ thể của apadenoson và cụ thể không đề cập đến được phẩm dạng liều đơn vị không phụ thuộc vào cân nặng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nhằm giải quyết các vấn đề kỹ thuật còn tồn tại như nêu trên, sáng chế có mục đích là đề xuất được phẩm dạng liều đơn vị của apadenoson chứa:

- (a) apadenoson và
- (b) chất mang được dụng,

trong đó được phẩm dạng liều đơn vị này thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa và được sử dụng cho bệnh nhân ở dạng liều đơn không phụ thuộc vào cân nặng của bệnh nhân, và trong đó lượng apadenoson có mặt được chọn nằm trong khoảng từ 76 đến 175 μg .

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dạng liều đơn vị của apadenoson để sử dụng làm tác nhân gây stress được lý trong phương pháp chẩn đoán chứng loạn chức năng cơ tim.

Các khía cạnh nêu trên và các khía cạnh khác của sáng chế thu được dựa trên phát hiện thấy rằng không thu được đường cong đáp ứng liều nào khi 1 μ g/kg hoặc 2 μ g/kg Apadenoson được sử dụng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện tốc độ dòng đỉnh trung bình đo bằng dây dẫn của một bệnh nhân từ nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha II. Trong nghiên cứu pha II ở 100 bệnh nhân, được thực hiện bởi tiến sĩ Morton Kern – một điều tra viên độc lập ở UC Irvine, adenosin được sử dụng bằng cách tiêm trong mạch vành, và tốc độ của dòng máu lưu thông trong mạch vành được theo dõi bằng dây dẫn dòng. Phía bên trái, việc tiêm ba lần adenosin làm tăng tốc độ của dòng máu phù hợp với đặc điểm dược lý của adenosin đã biết rõ. Phía bên phải, việc tăng liều lớn của apadenoson, ở các liều lượng được chỉ ra là an toàn, đạt được dòng đỉnh tương đương với adenosin.

Fig. 2 thể hiện tốc độ dòng đỉnh trung bình đo bằng dây dẫn của 33 bệnh nhân từ nghiên cứu được mô tả trên Fig.1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Việc tăng tốc độ của dòng máu lưu thông trong mạch vành (CBFV) như được báo cáo trước đây tương ứng với việc tăng liều apadenoson từ 0,5 đến 2 μ g/kg dựa trên việc tăng CBFV ở số lượng bệnh nhân giới hạn (xem Fig.1). Tuy nhiên, hiện nay đã phát hiện ra rằng nếu xem xét toàn bộ mẫu bệnh nhân, như được thể hiện trên Fig.2, thì ở liều $\geq$ 1 μ g/kg và cụ thể là nằm trong khoảng từ 1 đến 2,5 μ g/kg không thấy có đáp ứng liều. Dựa trên phát hiện này, các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện thấy rằng thay vì việc định liều theo cân nặng như được dự báo bởi các kết quả được đưa ra trên Fig.1, thì apadenoson thực tế có thể được sử dụng thông qua liều đơn vị.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều đơn vị của apadenoson, chứa: (a) apadenoson và (b) chất mang dược dụng, trong đó được phẩm dạng liều đơn vị này thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa.

Theo một phương án khác, dược phẩm dạng liều đơn vị này thích hợp để dùng trong tĩnh mạch.

Theo một phương án khác, lượng apadenoson có mặt trong dược phẩm dạng liều đơn vị này được chọn từ 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, và 175 μg . Các ví dụ khác về lượng apadenoson có mặt gồm (a) 100, 110, 120, 130, 140, và 150 μg ; (b) 100 μg ; và (c) 150 μg .

Theo một phương án khác, lượng apadenoson có mặt trong dược phẩm dạng liều đơn vị nêu trên nằm trong khoảng được chọn từ 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, đến 125 μg . Các ví dụ khác về lượng apadenoson có mặt gồm (a) 115, 120, và 125 μg và (b) 120 μg .

Theo một phương án khác, chất mang dược dụng, bao gồm: xyclodextrin. Các ví dụ về xyclodextrin bao gồm α -CD hoặc các dẫn xuất của chúng (ví dụ, α -hydroxypropyl-CD (HP- α -CD)), β -CD hoặc các dẫn xuất của chúng (ví dụ, β -hydroxypropyl-CD (HP- β -CD), β -cyclodextrin được methyl hóa, hydroxyethyl- β -cyclodextrin, và sulfobutylete β -CD), và γ -CD hoặc các dẫn xuất của chúng (ví dụ, γ -hydroxypropyl-CD (HP- γ -CD)).

Các ví dụ về nồng độ CD (ví dụ, hydroxypropyl- β -cyclodextrin) gồm các nồng độ nằm trong khoảng được chọn từ (a) khoảng 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, và 10% khối lượng/thể tích; (b) khoảng 0,5, 0,6,

0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, đến 4% khối lượng/thể tích; (c) khoảng 1% khối lượng/thể tích; và, (d) khoảng 2% khối lượng/thể tích chế phẩm cuối cùng.

Theo một phương án khác, chất mang dược dụng, bao gồm: nước muối được đệm. Đệm thích hợp là đệm xitrat (ví dụ, natri xitrat). Axit xitric có thể hữu ích dùng để điều chỉnh độ pH của dược phẩm dạng liều đơn vị này. Ví dụ, chất mang dược dụng, bao gồm: nước muối được đệm, gồm: nước muối, natri xitrat, và axit xitric. Cần hiểu rằng axit xitric có thể không có mặt trong dược phẩm dạng liều đơn vị cuối cùng do sự ion hóa.

Theo một phương án khác, độ pH của dược phẩm dạng liều đơn vị này được chọn từ 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, đến 5,0. Một ví dụ khác về độ pH của dược phẩm dạng liều đơn vị này là 4,8.

Theo một phương án khác, thể tích của dược phẩm dạng liều đơn vị được chọn từ 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, và 5mL. Một ví dụ khác về thể tích là từ 2, 3, 4, đến 5mL.

Theo một phương án khác, dược phẩm dạng liều đơn vị, chứa:

(a) 100 μ g apadenoson;

(b) chất mang dược dụng, gồm:

(b_i) HP- β -CD 2% khối lượng/thể tích;

(b_{ii}) đệm natri xitrat với lượng để tạo đệm cho dược phẩm dạng liều đơn vị đến độ pH bằng 4,8; và,

(b_{iii}) nước muối với lượng để tạo thành dược phẩm dạng liều đơn vị 1-5mL.

Theo một phương án khác, dược phẩm dạng liều đơn vị, chứa:

(a) 100 μ g apadenoson;

(b) chất mang dược dụng, gồm:

(b_i) HP- β -CD 1% khối lượng/thể tích;

(b_{ii}) đệm natri xitrat với lượng để đệm cho được phẩm dạng liều đơn vị đến độ pH bằng 4,8; và,

(b_{iii}) nước muối với lượng để tạo thành được phẩm dạng liều đơn vị 1-5mL.

Theo một phương án khác, được phẩm dạng liều đơn vị, chứa:

(a) 150µg apadenoson;

(b) chất mang được dụng, gồm:

(b_i) HP-β-CD 2% khối lượng/thể tích;

(b_{ii}) đệm natri xitrat với lượng để đệm cho được phẩm dạng liều đơn vị đến độ pH bằng 4,8; và,

(b_{iii}) nước muối với lượng để tạo thành được phẩm dạng liều đơn vị 1-5mL.

Theo một phương án khác, được phẩm dạng liều đơn vị, chứa:

(a) 150µg apadenoson;

(b) chất mang được dụng, gồm:

(b_i) HP-β-CD 2% khối lượng/thể tích;

(b_{ii}) đệm natri xitrat với lượng để đệm cho được phẩm dạng liều đơn vị đến độ pH bằng 4,8; và,

(b_{iii}) nước muối với lượng để tạo thành được phẩm dạng liều đơn vị 1-5mL.

Được phẩm dạng liều theo sáng chế có thể được nạp vào đồ chứa thích hợp bất kỳ để bảo quản, vận chuyển, và sử dụng. Ví dụ về đồ chứa thích hợp là ống tiêm.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp mới để chẩn đoán các bất thường trong tưới máu cơ tim ở động vật có vú, bao gồm các bước:

(a) cho động vật có vú dùng ngoài đường tiêu hóa được phẩm apadenoson dạng liều đơn vị; và

(b) thực hiện kỹ thuật phát hiện ra sự có mặt của tình trạng hẹp động mạch vành trên động vật có vú này, đánh giá mức độ trầm trọng của tình trạng hẹp động mạch vành, hoặc kết hợp cả hai.

Theo một phương án khác, bệnh nhân nặng ít nhất là 40kg. Theo một phương án khác, đường dùng là dùng trong tĩnh mạch.

Theo một phương án khác, kỹ thuật nêu trên là kỹ thuật chụp hình được chọn từ: chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon hoặc phẳng (SPECT), ghi hình nhấp nháy bằng gamma camera, chụp cắt lớp phát xạ positron (PET), chụp cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), chụp ảnh cộng hưởng từ (MRI), siêu âm tim ký tưới máu có cản âm (perfusion contrast echocardiography), chụp X quang mạch máu trừ số (DSA), và chụp cắt lớp vi tính tia X siêu nhanh (CINE CT).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất bơm tiêm chứa sẵn thuốc, bao gồm: bơm tiêm và dược phẩm apadenoson dạng liều đơn vị, chứa: (a) apadenoson và (b) chất mang dược dụng, trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị này thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa. Bơm tiêm này có thể là bơm tiêm đã biết hữu ích để dùng ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ, bơm tiêm này có thể bao gồm: thân và pít tông được bố trí sao cho có thể di động được trong thân này. Thân này có thể có hình trụ với đầu hở thứ nhất để nhận pít tông và đầu thứ hai đối diện với đầu thứ nhất, trong đó đầu thứ hai này có một miệng đủ để cho liều đơn vị đi qua. Bơm tiêm này còn có thể bao gồm: kim (ví dụ, kim tiêm). Kim này có thể được gắn theo cách có thể tháo rời được với thân hoặc được gắn cố định với thân. Bộ phận bảo vệ kim cũng có thể có mặt.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng liều đơn vị của apadenoson để sử dụng trong điều trị bệnh.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm apadenoson dạng liều đơn vị để sản xuất thuốc để sử dụng trong chẩn đoán các bất

thường trong tưới máu cơ tim ở động vật có vú. Dược phẩm apadenoson dạng liều đơn vị theo sáng chế có thể được sử dụng làm tác nhân gây stress dược lý và được sử dụng kết hợp với quy trình bất kỳ trong số các quy trình chẩn đoán không xâm lấn để xác định các dạng tưới máu cơ tim, mạch vành, và/hoặc tâm thất. Các bất thường có thể xác định được gồm hẹp động mạch vành, loạn chức năng cơ tim (ví dụ, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh động mạch vành, loạn chức năng tâm thất, và chênh lệch lưu lượng máu qua mạch vành không bị bệnh và/hoặc mạch vành bị hẹp), loạn chức năng cơ cơ tim, có mặt các bất thường trong vận động của cơ tim theo vùng, tầm quan trọng chức năng của mạch vành hẹp, bệnh động mạch vành, loạn chức năng tâm thất của chứng thiếu máu cục bộ, và khả năng giãn mạch (khả năng dự phòng) của động mạch vành ở người. Dược chất gắn phóng xạ thường được sử dụng trong phương pháp chẩn đoán. Dược chất gắn phóng xạ có thể bao gồm, ví dụ, nuclit phóng xạ được chọn từ nhóm gồm ta-li-201, tecneti-99m, nitơ-13, rubidi-82, iốt-123 và oxy-15.

Định nghĩa

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các ví dụ được nêu trong đơn sáng chế này không có tính bao hàm toàn bộ phạm vi. Các ví dụ này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm được trích dẫn.

Liều đơn vị là lượng thuốc được dùng cho bệnh nhân trong một liều. Liều đơn vị này thường không phụ thuộc vào cân nặng của bệnh nhân hoặc có thể gắn với một khoảng cân nặng cụ thể (ví dụ, $\geq 40\text{kg}$).

Các mạo từ không xác định số ít "một" có nghĩa là "ít nhất một" hoặc "một hoặc nhiều" khi được sử dụng trong đơn sáng chế này, kể cả trong các điểm yêu cầu bảo hộ, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Động vật có vú và bệnh nhân bao gồm động vật máu nóng thường được chăm sóc y tế (ví dụ, người và vật nuôi). Các ví dụ về động vật có vú bao gồm (a) thành viên họ nhà mèo, chó, ngựa, và bò và (b) người.

Đường dùng ngoài đường tiêu hóa gồm đường dùng trong tĩnh mạch, trong cơ, và dưới da.

Liều lượng và bào chế

Dung dịch tiêm vô trùng thường được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất có hoạt tính với lượng cần thiết trong dung môi thích hợp với nhiều thành phần khác nhau khác đã được liệt kê ở trên, khi cần, sau đó lọc vô trùng (hoặc một số cách làm vô trùng khác). Trong trường hợp bột vô trùng dùng để pha chế dung dịch tiêm vô trùng, phương pháp bào chế bao gồm kỹ thuật sấy khô trong chân không và sấy khô lạnh, các kỹ thuật này tạo ra dạng bột của thành phần hoạt tính cộng với thành phần khác bất kỳ mong muốn có mặt trong dung dịch đã được lọc vô trùng trước đó.

Tất cả các patent, đơn xin cấp patent, sách và tài liệu trích dẫn trong bản mô tả này đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp có bất kỳ sự mâu thuẫn nào, thì phần mô tả theo sáng chế, kể cả các định nghĩa bất kỳ trong đó sẽ đóng vai trò quyết định.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng liều đơn vị của apadenoson, chứa:

(a) apadenoson và

(b) chất mang dược dụng,

trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị này thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa và được sử dụng cho bệnh nhân ở dạng liều đơn không phụ thuộc vào cân nặng của bệnh nhân, và trong đó lượng apadenoson có mặt được chọn nằm trong khoảng từ 76 đến 175 μ g.

2. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó apadenoson có mặt với lượng bằng 100 μ g.

3. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó apadenoson có mặt với lượng bằng 150 μ g.

4. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó chất mang dược dụng bao gồm β -hydroxypropyl-xyclodextrin.

5. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó độ pH của dược phẩm dạng liều đơn vị này được chọn nằm trong khoảng từ 4,6 đến 5,0.

6. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 5, trong đó độ pH bằng 4,8.

7. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó thể tích của dược phẩm dạng liều đơn vị này được chọn nằm trong khoảng từ 1 đến 5mL.

8. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó thể tích của dược phẩm dạng liều đơn vị này bằng 2mL, 3mL, 4mL hoặc 5mL.

9. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1,

trong đó apadenoson nêu trên là 100 μ g apadenoson;

và trong đó chất mang dược dụng bao gồm:

(i) HP- β -CD 2% khối lượng/thể tích;

(ii) đệm natri xitrat với lượng để đệm cho dược phẩm dạng liều đơn vị đến độ pH bằng 4,8; và

(iii) nước muối với lượng để tạo thành dược phẩm dạng liều đơn vị 1-5mL.

10. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1,

trong đó apadenoson nêu trên là 150 μ g apadenoson;

và trong đó chất mang dược dụng bao gồm:

(i) HP- β -CD 2% khối lượng/thể tích;

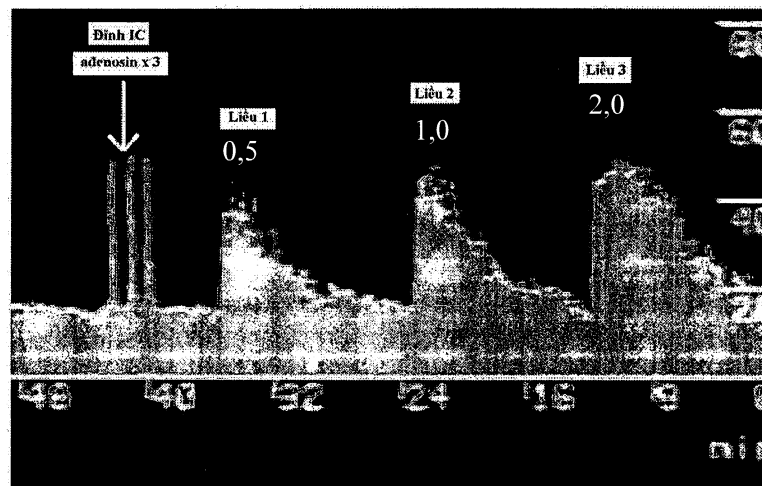
(ii) đệm natri xitrat với lượng để đệm cho dược phẩm dạng liều đơn vị đến độ pH bằng 4,8; và

(iii) nước muối với lượng để tạo thành dược phẩm dạng liều đơn vị 1-5mL.

11. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 9 hoặc 10, trong đó thể tích của dược phẩm dạng liều đơn vị này là 2mL, 3mL, 4mL hoặc 5mL.

12. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị này được cung cấp trong bơm tiêm chứa sẵn thuốc.

1/2

*Fig. 1*

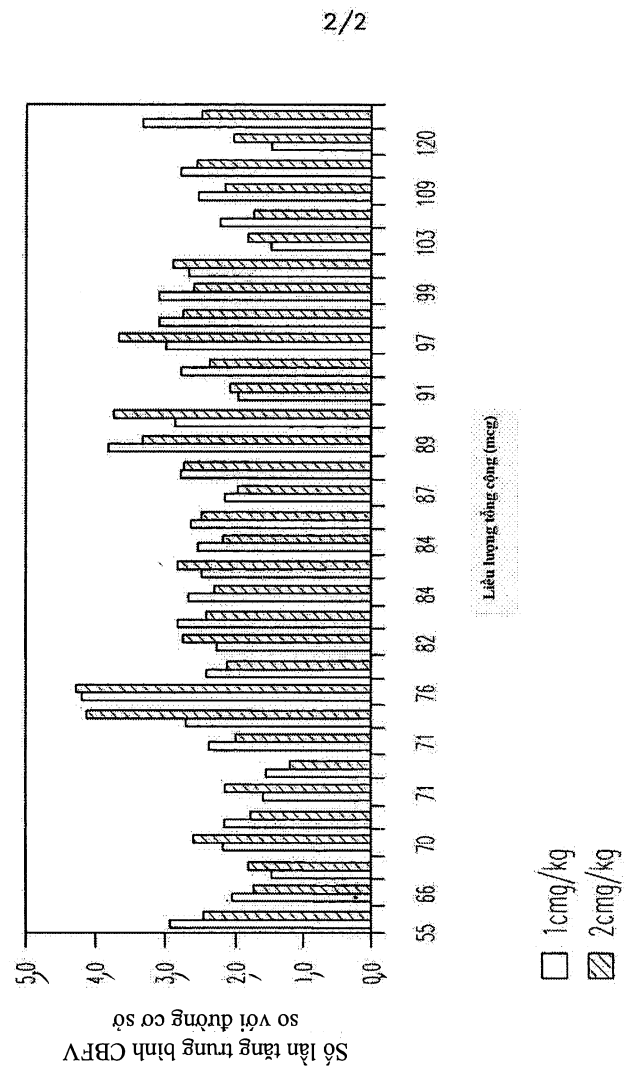


Fig. 2