



(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)



1-0023897

(51)⁷

A61K 9/00; A61K 47/28; A61K
31/137; A61K 47/02

(13) B

(21) 1-2015-03803

(22) 14/03/2014

(86) PCT/US2014/027059 14/03/2014

(87) WO2014/152196 25/09/2014

(30) 61/791,237 15/03/2013 US

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/02/2016 335A

(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)

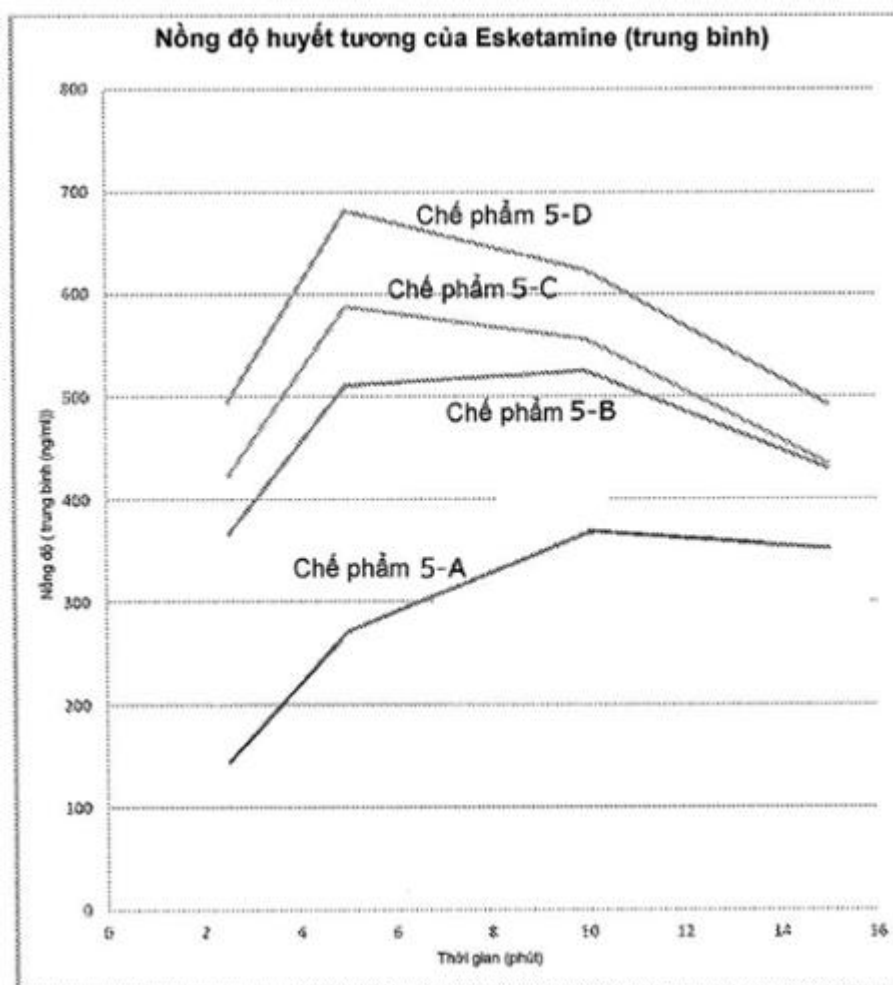
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE

(72) BASSTANIE, Esther D. G. (BE); BENTZ, Johanna (US); EMBRECHTS, Roger C.A. (BE); NIEMEIJER, Nico Rudolph (NL)

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA S-KETAMINE HYDROCLORUA

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa nước chứa S-ketamine hydroclorua, tốt hơn là để dùng theo đường mũi, trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa nước chứa S-ketamine hydroclorua, tốt hơn là để dùng qua đường mũi, trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ketamine (hỗn hợp racemic của các chất đồng phân đối ảnh S và R tương ứng) là chất đối kháng thụ thể NMDA, có nhiều tác dụng đối với con người, bao gồm tác dụng tạo ra sự mất cảm giác, sự gây mê, ảo giác, các tác dụng phân ly, làm tăng huyết áp và giãn phế quản. Ketamine chủ yếu được dùng để gây ra và duy trì sự mất cảm giác tổng quát. Các tác dụng khác bao gồm làm giảm đau trong chăm sóc chuyên sâu (đặc biệt trong khoa cấp cứu) và điều trị bệnh co thắt phế quản. Ketamine cũng đã cho thấy hiệu quả trong điều trị chứng trầm cảm (cụ thể trong các trường hợp không đáp ứng với các điều trị bệnh trầm cảm hiện nay). Ở các bệnh nhân có rối loạn trầm cảm nặng, ketamine còn cho thấy hiệu quả bổ sung là tạo tác dụng điều trị trầm cảm nhanh, có tác dụng trong vài giờ.

Chất đồng phân đối ảnh S-ketamine (hoặc S-(+)-ketamine hoặc esketamine) có hiệu lực hoặc ái lực cao hơn đối với thụ thể NMDA và do đó có khả năng cho phép sử dụng liều hữu hiệu thấp hơn; và được sử dụng trong y tế, qua đường IV (trong tĩnh mạch) hoặc IM (trong cơ), dưới nhãn hiệu KETANEST S.

Trong bào chế dược phẩm, độ ổn định của hoạt chất là mối quan tâm hàng đầu. Nhìn chung, các dược chất kém ổn định hơn trong môi trường chứa nước so với dạng bào chế rắn, và việc làm ổn định và bảo quản đúng cách các chế phẩm chứa nước như dung dịch, huyền phù, nhũ tương là điều rất quan trọng. Có thể xảy ra các phản ứng axit-bazơ, sự xúc tác axit hoặc bazơ, oxy hóa và khử trong các sản phẩm này. Các phản ứng này có thể xảy ra do các tương tác dược chất-tá dược, tương tác tá dược-tá dược hoặc tương tác đồ chứa-sản phẩm. Đặc biệt đối với các hợp chất nhạy với độ pH, các tương tác này có thể làm thay đổi độ pH và có thể làm giảm tính tan và gây ra kết tủa.

Các dược chất không bền oxy hóa hoặc vitamin, tinh dầu, và hầu hết các chất béo và dầu có thể bị oxy hóa bởi quá trình oxy hóa tự động. Các tác nhân có thể gây ra các

phản ứng này là nhiệt, ánh sáng, peroxit, hoặc các hợp chất không bền khác hoặc các kim loại nặng như đồng hoặc sắt.

Có thể giảm thiểu tác động của các kim loại ở dạng vết này bằng cách sử dụng chất tạo chelat như EDTA. Các chất chống oxy hóa có thể kìm hãm hoặc làm chậm quá trình oxy hóa bằng cách phản ứng nhanh với các gốc tự do khi chúng được tạo ra (sự dập tắt). Các chất chống oxy hóa thông thường bao gồm propyl, octyl và dodexyleste của axit galic, hydroxyanisol butylat (BHA), hydroxytoluen butylat (BHT), axit ascorbic, natri ascorbat, monothioglyxerol, kali hoặc natri metabisulfit, axit propionic, propyl galat, natri bisulfit, natri sulfit, và các tocopherol hoặc vitamin E.

Bên cạnh việc làm ổn định các dược phẩm chống lại sự thoái biến về mặt hóa lý, các chế phẩm lỏng hoặc chế phẩm thể bán rắn, đặc biệt là các chế phẩm đa liều, cần phải được bảo vệ thường xuyên để tránh bị nhiễm khuẩn. Trái với các chế phẩm rắn, các dung dịch chứa nước, xi-rô, nhũ tương và huyền phù thường cung cấp môi trường phát triển cực kỳ thuận lợi cho các vi sinh vật như nấm mốc, men, và các vi khuẩn (ví dụ, *Pseudomonas Aeruginosa*, *E. Coli*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*). Việc nhiễm các vi sinh vật này có thể xảy ra trong khi sản xuất hoặc khi lấy một liều từ chế phẩm đa liều. Các vi sinh vật sẽ phát triển khi có đủ lượng nước trong chế phẩm.

Các chế phẩm chữa mắt và dùng để tiêm thường được tiệt trùng bằng hấp khử trùng hoặc lọc. Tuy nhiên, rất nhiều chế phẩm đòi hỏi phải có mặt chất bảo quản kháng khuẩn để duy trì được các điều kiện vô trùng trong toàn bộ thời hạn sử dụng quy định, đặc biệt là cho các chế phẩm dùng nhiều liều.

Khi cần có chất bảo quản, việc lựa chọn chất bảo quản dựa trên việc xem xét một số vấn đề, cụ thể vị trí dùng thuốc ở bên trong, bên ngoài cơ thể hay sử dụng cho mắt (để biết thêm chi tiết, có thể tham khảo, ví dụ, tài liệu: Remington, Khoa học và Thực hành về Dược (The Science and Practice of Pharmacy), ấn bản thứ 21, Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Nhiều chế phẩm lỏng để dùng theo đường uống, cụ thể là các chế phẩm đa liều, có chứa paraben làm chất bảo quản, ví dụ, metyl paraben (methyl-4-hydroxybenzoat) và propyl paraben (propyl-4-hydroxybenzoat). Ví dụ, tại Cộng hòa Liên bang Đức, các chế

phẩm chứa paraben được bán dưới các nhãn hiệu: ben-u-ron®; Cetirizin-ratiopharm®; Pipamperon HEXAL®; Sedotussin®; TALOXAL®; Truxal®; XUSAL®; talvosilen®; và Timonil®. Các chế phẩm lỏng khác được bán trên thị trường chứa axit sorbic hoặc muối kali của nó làm chất bảo quản, ví dụ, chế phẩm ibuprofen lỏng và chế phẩm morphin lỏng.

Do có mặt một số tá dược và phụ gia trong các chế phẩm này, nên có khuyến nghị là tất cả các thành phần phải được liệt kê trên lọ chứa để làm giảm nguy cơ cho những bệnh nhân mẫn cảm khi sử dụng các sản phẩm này.

Các chất bảo quản benzalkoni clorua và kali sorbat cũng được sử dụng rộng rãi trong, ví dụ, các chế phẩm nhỏ mũi và xịt mũi. Gần đây, đã có báo cáo về các tác dụng phụ do việc tổn thương niêm mạc gây ra bởi benzalkoni clorua và kali sorbat (tham khảo tài liệu: C.Y Ho và cộng sự, Tạp chí Mũi học Hoa Kỳ (Am J Rhinol.) 2008, 22(2), 125-9). Ngay khi các phản ứng nhạy với các chất bảo quản trong các liệu pháp điều trị khu trú ở mắt được xem xét, các amoni thế bốn lần (benzalkoni clorua) thường liên quan đến các phản ứng độc gây kích thích trong khi các hợp chất hữu cơ chứa thủy ngân (thimerosal) và rượu (clobutanol) có liên quan rất nhiều đến các phản ứng dị ứng (tham khảo: J. Hong và cộng sự, Quan niệm hiện nay về Miễn dịch học lâm sàng và Dị ứng (Curr Opin Allergy Clin Immunol.) 2009, 9(5), 447-53). Các paraben cũng có liên quan trong nhiều trường hợp nhạy cảm do tiếp xúc liên quan đến phơi nhiễm da (tham khảo: M.G. Soni và cộng sự, Thực phẩm và Độc chất học hóa học (Food Chem Toxicol.) 2001, 39(6), 513-32) và đã được báo cáo là sử dụng hoạt tính estrogen yếu (tham khảo: S. Oishi, Thực phẩm và Độc chất học hóa học (Food Chem Toxicol.) 2002, 40(12), 1807-13) và M.G. Soni và cộng sự, Thực phẩm và Độc chất học hóa học (Food Chem Toxicol.) 2005, 43(7), 985-015).

Do các tác dụng phụ không mong muốn nêu trên của các chất bảo quản thông dụng, mong muốn có được được phẩm chứa nước (ví dụ, để sử dụng qua đường mũi) phải có đầy đủ tác dụng trong thời hạn sử dụng mà không cần có chất bảo quản hoặc ít nhất là có chất bảo quản nhưng với hàm lượng thấp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm đáp ứng nhu cầu nêu trên.

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa S-ketamine hydroclorua, bao gồm S-ketamine hydroclorua và nước; trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa S-ketamine hydroclorua; trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn; và trong đó dược phẩm được bào chế theo công thức để sử dụng theo đường mũi.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa S-ketamine hydroclorua; trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn; và trong đó dược phẩm còn bao gồm chất làm tăng tính thấm, tốt nhất là TUDCA.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa S-ketamine hydroclorua; trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn; và trong đó dược phẩm này còn bao gồm TUDCA; trong đó TUDCA có mặt với nồng độ nằm trong khoảng 1,0 mg/mL đến khoảng 25 mg/mL.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện nồng độ huyết tương của esketamin, nghiên cứu dược động học ở chuột chế phẩm 5-A đến 5-D, lượng 10 μ L/con.

Hình 2 thể hiện nồng độ huyết tương của esketamin, nghiên cứu dược động học ở chuột chế phẩm 5-A và 5-C lượng 25 μ L/con.

Hình 3 thể hiện nồng độ huyết tương của esketamin, nghiên cứu dược động học ở chuột chế phẩm 5-C và chế phẩm tham chiếu 5-E lượng 25 μ L/con.

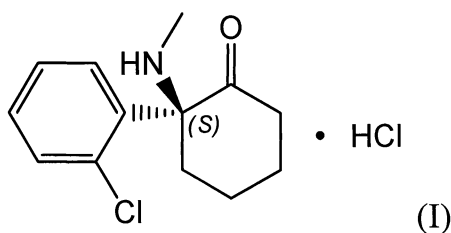
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa S-ketamine; trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Dược phẩm theo sáng chế dựa trên phát hiện bất ngờ là S-ketamine hydroclorua có thể hiện các đặc tính bảo quản. Do đó, khi tạo công thức dược phẩm chứa S-ketamine hydroclorua, cụ thể là dược phẩm dạng lỏng chứa nước, có thể loại bỏ hoàn toàn các chất bảo quản trong khi vẫn đạt được thời hạn sử dụng mong muốn. Ngoài ra, mặc dù dược phẩm chứa S-ketamine hydroclorua theo sáng chế không chứa chất bảo quản kháng khuẩn, vẫn không cần phải sản xuất chế phẩm trong các điều kiện vô trùng và / hoặc không cần phải tiệt trùng chế phẩm sau khi sản xuất.

Ngoài ra, khi được phẩm theo sáng chế được bào chế để dùng theo đường mũi, việc không có chất bảo quản sẽ giúp loại trừ các tác dụng phụ liên quan đến các chất bảo quản này, bao gồm, ví dụ, sự kích ứng hoặc tổn thương màng niêm mạc.

Trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ “S-ketamine”, “S-ketamine hydroclorua” và “esketamine” có nghĩa là chất đồng phân đối ảnh (S) của ketamine, là muối hydroclorua tương ứng của nó, là hợp chất có công thức (I):



đồng thời còn được gọi là (S)-2-(2-clophenyl)-2-(metylaminu)xyclohexanon hydroclorua.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "chế phẩm" dùng để chỉ một sản phẩm bao gồm các thành phần xác định với lượng xác định, cũng như sản phẩm bất kỳ là kết quả, trực tiếp hay gián tiếp, của sự kết hợp các thành phần xác định với lượng xác định.

Thuật ngữ "dược phẩm" bao gồm dược phẩm bất kỳ được bào chế tùy ý để được sử dụng cho người hoặc động vật. Tốt hơn là chế phẩm chứa một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý. Tốt hơn là dược phẩm theo sáng chế có chứa nước.

Để bào chế dược phẩm theo sáng chế, S-ketamine hydroclorua, với vai trò là hoạt chất, được trộn kỹ với một chất mang dùng cho dược phẩm, tốt hơn là nước, theo các kỹ thuật hóa hợp dược thông thường, chất mang này có thể có nhiều dạng tùy vào dạng bào chế sử dụng mong muốn. Các chất mang dược dụng phù hợp là các chất mang phổ biến trong ngành. Có thể tham khảo mô tả các chất mang dược dụng trong Sổ tay tá dược (The Handbook of Pharmaceutical Excipients), được xuất bản bởi Hiệp hội dược phẩm Hoa Kỳ (American Pharmaceutical Association) và Hiệp hội dược phẩm Vương quốc Anh (Pharmaceutical Society of Great Britain).

Các phương pháp bào chế dược phẩm đã được mô tả trong một số ấn phẩm như: Các dạng bào chế dược phẩm: Thuốc viên (Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets), Xuất bản lần thứ hai, Chỉnh sửa và mở rộng, Tập 1-3, biên tập bởi Lieberman và cộng sự; Các dạng bào chế dược phẩm: Dược phẩm sử dụng ngoài đường tiêu hóa (Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications), Tập 1-2, biên tập bởi Avis và cộng sự; và Các dạng bào chế dược phẩm: Hệ thống phân tán (Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems), Tập 1-2, biên tập bởi Lieberman và cộng sự; xuất bản bởi Marcel Dekker, Inc.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa nước, chứa S-ketamine, bao gồm nước và S-ketamine; trong đó lượng S-ketamine có trong dung dịch nằm trong khoảng từ khoảng 100 mg/mL đến khoảng 250 mg/mL, hoặc lượng hoặc khoảng lượng bất kỳ trong khoảng này, trên tổng khối lượng của dược phẩm. Tốt hơn là, lượng S-ketamine có trong dung dịch nằm trong khoảng từ khoảng 150 mg/ml đến khoảng 200 mg/mL, hoặc một lượng hoặc phạm vi bất kỳ trong khoảng này. Tốt hơn nữa là, lượng S-ketamine có trong dung dịch nằm trong khoảng từ khoảng 150 mg/ml đến khoảng 175 mg/mL, hoặc một lượng hoặc phạm vi bất kỳ trong khoảng này. Tốt hơn nữa là, lượng S-ketamine có trong dung dịch nằm trong khoảng từ khoảng 160 mg/ml đến khoảng 163 mg/mL, ví dụ, với một lượng khoảng 161,4 mg/mL.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa nước có S-ketamine, bao gồm nước và S-ketamine, trong đó lượng S-ketamine trong dung dịch nằm trong khoảng từ đương lượng khoảng 100 mg/mL đến đương lượng khoảng 250 mg/mL, hoặc một lượng hoặc phạm vi bất kỳ trong khoảng này, trên tổng khối lượng của dược phẩm. Tốt hơn là, lượng S-ketamine trong dung dịch nằm trong khoảng từ đương lượng khoảng 125 mg/ml đến đương lượng khoảng 180 mg/mL, hoặc một lượng hoặc phạm vi bất kỳ trong khoảng này. Tốt hơn nữa là, lượng S-ketamine trong dung dịch nằm trong khoảng từ đương lượng khoảng 140 mg/mL đến đương lượng khoảng 160 mg/mL, hoặc một lượng hoặc phạm vi bất kỳ trong khoảng này, ví dụ, một đương lượng khoảng 140 mg/mL.

Các dược phẩm theo sáng chế tốt nhất là chế phẩm chứa nước. Trong bản mô tả này, trừ khi được quy định theo cách khác, thuật ngữ "chứa nước" có nghĩa là thành phần lỏng chính của chế phẩm là nước. Tốt hơn là, nước chiếm nhiều hơn khoảng 80 % trọng lượng

của thành phần dung dịch của dược phẩm, tốt hơn nữa là nhiều hơn khoảng 90 % trọng lượng, tốt hơn nữa là nhiều hơn khoảng 95 % trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng 98 % trọng lượng.

Theo một phương án của sáng chế, hàm lượng nước của chế phẩm nằm trong khoảng 85 ± 14 % trọng lượng, tốt hơn là 85 ± 12 % trọng lượng, tốt hơn nữa là 85 ± 10 % trọng lượng, tốt nhất là $85 \pm 7,5$ % trọng lượng và cụ thể là 85 ± 5 % trọng lượng, trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Theo một phương án của sáng chế, hàm lượng nước của chế phẩm nằm trong khoảng 90 ± 14 % trọng lượng, tốt hơn là 90 ± 12 % trọng lượng, tốt hơn nữa là 90 ± 10 % trọng lượng, tốt nhất là $80 \pm 7,5$ % trọng lượng và cụ thể là 90 ± 5 % trọng lượng, trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Theo một phương án của sáng chế, hàm lượng nước của chế phẩm nằm trong khoảng $95 \pm 4,75$ % trọng lượng, tốt hơn là $95 \pm 4,5$ % trọng lượng, tốt hơn nữa là 95 ± 4 % trọng lượng, tốt hơn nữa là $95 \pm 3,5$ % trọng lượng, tốt nhất là 95 ± 3 % trọng lượng và cụ thể là $95 \pm 2,5$ % trọng lượng, trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Theo một phương án khác của sáng chế, hàm lượng nước của chế phẩm nằm trong khoảng 75 đến 99,99 % trọng lượng, tốt hơn là 80 đến 99,98 % trọng lượng, tốt hơn nữa là 85 đến 99,95 % trọng lượng, tốt hơn nữa là 90 đến 99,9 % trọng lượng, tốt nhất là 95 đến 99,7 % trọng lượng và cụ thể là 96,5 đến 99,5 % trọng lượng, trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm một hoặc nhiều chất đệm và / hoặc hệ chất đệm (tức là các cặp axit-bazơ liên hợp).

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất đệm" chỉ chế phẩm rắn hoặc lỏng bất kỳ (tốt hơn là chế phẩm lỏng, chứa nước) mà khi được bổ sung vào chế phẩm chứa nước sẽ điều chỉnh độ pH của chế phẩm này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ biết rằng chất đệm có thể điều chỉnh độ pH của chế phẩm chứa nước theo hướng bất kỳ (theo hướng tăng tính axit, tăng tính bazơ hoặc tăng pH trung tính). Tốt hơn nếu, chất đệm là chất dược dụng.

Các ví dụ thích hợp về chất đệm có thể được sử dụng trong các chế phẩm chứa nước theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit xitric, natri dihydro phosphat, dinatri hydro phosphat, axit axetic, axit boric, natri borat, axit suxinic, axit tartric, axit malic,

axit lactic, axit fumaric, v.v.. Tốt hơn là, chất đệm hoặc hệ chất đệm được lựa chọn từ nhóm bao gồm NaOH, axit xitric, natri dihydro phosphat và dinatri hydro phosphat.

Theo một phương án, chất đệm được chọn để điều chỉnh độ pH của dược phẩm chứa S-ketamine hydroclorua theo sáng chế (ví dụ, chế phẩm chứa nước được mô tả trong bản mô tả này) tới độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 đến khoảng 6,5, hoặc độ pH hoặc khoảng độ pH bất kỳ trong khoảng này. Tốt hơn là, chất đệm được chọn để điều chỉnh độ pH của chế phẩm chứa S-ketamine hydroclorua theo sáng chế tới độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 4,0 đến khoảng 5,5, hoặc độ pH hoặc khoảng độ pH bất kỳ trong khoảng này, tốt hơn nữa là, trong khoảng từ khoảng 4,5 đến khoảng 5,0, hoặc độ pH hoặc khoảng độ pH bất kỳ trong khoảng này.

Tốt hơn là, nồng độ của chất đệm và hệ chất đệm, tốt nhất là NaOH, được điều chỉnh để tạo ra tính năng đệm đầy đủ.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa S-ketamine hydroclorua, nước và chất đệm hoặc hệ chất đệm, tốt hơn là NaOH; trong đó lượng chất đệm hoặc hệ chất đệm có trong chế phẩm là đủ để khiến cho chế phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 4,0 đến khoảng 6,0 hoặc độ pH hoặc phạm vi độ pH bất kỳ trong khoảng này.

Dược phẩm theo sáng chế không chứa chất bảo quản.

Trong bản mô tả này, trừ khi được quy định theo cách khác, thuật ngữ "chất bảo quản kháng khuẩn" và "chất bảo quản" tốt hơn là chỉ chất bất kỳ thường được bổ sung vào dược phẩm để bảo quản dược phẩm không bị thoái biến do vi khuẩn hoặc sự sinh trưởng vi khuẩn. Trong đó, sự sinh trưởng vi khuẩn thường đóng một vai trò quan trọng, tức là chất bảo quản có mục đích chính là tránh cho chế phẩm bị nhiễm khuẩn. Mặt khác, cũng mong có thể tránh được bất kỳ tác động nào của vi khuẩn đối với hoạt chất và tá dược, tức là tránh sự thoái biến của chế phẩm gây ra bởi vi khuẩn.

Ví dụ tiêu biểu về các chất bảo quản bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, axit benzoic, natri benzoat, rượu benzylic, bronopol, cetrimide, xetylpyridinium clorua, chlorhexidine, clobutanol, cloresol, cloxylenol, cresol, rượu etylic, glyxerin, hexetidine, imidurea, phenol, phenoxyetanol, rượu phenyletylic, nitrat

phenylmercuric, propylen glycol, natri propionat, thimerosal, metyl paraben, etyl paraben, propyl paraben, butyl paraben, paraben isobutyl, benzyl paraben, axit sorbic và kali sorbat.

Tốt hơn là hoàn toàn không sử dụng chất bảo quản trong chế phẩm theo sáng chế khi hàm lượng S-ketamine hydroclorua đủ lớn để chỉ cần sự có mặt với tính năng bảo quản của chất này đã giúp sản phẩm có thể đạt được hạn sử dụng mong muốn hoặc độ ổn định khi sử dụng. Tốt hơn là trong điều kiện này, nồng độ S-ketamine hydroclorua ít nhất có đương lượng là 120 mg/mL, tốt nhất trong khoảng từ đương lượng khoảng 120 mg/mL đến đương lượng khoảng 175 mg/ml, hoặc một lượng hoặc phạm vi bất kỳ trong khoảng này, tốt nhất là một lượng trong khoảng từ đương lượng khoảng 125 mg/mL đến đương lượng khoảng 150 mg/mL, hoặc một lượng hoặc phạm vi bất kỳ trong khoảng này, ví dụ, một đương lượng khoảng 126 mg/mL hoặc khoảng 140 mg/mL.

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ "chất thấm", "chất tăng cường thấm" và "chất thẩm thấu" chỉ chất bất kỳ làm tăng hoặc hỗ trợ sự hấp thu và / hoặc độ sinh khả dụng của hoạt chất (ví dụ S-ketamine hydroclorua) của dược phẩm. Tốt hơn là, chất thấm làm tăng hoặc hỗ trợ sự hấp thu và / hoặc độ sinh khả dụng của hoạt chất (ví dụ S-ketamine hydroclorua) trong dược phẩm, sau khi sử dụng qua đường mũi (tức là làm tăng hoặc hỗ trợ sự hấp thu và / hoặc độ sinh khả dụng của hoạt chất qua màng niêm mạc).

Ví dụ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetradexyl maltosit, natri glycocholat, axit tauroursodeoxycholic (TUDCA), lexitin, v.v.; và chitosan (và muối), và thành phần hoạt động bề mặt như benzalkoni clorua, natri đodexyl sulfat, natri docusat, polysorbat, laureth-9, octoxynol, natri deoxycholat, polyarginin, v.v. Tốt hơn nếu chất thấm là axit tauroursodeoxycholic (TUDCA).

Chất làm tăng tính thấm có thể hoạt động theo cơ chế bất kỳ, bao gồm, ví dụ bằng cách làm tăng độ lỏng của màng, tạo lỗ xỏ ra nước tạm thời trong các tế bào biểu mô, làm giảm độ nhớt của lớp dịch nhầy hoặc mở rộng những điểm tiếp giáp quá chặt. Một số chất thấm (ví dụ muối mật và các dẫn xuất của axit fusidic) cũng có thể biểu hiện các hoạt tính men trong màng, từ đó làm tăng sinh khả dụng của thành phần hoạt tính.

Tốt hơn là chất thấm được chọn để đáp ứng một hoặc nhiều, tốt nhất là tất cả, các yêu cầu chung sau đây:

- (a) Hiệu quả trong việc làm tăng sự hấp thu (tốt nhất là hấp thu qua đường mũi) hoạt chất, tốt hơn là một cách tạm thời và / hoặc theo cách thuận nghịch;
- (b) Là chất trợ về mặt dược lý học;
- (c) Không gây dị ứng, không độc hại và / hoặc không gây kích ứng;
- (d) Hiệu lực cao (hiệu quả với một lượng nhỏ);
- (e) Tương thích với các thành phần khác của dược phẩm;
- (f) Không mùi, không màu và / hoặc không vị;
- (g) Được các cơ quan quản lý chấp nhận; và
- (h) Không đắt và có sẵn với độ tinh khiết cao.

Theo một phương án của sáng chế, chất thấm được chọn để làm tăng tính thấm (sự hấp thu và / hoặc độ sinh khả dụng của S-ketamine hydroclorua) mà không gây kích ứng mũi. Theo một phương án khác của sáng chế, chất thấm được chọn để làm tăng sự hấp thu và / hoặc độ sinh khả dụng của S-ketamine hydroclorua; và còn được chọn để tăng cường hiệu lực của liều thuốc một cách đồng bộ.

Theo một phương án, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa S-ketamine có chứa S-ketamine và nước; trong đó chế phẩm không chứa chất bảo quản kháng khuẩn; và trong đó dược phẩm còn bao gồm chất làm tăng tính thấm, tốt nhất là TUDCA.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới dược phẩm chứa S-ketamine và nước; trong đó chế phẩm không chứa chất bảo quản kháng khuẩn; và trong đó dược phẩm này còn bao gồm axit tauroursodeoxycholic (TUDCA); trong đó nồng độ TUDCA trong chế phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 mg/mL đến khoảng 25,0 mg/mL, hoặc một lượng hoặc phạm vi bất kỳ trong khoảng này, tốt nhất là nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 2,5 mg/mL đến khoảng 15 mg/mL, hoặc một lượng hoặc phạm vi bất kỳ trong khoảng này, tốt nhất là nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg/mL đến khoảng 10 mg/mL, hoặc một lượng hoặc phạm vi bất kỳ trong khoảng này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập tới dược phẩm trong đó nồng độ TUDCA trong chế phẩm là khoảng 5 mg/mL. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập tới dược phẩm trong đó nồng độ TUDCA trong chế phẩm là khoảng 10 mg/mL.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều tá dược bổ sung, ví dụ, chất thấm ướt, thành phần hoạt động bề mặt, chất làm tan, chất làm đặc, chất nhuộm màu, thành phần chống oxy hóa, v.v..

Ví dụ về các thành phần chống oxy hóa thích hợp, nếu được sử dụng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều thành phần sau đây: sulfit; axit ascorbic; các ascorbat, chẳng hạn như natri ascorbat, canxi ascorbat, hoặc kali ascorbat; ascorbyl palmitat; axit fumaric; axit etylen điamin tetraaxetic (EDTA) hoặc muối natri hoặc canxi của nó; tocopherol; các galat, như propyl galat, octyl galat, hoặc dodecyl galat; vitamin E; và hỗn hợp của các chất này. Thành phần chống oxy hóa giúp chế phẩm lỏng được ổn định trong thời hạn dùng lâu dài. Ngoài ra, thành phần chống oxy hóa có thể giúp tăng cường và đảm bảo sự ổn định của chế phẩm và giúp chế phẩm ổn định ngay cả sau sáu tháng ở nhiệt độ 40 °C. Lượng phù hợp của thành phần chống oxy hóa, nếu có, là khoảng 0,01 % đến khoảng 3 % trọng lượng, tốt nhất khoảng 0,05 đến khoảng 2 % trọng lượng, của tổng trọng lượng chế phẩm.

Có thể bao gồm chất làm tan và chất nhũ hóa trong chế phẩm để hỗ trợ sự phân tán đồng đều hơn hoạt chất hoặc các tá dược khác nói chung không tan trong chất mang lỏng. Ví dụ về chất nhũ hóa phù hợp, nếu được sử dụng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, gelatin, cholesterol, keo, tragacanth, pectin, methyl xenluloza, carbomer, và các hỗn hợp của chúng. Ví dụ về chất làm tan phù hợp bao gồm polyetylen glycol, glyxerin, D-manitol, trehaloza, benzyl benzoat, etanol, trisaminometan, cholesterol, trietanolamin, natri cacbonat, natri xitrat, natri salixylat, natri axetat, và hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn là chất làm tan bao gồm glyxerin. Chất làm tan hoặc chất nhũ hóa thường có mặt với một lượng đủ để hòa tan hoặc phân tán hoạt chất, tức là S-ketamine, trong chất mang. Lượng tiêu biểu của chất làm tan hoặc chất nhũ hóa trong dung dịch là từ khoảng 1 % đến khoảng 80 % trọng lượng, tốt hơn là khoảng 20 % đến khoảng 65 % trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng 25 % đến khoảng 55 % trọng lượng, của tổng trọng lượng chế phẩm.

Chất đẳng trương phù hợp, nếu được dùng, bao gồm, natri clorua, glyxerin, D-manitol, D-sorbitol, glucoza và các hỗn hợp của chúng. Lượng phù hợp của chất đẳng trương trong dung dịch thường là từ khoảng 0,01 % đến khoảng 15 % trọng lượng, tốt

hơn là khoảng 0,3 % đến khoảng 4 % trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng 0,5 % đến khoảng 3 % trọng lượng, của tổng trọng lượng chế phẩm.

Có thể bổ sung chất tạo huyền phù hoặc chất làm tăng độ nhớt vào dược phẩm theo sáng chế, để, ví dụ, làm tăng thời gian lưu lại trong mũi. Ví dụ phù hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxypropyl methylxenluloza, natri chất cameloza, xenluloza vi tinh thể, carbomer, pectin, natri alginat, muối chitosan, gồm gellan, poloxamer, polyvinyl pyrrolidon, gồm xanthan, v.v.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "thời hạn sử dụng" chỉ thời gian bảo quản ổn định đối với dược phẩm trong lọ chứa đóng kín.

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế thể hiện tác dụng kháng khuẩn mạnh theo các yêu cầu đối với chế phẩm sử dụng theo đường mũi (ví dụ, các yêu cầu chất lượng của Dược điển Châu Âu (Ph. Eur.)) Các yêu cầu đối với các vi sinh vật sau: *Staphylococcus aureus* (tụ cầu khuẩn), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (trực khuẩn mủ xanh), nấm *Candida albicans*, *Aspergillus niger* (nấm mốc) (ví dụ, chủng nấm mốc A. *Brasiliensis*), và *Micrococcus luteus* (vi khuẩn gram dương) (nội bộ, cơ quan J&J) như được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Các yêu cầu về vi khuẩn và nấm đối với chế phẩm dùng theo đường mũi

Vi khuẩn						
	6 giờ	24 giờ	48 giờ	7 ngày	14 ngày	28 ngày
Tiêu chuẩn yêu cầu						
châu Âu A	-	-	lôgarit 2	lôgarit 3	-	NI/7 ngày
châu Âu B	-	-	-	-	lôgarit 3	NI/14 ngày
J&J	-	-	-	-	lôgarit 3	NI/14 ngày
U.S.P.	-	-	-	-	$\geq 2,0$	NI/14 ngày
J.P.	-	-	-	-	$\geq 2,0$	NI/14 ngày
Nấm						
	6 giờ	24 giờ	48 giờ	7 ngày	14 ngày	28 ngày
Tiêu chuẩn yêu cầu						
châu Âu A	-	-	-	-	lôgarit 2	NI/14 ngày
châu Âu B	-	-	-	-	lôgarit 1	NI/14 ngày
J.&J.	-	-	-	-	lôgarit 2,0	NI/14 ngày

U.S.P.	-	-	-	-	NI/Ban đầu	NI/Ban đầu
J.P.	-	-	-	-	NI/Ban đầu	NI/Ban đầu

Tốt nhất là, chế phẩm đạt được khả năng kháng khuẩn mạnh đối với một hoặc nhiều loại vi khuẩn *E. coli*, *S. aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *S. spp.*, *M. luteus* và/hoặc *C. albicans*.

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế có hạn sử dụng trong các điều kiện bảo quản tăng tốc ít nhất là 1 tháng, tốt hơn là ít nhất 2 tháng, tốt hơn nữa là ít nhất 3 tháng, tốt hơn nữa là ít nhất 4 tháng, tốt nhất là ít nhất 5 tháng, và cụ thể là ít nhất 6 tháng. Tốt hơn là hạn sử dụng được xác định theo Dược điển châu Âu, cụ thể là theo mô tả trong mục thử nghiệm. Các điều kiện bảo quản tăng tốc tốt nhất có nghĩa là 40 °C / Độ ẩm tương đối 75 % (%RH).

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế có thời hạn sử dụng trong các điều kiện trong môi trường xung quanh ít nhất là 6 tháng, tốt hơn là ít nhất 12 tháng, tốt hơn nữa là ít nhất 15 tháng, tốt hơn nữa là ít nhất 18 tháng, tốt nhất là ít nhất 21 tháng, và cụ thể là ít nhất 24 tháng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa: (a) S-ketamine hydroclorua 161,4 mg/mL; (b) Lượng NaOH vừa đủ để tạo độ pH 4,5; trong đó tốt hơn là NaOH được bổ sung vào dược phẩm dưới dạng dung dịch 1N; (c) nước tinh khiết vừa đủ 1000 µL; và trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa: (a) S-ketamine hydroclorua 161,4 mg/mL; (b) Lượng NaOH vừa đủ để tạo độ pH 4,5; trong đó tốt hơn là NaOH được bổ sung vào dược phẩm dưới dạng dung dịch 1N; (c) nước tinh khiết vừa đủ 1000 µL; và (d) TUDCA 1,25 mg/mL; trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa: (a) S-ketamine hydroclorua 161,4 mg/mL; (b) Lượng NaOH vừa đủ để tạo độ pH 4,5; trong đó tốt hơn là NaOH được bổ sung vào dược phẩm dưới dạng dung dịch 1N; (c) nước tinh khiết vừa đủ 1000 µL; và (d) TUDCA 2,5 mg/mL; trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa: (a) S-ketamine hydroclorua 161,4 mg/mL; (b) Lượng NaOH vừa đủ để tạo độ pH 4,5; trong đó tốt hơn là NaOH được bổ sung vào dược phẩm dưới dạng dung dịch 1N; (c) nước tinh khiết vừa đủ 1000 μ L; và (d) TUDCA 5 mg/mL; trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa: (a) S-ketamine hydroclorua 161,4 mg/mL; (b) Lượng NaOH vừa đủ để tạo độ pH 4,5; trong đó tốt hơn là NaOH được bổ sung vào dược phẩm dưới dạng dung dịch 1N; (c) nước tinh khiết vừa đủ 1000 μ L; và (d) TUDCA 10 mg/mL; trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa: (a) S-ketamine hydroclorua 161,4 mg/mL; (b) Lượng NaOH vừa đủ để tạo độ pH 4,5; trong đó tốt hơn là NaOH được bổ sung vào dược phẩm dưới dạng dung dịch 1N; (c) nước tinh khiết vừa đủ 1000 μ L; và (d) TUDCA 15 mg/mL; trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế được bào chế bằng cách bổ sung nước vào S-ketamine hydroclorua; sau đó bổ sung NaOH_(trong nước) 1N để điều chỉnh độ pH của hỗn hợp thành độ pH mong muốn, tốt hơn là có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 đến khoảng 6,0, tốt hơn nữa trong khoảng từ khoảng 4,0 đến khoảng 5,0, tốt hơn nữa đạt độ pH khoảng 4,5.

Theo một phương án ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế đã sẵn sàng được sử dụng, tức là không cần các bước xử lý cụ thể nào như hòa tan trong dung môi trước khi được sử dụng bởi bệnh nhân.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ biết rằng dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được bán trên thị trường dưới dạng tiền chất dạng bột khô, sẽ được hòa tan hoặc phân tán trong một lượng nước phù hợp trước khi sử dụng lần thứ nhất.

Ngoài ra, sáng chế đề cập tới dạng bào chế chứa dược phẩm theo sáng chế. Tất cả các phương án ưu tiên được trình bày trên đây liên quan đến chế phẩm theo sáng chế cũng đều được áp dụng đối với dạng bào chế theo sáng chế.

Theo một phương án, dạng bào chế của sáng chế phải thích hợp với việc sử dụng bằng đường mũi. Tốt hơn là, dạng bào chế theo sáng chế thích hợp với việc sử dụng hai ngày một lần, chỉ đối với những ngày được chỉ định riêng; hoặc một lần một ngày, hai lần một ngày, ba lần một ngày, bốn lần một ngày, năm lần một ngày, sáu lần một ngày hoặc nhiều hơn; hoặc được gom lại để sử dụng từ 2 lên đến 8 lần sử dụng liên tiếp trong một khoảng thời gian giới hạn từ 1 đến khoảng 60 phút.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị chứng trầm cảm, tốt hơn là các chứng trầm cảm kháng lại điều trị hoặc dai dẳng khó điều trị, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu được phẩm bất kỳ được đề cập trên đây. Tốt hơn là sử dụng thuốc qua đường mũi.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng trầm cảm, tốt hơn là các chứng trầm cảm kháng lại điều trị hoặc dai dẳng khó chữa, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng bằng đường mũi được phẩm theo sáng chế hoặc với dạng bào chế theo sáng chế như được trình bày trên đây.

Chứng rối loạn trầm cảm nặng (Major Depressive Disorder) được định nghĩa là một hoặc nhiều giai đoạn trầm cảm nặng không phải rối loạn tâm thần hoặc rối loạn lưỡng cực. Giai đoạn trầm cảm nặng được đặc trưng theo ít nhất năm tiêu chí sau trong cùng khoảng thời gian 2 tuần, thể hiện sự thay đổi trong hoạt động và bao gồm ít nhất tâm trạng chán nản/ buồn phiền hoặc mất hứng thú và niềm vui, thờ ơ hoặc lãnh đạm, hoặc dễ bị kích thích và thường liên quan đến sự thay đổi trong một số chức năng thần kinh sinh dưỡng, bao gồm thói quen ngủ, sự thèm ăn và cân nặng cơ thể, kích động tâm thần vận động hoặc chậm chạp, mệt mỏi, khả năng tập trung và ra quyết định sút kém, cảm thấy xấu hổ hoặc tội lỗi, các ý nghĩ và cái chết và sự chết (*Nguyên lý nội khoa của Harrison (Harrison's Principles of Internal Medicine)*, 2000). Các triệu chứng của trầm cảm bao gồm tâm trạng chán nản, không hứng thú và vui vẻ với tất cả, hoặc gần như tất cả, các hoạt động trong hầu hết cả ngày; giảm cân khi không ăn kiêng hoặc tăng cân, hoặc giảm hoặc tăng sự thèm ăn gần như hàng ngày; mất ngủ hoặc ngủ lịm gần như hàng ngày; chậm chạp hoặc kích động tâm thần vận động gần như hàng ngày; mệt mỏi hoặc thiếu năng lượng gần như hàng ngày; cảm giác vô giá trị hoặc tội lỗi không đúng hoặc quá mức gần như hàng ngày, giảm sút khả năng suy nghĩ hoặc tập trung, không có khả năng quyết định, gần như hàng ngày,

suy nghĩ lặp đi lặp lại về cái chết, về ý tưởng tự sát mà không có kế hoạch cụ thể, hoặc nỗ lực tự sát hoặc có kế hoạch tự sát. Ngoài ra, các triệu chứng này gây ra sự kiệt sức hoặc giảm sút đáng kể trong các hoạt động xã hội, công việc hoặc các lĩnh vực quan trọng khác. (*Tài liệu chẩn đoán và thống kê về các chứng rối loạn tâm thần (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)*, Tái bản lần thứ 4, Hiệp hội tâm thần Hoa Kỳ, 1994).

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "trầm cảm" được định nghĩa bao gồm rối loạn trầm cảm nặng, trầm cảm đơn cực, trầm cảm kháng lại điều trị, trầm cảm dai dẳng, trầm cảm lo âu, trầm cảm lưỡng cực và loạn khí sắc (còn được gọi là rối loạn khí sắc). Tốt hơn là, chứng trầm cảm là rối loạn trầm cảm nặng, trầm cảm đơn cực, trầm cảm kháng lại điều trị, trầm cảm dai dẳng, trầm cảm lo âu hoặc trầm cảm lưỡng cực.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "trầm cảm dai dẳng hoặc kháng lại điều trị" và từ viết tắt là "TRD" được định nghĩa là chứng rối loạn trầm cảm nặng không đáp ứng với các đợt điều trị đầy đủ sử dụng ít nhất hai loại thuốc chống trầm cảm, tốt hơn là hai hoặc nhiều loại thuốc chống trầm cảm, tốt hơn nữa là hai hoặc ba loại thuốc chống trầm cảm.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "trầm cảm lưỡng cực" chỉ trầm cảm liên quan đến các đặc điểm hoặc triệu chứng của chứng rối loạn lưỡng cực. Do đó, các phương pháp điều trị chứng trầm cảm lưỡng cực theo sáng chế là các phương pháp điều trị trầm cảm và / hoặc pha trầm cảm của chứng rối loạn lưỡng cực.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể nhận thấy rằng sự kiện không đáp ứng đợt điều trị đầy đủ khi sử dụng thuốc chống trầm cảm có thể được xác định theo phương pháp hồi cứu hoặc tiền cứu. Theo một phương án, ít nhất một trong số các sự kiện không đáp ứng với đợt điều trị đầy đủ bằng thuốc chống trầm cảm được xác định theo phương pháp tiền cứu. Theo một phương án khác, ít nhất hai trong số các sự kiện không đáp ứng một đợt điều trị đầy đủ bằng thuốc chống trầm cảm được xác định theo phương pháp tiền cứu. Theo một phương án khác, ít nhất một trong số các sự kiện không đáp ứng với đợt điều trị đầy đủ bằng thuốc chống trầm cảm được xác định theo phương pháp hồi cứu. Trong một phương án khác, ít nhất hai trong số các sự kiện không đáp ứng một đợt điều trị đầy đủ bằng thuốc chống trầm cảm được xác định theo phương pháp hồi cứu.

Trong bản mô tả này, trừ khi được quy định khác, thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị", v.v. bao gồm việc trông nom chăm sóc đối tượng hoặc bệnh nhân (tốt nhất là động

vật có vú, tốt nhất là con người) với mục đích là để chữa trị một căn bệnh, tình trạng hoặc rối loạn và bao gồm việc cho sử dụng hợp chất theo sáng chế để ngăn chặn sự tấn công của các triệu chứng hoặc biến chứng, làm thuyên giảm các triệu chứng hoặc biến chứng, hoặc loại bỏ được căn bệnh, tình trạng hoặc rối loạn đó.

Thuật ngữ "lượng điều trị hữu hiệu" sử dụng trong tài liệu này có nghĩa là lượng hoạt chất hoặc dược chất tạo ra các phản ứng sinh học hoặc dược học trong hệ mô, động vật hoặc con người đang được nghiên cứu bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ tư vấn hoặc bác sĩ lâm sàng, có tác dụng làm giảm triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn đang được điều trị.

Các liều lượng tối ưu được sử dụng có thể đã được xác định bởi các chuyên gia trong ngành, và sẽ khác nhau tùy theo hóa chất cụ thể được dùng, chế độ dùng, độ mạnh của chế phẩm, chế độ dùng, số lần dùng liên tục trong một khoảng thời gian giới hạn (ví dụ, lên tới 60 phút) và sự phát triển của tình trạng bệnh. Ngoài ra, các yếu tố liên quan đến bệnh nhân cụ thể đang được điều trị, bao gồm độ tuổi, cân nặng, chế độ ăn và thời gian dùng thuốc, sẽ dẫn đến việc cần phải điều chỉnh liều lượng.

Thuật ngữ "đối tượng" sử dụng trong bản mô tả này chỉ động vật, tốt hơn là động vật có vú, tốt nhất là con người, là đối tượng được điều trị, được theo dõi hoặc thử nghiệm. Tốt hơn là, đối tượng đã trải qua và / hoặc biểu hiện ít nhất một triệu chứng của căn bệnh hoặc chứng rối loạn cần chữa trị và / hoặc ngăn chặn.

Để mô tả chính xác hơn, một số cách diễn đạt về số lượng tại đây được nêu dưới đây ở dạng phạm vi từ khoảng lượng X tới khoảng lượng Y. Nên hiểu là nếu sử dụng phạm vi như vậy, thì phạm vi này không loại trừ các giới hạn trên và giới hạn dưới, mà bao gồm toàn bộ phạm vi từ lượng X đến cả lượng Y, cũng như lượng hoặc phạm vi bất kỳ trong khoảng này.

Để mô tả rõ ràng hơn, một số cách diễn đạt về số lượng tại đây không dùng với thuật ngữ "khoảng". Nên hiểu là cho dù thuật ngữ "khoảng" được nêu rõ ràng hay ẩn ý, mỗi lượng nêu ra tại đây đều có ý chỉ giá trị được cho thực tế, và cũng chỉ con số xấp xỉ giá trị đó, điều này có thể hiểu được theo thực hành thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật, bao gồm các con số xấp xỉ do những điều kiện đo lường và/hoặc thí nghiệm cho giá trị được cho.

Các ví dụ dưới đây được đưa ra để giúp hiểu rõ hơn về sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, được nêu ra trong các yêu cầu bảo hộ dưới đây, dưới bất kỳ hình thức nào.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Thử nghiệm thử thách kháng khuẩn đối với dược phẩm xịt mũi có chứa S-ketamine hydroclorua (đương lượng 140 mg/ml)

Chế phẩm chứa nước chứa S-ketamine hydroclorua được gọi là “S-ketamine đương lượng 140 mg/ml như nêu dưới đây, được bào chế bằng cách trộn S-ketamine hydroclorua (với nồng độ 161,4 mg/ml) trong nước rồi thêm NaOH_(trong nước) 1N để đạt độ pH 5,0.

Thử nghiệm được tiến hành để kiểm tra chế phẩm có thể ngăn chặn được sự gia tăng sinh của vi sinh vật hay không. Thử nghiệm bao gồm việc thử thách chế phẩm với chất cấy truyền vi sinh vật được chỉ định sẵn. Sau đó chế phẩm đã cấy truyền được cất trữ ở nhiệt độ phòng và cứ sau khoảng thời gian nhất định, một mẫu thử được trích ra để đếm số vi sinh vật trong đó.

Như trong bảng 2 dưới đây, kết quả thử nghiệm trên S-ketamine đương lượng 140 mg/ml pH 5,0 cho thấy S-ketamine đương lượng 140 mg/ml pH 5,0 làm giảm nồng độ đỉnh ban đầu (10^5 - 10^6 CFU/ml) của vi khuẩn (tức là *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* và *Staphylococcus haemolyticus* phân lập trong môi trường) cũng như của men *Candida albicans*. S-ketamine đương lượng 140 mg/ml pH 5,0 không thể làm giảm nồng độ đỉnh ban đầu của *Aspergillus brasiliensis* đến mức như đối với vi khuẩn và men, nhưng nồng độ đỉnh này cũng không có dấu hiệu tăng sau 28 ngày kể từ khi cấy truyền ở nhiệt độ phòng.

Bảng 2: Thử nghiệm S-ketamine đương lượng 140 mg/ml pH 5,0 (CFU/ml)

Sinh vật	Mẫu trắng ở 0 giờ	Sản phẩm				
		0 giờ	2 ngày	7 ngày	14 ngày	28 ngày
<i>A. brasiliensis</i>	$1,50 \times 10^5$	$1,90 \times 10^5$	ND	$4,80 \times 10^4$	$5,80 \times 10^4$	$2,65 \times 10^4$
<i>C. albicans</i>	$1,15 \times 10^5$	$6,50 \times 10^4$	ND	< 5	< 5	< 5
<i>P. aeruginosa</i>	$2,65 \times 10^5$	$1,59 \times 10^4$	< 50	< 5	< 5	< 5

<i>S. aureus</i>	$1,90 \times 10^5$	$1,70 \times 10^5$	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>E. coli</i>	$1,20 \times 10^5$	$6,00 \times 10^4$	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>S. haemolyticus</i>	$1,20 \times 10^5$	$7,50 \times 10^4$	< 50	< 5	< 5	< 5

ND: không xác định

Ví dụ 2: Thử nghiệm thử thách kháng khuẩn đối với dược phẩm xịt mũi có chứa S-ketamine hydroclorua

Chế phẩm chứa nước chứa S-ketamine hydroclorua nêu trong bảng 3 dưới đây được bào chế bằng cách trộn S-ketamine hydroclorua (ở nồng độ được nêu) trong nước rồi thêm NaOH_(trong nước) 1N để đạt mức pH đã nêu.

Chế phẩm F-5 chứa thêm 10 mg/mL axit tauroursodeoxycholic (TUDCA).

Bảng 3: Thành phần các lô thử nghiệm giới hạn

Chế phẩm	Nồng độ S-Ketamine HCl (mg/ml)	pH
F-1	đương lượng 126	4,0
F-2	đương lượng 140	4,5
F-3	đương lượng 126	5,0
F-4	đương lượng 126	4,5
F-5	đương lượng 140	4,5

* Chế phẩm này còn chứa 10 mg/mL axit taursodeoxycholic (TUDCA)

Thử nghiệm thử thách với *A. brasiliensis* ở nồng độ thấp

Các chế phẩm liệt kê trong Bảng 3 nêu trên là đối tượng thử nghiệm với *A. brasiliensis* ở nồng độ thấp để đánh giá xem các chế phẩm có thể giảm nồng độ đỉnh thấp này hay không, với kết quả nêu trong Bảng 4 bên dưới. Nồng độ đỉnh 10^3 CFU/ml được chọn thay vì 10^5 - 10^6 CFU/ml, đây là nồng độ đỉnh tiêu chuẩn để thử nghiệm.

Bảng 4: Thử nghiệm với *A. brasiliensis* ở nồng độ thấp

	Sản phẩm (CFU/ml)			
Chế phẩm	0 giờ	7 ngày	14 ngày	28 ngày

F-1	4,45 E+02	2,35 E+02	2,15 E+02	1,75 E+02
F-2	3,80 E+02	2,50 E+02	2,00 E+02	2,00 E+02
F-3	5,50 E+02	2,75 E+02	2,65 E+02	1,10 E+02
F-4	3,85 E+02	2,70 E+02	2,60 E+02	1,55 E+02
F-5	4,10 E+02	4,00 E+02	3,15 E+02	2,25 E+02
Trị trống	4,75 E+02	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng

Kết quả như nêu trong Bảng 3 ở trên cho thấy không có chế phẩm thử nghiệm nào có sự gia tăng *Aspergillus brasiliensis* theo quan sát sau 28 ngày truyền cấy, thậm chí còn giảm ở mức ít và chậm.

Thử nghiệm AET hoàn chỉnh

Các chế phẩm liệt kê trong Bảng 3 được đưa thêm vào thử nghiệm AET hoàn chỉnh, kết quả cho từng chế phẩm được thể hiện trong Bảng 5-9 dưới đây. Ngoài ra, Bảng 10 dưới đây cung cấp kết quả thử nghiệm AET hoàn chỉnh của một chế phẩm tham chiếu có chứa 0,00 mg/mL S-ketamine hydroclorua, denatonium benzoat (để mô phỏng vị của chế phẩm chứa S-ketamine HCl), và đã được điều chỉnh đến độ pH 5,21 bằng NaOH 1N.

Bảng 5: Thử nghiệm AET hoàn chỉnh

Chế phẩm F-1: S-ketamine đương lượng 126 mg/ml pH 4,0 (CFU/ml)

Sinh vật	Mẫu trắng ở 0 giờ	Sản phẩm				
		0 giờ	2 ngày	7 ngày	14 ngày	28 ngày
<i>A. brasiliensis</i>	$1,55 \times 10^5$	$2,15 \times 10^5$	ND	$5,30 \times 10^4$	$2,10 \times 10^4$	$3,5 \times 10^3$
<i>C. albicans</i>	$1,05 \times 10^5$	$1,15 \times 10^4$	ND	< 5	< 5	< 5
<i>P. aeruginosa</i>	$5,05 \times 10^5$	$1,10 \times 10^4$	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>S. aureus</i>	$6,00 \times 10^5$	$6,25 \times 10^5$	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>E. coli</i>	$6,05 \times 10^5$	$4,00 \times 10^4$	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>M. luteus</i>	$1,65 \times 10^5$	$7,50 \times 10^4$	< 50	< 5	< 5	< 5

ND: không xác định

Bảng 6: Thử nghiệm AET hoàn chỉnh

Chế phẩm F-2: S-ketamine đương lượng 140 mg/ml pH 4,5 (CFU/ml)

Sinh vật	Mẫu trắng ở 0 giờ	Sản phẩm				
		0 giờ	2 ngày	7 ngày	14 ngày	28 ngày
<i>A. brasiliensis</i>	$1,55 \times 10^5$	$1,20 \times 10^5$	ND	$1,65 \times 10^4$	$1,00 \times 10^4$	$2,0 \times 10^3$
<i>C. albicans</i>	$1,05 \times 10^5$	$1,15 \times 10^4$	ND	< 5	< 5	< 5
<i>P. aeruginosa</i>	$5,05 \times 10^5$	$7,55 \times 10^4$	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>S. aureus</i>	$6,00 \times 10^5$	$5,70 \times 10^5$	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>E. coli</i>	$6,05 \times 10^5$	$2,80 \times 10^4$	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>M. luteus</i>	$1,65 \times 10^5$	$1,70 \times 10^4$	< 50	< 5	< 5	< 5

ND: không xác định

Bảng 7: Thử nghiệm AET hoàn chỉnh

Chế phẩm F-3: S-ketamine đương lượng 126 mg/ml pH 5,0 (CFU/ml)

Sinh vật	Mẫu trắng ở 0 giờ	Sản phẩm				
		0 giờ	2 ngày	7 ngày	14 ngày	28 ngày
<i>A. brasiliensis</i>	$1,55 \times 10^5$	$1,90 \times 10^5$	ND	$3,50 \times 10^4$	$2,15 \times 10^4$	$8,0 \times 10^3$
<i>C. albicans</i>	$1,05 \times 10^5$	$1,60 \times 10^4$	ND	< 5	< 5	< 5
<i>P. aeruginosa</i>	$5,05 \times 10^5$	$1,03 \times 10^4$	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>S. aureus</i>	$6,00 \times 10^5$	$6,05 \times 10^5$	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>E. coli</i>	$6,05 \times 10^5$	$2,00 \times 10^4$	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>M. luteus</i>	$1,65 \times 10^5$	$1,60 \times 10^4$	< 50	< 5	< 5	< 5

ND: không xác định

Bảng 8: Thử nghiệm AET hoàn chỉnh

Chế phẩm F-4: S-ketamine đương lượng 126 mg/ml pH 4,5 (CFU/ml)

Sinh vật	Mẫu trắng ở 0 giờ	Sản phẩm				
		0 giờ	2 ngày	lúc 7 ngày	14 ngày	28 ngày
<i>A. brasiliensis</i>	$1,55 \times 10^5$	$2,10 \times 10^5$	ND	$5,30 \times 10^4$	$2,10 \times 10^4$	$5,5 \times 10^3$
<i>C. albicans</i>	$1,05 \times 10^5$	$2,85 \times 10^4$	ND	< 5	< 5	< 5
<i>P. aeruginosa</i>	$5,05 \times 10^5$	$8,35 \times 10^4$	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>S. aureus</i>	$6,00 \times 10^5$	$7,60 \times 10^5$	< 50	< 5	< 5	< 5

<i>E. coli</i>	6,05 x 10 ⁵	4,80 x 10 ⁴	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>M. luteus</i>	1,65 x 10 ⁵	7,00 x 10 ⁴	< 50	< 5	< 5	< 5

ND: không xác định

Bảng 9: Thử nghiệm AET hoàn chỉnh

Chế phẩm F-5: S-ketamine đương lượng 140 mg/ml pH 4,5, TUDCA nồng độ 10 mg/mL (CFU/ml)

Sinh vật	Mẫu trắng ở 0 giờ	Sản phẩm				
		0 giờ	2 ngày	7 ngày	14 ngày	28 ngày
<i>A. brasiliensis</i>	1,55 x 10 ⁵	8,50 x 10 ⁵	ND	4,15 x 10 ⁴	2,40 x 10 ⁴	8,5 x 10 ³
<i>C. albicans</i>	1,05 x 10 ⁵	1,30 x 10 ⁴	ND	< 5	< 5	< 5
<i>P. aeruginosa</i>	5,05 x 10 ⁵	< 50	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>S. aureus</i>	6,00 x 10 ⁵	6,20 x 10 ⁵	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>E. coli</i>	6,05 x 10 ⁵	< 50	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>M. luteus</i>	1,65 x 10 ⁵	6,50 x 10 ⁴	< 50	< 5	< 5	< 5

ND: không xác định

Bảng 10: Thử nghiệm AET hoàn chỉnh

Chế phẩm tham chiếu: S-ketamine 0,0 mg/mL, Denatonium Benzoat (để mô phỏng vị của S-ketamine HCl), pH 5,21

Sinh vật	Mẫu trắng ở 0 giờ	0 giờ	2 ngày	7 ngày	14 ngày	28 ngày
<i>A. Brasileinsis</i>	1,55 x 10 ⁵	1,75 x 10 ⁵	-	4,35 x 10 ⁴	8,00 x 10 ⁴	9,00 x 10 ⁴
<i>C. Albicans</i>	1,05 x 10 ⁵	1,20 x 10 ⁵	-	1,02 x 10 ⁵	1,40 x 10 ⁵	1,30 x 10 ⁵
<i>P. aeruginosa</i>	5,05 x 10 ⁵	4,05 x 10 ⁵	6,55 x 10 ⁵	>2.00 x 10 ⁵	9,75 x 10 ⁵	2,40 x 10 ⁶
<i>S. aureus</i>	6,00 x 10 ⁵	5,15 x 10 ⁵	3,90 x 10 ⁵	1,55 x 10 ²	<5	<5
<i>E. coli</i>	6,05 x 10 ⁵	5,55 x 10 ⁵	6,40 x 10 ⁵	>2.00 x 10 ⁵	8,25 x 10 ⁵	1,09 x 10 ⁶
<i>M. luteus</i>	1,65 x 10 ⁵	6,00 x 10 ⁴	8,50 x 10 ⁴	4,30 x 10 ²	2,50 x 10 ³	3,90 x 10 ²

Như đã nêu trong Bảng 5-10 ở trên, sau 28 ngày, toàn bộ chế phẩm thử nghiệm đã giảm nồng độ đỉnh ban đầu (10⁵-10⁶ CFU/ml) của vi khuẩn (tức là *Pseudomonas aeruginosa*,

Staphylococcus aureus, *Escherichia coli* và *Staphylococcus haemolyticus* phân lập từ môi trường) và *Micrococcus Luteus* trong môi trường, cũng như của men *Candida albicans*. Các chế phẩm thử nghiệm không thể làm giảm nồng độ đỉnh ban đầu của *Aspergillus brasiliensis* đến mức như đối với vi khuẩn và men, nhưng nồng độ đỉnh này cũng không có dấu hiệu tăng sau 28 ngày kể từ khi cấy truyền ở nhiệt độ phòng.

Tóm lại, kết quả trình bày trong Ví dụ sinh học 1 và Ví dụ sinh học 2 cho thấy S-ketamine hydroclorua thể hiện các đặc tính kháng khuẩn mạnh đối với *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus* phân lập từ môi trường, *Micrococcus Luteus* trong môi trường, và men *Candida albicans*. Đối với *Aspergillus brasiliensis*, lượng vi sinh vật không suy giảm rõ rệt như vậy, nhưng cũng không có dấu hiệu gia tăng, cho thấy có hoạt tính ức chế.

Ví dụ 3: Nghiên cứu dược động học (PK) ở chuột

Quy trình nghiên cứu ở chuột:

Chuột trắng Sprague Dawley đực với cân nặng khoảng 250 g được nuôi từng con trong các lồng diện tích 800 cm², hạn chế ra vào, trong các điều kiện thử nghiệm thường xuyên với nhiệt độ (20 °C-24 °C), độ ẩm tương đối (45 %-65 %) và chu kỳ ánh sáng 12/12. Chín con chuột Sprague Dawley đực được thử nghiệm với một chế phẩm. Các con chuột được gây mê nhanh với isoflurane (2-2,5 % trong 5 phút), sau đó được cho dùng liều bên trong mũi. Các chế phẩm thử nghiệm được cho một liều duy nhất với lượng 10 µl/con chuột. Các con chuột cân nặng khoảng 250 g, do đó liều S-ketamine được cho là ± 6 mg/kg. Việc cho dùng liều trong mũi được thực hiện bằng cách đặt một ống nhỏ vào lỗ mũi bên phải, sau đó cho hợp chất vào và con chuột được giữ thêm một phút nữa trong tình trạng bị gây mê. Sau đó, chuột được thả trở lại lồng của nó. Lấy máu để nghiên cứu dược động học sau 2,5, 5, 10 và 15 phút sau khi tiêm qua tĩnh mạch ở đuôi.

Chế phẩm 3-A:

S-ketamine hydroclorua (nồng độ đương lượng 150 mg/mL) được trộn với nước, điều chỉnh dung dịch thu được với NaOH 1N để đạt độ pH bằng 4,52.

Chế phẩm 3-B, 3-C, 3-D:

S-ketamine hydroclorua (nồng độ đương lượng 150 mg/mL) và TUDCA (3-B: nồng độ 1,25 mg/mL, 3-C: 5,0 mg/mL, 3-D: 10 mg/mL) được trộn với nước, điều chỉnh dung dịch thu được với NaOH 1N để đạt độ pH bằng 4,51.

Chế phẩm 3-E:

S-ketamine hydroclorua (nồng độ đương lượng 150 mg/mL) được trộn với nước, điều chỉnh dung dịch thu được với NaOH 1N để đạt độ pH bằng 3,77.

Chế phẩm 3-F:

S-ketamine hydroclorua (nồng độ đương lượng 150 mg/mL) được trộn với nước, sau đó trộn với monohydrat của axit xitric 2,73 mg/ml, điều chỉnh dung dịch thu được với NaOH 1N để đạt độ pH bằng 4,45.

Các chế phẩm từ 3-A đến 3-F được thử nghiệm theo quy trình như mô tả ở phần trên, với nồng độ trong huyết tương của S-ketamine đo được như trình bày trong Bảng 11 dưới đây.

Bảng 11: Kết quả Nghiên cứu dược động học ở chuột

Các chế phẩm	Nồng độ huyết tương trung bình $\pm$ SEM (ng/mL)			
	2,5 phút	5 phút	10 phút	15 phút
3-A	150 $\pm$ 24	254 $\pm$ 24	374 $\pm$ 26	344 $\pm$ 29
3-B	135 $\pm$ 16	288 $\pm$ 24	379 $\pm$ 102	353 $\pm$ 37
3-C	246 $\pm$ 28	499 $\pm$ 52	522 $\pm$ 47	446 $\pm$ 35
3-D	283 $\pm$ 24	474 $\pm$ 41	430 $\pm$ 32	338 $\pm$ 28
3-E	145 $\pm$ 24	240 $\pm$ 24	296 $\pm$ 22	277 $\pm$ 29
3-F	144 $\pm$ 22	217 $\pm$ 20	292 $\pm$ 31	284 $\pm$ 36

Ví dụ 4: Nghiên cứu dược động học ở chó

Các chú chó Beagle với cân nặng từ 7 đến 12 kg được sử dụng trong nghiên cứu này. Các chú chó được nhốt riêng trong các phòng thử nghiệm có rào chắn, hạn chế ra vào, và được đặt trong từng bãi quây riêng trong các điều kiện thử nghiệm thường xuyên (18 °C-25 °C), thông hơi (10-15 chu trình/giờ) và được chiếu sáng.

Bốn chú chó Beagle được thử nghiệm với một chế phẩm, mỗi nhóm gồm 2 con đực và 2 con cái. Các chế phẩm thử nghiệm có liều dùng 3 mg/kg, với 20 µl/kg trong một liều đơn. Các con chó được cho dùng liều trong mũi bằng cách đặt một ống nhỏ vào lỗ mũi phải. Phút tiếp theo, nghiêng đầu chó sao cho dung dịch không bị chảy ra ngoài hoặc chảy xuống họng. Sau đó, chó được thả trở lại bãi quây của nó.

Lấy máu để nghiên cứu được động học sau 5, 10, 15 và 30 phút sau khi tiêm tĩnh mạch ở cổ.

Chế phẩm 4-A:

S-ketamine hydroclorua (nồng độ đương lượng 150 mg/mL) được trộn với nước, điều chỉnh dung dịch thu được với NaOH 1N để đạt độ pH bằng 4,52.

Chế phẩm 4-B:

S-ketamine hydroclorua (nồng độ đương lượng 150 mg/mL) và TUDCA (10 mg/mL) được trộn với nước, điều chỉnh dung dịch thu được với NaOH 1N để đạt độ pH bằng 4,51.

Các chế phẩm 4-A và 4-B được thử nghiệm theo quy trình như mô tả ở phần trên, với nồng độ trong huyết tương của S-ketamine đo được như trình bày trong Bảng 12 dưới đây.

Bảng 12: Kết quả Nghiên cứu được động học ở chó

	Nồng độ huyết tương trung bình $\pm$ SEM (ng/mL)	
Thời gian (phút)	Chế phẩm 4-A	Chế phẩm 4-B
5	613 $\pm$ 206	3296 $\pm$ 1901
10	681 $\pm$ 265	1728 $\pm$ 203
15	380 $\pm$ 66	10556 $\pm$ 397
30	307 $\pm$ 69	192 $\pm$ 40

Ví dụ 5: Nghiên cứu được động học ở chuột

Quy trình nghiên cứu ở chuột:

Chuột trắng Sprague Dawley đực với cân nặng khoảng 250 g được nuôi từng con trong các lồng diện tích 800 cm², hạn chế ra vào, trong các điều kiện thử nghiệm thường

xuân với nhiệt độ (20 °C-24 °C), độ ẩm tương đối (45 %-65 %) và chu kỳ ánh sáng 12/12. Chín con chuột Sprague Dawley đực đực thử nghiệm với một chế phẩm. Các con chuột được gây mê nhanh với isoflurane (2-2,5 % trong 5 phút), sau đó được cho dùng liều bên trong mũi. Các chế phẩm thử nghiệm cho dùng liều duy nhất với lượng 10 μ l hoặc 25 μ l/con chuột (xem bên dưới). Các con chuột cân nặng khoảng 250 g, do đó liều S-ketamine được cho là $\pm$ 6 mg/kg. Việc cho dùng liều trong mũi được thực hiện bằng cách đặt một ống nhỏ vào lỗ mũi bên phải, sau đó cho hợp chất vào và con chuột được giữ thêm một phút nữa trong tình trạng bị gây mê. Sau đó, chuột được thả trở lại lồng của nó. Lấy máu để nghiên cứu được động học sau 2,5, 5, 10 và 15 phút sau khi tiêm qua tĩnh mạch ở đuôi.

Chế phẩm 5-A:

S-ketamine hydroclorua (nồng độ đương lượng 150 mg/mL) được trộn với nước, điều chỉnh dung dịch thu được với NaOH 1N để đạt độ pH bằng 4,5.

Chế phẩm 5-B, 5-C, 5-D:

S-ketamine hydroclorua (nồng độ đương lượng 150 mg/mL) và TUDCA (5-B: nồng độ 5 mg/mL, 5-C: 10,0 mg/mL, 5-D: 15 mg/mL) được trộn với nước, điều chỉnh dung dịch thu được với NaOH 1N để đạt độ pH bằng 4,5.

Chế phẩm tham chiếu 5-E:

TUDCA 10 mg/mL

Các chế phẩm từ 5-A đến 5-D và chế phẩm tham chiếu 5-E được thử nghiệm theo quy trình như mô tả ở phần trên, với nồng độ huyết tương TUDCA và S-ketamine đo được như liệt kê trong Bảng 13 dưới đây.

Bảng 13: Kết quả Nghiên cứu dược động học ở chuột

Các chế phẩm	Nồng độ huyết tương S-Ketamine trung bình $\pm$ SEM (ng/mL) Liều lượng 10 μ l/con			
	2,5 phút	5 phút	10 phút	15 phút
5-A	130 $\pm$ 12	271 $\pm$ 19	367 $\pm$ 33	352 $\pm$ 37
5-B	365 $\pm$ 76	511 $\pm$ 53	525 $\pm$ 71	430 $\pm$ 60

5-C	494 ± 62	681 ± 60	623 ± 65	492 ± 60
5-D	422 ± 53	588 ± 78	556 ± 72	432 ± 51
Nồng độ huyết tương S-Ketamine trung bình ± SEM (ng/mL) Liều lượng 25 µl/con				
Các chế phẩm	2,5 phút	5 phút	10 phút	15 phút
5-A	339 ± 109	642 ± 143	899 ± 118	797 ± 143
5-C	732 ± 246	1154 ± 304	1018 ± 261	997 ± 183
Nồng độ huyết tương TUDCA trung bình ± SEM (ng/mL) Liều lượng 25 µl/con				
Các chế phẩm	2,5 phút	5 phút	10 phút	15 phút
5-C	250 ± 17	346 ± 27	303 ± 35	242 ± 32
5-E	624 ± 128	1209 ± 219	822 ± 152	756 ± 118

Mô bệnh học xoang mũi

Mô học xoang mũi được đánh giá theo vi mô và được cho điểm về mức tổn thương mô, bao gồm nhưng không giới hạn, sự thoái hóa và sự bong, như sau: 1 = tối thiểu, 2 = nhẹ, 3 = trung bình, 4 = đáng kể, 5 = trầm trọng/nghiêm trọng.

Các con chuột được thử nghiệm với các chế phẩm từ 5-A đến 5-D, với lượng 10 µL/ con và các con chuột được thử nghiệm với các chế phẩm 5-A, 5-C và chế phẩm tham chiếu 5-E với lượng 25 µL/con được đánh giá và cho điểm theo cách như trên, với các kết quả thể hiện trong Bảng 14 dưới đây.

Bảng 14: Mô bệnh học (Biểu mô hô hấp) xoang mũi

Chế phẩm được dùng với liều 10 µl/con	
5-A	Thoái hóa biểu mô hô hấp tối thiểu; Mô không thay đổi
5-B và 5-C	Thoái hóa biểu mô hô hấp từ nhẹ tới trung bình, có / không có sự bong biểu mô hô hấp
5-D	Thoái hóa biểu mô hô hấp nhẹ, có bong biểu mô hô hấp
Chế phẩm được dùng với liều 25 µl/con	
5-A	Thoái hóa biểu mô hô hấp nhẹ; hơi nặng hơn mức tối thiểu

5-C	Thoái hóa biểu mô hô hấp từ tối thiểu đến trung bình; biến đổi nhiều hơn chế phẩm 5-A
5-E (Tham chiếu)	Không thoái hóa

Ví dụ 6: Nghiên cứu dược động học ở chuột

Quy trình nghiên cứu ở chuột:

Chuột trắng Sprague Dawley đực với cân nặng khoảng 225 g được nuôi từng con trong các lồng diện tích 800 cm², hạn chế ra vào, trong các điều kiện thử nghiệm thường xuyên với nhiệt độ (20 °C-24 °C), độ ẩm tương đối (45 %-65 %) và chu kỳ ánh sáng 12/12. Chín con chuột Sprague Dawley đực được thử nghiệm với một chế phẩm. Các con chuột được gây mê nhanh với isoflurane (2-2,5 % trong 5 phút), sau đó được cho dùng liều bên trong mũi. Các chế phẩm thử nghiệm được cho dùng với liều là 10 µl một liều với lượng 1,4 mg/con chuột. Việc cho dùng liều trong mũi được thực hiện bằng cách đặt một ống nhỏ vào lỗ mũi bên phải, sau đó cho hợp chất vào và con chuột được giữ thêm một phút nữa trong tình trạng bị gây mê. Sau đó, chuột được thả trở lại lồng của nó. Lấy máu để nghiên cứu dược động học sau 2,5, 5, 10 và 15 phút sau khi tiêm qua tĩnh mạch ở đuôi. Chín liều chế phẩm dùng trong mũi chứa S-ketamine đã được thử nghiệm theo quy trình bên trên, được trình bày trong Bảng 15 bên dưới.

Bảng 15: Các chế phẩm thử nghiệm cho nghiên cứu dược động học ở chuột

Dung dịch dùng qua đường mũi chứa S-ketamine HCl (nồng độ đương lượng) 140 mg/mL

ID Số	S-ketamine HCl (nồng độ đương lượng)	TUDCA	Axit Xitric	(Các) thành phần chế phẩm khác
6-A	140 mg/ml,	6 mg/ml,		
6-B	140 mg/ml,		1,5 mg/ml,	NaCMC 10 mg/ml 30-40 mPa.s
6-C	140 mg/ml,		1,5 mg/ml,	HPMC 10 mg/ml 5 mPa.s
6-D	140 mg/ml,		1,5 mg/ml,	PEG 4000 100 mg/ml
6-E	140 mg/ml,		1,5 mg/ml	PEG 10000 100 mg/ml
6-F	140 mg/ml	6 mg/ml	1,5 mg/ml	NaCMC 10 mg/ml 30-40 mPa.s
6-G	140 mg/ml	6 mg/ml	1,5 mg/ml	HPMC 10 mg/ml 5 mPa.s

6-H	140 mg/ml	6 mg/ml	1,5 mg/ml	PEG 4000 100 mg/ml
6-I	140 mg/ml	6 mg/ml	1,5 mg/ml	PEG 10000 100 mg/ml

Các chế phẩm từ 6-A đến 6-I được thử nghiệm theo quy trình như mô tả ở phần trên, với nồng độ S-ketamine trung bình trong huyết tương (tính bằng ng/mL) là một hàm thời gian, với các giá trị cho từng chế phẩm và động vật thử nghiệm như được trình bày trong Bảng 16 bên dưới.

Bảng 16: Nồng độ huyết tương của S-ketamine (ng/ml)

Chế phẩm 6-A				
Động vật	2,5 phút	5 phút	10 phút	15 phút
1	596	588	615	506
2	370	496	527	368
3	539	662	535	405
4	234	535	548	416
5	591	774	608	461
6	539	680	610	444
7	514	1130	1370	1080
8	448	813	648	495
9	672	975	798	666
Chế phẩm 6-B				
Động vật	2,5 phút	5 phút	10 phút	15 phút
1	95,9	176	266	231
2	85,4	172	266	231
3	60,9	117	184	192
4	110	177	221	211
5	141	201	231	200
6	214	361	439	398
7	180	274	393	438
8	210	262	369	384
9	196	251	284	288

Chế phẩm 6-C				
Động vật	2,5 phút	5 phút	10 phút	15 phút
1	126	229	276	257
2	155	201	225	216
3	80,7	148	240	229
4	109	184	282	308
5	71,2	196	334	344
6	194	239	340	393
7	181	329	511	475
8	95,3	145	202	202
9	254	400	631	661
Chế phẩm 6-D				
Động vật	2,5 phút	5 phút	10 phút	15 phút
1	151	268	406	377
2	55,3	95,5	150	149
3	83..2	215	259	296
4	234	341	538	539
5	230	343	422	396
6	120	169	225	217
7	169	303	481	441
8	101	165	261	253
9	207	327	527	601
Chế phẩm 6-E				
Động vật	2,5 phút	5 phút	10 phút	15 phút
1	93,3	189	232	314
2	299	363	476	512
3	90,4	208	209	172
4	176	229	236	230
5	177	257	357	345
6	253	360	372	347
7	169	228	267	240

8	142	231	353	399
9	130	184	253	224
Chế phẩm 6-F				
Động vật	2,5 phút	5 phút	10 phút	15 phút
1	307	654	588	516
2	534	1060	918	741
3	450	657	567	412
4	213	511	394	328
5	490	561	474	409
6	607	946	827	658
7	381	568	494	407
8	1440	881	576	495
9	653	796	639	518
Chế phẩm 6-G				
Động vật	2,5 phút	5 phút	10 phút	15 phút
1	96,8	268	231	191
2	477	699	648	667
3	271	382	374	306
4	230	464	355	315
5	651	841	684	564
6	164	389	519	421
7	234	429	542	441
8	399	933	718	547
9	322	510	446	378
Chế phẩm 6-H				
Động vật	2,5 phút	5 phút	10 phút	15 phút
1	232	306	322	261
2	336	544	736	599
3	287	658	621	619
4	349	586	525	587
5	253	541	494	463

6	315	580	607	591
7	80,6	162	181	136
8	303	452	369	259
9	231	299	273	232
Chế phẩm 6-I				
Động vật	2,5 phút	5 phút	10 phút	15 phút
1	247	377	402	354
2	53,9	302	464	436
3	229	382	383	331
4	185	264	286	256
5	160	155	293	241
6	658	482	320	343
7	312	482	381	298
8	380	424	495	604
9	207	412	537	488

Mô bệnh học xoang mũi

Mô bệnh học xoang mũi được đánh giá theo cách vi mô và được cho điểm về mức độ tổn thương mô. Mũi được lấy mẫu, cố định trong formalin 10 % trước khi đánh giá. Các con chuột được thử nghiệm với các chế phẩm 6-A, 6-B và 6-F được đánh giá, với kết quả như dưới đây.

Chế phẩm 6-A: Thoái hóa biểu mô hô hấp từ tối thiểu đến nhẹ ở tất cả chuột; phù / xuất huyết tối thiểu trong lớp dưới niêm mạc của biểu mô khứu giác / xương sàng xoắn ốc trong 4 trên 9 con chuột.

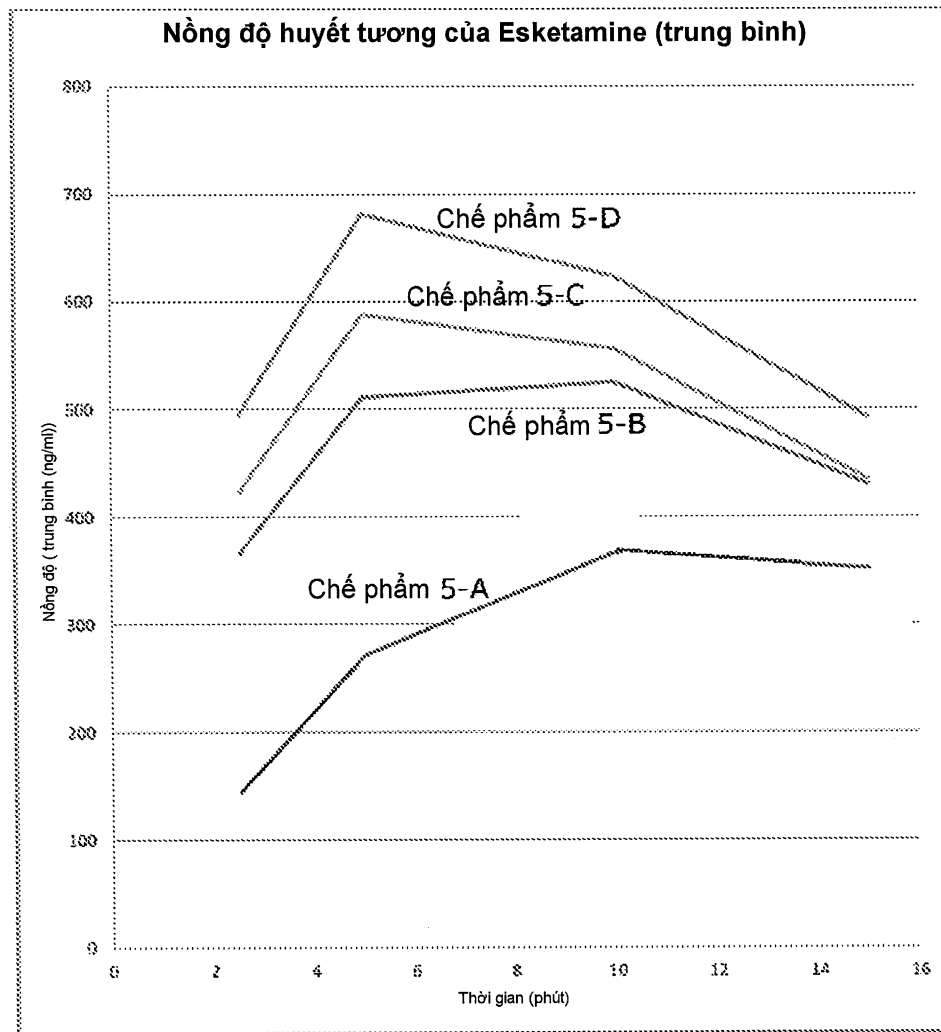
Chế phẩm 6-B: Phù tối thiểu trong lớp dưới niêm mạc của xương sàng xoắn ốc trong 2 trên 9 con chuột.

Chế phẩm 6-F: Thoái hóa biểu mô hô hấp từ tối thiểu đến nhẹ ở tất cả chuột; thoái hóa tối thiểu trong biểu mô khứu giác trong 5 trên 9 con chuột; phù / xuất huyết tối thiểu trong lớp dưới niêm mạc của biểu mô khứu giác / xương sàng xoắn ốc trong 5 trên 9 con chuột.

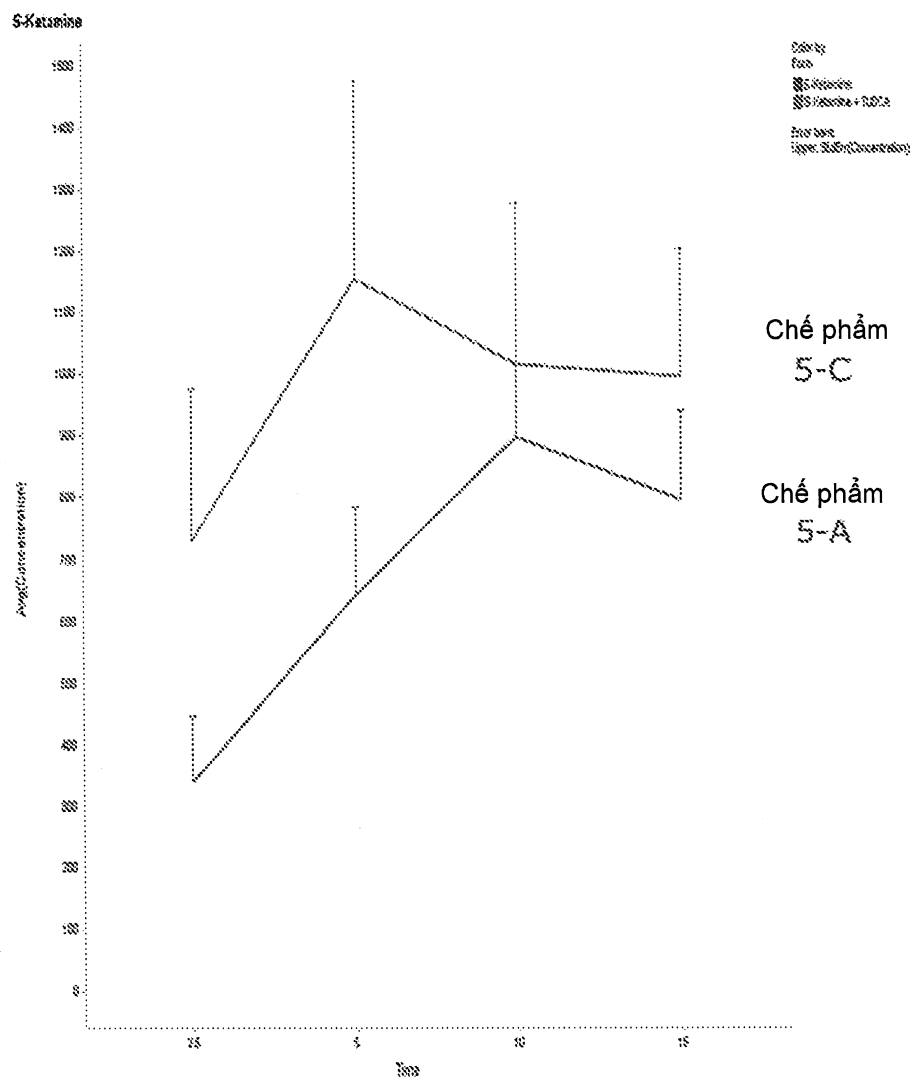
Trong khi phần mô tả trên đây mô tả các nội dung cơ bản của sáng chế, kèm theo các ví dụ minh họa, cần hiểu rằng việc thực hành sáng chế này sẽ bao gồm tất cả những phương án biến đổi, điều chỉnh và/hoặc phương án cải biến khác thuộc phạm vi của yêu cầu bảo hộ dưới đây cũng như các phương án tương đương của chúng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

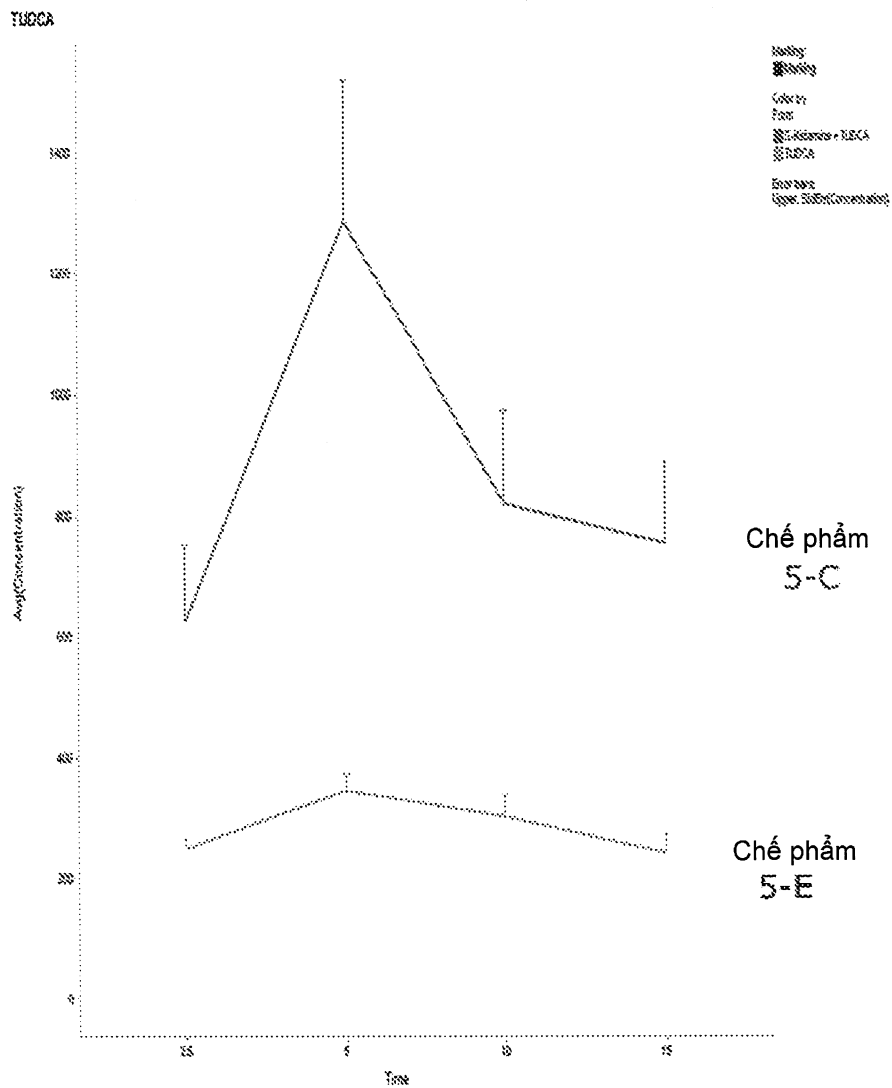
1. Dược phẩm chứa S-ketamine hydroclorua và nước; trong đó dược phẩm này không chứa chất bảo quản kháng khuẩn, và trong đó dược phẩm này còn chứa chất làm tăng tính thấm là axit tauroursodeoxycholic.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này:
 - (i) chứa thêm chất đệm; và/hoặc
 - (ii) có giá trị độ pH nằm trong khoảng từ 4,0 tới 6,5.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó nồng độ S-ketamine hydroclorua trong chế phẩm nằm trong khoảng đương lượng 100 mg/mL tới đương lượng 200 mg/mL, trên tổng thể tích của chế phẩm; hoặc trong đó nồng độ S-ketamine hydroclorua trong chế phẩm nằm trong khoảng đương lượng 125 mg/mL tới đương lượng 150 mg/mL, trên tổng thể tích của chế phẩm; hoặc
trong đó nồng độ S-ketamine hydroclorua trong chế phẩm nằm trong khoảng 126 mg / mL tới 162 mg/mL, dựa trên tổng thể tích của chế phẩm.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất đệm.
5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó chất đệm là NaOH 1N.
6. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó lượng chất đệm là vừa đủ để điều chỉnh độ pH của dược phẩm tới một giá trị pH nằm trong khoảng từ 3,5 tới 6,5, hoặc trong đó lượng chất đệm là vừa đủ để điều chỉnh độ pH của chế phẩm tới một giá trị pH nằm trong khoảng từ 4,5 tới 5,5.
7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa axit tauroursodeoxycholic với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 mg/mL tới 25 mg/mL, trên tổng thể tích của chế phẩm.
8. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dược phẩm còn bao gồm axit tauroursodeoxycholic với nồng độ trong khoảng từ 5 mg/mL tới 10 mg/mL.
9. Dược phẩm dạng liều chứa dược phẩm theo điểm 1.



Hình 1: Nồng độ huyết tương của Esketamine, Nghiên cứu dược động học ở chuột, chế phẩm 5-A đến 5-D, lượng 10 μ L/con



Hình 2: Nồng độ huyết tương của Esketamine, Nghiên cứu dược động học ở chuột, chế phẩm 5-A đến 5-C, lượng 25 μ L/con



Hình 3: Nồng độ huyết tương của Esketamine, Nghiên cứu dược động học ở chuột, chế phẩm 5C và chế phẩm tham chiếu 5-E lượng 25 μ L/con.