



(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)



1-0026245

(51)⁷ A61K 9/08; A61K 47/18; C07D 417/12; (13) B
A61K 9/00; A61K 31/00; A61K 47/40

(21) 1-2014-03221

(22) 28/02/2013

(86) PCT/EP2013/054114 28/02/2013

(87) WO/2013/127970 06/09/2013

(30) 10 2012 101 680.1 29/02/2012 DE

(45) 25/11/2020 392

(43) 27/07/2015 328A

(73) AiCuris Anti-infective Cures GmbH (DE)

Friedrich-Ebert-Str. 475, 42117 Wuppertal, Germany

(72) PAULUS, Kerstin (DE); SCHWAB, Wilfried (DE); GRUNDER, Dominique (CH);
VAN HOOGEVEST, Peter (DE).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK
CO., LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA DẪN XUẤT DIHYDROQUINAZOLIN VÀ PHƯƠNG
PHÁP SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng qua đường tĩnh mạch chứa axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphe-nyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl} axetic kết hợp với ít nhất một trong số các tá dược cyclodex-trin, lysin và arginin; và phương pháp sản xuất dược phẩm này. Dược phẩm này là hữu hiệu để điều trị và/hoặc phòng bệnh, cụ thể là kháng virus, tốt hơn là kháng virus cụ bào.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa dẫn xuất dihydroquinazolin, cụ thể là chứa axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)-piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm này để điều trị và/hoặc phòng bệnh nhiễm virus, cụ thể là để điều trị bệnh nhiễm virus cự bào người (human cytomegalovirus: HCMV) hoặc đại diện khác thuộc nhóm Herpes viridae.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic là đã được biết từ WO 2004/096778, phần mô tả đầy đủ của nó được đưa vào bản mô tả này theo cách viện dẫn; nó đã được người nộp đơn phát triển làm hoạt chất kháng virus có triển vọng, cụ thể là để điều trị các bệnh nhiễm do virus cự bào người gây ra. Tuy nhiên, trong quá trình phát triển đã phát hiện ra các vấn đề về độ ổn định của hoạt chất, và cụ thể là đã chứng minh được rằng khó sản xuất được các chế phẩm ổn định dùng qua đường tĩnh mạch hoặc các thành phần rắn dễ hòa tan để sản xuất các dung dịch dùng qua đường tĩnh mạch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm, cụ thể là để dùng qua đường tĩnh mạch, chứa axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic, có độ ổn định và có thể được bảo quản kéo dài, và ngoài ra hầu như có độ pH sinh lý.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất dược phẩm để dùng qua đường tĩnh mạch chứa axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-

[2-metoxi-5-(triflometyl)-phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic và vẫn giữ được độ ổn định trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ, lớn hơn 24 giờ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ "độ ổn định" được hiểu không chỉ là độ ổn định hóa học của các thành phần dược phẩm, mà còn là độ ổn định của chính dung dịch. Cụ thể là, dược phẩm theo sáng chế phải ổn định chống sự kết tủa của các thành phần.

Trong trường hợp này, thuật ngữ "độ ổn định" nghĩa là ở 2°C đến 8°C, hoặc ở 25°C hoặc ở 40°C, dược phẩm theo sáng chế chứa lượng tối thiểu >90% và tốt hơn là >95% axit {8-flo-2-[4-(3-metoxi-phenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)-phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic trong khoảng thời gian bảo quản ít nhất hai, tốt hơn là ít nhất ba, và tốt nhất là ít nhất sáu tuần, khi dược phẩm lỏng nêu trên được đo bằng một trong số các phương pháp HPLC 1-3. Độ ổn định nêu trên của dược phẩm lỏng được coi là thích hợp trong phạm vi của sáng chế.

Hơn thế nữa, thuật ngữ "độ ổn định" nghĩa là, sau khi chúng đã được pha loãng hoặc hoàn nguyên đến nồng độ cuối 0,8-10mg/ml để truyền ở 2°C đến 8°C, dược phẩm theo sáng chế chứa lượng tối thiểu 90%, tốt hơn là ít nhất 95%, axit {8-flo-2-[4-(3-metoxi-phenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)-phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic trong khoảng ít nhất bốn giờ, tốt hơn là ít nhất sáu giờ, và tốt nhất là ít nhất 24 giờ bảo quản khi, sau pha loãng hoặc hoàn nguyên, dược phẩm lỏng nêu trên được đo bằng một trong số các phương pháp HPLC 1-3. Độ ổn định nêu trên của dược phẩm sau pha loãng hoặc hoàn nguyên được coi là thích hợp trong phạm vi của sáng chế.

Ngạc nhiên khi phát hiện ra rằng dược phẩm, cụ thể là dược phẩm để dùng qua đường tĩnh mạch, chứa axit {8-flo-2-[4-(3-metoxi-phenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)-phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic cũng như nước có thể được làm ổn định bằng cách thêm ít nhất một tác dược được chọn từ nhóm bao gồm xy-

clodextrin, lysin và arginin. Cũng ngạc nhiên khi phát hiện ra rằng các dược phẩm này có thể được làm đông khô nhanh để thu được dược phẩm rắn ổn định mà có thể được hoàn nguyên theo cách đơn giản dùng để tiêm, ví dụ, bằng cách thêm nước, do đó có thể thu được dược phẩm ổn định, ví dụ, để dùng qua đường tĩnh mạch.

Do đó, sáng chế đề cập đến dược phẩm, cụ thể là để dùng qua đường tĩnh mạch, có các thành phần sau:

- a) axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphehyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó,
- b) ít nhất một tá dược được chọn từ nhóm bao gồm xyclodextrin, lysin và arginin, và
- c) nước.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến dược phẩm sản xuất được bằng cách làm đông khô nhanh dược phẩm nêu trên.

Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ "muối" được hiểu là muối chấp nhận được về mặt sinh lý của axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphehyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic. Muối chấp nhận được về mặt sinh lý của axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphehyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic bao gồm muối cộng axit của axit vô cơ, axit cacbonic và axit sulfonic, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit benzensulfonic, axit naphtalendisulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit lactic, axit tartaric, axit malic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic và axit benzoic.

Muối chấp nhận được về mặt sinh lý của axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphehyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-

dihydroquinazolin-4-yl}axetic còn bao gồm muối của bazơ thông thường, ví dụ và tốt hơn là muối của kim loại kiềm (ví dụ, muối natri và kali), muối của kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi và magie), muối amoni dẫn xuất từ amoniac hoặc amin hữu cơ có 1 đến 16 nguyên tử cacbon, ví dụ và tốt hơn là monoetylamin, dietylamin, trietylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dicyclohexylamin, dimethylaminoetanol, 2-amino-2-metyl-1,3-propandiol, procain, dibenzylamin, N-metylmorpholin, etylen diamin và N-metylpiperidin cũng như muối của axit amin kiềm.

Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ “solvat” chỉ các dạng của axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphe-nyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic tạo phức thông qua việc phối trí với các phân tử dung môi. Hydrat là dạng đặc biệt của solvat trong đó sự phối trí xảy ra với nước.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dễ dàng thấy rằng axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphe-nyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic có cacbon không đối xứng ở vị trí 4 trong nhân dihydroquinazolin. Trong phạm vi của sáng chế, đặc biệt ưu tiên nếu cacbon này có cấu hình S.

Xyclodextrin theo sáng chế được hiểu là xyclodextrin được cải biến hoặc không được cải biến bất kỳ. Trong trường hợp này, do kích thước của khoang trong nhân nên xyclodextrin được ưu tiên là β -cyclodextrin và cụ thể là β -cyclodextrin được cải biến, ví dụ, hydroxyalkyl- β -cyclodextrin, ví dụ, hydroxymetyl- β -cyclodextrin, hydroxyetyl- β -cyclodextrin hoặc hydroxypropyl- β -cyclodextrin, alkyl-hydroxyalkyl- β -cyclodextrin, ví dụ, methyl-hydroxypropyl- β -cyclodextrin hoặc etyl-hydroxypropyl-yclodextrin hoặc sulfoalkyl-yclodextrin.

Trong phạm vi của sáng chế, nước được sử dụng cho mục đích bào chế thường là nước dùng để tiêm.

Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ "có" chỉ liệt kê không toàn bộ, cùng với các thành phần hoặc bước nêu rõ, không loại trừ các thành phần hoặc bước khác bất kỳ.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "gồm" chỉ liệt kê toàn bộ và, không kèm theo các thành phần hoặc bước nêu rõ, loại trừ các thành phần hoặc bước khác bất kỳ.

Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ "hầu như gồm" chỉ liệt kê toàn bộ một phần và chỉ phương pháp hoặc được phẩm mà, ngoài các thành phần và bước được nêu, chỉ có các thành phần và bước khác sao cho hầu như không làm biến đổi đặc tính của được phẩm hoặc phương pháp theo sáng chế, hoặc có mặt với lượng hầu như không làm biến đổi đặc tính của được phẩm hoặc phương pháp theo sáng chế.

Trong phạm vi của sáng chế, nếu được phẩm hoặc phương pháp được mô tả bằng cách sử dụng thuật ngữ "có" thì nó bao gồm được phẩm hoặc phương pháp gồm các thành phần hoặc các bước được nêu hoặc hầu như gồm các thành phần hoặc các bước được nêu.

Trong phạm vi của sáng chế, Tốt hơn nếu được phẩm theo sáng chế còn có ít nhất một chất đệm mà tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm chất đệm phosphat, chất đệm Tris và chất đệm xitrat.

Bằng cách thêm chất đệm, có thể, cụ thể là, đảm bảo được rằng được phẩm luôn có độ pH sinh lý. Các chất đệm đã nêu là được ưu tiên, cụ thể là do chúng được dung nạp tốt.

Tốt hơn nếu trong phạm vi của sáng chế, được phẩm theo sáng chế còn chứa ít nhất một đường, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm glucoza, sucroza, lactoza, maltoza, trehaloza, sorbitol và manitol.

Đã phát hiện ra rằng dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được làm ổn định một cách đáng kể bằng cách thêm đường, và cụ thể là một trong số các đường đã nêu rõ trên đây. Hơn thế nữa, đã phát hiện ra rằng việc thêm đường có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc sản xuất dược phẩm rắn bằng cách làm đông khô nhanh, cũng như việc hoàn nguyên dược phẩm rắn này để tạo ra dược phẩm cụ thể là để dùng qua đường tĩnh mạch. Tương tự, việc thêm ít nhất một đường đóng vai trò điều chỉnh áp suất molal đồng thẩm áp của dung dịch và kìm hãm sự tan máu bất kỳ có thể xảy ra.

Trong phạm vi của sáng chế, Tốt hơn nếu axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó có mặt trong dược phẩm với lượng tương ứng với 1 đến 100mg, tốt hơn là 2 đến 50mg, tốt hơn là 2 đến 25mg, và cụ thể là 5 đến 20mg hoạt chất tinh khiết/ml dược phẩm.

Để có độ ổn định của dung dịch cũng như việc bảo quản đơn giản, Tốt hơn nếu lượng axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic có mặt trong giới hạn nêu trên.

Tốt hơn, nếu, trong phạm vi của sáng chế, dược phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 7,5 đến 8,5.

Giới hạn độ pH nêu trên được chứng minh là có lợi do nó nằm trong giới hạn độ pH sinh lý. Cũng đã phát hiện ra rằng độ ổn định của dược phẩm theo sáng chế tốt hơn đáng kể trong giới hạn hơi kiềm, tức là lớn hơn 7,0, so với trị số pH bằng 7,0 hoặc nhỏ hơn.

Tốt hơn nếu trong phạm vi của sáng chế, ít nhất một tá dược có mặt trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 5 đương lượng và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2,5 đến 4,5 đương lượng theo lượng axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic.

Tốt hơn nếu trong phạm vi của sáng chế, dược phẩm nêu trên, theo lượng axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)-phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic, có 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là 2 đến 7 đương lượng, và cụ thể là 2,5 đến 5 đương lượng xyclodextrin cũng như 0 đến 2,0 đương lượng, tốt hơn là 0,5 đến 1,5 đương lượng, và cụ thể là 0,75 đến 0,9 đương lượng NaOH.

Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ "đương lượng" được hiểu là "đương lượng mol".

Đã phát hiện ra rằng việc thêm tá dược ít hơn so với giới hạn dưới trong giới hạn nêu trên khiến cho dung dịch không đủ ổn định. Lượng tá dược thêm vào vượt quá giới hạn trên nêu trên là không có lợi hơn cho độ ổn định của dược phẩm. Đáng ngại hơn là việc thêm lượng tá dược lớn hơn sẽ dẫn đến các tương tác với hoạt chất và do đó dẫn đến làm giảm tác dụng của dược phẩm.

Trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là dược phẩm có các thành phần sau trên cơ sở 100ml dược phẩm:

- a) 0,25 – 2,0g, tốt hơn là 0,5 – 1,25g axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó,
- b) 0,25 – 2,5g, tốt hơn là 0,5g – 1,5g arginin,
- c) 1,5 – 9,5g, tốt hơn là 2,0 – 4,75g glucoza,
- d) 0,5 – 4,0g, tốt hơn là 0,75 – 2,0g NaH₂PO₄, và
- e) nước,

trong đó dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 7,5 đến 8,5, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7,7 đến 8,0.

Hơn thế nữa, trong phạm vi của sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là dược phẩm có các thành phần sau trên cơ sở 100ml dược phẩm:

- a) 0,5 – 2,5g, tốt hơn là 1,0 – 2,0g axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó,
 - b) 10,0 – 30,0g, tốt hơn là 12,5g – 22,5g HP- β -cyclodextrin,
 - c) 0,0 - 350mg, tốt hơn là 75 - 225mg, cụ thể là 100 - 125mg NaOH, và
 - d) nước,
- trong đó dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 7,5 đến 8,5.

Trong dược phẩm thứ hai trên đây, NaOH được sử dụng tốt hơn là ở dạng dung dịch nước khoảng 0,1M.

Đã phát hiện ra rằng dược phẩm bào chế theo cách này là đặc biệt có lợi cả về tác dụng lâm sàng lẫn độ ổn định.

Nói chung, dược phẩm theo sáng chế được sản xuất bằng cách trước hết tạo ra dung dịch nước chứa tá dược và tiếp theo thêm axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic vào dung dịch này, nếu cần tiếp theo thêm các tá dược khác, như ít nhất một đường và/hoặc ít nhất một chất đệm. Sau khi thêm tất cả các thành phần, độ pH của dược phẩm được điều chỉnh đến trị số mong muốn, đặc biệt lưu ý rằng khi điều chỉnh độ pH từ trị số trong giới hạn kiểm sang trị số pH sinh lý, bằng cách thêm axit hoặc chất đệm, việc điều chỉnh này được thực hiện một cách từ từ và cẩn thận để tránh sự kết tủa bất kỳ của axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic do sự giảm cục bộ quá mức độ pH.

Cũng có thể tạo ra trước hết tất cả các dung dịch riêng rẽ, với một dung dịch chứa tá dược và axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-

(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic và dung dịch còn lại chứa các tá dược khác, ví dụ, ít nhất một đường và/hoặc ít nhất một chất đệm, mà ở bước tiếp theo các dung dịch này được điều chỉnh đến độ pH mong muốn và tiếp theo trộn với nhau.

Cũng có thể hòa tan, ít nhất một phần, axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)-piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic vào dung dịch nước kiềm, ví dụ, dung dịch kim loại kiềm hydroxit, tốt hơn là dung dịch NaOH, và tiếp theo thêm tá dược cũng như, nếu cần, các thành phần khác vào dung dịch, nếu cần, để điều chỉnh dung dịch đến trị số pH mong muốn.

Cũng có thể làm đông khô nhanh các dung dịch thu được bằng các phương pháp nêu trên để thu được các dược phẩm rắn theo sáng chế.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm theo sáng chế bao gồm các bước:

- A) Hòa tan ít nhất một tá dược vào nước,
- B) Thêm axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó vào dung dịch thu được ở bước A),
- C) Nếu cần, thêm ít nhất một đường và/hoặc ít nhất một chất đệm,
- D) Điều chỉnh độ pH đến trị số mong muốn để thu được dược phẩm, và
- E) Lọc vô trùng dung dịch thu được ở bước D) và đổ vào vật đựng thích hợp,
- F) Nếu cần, thực hiện bước khử trùng cuối đối với dung dịch thu được ở bước E) bằng cách gia nhiệt.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm theo sáng chế bao gồm các bước:

- I.) Hòa tan ít nhất một tá dược vào một phần nước,

- II.) Thêm axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(tri-flometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó vào dung dịch thu được ở bước I.),
- III.) Nếu cần, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước II.) đến trị số mong muốn để thu được dung dịch thứ nhất,
- IV.) Hòa tan ít nhất một đường và/hoặc chất đệm vào một phần nước,
- V.) Nếu cần, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước IV.) đến trị số mong muốn để thu được dung dịch thứ hai,
- VI.) Trộn dung dịch thứ nhất và dung dịch thứ hai để thu được được phẩm, và
- VII.) Lọc vô trùng dung dịch thu được ở bước VI.) và đổ vào vật đựng thích hợp,
- VIII.) Nếu cần, thực hiện bước khử trùng cuối đối với dung dịch thu được ở bước VII.) bằng cách gia nhiệt.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất được phẩm theo sáng chế bao gồm các bước:

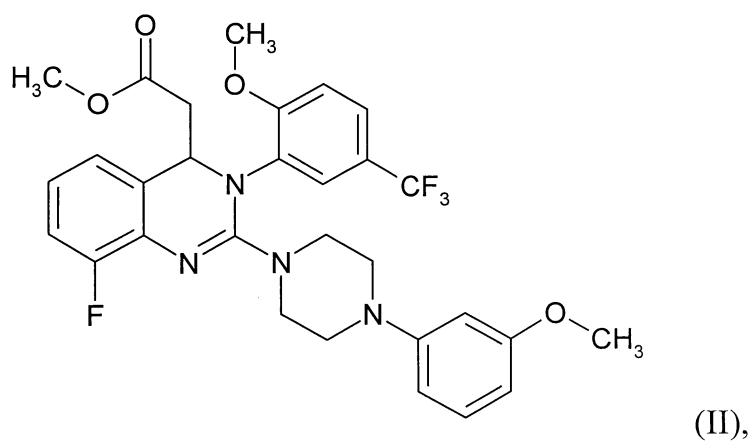
- a.) Thêm axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(tri-flometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối vào dung dịch nước NaOH, tốt hơn là dung dịch nước NaOH 0,1M để tạo ra dung dịch hoặc huyền phù,
- b.) Thêm nước vào dung dịch hoặc huyền phù thu được ở bước a.),
- c.) Thêm xyclodextrin và NaCl vào dung dịch hoặc huyền phù thu được ở bước b.),
- d.) Lọc vô trùng dung dịch thu được ở bước c.) và đổ vào vật đựng thích hợp,
- e.) Nếu cần, thực hiện bước khử trùng cuối đối với dung dịch thu được ở bước d.) bằng cách gia nhiệt.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất được phẩm dạng rắn, trong đó được phẩm sản xuất được bằng phương pháp nêu trên được làm đông khô nhanh.

Axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflo-metyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic, hoặc muối, solvat và solvat của

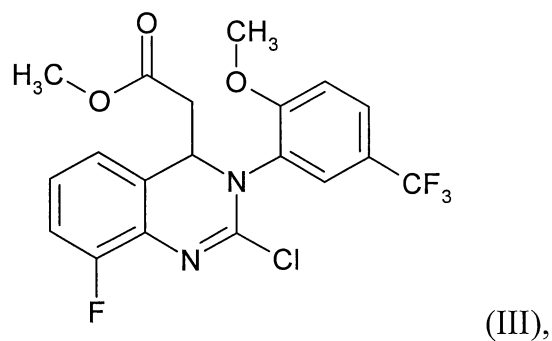
muối của nó, mà được sử dụng để sản xuất được phẩm theo sáng chế, là được biết rõ và có thể được sản xuất, ví dụ, bằng phương pháp được mô tả trong WO 2006/133822.

Cụ thể, việc sản xuất được thực hiện bằng cách xà phòng hóa este của hợp chất có công thức (II):

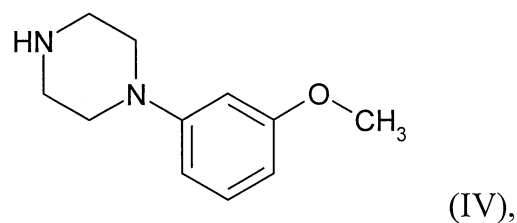


với bazơ.

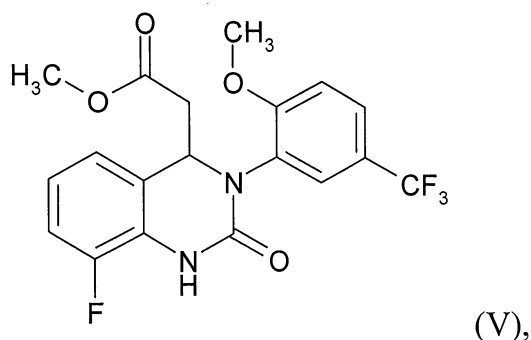
Hợp chất có công thức (II) có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất có công thức (III):



phản ứng với hợp chất có công thức (IV) với sự có mặt của bazơ:

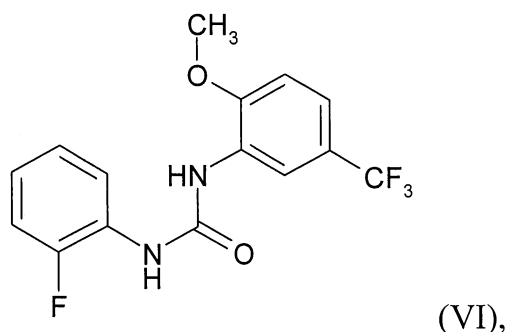


Hợp chất có công thức (III) có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất có công thức (V):



phản ứng với phospho oxyclorua, phospho trichlorua hoặc phospho pentachlorua với sự có mặt của bazơ.

Hợp chất có công thức (V) có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất có công thức (VI):



ở bước thứ nhất phản ứng với este metyl của axit acrylic với sự có mặt của chất xúc tác paladi và dầu, và ở bước thứ hai phản ứng với bazơ.

Nói chung, các hợp chất có công thức (IV) và (VI) là được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ hoặc có thể được sản xuất bằng các phương pháp thông thường đã biết trong tài liệu chuyên ngành.

Việc xà phòng hóa este của hợp chất có công thức (II) để tạo ra axit {8-flu-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic được thực hiện bằng cách cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với bazơ trong dung môi trơ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 18°C đến

hồi lưu dung môi, tốt hơn là ở 18 đến 50°C, tốt hơn là ở 20 đến 30°C, ở áp suất thường, trong khoảng, ví dụ, 0,5 đến 10 giờ, tốt hơn là trong khoảng 1 đến 5 giờ.

Bazơ là, ví dụ, kiềm hydroxit, như natri, lithi hoặc kali hydroxit, hoặc alkali cacbonat, như xesi cacbonat, natri hoặc kali cacbonat, hoặc alcoholat như natri hoặc kali metanolat, hoặc natri hoặc kali etanolat, trong đó bazơ có thể có mặt trong dung dịch nước.

Dung môi trơ là, ví dụ, ete, như 1,2-dimetoxyetan, metyl *tert*-butyl ete (MTBE), dioxan, tetrahydrofuran, glycol dimetyl ete hoặc diethylene glycol dimetyl ete, rượu như metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol hoặc *tert*-butanol, hoặc nước, hoặc hỗn hợp dung môi.

Natri hydroxit trong nước và MTBE là được ưu tiên.

Việc tổng hợp hợp chất có công thức (II) từ hợp chất có công thức (III) và hợp chất có công thức (IV), với sự có mặt của bazơ, được thực hiện trong dung môi trơ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến hồi lưu dung môi, tốt hơn là ở nhiệt độ hồi lưu dung môi, ở áp suất thường, trong khoảng, ví dụ, 2 đến 48 giờ, tốt hơn là trong khoảng 4 đến 12 giờ.

Bazơ là, ví dụ, bazơ amin như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1-(3-metoxyphenyl)piperazin hoặc triethylamin, hoặc các bazơ khác như kali *tert*-butylat.

Dung môi trơ là, ví dụ, clobenzen hoặc ete như 1,2 dimetoxyetan, dioxan, glycol dimetyl ete hoặc diethylene glycol dimetyl ete.

DBU trong dioxan là được ưu tiên.

Việc chuyển hóa hợp chất có công thức (V) thành hợp chất có công thức (III) được thực hiện bằng cách cho hợp chất có công thức (V) phản ứng với phospho

oxyclorea, phospho triclorea hoặc phospho pentaclorea, với phospho oxyclorea được ưu tiên, với sự có mặt của bazơ trong dung môi trơ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến hồi lưu dung môi, tốt hơn là ở nhiệt độ hồi lưu, ở áp suất thường, trong khoảng, ví dụ, 1 đến 48 giờ, tốt hơn là trong khoảng 2 đến 12 giờ.

Bazơ là, ví dụ, amin như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), pyridin hoặc triethylamin, hoặc các bazơ khác như kali tert-butylat.

Dung môi trơ là, ví dụ, hydrocacbon như benzen, xylen, toluen hoặc clobenzen.

DBU trong clobenzen là được ưu tiên.

Việc chuyển hóa hợp chất có công thức (VI) thành hợp chất có công thức (V) được thực hiện, ở bước thứ nhất, bằng cách cho hợp chất có công thức (VI) phản ứng với este metyl của axit acrylic với sự có mặt của chất xúc tác paladi và dầu trong dung môi, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C, tốt hơn là ở nhiệt độ trong phòng, và ở bước thứ hai bằng cách phản ứng với bazơ trong dung môi trơ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến hồi lưu dung môi, tốt hơn là ở nhiệt độ hồi lưu, ở áp suất thường, trong thời gian từ 1 đến 48 giờ, tốt hơn là trong khoảng 2 đến 12 giờ.

Chất xúc tác paladi ở bước thứ nhất là, ví dụ, paladi(II) axetat, bis(triphenylphosphin)paladi(II)clorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), bis(tri(o-tolyl)phosphin)paladi-(II)-clorua, hoặc chất xúc tác paladi sản xuất được từ bis(axetonitril)diclopaladi hoặc paladi(II) axetat và phối tử, ví dụ, tris(o-tolyl)phosphin, triphenylphosphin hoặc diphenylphosphino feroxen.

Dung môi ở bước thứ nhất là, ví dụ, axit hữu cơ như axit axetic hoặc axit propionic.

Paladi(II) axetat trong axit axetic là được ưu tiên.

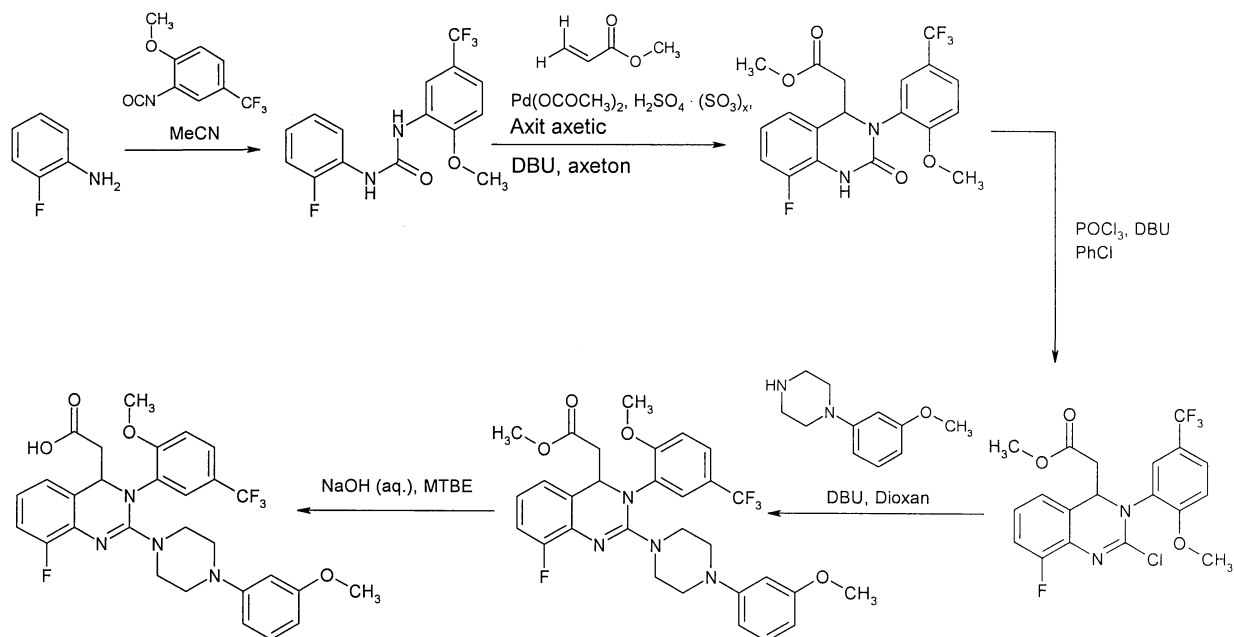
Bazơ ở bước thứ hai là, ví dụ, DBU, triethylamin hoặc diisopropyletylamin.

Dung môi trợ ở bước thứ hai là, ví dụ, ete như 1,2-dimetoxyetan, dioxan, glycol dimetyl ete hoặc diethylene glycol dimetyl ete, hydrocacbon như benzen, xylene hoặc toluen, hoặc các dung môi khác như isobutyronitril, axetonitril, axeton, nitrobenzen, dimetylformamit, dimetylaxetamit, dimetylsulfoxit hoặc N-metylpyrrolidon.

DBU trong axeton là được ưu tiên.

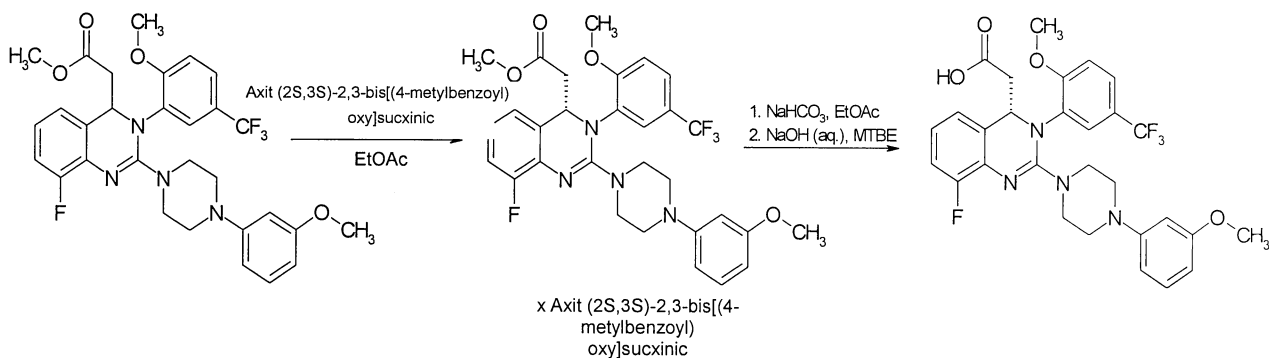
Việc sản xuất axit {8-flu-2-[4-(3-metoxyphehyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic dùng để sản xuất dược phẩm theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn, bằng ví dụ, trong sơ đồ tổng hợp 1. Sơ đồ tổng hợp này chỉ là ví dụ và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Sơ đồ tổng hợp 1



Như đã nêu trên đây, axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic được sử dụng tốt hơn là ở dạng chất đồng phân đối quang S. chất đồng phân đối quang S này có thể được sản xuất, ví dụ, theo Sơ đồ tổng hợp 2.

Sơ đồ tổng hợp 2



Axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic, cũng như muối, solvat, và solvat của muối của nó chứa trong dược phẩm có tác dụng kháng virus đại diện thuộc nhóm Herpes viridae (virus herpes), trước hết là kháng virus cự bào (CMV), cụ thể là kháng

virut cự bào người (HCMV). Do đó, được phẩm theo sáng chế là thích hợp để điều trị và/hoặc phòng bệnh, đặc biệt là bệnh nhiễm virut, cụ thể là các virut được nêu ở đây và các bệnh nhiễm virut do chúng gây ra. Thuật ngữ "bệnh nhiễm virut" được hiểu không chỉ là sự nhiễm virut mà còn là bệnh do sự nhiễm virut gây ra.

Nhờ có các đặc tính và đặc điểm của mình, được phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để sản xuất được phẩm dùng để phòng và/hoặc điều trị bệnh, cụ thể là bệnh nhiễm virut.

Các lĩnh vực chỉ định sau có thể được nêu, ví dụ:

- 1) Điều trị và phòng ngừa bệnh nhiễm HCMV ở bệnh nhân AIDS (bệnh viêm võng mạc, bệnh viêm thành phế nang, bệnh nhiễm dạ dày-ruột).
- 2) Điều trị và phòng ngừa bệnh nhiễm virut cự bào ở các bệnh nhân cấy ghép tủy xương và cơ quan mà thường tiếp xúc với bệnh viêm thành phế nang hoặc bệnh viêm não có HCMV nguy hiểm đến tính mạng, cũng như bệnh nhiễm HCMV dạ dày-ruột hoặc toàn thân.
- 3) Điều trị và phòng ngừa bệnh nhiễm HCMV ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.
- 4) Điều trị bệnh nhiễm HCMV cấp ở phụ nữ mang thai.
- 5) Điều trị bệnh nhiễm HCMV ở bệnh nhân bị ức chế miễn dịch do bệnh ung thư và đang dùng liệu pháp trị ung thư.
- 6) Điều trị bệnh nhân ung thư dương tính với HCMV nhằm làm giảm sự tiến triển khối u do HCMV gián tiếp gây ra (cf. J. Cinatl, et al., *FEMS Microbiology Reviews* 2004, 28, 59-77).

Tốt hơn nếu được phẩm theo sáng chế được sử dụng để sản xuất được phẩm thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virut đại diện thuộc nhóm Herpes viridae, cụ thể là virut cự bào, cụ thể là virut cự bào người.

Nhờ có các đặc tính và đặc điểm dược lý của mình, được phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng một mình, nếu cần, cũng như kết hợp với các hoạt chất khác, đặc biệt là các chất kháng virut như ví dụ valganciclovir, ganciclovir, valacyclovir, axy-

clovir, foscarnet, cidofovir và related derivatives để điều trị và/hoặc phòng bệnh nhiễm virut, cụ thể là bệnh nhiễm HCMV.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng bệnh, tốt hơn là bệnh nhiễm virut, cụ thể là bệnh nhiễm virut cự bào người (HCMV) hoặc đại diện khác thuộc nhóm Herpes viridae.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng bệnh, cụ thể là các bệnh nêu trên.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế để sản xuất dược phẩm dùng để điều trị và/hoặc phòng bệnh, cụ thể là các bệnh nêu trên.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng bệnh, cụ thể là các bệnh nêu trên, bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu kháng virut của dược phẩm theo sáng chế.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu kháng virut" chỉ dược phẩm theo sáng chế ở liều ít nhất 0,001mg/kg.

Nói chung, có lợi, nếu dược phẩm theo cách này chứa liều lượng axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10mg/kg, tốt hơn là 0,01 đến 5mg/kg thể trọng.

Tuy nhiên, có thể cần thay đổi lượng được nêu, nếu cần, tức là tùy theo thể trọng, đáp ứng cụ thể với hoạt chất và thời gian và khoảng thời gian cách nhau mà nó được sử dụng. Ví dụ, trong một số trường hợp, có thể là đủ khi sử dụng lượng thấp hơn lượng tối thiểu nêu trên, trong khi trong các trường hợp khác cần vượt quá giới hạn trên được nêu. Khi sử dụng lượng lớn, khuyến cáo chia nó thành một vài liều riêng rẽ trong khoảng thời gian một ngày.

Trừ khi có quy định khác, tỷ lệ phần trăm nêu trong các thử nghiệm và ví dụ sau là tỷ lệ phần trăm trọng lượng, phần là phần trọng lượng, tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và nồng độ của dung dịch lỏng, trong mỗi trường hợp, là theo thể tích.

Danh mục viết tắt

ACN	axetonitril
API-ES-pos.	ion hóa áp suất khí quyển, chùm điện tử, dương (trong MS)
API-ES-neg.	ion hóa áp suất khí quyển, chùm điện tử, âm (trong MS)
ca.	vào khoảng
Cl, NH ₃	ion hóa hóa học (với amoniac)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DMAp	4-(dimethylamino)pyridin
DMSO	dimetyl sulfoxit
ESTD	chuẩn ngoại
h	giờ
HPLC	sắc ký lỏng áp suất cao
conc.	đặc
min.	phút
MS	phổ khối
MTBE	metyl <i>tert</i> -butylete
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
R _T	thời gian lưu giữ (trong HPLC)
VTs	khoang sấy chân không

Phương pháp HPLC chung:

Phương pháp 1 (HPLC): Thiết bị: HP 1050 với phát hiện bước sóng thay đổi; cột: Phenomenex Prodigy ODS (3) 100A, 150mm x 3mm, 3µm; Dung môi giải hấp A: (1,0g KH₂PO₄ + 1,0ml H₃PO₄) / 1 nước, Dung môi giải hấp B: axetonitril; gradien: 0

phút 10% B, 25 phút 80% B, 35 phút 80% B; lưu lượng: 0,5ml/phút; nhiệt độ: 45°C; Phát hiện bằng UV: 210nm.

Phương pháp 2 (HPLC): Thiết bị: HP 1050 với phát hiện bước sóng thay đổi; cột: Chiral AD-H, 250mm x 4,6mm, 5µm; Dung môi giải hấp A: *n*-heptan + 0,2% dietylamin, Dung môi giải hấp B: isopropanol + 0,2% dietylamin; gradien: 0 phút 12,5% B, 30 phút 12,5% B; lưu lượng: 1ml/phút; nhiệt độ: 25°C; Phát hiện bằng UV: 250nm.

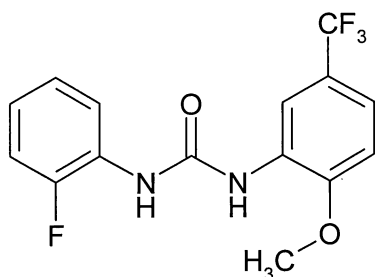
Phương pháp 3 (HPLC): Thiết bị: HP 1050 với phát hiện bước sóng thay đổi; cột: Chiral AD-H, 250mm x 4,6mm, 5µm; Dung môi giải hấp A: *n*-heptan + 0,2% dietylamin, Dung môi giải hấp B: isopropanol + 0,2% dietylamin; gradien: 0 phút 25% B, 15 phút 25% B; lưu lượng: 1ml/phút; nhiệt độ: 30°C; Phát hiện bằng UV: 250nm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

A) Sản xuất axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflo-metyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic

Ví dụ 1A

N-(2-flophenyl)-*N'*-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]ure



Làm nóng chảy 2-metox-5-triflometylphenyl isoxyanat (78kg) ở khoảng 35°C và hòa tan trong axetonitril (tổng cộng khoảng 270 l), tiếp theo thêm 2-floanilin (39,9kg) và rửa bằng axetonitril (khoảng 25 l). Khuấy dung dịch trong thu được trong 4 giờ hồi lưu và tiếp theo làm lạnh đến khoảng 75°C. Khi đạt đến nhiệt độ này, thêm dung dịch bằng tinh thể mầm của thành phẩm mong muốn (200g), khuấy thêm trong 15 phút, và tiếp theo làm lạnh đến 0°C trong khoảng 3 giờ. Tách sản phẩm kết tinh thu

được bằng cách ly tâm, rửa bằng axetonitril lạnh (hai lần bằng cách sử dụng khoảng 13 l), và sấy khô ở 45°C trong VTS có sục khí nitơ (khoảng 3,5 giờ). Tổng cộng 101,5kg *N*-(2-flophenyl)-*N'*-[2-metoxy-5-(trifluormetyl)-phenyl]ure thu được theo cách này dưới dạng chất rắn, tương ứng với 85,9% lý thuyết.

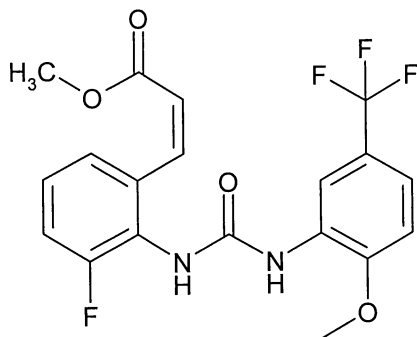
^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 8,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,52 (d, 3J = 2,3, 2H), 7,55 (d, 2J = 7,7, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,22 (d, 2J = 8,5, 1H), 4,00 (s, 3H) ppm;

MS (API-ES-pos.): m/z = 409 $[(M+H)^+]$, 100%];

HPLC (Phương pháp 1): R_T = 22,4 và 30,6 phút.

Ví dụ 2A

Metyl-(2*Z*)-3-[3-flo-2-([2-metoxy-5-(trifluormetyl)phenyl]carbamoyl)amino)-phenyl]acrylat



Hòa tan *N*-(2-flophenyl)-*N'*-[2-metoxy-5-(trifluormetyl)phenyl] ure (51kg) trong axit axetic (khoảng 430 l) trong một bình phản ứng trong môi trường khí nitơ. Thêm methyl acrylat (20,1kg) vào dung dịch thu được và khuấy huyền phù thu được cho đến khi sử dụng. Cho axit axetic (950 l) vào bình phản ứng thứ hai, cẩn thận thêm dầu (57kg) và hòa tan paladi (II) axetat (7kg) vào hỗn hợp thu được. Tiếp theo, thêm huyền phù tạo ra trong bình phản ứng thứ nhất vào hỗn hợp chứa trong bình phản ứng thứ hai trong khoảng khoảng 2 giờ; bơm đầy hỗn hợp phản ứng bằng hỗn hợp gồm 96% nitơ và 4% oxy và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong khoảng 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, chưng cất phần axit axetic (khoảng 900 l); thêm nước (khoảng 500 l) vào hỗn hợp phản ứng còn lại trong khoảng 1 giờ và khuấy huyền phù thu được trong 1 giờ. Lọc chất kết tủa thu được, rửa một lần bằng hỗn hợp gồm axit axetic và nước (1:1) và hai lần bằng nước, và cuối cùng sấy khô ở khoảng 30mba và 50°C. Tổng cộng

44,8kg methyl-(2Z)-3-[3-fluoro-2-({[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}-amino)phenyl]acrylat thu được theo cách này dưới dạng chất rắn, tương ứng với 65,0% lý thuyết.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9,16 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,45 (d, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,22 (d, 8,6 Hz, 1H), 6,70 (d, 16 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (s, 3H) ppm;

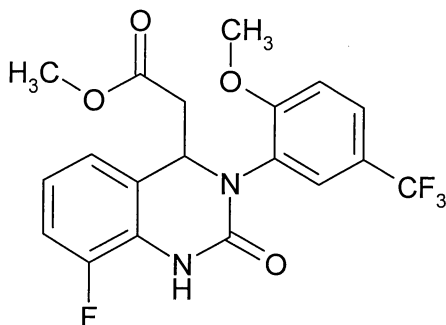
MS (API-ES-pos.): m/z = 429,9 $[(M+NH_4)^+]$; 412,9 $[(M+H)^+]$

HPLC : R_T = 46,4 phút.

Thiết bị: HP 1100 với phát hiện bước sóng thay đổi; cột: Phenomenex Prodigy ODS (3) 100A, 150mm x 3mm, 3 μ m; Dung môi giải hấp A: (1,36g KH_2PO_4 + 0,7ml H_3PO_4) / 1 nước, Dung môi giải hấp B: axetonitril; gradien: 0 phút 20% B, 40 phút 45% B, 50 phút 80% B, 65 phút 80% B; lưu lượng: 0,5ml/phút; nhiệt độ: 55°C; Phát hiện bằng UV: 210nm.

Ví dụ 3A

{8-fluoro-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-yl} methyl axetat



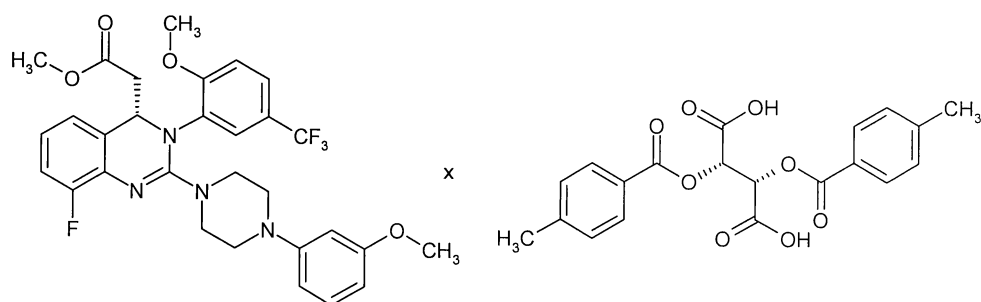
Cho hợp chất trong Ví dụ 2A (75kg) tạo huyền phù trong axeton (1600 l), và thêm DBU (5,7kg) vào. Gia nhiệt huyền phù thu được đến hồi lưu và khuấy trong 4 giờ hồi lưu. Làm nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ vỏ 55°C và lọc qua silicagen. Loại bỏ phần dung môi (khoảng 1125 l) bằng cách chưng cất và làm lạnh phần còn lại trong 2 giờ đến 0°C. Tách chất rắn thu được bằng cách ly tâm, rửa hai lần bằng cách sử dụng axeton lạnh (khoảng 15 l), và sấy khô qua đêm ở 45°C dưới áp suất giảm

và sục nito đến khối lượng không đổi. Tổng cộng 58,3kg {8-flo-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-yl} metyl axetat thu được theo cách này dưới dạng chất rắn, tương ứng với 84,1% lý thuyết.

HPLC (Phương pháp 1): $R_T = 19,4$ phút.

Ví dụ 4A

Clo hóa/amin hóa/ kết tinh axit (2*S*,3*S*)-2,3-bis[(4-metylbenzoyl)oxy] succinic-{(4*S*)-8-flo-2-[4-(3-metoxiphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl} metyl axetat (muối 1:1)



Gia nhiệt dung dịch chứa {8-flo-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-yl} metyl axetat (Ví dụ 3A, 129,2kg) trong clobenzen (800 l) đến hồi lưu và sấy khô đẳng phí. Thêm phospho oxyclorea (144kg) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ hồi lưu. Tiếp theo, thêm DBU (95kg) và clobenzen (45 l) vào và khuấy thêm trong 9 giờ hồi lưu. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, thủy phân bằng cách thêm nước, pha loãng bằng clobenzen (80 l), và trung hòa bằng dung dịch nước amoniac (25%). Tách các pha, rửa pha hữu cơ bằng nước và chưng cất dung môi. Hòa tan cặn còn lại trong dioxan (170 l). Thêm 3-metoxiphenylpiperazin (66kg), DBU (52kg), và 90 l dioxan khác vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong 4 giờ hồi lưu. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, thêm vào etyl axetat (1300 l), rửa một lần bằng nước, 3 lần bằng HCl 0,2N, và một lần bằng dung dịch nước NaCl, và chưng cất dung môi. Hòa tan cặn thu được trong etyl axetat (800 l) và thêm vào dung dịch chứa axit (2*S*,3*S*)-2,3-bis[(4-metylbenzoyl)oxy]-succinic (121kg) trong etyl axetat (600 l). Khuấy hỗn hợp thu được trong khoảng 60 phút ở nhiệt độ trong phòng và tiếp theo thêm axit (2*S*,3*S*)-2,3-bis[(4-metylbenzoyl)oxy]-succinic-{(4*S*)-8-flo-2-[4-(3-metoxiphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)-phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl} metyl axetat và khuấy

trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo làm lạnh đến 0 – 5°C và khuấy thêm trong 3 giờ. Lọc huyền phù và rửa chất rắn còn lại theo mẻ bằng etyl axetat. Tổng cộng khoảng 141kg (tính theo trọng lượng khô) muối thu được theo cách này dưới dạng chất rắn, tương ứng với khoảng 46,2% lý thuyết, ở ba giai đoạn (clo hóa, amin hóa, và kết tinh) so với raxemat.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7,90 (d, 2J = 7,8, 4H), 7,56 (d, 2J = 8,3, 1H), 7,40 (d, 2J = 7,8, 4H), 7,28-7,05 (m, 4H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,45 (d, 2J = 8,3, 1H), 6,39-6,36 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,03 (q, 2J = 7,1, 2H), 3,83 (brs, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,47-3,36 (m, 8H và nước, 2H), 2,98-2,81 (m, 5H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,41 (s, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,18 (t, 2J = 7,2, 3H) ppm;

HPLC (Phương pháp 1): R_T = 16,6 và 18,5 phút.

Ví dụ 5A

Axit (2*S*,3*S*)-2,3-bis[(4-metylbenzoyl)oxy]sucxinic–{(4*S*)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphe-nyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl} metyl axetat (muối 1:1) / kết tinh lại

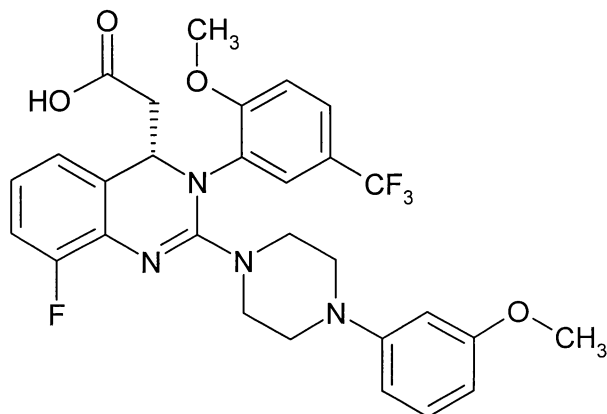
Cho axit (2*S*,3*S*)-2,3-bis[(4-metylbenzoyl)oxy]-sucxinic– axit (S) {(4*S*)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphe-nyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl} axetic metyl este (muối 1:1) (141kg, tính theo trọng lượng khô) tạo huyền phù trong etyl axetat (1400 l) và hòa tan bằng cách gia nhiệt hồi lưu (77°C). Lọc dung dịch và làm nguội từ từ đến nhiệt độ trong phòng, dẫn đến kết tinh tự phát. Khuấy huyền phù này trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo làm lạnh đến 0 – 5°C và khuấy thêm trong 3 giờ. Lọc huyền phù và rửa chất rắn còn lại bằng etyl axetat lạnh. Sấy khô tinh thể trong 16 giờ trong chân không ở 40°C. Tổng cộng 131,2kg muối thu được dưới dạng chất rắn, tương ứng với 93,0% lý thuyết.

HPLC (Phương pháp 1): R_T = 16,9 và 18,8 phút;

HPLC (Phương pháp 3): 99,9% e.e.

Ví dụ 6A

Axit (*S*)-{8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-(2-metoxi-5-triflometyl-phenyl)-3,4-dihydroquinazolin-4-yl} axetic



Trộn hỗn hợp gồm axit (2*S*,3*S*)-2,3-bis[(4-metylbenzoyl)oxy] succinic - axit {(4*S*)-8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl} axetic metyl este (muối 1:1) (30,8kg), natri bicacbonat (16,4kg) và nước (315 l) với MTBE (160 l). Tách các pha và xử lý pha hữu cơ bằng 35 l dung dịch nước natri bicacbonat khoảng 7%. Tách các pha và thêm pha hữu cơ vào 125 l dung dịch nước natri hydroxit khoảng 4%. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này đến hồi lưu, cho bay hơi dung dịch đến khô, và tiếp theo khuấy các thành phần trong bình phản ứng thêm trong 5 giờ ở 55 – 60°C. Tiếp theo, thêm hỗn hợp phản ứng ở khoảng 22°C vào MTBE (160 l) và nước (65 l) và khuấy. Tách các pha và chiết pha hữu cơ bằng dung dịch nước natri clorua khoảng 6% (30 l). Trộn các pha nước đã thu gom với nước (25 l) và MTBE (160 l) và điều chỉnh trị số pH đến khoảng 6,5 bằng dung dịch axit clohydric khoảng 1N. Tách pha hữu cơ, cho bay hơi dung dịch đến khô, và hòa tan cặn trong axeton (khoảng 75 l). Thay dung môi bằng axeton (6 lần chứng cất với mỗi lần khoảng 130 l). Tiếp theo, kết tủa thành phần bằng cách thêm nước, tách bằng cách ly tâm, và sấy khô bằng thiết bị sấy chân không. Tổng cộng 16,5kg axit (*S*)-{8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-(2-metoxi-5-triflometylphenyl)-3,4-dihydroquinazolin-4-yl} axetic thu được theo cách này dưới dạng chất rắn vô định hình, tương ứng với 96,4% lý thuyết.

^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 7,53 (d, 2J = 8,4, 1H), 7,41 (brs, 1H), 7,22 (d, 2J = 8,5, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,45 (dd, 2J = 8,2, 3J = 1,8, 1H), 6,39-

6,34 (m, 2H), 4,87 (t, $^2J = 7,3$, 1H), 3,79 (brs, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,50-3,38 (m, 4H), 2,96-2,75 (m, 5H), 2,45-2,40 (m, 1H) ppm;

MS (API-ES-neg.): $m/z = 571$ [(M+H), 100%];

HPLC (Phương pháp 1): $R_T = 15,1$ phút;

HPLC (Phương pháp 2): 99,8% e.e.; Pd (ICP): <1 ppm.

B) Ví dụ về dược phẩm theo sáng chế

Ví dụ 1

Sản xuất dược phẩm bằng cách sử dụng xyclodextrin:

Trong bình ba cổ, trộn 30,03g hydroxypropyl- β -cyclodextrin HP5 (Kleptose HPB, Roquette) với 68,365g nước để tiêm, và thêm 6,6g dung dịch natri hydroxit 1M vào hỗn hợp thu được. Sau khi thêm 5,005g hợp chất từ Ví dụ 6A vào, gia nhiệt hỗn hợp này đến 50°C và khuấy trong 24 giờ cho đến khi tạo ra dung dịch trong. Lọc vô trùng dung dịch này (đường kính lỗ 0,22 μ m) và chuyển trong điều kiện vô trùng sang vật đựng bằng thủy tinh loại 20ml vô trùng. Bịt kín vật đựng bằng thủy tinh bằng nút ống truyền và nắp có gờ.

Ví dụ 2

Sản xuất dược phẩm thứ nhất bằng cách sử dụng arginin làm tá dược:

Để sản xuất dung dịch gốc thứ nhất, cân 262,38mg L-arginin trong bình định mức 25-ml và tiếp theo hòa tan trong khoảng 22ml nước để tiêm. Thêm 504,51mg hợp chất từ Ví dụ 6A vào dung dịch arginin thu được, và khuấy hỗn hợp này trong khoảng 1 giờ cho đến khi thu được dung dịch trong. Tiếp theo, đổ đầy nước để tiêm.

Để sản xuất dung dịch gốc thứ hai, cân 40,05mg natri dihydro phosphat dihydrat trong bình định mức 50ml và hòa tan trong khoảng 48ml nước để tiêm. Khuấy hỗn hợp này cho đến khi thu được dung dịch trong và đổ đầy nước để tiêm.

Để sản xuất dung dịch có nồng độ 10mg/ml axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic, trộn 12,5ml dung dịch gốc thứ nhất với 10ml dung dịch gốc thứ hai trong bình định mức 25-ml và điều chỉnh độ pH một cách từ từ và cẩn thận bằng khoảng 200µl HCl 1M. Tiếp theo, đổ đầy dung dịch gốc thứ hai để thu được hỗn hợp có độ pH cuối bằng 7,9.

Bằng cách sử dụng quy trình này, các dược phẩm có nồng độ khác nhau của axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic có thể được sản xuất và chỉ có lượng dung dịch gốc thứ nhất được sử dụng phải được thay đổi. Tuy nhiên, điều quan trọng là độ pH không thay đổi quá nhiều và cụ thể là nó không dịch chuyển sang giới hạn axit.

Các dung dịch thu được theo cách này được lọc vô trùng (đường kính lỗ 0,22µm) và chuyển trong điều kiện vô trùng sang vật đựng vô trùng. Bịt kín vật đựng bằng nút ống truyền và nắp có gờ.

Ví dụ 3

Sản xuất dược phẩm thứ hai bằng cách sử dụng arginin làm tá dược:

Để sản xuất dung dịch gốc thứ nhất, hòa tan 2,1g L-arginin trong 88,8g nước để tiêm. Thêm 2g hợp chất từ Ví dụ 6A vào dung dịch arginin thu được, và khuấy hỗn hợp này trong khoảng 1 giờ cho đến khi thu được dung dịch trong. Điều chỉnh trị số pH của dung dịch thu được đến 7,8 bằng cách thêm nhỏ giọt HCl 1M; điều quan trọng là HCl được thêm từ từ để hợp chất từ Ví dụ 6A không kết tủa. Nếu cần, tiếp theo đổ đầy thể tích dung dịch đến 100ml.

Để sản xuất dung dịch gốc thứ hai, cân 3,1g natri dihydro phosphat dihydrat và 8,4g glucoza trong vật đựng thích hợp và hòa tan trong khoảng 74,5g nước để tiêm. Khuấy hỗn hợp thu được cho đến khi thu được dung dịch trong, và điều chỉnh trị số

pH của dung dịch thu được đến 7,8 bằng cách sử dụng NaOH 1M. Cuối cùng, nếu cần, đổ đầy thể tích dung dịch đến 100ml.

Để sản xuất dung dịch có nồng độ 10mg/ml axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic, trộn 50,5g dung dịch gốc thứ nhất với 53,0g dung dịch gốc thứ hai và khuấy trong 5 phút.

Bằng cách sử dụng quy trình này, các dược phẩm có nồng độ khác nhau của axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic có thể được sản xuất và chỉ có lượng dung dịch gốc thứ nhất được sử dụng phải được thay đổi.

Các dung dịch thu được theo cách này được lọc vô trùng (đường kính lỗ 0,22µm) và chuyển trong điều kiện vô trùng sang vật đựng vô trùng. Bịt kín vật đựng bằng nút ống truyền và nắp có gờ.

Ví dụ 4

Sản xuất dược phẩm thứ ba bằng cách sử dụng arginin làm tá dược:

Để sản xuất dung dịch gốc thứ nhất, hòa tan 1,05g L-arginin và 1g hợp chất từ Ví dụ 6A trong khoảng 50,0g nước để tiêm bình định mức 100-ml và khuấy hỗn hợp này cho đến khi thu được dung dịch trong. Điều chỉnh trị số pH của dung dịch thu được đến 7,8 bằng cách thêm nhỏ giọt HCl 0,1M (khoảng 43,5ml); điều quan trọng là HCl được thêm một cách từ từ để hợp chất từ Ví dụ 6A không kết tủa. Cuối cùng, đổ đầy thể tích dung dịch đến 100ml.

Để sản xuất dung dịch gốc thứ hai, hòa tan 1,56g natri dihydro phosphat dihydrat và 4,18g glucoza trong khoảng 80,0g nước để tiêm bình định mức 100-ml. Khuấy hỗn hợp này cho đến khi thu được dung dịch trong, và điều chỉnh trị số pH của dung dịch thu được đến 7,8 bằng cách sử dụng NaOH 1M (khoảng 9,1ml). Cuối cùng, đổ đầy thể tích dung dịch đến 100ml.

Để sản xuất dung dịch có nồng độ 5mg/ml axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic, trộn 50,24g dung dịch gốc thứ nhất với 51,35g dung dịch gốc thứ hai và khuấy trong 5 phút.

Bằng cách sử dụng quy trình này, các dược phẩm có nồng độ khác nhau của axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic có thể được sản xuất và chỉ có lượng dung dịch gốc thứ nhất được sử dụng phải được thay đổi.

Các dung dịch thu được theo cách này được lọc vô trùng (đường kính lỗ 0,22µm) và chuyển trong điều kiện vô trùng sang vật đựng vô trùng. Bịt kín vật đựng bằng nút ống truyền và nắp có gờ.

Ví dụ 5

Sản xuất dược phẩm thứ tư bằng cách sử dụng arginin làm tá dược:

Để sản xuất dung dịch gốc thứ nhất, trộn 2,11g L-arginin với 2,01g hợp chất từ Ví dụ 6A trong bình định mức 100-ml và đổ đầy nước để tiêm. Trị số pH của dung dịch gốc thứ nhất này là 9,8.

Để sản xuất dung dịch gốc thứ hai, hòa tan 3,12g natri dihydro phosphat dihydrat, 8,35g glucoza và 0,50g NaCl trong khoảng 80,0g nước để tiêm trong bình định mức 100-ml. Khuấy hỗn hợp này cho đến khi thu được dung dịch trong, và điều chỉnh trị số pH của dung dịch thu được đến 6,5 bằng cách sử dụng NaOH 1M (khoảng 9,7ml). Cuối cùng, đổ đầy thể tích dung dịch đến 100ml.

Để sản xuất dung dịch có nồng độ 10mg/ml axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-

dihydroquinazolin-4-yl}axetic, trộn 50,50g dung dịch gốc thứ nhất với 52,65g dung dịch gốc thứ hai và khuấy trong 5 phút.

Bằng cách sử dụng quy trình này, các dược phẩm có nồng độ khác nhau của axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic có thể được sản xuất và chỉ có lượng dung dịch gốc thứ nhất được sử dụng phải được thay đổi hoặc có thể cần điều chỉnh độ pH.

Các dung dịch thu được theo cách này được lọc vô trùng (đường kính lỗ 0,22 μ m) và chuyển trong điều kiện vô trùng sang vật đựng vô trùng. Bịt kín vật đựng bằng nút ống truyền và nắp có gờ.

Ví dụ 6

Sản xuất dược phẩm bằng cách sử dụng lysin làm tá dược:

Để sản xuất dung dịch gốc thứ nhất, cân 217,24mg lysin trong bình định mức 25-ml và tiếp theo hòa tan trong 22ml nước để tiêm. Thêm 500,71mg hợp chất từ Ví dụ 6A vào dung dịch thu được, và khuấy hỗn hợp này trong khoảng 1 giờ cho đến khi thu được dung dịch trong. Tiếp theo, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được đến 8 bằng cách sử dụng khoảng 460 μ l HCl 1M; điều quan trọng là phải tránh sự giảm quá đột ngột cục bộ trị số pH và sự kết tủa kèm theo của hợp chất từ Ví dụ 6A. Tiếp theo, đổ đầy nước để tiêm để thu được dung dịch gốc thứ nhất.

Để sản xuất dung dịch gốc thứ hai, cân 242,01mg natri dihydro phosphat trong bình định mức 50-ml và tiếp theo hòa tan trong khoảng 48ml nước để tiêm. Khuấy hỗn hợp này cho đến khi thu được dung dịch trong. Điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được đến 8 bằng cách sử dụng khoảng 1,825 μ l NaOH 1M, và tiếp theo, đổ đầy nước để tiêm.

Để sản xuất dung dịch có nồng độ axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl} axit 5mg/ml

dung dịch, đổ 6,5ml dung dịch gốc thứ nhất vào bình định mức 25-ml và đổ đầy dung dịch gốc thứ hai để thu được dung dịch có độ pH cuối bằng 8.

Như được mô tả trước đó trong ví dụ 2, ví dụ, các dược phẩm chứa các nồng độ khác của axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflo-metyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic cũng có thể được tạo ra bằng cách biến đổi lượng dung dịch gốc thứ nhất.

Dung dịch thu được được lọc vô trùng (đường kính lỗ 0,22 μ m) và chuyển trong điều kiện vô trùng sang vật đựng vô trùng.

Ví dụ 7

Sản xuất dược phẩm rắn có thể được hoàn nguyên để tạo ra dung dịch truyền:

Để sản xuất dung dịch gốc thứ nhất, cân 261,16mg L-arginin trong bình định mức 25-ml và tiếp theo hòa tan trong 22ml nước để tiêm. Thêm 502,45mg hợp chất trong Ví dụ 6A vào dung dịch thu được, và khuấy hỗn hợp trong khoảng 1 giờ cho đến khi thu được dung dịch trong. Điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến 7,8 bằng cách sử dụng khoảng 660 μ l HCl 1M; điều quan trọng là hợp chất từ Ví dụ 6A không kết tủa. Tiếp theo, đổ đầy nước để tiêm.

Để sản xuất dung dịch gốc thứ hai, cân 240,05mg natri dihydro phosphat trong bình định mức 100-ml và hòa tan trong khoảng 48ml nước để tiêm. Khuấy hỗn hợp này cho đến khi thu được dung dịch trong. Điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được đến 7.8 bằng cách sử dụng khoảng 1,850 μ l NaOH 1M, và đổ đầy nước để tiêm.

Để sản xuất dung dịch có nồng độ axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)-piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl} axetic 10mg/ml, cho 12,5ml dung dịch gốc thứ nhất vào bình định mức 25-ml và đổ đầy dung dịch gốc thứ hai để thu được dung dịch có độ pH cuối bằng 7,8. Cho một ml dung dịch trong không màu vào mỗi vật đựng thủy tinh 2-ml có nút thích hợp và làm đông khô nhanh

trong thiết bị đông khô EPSILON 2-4 D (Martin Christ GmbH, Germany) để thu được bột không màu, bột này có thể dễ dàng được hoàn nguyên thành dung dịch dùng qua đường tĩnh mạch bằng cách thêm 1ml nước.

Ví dụ 8

Sản xuất được phẩm rắn có thể được hoàn nguyên để tạo ra dung dịch truyền:

Để sản xuất dung dịch gốc thứ nhất, trộn 210,49g L-arginin với 9665,8g nước để tiêm và khuấy hỗn hợp này cho đến khi thu được dung dịch trong. Trong khi khuấy dung dịch thu được, thêm từng phần nhỏ 199,23g hợp chất từ Ví dụ 6A và khuấy hỗn hợp trong ít nhất 30 phút cho đến khi thu được dung dịch trong.

Để sản xuất dung dịch gốc thứ hai, khuấy hỗn hợp gồm 309,19g natri dihydro phosphat dihydrat, 827,47g glucoza, 49,55g natri clorua và 7900,0g nước để tiêm cho đến khi thu được dung dịch trong. Điều chỉnh trị số pH của dung dịch thu được đến 6,55 bằng cách sử dụng NaOH 1M, và thêm 1418,29g nước để tiêm—nhỏ hơn lượng dung dịch NaOH dùng để điều chỉnh trị số pH—vào dung dịch thu được.

Để sản xuất dung dịch mong muốn, thêm từ từ từng phần nhỏ dung dịch gốc thứ hai vào dung dịch gốc thứ nhất kèm theo khuấy nhẹ, và dung dịch thu được được lọc vô trùng. Mỗi vật đựng thủy tinh vô trùng thích hợp có nút thích hợp được nạp 15ml dung dịch trong không màu và làm đông khô nhanh trong thiết bị đông khô để thu được bột không màu.

Bột đông khô thu được theo cách này có thể được hoàn nguyên bằng cách thêm, ví dụ, 30ml nước để tiêm, và tiếp theo dung dịch thu được có thể được pha loãng tiếp nếu cần để dùng cho việc truyền.

Ví dụ 9

Sản xuất được phẩm thứ hai bằng cách sử dụng xyclodextrin:

Cân 2,00g hợp chất từ Ví dụ 6A và thêm 30g dung dịch NaOH 0,1M. Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút (hợp chất từ Ví dụ 6A không cần hòa tan hoàn toàn). Thêm 57,7g nước để tiêm cũng như 15,0g hydroxypropyl- β -cyclodextrin HP5 (Kleptose HPB, Roquette) và 0,31g NaCl vào hỗn hợp thu được và khuấy cho đến khi thu được dung dịch trong. Lọc vô trùng dung dịch này (đường kính lỗ 0,22 μ m) và chuyển trong điều kiện vô trùng sang vật đựng bằng thủy tinh loại 20ml vô trùng. Bịt kín vật đựng bằng thủy tinh bằng nút ống truyền và nắp có gờ. Vật đựng bằng thủy tinh thu được theo cách này có thể được khử trùng bằng nhiệt.

Ví dụ 10

Sản xuất được phẩm thứ ba bằng cách sử dụng cyclodextrin:

Cân 2,00g hợp chất từ Ví dụ 6A và thêm 30g dung dịch NaOH 0,1M. Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút (hợp chất từ Ví dụ 6A không cần hòa tan hoàn toàn). Thêm 54,8g nước để tiêm cũng như 20,0g hydroxypropyl- β -cyclodextrin HP5 (Kleptose HPB, Roquette) và 0,205g NaCl vào hỗn hợp thu được và khuấy cho đến khi thu được dung dịch trong. Lọc vô trùng dung dịch này (đường kính lỗ 0,22 μ m) và chuyển trong điều kiện vô trùng sang vật đựng bằng thủy tinh loại 20ml vô trùng. Bịt kín vật đựng bằng thủy tinh bằng nút ống truyền và nắp có gờ. Vật đựng bằng thủy tinh thu được theo cách này có thể được khử trùng bằng nhiệt.

Ví dụ 11

Sản xuất được phẩm thứ tư bằng cách sử dụng cyclodextrin:

Cân 0,5g hợp chất từ Ví dụ 6A và thêm vào 8,75g dung dịch NaOH 0,1M. Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút (hợp chất từ Ví dụ 6A không cần phải được hòa tan hoàn toàn). Thêm 12,45g nước dùng để tiêm và 5,0g 2-O-metyl- β -cyclodextrin (Crysmeb, Roquette) vào hỗn hợp thu được và khuấy cho đến khi thu được dung dịch trong. Điều chỉnh độ pH của dung dịch đến 7,5 bằng cách sử dụng HCl 1M, lọc vô trùng dung dịch này (đường kính lỗ 0,22 μ m) và chuyển trong điều kiện vô trùng sang vật đựng bằng thủy tinh loại 20ml vô trùng. Bịt kín vật đựng bằng thủy tinh bằng nút

ống truyền và nắp có gờ. Vật đựng bằng thủy tinh thu được theo cách này có thể được khử trùng bằng nhiệt.

Ví dụ 12

Sản xuất được phẩm thứ năm bằng cách sử dụng xyclodextrin:

Cân 0,5g hợp chất từ Ví dụ 6A và thêm vào 13,125g dung dịch NaOH 0,1M. Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút (hợp chất từ Ví dụ 6A không cần phải được hòa tan hoàn toàn). Thêm 8,075g nước dùng để tiêm và 5,0g sulphoalkyl ete- β -cyclodextrin (Captisol, CyDex Pharmaceuticals Inc.) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy cho đến khi thu được dung dịch trong. Điều chỉnh độ pH của dung dịch đến 7,5 bằng cách sử dụng 500 μ l HCl 1M, lọc vô trùng dung dịch này (đường kính lỗ 0,22 μ m) và chuyển trong điều kiện vô trùng sang vật đựng bằng thủy tinh loại 20ml vô trùng. Bịt kín vật đựng bằng thủy tinh bằng nút ống truyền và nắp có gờ. Vật đựng bằng thủy tinh thu được theo cách này có thể được khử trùng bằng nhiệt.

Trước khi phân tán, dung dịch được mô tả có thể được pha loãng bằng dung dịch đẳng trương, ví dụ, dung dịch truyền đẳng trương.

C) Đo độ ổn định

Để đo độ ổn định, các dung dịch sản xuất được ở Ví dụ 1 đến Ví dụ 6 được bảo quản trong hai, ba và sáu tuần ở 2 – 8°C, 25°C, 40°C. Tất cả các dung dịch đều được chứng minh là có đủ độ ổn định.

Hơn thế nữa, độ ổn định của dung dịch được hoàn nguyên từ chế phẩm sản xuất được từ Ví dụ 7 được thử nghiệm trong 24 giờ ở 2 – 8°C, 25°C và 40°C. Dung dịch này được chứng minh là ổn định trong tất cả các điều kiện trong khoảng thời gian 24 giờ.

D) Các thử nghiệm so sánh với dược phẩm cố định

Để chứng minh các đặc tính có lợi của dược phẩm rắn thu được ở Ví dụ 7 so với các dược phẩm rắn khác, các chất rắn chứa trong dung dịch được trộn và tiếp theo các thử nghiệm hoàn nguyên được thực hiện. Trong tất cả các trường hợp được nghiên cứu, không có trường hợp nào thu được dung dịch trong.

E) Đánh giá tác dụng dược lý

Tác dụng in vitro của dược phẩm theo sáng chế đối với sự sao chéo của HCMV (human cytomegalovirus) có thể được quan sát thấy trong thử nghiệm kháng virus sau:

F) Thử nghiệm khử huỳnh quang đối với HCMV

Dung dịch từ Ví dụ 8 được sử dụng mà không pha loãng thêm trong thử nghiệm này. Dược phẩm từ Ví dụ 6A được sử dụng dưới dạng dung dịch 50-millimol (mM) trong dimethyl sulphoxid (DMSO). Ganciclovir[®], Foscarnet[®] hoặc Cidofovir[®] có thể được sử dụng dưới dạng dược phẩm so sánh. Một ngày trước khi thử nghiệm, cấy $1,5 \times 10^4$ nguyên bào sợi da bao quy đầu người (tế bào NHDF)/lỗ vào 200µl môi trường nuôi cấy tế bào trong Wells B2 – G11 của các đĩa loại 96 lỗ (màu đen có đáy trong). Nạp 200µl môi trường duy nhất vào các lỗ dọc theo mép đĩa để ngăn ngừa tác dụng của mép. Vào ngày thử nghiệm, hút môi trường nuôi cấy tế bào trong Wells B2 – G11 của mỗi đĩa bằng dụng cụ hút chân không và thay bằng 100µl huyền phù virus (độ bội nhiễm (multiplicity of infection: MOI): 0,1 – 0,2). Virus được sử dụng là HCMV tái tổ hợp đã hợp nhất bằng biểu hiện mã hóa protein phát huỳnh quang xanh (green fluorescence protein: GFP) trong hệ gen của virus này (HCMV AD 169 RV-HG [E. M. Borst, K. Wagner, A. Binz, B. Sodeik, and M. Messerle, 2008, *J. Virol.* 82:2065-2078.]). Sau thời gian ủ 2 giờ ở 37°C và 5% CO₂, hút chủng virus bằng dụng cụ hút chân không và nạp 200 µl môi trường nuôi cấy tế bào vào tất cả các lỗ, ngoại trừ các lỗ ở Cột 3. Cột 2 không được xử lý thêm và đóng vai trò đối chứng virus. Nạp 300µl dược phẩm hoặc dung dịch chứa chất thử nghiệm (dung dịch này được pha loãng trong môi trường nuôi cấy tế bào) vào mỗi lỗ ở Cột 3 để phân tích kép. Nồng độ của mỗi chất kháng virus tương ứng ở Cột 3 cao gấp ~ 27 lần nồng độ EC₅₀ dự đoán tương ứng. Pha loãng chất

thử nghiệm ở Cột 3 theo loạt 8 bậc với tỷ lệ 1:3 qua đĩa loại 96 lỗ bằng cách chuyển 100µL từ mỗi cột sang cột bên phải tương ứng, trong đó nó được trộn với 200µl môi trường nuôi cấy tế bào đã có sẵn trong đó. Theo cách này, ba chất kháng virus được thử nghiệm trong phân tích kép. Ủ đĩa trong 7 ngày ở 37°C và 5% CO₂. Tiếp theo, rửa 3 lần tất cả các lỗ trên đĩa bằng PBS (phosphate-buffered saline) và nạp 50µl PBS. Tiếp theo, xác định cường độ GFP của mỗi lỗ trong đĩa bằng cách sử dụng máy quét huỳnh quang (FluoBox; Bayer Technology Services GmbH; cài đặt bộ lọc: GFP, Ex 480nm, Em 520nm). Các trị số đo thu được theo cách này có thể được sử dụng để xác định EC₅₀ của chất kháng HCMV:

EC₅₀ (GFP-RA) = nồng độ chất tính bằng µM làm giảm 50% mức phát huỳnh quang GFP so với đối chứng virus không được điều trị.

Số liệu đại diện về tác dụng in vitro của dược phẩm theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 1:

Bảng 1

Chủng virus	Ví dụ 6A EC ₅₀ [µM]	Ví dụ 8 EC ₅₀ [µM]	Ganciclovir EC ₅₀ [µM]
AD169 RV-HG	0,0022 ± 0,0002	0,0026 ± 0,0005	2,5 ± 0,4

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dùng qua đường tĩnh mạch chứa các thành phần sau:
 - a) axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheⁿyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó,
 - b) ít nhất một tá dược được chọn từ xyclodextrin, và
 - c) nước.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó cacbon ở vị trí 4 của vòng dihydroquinazolin của axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheⁿyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó, có cấu hình (S).
3. Dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một chất đệm, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm chất đệm phosphat, chất đệm Tris và chất đệm xitrat.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một đường, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm glucoza, sucroza, lactoza, maltoza, trehaloza, sorbitol và manitol.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, đặc trưng ở chỗ, axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheⁿyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó có mặt với lượng tương đương với 1 đến 100mg, tốt hơn là 2 đến 50mg, tốt hơn là 2 đến 25mg, và cụ thể là 5 đến 20mg hoạt chất tinh khiết/ml dược phẩm.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, đặc trưng ở chỗ, dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 7,5 đến 8,5.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, đặc trưng ở chỗ, ít nhất một tá dược có mặt với lượng từ 1 đến 5 đương lượng, tốt hơn là 2 đến 5 đương lượng và tốt hơn là 2,5 đến 4,5 đương lượng so với lượng axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic.

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, đặc trưng ở chỗ, tá dược được chọn từ các xyclodextrin, tốt hơn là β -cyclodextrin và β -cyclodextrin cải biến, cụ thể là hydroxyalkyl β -cyclodextrin, alkyl-hydroxyalkyl β -cyclodextrin và sulfoalkyl cyclodextrin.

9. Dược phẩm theo điểm 8, đặc trưng ở chỗ, dược phẩm này, so với lượng axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic, chứa 1 đến 10 đương lượng, tốt hơn là 2 đến 7 đương lượng, và cụ thể là 2,5 đến 5 đương lượng cyclodextrin cũng như 0 đến 2,0 đương lượng, tốt hơn là 0,5 đến 1,5 đương lượng, và cụ thể là 0,75 đến 0,9 đương lượng NaOH.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc theo điểm 8 hoặc điểm 9, đặc trưng ở chỗ, 100ml dược phẩm này chứa các thành phần sau:

- a) 0,5 – 2,5g, tốt hơn là 1,0 – 2,0g axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó,
 - b) 10,0 – 30,0g, tốt hơn là 12,5g – 22,5g HP- β -cyclodextrin,
 - c) 0,0 – 350mg, tốt hơn là 75 – 225mg, cụ thể là 100 – 125mg NaOH, và
 - d) nước,
- trong đó dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 7,5 đến 8,5.

11. Dược phẩm rắn được sản xuất bằng cách làm đông khô nhanh dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10.

12. Phương pháp sản xuất dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

- A) hòa tan ít nhất một tá dược vào nước,
- B) thêm axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(tri-flometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó vào dung dịch thu được ở bước A),
- C) nếu cần, thêm ít nhất một đường và/hoặc ít nhất một chất đệm,
- D) điều chỉnh độ pH đến trị số mong muốn để thu được dược phẩm, và
- E) lọc vô trùng dung dịch thu được ở bước D) và đổ vào vật đựng thích hợp.
- F) nếu cần, thực hiện bước khử trùng cuối đối với dung dịch thu được ở bước E) bằng cách gia nhiệt.

13. Phương pháp sản xuất dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

- I.) hòa tan ít nhất một tá dược vào một phần nước,
- II.) thêm axit {8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(tri-flometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó vào dung dịch thu được ở bước I.),
- III.) nếu cần, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước II.) đến trị số mong muốn để thu được dung dịch thứ nhất,
- IV.) hòa tan ít nhất một đường và/hoặc chất đệm vào một phần nước,
- V.) nếu cần, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được ở bước IV.) đến trị số mong muốn để thu được dung dịch thứ hai,
- VI.) trộn dung dịch thứ nhất và dung dịch thứ hai để thu được dược phẩm, và
- VII.) lọc vô trùng dung dịch thu được ở bước VI.) và đổ vào vật đựng thích hợp.
- VIII.) nếu cần, thực hiện bước khử trùng cuối đối với dung dịch thu được ở bước VII.) bằng cách gia nhiệt.

14. Phương pháp sản xuất dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc các điểm từ 9 đến 11, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

- a.) thêm axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối vào dung dịch nước NaOH, tốt hơn là dung dịch nước NaOH 0,1M để tạo ra dung dịch hoặc huyền phù,
- b.) thêm nước vào dung dịch hoặc huyền phù thu được ở bước a.),
- c.) thêm xyclodextrin và NaCl vào dung dịch hoặc huyền phù thu được ở bước b.),
- d.) lọc vô trùng dung dịch thu được ở bước c.) và đổ vào vật đựng thích hợp.
- e.) nếu cần, thực hiện bước khử trùng cuối đối với dung dịch thu được ở bước d.) bằng cách gia nhiệt.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 14, trong đó cacbon ở vị trí 4 của vòng dihydroquinazolin của axit {8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}axetic hoặc muối, solvat hoặc solvat của muối của nó, có cấu hình (S).

16. Phương pháp sản xuất được phẩm rắn theo điểm 11, trong đó phương pháp này bao gồm bước sản xuất được phẩm bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 15, tiếp theo làm đông khô nhanh được phẩm thu được để thu được được phẩm rắn.