



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

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

(11)



1-0026472

(51)⁷ A61K 31/496; A61K 47/08; A61K 9/10; (13) B
A61K 47/32; A61K 47/34; A61K 47/02;
A61K 47/22

-
- (21) 1-2014-03904 (22) 23/04/2013
(86) PCT/JP2013/061950 23/04/2013 (87) WO 2013/161830 A1 31/10/2013
(30) 61/636,932 23/04/2012 US; 61/791,896 15/03/2013 US
(45) 25/11/2020 392 (43) 25/03/2015 324A
(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
9, Kanda-Tsukasa-machi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 Japan
(72) SATO, Tetsuya (JP); MINOWA, Takuya (JP); HOSHIKA, Yusuke (JP);
TOYOFUKU, Hidekazu (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)
-

(54) CHẾ PHẨM TIÊM CHỨA 7-[4-(4-BENZO[B]THIOPHEN-4-YL-PIPERAZIN-1-YL)BUTOXY]-1H-QUINOLIN-2-ON HOẶC MUỐI CỦA NÓ VÀ ỚNG TIÊM NẠP SẴN CHẾ PHẨM NÀY

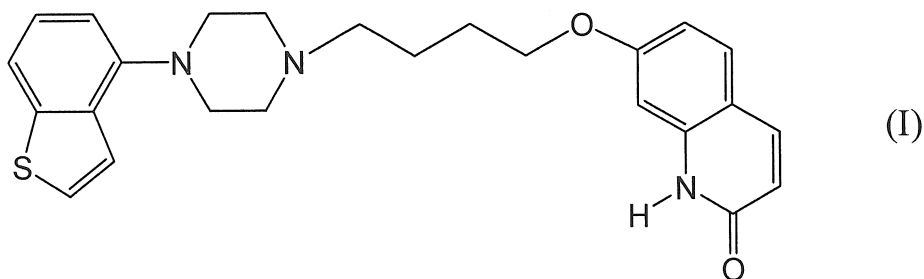
(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm tiêm chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính, mà giải phóng thành phần hoạt tính theo cách mà nồng độ trong máu của nó được duy trì trong thời gian ít nhất một tuần. Sáng chế còn đề cập đến ống tiêm nạp sẵn mà được nạp sẵn các chế phẩm tiêm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập chế phẩm tiêm bao gồm 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó và ống tiêm nạp sẵn chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (sau đây cũng được gọi là “Hợp chất (I)”) là hợp chất benzothiophen có công thức (I):



Hợp chất (I) hoặc các muối của nó đã biết là có hoạt tính ức chế hấp thụ serotonin (hoặc hoạt tính ức chế tái hấp thụ serotonin) ngoài hoạt tính chủ vận riêng phần thụ thể dopamin D_2 (hoạt tính chủ vận riêng phần thụ thể D_2), hoạt tính đối kháng thụ thể serotonin 5-HT_{2A} (hoạt tính đối kháng thụ thể serotonin 5-HT_{2A}), và hoạt tính đối kháng thụ thể adrenalin α_1 (hoạt tính đối kháng thụ thể α_1) (tài liệu sáng chế (PTL) 1). Hợp chất (I) và các muối của nó có phổ điều trị rộng đối với các bệnh của hệ thần kinh trung ương (cụ thể là bệnh tâm thần phân liệt).

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

PTL 1: JP2006-316052A

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Trong các bệnh về hệ thần kinh trung ương như bệnh tâm thần phân liệt, dạng sử dụng trị liệu tác dụng lâu dài là hữu ích do nó gia tăng sự ung thuận của bệnh nhân, và nhờ đó giảm tốc độ tái phát trong khi điều trị.

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm tiêm mà thể hiện tác dụng của hợp chất (I) hoặc muối của nó trong khoảng thời gian dài, ổn định thậm chí sau khi bảo quản trong thời gian dài, và có thể được tiêm một cách dễ dàng. Sáng chế đề xuất chế phẩm tiêm giải phóng chậm mà tốt hơn duy trì nồng độ máu hiệu quả của hợp chất (I) hoặc muối của nó trong thời gian ít nhất một tuần.

Phương thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu chuyên sâu để đạt được mục đích trên, và kết quả là, họ đã phát hiện ra rằng chế phẩm tiêm có thành phần đặc biệt bao gồm hợp chất (I) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính không đọng lại thành lớp cứng thậm chí khi hợp chất (I) kết tủa, và có thể dễ dàng được tái phân tán nhờ sử dụng thao tác đơn giản như khuấy nhẹ, và phun phù hợp. Các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng chế phẩm tiêm có hợp phần cụ thể có thể thể hiện tác dụng của hợp chất (I) hoặc muối của nó trong khoảng thời gian dài. Cụ thể, các tác giả phát hiện ra rằng chế phẩm tiêm có thể giải phóng một lượng hiệu quả để điều trị của hợp chất (I) hoặc muối của nó trong thời gian ít nhất một tuần. Sáng chế đã được hoàn thành khi nghiên cứu chuyên sâu hơn dựa vào phát hiện này, và bao gồm các sáng chế được nêu dưới đây.

1. Huyền phù nước bao gồm các hạt thứ cấp được tạo ra bằng cách kết tụ các hạt (các hạt sơ cấp) của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó, các hạt thứ cấp có đường kính hạt trung bình (đường kính hạt thứ cấp trung bình) nằm trong khoảng từ 1 đến 50 μ m và được chứa ở trạng thái phân tán.

2. Huyền phù nước theo mục 1, trong đó các hạt 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó có

đường kính hạt sơ cấp trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 μ m.

3. Huyền phù nước theo mục 1 hoặc 2, trong đó huyền phù này bao gồm 7-[4-(4-benzo[b]-thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 40% trọng lượng.

4. Chế phẩm tiêm chứa huyền phù nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3.

5. Chế phẩm tiêm bao gồm 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó, chất kết dính dạng hạt, và nước để tiêm, chất kết dính dạng hạt ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm natri clorua, các polyoxyetylen sorbitan este của axit béo, các copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit, các polyetylen glycol, tocopherol, tocotrienol và các este của nó, tocopherol axetat, tocopherol succinat, rượu benzylic, polyoxyetylen diol dibenzoat tan trong nước kém, axit polyoxyetylen diol dimetylsulfonic tan trong nước kém và các este của nó, và benzyl benzoat.

6. Chế phẩm tiêm theo mục 5, trong đó 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó tạo thành các hạt thứ cấp và các hạt thứ cấp có đường kính hạt thứ cấp trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 50 μ m.

7. Chế phẩm tiêm theo mục 5 hoặc 6, trong đó chế phẩm này chứa huyền phù của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó trong nước để tiêm.

8. Chế phẩm tiêm theo mục 5 hoặc 6, trong đó chế phẩm này chứa kết tủa của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó.

9. Chế phẩm tiêm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 5 đến 8, trong đó chất kết dính dạng hạt ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm natri clorua, polyoxyetylen (20) sorbitan oleat, polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol, các polyetylen glycol có phân tử lượng trung bình nằm trong khoảng từ 200 đến 6.000, rượu benzylic, và benzyl benzoat.

10. Chế phẩm tiêm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 4 đến 9, trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 8.

11. Chế phẩm tiêm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 4 đến 10, trong đó chế phẩm này là để điều trị hoặc ngăn ngừa sự tái phát bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, hoặc trầm cảm.

12a. Huyền phù nước theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó là dihydrat của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on.

12b. Chế phẩm tiêm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 4 đến 11, trong đó 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó là dihydrat của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on.

13a. Huyền phù nước theo điểm 12a, trong đó huyền phù này bao gồm ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các polyoxyetylen sorbitan este của axit béo và các polyetylen glycol làm chất kết dính dạng hạt.

13b. Chế phẩm tiêm theo điểm 12b, trong đó chế phẩm này bao gồm ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và các polyetylen glycol làm chất kết dính dạng hạt.

14. Ống tiêm nạp sẵn mà được nạp sẵn chế phẩm tiêm theo mục bất kỳ trong số các mục từ 4 đến 11, 12b, và 13b.

A. Chế phẩm tiêm chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính, chế phẩm giải phóng thành phần hoạt tính theo cách đó mà nồng độ máu hữu hiệu để điều trị được duy trì trong thời gian ít nhất một tuần.

B. Chế phẩm tiêm theo mục A, trong đó chế phẩm còn bao gồm chất kết dính.

C. Chế phẩm tiêm theo mục A hoặc B, trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 8.

Chế phẩm tiêm theo sáng chế chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính. Do chế phẩm tiêm có thành phần đặc biệt bao gồm hợp chất (I) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính, thành phần hoạt tính có thể được tái phân tán một cách dễ dàng thậm chí khi kết tủa xảy ra, và do đó có thể được phục hồi về trạng thái thích hợp để tiêm. Hơn nữa, nồng độ máu hiệu quả của hợp chất (I) hoặc muối của nó có thể được duy trì trong thời gian ít nhất một tuần. Chế phẩm tiêm theo sáng chế được sử dụng ở dạng huyền phù gồm có nước để tiêm khi được dùng.

Trong chế phẩm tiêm theo sáng chế, hợp chất (I) hoặc muối của nó tạo thành các hạt thứ cấp và các hạt thứ cấp tốt hơn có đường kính hạt trung bình (đường kính hạt thứ cấp trung bình) nằm trong khoảng từ 1 đến 50 μ m. Tốt hơn, các hạt thứ cấp được tạo huyền phù trong chế phẩm tiêm (cụ thể là trước khi sử dụng).

Theo phương án ưu tiên của sáng chế, chế phẩm tiêm bao gồm huyền phù nước chứa các hạt thứ cấp được tạo ra bằng cách kết tụ các hạt (các hạt sơ cấp) của hợp chất (I) hoặc muối của nó, các hạt thứ cấp tốt hơn có đường kính hạt trung bình (đường kính hạt thứ cấp trung bình) nằm trong khoảng từ 1 đến 50 μ m và các hạt thứ cấp được tạo huyền phù.

Các hạt thứ cấp tốt hơn nữa có đường kính hạt trung bình (đường kính hạt thứ cấp trung bình) nằm trong khoảng từ 2 đến 30 μ m, còn tốt hơn nữa là từ 3 đến 20 μ m, thậm chí tốt hơn nữa là từ 4 đến 17 μ m, còn tốt hơn nữa là từ 5 đến 15 μ m, và đặc biệt tốt là từ 5 đến 12 μ m.

Do chế phẩm tiêm theo sáng chế được bào chế bằng cách tạo huyền phù thành phần cụ thể mà là 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (hợp chất (I)) hoặc muối của nó trong nước và thêm tiếp chất kết dính dạng hạt cụ thể, các hạt sơ cấp của hợp chất (I) hoặc muối của nó có thể tạo ra một cách có lợi các hạt thứ cấp, và chế phẩm có thể chứa một cách có lợi theo cách ổn định các hạt thứ cấp của hợp chất (I) hoặc muối của nó có đường kính hạt thứ cấp trung bình này. Chất kết dính dạng hạt cụ thể như được sử dụng ở đây có nghĩa là thành phần mà có thể kết tụ các hạt (các hạt sơ cấp) của hợp

chất (I) hoặc muối của nó để tạo ra các hạt thứ cấp.

Nói chung, khi hợp chất tan trong nước kém được tạo huyền phù trong nước và để trong khoảng thời gian dài, các hạt của hợp chất thường xuyên kết tủa và đóng rắn một cách chắc chắn (cụ thể là tạo ra lớp cứng). Khi lớp cứng này được tạo ra trong chế phẩm tiêm được tạo ra bằng cách tạo huyền phù thành phần hoạt tính tan trong nước kém trong nước, việc tạo huyền phù lại thành phần hoạt tính là khó khăn. Nếu thành phần hoạt tính không thể được tạo huyền phù, thì nảy sinh các vấn đề như không có khả năng phun một lượng hiệu quả thành phần hoạt tính và khả năng phun của ống tiêm giảm không mong muốn. Do đó, việc ngăn ngừa sự đọng lại thành lớp cứng là vấn đề quan trọng trong các chế phẩm tiêm.

Như được giải thích chi tiết dưới đây, chế phẩm tiêm theo sáng chế không tạo thành lớp cứng, thậm chí khi hợp chất (I) hoặc muối của nó kết tủa. Bằng cách sử dụng thao tác đơn giản như khuấy nhẹ, các hạt dễ dàng được tạo huyền phù lại một cách có lợi. Mặc dù sự giải thích giới hạn là không mong muốn, nhưng hiệu quả có lợi của chế phẩm tiêm theo sáng chế đạt được theo cách đoán được dựa vào cơ chế sau đây. Do chế phẩm tiêm theo sáng chế được tạo ra bằng cách tạo huyền phù thành phần cụ thể là 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó trong nước và thêm tiếp chất kết dính dạng hạt cụ thể, các hạt của hợp chất (I) hoặc muối của nó kết tụ để tạo ra các hạt thứ cấp; do đó, thậm chí nếu hợp chất (I) hoặc muối của nó kết tủa, các hạt khó có thể ở trạng thái nén rất chặt chẽ. Sáng chế bao gồm các chế phẩm tiêm chứa các hạt thứ cấp của hợp chất (I) hoặc muối của nó ở trạng thái kết tủa.

Các hạt thứ cấp của hợp chất (I) hoặc muối của nó có đường kính hạt thứ cấp trung bình nêu trên có thể được sản xuất, ví dụ, nhờ việc phân tán hợp chất (I) hoặc muối của nó có đường kính hạt sơ cấp trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 μ m, tốt hơn nữa là từ 1 đến 10 μ m, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 2 đến 5 μ m, cùng với chất mang như được mô tả dưới đây, trong nước để tiêm. Khi khối bột của hợp chất (I) hoặc muối của nó có đường kính hạt sơ cấp trung bình

trên và chất kết dính dạng hạt cụ thể được sử dụng và phối chế thành huyền phù nước (chế phẩm tiêm), các hạt kết tụ thành đường kính hạt trung bình mong muốn, và các hạt thứ cấp đã kết tụ của hợp chất (I) hoặc muối của nó có thể được phân tán đều.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H -NMR của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được tổng hợp trong ví dụ sản xuất 1.

Fig.2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được tổng hợp trong ví dụ sản xuất 1.

Fig.3 thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại của dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được tổng hợp trong ví dụ sản xuất 1.

Fig.4 thể hiện phổ Raman của dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được tổng hợp trong ví dụ sản xuất 1.

Fig.5 thể hiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H -NMR của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được tổng hợp trong ví dụ sản xuất 2.

Fig.6 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được tổng hợp trong ví dụ sản xuất 2.

Fig.7 thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại của dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được tổng hợp trong ví dụ sản xuất 2.

Fig.8 thể hiện phổ Raman của dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được tổng hợp trong ví dụ sản xuất 2.

Fig.9 thể hiện phổ Raman của dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được tổng hợp trong ví dụ sản xuất 3.

Fig.10 thể hiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H -NMR của anhydrit của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được tổng hợp trong ví dụ sản xuất 4.

Fig.11 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của anhydrit của hợp chất benzothiophen được tổng hợp trong ví dụ sản xuất 4.

Fig.12 thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại của anhydrit của hợp chất

benzothiophen được tổng hợp trong ví dụ sản xuất 4.

Fig.13 là đồ thị thể hiện tương quan giữa thời gian - nồng độ máu trung bình thu được trong ví dụ thử nghiệm 1 trong đó các chế phẩm tiêm chứa hợp chất (I) của các ví dụ 1 và 2 làm thành phần hoạt tính được cho chuột sử dụng.

Fig.14 là đồ thị thể hiện tương quan giữa thời gian - nồng độ máu trung bình thu được trong ví dụ thử nghiệm 2 trong đó các chế phẩm tiêm chứa hợp chất (I) của các ví dụ 3 và 4 làm thành phần hoạt tính được cho chuột sử dụng.

Fig.15 là đồ thị thể hiện tương quan giữa thời gian - nồng độ máu trung bình thu được trong ví dụ thử nghiệm 3 trong đó các chế phẩm tiêm của ví dụ A, ví dụ B, ví dụ so sánh A, và ví dụ so sánh B được cho chuột sử dụng.

Fig.16 là đồ thị thể hiện tương quan giữa thời gian - nồng độ máu trung bình thu được trong ví dụ thử nghiệm 4 trong đó các chế phẩm tiêm của các ví dụ C đến F được cho chuột sử dụng.

Fig.17 là đồ thị thể hiện các giá trị R_f của chế phẩm tiêm của mỗi ví dụ được đo trong ví dụ thử nghiệm 5.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “đường kính hạt trung bình” được sử dụng ở đây là đường kính trung bình thể tích khi được đo bằng cách sử dụng phương pháp quét nhiễu xạ laze. Sự phân bố cỡ hạt được đo bằng cách áp dụng phương pháp quét nhiễu xạ laze, và đường kính hạt trung bình được tính từ sự phân bố cỡ hạt.

Cụ thể hơn, thuật ngữ “đường kính hạt sơ cấp trung bình” là giá trị đường kính trung bình thể tích được tính từ sự phân bố cỡ hạt được đo bằng cách sử dụng phương pháp quét nhiễu xạ laze trong khi tuần hoàn huyền phù nước dưới sự chiếu xạ siêu âm sử dụng ngăn lưu thông và sử dụng nước làm môi trường. Thuật ngữ “đường kính hạt thứ cấp” được sử dụng ở đây là giá trị đường kính trung bình thể tích được tính từ sự phân bố cỡ hạt đo được bằng cách sử dụng phương pháp quét nhiễu xạ laze trong khi tuần hoàn huyền phù nước sử dụng ngăn lưu thông và sử dụng nước làm môi trường (mà không chiếu xạ siêu âm).

Các ví dụ về các chất kết dính dạng hạt mà có thể được sử dụng trong sáng chế gồm có các chất kết dính dạng hạt trong nước như natri clorua, các polyoxyetylen sorbitan este của axit béo, các polyetylen glycol, các copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit; và các chất kết dính dạng hạt dầu như tocopherol, tocotrienol và các este của nó, tocopherol axetat, tocopherol succinat, rượu benzylic, polyoxyetylen diol dibenzoat tan trong nước kém, axit polyoxyetylen diol dimetylsulfonic tan trong nước kém và các este của nó, benzyl benzoat, và các este của axit benzoic tương tự.

“Các axit béo” của các polyoxyetylen sorbitan este của axit béo tốt hơn là các axit béo có từ 12 đến 18 nguyên tử cacbon, và tốt hơn nữa có từ 16 đến 18 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể gồm có axit lauric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit oleic, axit linoleic, và tương tự. Axit oleic là được đặc biệt ưu tiên. Trong số các polyoxyetylen sorbitan este của axit béo, tốt hơn là polyoxyetylen (20) sorbitan laurat, polyoxyetylen (20) sorbitan stearat, và polyoxyetylen (20) sorbitan oleat. Các ví dụ cụ thể gồm có Polysorbate 20, Polysorbate 60, và Polysorbate 80. Polyoxyetylen (20) sorbitan oleat là được đặc biệt ưu tiên.

Polyetylen glycol tốt hơn có phân tử lượng trung bình nằm trong khoảng từ 200 đến 6000. Các ví dụ cụ thể về các polyetylen glycol này gồm có macrogol 400, macrogol 4000, và tương tự.

Copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit (cũng gọi là copolyme ngẫu nhiên khối EO/PO) tốt hơn chứa etylen oxit ở tỷ lệ trọng lượng trùng hợp cao hơn so với propylen oxit. Cụ thể, tốt hơn là các polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol (như Pluronic F68). Các chất kết dính dạng hạt này có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều chất kết dính. Khi hai hoặc nhiều loại chất kết dính được sử dụng, hoặc hai hoặc nhiều loại chất kết dính được chọn từ các chất kết dính dạng hạt trong nước hoặc hai hoặc nhiều loại chất kết dính được chọn từ các chất kết dính dạng hạt dầu tốt hơn được sử dụng. Tốt hơn là sử dụng các chất kết dính dạng hạt trong nước riêng rẽ hoặc các chất kết dính dạng hạt dầu riêng rẽ.

Cụ thể, tốt hơn là sử dụng ít nhất một chất kết dính dạng hạt được chọn từ nhóm bao gồm natri clorua, các polyoxyetylen sorbitan este của axit béo (cụ thể, polyoxyetylen (20) sorbitan oleat), các polyetylen glycol, các copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit (cụ thể, polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol), rượu benzylic, và benzyl benzoat. Tốt hơn nữa là việc sử dụng ít nhất natri clorua, polyoxyetylen (20) sorbitan oleat, các polyetylen glycol có phân tử lượng trung bình nằm trong khoảng từ 200 đến 6000, polyoxyetylen (160) polyoxy-propylen (30) glycol, hoặc benzyl benzoat.

Trong số các chất này, natri clorua có thể gây kết tụ một cách đặc biệt có lợi hợp chất (I) hoặc muối của nó thành đường kính hạt thứ cấp, và có thể duy trì ổn định các hạt thứ cấp. Ngoài ra, natri clorua có thể có chức năng làm tác nhân làm đẳng trương như được mô tả dưới đây. Do đó, việc sử dụng natri clorua là đặc biệt tốt.

Ngoài ra, tốt hơn là các polyoxyetylen sorbitan este của axit béo, các polyetylen glycol, và các copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit, do các hợp chất này có hiệu quả gia tăng khả năng tiêm của chế phẩm tiêm.

Nồng độ của chất kết dính dạng hạt cụ thể được sử dụng trong sáng chế có thể thay đổi phụ thuộc vào loại chất kết dính dạng hạt sử dụng. Ví dụ, chất kết dính dạng hạt tốt hơn được chứa trong chế phẩm tiêm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 500mg/mL, tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 450mg/mL, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,06 đến 300mg/mL. Chất kết dính dạng hạt tốt hơn là được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 500 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 450 phần trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,06 đến 300 phần trọng lượng tính theo 100 phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó.

Nồng độ của mỗi thành phần mà có thể được sử dụng làm chất kết dính dạng hạt trong chế phẩm tiêm được mô tả dưới đây.

Natri clorua tốt hơn được chứa trong chế phẩm tiêm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1mg/mL hoặc cao hơn, và tốt hơn nữa là 1mg/mL hoặc cao hơn. Cụ thể hơn, natri clorua tốt hơn được chứa ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến

400mg/mL, tốt hơn nữa là từ 1 đến 200mg/mL, thậm chí tốt hơn nữa là từ 1 đến 100mg/mL, và thậm chí còn tốt hơn nữa là từ 1 đến 50mg/mL, và đặc biệt tốt là từ 2 đến 40mg/mL. Lượng natri clorua tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 100 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 200 phần trọng lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 1 đến 100 phần trọng lượng, và thậm chí còn tốt hơn nữa là từ 1 đến 50 phần trọng lượng, và đặc biệt tốt là từ 2 đến 40 phần trọng lượng tính theo 100 phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó.

Polyetylen glycol tốt hơn được chứa trong chế phẩm tiêm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 40mg/mL, tốt hơn nữa là từ 5 đến 40mg/mL, còn tốt hơn nữa là từ 10 đến 40mg/mL, và còn tốt hơn nữa là từ 20 đến 40mg/mL. Lượng polyetylen glycol tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 40 phần trọng lượng, tốt hơn nữa từ 5 đến 40 phần trọng lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 10 đến 40 phần trọng lượng, và còn tốt hơn là từ 20 đến 40 phần trọng lượng tính theo 100 phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó.

Polyoxyetylen sorbitan este của axit béo tốt hơn được chứa trong chế phẩm tiêm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10mg/mL, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 5mg/mL, còn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 1mg/mL, và còn tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 0,5mg/mL. Lượng polyoxyetylen sorbitan este của axit béo tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 5 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 1 phần trọng lượng, và còn tốt hơn là từ 0,2 đến 0,5 phần trọng lượng tính theo 100 phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó.

Benzyl benzoat tốt hơn là được chứa trong chế phẩm tiêm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/mL, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5mg/mL, và còn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 3mg/mL. Lượng benzyl benzoat tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5 phần trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 3 phần trọng lượng tính theo 100 phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó.

Thuật ngữ “100 phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó” được sử dụng ở đây là lượng của 100 phần trọng lượng tính theo hợp chất (I),

hợp chất này thu được bằng cách chuyển hóa lượng hợp chất (I) hoặc muối của nó chứa trong chế phẩm tiêm với lượng hợp chất (I).

Muối của hợp chất (I) không được giới hạn cụ thể miễn nó là muối được dụng. Các ví dụ về muối này gồm có các muối kim loại kiềm (ví dụ, các muối natri và các muối kali); các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, các muối canxi và các muối magie) và các muối kim loại tương tự; các muối amoni; các cacbonat kim loại kiềm (ví dụ, cacbonat lithi, cacbonat kali, cacbonat natri, và cacbonat xesi); các hydro cacbonat kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, và kali hydro cacbonat); các hydroxit kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và xesi hydroxit), và các muối tương tự của bazơ vô cơ; các tri(thấp)alkylamin (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, và N-etyldiisopropylamin), pyridin, quinolin, piperidin, imidazol, picolin, dimetylaminopyridin, dimetylanilin, các N-(thấp)alkyl-morpholin (ví dụ, N-metylmorpholin), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-nonen-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octan (DABCO), và các muối tương tự của các bazơ hữu cơ; hydroclorua, hydrobromat, hydroiodua, sulfat, nitrat, phosphat, và các muối tương tự của các axit vô cơ; và format, axetat, propionat, oxalat, malonat, succinat, fumarat, maleat, lactat, malat, xitrat, tartrat, cacbonat, picrat, metansulfonat, etansulfonat, p-toluensulfonat, glutamat, pamoat, và các muối tương tự của các axit hữu cơ. Thuật ngữ “alkyl (thấp)” được sử dụng ở đây là alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

“Hợp chất (I) hoặc muối của nó” bao gồm anhydrit của hợp chất (I) hoặc muối của nó, solvat (ví dụ, hydrat, tốt hơn dihydrat) của hợp chất (I) hoặc muối của nó, các dạng tinh thể khác nhau của các anhydrit và các solvat này, và các hỗn hợp của chúng, trừ khi được quy định khác. “Hợp chất (I) hoặc muối của nó” tốt hơn là anhydrit của hợp chất (I) hoặc muối của nó, hoặc hydrat của hợp chất (I) hoặc muối của nó, tốt hơn nữa là dihydrat của hợp chất (I) hoặc muối của nó, và thậm chí tốt hơn nữa dihydrat của hợp chất (I) hoặc muối của nó. Cụm từ “anhydrit của hợp chất (I) hoặc muối của nó” có nghĩa là anhydrit của hợp chất (I) hoặc anhydrit của muối của hợp chất (I). Cụm từ “solvat (ví dụ, hydrat)

của hợp chất (I) hoặc muối của nó” có nghĩa là solvat (ví dụ, hydrat) của hợp chất (I) hoặc solvat (ví dụ, hydrat) của muối của của hợp chất (I).

Hợp chất (I) hoặc muối của nó có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều hợp chất hoặc muối này (ví dụ, dưới dạng hỗn hợp).

Anhydrit của hợp chất (I) hoặc muối của nó có thể thu được, ví dụ, bằng cách sử dụng các phương pháp được bộc lộ trong các ví dụ 1 và các ví dụ từ 42 đến 47 của JP2006-316052A, phần mô tả của công bố này được đưa vào phần mô tả này bằng cách viện dẫn. Một ví dụ ưu tiên về hydrat của hợp chất (I) hoặc muối của nó là dihydrat như được mô tả ở trên. Dihydrat có thể thu được, ví dụ, bằng cách sử dụng phương pháp bao gồm các bước:

(1) trộn axit (tốt hơn ít nhất một axit hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic và axit lactic) và hợp chất (I) trong hỗn hợp của rượu - nước (tốt hơn là hỗn hợp của etanol và nước) để điều chế hỗn hợp axit;

(2) làm nguội dung dịch thu được trong bước trên; và

(3) trộn dung dịch được làm nguội trong bước (2) với kiềm (như natri hydroxit hoặc kali hydroxit) để điều chỉnh độ pH = 7 hoặc cao hơn.

Cụ thể hơn, dihydrat của hợp chất (I) có thể được sản xuất, ví dụ, bằng cách sử dụng phương pháp sản xuất (A) hoặc (B) sau đây.

• Phương pháp sản xuất (A) bao gồm các bước:

(a1) trộn axit axetic và hợp chất (I) trong hỗn hợp của etanol - nước để điều chế dung dịch axit;

(a2) làm nguội dung dịch thu được trong bước (a1) đến 4°C hoặc thấp hơn; và

(a3) điều chỉnh dung dịch đã được làm nguội đến độ pH = 7 hoặc cao hơn bằng kiềm, như natri hydroxit hoặc kali hydroxit.

• Phương pháp sản xuất (B) bao gồm các bước:

(b1) trộn axit lactic và hợp chất (I) trong hỗn hợp của etanol - nước để điều chế hỗn hợp axit;

(b2) làm nguội dung dịch thu được trong bước (b1) đến nhiệt độ 4°C hoặc thấp hơn; và

(b3) điều chỉnh dung dịch đã được làm nguội đến độ pH = 7 hoặc cao hơn bằng kiềm như natri hydroxit hoặc kali hydroxit.

Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) hoặc muối của nó có thể được sản xuất bằng cách sử dụng các bước từ (1) đến (3) mô tả ở trên. Bước (1) có thể là bước (bước (I')) mà trong đó rượu, nước, ít nhất một axit hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic và axit lactic, và hợp chất (I) được trộn để điều chế hỗn hợp axit. Đặc biệt, ở bước (1), ít nhất một axit hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic và axit lactic và anhydrit của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được trộn trong hỗn hợp của etanol - nước để điều chế dung dịch axit. Axit lactic mà được sử dụng làm axit hữu cơ có thể có dạng D, dạng L, hoặc hỗn hợp của chúng.

Hỗn hợp etanol - nước sử dụng trong bước (1) tốt hơn được điều chế để chứa etanol với lượng là 95% thể tích hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 70% thể tích hoặc nhỏ hơn, và thậm chí tốt hơn nữa là 60% thể tích hoặc nhỏ hơn. Khi dung dịch chứa etanol với lượng là 95% thể tích hoặc nhỏ hơn, dihydrat của hợp chất (I) có thể thu được. Mặc dù giới hạn dưới của lượng etanol trong dung dịch không được giới hạn cụ thể, tốt hơn là 20% thể tích, và tốt hơn nữa là 30% thể tích.

Nồng độ của hợp chất benzothiophen có công thức (I) trong hỗn hợp etanol - nước tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 20% trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 1 đến 10% trọng lượng. Thuận ngữ “% trọng lượng” được sử dụng ở đây là % thể tích/thể tích. Khi nồng độ của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được đặt ở phạm vi trên, hợp chất benzothiophen có công thức (I) có thể được hòa tan hoàn toàn trong hỗn hợp etanol - nước, và dihydrat với độ tinh khiết cao có thể thu được bằng cách tiến hành các bước tiếp theo được mô tả dưới đây (các bước (2) và (3)).

Lượng axit hữu cơ trong hỗn hợp etanol - nước không được giới hạn cụ

thể miễn là hệ thống có thể được điều chỉnh thành điều kiện axit. Ví dụ, axit hữu cơ tốt hơn được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,3 đến 10% trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 5% trọng lượng, trong hỗn hợp etanol - nước.

Lượng axit hữu cơ không được giới hạn cụ thể miễn là hệ thống có thể được điều chỉnh thành điều kiện axit. Ví dụ, axit hữu cơ tốt hơn được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 100 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 20 đến 80 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng của hợp chất benzothiophen có công thức (I).

Nhiệt độ, ở đó dung dịch được điều chế trong bước (1) không được giới hạn cụ thể miễn là thỏa mãn các điều kiện sau đây: hợp chất benzothiophen có công thức (I) được hòa tan trong chất lỏng chứa axit hữu cơ nêu trên và hỗn hợp của etanol - nước; etanol, nước, hoặc axit hữu cơ không bay hơi; và hợp chất benzothiophen có công thức (I) không phân hủy. Đặc biệt, nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 120°C, và tốt hơn nữa là từ 70 đến 100°C. Nhiệt độ hồi lưu (khoảng 80°C) có thể được sử dụng. Bước (2) là bước trong đó dung dịch thu được trong bước (1) được làm nguội.

Nhiệt độ làm nguội là 5°C hoặc nhỏ hơn, tốt hơn khoảng 0°C hoặc thấp hơn, và tốt hơn nữa là -2°C hoặc thấp hơn. Khi độ pH của dung dịch được điều chỉnh bằng kiềm ở bước sau, nhiệt được sinh ra. Do đó, khi nhiệt độ làm nguội cao hơn 5°C, hiệu suất của dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) hoặc muối của nó có xu hướng không đầy đủ. Giới hạn dưới của nhiệt độ làm nguội ở bước (2) không được giới hạn cụ thể. Tuy nhiên, xét theo thực tế là nhiệt độ phải được nâng lên ở bước sau và nước có thể đông lạnh, giới hạn dưới của nhiệt độ làm nguội tốt hơn là -20°C, và tốt hơn nữa là -10°C.

Bước (3) là bước trong đó dung dịch được làm nguội trong bước (2) được trộn với kiềm để điều chỉnh độ pH đến 7 hoặc cao hơn. Các ví dụ về kiềm gồm có natri hydroxit, kali hydroxit, và tương tự.

Để trộn dung dịch được làm nguội trong bước (2) bằng kiềm, dung dịch kiềm trong nước điều chế từ trước có thể được sử dụng. Nồng độ của dung dịch

kiềm trong nước ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 25% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 10% trọng lượng.

Để tránh được sự tăng nhanh nhiệt độ của hỗn hợp trong hệ thống bằng cách bổ sung kiềm (dung dịch nước) như được mô tả ở trên, kiềm (dung dịch trong nước) tốt hơn được làm nguội từ trước. Nhiệt độ của kiềm (dung dịch trong nước) tốt hơn là nằm trong khoảng từ -5 đến 15°C , và tốt hơn nữa là từ -2 đến 5°C .

Lượng kiềm không được giới hạn cụ thể miễn là dung dịch trong hệ thống có thể được điều chỉnh đến độ pH = 7 hoặc cao hơn. Ví dụ, kiềm tốt hơn được bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 0,3 đến 10 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 3 phần trọng lượng, trên phần trọng lượng của axit hữu cơ kết hợp trong dung dịch ở bước (1).

Trong bước (3), dung dịch được điều chỉnh bằng kiềm tới độ pH = 7 hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là 7,5 hoặc cao hơn, và tốt hơn nữa là 8 hoặc cao hơn. Khi độ pH nhỏ hơn 7, hiệu suất của dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) hoặc muối của nó có xu hướng không đầy đủ. Mặc dù giới hạn trên của độ pH không được giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn, ví dụ, độ pH là khoảng 12, và tốt hơn nữa độ pH là khoảng 10, xét về việc tạo điều kiện rửa dihydrat kết tủa của hợp chất benzothiophen có công thức (I), tạo ra muối của hợp chất benzothiophen, v.v..

Bằng cách tiến hành các bước từ (1) đến (3), dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) hoặc muối của nó được kết tủa.

Hidrat kết tủa của hợp chất benzothiophen có công thức (I) hoặc muối của nó được tách thành các pha rắn và lỏng bằng cách sử dụng phương pháp đã biết và được tinh chế bằng cách rửa bằng nước.

Tốt hơn là, dihydrat thu được của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 10°C hoặc cao hơn, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 50°C .

Các tính chất lý hóa của dihydrat của hợp chất benzothiophen có công

thức (I) thu được bằng cách sử dụng quy trình sản xuất trên được thể hiện dưới đây.

- Nhiều xạ bột tia X

Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được xác định bằng cách sử dụng mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách bức xạ đồng ở bước sóng $\lambda = 1,5418\text{\AA}$ qua đơn sắc kép. Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) có các đỉnh được thể hiện trên Fig.2 trong mẫu nhiều xạ bột tia X, và có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) sau đây trong mẫu nhiều xạ bột tia X. Các đỉnh này là khác với các đỉnh của hợp chất benzothiophen đã biết có công thức (I) (có dạng anhydrit).

Các góc nhiễu xạ (2θ)

8,1°

8,9°

15,1°

15,6°

24,4°

Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) của sáng chế, ngoài các đỉnh trên, có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ (2θ) sau đây như được thể hiện trên Fig. 2.

Các góc nhiễu xạ (2θ)

11,6°, 12,2°, 14,0°, 16,3°, 18,1°, 18,4°, 18,9°, 19,5°, 20,5°, 21,5°, 22,6°, 23,3°, 25,0°, 26,1°, 26,4°, 27,1°, 28,1°, 28,5°, 28,9°, 29,8°, 30,4°, 30,7°, 31,6°, 32,9°, 33,9°, 34,4°, 35,2°, 36,0°, 36,7°, 37,4°, 38,3°.

Mặc dù các góc nhiễu xạ (2θ) trên có thể có sai số nằm trong khoảng từ -0,2 đến +0,2° theo dụng cụ đo, các điều kiện đo, v.v., mức sai số này là trong khoảng chấp nhận được trong sáng chế.

- Đo sự hấp thụ hồng ngoại

Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được xác định bằng

cách sử dụng phổ hấp thụ hồng ngoại được đo bằng cách sử dụng phương pháp tạo viên nén kali bromua. Trong phổ hấp thụ hồng ngoại, dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) có phổ như được thể hiện trên Fig. 3 và có các đỉnh ở các số sóng sau đây (cm^{-1}):

Số sóng

3509 cm^{-1}

2934 cm^{-1}

2812 cm^{-1}

1651 cm^{-1}

1626 cm^{-1}

1447 cm^{-1}

1223 cm^{-1}

839 cm^{-1}

Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) của sáng chế, ngoài các đỉnh trên, có các đỉnh ở các số sóng được thể hiện trên Fig.3.

Mặc dù các số sóng (cm^{-1}) có thể có sai số nằm trong khoảng từ -0,5 đến +0,5 cm^{-1} theo dụng cụ đo, các điều kiện đo, v.v., mức sai số này nằm trong khoảng chấp nhận được trong sáng chế.

Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được xác định bằng cách sử dụng phổ Raman. Dihydrat có phổ Raman được thể hiện trên Fig.4 và có các đỉnh ở vùng lân cận của các số sóng sau đây (cm^{-1}):

Các số sóng

1497 cm^{-1}

1376 cm^{-1}

1323 cm^{-1}

1311 cm^{-1}

1287cm⁻¹1223cm⁻¹781cm⁻¹

Dihydrat, ngoài các đỉnh trên, có các đỉnh ở vùng lân cận của các số sóng sau đây được thể hiện trên Fig.4:

Các số sóng

1656cm⁻¹, 1613cm⁻¹, 1563cm⁻¹, 1512cm⁻¹, 1468cm⁻¹, 1446cm⁻¹, 1241cm⁻¹, 1203cm⁻¹, 1145cm⁻¹, 1096cm⁻¹, 1070cm⁻¹, 971cm⁻¹, 822cm⁻¹

- Hàm lượng nước

Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) chứa nước với lượng nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8,8% trọng lượng, và cụ thể hơn là từ 7,3 đến 8,1% trọng lượng. Hàm lượng nước được đo bằng cách sử dụng phương pháp Karl Fischer.

- Đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR

Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được xác định theo các đỉnh được đo bằng quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR. Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) có phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR như được thể hiện trên Fig.1 và có các đỉnh proton ở phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR được đo trong ví dụ sản xuất 1 dưới đây.

Chế phẩm tiêm tốt hơn là chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 40% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 20% trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 5 đến 15% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm tiêm. Tức là, hợp chất (I) hoặc muối của nó tốt hơn có mặt trong chế phẩm tiêm với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 40% (trọng lượng/thể tích), tốt hơn nữa là từ 1 đến 20% (trọng lượng/thể tích), thậm chí tốt hơn nữa là từ 2 đến 15% (trọng lượng/thể tích), thậm chí tốt hơn nữa là từ 5 đến 15% (trọng lượng/thể tích), và đặc biệt tốt là từ 5 đến 11% (trọng lượng/thể tích), tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm tiêm. Cụ thể hơn, chế phẩm tiêm tốt hơn chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó ở nồng độ, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1

đến 400mg/mL, tốt hơn nữa là từ 10 đến 200mg/mL, thậm chí tốt hơn nữa là từ 20 đến 150mg/mL, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 50 đến 110mg/mL.

Tỷ lệ và lượng hợp chất (I) hoặc muối của nó trong chế phẩm tiêm theo sáng chế là dựa vào tỷ lệ và lượng hợp chất (I).

Trong quy trình bào chế chế phẩm tiêm theo sáng chế mà chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó ở nồng độ tương đối cao (đặc biệt, 200mg/mL hoặc cao hơn), khó có thể xử lý chế phẩm tiêm do độ nhớt cao của nó (độ nhớt tăng do chứa bọt khí). Trong trường hợp này, bước khử bọt tốt hơn là được thêm vào quy trình bào chế. Cũng tốt hơn là sử dụng tác nhân tạo huyền phù ức chế độ nhớt, hoặc, ngoài ra, sử dụng lọ nhỏ đẩy nước (cụ thể, lọ nhỏ đẩy nước phủ flo). Việc sử dụng lọ nhỏ đẩy nước có thể gia tăng tính dễ dàng xử lý và giảm bọt.

Lượng hợp chất (I) hoặc muối của nó trong chế phẩm tiêm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 400mg, tốt hơn nữa là từ 10 đến 200mg, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 50 đến 110mg.

Khối bột của hợp chất (I) hoặc muối của nó có đường kính hạt trung bình của hạt sơ cấp mong muốn có thể được sản xuất sử dụng quy trình nghiền ướt, như nghiền bi ướt sử dụng phương tiện hoặc nghiền ướt không sử dụng phương tiện (ví dụ, thiết bị khuấy đều Manton-Gaulin), hoặc bằng cách sử dụng quy trình nghiền khô, như nghiền bắn tia. Phương pháp nghiền đông lạnh trong nitơ lỏng hoặc dưới sự đông lạnh cũng có thể được sử dụng.

Quy trình nghiền ướt tốt hơn áp dụng phương pháp nghiền bi ướt. Khi đường kính hạt trung bình mong muốn của các hạt sơ cấp của hợp chất (I) hoặc muối của nó lớn hơn khoảng 1 μ m, huyền phù sơ cấp (bao gồm hỗn hợp của hợp chất (I) hoặc muối của nó với chất mang) được đi qua máy nghiền bi ướt trong thời gian duy nhất (duy nhất đi qua) với tốc độ nằm trong khoảng từ 5 đến 15L/giờ, tốt hơn là từ 8 đến 12L/giờ, và tốt hơn nữa là 10L/giờ, để làm giảm đường kính hạt trung bình của các hạt sơ cấp tới phạm vi mong muốn, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1 đến 5 μ m.

Ngoài các máy nghiền bi (như các máy nghiền Dyno), các máy nghiền năng lượng thấp khác (như các máy nghiền kiểu con lăn) và các máy nghiền

năng lượng cao có thể được sử dụng. Các ví dụ về các máy nghiền năng lượng cao có thể sử dụng gồm các máy nghiền Netzsch, các máy nghiền DC, và các máy nghiền kiểu hành tinh.

Các kỹ thuật khác để làm giảm kích cỡ hạt có thể được sử dụng gồm có việc kết tinh có kiểm soát vô trùng, làm đồng nhất độ trượt cao, làm đồng nhất áp suất cao, và vi hóa lỏng.

Chế phẩm tiêm theo sáng chế có thể chứa ổn định các hạt thứ cấp của hợp chất (I) hoặc muối của nó có đường kính hạt thứ cấp trung bình cụ thể nêu trên.

Liên quan đến chế phẩm tiêm chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính, chế phẩm tiêm chứa thành phần hoạt tính này ở dạng các hạt thứ cấp có đường kính hạt thứ cấp cụ thể nêu trên thể hiện các tính chất giải phóng chậm tốt hơn (cụ thể hơn, sự gia tăng quá mức của nồng độ máu không được quan sát và tính bền của hiệu quả điều trị là bằng hoặc tốt hơn) sau khi sử dụng, so với chế phẩm tiêm chứa cùng một thành phần hoạt tính ở dạng các hạt sơ cấp.

Ngoài ra, chế phẩm tiêm theo sáng chế bao gồm các hạt thứ cấp của hợp chất (I) hoặc muối của nó có đường kính hạt thứ cấp trung bình cụ thể nêu trên có tính chất sau: khi để yên trong thời gian dài, các hạt thứ cấp kết tủa nhưng kết tủa không đóng rắn, và trong lúc thao tác đơn giản như khuấy nhẹ hoặc lắc nhẹ bằng tay, các hạt thứ cấp được tạo huyền phù một cách dễ dàng và trở lại huyền phù. Do đó, chế phẩm tiêm theo sáng chế có thể được phục hồi lại dễ dàng huyền phù từ kết tủa mà được tạo ra sau khi bảo quản trong thời gian dài, và huyền phù đã phục hồi như vậy có thể tốt hơn là được tiêm vào bệnh nhân.

Khi kết tủa xảy ra sau khi được để yên, độ cao của kết tủa (giá trị Rf) tốt hơn là bằng 0,5 hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là bằng 0,6 hoặc cao hơn, còn tốt hơn nữa là bằng 0,7 hoặc cao hơn, và còn tốt hơn là bằng 0,8 hoặc cao hơn, với độ cao của bề mặt chất lỏng được xác định là 1. Giá trị Rf được đo sau khi chế phẩm tiêm được khuấy kỹ và khi để yên ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian ít nhất năm ngày. Giá trị Rf càng lớn thì càng khó làm cho các hạt kết tủa đạt được trạng thái nén rất chặt. Theo đó, dược phẩm với giá trị Rf càng lớn thì có

thể thu được hiệu quả càng cao trong việc ngăn chặn sự tạo thành lớp cứng.

Chế phẩm tiêm theo sáng chế tốt hơn có áp suất thẩm thấu tương đối gần bằng 1. Cụ thể hơn, chế phẩm tiêm tốt hơn có áp suất thẩm thấu tương đối nằm trong khoảng từ 1 đến 2, tốt hơn nữa là từ 1 đến 1,5, thậm chí tốt hơn nữa là từ 1 đến 1,2, và thậm chí còn tốt hơn nữa là từ 1 đến 1,1.

Chế phẩm tiêm chứa hợp chất (I) của sáng chế hoặc muối của nó, ngoài hợp chất (I) hoặc muối của nó, tốt hơn bao gồm chất mang dùng cho hợp chất (I) hoặc muối của nó, và nước để tiêm.

Các ví dụ về chất mang dùng cho hợp chất (I) hoặc muối của nó gồm có các chất kết dính dạng hạt, các chất phân rã (các chất tạo huyền phù), các chất làm đẳng trương, các chất ổn định, các chất đệm, các chất điều chỉnh độ pH, các dung môi, và tương tự. Cụ thể, như đã nêu trên, do chất kết dính dạng hạt cụ thể được chứa trong chế phẩm tiêm theo sáng chế, hợp chất (I) hoặc muối của nó kết tụ để tạo thành các hạt thứ cấp, và ưu điểm là chế phẩm tiêm có thể chứa các hạt thứ cấp theo cách ổn định. Do đó, việc sử dụng chất kết dính dạng hạt cụ thể là quan trọng. Các chất mang khác có thể được bổ sung một cách phù hợp miễn là hiệu quả của sáng chế không bị ảnh hưởng một cách bất lợi.

Các ví dụ về các chất phân rã (các chất tạo huyền phù) gồm có natri carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl etylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, và Carbopol 934 (nhãn hiệu đã đăng ký) (do Union Carbide sản xuất)), xetylpyridi clorua, gelatin, casein, lexitin (phosphatit), dextran, glyxerol, gôm cây keo, cholesterol, tragacanth, axit stearic, benzalkoni clorua, canxi stearat, glyxeryl monostearat, rượu xetostearylic, sáp tạo nhũ xetomacrogol, các sorbitan este, các polyoxyetylen alkyl ete (ví dụ, các macrogol ete như xetomacrogol 1000), các dẫn xuất dầu thầu dầu polyoxyetylen, dodexyl trimetyl amoni bromua, polyoxyetylen stearat, silic dioxit dạng keo, phosphat, natri dodexyl sulfat, carboxymetylxenluloza canxi, các hydroxypropyl xenluloza (ví dụ, HPC, HPC-SL, và HPC-L), metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, xenluloza phi tinh thể, nhôm magie silicat,

trietanolamin, rượu polyvinyllic (PVA), 4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)-phenol polyme với etylen oxit và formaldehyt (cũng đã biết là tyloxapol, superion, và triton); copolyme khối bốn chức thu được từ việc bổ sung lần lượt propylen oxit và etylen oxit vào etylendiamin (các poloxamin) (ví dụ, Tetronic 908 (nhãn hiệu đã đăng ký), cũng đã biết là Poloxamin 908 (nhãn hiệu đã đăng ký) (do BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J. sản xuất)); các phospholipit đã nạp như dimyristoyl phosphatidyl glyxerol, dioctylsulfosuccinat (DOSS); Tetronic 1508 (nhãn hiệu đã đăng ký) (T-1508) (do BASF Wyandotte Corporation sản xuất), các dialkyleste của axit natri sulfosuccinic (ví dụ, Aerosol OT (nhãn hiệu đã đăng ký), mà là dioctyl este của axit natri sulfosuccinic (do American Cyanamid sản xuất)); Duponol P (nhãn hiệu đã đăng ký), mà là natri lauryl sulfat (do DuPont sản xuất); Triton X-200 (nhãn hiệu đã đăng ký), mà là alkyl aryl polyete sulfonat (do Rohm and Haas sản xuất); Crodestas F-110 (nhãn hiệu đã đăng ký), mà là hỗn hợp của sucroza stearat và sucroza distearat (do Croda Inc. sản xuất); p-isononylphenoxypoly-(glyxidol), cũng đã biết là Olin-10G (nhãn hiệu đã đăng ký) hoặc Surfactant 10-G (nhãn hiệu đã đăng ký) (do Olin Chemicals, Stamford, Conn. sản xuất); Crodestas SL-40 (do Croda, Inc. sản xuất); và SA9OHCO, mà là $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3))_2CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (do Eastman Kodak Co. sản xuất); decanoyl-N-metylglucamit; n-dexyl- β -D-glucopyranosit; n-dexyl- β -D-maltopyranosit; n-dodexyl- β -D-glucopyranosit; n-dodexyl- β -D-maltosit; heptanoyl-N-metylglucamit; n-heptyl- β -D-glucopyranosit; n-heptyl- β -D-thioglucosit; n-hexyl- β -D-glucopyranosit; nonanoyl-N-metylglucamit; n-nonyl- β -D-glucopyranosit; octanoyl-N-metylglucamit; n-octyl- β -D-glucopyranosit; octyl- β -D-thioglucopyranosit, methionin (mà có thể có dạng bất kỳ trong số dạng D, dạng L, và dạng raxemic (dạng DL)), gồm arabic, polyvinylpyrrolidon, và tương tự. Các chất phân tán này có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều chất kết dính.

Hầu hết các chất phân rã này là các tá dược đã biết và được mô tả chi tiết trong Handbook of Pharmaceutical Excipients, cùng được công bố bởi American Pharmaceutical Association và Pharmaceutical Society of Great Britain (Pharmaceutical Press, 1986). Các tá dược được mô tả trong tài liệu này cũng có

thể được sử dụng. Các chất phân rã bán trên thị trường có thể được sử dụng, hoặc các chất phân rã có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực.

Nồng độ của chất phân rã trong chế phẩm tiêm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 45mg/mL, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 40mg/mL, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,6 đến 35mg/mL, tính theo tổng dung tích của chế phẩm tiêm. Tỷ lệ của chất phân rã trong chế phẩm tiêm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 8% trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,06 đến 5% trọng lượng. Lượng chất phân rã tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 45 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 40 phần trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 35 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó.

Các chất phân rã cũng có thể có chức năng làm các chất phụ gia khác. Trong trường hợp này, nồng độ, tỷ lệ và lượng chất phân rã là tổng nồng độ, tỷ lệ và lượng các chất phụ gia được sử dụng.

Các ví dụ về các chất làm đẳng trương gồm có các chất điều biến thẩm thấu không điện phân, như manitol, sucroza, maltoza, xylitol, glucoza, tinh bột, sorbitol, glyxerol, và propylen glycol; và các chất điều biến thẩm thấu điện phân, như natri clorua, kali clorua, natri sulfat, và magie clorua. Các chất làm đẳng trương có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều chất làm đẳng trương.

Khi chất kết dính dạng dầu được sử dụng làm chất kết dính dạng hạt, sorbitol tốt hơn được sử dụng. Khi chất gắn kết hạt dạng nước được sử dụng làm chất kết dính, natri clorua tốt hơn được sử dụng.

Các đường và các rượu đường, như manitol, trehaloza, sucroza, maltoza, xylitol, và sorbitol là được ưu tiên do chúng có thể được mong đợi làm ổn định chế phẩm tiêm đã bào chế trong khi bảo quản đông lạnh.

Nồng độ của chất làm đẳng trương trong chế phẩm tiêm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 70mg/mL, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 60mg/mL, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 1 đến 55mg/mL. Tỷ lệ của chất làm đẳng trương trong chế

phẩm tiêm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 7% trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 5% trọng lượng. Lượng chất làm đẳng trương tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 70 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 2 đến 60 phần trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 4 đến 55 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó.

Các chất làm đẳng trương có thể cũng có các chức năng làm các chất phụ gia khác. Trong trường hợp này, nồng độ, tỷ lệ, và lượng của chất làm đẳng trương là tổng cộng của các nồng độ, các tỷ lệ, và các lượng chất phụ gia này được sử dụng.

Các ví dụ về các chất làm ổn định gồm có axit ascorbic, các dẫn xuất của axit ascorbic (như axit erythorbic, và natri ascorbat), methionin, và tương tự. Methionin có thể có dạng bất kỳ trong số các dạng D, dạng L và dạng raxemic (dạng DL).

Nồng độ của chất làm ổn định trong chế phẩm tiêm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5mg/mL, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 4mg/mL, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 1 đến 3mg/mL. Tỷ lệ của chất làm ổn định trong chế phẩm tiêm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,05 đến 2% trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 0,5% trọng lượng. Lượng chất làm ổn định tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 4 phần trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 3 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó.

Các chất ổn định cũng có thể có chức năng làm các chất phụ gia khác. Trong trường hợp này, nồng độ, tỷ lệ, và lượng của chất ổn định là tổng cộng của các nồng độ, các tỷ lệ, và các lượng chất phụ gia này được sử dụng.

Các ví dụ về các chất đệm bao gồm natri phosphat, kali phosphat, các chất đệm tris, natri hydrophosphat, natri dihydrophosphat, trinatri phosphat, và các hydrat của chúng. Các ví dụ cụ thể về các hydrat gồm có natri dihydrophosphat dihydrat và dinatri hydrophosphat dodecahydrat. Các chất đệm này có thể được

sử dụng một mình hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều chất đệm.

Tỷ lệ và lượng chất đệm là sao cho chế phẩm tiêm chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó có thể được điều chỉnh đến độ pH mô tả dưới đây (tốt hơn là độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 9, tốt hơn nữa là từ 4,5 đến 8,5, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 5 đến 8). Nói chung, tỷ lệ của chất đệm trong chế phẩm tiêm có thể thay đổi một cách phù hợp theo loại chất đệm, v.v.. Ví dụ, tỷ lệ này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10mg/mL, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 7mg/mL, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 5mg/mL, tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm tiêm. Nồng độ của chất đệm trong chế phẩm tiêm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 1% trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,02 đến 0,8% trọng lượng. Lượng chất đệm trong chế phẩm tiêm cũng có thể thay đổi phù hợp theo loại chất đệm, v.v.. Ví dụ, lượng chất đệm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 5 phần trọng lượng, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 3 phần trọng lượng, tính theo 100 phần trọng lượng của hợp chất (I) hoặc muối của nó.

Khi chế phẩm tiêm có độ pH cao và được điều chỉnh đến độ pH thấp, chất điều chỉnh độ pH có tính axit như axit clohydric, axit axetic, hoặc axit xitric, có thể được sử dụng.

Khi chế phẩm tiêm có độ pH thấp và được điều chỉnh đến độ pH cao, chất điều chỉnh độ pH bazơ như natri hydroxit, kali hydroxit, canxi cacbonat, magie oxit, hoặc magie hydroxit, có thể được sử dụng. Natri hydroxit tốt hơn là được sử dụng.

Các chất điều chỉnh độ pH này có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp của hai hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH.

Tỷ lệ và lượng chất điều chỉnh độ pH để sao cho chế phẩm tiêm chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó có thể được điều chỉnh đến độ pH được mô tả dưới đây (tốt hơn là độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 9, tốt hơn nữa là từ 4,5 đến 8,5, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 5 đến 8). Để đạt được độ pH mong muốn, axit và bazơ được chọn một cách phù hợp.

Huyền phù thu được bằng cách tạo huyền phù hợp chất (I) hoặc muối của nó, và chất mang dùng cho hợp chất (I) hoặc muối của nó trong nước để tiêm. Mặc dù không có giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là chất mang được hòa tan trong nước để tiêm để bào chế dung dịch để tiêm và hợp chất (I) hoặc muối của nó được tạo huyền phù trong dung dịch để tiêm.

Nước cất (nước tinh khiết) được sử dụng làm nước để tiêm. Lượng nước để tiêm tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,7 đến 1,0mL, và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 0,9mL trên mL chế phẩm tiêm.

Theo chế phẩm tiêm theo sáng chế, huyền phù có thể được sử dụng làm chế phẩm tiêm.

Chế phẩm tiêm thu được tốt hơn là có độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 9, tốt hơn nữa là từ 4,5 đến 8,5, và thậm chí tốt hơn nữa là từ 5 đến 8. Khi độ pH được đặt là 5 hoặc cao hơn, huyền phù ổn định trong đó một lượng nhỏ thuốc được hòa tan trong dung môi để tiêm tốt hơn được bào chế. Khi độ pH được đặt là 8 hoặc nhỏ hơn, huyền phù ổn định qua đó việc kích thích thích được giảm tốt hơn có thể được bào chế.

Hợp chất (I) hoặc muối của nó, và chất mang dùng cho hợp chất (I) hoặc muối của nó sử dụng trong chế phẩm tiêm theo sáng chế có thể là sản phẩm được làm khô đông lạnh hoặc hỗn hợp bột. Sản phẩm khô đông lạnh này có thể thu được, ví dụ, bằng cách tạo huyền phù hợp chất (I) hoặc muối của nó và chất mang dùng cho hợp chất (I) hoặc muối của nó trong nước, và sau đó làm khô đông lạnh huyền phù. Các tỷ lệ của hợp chất (I) hoặc muối của nó, và chất mang dùng cho hợp chất (I) hoặc muối của nó trong sản phẩm được làm khô đông lạnh hoặc hỗn hợp bột có thể được đặt một cách phù hợp ở các tỷ lệ trên bằng cách thêm tiếp nước để tiêm.

Sản phẩm làm khô đông lạnh hoặc hỗn hợp bột cũng có thể được phối chế thành chế phẩm tiêm bằng cách bổ sung nước để tiêm tại thời điểm sử dụng.

Phương pháp bào chế chế phẩm tiêm theo sáng chế không được giới hạn cụ thể. Ví dụ, khi chất kết dính dạng hạt trong nước được sử dụng làm chất kết dính dạng hạt, chế phẩm tiêm có thể được bào chế bằng cách sử dụng quy trình

bao gồm các bước: hòa tan chất mang trong nước để tiêm để bào chế dung dịch tiêm và tạo huyền phù tiếp hợp chất (I) hoặc muối của nó trong dung dịch tiêm thu được.

Khi chất kết dính dạng hạt dạng dầu được sử dụng làm chất kết dính dạng hạt, chế phẩm tiêm có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách sử dụng quy trình bao gồm các bước: hòa tan chất mang trong nước để tiêm và bổ sung chất kết dính dạng hạt dạng dầu được lọc qua bộ lọc ưa dầu tiệt trùng để thu được dung dịch tiêm, kết hợp thêm hợp chất (I) hoặc muối của nó trong dung dịch tiêm thu được, và khuấy và gia nhiệt hỗn hợp thu được.

Chế phẩm tiêm chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó theo sáng chế hầu như không tạo ra sự các vấn đề chấp thuận của bệnh nhân và tốt hơn có thể được sử dụng để vận chuyển thuốc.

Khi chế phẩm tiêm chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó theo sáng chế được bào chế, tốt nhất là tất cả các bước bào chế đều là vô trùng. Tức là, tốt hơn là hợp chất tiệt trùng (I) hoặc muối của nó, và chất mang tiệt trùng được trộn một cách vô trùng để tạo ra huyền phù vô trùng.

Phương pháp để thu được khối bột vô trùng của hợp chất (I) hoặc muối của nó bao gồm, ví dụ, các phương pháp sau đây: tiệt trùng nhờ phương tiện chiếu xạ ion hóa bằng chùm tia điện tử hoặc các tia gama, kết tinh vô trùng, chiếu xạ tử ngoại UV, hấp, v.v.; khử trùng dùng khí bằng etylen oxit hoặc hydro peroxit; khử trùng bằng bộ lọc hạt được tạo huyền phù; và kỹ thuật vô trùng bên trong bàn sạch.

Các chất mang (chất kết dính dạng hạt, chất phân rã (chất tạo huyền phù), chất làm đẳng trương, chất làm ổn định, chất đệm, chất điều chỉnh độ pH, dung môi) và nước tốt hơn được tiệt trùng bằng cách khử trùng bằng cách hấp, lọc, v.v. sau đó được điều chế.

Chế phẩm bao gồm hợp chất (I) hoặc muối của nó theo sáng chế tốt hơn là có thể được sử dụng để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn liên quan (như rối loạn lưỡng cực và sa sút trí tuệ) ở người bệnh. Liều lượng ưu tiên của chế phẩm tiêm theo sáng chế, ví dụ, là một lần tiêm hoặc nhiều lần tiêm chế

phẩm chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó ở nồng độ nằm trong khoảng từ 50 đến 150mg trên mL chế phẩm, mà có thể tiêm mỗi tháng một lần. Mặc dù chế phẩm tiêm tốt hơn là được tiêm vào trong cơ, việc tiêm dưới da cũng có thể chấp nhận được.

Do khoảng thời gian giải phóng chậm trong đó hợp chất (I) hoặc muối của nó được giải phóng vào cơ thể là dài, nên chế phẩm tiêm theo sáng chế là hữu ích là một loại thuốc lưu (chế phẩm tiêm giải phóng chậm). Ngoài ra, chế phẩm tiêm theo sáng chế ít gây khó chịu và có độ ổn định rất tốt. Do khả năng bơm thuốc kém dẫn đến sự kích thích tăng, khả năng bơm thuốc tốt là được ưu tiên.

Theo chế phẩm tiêm theo sáng chế, lượng điều trị của chế phẩm tiêm giải phóng chậm nêu trên có thể là cần thiết để cho người bệnh cần điều trị sử dụng và có thể điều trị các bệnh về hệ thần kinh trung ương.

Các ví dụ cụ thể về các bệnh về hệ thần kinh trung ương được điều trị bằng chế phẩm tiêm theo sáng chế mà chứa dihydrat của hợp chất benzothiophen gồm có bệnh tâm thần phân liệt, như bệnh tâm thần phân liệt kháng và mãn tính có tính kháng lại sự điều trị, rối loạn xúc cảm, rối loạn tinh thần, rối loạn tâm trạng, rối loạn lưỡng cực (ví dụ, rối loạn lưỡng cực I và rối loạn lưỡng cực II), cơn hưng cảm, trầm cảm, trầm cảm nội sinh, trầm cảm nặng, sầu muộn và chịu điều trị trầm cảm, rối loạn loạn nhịp, rối loạn tâm thần chu kỳ, rối loạn lo âu (ví dụ, cơn hoảng sợ, rối loạn hoảng sợ, sợ khoảng rộng, ám ảnh xã hội, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn lo âu chung, và rối loạn căng thẳng cấp tính), rối loạn dạng cơ thể (ví dụ, rối loạn phân ly, rối loạn thức thể hóa, rối loạn chuyển hóa, rối loạn đau, và rối loạn chứng nghi bệnh), rối loạn giả tạo, rối loạn phân ly, rối loạn tình dục (ví dụ, loạn chức năng tình dục, rối loạn dục tính, rối loạn tình dục suốt ngày đêm, và rối loạn cương cứng), rối loạn do ăn uống (ví dụ, biếng ăn tâm thần và chứng cuồng ăn), rối loạn giấc ngủ, rối loạn điều chỉnh, rối loạn giải phóng chất (ví dụ, lạm dụng rượu, say rượu và nghiện ma túy, nghiện amphetamin, và mơ màng), chứng mất khoái cảm (ví dụ, mất khoái cảm do sử dụng thuốc, mất khoái cảm nguyên nhân tâm linh hoặc tinh thần, sự mất khoái cảm liên quan đến trầm cảm,

mất khoái cảm liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt), cơn mê sảng, suy giảm nhận thức, suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và các bệnh thoái hóa thần kinh khác, BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia – các rối loạn tâm lý và hành vi của bệnh sa sút trí tuệ) gây ra do sự suy giảm nhận thức, suy giảm nhận thức ở bệnh tâm thần phân liệt, suy giảm nhận thức gây ra do chịu điều trị, bệnh tâm thần phân liệt chống hoặc cấp tính, nôn, say tàu xe, béo phì, chứng đau đầu, đau, chậm phát triển tâm thần, rối loạn tự kỷ (bệnh tự kỷ), hội chứng Tourette, rối loạn giật gân, rối loạn hiếu động thái quá thiếu chú ý, rối loạn dẫn qua, hội chứng Down, v.v.; và các bệnh của hệ thần kinh trung ương khác nhau. Dược phẩm theo sáng chế rất hiệu quả để làm thuyên giảm các bệnh của hệ thần kinh trung ương này. Cụ thể, dược phẩm của sáng chế là hữu hiệu để phòng ngừa hoặc điều trị sự tái phát bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực hoặc trầm cảm.

Một ví dụ về chất kết dính dạng hạt đặc biệt ưu tiên của chế phẩm tiêm theo sáng chế bao gồm (i) natri clorua, và (ii) ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các polyoxyetylen sorbitan este của axit béo, các copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit, và polyetylen glycol. Ở đây, thành phần (ii) tốt hơn là ít nhất là một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các polyoxyetylen sorbitan este của axit béo và polyetylen glycol. Cụ thể, trong chế phẩm tiêm sử dụng dihydrat của hợp chất (I), việc sử dụng chất kết dính dạng hạt là được ưu tiên.

Nhờ chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó hoặc hợp chất (I) hoặc muối của nó và natri clorua, hợp chất (I) hoặc muối của nó có thể tạo ra một cách mong muốn các hạt thứ cấp; tuy nhiên, khả năng tiêm là không tốt. Hợp chất (ii) mô tả ở trên gia tăng khả năng tiêm; do đó, (i) natri clorua và thành phần (ii) tốt hơn là được sử dụng kết hợp làm chất kết dính dạng hạt.

Như được mô tả ở trên, chế phẩm tiêm theo sáng chế có đặc điểm là các hạt thứ cấp của hợp chất (I) hoặc muối của nó kết tủa khi để yên trong thời gian dài nhưng kết tủa này không đóng rắn; khi thao tác đơn giản như khuấy nhẹ hoặc lắc nhẹ bằng tay, các hạt thứ cấp dễ dàng được tạo huyền phù và trở lại

trạng thái huyền phù. Do đó, ống tiêm nạp sẵn chế phẩm tiêm theo sáng chế được nạp sẵn là hữu ích, đặc biệt, trong thực tế điều trị. Nói cách khác, ống tiêm mà được nạp sẵn chế phẩm tiêm có khả năng ổn định bảo quản tốt và đơn giản và tiện lợi vì thậm chí khi kết tủa xảy ra do ống tiêm nạp sẵn để yên trong thời gian dài, nên dễ dàng trở thành huyền phù bằng cách lắc bằng tay, v.v.. Phạm vi của sáng chế bao hàm ống tiêm nạp sẵn này và kit bao gồm ống tiêm nạp sẵn.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất dạng sử dụng để điều trị có tác dụng lâu dài của hợp chất (I) hoặc muối của nó, mà hữu ích làm chế phẩm tiêm giải phóng chậm mà giải phóng một lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất (I) hoặc muối của nó trong khoảng thời gian ít nhất là một tuần. Chế phẩm tiêm theo sáng chế thể hiện các tính chất giải phóng chậm ưu việt sau khi sử dụng so với chế phẩm tiêm mà chứa hợp chất (I) hoặc muối của nó ở dạng các hạt sơ cấp. (Cụ thể hơn, sự gia tăng quá mức nồng độ máu không được quan sát và tính lâu dài của hiệu lực của thuốc là tương đương hoặc tốt hơn). Ngoài ra, thậm chí khi các hạt thứ cấp của hợp chất (I) hoặc muối của nó kết tủa sau khi được để yên trong thời gian dài, kết tủa không đóng rắn, và dễ dàng trở lại trạng thái huyền phù khi các hạt thứ cấp được tạo huyền phù một cách dễ dàng bằng thao tác đơn giản như khuấy nhẹ hoặc lắc bằng tay. Do đó, chế phẩm tiêm theo sáng chế có thể một cách dễ dàng khôi phục lại trạng thái huyền phù từ kết tủa mà tạo thành sau khi bảo quản trong thời gian dài (tức là trong thời gian năm ngày hoặc dài hơn), và huyền phù đã khôi phục như tốt hơn là có thể được tiêm cho người bệnh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả một cách chi tiết hơn dựa vào các ví dụ và các ví dụ so sánh. Tuy nhiên, phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ sản xuất 1: Tổng hợp dihydrat của hợp chất (I)

Metanol (149L), 7-hydroxy-1H-quinolin-2-on (14,87kg), và kali hydroxit (6,21kg) được trộn trong bình phản ứng, và hỗn hợp thu được được khuấy. Sau khi hòa tan, 1-bromo-4-clobutan (47,46kg) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp thu được được khuấy dưới hồi lưu trong thời gian bảy giờ. Sau

đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian một giờ. Tinh thể kết tủa được ly tâm và rửa bằng metanol (15L). Tinh thể ướt được thu gom và đặt trong bình. Nước (149L) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi ly tâm, kết quả được rửa bằng nước (30L). Tinh thể ướt được thu gom và đặt trong bình. Sau khi bổ sung metanol (74L), hỗn hợp được khuấy dưới hồi lưu trong thời gian một giờ, làm nguội đến 10°C, và sau đó khuấy. Tinh thể kết tủa được ly tâm và rửa bằng metanol (15L). Tinh thể tách ra được làm khô ở nhiệt độ 60°C để thu được 7-(4-clobutoxy)-1H-quinolin-2-on (15,07kg).

Sau đó, nước (20L), kali cacbonat (1,84kg), 1-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin hydroclorua (3,12kg), và etanol (8L) được trộn trong bình phản ứng, và sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C. 7-(4-clobutoxy)-1H-quinolin-2-on (2,80kg) được bổ sung vào hỗn hợp, và khuấy dưới hồi lưu trong thời gian chín giờ. Sau khi cô dung môi tới 8L dưới áp suất bình thường, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian một giờ, và sau đó làm nguội đến nhiệt độ 9°C. Tinh thể kết tủa được ly tâm, và sau đó rửa tuần tự bằng nước (8L) và etanol (6L). Tinh thể tách ra được làm khô ở nhiệt độ 60°C để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô (4,82kg) và etanol (96L) được trộn trong bình phản ứng, và axit axetic (4,8L) được nạp vào trong bình phản ứng. Hỗn hợp được khuấy dưới hồi lưu trong thời gian một giờ để hòa tan sản phẩm thô. Sau khi nạp axit clohydric (1,29kg), hỗn hợp được làm nguội đến 10°C. Hỗn hợp được gia nhiệt lại, hồi lưu lại trong thời gian một giờ, và làm nguội đến 7°C. Tinh thể kết tủa được ly tâm và rửa bằng etanol (4,8L). Tinh thể tách ra được làm khô ở nhiệt độ 60°C để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hydroclorua (5,09kg). 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hydroclorua (5,00kg) thu được, etanol (45L), và nước (30L) được trộn trong bình phản ứng. Hỗn hợp được khuấy dưới hồi lưu để hòa tan 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hydroclorua. Than hoạt tính (500g) và nước (5L) được bổ sung vào hỗn hợp, và việc xử lý bằng than hoạt tính được tiến hành dưới hồi lưu trong thời gian 30 phút. Sau khi tiến hành lọc nóng, dung dịch chứa natri hydroxit (511g) đã hòa

tan trong nước (1,5L) được cho chảy vào bình phản ứng trong lúc khuấy dịch lọc dưới hồi lưu. Sau khi khuấy dưới hồi lưu trong thời gian 30 phút, nước (10L) được nạp vào hỗn hợp, và hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ xấp xỉ 40°C. Tinh thể kết tủa được ly tâm và rửa bằng nước (125L). Tinh thể tách ra được làm khô ở nhiệt độ 80°C để thu được 7-[4-(4-benzo[b]-thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (3,76kg).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (3,2kg) thu được trên đây, etanol (64L), nước (74 L), và axit axetic (1,77kg) được trộn trong bình phản ứng để điều chế hỗn hợp lỏng của axit. Hỗn hợp lỏng được khuấy dưới hồi lưu để hòa tan 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl) butoxy]-1H-quinolin-2-on (nhiệt độ hồi lưu: 84°C). Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ -5°C, dung dịch thu được ở trên được nạp vào dung dịch chứa 25% natri hydroxit (5,9kg) và nước (54L) được làm nguội đến 0°C trong khoảng thời gian 30 phút để điều chế hỗn hợp lỏng với độ pH = 10. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 5°C hoặc thấp hơn trong thời gian một giờ, hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 20 đến 30°C và khuấy tiếp trong thời gian bảy giờ để tiến hành tách rắn-lỏng. Việc rửa bằng nước (320L) được tiến hành cho đến khi kiểm trong thành phần rắn biến mất (tức là cho đến khi độ pH của dịch lọc trở thành 7). Thành phần rắn sau đó được làm khô trong không khí cho tới khi trọng lượng của nó trở nên không đổi (tức là cho đến khi không quan sát thấy bất kỳ sự thay đổi về trọng lượng nữa) để thu được chất rắn màu trắng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on dihydrat (không nghi ngờ, 3,21kg).

Fig.1 thể hiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) của dihydrat được tổng hợp bằng phương pháp nêu trên. Như được thể hiện trên Fig.1, trong phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS), các đỉnh được quan sát ở 1,64 ppm (tt, $J = 7,4$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,80 ppm (tt, $J = 7,0$ Hz, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,44 ppm (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,62 ppm (br, 4H), 3,06 ppm (br, 4H), 3,32 ppm (s, 4H + H_2O), 4,06 ppm (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 6,29 ppm (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,80 ppm (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,80 ppm (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,88 ppm (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,27 ppm (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 ppm (dd, $J = 0,5$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,55 ppm (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,61

ppm (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 ppm (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,80 ppm (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), và 11,57 ppm (s, 1H).

Phổ nhiễu xạ bột tia X của dihydrat được tổng hợp bằng phương pháp nêu trên được đo sử dụng dụng cụ đo sự nhiễu xạ tia X (D8 ADVANCE, do Bruker AXS sản xuất). Fig.2 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X. Như được thể hiện trên Fig.2, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh chiếu xạ được quan sát ở $2\theta = 8,1^\circ, 8,9^\circ, 15,1^\circ, 15,6^\circ$, và $24,4^\circ$. Khác với các đỉnh chiếu xạ nêu trên, các đỉnh chiếu xạ cũng được quan sát ở $2\theta = 11,6^\circ, 12,2^\circ, 14,0^\circ, 16,3^\circ, 18,1^\circ, 18,4^\circ, 18,9^\circ, 19,5^\circ, 20,5^\circ, 21,5^\circ, 22,6^\circ, 23,3^\circ, 25,0^\circ, 26,1^\circ, 26,4^\circ, 27,1^\circ, 28,1^\circ, 28,5^\circ, 28,9^\circ, 29,8^\circ, 30,4^\circ, 30,7^\circ, 31,6^\circ, 32,9^\circ, 33,9^\circ, 34,4^\circ, 35,2^\circ, 36,0^\circ, 36,7^\circ, 37,4^\circ$, và $38,3^\circ$.

Phổ IR (KBr) của dihydrat được tổng hợp bằng phương pháp nêu trên được đo. Fig.3 thể hiện phổ IR (KBr). Như được thể hiện trên Fig.3, trong phổ IR (KBr), các dải hấp thụ được quan sát ở vùng lân cận của các số sóng $3509\text{ cm}^{-1}, 2934\text{ cm}^{-1}, 2812\text{ cm}^{-1}, 1651\text{ cm}^{-1}, 1626\text{ cm}^{-1}, 1447\text{ cm}^{-1}, 1223\text{ cm}^{-1}$ và 839 cm^{-1} .

Phổ Raman của dihydrat được tổng hợp bằng phương pháp nêu trên được đo. Fig.4 thể hiện phổ Raman. Như được thể hiện trên Fig.4, trong phổ Raman, các dải hấp thụ được quan sát ở vùng lân cận của các số sóng $1497\text{ cm}^{-1}, 1376\text{ cm}^{-1}, 1323\text{ cm}^{-1}, 1311\text{ cm}^{-1}, 1287\text{ cm}^{-1}, 1223\text{ cm}^{-1}$, và 781 cm^{-1} .

Khác với phổ hấp thụ nêu trên, sự hấp thụ cũng được quan sát ở vùng lân cận của các số sóng $1656\text{ cm}^{-1}, 1613\text{ cm}^{-1}, 1563\text{ cm}^{-1}, 1512\text{ cm}^{-1}, 1468\text{ cm}^{-1}, 1446\text{ cm}^{-1}, 1241\text{ cm}^{-1}, 1203\text{ cm}^{-1}, 1145\text{ cm}^{-1}, 1096\text{ cm}^{-1}, 1070\text{ cm}^{-1}, 971\text{ cm}^{-1}$, và 822 cm^{-1} .

Ngoài ra, hàm lượng nước của dihydrat được tổng hợp bằng phương pháp nêu trên được đo sử dụng dụng cụ đo độ ẩm (CA-100, do Mitsubishi Chemical Analytech Co., Ltd. sản xuất) bằng phương pháp Karl Fischer. Các kết quả thể hiện rằng dihydrat có hàm lượng nước là 7,79% trọng lượng.

Ví dụ sản xuất 2: Tổng hợp dihydrat nghiền mịn

Tinh thể dihydrat (2,73kg) thu được trong ví dụ sản xuất 1 được nghiền

bằng cách sử dụng máy nghiền phun tia. Ở đây, áp suất không khí được đặt là 5kgf/cm^2 , và tốc độ quay của bộ nạp được đặt là 20 vòng/phút. Kết quả là, thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on dihydrat nghiền mịn (2,61kg, 95,6%).

Dihydrat (sản phẩm nghiền mịn) thu được này có đường kính hạt trung bình là $5,5\mu\text{m}$. Đường kính hạt trung bình được đo bằng cách sử dụng Microtrack HRA, do Nikkiso Co., Ltd. sản xuất.

Fig.5 thể hiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS) của dihydrat được tổng hợp bằng phương pháp trên. Như được thể hiện trên Fig.5, trong phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS), các đỉnh được quan sát ở 1,64 ppm (tt, $J = 7,3\text{ Hz}$, $J = 7,3\text{ Hz}$, 2H), 1,80 ppm (tt, $J = 6,9\text{ Hz}$, $J = 6,9\text{ Hz}$, 2H), 2,44 ppm (t, $J = 7,3\text{ Hz}$, 2H), 2,62 ppm (br, 4H), 3,06 ppm (br, 4H), 3,32 ppm (s, 4H + H_2O), 4,06 ppm (t, $J = 6,5\text{ Hz}$, 2H), 6,29 ppm (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H), 6,80 ppm (d, $J = 2,5\text{ Hz}$, 1H), 6,80 ppm (dd, $J = 2,3\text{ Hz}$, $J = 9,3\text{ Hz}$, 1H), 6,88 ppm (d, $J = 7,5\text{ Hz}$, 1H), 7,27 ppm (dd, $J = 8,0\text{ Hz}$, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,40 ppm (d, $J = 5,5\text{ Hz}$, 1H), 7,55 ppm (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H), 7,61 ppm (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,69 ppm (d, $J = 5,5\text{ Hz}$, 1H), 7,80 ppm (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H), và 11,57 ppm (s, 1H).

Phổ nhiễu xạ bột tia X của dihydrat được tổng hợp bằng phương pháp nêu trên được đo theo cùng cách như trong ví dụ sản xuất 1. Fig.6 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X. Như được thể hiện trên Fig.6, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh chiếu xạ được quan sát ở $2\theta = 8,2^\circ$, $8,9^\circ$, $15,2^\circ$, $15,7^\circ$, và $24,4^\circ$.

Khác với các đỉnh chiếu xạ nêu trên, các đỉnh chiếu xạ cũng được quan sát ở $2\theta = 6,8^\circ$, $12,2^\circ$, $14,0^\circ$, $14,5^\circ$, $17,4^\circ$, $18,1^\circ$, $18,5^\circ$, $19,0^\circ$, $19,2^\circ$, $19,6^\circ$, $20,3^\circ$, $20,6^\circ$, $21,5^\circ$, $22,7^\circ$, $23,4^\circ$, $25,0^\circ$, $26,1^\circ$, $27,1^\circ$, $28,6^\circ$, $29,0^\circ$, $30,4^\circ$, $34,0^\circ$, $34,5^\circ$, $35,3^\circ$, và $36,7^\circ$.

Phổ IR (KBr) của dihydrat được tổng hợp bằng phương pháp nêu trên được đo theo cùng cách như trong ví dụ sản xuất 1. Fig.7 thể hiện phổ IR (KBr). Như được thể hiện trên Fig.7, trong phổ IR (KBr), các dải hấp thụ được quan sát ở vùng lân cận của các số sóng 3507cm^{-1} , 2936cm^{-1} , 2812cm^{-1} , 1651cm^{-1} ,

1626cm⁻¹, 1447cm⁻¹, 1223cm⁻¹, và 839cm⁻¹.

Phổ Raman của dihydrat được tổng hợp bằng phương pháp nêu trên được đo. Fig.8 thể hiện phổ Raman. Như được thể hiện trên Fig.8, trong phổ Raman, các dải hấp thụ được quan sát ở vùng lân cận của các số sóng 1496cm⁻¹, 1376cm⁻¹, 1323cm⁻¹, 1311cm⁻¹, 1286cm⁻¹, 1223cm⁻¹, và 781cm⁻¹.

Khác với các phổ hấp thụ nêu trên, sự hấp thụ cũng được quan sát ở vùng lân cận của các số sóng 1656cm⁻¹, 1614cm⁻¹, 1563cm⁻¹, 1512cm⁻¹, 1467cm⁻¹, 1446cm⁻¹, 1241cm⁻¹, 1203cm⁻¹, 1145cm⁻¹, 1095cm⁻¹, 1069cm⁻¹, 971cm⁻¹, và 822cm⁻¹.

Ngoài ra, hàm lượng nước của dihydrat được tổng hợp bằng phương pháp nêu trên được đo bằng cách sử dụng dụng cụ đo độ ẩm (CA-100, do Mitsubishi Chemical Analytech Co., Ltd. sản xuất) bằng phương pháp Karl Fischer. Các kết quả thể hiện rằng dihydrat có hàm lượng nước là 6,74% trọng lượng.

Ví dụ sản xuất 3: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hydrat

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (5,0kg), etanol (100L), nước (115L), và axit DL-lactic (2,29kg) được trộn để điều chế hỗn hợp lỏng của axit. Hỗn hợp lỏng được khuấy dưới hồi lưu để hòa tan 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (nhiệt độ hồi lưu: 82°C). Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ -5°C, dung dịch thu được ở trên được nạp, trong khoảng thời gian khoảng 15 phút, vào dung dịch chứa natri hydroxit (1,48kg) và nước (135L) mà được làm nguội đến 1°C, để điều chế hỗn hợp lỏng với độ pH=11. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ thích hợp nằm trong khoảng từ 2 đến 5°C trong thời gian ba giờ, hỗn hợp được gia nhiệt đến 45°C và khuấy tiếp ở nhiệt độ 45 đến 50°C trong thời gian hai giờ để tiến hành tách rắn-lỏng. Tiến hành rửa bằng nước (200L) cho đến khi kiểm trong thành phần rắn biến mất (tức là cho đến khi độ pH của dịch lọc trở thành 7). Thành phần rắn được rửa tiếp bằng hỗn hợp của etanol (15L) và nước (20L). Thành phần rắn sau đó được làm khô ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi trọng

lượng của nó trở nên không đổi để thu được chất rắn màu trắng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on dihydrat (không nghiền, 5,11kg).

Hydrat thu được này là giống như hydrat thu được trong ví dụ sản xuất 1.

Phổ Raman của hydrat được tổng hợp bằng phương pháp nêu trên được đo. Fig.9 thể hiện phổ Raman. Như được thể hiện trên Fig.9, trong phổ Raman, các dải hấp thụ được quan sát ở vùng lân cận của các số sóng 1497cm^{-1} , 1376cm^{-1} , 1323cm^{-1} , 1311cm^{-1} , 1287cm^{-1} , 1223cm^{-1} , và 782cm^{-1} .

Khác với sự hấp thụ nêu trên, sự hấp thụ cũng được quan sát ở vùng lân cận của các số sóng 1656cm^{-1} , 1614cm^{-1} , 1563cm^{-1} , 1512cm^{-1} , 1468cm^{-1} , 1446cm^{-1} , 1241cm^{-1} , 1203cm^{-1} , 1145cm^{-1} , 1126cm^{-1} , 1096cm^{-1} , 1070cm^{-1} , 972cm^{-1} , và 822cm^{-1} .

Ví dụ sản xuất 4: Tổng hợp anhydrit của hợp chất (I)

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (700g) được tổng hợp trong ví dụ sản xuất 1, etanol (14L), và axit axetic (1,4L) được trộn trong bình phản ứng. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu (76°C) để hòa tan 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on. Axit clohydric đậm đặc (158mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và sau đó làm nguội đến nhiệt độ 10°C trong khi được khuấy. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt lại, khuấy dưới hồi lưu trong thời gian một giờ, và sau đó làm nguội đến nhiệt độ 10°C hoặc nhỏ hơn. Chất rắn kết tủa được lọc bằng cách hút và rửa bằng etanol (0,7). Thành phần rắn sau đó được làm khô trong không khí ở nhiệt độ 60°C cho tới khi trọng lượng của nó trở nên không đổi để thu được chất rắn màu trắng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hydroclorua (814g). 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hydroclorua (800g), etanol (7,2L), và nước (4,8L) được trộn trong bình phản ứng, và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu (80°C) trong khi được khuấy. Sau khi tiến hành lọc nóng, 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hydroclorua được hòa tan. Dung dịch chứa natri hydroxit (81,6g) đã hòa tan trong nước

(240mL) được cho chảy vào dung dịch thu được trên, và hỗn hợp được khuấy dưới hồi lưu trong thời gian 30 phút. Nước (2,4L) được cho vào hỗn hợp, sau đó làm nguội đến 40°C trong lúc khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng nước (16L). Chất rắn được làm khô ở nhiệt độ 80°C để thu được chất rắn màu trắng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on anhydrit (637g).

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ của anhydrit thu được ở trên được đo theo cùng cách như trong ví dụ sản xuất 1. Fig.10 thể hiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS). Như được thể hiện trên Fig.10, trong phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , TMS), các đỉnh được quan sát ở 1,63 ppm (tt, $J = 7,3$ Hz, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,80 ppm (tt, $J = 7,3$ Hz, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,44 ppm (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,61 ppm (m, 4H), 3,05 ppm (m, 4H), 4,05 ppm (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,29 ppm (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,80 ppm (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 9,4$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,88 ppm (dd, $J = 7,8$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,27 ppm (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 ppm (dd, $J = 5,6$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,55 ppm (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,61 ppm (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,69 ppm (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,80 ppm (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), và 11,60 (s, 1H).

Phổ nhiễu xạ bột tia X của anhydrit thu được ở trên được đo theo cách giống như trong ví dụ sản xuất 1. Fig.11 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X. Như được thể hiện trên Fig.11, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh chiếu xạ được quan sát ở $2\theta = 14,4^\circ$, $19,1^\circ$, $20,2^\circ$, $21,3^\circ$, và $23,2^\circ$.

Phổ IR (KBr) của anhydrit thu được ở trên được đo theo cách giống như trong ví dụ sản xuất 2. Fig.12 thể hiện phổ IR (KBr). Như được thể hiện trên Fig.12, 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on có các dải hấp thụ trong phổ IR (KBr) ở vùng lân cận của các số sóng 2941cm^{-1} , 2818cm^{-1} , 1655cm^{-1} , 1624cm^{-1} , 1449cm^{-1} , 1221cm^{-1} , và 833cm^{-1} .

Hàm lượng nước của anhydrit được tổng hợp bằng phương pháp nêu trên được đo theo cách giống như trong ví dụ sản xuất 2. Các kết quả phát hiện ra rằng anhydrit thu được ở trên có hàm lượng nước là 0,04% trọng lượng.

Chế phẩm tiêm

Các chế phẩm tiêm mô tả dưới đây được bào chế bằng cách sử dụng dihydrat của hợp chất (I) (dihydrat thu được trong ví dụ sản xuất 1 được nghiền thành cỡ hạt mong muốn) hoặc anhydrit của hợp chất (I), cả hai được sản xuất bằng phương pháp mô tả ở trên, và các thành phần sau đây. Trừ khi được định nghĩa theo cách khác, dihydrat của hợp chất (I), và anhydrit của hợp chất (I) được sử dụng sau khi được nghiền thành cỡ hạt nằm trong khoảng từ 2 đến 6 μ m. Cỡ hạt được đo sử dụng máy phân tích cỡ hạt nhiễu xạ laze (SALD-3000J hoặc SALD-3100, do Shimadzu Corporation sản xuất). Khi chế phẩm tiêm chứa 108mg dihydrat của hợp chất (I) trên 1mL chế phẩm, 100mg hợp chất (I) được chứa trong chế phẩm tiêm.

- Polyetylen glycol 400 (Macrogol 400, do Wako Pure Chemical Industries sản xuất)
- Natri clorua (do Nacalai Tesque, Inc. sản xuất)
- Natri dihydrophosphat dihydrat (do Nacalai Tesque, Inc. sản xuất)
- Dinatri hydrophosphat dodecahydrat (do Wako Pure Chemical Industries sản xuất)
- Polyoxyetylen sorbitan monoeste của axit béo (polysorbate 80, do NOF Corporation sản xuất)
- DL-methionin (do Wako Pure Chemical Industries sản xuất)
- Polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol (Pluronic F68, do BASF Japan Ltd. sản xuất)
- Natri hydroxit (do Wako Pure Chemical Industries sản xuất)
- Sorbitol (D(-)-sorbitol, do Wako Pure Chemical Industries sản xuất)
- Natri carboxymetylxenluloza (Natri carboxymetyl xenluloza, do Hercules Chemical Co., Ltd. sản xuất)
- Benzyl benzoat (do Nacalai Tesque, Inc. sản xuất)

Ví dụ 1: Tổng hợp chế phẩm tiêm bao gồm anhydrit của hợp chất (I) chứa chất kết dính dạng hạt trong nước làm thành phần hoạt tính

Polyetylen glycol 400 (8640mg), polyoxyetylen (160) polyoxypropylen

(30) glycol (300mg), natri clorua (12000mg), DL-methionin (750mg), natri dihydrophosphat dihydrat (226mg), dinatri hydrophosphat dodecahydrat (176mg), và polysorbate 80 (90mg) dưới dạng chất mang được cân và trộn trong một cốc lớn 500mL. Nước để tiêm (240mL) được bổ sung để hòa tan chất mang. Sau khi xác định rằng chất mang được hòa tan hoàn toàn trong nước để tiêm, dung dịch thu được được tạo ra để đi qua chất độn polyetesulfon (PES) (tốc độ chảy cao của Millipore Express PLUS, 73mm/0,22 μ m, SCGP U11 RE, do Nihon Millipore K.K. sản xuất) ở một bàn sạch (bàn sạch sinh học, MCV-B161F, do Biomedix sản xuất). Anhydrit của hợp chất (I) (30000mg) được bổ sung vào dung dịch đã được đi qua bộ lọc trong bàn sạch để tạo ra huyền phù. Hỗn hợp được điều chỉnh để có giá trị pH khoảng 7 sử dụng natri hydroxit 1N hoặc 5N mà đã đi qua bộ lọc PES. Dung tích của dung dịch thu được được đo sử dụng xy lanh đo, và một phần của nó (0,5mL) được tách. Sau khi đo hàm lượng của hợp chất (I) bằng phương pháp HPLC, nước để tiêm được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh nồng độ của hợp chất (I) đến 100mg/mL.

Sau đó, mỗi chế phẩm được đặt riêng biệt trong bình ($\phi 23 \times 35$ và miệng 13mm, do Iwata Glass Industrial Co., Ltd. sản xuất), và sau đó xử lý trong nồi hơi (121°C, 20 phút) để thu được chế phẩm tiêm. Chế phẩm tiêm thu được có giá trị độ pH = 6,54.

Đường kính hạt của anhydrit của hợp chất (I) được chứa trong chế phẩm tiêm thu được được đo sử dụng máy phân tích cỡ hạt nhiễu xạ laze (SALD-3000J hoặc SALD-3100, do Shimadzu Corporation sản xuất). Đặc biệt, đường kính hạt trung bình thứ cấp được xác định là đường kính hạt được đo sử dụng ngăn lưu thông và sử dụng nước làm môi trường đo. Đường kính hạt sơ cấp trung bình được xác định là đường kính hạt được đo dưới cùng các điều kiện như được mô tả ở trên chỉ khác là phép đo được tiến hành trong khi môi trường đo được cho chiếu xạ siêu âm. (Điều này cũng đúng đối với các ví dụ mô tả dưới đây). Anhydrit của hợp chất (I) có đường kính hạt trung bình thứ cấp là 10,480 μ m. Khẳng định rằng các hạt anhydrit của hợp chất (I) kết tụ để tạo ra các hạt thứ cấp.

Ví dụ 2: Tổng hợp chế phẩm tiêm bao gồm chất kết dính dạng hạt trong nước-chứa dihydrat của hợp chất (I) làm thành phần hoạt tính

Chế phẩm tiêm được bào chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, chỉ khác là dihydrat của hợp chất (I) được sử dụng thay cho anhydrit của hợp chất (I) và quy trình hấp không được thực hiện. Chế phẩm tiêm thu được có giá trị độ pH = 7,08.

Đường kính hạt của dihydrat của hợp chất (I) được chứa chế phẩm tiêm thu được được đo theo cùng cách như trong ví dụ 1. Dihydrat của hợp chất (I) có đường kính hạt trung bình là 9,819 μ m. Khẳng định rằng các hạt dihydrat của hợp chất (I) kết tụ để tạo ra các hạt thứ cấp.

Các thành phần của các chế phẩm tiêm thu được trong các ví dụ 1 và 2, và lượng mỗi thành phần trong đó (tức là, các sự phối chế của các chế phẩm tiêm), được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Các thành phần	Lượng (mg)	
	Ví dụ 1	Ví dụ 2
Anhydrit của hợp chất (I)	100	-
Dihydrat của hợp chất (I)	-	108
Polyetylen glycol 400	28,8	28,8
Natri clorua	40	5
Natri dihydrophosphat dihydrat	0,756	0,756
Dinatri hydrophosphat dodecahydrat	0,588	0,588
Polysorbate 80	0,3	0,3
DL-methionin	2,5	2,5
Polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol	1	1
Natri hydroxit	Q.S.	Q.S.
Nước để tiêm	Q.S.	Q.S.
Tổng cộng	1mL	1mL

Chế phẩm tiêm của ví dụ 2 được bào chế lại theo cùng một cách (ví dụ 2b). Đồng thời, chế phẩm tiêm (ví dụ 2c) sử dụng 10mg/mL natri clorua thay cho 5mg/mL, và chế phẩm tiêm (ví dụ 2a) trừ polyetylen glycol từ ví dụ 2c được bào chế. Đặc biệt, các chế phẩm tiêm (các ví dụ 2a, 2b, và 2c) như được thể hiện trong bảng 2 được bào chế. Ngoài ra, các chế phẩm tiêm của các ví dụ 2a, 2b, và

2c khi được để yên ở nhiệt độ 60°C trong thời gian một tháng và sau đó khả năng phân tán của chúng và khả năng tái phân tán được phân tích. Đường kính hạt sơ cấp trung bình và đường kính hạt thứ cấp trung bình được đo trước khi và sau khi để yên. Bảng 2 cũng thể hiện các kết quả.

Bảng 2

Các thành phần	Lượng (mg)		
	2a	2b	2c
Dihydrat của hợp chất (I)	108	108	108
Polyetylen glycol 400	-	28,8	28,8
Natri clorua	10	5	10
Natri dihydrophosphat dihydrat	0,756	0,756	0,756
Dinatri hydrophosphat dodecahydrat	0,588	0,588	0,588
Polysorbate 80	0,3	0,3	0,3
DL-methionin	2,5	2,5	2,5
Polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol	1	1	1
Natri hydroxit	Q.S.		
Nước để tiêm	Q.S.		
Độ pH	7,0		
Tổng cộng	1mL		
Khả năng phân tán (60°C/1M,Rf)	0,72	0,67	0,78
Khả năng tái phân tán (60°C/1M)	A	A	A
Đường kính hạt trung bình (ban đầu, µm)	4,4	5,0	4,9
Cột trên /hạt sơ cấp, cột dưới /hạt thứ cấp	9,8	10,3	8,9
Đường kính hạt trung bình (60°C/1M, µm)	3,9	3,8	4,2
Cột trên /hạt sơ cấp, cột dưới/hạt thứ cấp	10,3	10,4	10,8

Trong bảng này, các kết quả được thể hiện trong cột “Khả năng phân tán (60°C/1M, Rf)” chỉ nhiều độ cao kết tủa được tạo ra khi cho phép mỗi chế phẩm tiêm được để yên trong thời gian 60°C trong thời gian một tháng sau khi sản xuất so với độ cao của bề mặt chất lỏng. Đặc biệt, các số chỉ báo tỷ lệ của độ cao kết tủa khi độ cao của bề mặt chất lỏng xác định là 1. (60°C/1M trung bình là mẫu mà khi để yên trong thời gian 60°C trong thời gian một tháng).

Ngoài ra, ký hiệu “A” trong cột “Khả năng tái phân tán (60°C/1M)” chỉ ra rằng chế phẩm tiêm dễ dàng trở lại huyền phù khi lắc nhẹ bằng tay sau khi kết quả xuất hiện do để yên trong thời gian 60°C trong một tháng.

Ví dụ 3: Tổng hợp chế phẩm tiêm bao gồm anhydrit của chất kết dính dạng hạt

dạng dầu của hợp chất (I) làm thành phần hoạt tính

Carboxymethylxenluloza được cân (15000mg) và đặt trong cốc to 300mL. Nước để tiêm (120mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và carboxymethylxenluloza được hòa tan sử dụng thiết bị làm đồng nhất (OMNI TH, do OMNI International Co., Ltd. sản xuất) ở nhiệt độ 50°C. Sau đó, sorbitol (75000mg), natri dihydrophosphat dihydrat (117mg), và polysorbate 80 (150mg) được cân và bổ sung vào cốc to 300mL. Hỗn hợp sau đó được khuấy đầy đủ. Sau khi hòa tan, dung dịch thu được được cho qua bột lọc bằng polyetesulfon (PES) (tốc độ chảy cao Millipore Express PLUS, 73mm/0,22µm, SCGP U11 RE, do Nihon Millipore K.K. sản xuất) ở một bàn sạch (bàn sạch sinh học, MCV-B161F, Biomedix, do Biomedix sản xuất). Trong bàn sạch, benzyl benzoat mà đã đi qua bộ lọc polytetrafluoroetylen (PTFE) (Millex®-FG, 0,2µm, 25mm, do Nihon Millipore K.K. sản xuất, tiệt trùng bằng etylen oxit) được bổ sung vào dòng 10ml của bình đo mà trọng lượng bình của nó trước tiên được cân. Sau đó, trọng lượng của bình đo được đo. Lượng benzyl benzoat cần được bổ sung được đánh giá dựa vào tỷ trọng được tính từ trọng lượng đo được. Lượng cần thiết của benzyl benzoat được bổ sung vào dung dịch đi qua bộ lọc PES, và sau đó trộn đầy đủ. Anhydrit của hợp chất (I) (16215mg) được cân trong bàn sạch được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được điều chỉnh để có giá trị pH khoảng 7 sử dụng natri hydroxit 1N hoặc 5N mà đã đi qua bộ lọc PES. Dung tích của nó được đo sử dụng xy lanh đo, và một phần của nó (0,5mL) được tách. Sau khi đo hàm lượng của hợp chất (I) bằng phương pháp HPLC, nước để tiêm được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh nồng độ của hợp chất (I) thành 100mg/mL. Chế phẩm tiêm thu được có giá trị độ pH = 6,95.

Đường kính hạt của anhydrit của hợp chất (I) được chứa chế phẩm tiêm thu được được đo theo cùng cách như trong ví dụ 1. Anhydrit của hợp chất (I) có đường kính hạt trung bình là 13,237µm. Khẳng định rằng các hạt anhydrit của hợp chất (I) kết tụ để tạo ra các hạt thứ cấp.

Ví dụ 4: Tổng hợp chế phẩm tiêm chứa dihydrat chứa chất kết dính dạng hạt dạng dầu của hợp chất (I) làm thành phần hoạt tính

Chế phẩm tiêm được bào chế theo cùng cách như trong ví dụ 3, chỉ khác là dihydrat của hợp chất (I) được sử dụng thay cho anhydrit của hợp chất (I). Chế phẩm tiêm thu được có giá trị độ pH = 7,06.

Đường kính hạt của dihydrat của hợp chất (I) được chứa chế phẩm tiêm thu được được đo theo cùng cách như trong ví dụ 1. Dihydrat của hợp chất (I) có đường kính hạt trung bình là 8,025 μ m. Khẳng định rằng các hạt dihydrat của hợp chất (I) kết tụ để tạo ra các hạt thứ cấp.

Các thành phần của các chế phẩm tiêm thu được trong các ví dụ 3 và 4, và lượng mỗi thành phần trong đó, được thể hiện trong bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Các thành phần	Lượng (mg)	
	Ví dụ 3	Ví dụ 4
Anhydrit của hợp chất (I)	100	-
Dihydrat của hợp chất (I)	-	108
Sorbitol	50	45
Natri carboxymetylxenluloza	10	10
Natri dihydrophosphat dihydrat	0,78	0,624
Dinatri hydrophosphat dodecahydrat	-	2,148
Benzyl benzoat	0,3	0,8
Polysorbate 80	1	1
Natri hydroxit	Q.S.	Q.S.
Nước để tiêm	Q.S.	Q.S.
Tổng cộng	1mL	1mL

Chế phẩm tiêm của ví dụ 4 sau đó được bào chế lại theo cùng cách (ví dụ 4b). Tại cùng thời điểm, các chế phẩm tiêm được bào chế theo cùng cách, chỉ khác là benzyl benzoat được sử dụng với lượng là 0,6mg/mL (ví dụ 4a) hoặc 1,0mg/mL (ví dụ 4c) thay vì 0,8mg/mL. Đặc biệt, các chế phẩm tiêm (các ví dụ 4a, 4b, và 4c) được thể hiện trong bảng 4 được bào chế. Ngoài ra, các chế phẩm tiêm của các ví dụ 4a, 4b, và 4c khi được để yên ở nhiệt độ 60°C trong thời gian một tháng, và sau đó khả năng phân tán của chúng và khả năng tái phân tán được phân tích. Đường kính hạt sơ cấp trung bình và đường kính hạt thứ cấp trung bình được đo trước khi và sau khi để yên. Bảng 4 cũng thể hiện các kết quả.

Bảng 4

Các thành phần		Lượng (mg)		
		4a	4b	4c
Dihydrat của hợp chất (I)		108	108	108
Sorbitol		45	45	45
Natri carboxymetylxenluloza		10	10	10
Natri dihydrophosphat dihydrat		0,624	0,624	0,624
Dinatri hydrophosphat dodecahydrat		2,148	2,148	2,148
Benzyl benzoat		0,6	0,8	1
Polysorbate 80		1	1	1
Natri hydroxit		Q.S.		
Nước để tiêm		Q.S.		
pH		7,0		
Tổng cộng		1mL		
Khả năng phân tán (60°C/1M, giá trị Rf)		0,64	0,80	0,73
Khả năng tái phân tán (60°C/1M)		A	A	A
Đường kính hạt trung bình (ban đầu, μm)	Sơ cấp	3,9	3,8	3,7
	Thứ cấp	8,0	7,6	7,5
Đường kính hạt trung bình (60°C/1M, μm)	Sơ cấp	4,3	4,4	4,4
	Thứ cấp	11,9	11,6	11,6

Các giá trị biểu thị trong các cột của bảng trên là giống như các giá trị trong bảng 2.

Các chế phẩm tiêm của các ví dụ 1 và 3 được bào chế lại (các ví dụ 1a và 3a), và các đường kính hạt trung bình của nó được đo. Các kết quả phát hiện ra rằng chế phẩm tiêm của ví dụ 1a có đường kính hạt sơ cấp trung bình là $5,0\mu\text{m}$ và đường kính hạt thứ cấp trung bình là $10,3\mu\text{m}$, và chế phẩm tiêm của ví dụ 3a có đường kính hạt sơ cấp trung bình là $3,9\mu\text{m}$ và đường kính hạt thứ cấp trung bình là $15,1\mu\text{m}$.

Ví dụ 5

Chế phẩm tiêm được bào chế theo cùng cách như trong ví dụ 3 chỉ khác là dihydrat của hợp chất (I) được sử dụng thay cho anhydrit của hợp chất (I),

rượu benzylic (10mg/mL) được sử dụng thay cho benzyl benzoat (0,3mg/mL). Đường kính hạt trung bình thứ cấp là dihydrat của hợp chất (I) trong chế phẩm tiêm là 6,9 μ m và đường kính hạt sơ cấp trung bình của nó là 2,3 μ m. Từ kết quả này, khẳng định rằng các hạt dihydrat của hợp chất (I) kết tụ để tạo ra các hạt thứ cấp. Khi chế phẩm tiêm khi được để yên trong thời gian bốn ngày ở nhiệt độ trong phòng, kết tủa xuất hiện nhưng dễ dàng trở thành huyền phù khi lắc đều bằng tay.

Các ví dụ thử nghiệm 1 và 2

Các chế phẩm tiêm chứa anhydrit của hợp chất (I) hoặc dihydrat của hợp chất (I) được bào chế trong các ví dụ từ 1 đến 4 làm thành phần hoạt tính, mỗi chế phẩm được tiêm vào cơ đùi của các con chuột bạch ở liều lượng là 25mg/kg. Để đánh giá việc chuyển hợp chất (I) vào máu sau khi dùng, các mẫu máu được thu ở 0,25, 1, 3, 6, 9, 14, 21, và 28 ngày sau khi sử dụng, và nồng độ của hợp chất (I) trong máu của mỗi mẫu được đo.

Fig.13 thể hiện tương quan giữa thời gian - nồng độ máu trung bình thu được nhờ việc cho sử dụng các chế phẩm tiêm được bào chế trong các ví dụ 1 và 2. Fig.14 thể hiện tương quan giữa thời gian - nồng độ máu trung bình thu được nhờ việc cho sử dụng các chế phẩm tiêm được bào chế trong các ví dụ 3 và 4. Như thấy rõ ràng từ Fig.13 và Fig.14, trong hoặc trường hợp trong đó chế phẩm tiêm chứa anhydrit hoặc dihydrat của hợp chất (I) được cho sử dụng, nồng độ máu hiệu quả của hợp chất (I) được giải phóng chậm trong thời gian ít nhất 28 ngày. Cụ thể, các kết quả của ví dụ thử nghiệm 2 (Fig.14) cho thấy rằng khi chế phẩm tiêm chứa dihydrat của hợp chất (I) được bào chế trong ví dụ 4 được cho sử dụng, sự gia tăng quá mức về nồng độ máu không quan sát được, và nồng độ máu ổn định thu được.

Ví dụ thử nghiệm 3

Các chế phẩm tiêm (ví dụ A và ví dụ B) được thể hiện trong bảng 5 được bào chế tương ứng theo cùng cách như trong các ví dụ 3 và 4.

Bảng 5

Các thành phần	Lượng (mg)	
	Ví dụ A	Ví dụ B

Anhydrit của hợp chất (I)	100	-
Dihydrat của hợp chất (I)	-	108
Sorbitol	50	50
Natri carboxymethylxenluloza	10	10
Natri dihydrophosphat dihydrat	0,78	0,78
Benzyl benzoat	1	0,8
Polysorbate 80	1	1
Natri hydroxit	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)
Nước để tiêm	Q.S.	Q.S.
Tổng cộng	1mL	1mL

Các chế phẩm tiêm được làm khô đông lạnh (ví dụ so sánh A và ví dụ so sánh B) được thể hiện trong bảng 6 dưới đây được bào chế sử dụng cùng phương pháp như được bộc lộ trong ví dụ của JP2012-232958A. (Hàm lượng của JP2012-232958A được kết hợp trong phần mô tả này bằng cách viện dẫn). Các chế phẩm tiêm được bào chế ở tỷ lệ 100-mL.

Bảng 6

Các thành phần	Lượng (mg)	
	Ví dụ so sánh A	Ví dụ so sánh B
Anhydrit của hợp chất (I)	100	-
Dihydrat của hợp chất (I)	-	108
Manitol	41,6	41,6
Natri carboxymethylxenluloza	8,32	8,32
Natri dihydrophosphat dihydrat	0,78	0,624
Natri hydroxit	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)
Nước để tiêm	Q.S.	Q.S.
Tổng cộng	1mL	1mL

Các chế phẩm tiêm của ví dụ A, ví dụ B, ví dụ so sánh A, và ví dụ so sánh B, mỗi chế phẩm được tiêm vào cơ đùi của các con chuột bạch ở liều lượng hợp chất (I) là 25mg/kg. Để đánh giá việc chuyển hợp chất (I) vào máu sau khi dùng, các mẫu máu được thu ở 0,25, 1, 3, 6, 9, 14, 21, và 28 ngày sau khi sử dụng, và nồng độ của hợp chất (I) trong máu của mỗi mẫu được đo. Các chế

phẩm tiêm được làm khô đông lạnh của các ví dụ so sánh A và B là sao cho hợp chất (I) hoặc muối của nó không tạo ra các hạt thứ cấp.

Fig.15 thể hiện các kết quả thu được ở dạng đồ thị. Từ Fig.15, khẳng định rằng, so với trường hợp trong đó các hạt thứ cấp không được tạo ra, chế phẩm tiêm theo sáng chế trong đó hợp chất (I) hoặc muối của nó tạo thành các hạt thứ cấp có đường kính hạt cụ thể để ngăn chặn hiện tượng bùng lên sau khi bắt đầu cho dùng và tạo ra tính duy trì hiệu lực thuốc rất tốt.

Ví dụ thử nghiệm 4

Các chế phẩm tiêm có các hợp phần được thể hiện trong bảng 7 (các ví dụ từ C đến F) được bào chế theo cùng cách như trong ví dụ 2.

Bảng 7

Các thành phần	Lượng (mg)			
	Ví dụ C	Ví dụ D	Ví dụ E	Ví dụ F
Dihydrat của hợp chất (I)	108	108	108	108
Natri dihydrophosphat dihydrat	0,756	0,756	0,756	0,756
Dinatri hydrophosphat dodecahydrat	0,588	0,588	0,588	0,588
Polysorbate 80	0,3	0,3	0,3	0,3
Natri clorua	10	5	10	5
DL-methionin	2,5	2,5	-	-
Polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol	1	1	1	1
Polyetylen glycol 400	-	28,8	-	28,8
Natri hydroxit	Q.S. (pH = 7,0)	Q.S. (pH = 7,0)	Q.S. (pH = 7,0)	Q.S. (pH = 7,0)
Nước để tiêm	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Tổng cộng	1mL	1mL	1mL	1mL

Các chế phẩm tiêm của các ví dụ từ C đến F, mỗi chế phẩm được tiêm vào cơ đùi của các con chuột bạch ở liều lượng hợp chất (I) là 25mg/kg. Để đánh giá việc chuyển hợp chất (I) vào máu sau khi dùng, các mẫu máu được thu ở 0,25, 1, 3, 6, 9, 14, 21, và 28 ngày sau khi sử dụng, và nồng độ của hợp chất (I) trong máu của mỗi mẫu được đo.

Fig.16 là đồ thị thể hiện các kết quả thu được. Bảng 8 thể hiện $C_{\max}$ và $AUC_{28\text{ngày}}$ sau khi sử dụng chế phẩm tiêm của mỗi ví dụ.

Bảng 8

Chế phẩm	C _{max} (ng/mL)	AUC _{28ngày} (ng·ngày/mL)
Ví dụ C	26,2±4,9	290,9±43,3
Ví dụ D	36,9±4,6	377,0±26,9
Ví dụ E	21,7±8,7	259,1±75,2
Ví dụ F	28,3±3,4	299,5±21,9

Giá trị trung bình ±SD

Từ các kết quả thể hiện ở trên, khẳng định rằng nồng độ trong máu của hợp chất (I) được duy trì trong thời gian một tháng từ thời điểm sử dụng đối với tất cả các chế phẩm tiêm của các ví dụ từ C đến F.

Ví dụ thử nghiệm 5

Mỗi thành phần chất mang được hòa tan trong nước để tiêm theo cùng cách như trong ví dụ 2. Dihydrat của hợp chất (I) được tạo huyền phù trong các dung dịch tiêm thu được để thu được các chế phẩm tiêm (các ví dụ từ G-1 đến G-6, các ví dụ từ H-1 đến H-6, ví dụ I-1 đến I-6, và các ví dụ từ J-1 đến J-6) có các chế phẩm được thể hiện trong các bảng từ 9 đến 12.

Bảng 9

Loạt ví dụ G

	Lượng (mg)					
	G-1	G-2	G-3	G-4	G-5	G-6
Dihydrat của hợp chất (I)	108	108	108	108	108	108
Macrogol 400	28,8	28,8	28,8	28,8	28,8	28,8
Natri hydroxit	5	5	5	5	5	5
Natri dihydro-phosphat dihydrat	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756
Dinatri hydro-phosphat dodecahydrat	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588
Polysorbate 80	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol	0	0,1	0,3	1	3	10
Natri hydroxit	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)

Nước để tiêm	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Tổng cộng	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL

Bảng 10

Loạt ví dụ H

	Lượng (mg)					
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
Dihydrat của hợp chất (I)	108	108	108	108	108	108
Macrogol 400	28,8	28,8	28,8	28,8	28,8	28,8
Natri clorua	5	5	5	5	5	5
Natri dihydrophosphat dihydrat	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756
Dinatri hydrophosphat dodecahydrat	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588
Polysorbate 80	0	0	0	0	0	0
Polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol	0	0,1	0,3	1	3	10
Natri hydroxit	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)
Nước để tiêm	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Tổng cộng	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL

Bảng 11

Loại ví dụ I

	Lượng (mg)					
	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6
Dihydrat của hợp chất (I)	108	108	108	108	108	108
Macrogol 400	0	0	0	0	0	0
Natri clorua	5	5	5	5	5	5
Natri dihydro-phosphat dihydrat	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756
Dinatri hydrophosphat dodecahydrat	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588
Polysorbate 80	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol	0	0,1	0,3	1	3	10
Natri hydroxit	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)
Nước để tiêm	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Tổng cộng	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL

Bảng 12

Loại ví dụ J

	Lượng (mg)					
	J-1	J-2	J-3	J-4	J-5	J-6
Dihydrat của hợp chất (I)	108	108	108	108	108	108
Macrogol 400	0	0	0	0	0	0
Natri clorua	5	5	5	5	5	5
Natri dihydrophosphat dihydrat	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756	0,756
Dinatri hydrophosphat dodecahydrat	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588	0,588
Polysorbate 80	0	0	0	0	0	0
Polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol	0	0,1	0,3	1	3	10
Natri hydroxit	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH=7)
Nước để tiêm	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Tổng cộng	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL	1mL

Bảng 13 thể hiện giá trị R_f (độ cao kết tủa khi độ cao của bề mặt chất lỏng xác định là 1) của mỗi ví dụ.

Các giá trị R_f được đo sau khi cho phép mỗi ví dụ để yên ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian năm ngày trong lúc tác động rung. Ống thử nghiệm và thiết bị thử nghiệm rung được sử dụng cho phép đo là như sau.

· Ống thử nghiệm mà mỗi hợp chất trong ví dụ được nạp vào đó

Ống thử nghiệm có lắp đầu vít (NR-10, do Maruemu Corporation sản xuất),

Chất liệu (Thân): Kính borosilicat,

Độ dài: 105mm,

Hình dạng: Đáy tròn,

Dung tích: 12mL,

Đường kính ngoài (φ) $\times$ Độ cao toàn phần: $\varphi 16,5\text{mm} \times 105\text{mm}$

· Máy thử nghiệm rung, trên đó mỗi ống thử nghiệm được đặt

Bộ xử lý không khí DH-14, do Sinko Industries Ltd. sản xuất

(Bộ xử lý không khí được sử dụng làm thiết bị thử nghiệm rung bằng cách đặt mỗi ống thử nghiệm chứa chế phẩm tiêm trên đó).

Các mức độ rung của bộ xử lý không khí được đo sử dụng dụng cụ đo mức rung (VM-53A, do RION Co., Ltd. sản xuất), và các mức độ rung sau đây được quan sát:

Hướng trục X: 68 dB, hướng trục Y: 76 dB, và hướng trục Z: 90 dB.

Tác động rung được coi là tạo ra kết tủa đặc hơn, tạo điều kiện cho sự hình thành lớp cứng. Do đó, các điều kiện dùng cho phép đo giá trị Rf mô tả ở trên là nghiêm ngặt hơn so với đứng yên.

Fig.17 là đồ thị thể hiện các kết quả của bảng 13. Trong bảng 13 và Fig.17, PS80 là viết tắt của Polysorbate 80, PEG là viết tắt của Macrogol 400, và F68 là viết tắt của polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol (Pluronic F68). Ký hiệu (+) xuất hiện sau khi một số thành phần có nghĩa là thành phần được chứa trong đó, và (-) chỉ ra rằng thành phần không được chứa trong đó. Điều này cũng có thể được áp dụng cho bảng 14 thể hiện dưới đây.

Bảng 13

	F68, 0mg	F68, 0,1mg	F68, 0,3mg	F68, 1mg	F68, 3mg	F68, 10mg
PS80(-), PEG(-) [loạt ví dụ J]	0,88	0,86	0,81	0,78	0,73	0,72
PS80(+), PEG(-) [loạt ví dụ I]	0,88	0,83	0,84	0,84	0,80	0,78
PS80(-), PEG(+) [loạt ví dụ H]	0,89	0,86	0,84	0,78	0,75	0,73
PS80(+), PEG(+) [loạt ví dụ G]	0,88	0,88	0,88	0,84	0,84	0,78

Ví dụ thử nghiệm 6

Khả năng tiêm của các chế phẩm tiêm của các ví dụ từ G-1 đến G-6, các ví dụ từ H-1 đến H-6, các ví dụ từ I-1 đến I-6, và các ví dụ từ J-1 đến J-6 được đánh giá như được mô tả dưới đây.

Sau khi bào chế, các chế phẩm tiêm của các ví dụ từ G-1 đến G-6, các ví dụ từ H-1 đến H-6, các ví dụ từ I-1 đến I-6, và các ví dụ từ J-1 đến J-6 khi được

để yên trong thời gian năm ngày trong khi tác động rung. Sau đó, các chế phẩm tiêm của các ví dụ từ G-1 đến G-6, các ví dụ từ H-1 đến H-6, các ví dụ từ I-1 đến I-6, và các ví dụ từ J-1 đến J-6 được đảo ngược để tái phân tán kết tủa trong đó. Kết tủa trong tất cả các chế phẩm tiêm tốt hơn được tái phân tán bằng cách đảo ngược một lần nữa.

Sau đó, 500 μ L mỗi chế phẩm tiêm được nạp vào trong ống tiêm có lắp một kim (27G $\times$ 1,5 in $\varnothing$ (2,54cm), do Terumo Corporation sản xuất), và sau đó khả năng tiêm của mỗi chế phẩm tiêm vào cơ duỗi (ức gà) được khẳng định. Bảng 14 thể hiện các kết quả. Trong bảng 14, “a” để chỉ toàn bộ lượng chế phẩm tiêm có thể được tiêm (tức là khả năng tiêm đáp ứng); và “b” để chỉ sự tắc nghẽn của ống tiêm xảy ra, và lượng chế phẩm tiêm không thể được tiêm toàn bộ.

Bảng 14

	F68, 0mg	F68, 0,1mg	F68, 0,3mg	F68, 1mg	F68, 3mg	F68, 10mg
PS80(-), PEG(-) [loạt ví dụ J]	b	b	a	a	a	a
PS80(+), PEG(-) [loạt ví dụ I]	b	a	a	a	a	a
PS80(-), PEG(+) [loạt ví dụ H]	a	a	a	a	a	a
PS80(+), PEG(+) [loạt ví dụ G]	a	a	a	a	a	a

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm tiêm chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó, các chất kết dính dạng hạt, và nước để tiêm, các chất kết dính dạng hạt này là natri clorua và ít nhất là một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các polyoxyetylen sorbitan este của axit béo và các polyetylen glycol.
2. Chế phẩm tiêm theo điểm 1, trong đó các chất kết dính dạng hạt là natri clorua và polyetylen glycol.
3. Chế phẩm tiêm theo điểm 2, trong đó polyetylen glycol là macrogol 400 hoặc macrogol 4000.
4. Chế phẩm tiêm theo điểm 2 hoặc 3, trong đó chế phẩm này còn chứa polyoxyetylen sorbitan este của axit béo.
5. Chế phẩm tiêm theo điểm 4, trong đó polyoxyetylen sorbitan este của axit béo là polyoxyetylen (20) sorbitan oleat.
6. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó các hạt thứ cấp được tạo ra bằng cách kết tụ các hạt (các hạt sơ cấp) của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó, các hạt thứ cấp này có đường kính hạt trung bình (đường kính hạt thứ cấp trung bình) nằm trong khoảng từ 4 đến 17 μ m.
7. Chế phẩm tiêm theo điểm 6, trong đó các hạt sơ cấp của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó có đường kính hạt sơ cấp trung bình nằm trong khoảng từ 1 đến 10 μ m.
8. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 8.
9. Chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc muối của nó là dihydrat của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on.

10. Ông tiêm nạp sẵn mà được nạp sẵn chế phẩm tiêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9.

Fig.1

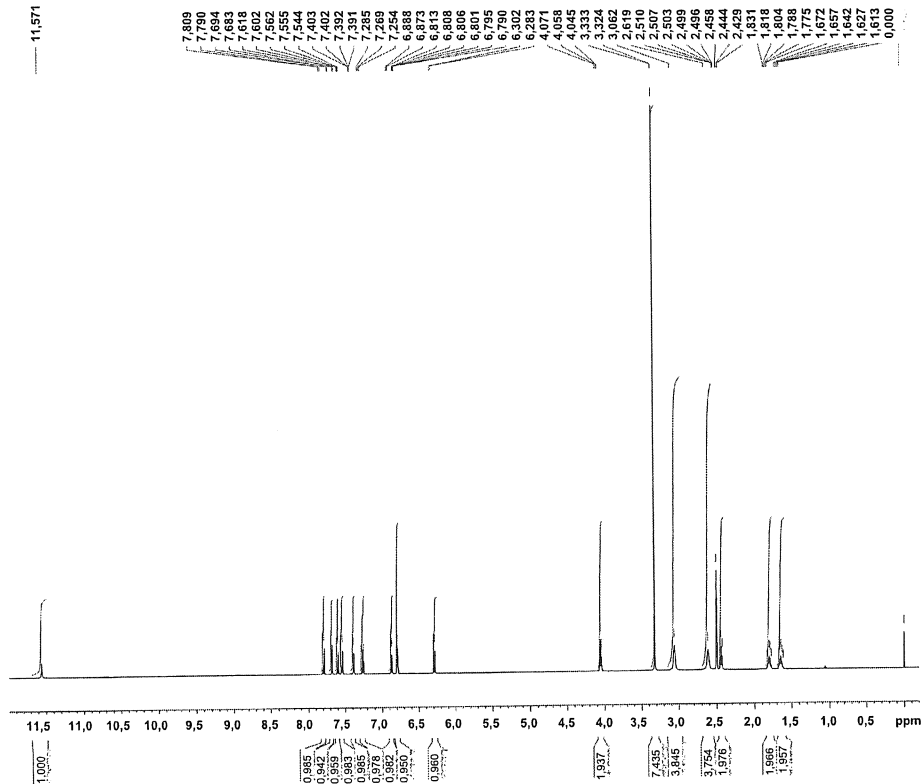


Fig.2

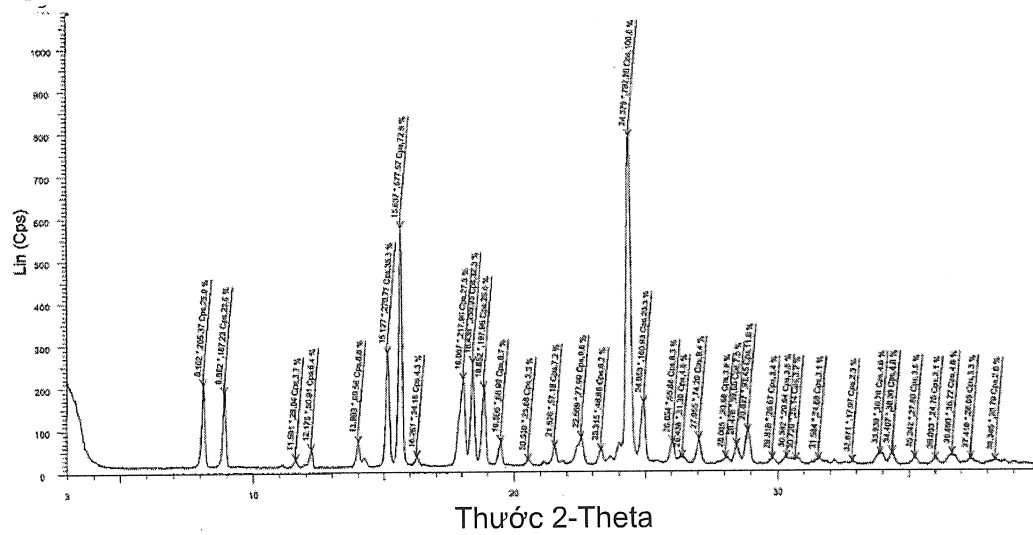


Fig.3

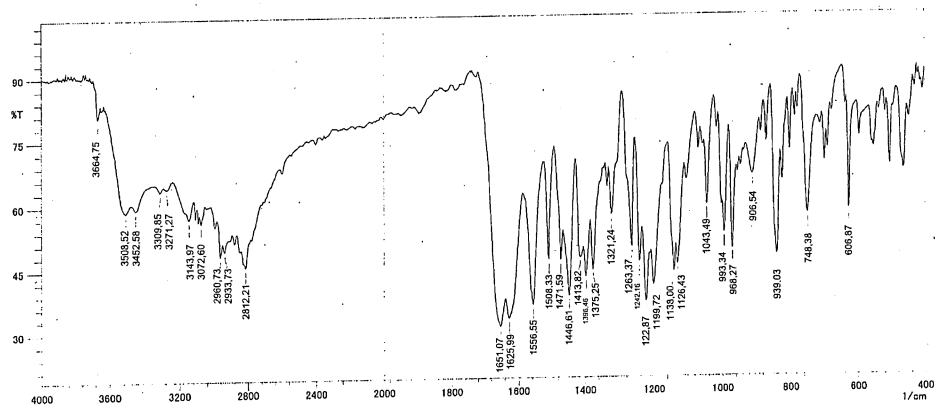


Fig.4

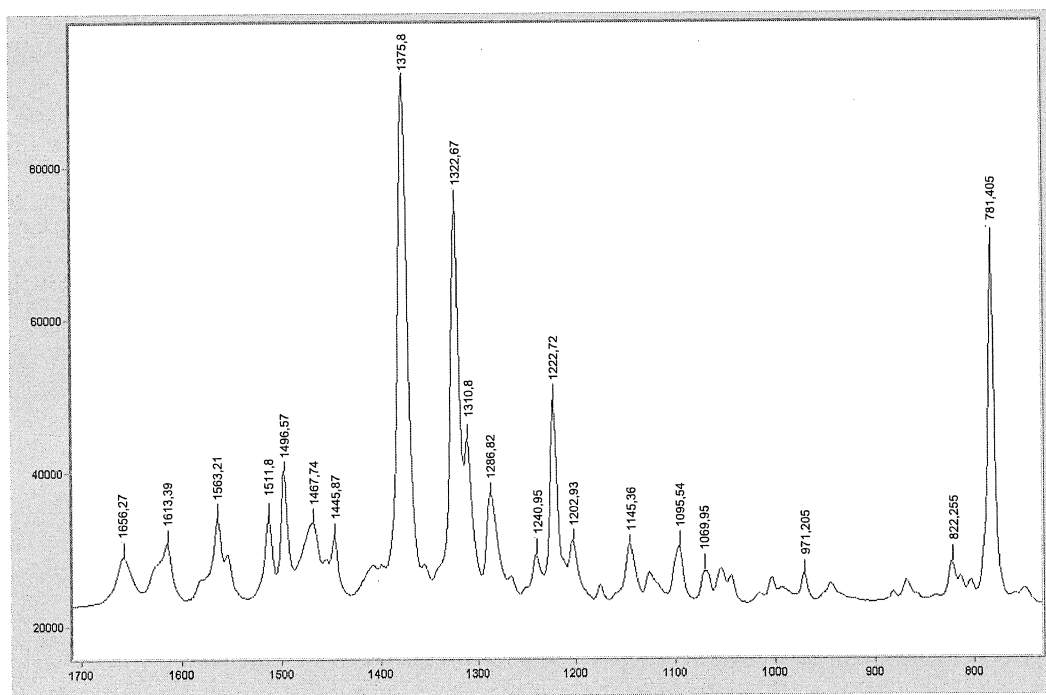


Fig.5

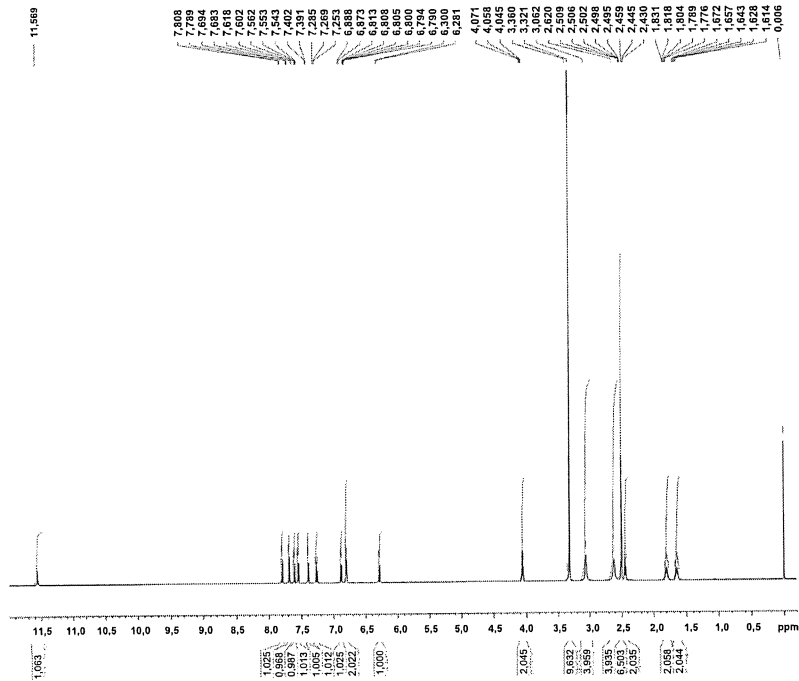


Fig.6

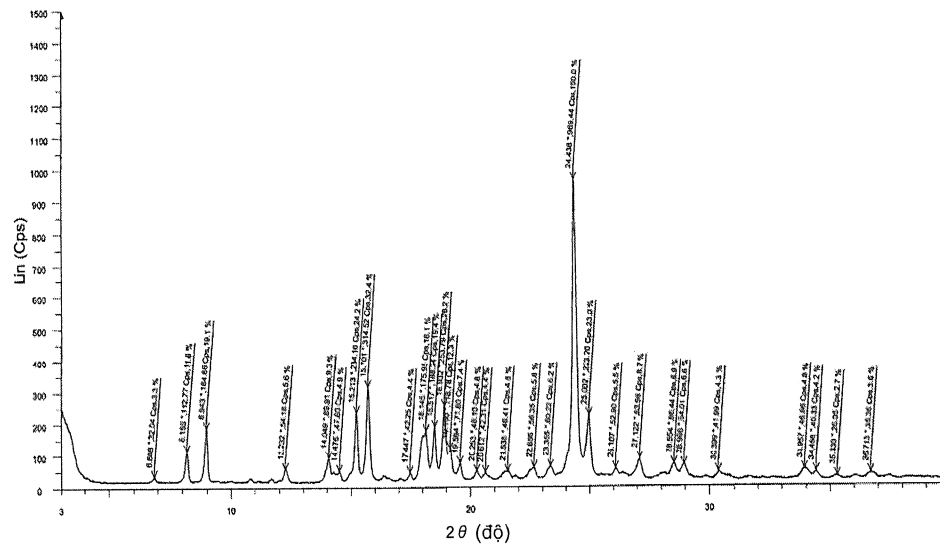


Fig.7

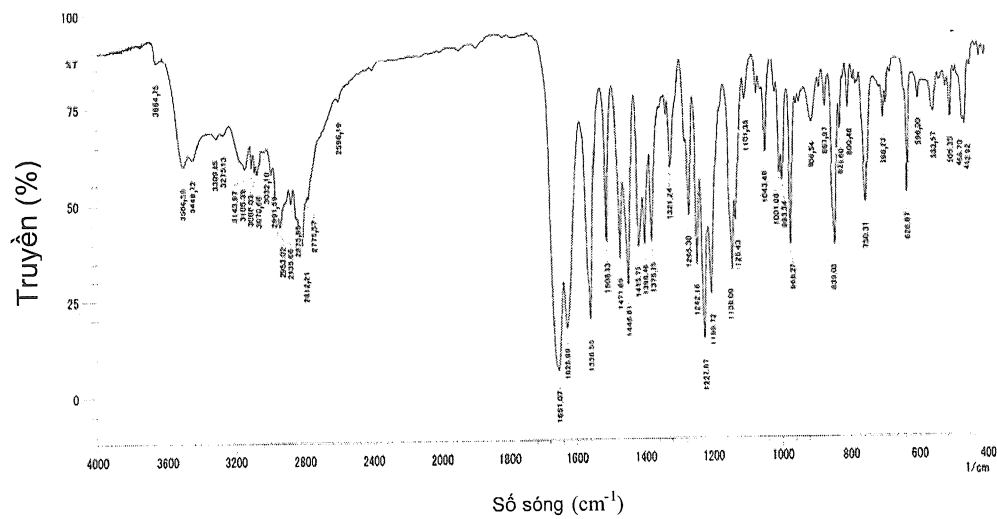


Fig.8

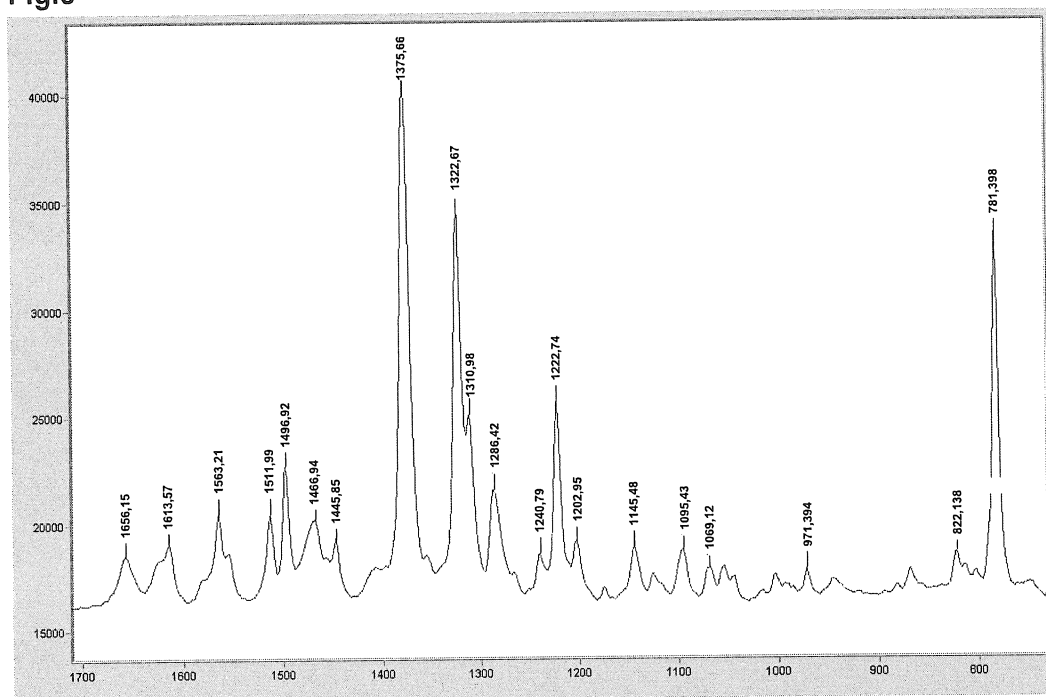


Fig.9

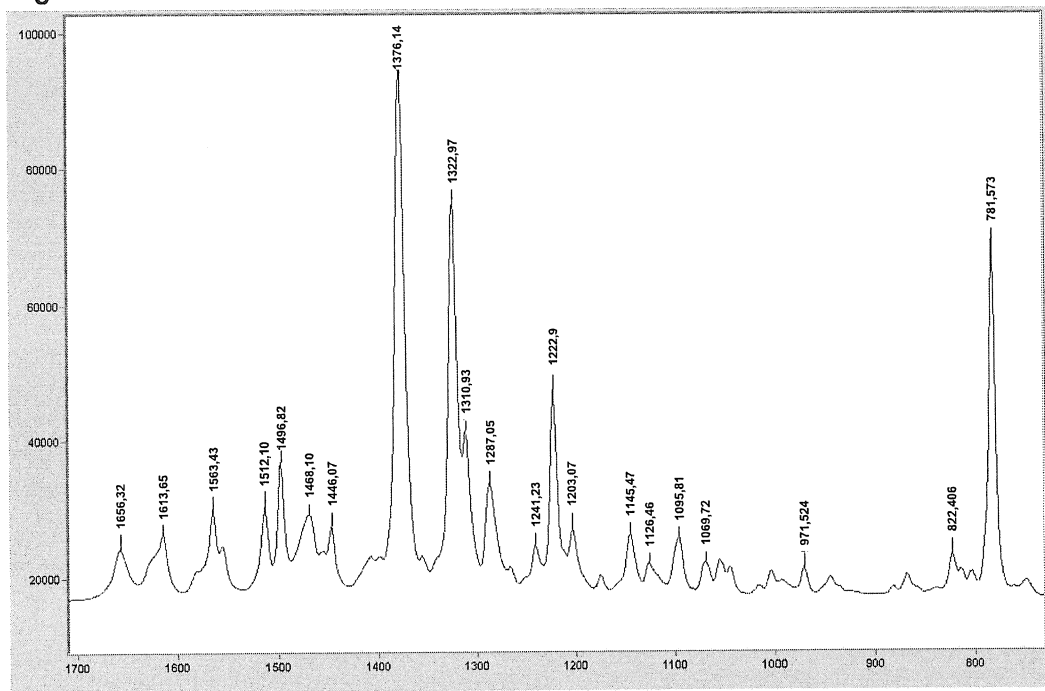


Fig.10

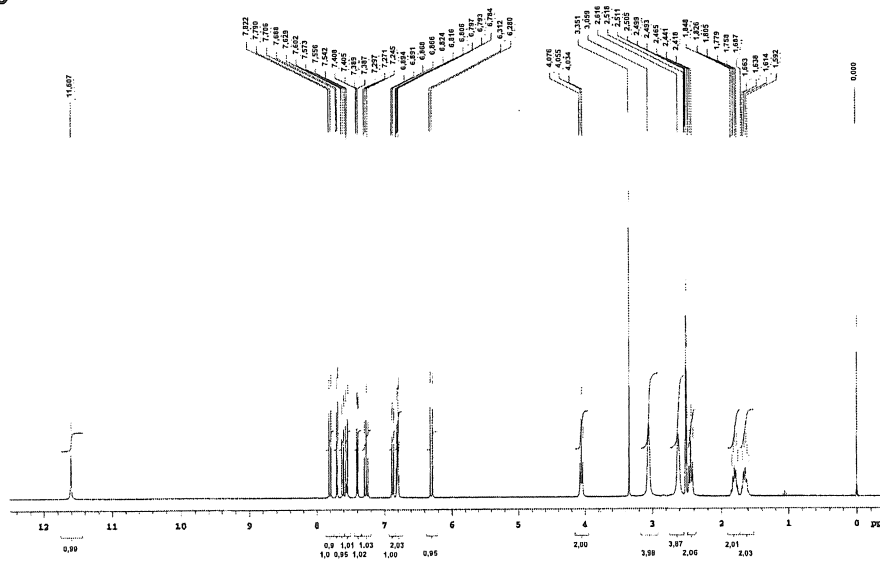


Fig.11

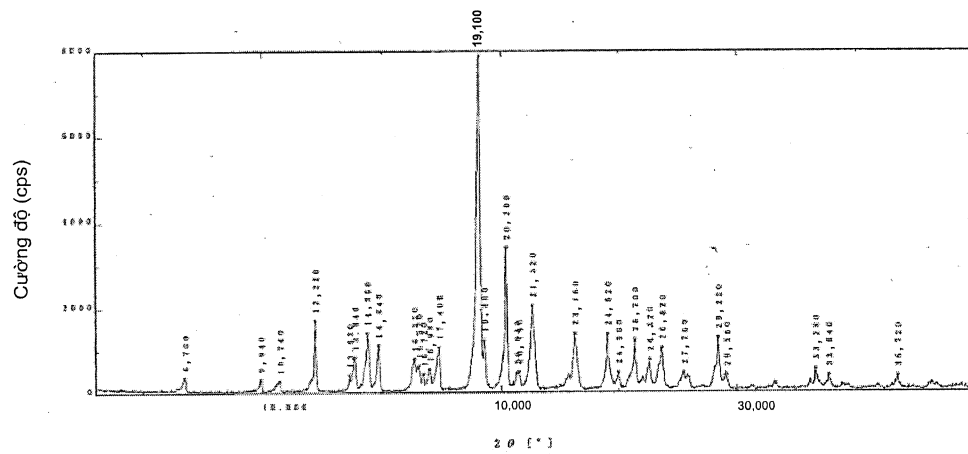


Fig.12

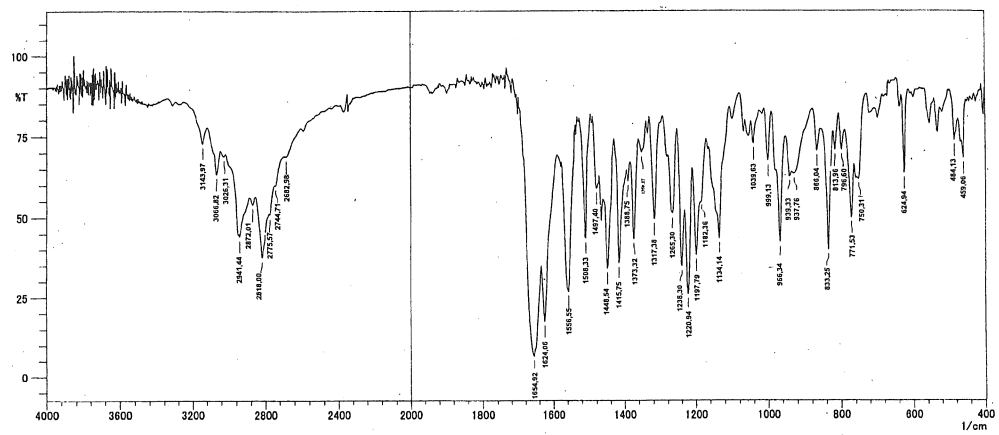


Fig.13

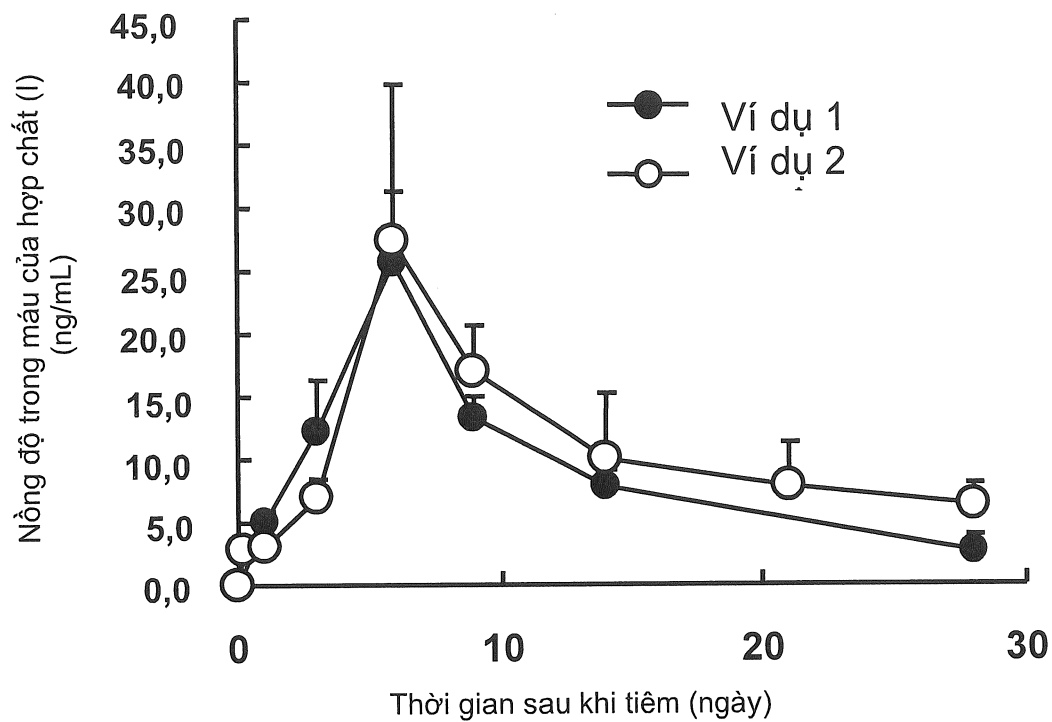


Fig.14

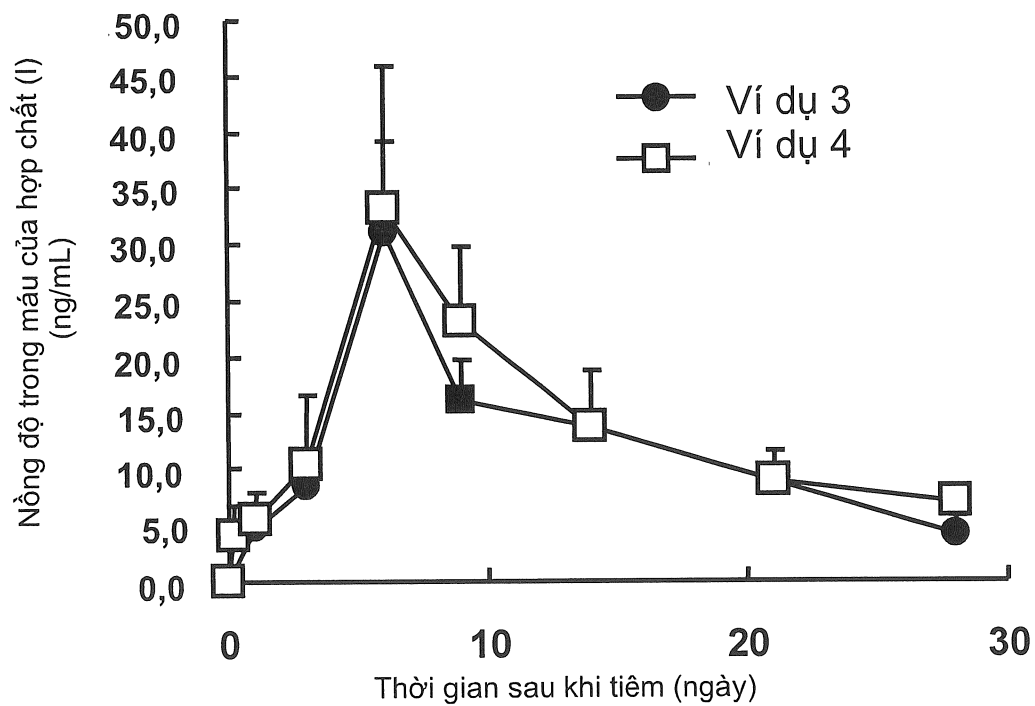


Fig.15

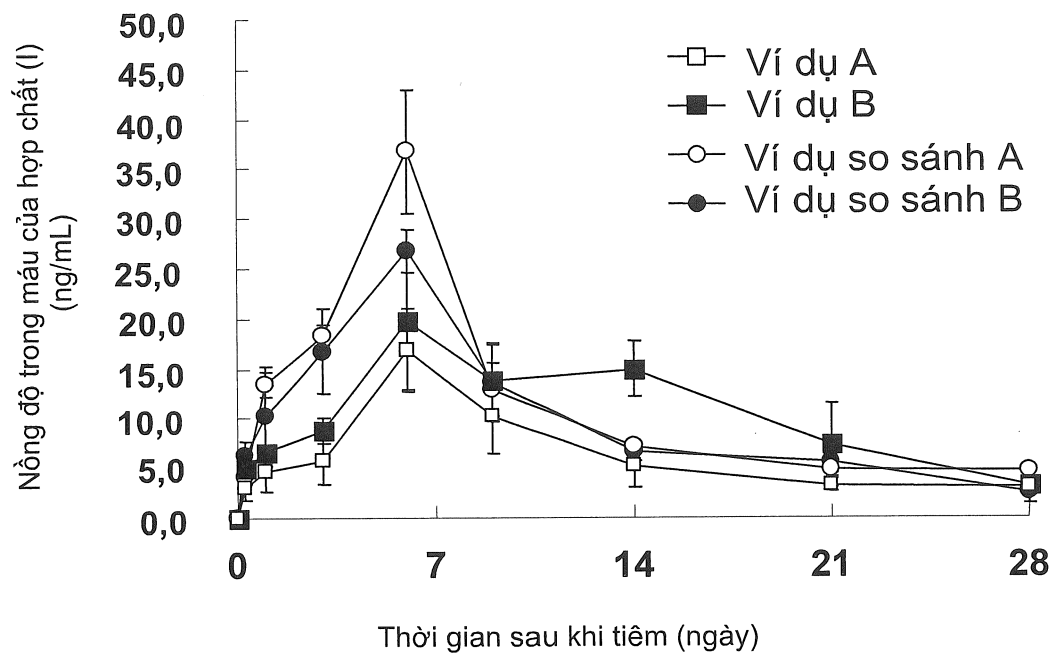


Fig.16

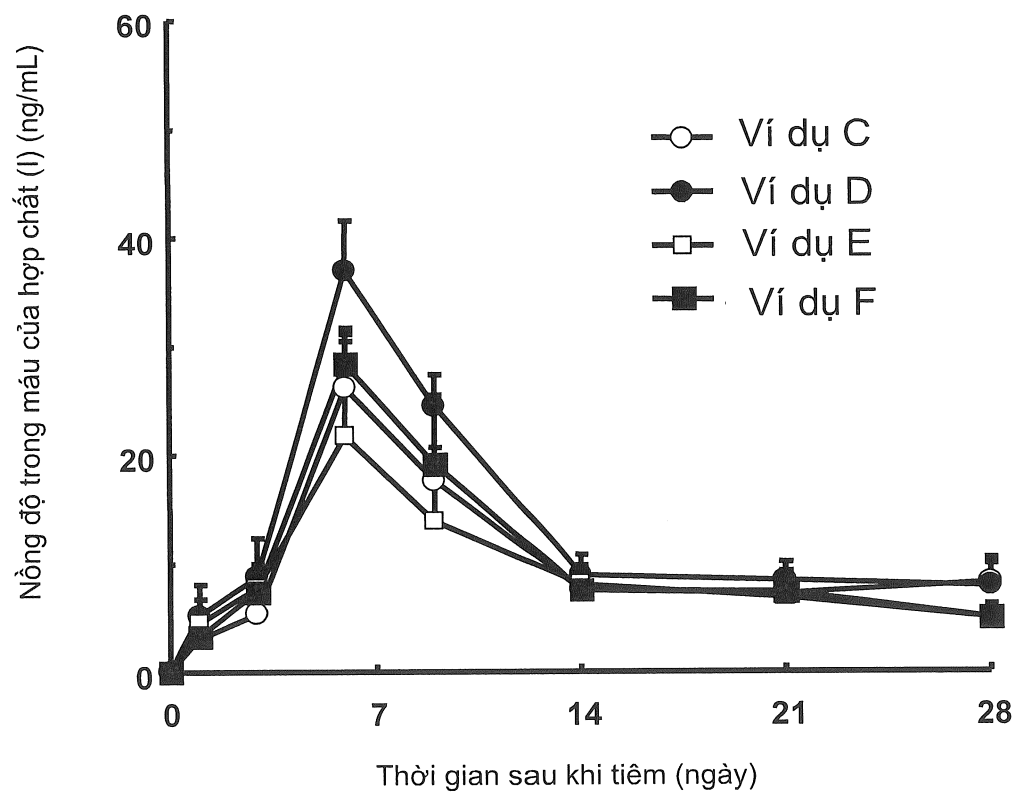


Fig. 17

