



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

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

(11)



1-0026703

(51)⁷ A61K 31/4709; C07D 417/14; C07D 409/14; A61P 11/00; A61P 11/06 (13) B

(21) 1-2016-00306

(22) 24/07/2014

(86) PCT/EP2014/065965 24/07/2014

(87) WO 2015/011244 29/01/2015

(30) 13382304.7 25/07/2013 EP

(45) 25/12/2020 393

(43) 25/05/2016 338A

(73) ALMIRALL, S.A. (ES)

Ronda del General Mitre, 151 08022 Barcelona, Spain

(72) JULIA JANE, Montserrat (ES); CARRERA CARRERA, Francesc (ES); PRAT QUIÑONES, Maria (ES); PUIG DURAN, Carlos (ES); PAJUELO LORENZO, Francesca (ES); PEREZ ANDRES, Juan Antonio (ES).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) MUỐI CỘNG TINH THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA MUỐI CỘNG TINH THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các muối cộng tinh thể của (i) các dẫn xuất 8-hydroxyquinolin-2(1H)-on và (ii) axit dicarboxylic hoặc sulfinit, hoặc solvat dược dụng của chúng. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và hỗn hợp chứa muối này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối cộng tinh thể được dụng của (i) các dẫn xuất 2-amino-1-hydroxyetyl-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on và (ii) axit dicarboxylic hoặc dẫn xuất sulfinit, hoặc solvat được dụng của chúng. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa muối này để điều trị các bệnh về hô hấp liên quan đến hoạt tính đối kháng thụ thể muscarinic và hoạt tính chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin β_2 , và quy trình và các hợp chất trung gian hữu ích để điều chế muối này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tài liệu sáng chế WO 2013/068552 và WO 2013/068554 bộc lộ các hợp chất đã biết có hoạt tính đối kháng thụ thể muscarinic và chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin β_2 kép. Tuy nhiên, nhiều hợp chất này không được phối chế để phân phối một cách hữu hiệu bằng cách hít dưới dạng bột khô đang là một thách thức. Cần kiểm soát chặt chẽ kích cỡ hạt bột mà được hít, và kiểm soát chặt chẽ sự phân bố kích cỡ hạt. Hơn nữa, điều quan trọng là tránh sự kết tụ hạt hoặc sự tụ hợp hạt. Ngoài ra, khi điều chế các được phẩm và các chế phẩm để dùng trong các thiết bị được đề cập, mong muốn có dạng tinh thể của thuốc điều trị mà không hút ẩm cũng không chảy rữa và có điểm nóng chảy tương đối cao, bởi vậy cho phép nguyên liệu được micron hóa mà không bị phân hủy nhiều hoặc suy giảm độ kết tinh.

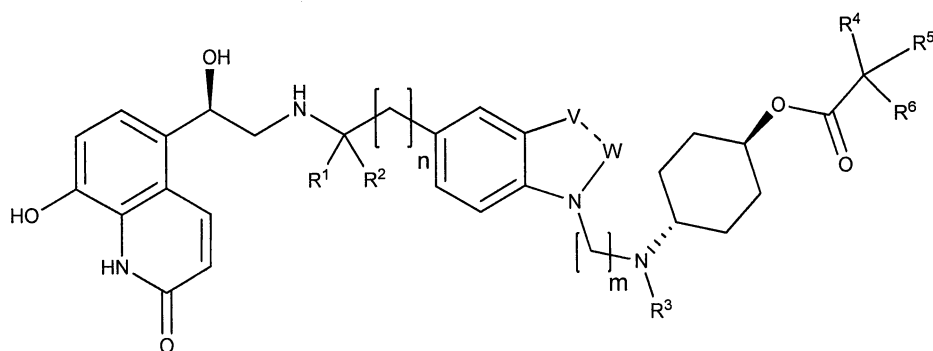
Mặc dù các dẫn xuất 2-amino-1-hydroxyetyl-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on được bộc lộ trong tài liệu sáng chế WO 2013/068552 và WO 2013/068554 đã thể hiện đặc tính được lý đầy đủ, đã có sự xác nhận rằng khó thu được chúng ở dạng muối kết tinh, không hút ẩm cũng không chảy rữa và có điểm nóng chảy tương đối cao để có thể micron hóa.

Cho đến nay chưa có báo cáo về muối kết tinh của bất kỳ hợp chất được bộc lộ trong các tài liệu sáng chế WO 2013/068552 và WO 2013/068554 có các đặc tính mong muốn.

Do vậy, có nhu cầu về các dạng muối ổn định, không chảy rữa của ít nhất vài hợp chất nêu trên có độ hút ẩm và điểm nóng chảy tương đối cao chấp nhận được.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất muối cộng tinh thể được dụng của (i) các dẫn xuất 2-amino-1-hydroxyethyl-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on và (ii) axit dicarboxylic hoặc dẫn xuất sulfinit, hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó các dẫn xuất 2-amino-1-hydroxyethyl-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on có công thức (I) sau đây:



Công thức (I)

trong đó:

- R¹, R² và R³ độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₂ alkyl,
- R⁴ là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm hydroxymetyl hoặc nhóm C₁₋₄ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- R⁵ và R⁶ độc lập là nhóm thienyl, nhóm phenyl, nhóm benzyl hoặc nhóm C₄₋₆ xycloalkyl,
- V và W được chọn độc lập từ nhóm -N-, -S- và -C(O)-,
- n và m độc lập có trị số từ 0 đến 4,

Đường nét đứt (----) trong công thức (I) có nghĩa là liên kết mà có thể là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của muối theo sáng chế và chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng đề xuất hỗn hợp chứa muối theo sáng chế và một hoặc nhiều thuốc điều trị khác.

Sáng chế cũng đề xuất muối theo sáng chế, dược phẩm theo sáng chế hoặc hỗn hợp theo sáng chế, dùng để điều trị tình trạng bệnh hoặc bệnh liên quan đến cả hoạt tính chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin β_2 lẫn hoạt tính đối kháng thụ thể muscarinic.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng muối theo sáng chế, dược phẩm theo sáng chế hoặc hỗn hợp theo sáng chế, trong quá trình sản xuất thuốc để điều trị tình trạng bệnh hoặc bệnh liên quan đến cả hoạt tính chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin β_2 lẫn hoạt tính đối kháng thụ thể muscarinic.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị đối tượng mắc phải tình trạng bệnh hoặc bệnh liên quan đến cả hoạt tính chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin β_2 và hoạt tính đối kháng thụ thể muscarinic M3, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của muối theo sáng chế, dược phẩm theo sáng chế hoặc hỗn hợp theo sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện mẫu bột nhiễu xạ tia X (PXRD - powder X-ray diffraction) cho *trans*-4-[[3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl} (methyl)amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat.

Fig. 2 thể hiện quang phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz MeOD- d_4) cho *trans*-4-[[3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl} (methyl)amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat.

Fig. 3 thể hiện quá trình phân tích nhiệt trọng (TG-thermogravimetric) và quá trình phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC-differential scanning calorimetry) của *trans*-4-[[3-[5-({[(2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}](methyl)amino] xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat.

Fig. 4 thể hiện mẫu bột nhiễu xạ tia X (PXRD) cho *trans*-4-[[3-[6-({[(2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl]propyl}](methyl)-amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat.

Fig. 5 là phổ ¹H-NMR (400 MHz, *d*6-DMSO) cho *trans*-4-[[3-[6-({[(2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl]propyl}](methyl)-amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat.

Fig. 6 thể hiện quá trình phân tích DSC cho *trans*-4-[[3-[6-({[(2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl]propyl}](methyl)-amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat

Fig. 7 thể hiện quá trình phân tích TG cho *trans*-4-[[3-[6-({[(2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl]propyl}](methyl)-amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khi đề cập đến các muối, dược phẩm và phương pháp theo sáng chế, các thuật ngữ sau đây có các nghĩa như sau, trừ phi được chỉ định khác.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” là chỉ lượng đủ để tiến hành điều trị khi cho người bệnh cần điều trị sử dụng.

Thuật ngữ “điều trị” như được sử dụng trong bản mô tả này là để chỉ quá trình điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở người bệnh mà bao gồm:

- (a) phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh để nó không xảy ra có nghĩa là quá trình điều trị phòng ngừa của người bệnh;
- (b) cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh có nghĩa là làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh ở người bệnh;
- (c) ngăn chặn bệnh hoặc tình trạng bệnh nghĩa là làm chậm sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh ở người bệnh; hoặc
- (d) làm giảm bớt các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh ở người bệnh.

Cụm từ "bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến hoạt tính chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin β_2 và hoạt tính đối kháng thụ thể muscarinic M3" bao gồm tất cả các trạng thái bệnh và/hoặc các tình trạng bệnh mà hiện đã biết, hoặc được nhận biết trong tương lai, liên quan đến cả hoạt tính chủ vận thụ thể gây tiết adrenalin β_2 lẫn hoạt tính đối kháng thụ thể muscarinic M3. Các trạng thái bệnh như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các bệnh phổi, như hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (gồm bệnh viêm phế quản mạn tính và bệnh khí thũng), cũng như các rối loạn thần kinh và các rối loạn về tim. Hoạt tính thụ thể gây tiết adrenalin β_2 còn được biết là liên quan đến chứng sinh non (xem công bố quốc tế số WO 98/09632), chứng tăng nhãn áp và một số kiểu viêm (xem Công bố quốc tế số WO 99/30703 và công bố đơn số EP 1 078 629).

Mặt khác, hoạt tính thụ thể M3 liên quan đến các rối loạn đường ruột-dạ dày như hội chứng kích thích ruột (IBS-irritable bowel syndrome) (ví dụ, xem US5397800), loét ruột-dạ dày (GI-gastrointestinal), chứng viêm đại tràng co thắt (ví dụ, xem US 4556653); rối loạn đường niệu như chứng đái dầm (ví dụ, xem tài liệu J.Med.Chem., 2005, 48, 6597-6606), chứng đái rắt; chứng say tàu xe và chứng nhịp tim chậm xoang do bị kích thích bởi thần kinh đối giao cảm.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở cả dạng được solvat hóa lẫn dạng không được solvat hóa. Thuật ngữ solvat được sử dụng trong bản mô tả này để đề cập đến phức hợp phân tử chứa hợp chất theo sáng chế và lượng của

một hoặc nhiều phân tử dung môi được dùng. Thuật ngữ hydrat được sử dụng khi dung môi là nước. Các ví dụ về dạng solvat bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các hợp chất theo sáng chế kết hợp với nước, axeton, diclometan, 2-propanol, etanol, metanol, dimetylsulfoxit (DMSO), etyl axetat, axit axetic, etanolamin, hoặc hỗn hợp của chúng. Trong sáng chế một phân tử dung môi có thể được kết hợp với một phân tử của các hợp chất theo sáng chế, như hydrat.

Hơn nữa, theo sáng chế, nhiều hơn một phân tử dung môi có thể được kết hợp với một phân tử của các hợp chất theo sáng chế, như dihydrat. Ngoài ra, theo sáng chế, ít hơn một phân tử dung môi có thể được kết hợp với một phân tử của các hợp chất theo sáng chế, như hemihydrat. Hơn nữa, solvat theo sáng chế được coi là solvat của các hợp chất theo sáng chế mà giữ được hiệu lực sinh học của dạng phi solvat của các hợp chất.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ C_{1-4} alkyl bao gồm các gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ gồm các gốc methyl, etyl, propyl, butyl, isopropyl và ter-butyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ C_{1-2} alkyl bao gồm các gốc có từ 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm các gốc methyl và etyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ gốc C_4-C_6 xycloalkyl bao gồm các gốc vòng cacbon đơn vòng bão hòa có từ 4 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl đơn vòng bao gồm nhóm xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Cụ thể, ở hợp chất có công thức (I), R^1 , R^2 và R^3 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, tốt hơn là, cả R^1 và R^2 là nguyên tử hydro trong khi R^3 là nhóm methyl.

Cụ thể, ở hợp chất có công thức (I), V là nhóm -N- hoặc -S-, và W là nhóm -N- hoặc -C(O)-.

Cụ thể, ở hợp chất có công thức (I), n có giá trị 0 hoặc 1, và m có giá trị 2 hoặc 3. Tốt hơn là, n có giá trị 0 trong khi m có giá trị 3.

Tốt hơn là, ở hợp chất có công thức (I), cả R^1 và R^2 đều là nguyên tử hydro, R_3 là nhóm metyl, V là nhóm -N- hoặc -S- và W là nhóm -N- hoặc -C(O)-, n có giá trị 0 và m có giá trị 3.

Cụ thể, axit dicarboxylic được chọn từ nhóm bao gồm axit L-tatric, axit fumaric, axit succinic, axit maleic và axit oxalic, tốt hơn là axit fumaric.

Cụ thể, dẫn xuất sulfimit được chọn từ nhóm bao gồm benzoic sulfimit (còn được gọi là sacarin), thieno[2,3-d]isothiazol-3(2H)-on 1,1-dioxit và isothiazol-3(2H)-on 1,1-dioxit, tốt hơn là benzoic sulfimit (sacarin).

Theo phương án được ưu tiên, axit dicarboxylic là axit fumaric và dẫn xuất sulfimit là sacarin.

Các hợp chất muối cụ thể theo sáng chế bao gồm:

trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl]amino}metyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(metyl)amino] xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat, và

trans-4-[{3-[6-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl]amino}metyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl]propyl}(metyl)-amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat,

Các quy trình tổng hợp chung

Các muối theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp và quy trình được đề cập trong bản mô tả này, hoặc sử dụng các phương pháp và quy trình tương tự. Nói chung, các điều kiện cụ thể hoặc điều kiện xử lý ưu tiên (nghĩa là, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, tỷ lệ mol của các chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v..) là được định trước, các điều kiện xử lý khác cũng có thể được sử dụng trừ phi có chỉ định khác. Các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi với các chất phản ứng cụ thể hoặc dung môi được sử dụng, nhưng các điều kiện này có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này theo các quy trình tối ưu hóa thông thường.

Các quy trình điều chế muối theo sáng chế được đề xuất dưới dạng các phương án tiếp theo của sáng chế và được minh họa bằng các quy trình dưới đây.

Các muối theo sáng chế có thể được tổng hợp từ các hợp chất có công thức (I) và từ axit dicarboxylic hoặc các dẫn xuất sulfinit, mà sẽ được bán tại, ví dụ, Aldrich.

Các dung môi thích hợp để thực hiện phản ứng có thể được chọn bởi nhà hóa học có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và có thể phụ thuộc vào muối cụ thể cần được tạo ra. Các hỗn hợp của các dung môi thích hợp có thể được sử dụng, tùy ý chứa nước. Ví dụ, các dung môi thích hợp có thể được chọn từ etanol, axeton, etyl axetat, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp của chúng.

Khi hoàn thành bất kỳ phản ứng nêu trên, muối có thể được tách khỏi hỗn hợp phản ứng bằng các cách thức thông thường như kết tủa, cô, li tâm và các phương pháp tương tự.

Trong khi các điều kiện xử lý đặc trưng (nghĩa là, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, tỷ lệ mol của các chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v..) được định trước, các điều kiện xử lý khác cũng có thể được sử dụng trừ phi có chỉ định khác.

Để điều chế các muối theo sáng chế, bazơ tự do được hòa tan trong dung môi thích hợp mà trong vài ví dụ được gia nhiệt đến khoảng 60-80°C. Tiếp đó, dung dịch của axit dicarboxylic thích hợp hoặc sulfinit trong dung môi thích hợp, tốt hơn là dung môi giống như dung môi ở đó bazơ tự do được hòa tan, được bổ sung vào dung dịch đã gia nhiệt. Hỗn hợp sau đó tùy ý được khuấy trong thời gian 15 đến 300 phút ở nhiệt độ 60 đến 80°C hoặc ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp sau đó được làm nguội, ví dụ, xuống đến 20 đến 25°C. Kết tủa được tạo ra được tách bằng cách lọc, rửa bằng dung môi thích hợp và làm khô, ví dụ, trong chân không.

Dược phẩm

Sáng chế cũng bao hàm các dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của muối theo sáng chế hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc solvat dược dụng của chúng và chất mang dược dụng.

Cụ thể, dược phẩm được phối chế để sử dụng bằng cách hít, tốt hơn là dưới dạng bột khô.

Cụ thể, dược phẩm còn chứa lượng hữu hiệu điều trị của một hoặc nhiều thuốc điều trị khác.

Dược phẩm có thể ở dạng định liều đơn vị và có thể được điều chế bằng bất kỳ phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược. Tất cả các phương pháp bao gồm bước cho (các) hoạt chất kết hợp với chất mang. Nói chung, dược phẩm được bào chế bằng cách cho hoạt chất kết hợp một cách đồng nhất với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn hạt mịn hoặc cả hai và sau đó, nếu cần, tạo hình cho sản phẩm thành chế phẩm mong muốn.

Chế phẩm dạng bột khô để phân phối cục bộ đến phổi bằng cách hít có thể, ví dụ, ở dạng viên nang và ống thuốc làm bằng ví dụ gelatin hoặc các gói phòng làm bằng ví dụ lá nhôm được cán mỏng, dùng cho ống hít hoặc khí cụ bơm. Các chế phẩm thường chứa hỗn hợp bột để hít của muối theo sáng chế và nền bột thích hợp (chất mang) như lactoza hoặc tinh bột. Việc sử dụng lactoza là được ưu tiên. Nền bột có thể chứa các thành phần phụ như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất tăng cường sự hấp thu hoặc tác nhân thay đổi khí động lực.

Mỗi viên nang hoặc ống thuốc có thể chứa từ 0,1 μ g đến 9000 μ g của từng hoạt chất điều trị. Theo cách khác, (các) hoạt chất có thể có mặt mà không cần tá dược.

Sự bao gói chế phẩm có thể là thích hợp cho sự phân phối liều đơn vị hoặc sự phân phối đa liều. Trong trường hợp phân phối đa liều, chế phẩm có thể được định liều trước hoặc được định liều khi sử dụng. Ống hít bột khô được chia thành ba nhóm: (a) thiết bị liều đơn, (b) thiết bị nhiều liều đơn vị và (c) thiết bị đa liều.

Đối với ống hít kiểu thứ nhất, các liều đơn đã được xác định bởi nhà sản xuất trong các vật chứa nhỏ, phần lớn là dạng ống thuốc hoặc viên nang gelatin cứng. Trong trường hợp của ống thuốc, ống hít liều đơn chứa ống thuốc chứa bột hít và định lượng từng liều dùng. Bột để hít được đặt cố định ở đáy của ống thuốc, ở khoang chứa có rãnh định lượng ở nền và nắp ở phần đỉnh. Khi viên nang được sử dụng làm vật chứa, viên nang phải được lấy ra khỏi hộp riêng hoặc vật chứa riêng biệt và gắn vào trong chỗ chứa của ống hít. Tiếp theo, viên nang phải được mở ra hoặc đục lỗ bằng ghim hoặc dao cắt để cho phép một phần của dòng không khí hít vào đi qua viên nang để cuốn bột theo hoặc phóng bột ra khỏi viên nang qua các lỗ này nhờ lực li tâm trong khi hít. Sau khi hít, viên nang rỗng phải được lấy ra khỏi ống hít. Nói chung, sự tháo rời ống hít là cần thiết để gắn vào và lấy viên nang ra, đây là thao tác mà nói chung là khó và gây phiền toái cho một số bệnh nhân.

Các nhược điểm khác liên quan đến việc sử dụng viên nang gelatin cứng cho bột hít là (a) sự bảo vệ kém đối với hơi ẩm hấp thu từ không khí xung quanh, (b) các vấn đề về sự mở hoặc đục lỗ sau khi viên nang đã được tiếp xúc trước với độ ẩm tương đối cao, gây ra sự vỡ vụn hoặc sự lõm vào, và (c) có khả năng hít phải các mảnh vỡ của viên nang. Hơn nữa, đối với một số ống hít viên nang, đã có báo cáo về sự phóng ra không hoàn toàn (ví dụ, Nielsen et al, 1997).

Một số ống hít viên nang có khoang chứa từ đó mỗi viên nang có thể được chuyển đến khoang nhận, ở đó sự đục lỗ và xả được tiến hành, như được mô tả trong WO 92/03175. Các ống hít viên nang có khoang chứa quay với buồng chứa viên nang mà có thể được tiếp xúc thẳng hàng với ống dẫn không khí để phóng liều dùng (ví dụ, WO91/02558 và GB 2242134). Các ống hít này bao gồm kiểu ống hít nhiều liều đơn vị cùng với ống hít gói phòng, mà có số liều đơn vị giới hạn được cấp lên đĩa hoặc lên dải băng.

Các ống hít gói phòng có sự bảo vệ thuốc đối với hơi ẩm tốt hơn so với ống hít viên nang. Sự tiếp cận bột đạt được bằng cách đục thủng vỏ cũng như tấm phòng, hoặc bằng cách bóc lớp vỏ. Khi dải gói phòng được sử dụng thay

cho đĩa, số lượng liều dùng có thể gia tăng, nhưng không thuận tiện cho bệnh nhân trong việc thay thế dải đã dùng hết. Do vậy, các thiết bị như vậy thường là dùng một lần với hệ thống liều dùng đã được đặt sẵn, bao gồm kỹ thuật được sử dụng để chuyển dải và mở các túi gói phòng.

Ống hít đa liều không chứa lượng chế phẩm bột được xác định trước. Chúng bao gồm các vật chứa tương đối lớn và kết cấu xác định liều mà phải được vận hành bởi người bệnh. Vật chứa mang nhiều liều dùng mà được tách khỏi khối bột nhờ sự choán chỗ thể tích. Có nhiều kết cấu xác định liều khác nhau, bao gồm màng quay được (ví dụ, EP0069715) hoặc đĩa (ví dụ, GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 và EP 0674533), xylanh quay được (ví dụ, các tài liệu sáng chế EP 0166294; GB 2165159 và WO 92/09322) và kết cấu hình nón cụt quay được (ví dụ, WO 92/00771), tất cả đều có các khoang mà phải được nạp bột từ vật chứa. Các thiết bị đa liều khác có pittông định lượng với rãnh cục bộ hoặc rãnh tròn để chuyển dời thể tích bột cụ thể từ vật chứa đến buồng phân phối hoặc ống dẫn không khí (ví dụ, EP 0505321, WO 92/04068 và WO 92/04928), hoặc các khe định lượng thiết bị Genuair® (trước đây được gọi là Novolizer SD2FL) mà được đề cập trong các công bố quốc tế sau đây: WO 97/000703, WO 03/000325 và WO2006/008027.

Thuốc điều trị bổ sung

Các muối theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc khác được biết là hữu hiệu trong quá trình điều trị các bệnh hoặc các rối loạn được nêu ở trên. Ví dụ, các muối theo sáng chế có thể được kết hợp với (a) corticosteroid, hoặc glucocorticoid (b) các thuốc kháng histamin (c) các chất đối kháng thụ thể chemokin, như maraviroc hoặc enfuvirtit, (e) các chất đối kháng CRTH₂, (f) các chất đối kháng thụ thể leukotrien, (g) các tác nhân ức chế JAK như tofacitinib hoặc INCB018424, (h) các tác nhân ức chế Syk, (i) các tác nhân ức chế phosphodiesteraza IV, (j) các tác nhân ức chế p38 như ARRY-797, (k) các tác nhân ức chế PKC như NVP-AEB071, (l) các tác nhân ức chế protein hoạt hóa 5-lipoxygenaza, như veliflapon, (m) các tác nhân ức chế 5-lipoxygenaza, (n)

các chất đối kháng CYSLTR1, (o) các chất đối kháng CYSLTR2, (p) các chất đối kháng BLT1, (q) các chất đối kháng BLT2, (r) các chất đối kháng thromboxan A2 như ramatroban, (s) các chất đối kháng thụ thể DP1 như laropiprant, (t) các chất chủ vận thụ thể DP1 như BW-245C, (u) các chất chủ vận thụ thể IP như RO-1138452, (v) các chất kháng-IgE như omalizumab, (w) kháng thể IL5 như mepolizumab, (x) các tác nhân ức chế sự hình thành leukotrien, (y) các thuốc làm thông mũi như ephedrin, levo-metamphetamin, naphazolin, oxymetazolin, phenylephrin, phenylpropanolamin, propylhexedrin, pseudoephedrin, synephrin hoặc tetrahydrozolin; (z) các thuốc tiêu chất nhầy như axetylxystein, ambroxol, bromhexin, carboxistein, domiodol, eprazinon, erdostein, letostein, neltexin, sobrerol, stepronin hoặc tiopronin; (aa) các thuốc trị ho như dextromethorphan, (bb) các thuốc giảm đau như aspirin, paracetamol, rofecoxib, celecoxib, morphin, codein, oxycodon, hydrocodon, dihydromorphin hoặc flupirtin; và (cc) các thuốc long đờm như antimony pentasulfua, guaiacolsulfonat, guaifenesin, kali iodua hoặc tyloxapol.

Do vậy, phương án khác theo sáng chế là sản phẩm hỗn hợp chứa (i) ít nhất hợp chất muối như được định nghĩa ở trên, và (ii) một hoặc nhiều hoạt chất như nêu trên, để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc lần lượt trong quá trình điều trị người hoặc cơ thể động vật.

Phương án ưu tiên theo sáng chế là sản phẩm hỗn hợp như được định nghĩa ở trên để phòng ngừa hoặc điều trị các tình trạng bệnh, các bệnh và các rối loạn liên quan đến cả hoạt tính thụ thể gây tiết adrenalin β_2 lẫn hoạt tính đối kháng muscarinic, cụ thể, trong đó tình trạng bệnh hoặc bệnh được chọn từ bệnh hen, bệnh viêm phế quản mạn tính hoặc cấp tính, bệnh khí thũng, hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), ưu tiên là bệnh hen và COPD, cũng như phương pháp điều trị đối tượng mắc phải tình trạng bệnh hoặc bệnh liên quan đến cả hoạt tính thụ thể gây tiết adrenalin β_2 và hoạt tính đối kháng muscarinic, cụ thể, trong đó tình trạng bệnh hoặc bệnh là như nêu trên; phương pháp này bao

gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của sản phẩm hỗn hợp như được định nghĩa ở trên.

Như nêu trên, các muối theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân hoạt tính điều trị khác như được định nghĩa ở trên.

Lượng của từng hoạt chất mà cần để đạt được hiệu quả điều trị sẽ thay đổi theo hoạt chất cụ thể, đường sử dụng, đối tượng cần điều trị, và rối loạn hoặc bệnh cụ thể được điều trị.

Các hoạt chất có thể được sử dụng từ 1 đến 6 lần mỗi ngày, đủ để thể hiện hoạt tính mong muốn. Tốt hơn là, hoạt chất được sử dụng một hoặc hai lần mỗi ngày.

Các ví dụ về các tác nhân ức chế PDE4 thích hợp mà có thể được kết hợp với các hợp chất muối theo sáng chế là benafentrin dimaleat, etazolat, denbufyllin, rolipram, xipamfyllin, zardaverin, arofyllin, filaminast, tielukast, tofimilast, piclamilast, tolafentrin, mesopram, drotaverin hydroclorua, lirimilast, roflumilast, xilomilast, oglemilast, apremilast, tetomilast, filaminast, (R)-(+)-4-[2-(3-xyclopentyloxy-4-metoxyphenyl)-2-phenyletyl]pyridin (CDP-840), N-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-[1-(4-flobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoaxetamit (GSK-842470), 9-(2-flobenzyl)-N6-metyl-2-(triflometyl)adenin (NCS-613), N-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-8-metoxiquinolin-5-carboxamit (D-4418), 3-[3-(xyclopentyloxy)-4-metoxybenzyl]-6-(etylamin)-8-isopropyl-3H-purin hydroclorua (V-11294A), 6-[3-(N,N-dimetylcarbamoil)phenylsulfonyl]-4-(3-metoxyphenylamino)-8-metylquinolin-3-carboxamit hydroclorua (GSK-256066), 4-[6,7-dietoxy-2,3-bis(hydroxymetyl)naphtalen-1-yl]-1-(2-metoxyetyl)pyridin-2(1H)-on (T-440), axit (-)-trans-2-[3'-[3-(N-xyclopropylcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1-yl]-3-flobiphenyl-4-yl]xyclopropanecarboxylic (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-carbometoxy-4-xyano-4-(3-xyclopropylmetoxy-4-diflometoxyphenyl)xyclohexan-1-on, *cis* [4-xyano-4-(3-xyclopropylmetoxy-4-

diflometoxyphenyl)xyclohexan-1-ol, CDC-801 và 5(S)-[3-(xyclopentyloxy)-4-metoxyphenyl]-3(S)-(3-metylbenzyl)piperidin-2-on (IPL-455903).

Các ví dụ về các corticosteroid và glucocorticoid thích hợp mà có thể được kết hợp với hợp chất muối theo sáng chế là prednisolon, metylprednisolon, dexametason, dexametason xipeclat, naflocort, deflazacort, halopredon axetat, budesonit, beclometason dipropionat, hydrocortison, triamxinolon axetonit, fluoxinolon axetonit, fluoxinonit, clocortolon pivalat, metylprednisolon axetonat, dexametason palmitoat, tipredan, hydrocortison axetonat, prednicarbat, alclometason dipropionat, halometason, metylprednisolon suleptanat, mometason, mometason furoat, rimexolon, prednisolon farnesylat, xiclesonit, butixocort propionat, RPR-106541, deprodon propionat, fluticason, fluticason propionat, fluticason furoat, halobetasol propionat, loteprednol etabonat, betametason butyrat propionat, flunisolit, prednison, dexametason natri phosphat, triamxinolon, betametason 17-valerat, betametason, betametason dipropionat, 21-clo-11beta-hydroxy-17alpha-[2-(metylsulfanyl)axetoxyl]-4-pregnen-3,20-dion, desisobutyrylxiclesonit, hydrocortison axetat, hydrocortison natri succinat, NS-126, prednisolon natri phosphat và hydrocortison probutat, prednisolon natri metasulfobenzoat và clobetasol propionat.

Các ví dụ về các thuốc kháng histamin thích hợp mà có thể được kết hợp với các muối theo sáng chế là metapyrilen, mequitazin, azelastin hydroclorua, acrivastin, emedastin difumarat, emedastin fumarat, loratadin, xyproheptadin hydroclorua, diphenhydramin hydroclorua, doxepin hydroclorua, prometazin hydroclorua, levocabastin hydroclorua, desloratadin, xinarizin, setastin hydroclorua, mizolastin, ebastin, xetirizin hydroclorua, epinastin hydroclorua, olopatadin hydroclorua, bepotastin besilat, triprolidin hydroclorua, rupatadin fumarat, fexofenadin hydroclorua, levoxetirizin dihydroclorua, ketotifen, azatadin maleat, dimethinden maleat, clemastin fumarat, alcaftadin, bilastin, vapitadin hydroclorua, AZD-1744, GSK-1004723D, GSK-835726 hoặc SUN-1334H.

Các ví dụ về chất đối kháng leukotrien thích hợp mà có thể được kết hợp với các muối theo sáng chế là các chất đối kháng CYSLTR1, như montelukast, pranlukast hoặc zafirlukast; hoặc các chất đối kháng CYSLTR2, như pranlukast, zafirlukast hoặc tipilukast.

Các ví dụ về các chất đối kháng CRTH₂ thích hợp mà có thể được kết hợp với các muối theo sáng chế là ramatroban, AMG-009, OC-000459).

Các ví dụ về các tác nhân ức chế Syk kinaza thích hợp mà có thể được kết hợp với các muối theo sáng chế là fosfatinib (từ Rigel), R-348 (từ Rigel), R-343 (từ Rigel), R-112 (từ Rigel), piceatannol, 2-(2-aminoethylamino)-4-[3-(triflometyl)phenylamino] pyrimidin-5-carboxamit, R-091 (từ Rigel), 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)pyrimidin-4-ylamino]-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-on benzensulfonat (R-406 từ Rigel), 1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)etan-1-on, N-[4-[6-(cyclobutylamino)-9H-purin-2-ylamino]phenyl]-N-methylaxetamit (QAB-205 từ Novartis), CI-1002 (từ Pfizer), VRT-750018 (từ Vertex), PRT-062607, 2-[7-(3,4-dimethoxyphenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-ylamino]pyridin-3-carboxamit dihydroclorua (BAY-61-3606 từ Bayer) và AVE-0950 (từ Sanofi-Aventis).

Quá trình điều trị tình trạng bệnh hoặc các bệnh liên quan đến cả hoạt tính thụ thể gây tiết adrenalin β_2 lẫn hoạt tính đối kháng muscarinic

Các muối theo sáng chế, dược phẩm và hỗn hợp theo sáng chế có thể được sử dụng trong quá trình điều trị các tình trạng bệnh hoặc các bệnh liên quan đến cả hoạt tính thụ thể gây tiết adrenalin β_2 lẫn hoạt tính đối kháng muscarinic, cụ thể là các bệnh về hô hấp. Các bệnh về hô hấp tốt hơn là bệnh trong đó việc sử dụng các thuốc gây giãn phế quản được mong muốn có hiệu quả có lợi, ví dụ bệnh hen, bệnh viêm phế quản mạn tính hoặc cấp tính, bệnh khí thũng, hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Bệnh hen hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là được ưu tiên hơn.

Các hoạt chất trong hỗn hợp và các thuốc điều trị thứ cấp như được định nghĩa ở trên, có thể cùng được sử dụng trong cùng một dược phẩm hoặc trong

các dược phẩm khác nhau để sử dụng riêng biệt, đồng thời, đi kèm hoặc lần lượt theo đường sử dụng giống nhau hoặc khác nhau.

Người ta cho rằng tất cả các tác nhân hoạt hóa được sử dụng đồng thời, hoặc ở khoảng thời gian rất gần nhau. Theo cách khác, một hoặc hai tác nhân hoạt hóa có thể được dùng vào buổi sáng và (các) tác nhân còn lại được dùng vào các buổi muộn hơn trong ngày. Trong trường hợp khác, một hoặc hai tác nhân hoạt hóa có thể được dùng hai lần một ngày và (các) tác nhân còn lại được dùng một lần mỗi ngày, hoặc ở cùng một thời điểm như liều dùng hai lần một ngày, hoặc riêng biệt. Tốt hơn là, ít nhất hai, và tốt hơn nữa là toàn bộ hoạt chất được dùng đồng thời. Tốt hơn là, ít nhất hai, và tốt hơn nữa là toàn bộ hoạt chất được dùng dưới dạng hỗn hợp.

Các chế phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế tốt hơn là được sử dụng ở dạng chế phẩm hít được phân phối qua ống hít, đặc biệt là ống hít bột khô, tuy nhiên, bất kỳ dạng khác hoặc dạng ứng dụng theo đường ngoài đường tiêu hóa hoặc theo đường miệng có khả năng được sử dụng. Ở đây, việc sử dụng các chế phẩm hít bao gồm các dạng sử dụng được ưu tiên, đặc biệt là trong quá trình điều trị bệnh phổi tắc nghẽn hoặc điều trị bệnh hen.

Chế phẩm hoạt chất thường chứa chất mang thích hợp mà có thể là chất nở đẩy cho sự sử dụng MDI hoặc nước để sử dụng qua ống phun. Chế phẩm có thể chứa các thành phần bổ sung như chất bảo quản (ví dụ, benzalkoni clorua, kali sorbat, rượu benzyl); chất làm ổn định độ pH (ví dụ, chất axit hóa, chất kiềm hóa, hệ đệm); các chất làm ổn định đẳng trương (ví dụ, natri clorua); chất hoạt động bề mặt và chất làm ẩm (ví dụ, polysorbat, sorbitan este); và/hoặc chất tăng cường sự hấp thu (ví dụ, chitosan, axit hyaluronic, chất hoạt động bề mặt). Chế phẩm cũng có thể chứa các chất phụ gia để nâng cao độ hòa tan của các hoạt chất khác khi được trộn với muối theo sáng chế. Các chất tăng cường độ hòa tan có thể chứa các thành phần như xyclodextrin, liposom hoặc các đồng dung môi như etanol, glyxerol và propylen glycol.

Các chất mang bổ sung thích hợp cho chế phẩm chứa các muối hoạt tính theo sáng chế có thể được đề cập trong tài liệu Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000.

Chất mang cho dược phẩm ở dạng bột khô được chọn từ tinh bột hoặc đường được dụng như lactoza hoặc glucoza. Lượng hoạt chất so với chất mang sẽ thay đổi từ 0,001% đến 99%.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến cả hoạt tính thụ thể gây tiết adrenalin β_2 và hoạt tính đối kháng muscarinic, cụ thể là các bệnh về hô hấp như bệnh hen hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú sử dụng một lượng hữu hiệu điều trị của muối, dược phẩm hoặc hỗn hợp của sáng chế. Động vật có vú được ưu tiên là người.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chất phản ứng, nguyên liệu khởi đầu, và dung môi được mua từ các nhà cung cấp trên thị trường và được sử dụng như khi nhận.

Các thử nghiệm kết tinh của các muối của các hợp chất có công thức (I) với phạm vi rộng của các axit được dụng (bao gồm axit fumaric, axit succinic, axit sulphuric, axit 1-hydroxy-2-naphtic, axit L-tatric, axit bromhydric, axit clohydric, axit oxalic, axit triphenylaxetic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit naphtalen-2-sulfonic, axit sacarin, axit mandelic, axit L-mandelic, axit maleic, axit 1S-camphor-10-sulfonic, axit L-malic, axit L-pyroglutamic và axit naphtalen-1,5-disulfonic) trong phạm vi của các dung môi được dụng khác nhau (bao gồm axeton, etyl axetat, isopropanol, 2-butanol, etanol, clorofom, metanol và tetrahydrofuran hoặc các hỗn hợp của chúng) đã được tiến hành.

Các muối từ các axit metansulfonic, p-toluensulfonic và naphtalen-2-sulfonic thu được dưới dạng chất rắn nhưng có độ kết tinh rất thấp. Các muối

thu được từ axit mandelic và axit L-mandelic là dầu hoặc chất rắn vô định hình. Mặt khác, các muối từ axit clohydric và axit bromhydric là không ổn định.

Chỉ các muối theo sáng chế là kết tinh. Ngoài đặc tính kết tinh này, các muối còn không hút ẩm hút ẩm và cũng không chảy rữa và có điểm nóng chảy tương đối cao cho phép chúng được micron hóa và có tính ổn định trong thời gian dài.

Các phương pháp đặc biệt thích hợp để điều chế các muối bổ sung theo sáng chế được làm sáng tỏ trong các ví dụ sau đây.

Phổ FTIR được ghi bằng cách sử dụng quang phổ kế Bruker Alpha, được trang bị hệ thống ATR phản xạ đơn Bruker Diamond, nguồn tia hồng ngoại giữa làm nguồn kích thích và bộ dò DTGS, hoặc sử dụng Perkin Elmer, quang phổ kế một quang phổ, được trang bị hệ thống ATR phản xạ đơn Diamond, nguồn hồng ngoại giữa làm nguồn kích thích và bộ dò DTGS. Quang phổ thu được trong 32 lần quét ở độ phân giải 4cm^{-1} nằm trong khoảng từ 4000 đến 400cm^{-1} .

Các quá trình phân tích DSC được ghi trong Mettler Toledo DSC822e hoặc sử dụng thiết bị DSC-821 Mettler-Toledo, số seri 5117423874. Trong trường hợp sử dụng thiết bị Mettler Toledo DSC822e, các mẫu 1-3mg được định lượng (sử dụng thiết bị microscale MX5, Mettler) trong các dụng cụ nung làm bằng nhôm có thể tích $40\mu\text{L}$ có nắp kiểu lỗ ghim, và được gia nhiệt, ở dòng nitơ (50mL/phút), từ 30 đến 300°C với tốc độ gia nhiệt 10°C/phút . Sự thu thập dữ liệu và đánh giá được thực hiện bởi phần mềm STARe. Trong trường hợp sử dụng thiết bị DSC-821 Mettler-Toledo, số seri 5117423874, các mẫu được định lượng trong chảo nhôm, nắp kiểu lỗ ghim làm bằng nhôm được đặt trên phần đỉnh của mẫu và được đè chặt bằng thanh đồng. Các mẫu được làm cân bằng ở nhiệt độ 25°C và được gia nhiệt với tốc độ 10°C/phút đến 300°C . Dụng cụ được hiệu chuẩn bằng cách sử dụng các chuẩn indi và kẽm.

Các quá trình phân tích nhiệt trọng được ghi trong thiết bị Mettler Toledo SDTA851e. Các mẫu 1-3mg được định lượng (sử dụng thiết bị microscale MX5, Mettler) trong các dụng cụ nung làm bằng nhôm có thể tích $40\mu\text{L}$ có nắp kiểu lỗ

ghim, và được gia nhiệt với tốc độ 10°C/phút từ 30 đến 300°C, trong dòng nitơ (50mL/phút). Sự thu thập dữ liệu và đánh giá được thực hiện bởi phần mềm STARe.

Các quá trình phân tích cộng hưởng từ tính hạt nhân proton được ghi trong quang phổ kế Bruker Avance 500 Ultrashield NMR, Varian VNMRs 600 MHz với bộ cảm biến lạnh và Varian Mercury-plus 400 MHz Spectra thu được hòa tan 8–10mg mẫu trong 0,5mL dung môi được đơteri hóa.

Để đạt được mẫu nhiễu xạ bột của chất rắn thu được, khoảng 20mg mẫu không được sử dụng được điều chế trong giá đỡ mẫu chuẩn sử dụng các tấm polyaxetat.

Các mẫu nhiễu xạ bột thu được trên hệ thống nhiễu xạ bột theta/Bruker D8 Advance Series 2Theta sử dụng nguồn bức xạ CuK α 1 (1,54060 Å) theo sự truyền hình học. Hệ thống này được trang bị thiết bị đếm photon đơn VANTEC-1 single photon counting PSD, máy đơn sắc Germanium, giai đoạn lấy mẫu của bộ biến đổi tự động chín mươi vị trí, các rãnh soller phân nhánh cố định và hướng tâm. Các chương trình được sử dụng: sự thu thập dữ liệu được thực hiện bởi phần mềm DIFFRAC plus XRD Commander V.2.4.1 và sự đánh giá được thực hiện bởi phần mềm EVA V.12.0.

Các mẫu nhiễu xạ bột cũng được thực hiện trên nhiễu xạ kế bột tia X Brucker, model D2 Phaser với nguồn tia X Cu. Các phương pháp hoạt động từ 5 đến 40 độ 2-Theta với kích cỡ bước 0,01 độ 2-Theta và thời gian thu thập 0,4 giây ở mỗi bước sử dụng bộ dò Lynxeye.

Ví dụ 1 – Điều chế trans-4-[[3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(methyl)-amino]cyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat

1.1 Điều chế bazơ tự do của trans-4-[[3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(methyl)-amino]cyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat từ muối hydroflorua của chúng.

0,92g *trans*-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(methyl)amino] xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat dihydroflorua được tạo huyền phù trong 10ml dung dịch natri hydro carbonat bão hòa. 40ml THF được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không (nhiệt độ bể: 40°C) và phần cặn được xử lý với 50ml THF. Sau khi bổ sung thìa chè Celite® và làm khô bằng natri sulphat, chất rắn được lọc. Phần lọc được cô để tạo ra 0,9g bazơ tự do.

1.2 Điều chế dạng vô định hình của *trans*-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(methyl)-amino] xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat

trans-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(methyl)amino] xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat (100mg) được hòa tan trong isopropanol (6mL) ở 60°C. Sacarin (50mg) được bổ sung trực tiếp vào dung dịch. Huyền phù thu được được khuấy trong 1 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc trong chân không. Chất rắn vô định hình màu vàng nhạt được thu gom. Năng suất 86mg (70%).

2.3 Điều chế muối kết tinh của *trans*-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(methyl)-amino] xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat từ dạng vô định hình

Muối sacarinat không kết tinh *trans*-4-[{3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(methyl)-amino] xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat (60mg, 0,081mmol) được tạo huyền phù trong etanol (1mL) và được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Huyền phù được cho để nguội đến nhiệt độ

trong phòng, và bột màu trắng nhạt thu được được lọc và làm khô qua đêm trong chân không ở 60°C. Năng suất: 50mg (85%).

2.4 Điều chế trực tiếp muối kết tinh của *trans*-4-[[3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(methyl)-amino] xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat

2.4.1 Sử dụng etanol tuyệt đối làm dung môi

Dung dịch chứa 15,64mg sacarin được hòa tan trong 0,544ml etanol tuyệt đối được bổ sung vào hỗn hợp nóng chứa 60,42mg *trans*-4-((3-(5-((2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)-methyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)propyl)(methyl)-amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat trong 0,302ml etanol tuyệt đối. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 65°C trong 4 giờ. Sau khi tạo ra muối, hỗn hợp được làm nguội, được lọc, rửa và làm khô trong chân không. 56,4mg (hiệu suất 74,8%) hợp chất được nêu ở phần đề mục này được thu gom. Etanol 96% cũng có thể được sử dụng làm dung môi.

2.4.2 Sử dụng EtOH/etyl axetat làm dung môi

Dung dịch chứa 110mg sacarin được hòa tan trong 2ml hỗn hợp EtOH 96%-etyl axetat (3:1) được bổ sung vào hỗn hợp nóng chứa 410mg *trans*-4-((3-(5-((2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)propyl)(methyl)-amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat trong 6,5ml etanol 96%. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 65°C trong 3,5 giờ. Sau khi tạo ra muối, hỗn hợp được làm nguội, được lọc, rửa và làm khô trong chân không. 367mg (hiệu suất 71,9%).

Fig. 1 thể hiện mẫu bột nhiễu xạ tia X (PXRD-powder X-ray diffraction) cho muối sacarinat. Một số lượng lớn các đỉnh được quan sát như vậy xác nhận độ kết tinh của muối. Các góc XRPD và các cường độ tương đối được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1

Góc nhiễu xạ ($^{\circ}2\theta$)	Trị số d (Å)	Cường độ tương đối (%)
8,77	10,08	40,3
12,35	7,16	49,9
12,92	6,85	37,8
13,35	6,63	33,8
13,85	3,39	30,5
15,43	5,74	33,2
17,68	5,01	52,4
18,17	4,88	74,3
18,86	4,70	35
20,36	4,36	42,8
21,12	4,20	56,7
21,79	4,07	52,6
21,97	4,04	47,6
22,23	4,00	54,7
22,63	3,93	34,3
24,04	3,70	30,5
24,79	3,59	59,2

Fig. 2 tương ứng với phổ ^1H -NMR của muối sacarinat. Fig. 2 thể hiện một cách rõ ràng tỷ lệ hóa học lượng pháp của bazơ tự do/sacarin là 1:1, như được suy ra từ sự so sánh giữa các trị số của các proton tương ứng với vòng thơm của phân tử sacarin và của proton đơn của gốc hydroxyl của cấu trúc ban đầu.

^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOD-}d_4$). δ ppm): 1,3 – 1,6 (m), 1,95 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,35 – 2,45 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,78 - 2,93 (m, 3H), 3,17 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,87 (t, 2H), 5,42 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,04 (dd, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,20 (dd, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,33 (d, 1H).

Fig. 3 thể hiện quá trình phân tích nhiệt trọng (TG-thermogravimetric) không có sự thay đổi đáng kể cho đến khi ở khoảng nhiệt độ từ 130 đến 140 $^{\circ}\text{C}$ (giảm và hao hụt khối lượng đáng kể). Trước khi đạt đến nhiệt độ 140 $^{\circ}\text{C}$, và cụ

thể là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C, mẫu không có bất kỳ sự thay đổi nào. Điều này cho thấy rằng không có sự giải phóng dung môi/nước, như vậy xác nhận mẫu không có tính hút ẩm.

Mặt khác, quá trình phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC-Differential Scanning Calorimetry) chỉ thể hiện đường cong thu nhiệt mạnh mẽ với sự khởi đầu ở nhiệt độ khoảng 170°C, cho thấy có khả năng xảy ra sự phân ly của muối. Điều này cho thấy rằng dưới 170°C, mẫu không chuyển hóa thành bất kỳ dạng đa hình khác và không trải qua bất kỳ sự phân ly, như vậy xác nhận là muối có tính bền vững cao.

Ví dụ 2 – Điều chế *trans*-4-[{3-[6-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl]propyl} (methyl)amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat

1.1 Điều chế bazơ tự do của *trans*-4-[{3-[6-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl]propyl} (methyl)amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat từ muối hydroflorua của chúng.

Huyền phù của 125mg (0,153mmol) *trans*-4-[{3-[6-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl]propyl} (methyl)amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat dihydroflorua trong 7ml CHCl₃, được bổ sung 17ml dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Hỗn hợp thu được được khuấy trong năm phút ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn chuyển sang dạng dầu và dung dịch CHCl₃/MeOH (10:1) được bổ sung từ từ cho đến khi quan sát thấy có sự hòa tan (tổng thể tích được bổ sung là 28ml). Các pha được tách và pha nước được chiết với dung dịch CHCl₃/MeOH (10:1) (20ml, 10ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô trên MgSO₄, được lọc và dung môi được cô dưới áp suất giảm để thu 121mg bazơ tự do dưới dạng bột khô màu vàng.

1.2 Điều chế trực tiếp *trans*-4-[{3-[6-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-

yl]propyl}(metyl)amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat kết tinh

108mg bazơ tự do *trans*-4-[{3-[6-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl]amino}metyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl]propyl}(metyl)amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat (0,14mmol) được hòa tan trong 4,5ml tetrahydrofuran và 2,5ml etanol được bổ sung. Dung dịch được lọc qua bộ lọc vòi phun tia có kích cỡ 0,45 μ m để loại bỏ vẩn đục rất nhẹ. Phần phân ước của 0,7ml phần lọc (0,014mmol bazơ tự do) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa 1,8mg axit fumaric (0,0155mmol, 1,11 eq) trong 0,37ml EtOH và thỉnh thoảng lắc. Sự hình thành vẩn đục màu trắng được bắt đầu sau khi bổ sung các giọt đầu tiên của dung dịch axit và sau đó sự kết tủa được gia tăng dần. Hỗn hợp được cho để ở nhiệt độ trong phòng trong 96 giờ. Chất rắn màu trắng được lọc, rửa bằng dung dịch etanol/dietyl ete (tỷ lệ 1:1) và sau đó bằng dietyl ete để thu 7,5mg muối được nêu ở phần đề mục này sau khi làm khô dưới áp suất nitơ (60,1%).

Fig. 4 thể hiện mẫu bột nhiễu xạ tia X (PXRD-powder X-ray diffraction) cho muối fumarat. Vài đỉnh rất cao quan sát thấy như vậy xác nhận độ kết tinh của muối này. Các gốc XRPD và các cường độ tương đối được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2

Góc nhiễu xạ (2θ)	Trị số d (Å)	Cường độ tương đối (%)
19,65	4,51	7,1
21,71	4,09	97,6
24,10	3,69	29,2

Fig. 5 tương ứng với phổ $^1\text{H-NMR}$ của muối fumarat. Hình vẽ này thể hiện rõ tỷ lệ hóa học lượng pháp của bazơ tự do/axit fumaric là 1:1, như được suy ra từ sự so sánh giữa các trị số nguyên của các proton tương ứng với phân tử axit fumaric và của proton đơn của gốc dihydroquinolinyll của cấu trúc ban đầu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,32 - 1,41 (m, 4H), 1,67 - 1,78 (m, 4H), 1,88 - 1,94 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,42 - 2,47 (m, 2H), 2,54 - 2,59 (m, 1H), 2,74 -

2,80 (m, 2H), 3,91 - 3,94 (m, 4H), 3,98 - 4,13 (m, 2H), 4,64 - 4,72 (m, 1H), 5,17 (t, 1H), 6,46 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,90 - 6,95 (m, 2H), 6,95 - 6,99 (m, 2H), 7,03 - 7,09 (m, 3H), 7,25 (br.s., 1H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,11 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 10,36 (br.s., 1H).

Fig. 6 thể hiện quá trình phân tích DSC cho muối fumarat cho thấy chỉ đường cong thu nhiệt mạnh với giá trị cực đại ở nhiệt độ 134°C, chỉ báo có khả năng dung hợp/phân ly muối. Điều này cho biết rằng dưới nhiệt độ 134°C, mẫu không chuyển hóa thành bất kỳ dạng đa hình khác và không trải qua bất kỳ sự phân ly nào, xác nhận rằng như vậy nó có tính bền vững cao.

Fig. 7 thể hiện quá trình phân tích TG cho muối fumarat. Không thấy có sự thay đổi đáng kể nào cho đến nhiệt độ 140°C, ở đó muối phân ly.

Các dạng điều chế sau đây được gọi là các chế phẩm (phối chế):

Ví dụ chế phẩm 1

Ví dụ phối chế 1 (chế phẩm để hít bằng DPI)

Thành phần	Lượng
<i>trans</i> -4-[{3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}metyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(metyl)-amino] xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat (được micron hóa)	15mg
Lactoza	3000mg

Ví dụ phối chế 2 (chế phẩm để hít bằng DPI)

Thành phần	Lượng
<i>trans</i> -4-[{3-[6-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}metyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl]propyl}(metyl)amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat (được micron hóa)	15mg
Lactoza	3000mg

Ví dụ phối chế 3 (chế phẩm dùng cho MDI)

Thành phần	Lượng
<i>trans</i> -4-[{3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}metyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(metyl)-amino] xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat (được micron hóa)	10g
1,1,1,2,3,3,3-heptaflon-propan	Lượng vừa đủ đến 200ml

Ví dụ phối chế 4 (chế phẩm dùng cho MDI)

Thành phần	Lượng
<i>trans</i> -4-[{3-[6-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}metyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl]propyl}(metyl)amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat (được micron hóa)	10g
1,1,1,2,3,3,3-heptaflon-propan	Lượng vừa đủ đến 200ml

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối cộng tinh thể được dụng là muối được chọn từ:

trans-4-[{3-[5-({[(2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}metyl)-1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl}(metyl)amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat, và

trans-4-[{3-[6-({[(2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}metyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl]propyl}(metyl)-amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat,

hoặc solvat được dụng của chúng.

2. Được phẩm chứa một lượng điều trị hữu hiệu của muối theo điểm 1 và chất mang được dụng.

3. Được phẩm theo điểm 2, trong đó được phẩm này được bào chế để hít dưới dạng bột khô.

4. Được phẩm theo điểm 2 hoặc 3, trong đó được phẩm này còn chứa một lượng điều trị hữu hiệu của một hoặc nhiều thuốc điều trị khác.

5. Được phẩm theo điểm 4, trong đó thuốc điều trị khác được chọn từ:

- (a) corticosteroit hoặc glucocorticoit,
- (b) chất kháng histamin,
- (c) chất đối kháng thụ thể chemokin như maraviroc hoặc enfuvirtit,
- (e) chất đối kháng CRTH₂,
- (f) chất đối kháng thụ thể leukotrien,
- (g) chất ức chế JAK như tofacitinib hoặc INCB018424,
- (h) chất ức chế Syk như R-343,
- (i) chất ức chế phosphodiesteraza IV,
- (j) chất ức chế p38 như ARRY-797,
- (k) chất ức chế PKC như NVP-AEB071,
- (l) chất ức chế protein hoạt hóa 5-lipoxygenaza như veliflapon,

- (m) chất ức chế 5-lipoxygenaza,
- (n) chất đối kháng CYSLTR1,
- (o) chất đối kháng CYSLTR2,
- (p) chất đối kháng BLT1,
- (q) chất đối kháng BLT2,
- (r) chất đối kháng thromboxan A2 như ramatroban,
- (s) chất đối kháng thụ thể DP1 như laropiprant,
- (t) chất chủ vận thụ thể DP1 như BW-245C,
- (u) chất chủ vận thụ thể IP như RO-1138452,
- (v) kháng IgE như omalizumab,
- (w) kháng thể IL5 như mepolizumab,
- (x) chất ức chế sự hình thành leukotrien,
- (y) thuốc giảm sung huyết như ephedrin, levo-metamphetamin, naphazolin, oxymetazolin, phenylephrin, phenylpropanolamin, propylhexedrin, pseudoephedrin, synephrin hoặc tetrahydrozolin;
- (z) thuốc tiêu nhầy như axetylxystein, ambroxol, bromhexin, carboxistein, domiodol, eprazinon, erdostein, letostein, neltexin, sobrerol, stepronin hoặc tiopronin;
- (aa) thuốc chống ho như dextromethorphan,
- (bb) thuốc giảm đau như aspirin, paracetamol, rofecoxib, celecoxib, morphin, codein, oxycodon, hydrocodon, dihydromorphin hoặc flupirtin; và
- (cc) thuốc long đờm như antimony pentasulfua, guaiacolsulfonat, guaifenesin, kali iodua hoặc tyloxapol.

6. Hỗn hợp chứa muối theo điểm 1 và một hoặc nhiều thuốc điều trị khác như được nêu trong điểm 5.

Fig. 1

Mẫu bột nhiễu xạ tia X (PXRD) cho *trans*-4-[\{3-[5-(\{[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino\}metyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl\}(metyl)amino] xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat.

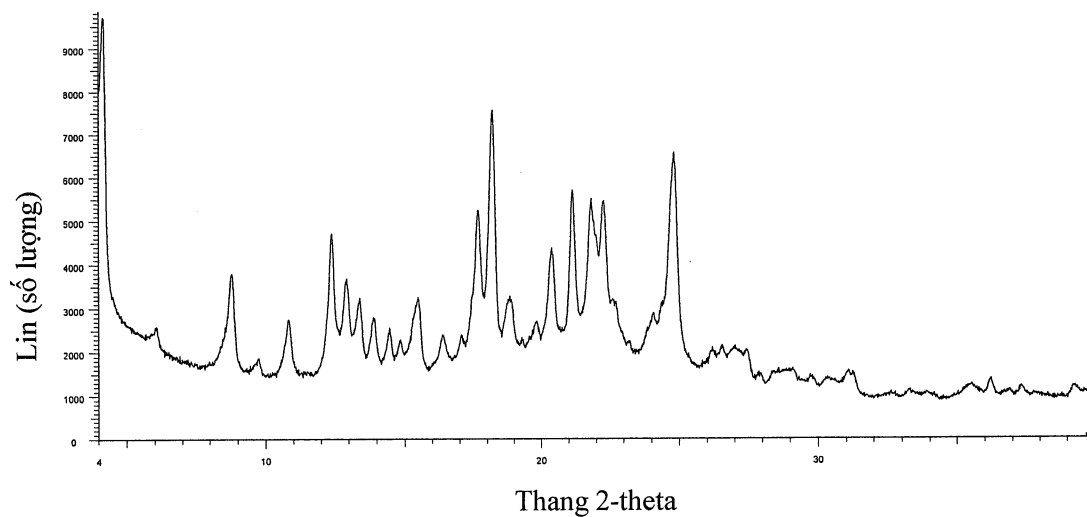


Fig. 2

^1H -NMR (500 MHz, MeOD – d₄) for *trans*-4-[(3-[5-([(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino)methyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl)(methylamino)] xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat

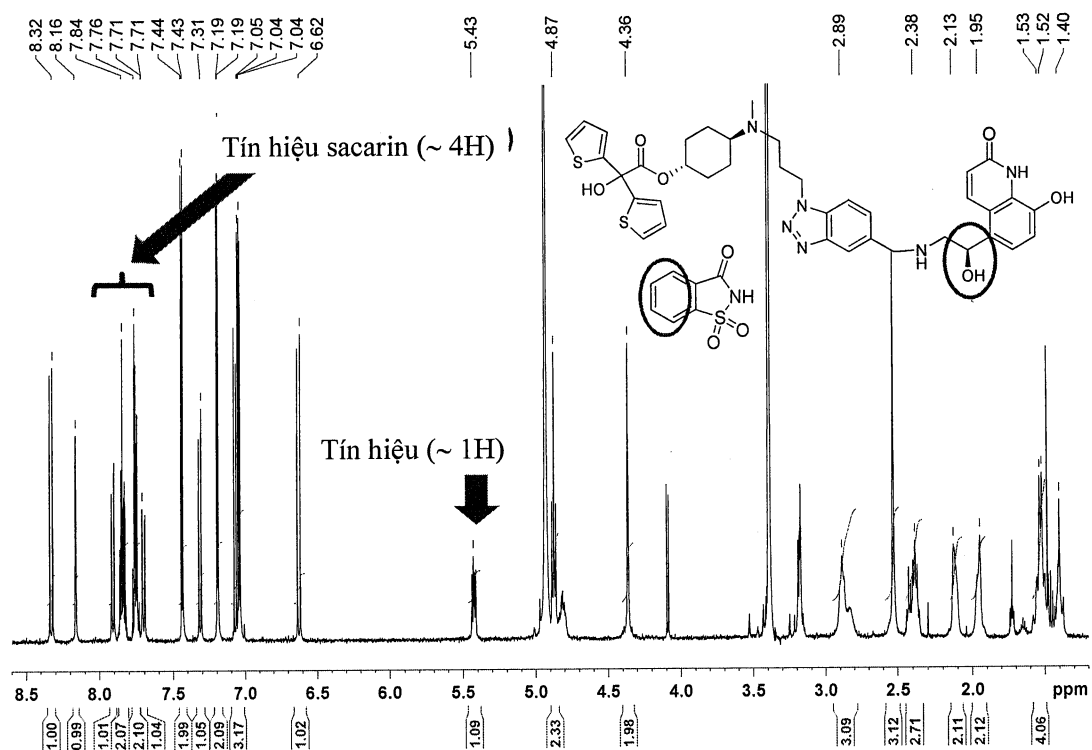


Fig. 3

Quá trình phân tích nhiệt trọng (TG) và phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của *trans*-4-[[3-[5-({[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}metyl)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl]propyl} (metyl)amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat sacarinat

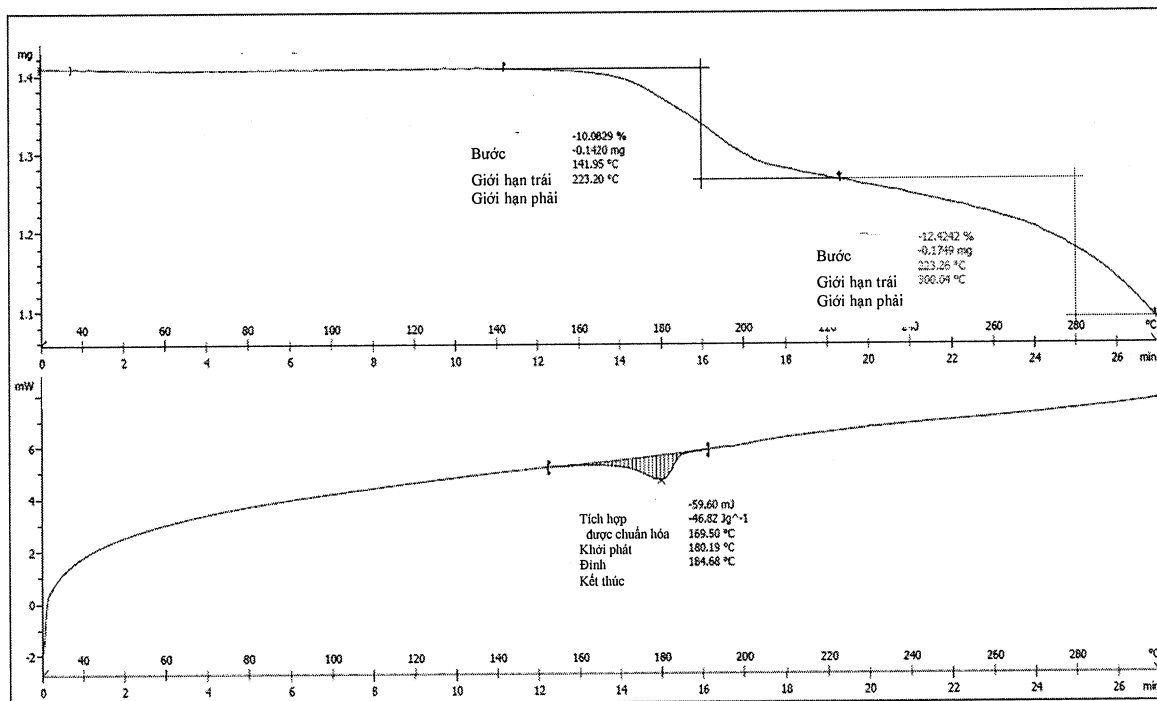


Fig. 4

Mẫu nhiễu xạ tia X (PXRD) cho *trans*-4-[{3-[6-({[(2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl]propyl}(methyl)-amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat

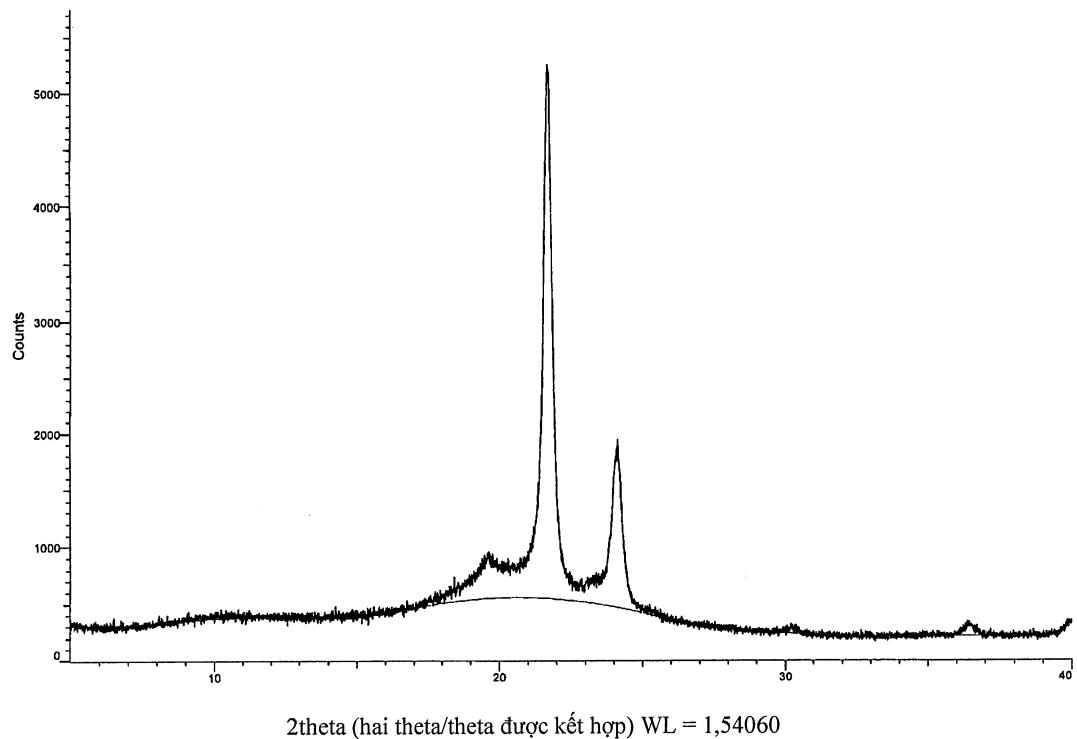


Fig. 5

Quang phổ ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) cho *trans*-4-[{3-[6-({[(2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}metyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl]propyl}(metyl)-amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat

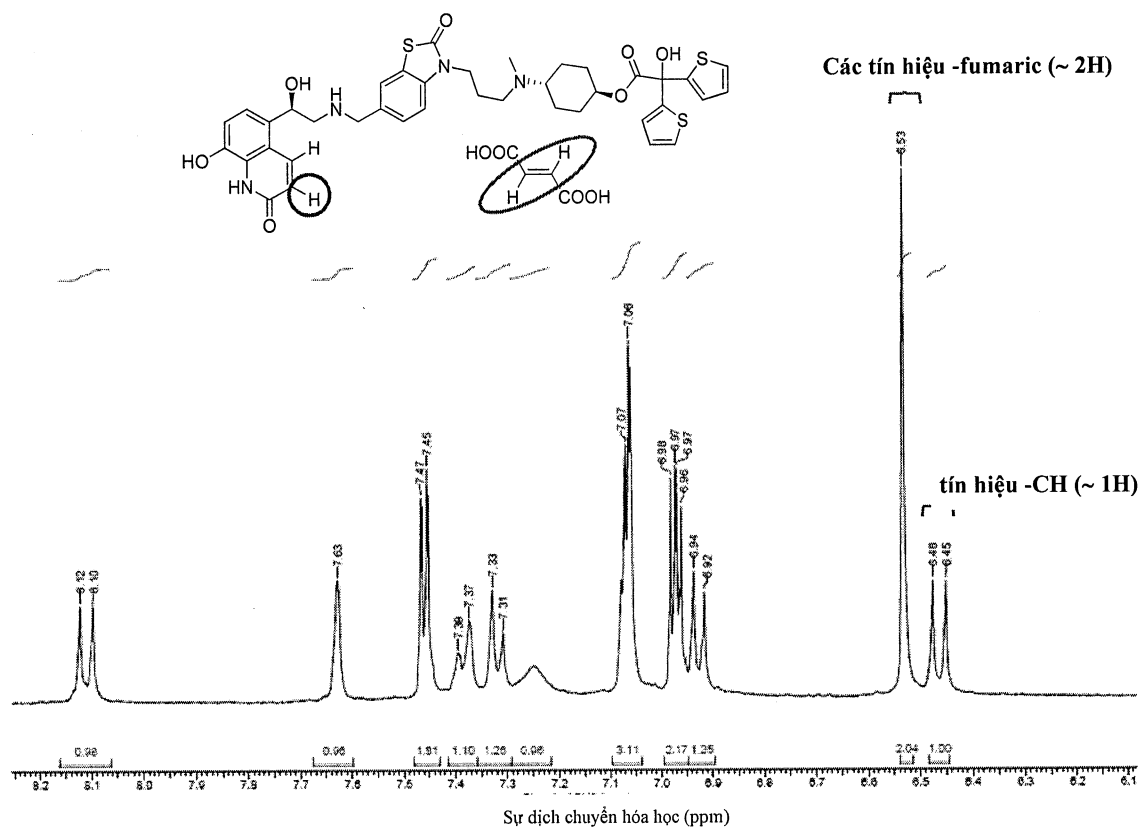


Fig. 6

Quá trình phân tích DSC cho *trans*-4-[{3-[6-({[(2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]amino}metyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl]propyl}(metyl)-amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat

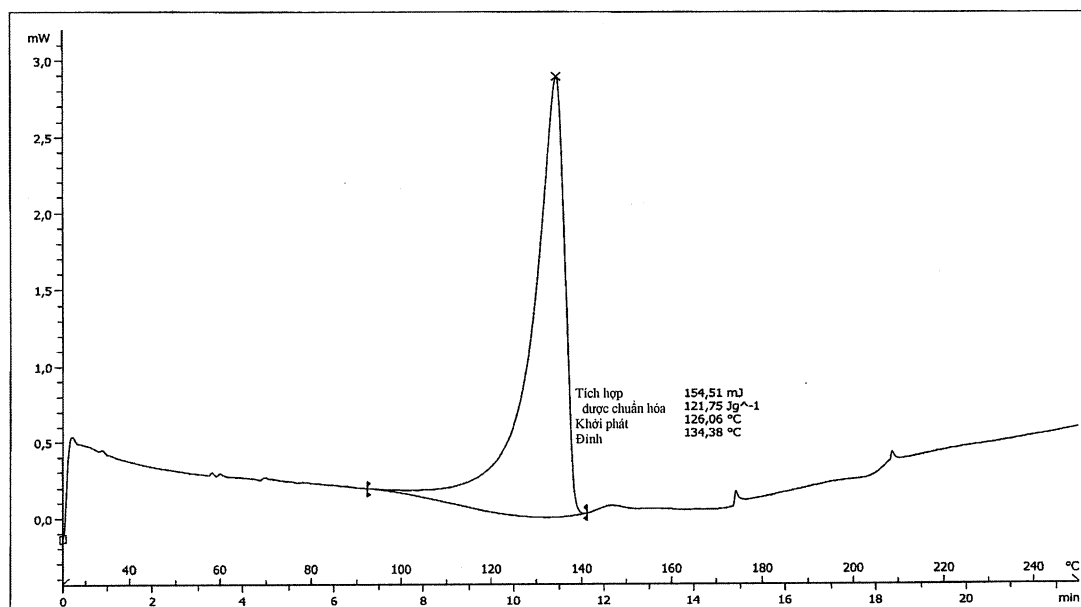


Fig. 7

Quá trình phân tích TG cho *trans*-4-[{3-[6-({[(2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl]amino}metyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl]propyl}(metyl)-amino]xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat fumarat

